

Neurologische Klinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

CHARAKTERISIERUNG DES ZEREBRALEN GLUKOSESTOFFWECHSELS BEI PATIENTEN MIT CLUSTERKOPFSCHMERZEN

Eine Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Katharina V. Rütter

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde

am 07.12.2006

bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin

am 24.01.2007

angenommen.

Widmung

Den besten Eltern aus tiefster Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	8
1.1	Klinik und Pathophysiologie der Kopfschmerzen	8
1.1.1	Primäre und sekundäre Kopfschmerzen	8
1.1.2	Clusterkopfschmerz	9
1.1.3	Differentialdiagnose	14
1.1.3.1	Migräne	15
1.1.3.2	Trigemino-autonome Cephalgie (TAC)	15
1.2	Schmerzverarbeitung	17
1.2.1	Schmerzverarbeitende Hirnareale	17
1.2.2	Schmerzhemmsysteme	19
1.2.3	Bildgebungsstudien bei Kopfschmerzen	19
2	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	22
3	Material und Methoden	23
3.1	Aufbau der Studie	23
3.1.1	Studienteilnehmer	23
3.1.1.1	Patienten mit Clusterkopfschmerz	23
3.1.1.2	Kontrollgruppe	24
3.1.2	Messung subjektiver Effekte	24
3.1.3	Studienablauf	24
3.2	Funktionelle Bildgebung	25
3.2.1	Positronen Emissions Tomographie	25
3.2.1.1	Physikalische Grundlagen	25
3.2.2	Substanzen	28
3.2.2.1	Mögliche Substanzen für PET-Messungen	28
3.2.2.2	FDG-PET	28
3.3	Durchführung des FDG-PET	30
3.3.1	Technische Daten	30
3.3.2	Strahlenschutz und Strahlenexposition	30
3.3.3	Ethikvotum	30
3.4	Datenauswertung	30

4	Ergebnisse	34
4.1	Klinische Schmerzselbstbeurteilung	34
4.2	Visuelle qualitative Beurteilung der PET-Datensätze	34
4.3	Vergleich des Glucosemetabolismus der „in bout“- gegenüber der „out of bout“-Phase bei Clusterkopfschmerzpatienten	34
4.3.1	Vergleich mit seitenkorrigierten Bildern (geflippt)	34
4.3.1.1	„In bout“-Phase > „out of bout“-Phase	34
4.3.1.2	„Out of bout“-Phase > „In bout“-Phase	37
4.4	Vergleich des Glucosematobilismus der Clusterkopfschmerzpatienten gegenüber dem Normalkollektiv	38
4.4.1	“In/out of bout”-Phase > Probanden	38
4.4.2	Probanden > „in/out of bout“-Phase	39
4.5	Korrelation des Glucosemetabolismus mit Erkrankungscharakteristika	42
4.5.1	Korrelation mit der Summe der „in bout“-Monate	42
4.5.1.1	Positive Korrelation Summe der „in bout“-Phasen in Monaten mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase	42
4.5.1.2	Negative Korrelationen der Summe der „in bout“-Phasen in Monaten mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase	43
4.5.2	Korrelation des Glucosemetabolismus mit der subjektiven Schmerzstärke (SES-Score)	44
5	Diskussion	47
5.1	Glucosemetabolismus der Clusterkopfschmerzpatienten „in bout“- versus „out of bout“	47
5.2	Clusterkopfschmerzpatienten gegenüber Normalkollektiv	54
5.3	Korrelationen des Glucosemetabolismus mit Erkrankungcharakteristika	55
5.3.1	Korrelationen des Glucosemetabolismus “in/out- of bout“-Phase mit der Summe der „in bout“-Phasen in Monaten	55
5.3.2	Korrelation mit dem affektiven SES-Score	55
5.4	Zusammenfassende Diskussion	55
6	Zusammenfassung	58
7	Anhang	59
8	Literaturverzeichnis	60
	Danksagung	75
	Lebenslauf	76

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- 3.1 (A) Detektorenanordnung in einem PET-Scanner
(B) Prinzipdarstellung der PET zugrunde liegenden Zerfalls- und Strahlenemissionsprozesse
- 3.2 Strukturformel des FDG
- 3.3 Unterschiedlicher Stoffwechsel von Glucose und FDG
- 4.1 Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten „in bout“ > „out of bout“
- 4.2 Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten „in bout“ > „out of bout“
- 4.3 Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten „out of bout“ > Normalkollektiv
- 4.4 Vergleich des FDG-Metabolismus des Normalkollektivs > „out of bout“ Patienten
- 4.5 Positive Korrelation der Summe der „in bout“ Phasen in Monaten mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“ Phase
- 4.6 Korrelation der „in bout“ PET-Signale im ipsilateralen Thalamus mit dem Logarithmus der Summe der „in bout“ Phasen.
- 4.7 Positive Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“ Phase.
- 4.8 Negative Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus der „out of bout“ Phase
- 4.9 Negative Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“ Phase im perigenualen ACC
- 5.1 Einteilung des cingulären Kortex in vier Regionen und Subregionen
- 5.2 Hypothetische zentrale Verschaltung der Schmerzinhibition
- 5.3 Schematische Darstellung der Komponenten des Schmerzes

TABELLENVERZEICHNIS

- 1.1 IHS Kriterien
- 1.2 IHS Kriterien des Clusterkopfschmerzes
- 1.3 Differentialdiagnose TAC
- 3.1 Patienten-Grunddaten
- 3.2 Klinische Eigenschaften der 12 Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz
- 4.1 Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten „in bout“ > „out of bout“
- 4.2 Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten „in bout“ > Normalkollektiv
- 4.3 Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten „out of bout“ > Normalkollektiv
- 4.4 Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten Normalkollektiv > „in bout“-Patienten
- 4.5 Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten Normalkollektiv > „out of bout“-Patienten
- 4.6 Positive Korrelation der Summe der „in bout“-Phasen in Monaten mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“ Phase
- 4.7 Negative Korrelation der Summe der „in bout“-Phasen in Monaten mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase
- 4.8 Positive Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase
- 4.9 Negative Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ACTH	Adreno-Corticotropes Hormon
ADS	Allgemeine Depressions-Skala
BA	Brodmann Areal
CPH	chronische paroxysmale Hemikranie
CRH	Corticotropin releasing hormone
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EPH	episodische paroxysmale Hemikranie
FDG	Flour-Desoxyglukose
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
FWHM	Full width at Half Maximum
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IC	Insulärer Kortex
IHS	International Headache Society
IL 2	Interleukin 2
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnet-Resonanz Tomographie
PAG	Periaquäduktales Grau
PCC	Posteriorer cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PH	paroxysmale Hemikranie
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
ROI	Region of interest
RVM	retroventromediale Medulla
s.c.	subcutan
S1	Primär somatosensorischer Kortex
S2	Sekundär somatosensorischer Kortex
SES	Schmerz-Empfindungs-Skala
SPM	Statistical Parametric Mapping
SUNCT	short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing
TAC	Trigemino-autonome Cephalgie
TSEP	Trigeminal somatosensorisch evozierte Potenziale
TSH	Thyroid-stimulierendes Hormon
VAS	Visuelle Analogskala

1 EINLEITUNG

1.1 KLINIK UND PATHOPHYSIOLOGIE DER KOPFSCHMERZEN

1.1.1 PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE KOPFSCHMERZEN

Kopfschmerz ist eine der weitverbreitetsten Erkrankungen in den westlichen Industrienationen. Diese Schmerzsyndrome können anhand Intensität, Lokalisation, Frequenz und Dauer verschiedenen Krankheitsentitäten zugeordnet werden. Entsprechend den Kriterien der International Headache Society (IHS) (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004) lassen sich die einzelnen Formen des Kopfschmerzes durch die Anamnese der klinischen Symptome differenzieren. Die Diagnose und die Annahme unterschiedlicher pathophysiologischer Grundlagen ermöglichen eine spezifische Therapie.

Nach ihrer Ätiologie werden Kopfschmerzen in primäre (idiopathische) und sekundäre (symptomatische) differenziert (*Tabelle 1.1*).

Tabelle 1.1: IHS Kriterien (abgeändert aus Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004)

Primäre Kopfschmerzen	Sekundäre Kopfschmerzen
Migräne <ul style="list-style-type: none"> • Migräne ohne Aura • Migräne mit Aura • Retinale Migräne • Komplizierte Migräne • Wahrscheinliche Migräne 	Kopfschmerzen durch Kopf- oder Nackentrauma
Spannungskopfschmerz <ul style="list-style-type: none"> • Infrequenter episodischer Spannungskopfschmerz • Frequenter episodischer Spannungskopfschmerz • Chronischer Spannungskopfschmerz • Wahrscheinlicher Spannungskopfschmerz 	Kopfschmerzen durch kraniale oder cervikale Gefäßstörungen
Cluster Kopfschmerz und andere TAC <ul style="list-style-type: none"> • Cluster Kopfschmerz <ul style="list-style-type: none"> • Episodisch • Chronisch • Paroxysmale Hemikranie <ul style="list-style-type: none"> • Episodisch • Chronisch • SUNCT • Wahrscheinliche TAC 	Kopfschmerzen durch nichtvaskuläre interkraniale Störungen
Andere primäre Kopfschmerzen	Kopfschmerzen durch Substanzen oder Entzug
	Kopfschmerzen durch Infektion
	Kopfschmerzen durch Störung der Homöostase

Zu der Gruppe der primären Kopfschmerzen gehören alle Kopfschmerzsyndrome mit einer zwar organischen Ursache, bei denen sich aber in der Regel keine Strukturläsionen im ZNS nachweisen lassen. Eine Untergruppe der primären Kopfschmerzen bilden die Trigemino-autonomen Kopfschmerzen (TAC). Diese Gruppe von primären Kopfschmerzen, zu denen der Clusterkopfschmerz, die paroxysmale Hemikranie und die „short lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing“ (SUNCT) zählen, zeigen sämtlich eine halbseitige Beteiligung des autonomen Systems im Bereich des N. trigeminus (Matharu et al. 2002b). Die vorliegende Studie konzentriert sich auf den Clusterkopfschmerz, der in 1.1.2 noch ausführlich beschrieben wird. Weitere Unterformen der primären Kopfschmerzen finden hier lediglich differentialdiagnostisch Berücksichtigung (siehe 1.1.3).

Sekundäre Kopfschmerzen zeigen strukturelle Läsionen und können z. B. durch Infektionen, Blutungen oder Neoplasien ausgelöst werden und das typische klinische Bild primärer Kopfschmerzen erzeugen.

1.1.2 CLUSTERKOPFSCHMERZ

Nomenklatur

Das Kopfschmerzbild der Clusterkopfschmerzen wurde früher auch als Bing-Horton-Syndrom, Erythroprosopalgie, Erythromelalgia, Hemicrania angioparalytica, neuralgische Migräne oder Horton'sche Neuralgie bezeichnet.

Epidemiologie

Die Prävalenz des Clusterkopfschmerzes liegt unter 1% (Russell 2004). Männer sind gegenüber Frauen im Verhältnis 3,5-7:1 überrepräsentiert (Bahra et al. 2002), auch wenn sich eine Nivellierung dieser Proportionen abzuzeichnen beginnt (Finkel 2003). Die Ursachen für diese Angleichung sind bisher jedoch unbekannt. Das typische Erkrankungsalter liegt jenseits des 20. Lebensjahres mit einem Gipfel für die Erstmanifestation zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Bei Frauen liegt das Krankheitseintrittsalter zumeist etwas höher. Im Gegensatz zur Migräne treten die Kopfschmerzen nicht gehäuft im Rahmen der Menses auf und verschwinden überdies oftmals während der Schwangerschaft. Bei Kindern und Jugendlichen wird der Clusterkopfschmerz nur in sehr seltenen Fällen diagnostiziert.

Genetik

Studien von Sjaastad et al. an monozygoten Zwillingen zeigen, dass 7% der Clusterkopfschmerzerkrankungen erblich bedingt/familienimmanent auftreten (Sjaastad et al. 1993). Für Verwandte ersten Grades besteht eine 14-fach erhöhte, bei Verwandten zweiten Grades eine zweifach höhere Wahrscheinlichkeit, an Clusterkopfschmerz zu erkranken. Leone et al. verzeichneten bei 20% der Patienten eine positive Familienanamnese (Leone et al. 1999). Diese Daten lassen somit eine genetische Komponente

des Clusterkopfschmerzes vermuten, wobei bislang weder Genlokus noch Vererbungsmodus bekannt sind.

Symptomatologie

Bei den meisten Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz treten jedes Jahr, vorwiegend im Frühjahr und im Herbst, ein bis zwei „in bout“-Phasen mit einer Dauer von einem bis zu drei Monaten auf. Bei den einzelnen Patienten ist häufig eine fast regelhafte Periodizität zu beobachten.

80-90% der Patienten leiden an einem episodischen Clusterkopfschmerz, der sich durch eine mindestens einwöchige „in bout“-Phase samt einer mindestens einmonatigen Remissionsphase definiert. Die Remissionsphasen verlaufen zeitlich sehr variabel – sie können zwischen Wochen bis hin zu 25 Jahren betragen. Bei den restlichen 10-20% der Patienten ist von einem chronischen Clusterkopfschmerz auszugehen, da sie entweder überhaupt keine oder kürzer als einen Monat andauernde Remissionsphasen erleben (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

Bei den meisten Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz treten jedes Jahr, vorwiegend im Frühjahr und im Herbst, ein bis zwei „in bout“-Phasen mit einer Dauer von einem bis zu drei Monaten auf. Bei den einzelnen Patienten ist häufig eine fast regelhafte Periodizität zu beobachten.

Die einzelnen Attacken dauern üblicherweise 30-90 Minuten an, insgesamt liegt die zeitliche Varianz zwischen 15 Minuten und drei Stunden. Der Attackenbeginn ist meist relativ plötzlich, ebenso das Attackenende. Meist verlaufen sie nahezu ausschließlich einseitig und wechseln nur in Ausnahmefällen die involvierte Seite bzw. bestehen beidseitig. Aus dem Wohlbefinden, vielfach dem Schlaf heraus, entstehen binnen zehn Minuten heftigste, vielfach als bohrend-stechend und qualvoll vernichtend geschilderte Schmerzen. Derartige Beschreibungen trugen dem Clusterkopfschmerz den Beinamen „suicide headache“ ein. Die Patienten beschreiben den Schmerz als ein „glühendes Messer, das in das Auge gestochen“, oder als einen „brennenden Dorn, der in die Schläfe gerammt“ werde. Zu 90% tritt der Schmerz initial in der Augenregion auf, um sich dann retroorbital, periorbital, im Bereich der Stirn und um die Schläfenregion auszubreiten. Ein Merkmal des Clusterkopfschmerzes ist die Assoziation mit cranialen autonomen Symptomen. Diese treten nur für die Dauer der Attacke auf und bestehen meist aus Rhinorrhö, Lakrimation, konjunktivaler Injektion, Ptosis und Miosis. In seltenen Fällen dauern Ptosis und Miosis auch während der „out of bout“-Phasen an. Während der Attacke verspüren die meisten Patienten starke Unruhe, laufen entweder auf und ab („pacing around“) oder führen mit dem Oberkörper rhythmische Bewegungen durch.

Die Attackenfrequenz variiert zwischen einem zweitägigem Rhythmus bis hin zu drei- bis achtmaligen Auftreten pro Tag. Häufig ereignen sie sich nachts und meist um dieselbe Uhrzeit. In der Literatur finden sich Hinweise auf Alkohol, Nitroglycerin, Training

und erhöhte Umgebungstemperaturen als Triggerfaktoren für eine akute Clusterkopfschmerzattacke (Aurora 2002).

Eine Übersicht der Definition des Clusterkopfschmerzes gemäß der IHS Kriterien listet die nachfolgende *Tabelle 1.2*.

Tabelle 1.2:

IHS Kriterien des Clusterkopfschmerzes (abgeändert aus Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004)

IHS Kriterien:

Diagnostische Kriterien des Clusterkopfschmerzes.

- A.** Mindestens 5 Attacken der Kriterien B-D
- B.** Starke oder sehr starke einseitige orbitale, supraorbitale und/oder temporale Schmerzen, der unbehandelt für 15-180 min andauert
- C.** Der Kopfschmerz ist begleitet von mindestens einem der folgenden Symptome
 - Ipsilaterale konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation
 - Ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe
 - Ipsilaterale Lidödeme
 - Ipsilaterales Stirn oder Gesichtschwitzen
 - Ipsilaterale Miose und/oder Ptose
 - Unruhe oder Erregung
- D.** Die Attacken haben eine Frequenz von 1/2d bis 8/d

Die Kopfschmerzen können nicht auf eine andere Krankheit zurückgeführt werden.

Pathogenese

Die Pathogenese des Clusterkopfschmerzes ließ sich bislang noch nicht eindeutig klären und bleibt somit aktueller Forschungsgegenstand. Die in unterschiedlichen Verfahren (Immunologie, Bildgebung, Endokrinologie) erhobenen zahlreichen Daten lassen ein multifaktorielles komplexes Geschehen vermuten. Eine lange international bevorzugte Hypothese sah den Ursprung des Clusterkopfschmerzes in einem entzündlichen aseptischen Prozess im Bereich des Sinus Cavernosus (Moskowitz 1988). Heute wird jedoch eher von einem komplexen Zusammenspiel von Hypothalamus, Parasympatikus und peripheren trigeminalen Schmerzbahnen ausgegangen. Hierfür spricht auch eine Studie von May et al. (May et al. 1999c), in der mittels PET und Magnetresonanztomographie (Magnetresonanztomographie) eine Dilatation der intrakraniellen Gefäße und PET Aktivierung im Bereich des Sinus Cavernosus beobachtet wurde. Diese Veränderungen waren sowohl bei Clusterkopfschmerzpatienten als auch bei experimentell induzierten Schmerzen im Bereich des ersten Trigeminusastes durch Capsaicin Injek-

tion nachweisbar. Somit können diese Gefäßbefunde nicht als spezifisch für den Clusterkopfschmerz angesehen werden, sondern es muss von einer sekundären Entstehung im Rahmen von trigeminalen Schmerzen ausgegangen werden. Allerdings findet sich in den aktuellen Theorien weiterhin keine befriedigende Erklärung für die Einseitigkeit des Schmerzes, seine Intensität, die Periodizität, die lokalen autonomen Symptome, den charakteristischen zirkadianen und zirkannualen Rhythmus der Attacken und das häufigere Auftreten bei Männern.

Verschiedene Studien über die hormonellen Unterschiede bei Patienten mit Clusterkopfschmerz lenkten die Aufmerksamkeit auf den Hypothalamus. So konnten May et al. anhand von PET-Studien eine besondere Aktivität des posterioren inferioren Hypothalamus nachweisen (May et al. 1999a). Die konkreten Zusammenhänge zwischen Hypothalamus, autonomen Nuclei und trigeminovaskulärem System liefern jedoch weiter Anlass zu vielen Fragen.

Hormonale Veränderungen

Bei Clusterkopfschmerzpatienten lassen sich Veränderungen der Konzentration von Plasma-Melatonin, Cortisol, Testosteron, Gonadotropinen sowie des Wachstumshormons und von Thyreotropin beobachten:

Melatonin wird nachts von der Epiphyse gebildet, getriggert durch einen Regelkreis, welcher über die Retina und den Hypothalamus verläuft. Tagsüber ist der Melatoninspiegel niedrig, während er bei Dunkelheit ansteigt. Bei Clusterkopfschmerzpatienten hingegen ist der nächtliche Melatoninspiegel signifikant reduziert (Ekbohm 1995). Diese Reduktion lässt sich weder durch die größere Lichtzufuhr während der nächtlichen Attacken noch durch den schmerzhaften Stress ausreichend erklären. Ekbohm deutete diese Beobachtung als eine Störung in der autonomen Regulation des Hypothalamus. Somit wäre die Regulation des Melatoninspiegels ein denkbarer therapeutischer Ansatz zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes (Leone et al. 1995).

Cortisol wird – gesteuert durch das in der Adenohypophyse produzierte ACTH – in der Nebennierenrinde produziert. Das im Hypothalamus produzierte Corticotropin releasing hormone (CRH) wiederum regelt Produktion und Freisetzung von ACTH. Waldenlind et al. verzeichneten im Verlauf der Clusterkopfschmerzattacken eine signifikante Steigerung der 24-h Cortisolproduktion, also eine Hyperaktivität der Hypothalamus-Adenohypophyse-Nebennieren-Achse (Waldenlind et al. 1987). Als ursächlich galt hierfür zunächst Schmerz induzierter Stress. Chazot et al. konnten jedoch nachweisen, dass – im Gegensatz zu Clusterkopfschmerzpatienten – bei gesunden Probanden der Cortisolspiegel proportional zum Schmerzreiz anstieg, was eine (teilweise) Unabhängigkeit der Hyperaktivität von den Clusterkopfschmerzattacken belegt. Sie deuteten diese Hyperaktivität als durch eine Störung der serotonergen, noradrenergen und cholinergen Inputs verursacht, welche die Hypothalamus-Adenohypophyse-Nebennieren-Achse regulieren (Chazot et al. 1984) .

Weitere Veränderungen bei Clusterkopfschmerzpatienten ließen sich zudem in LH, FSH-, Prolaktin-, Wachstumshormon- und TSH-Spiegeln beobachten. Vor allem die zirkadianen Veränderungen der Hormonspiegel ließen eine hypothalamische Beteiligung bei diesem Syndrom vermuten (May et al. 2003). Die genaue Beziehung zwischen Hypothalamus, neuroendokrinen Veränderungen und dem Clusterkopfschmerz gilt es noch zu klären.

Möglicherweise sind hierbei die Beobachtungen Empls et al. bedeutsam, welche eine signifikante Steigerung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen feststellten (Empl et al. 2003). IL2 kann den Hypothalamus aktivieren und so Corticotropin freisetzen, was den erhöhten Cortisolspiegel und die Aktivierung des Hypothalamus erklären könnte.

Elektrophysiologie

Van Vliet et al. konnten nachweisen, dass bei Clusterkopfschmerzpatienten die trigeminal somatosensorisch evozierten Potentiale (TSEP) verändert sind. Sie stellten eine Abnormalität in der afferenten trigeminalen Bahn fest, die vor allem während der Schmerzphase auf der betroffenen Seite auftritt und wahrscheinlich ihre Ursache in höheren zerebralen Regionen hat (van Vliet et al. 2003).

Therapie

Die Behandlung des Clusterkopfschmerzes erweist sich sowohl in der Akuttherapie als auch in der Praxis als außerordentlich schwierig. Medikamente der Akuttherapie verkürzen die Attacken, Therapeutika zur Prophylaxe sollen weitere Attacken während einer Schmerzphase verhindern. Die meisten Medikamente führen allerdings erst nach Tagen oder Wochen zu einer wirkungsvollen Suppression der Attacken.

Zur Behandlung der akuten Attacke werden Inhalation 100%igen Sauerstoffs über 15 Minuten und/oder subkutane (s.c.) Applikation von Triptanen (5-Hydroxytryptamin 1B/D-Agonisten) eingesetzt (May et al. 2003). Die parenterale Verabreichungsform (s.c.) von Sumatriptan ist aufgrund ihres schnelleren Wirkeintritts der oralen Applikation überlegen (Diener 2001).

In der Prophylaxe der Clusterkopfschmerzphasen finden Verapamil, Lithium, Methysergid und Cortisol Anwendung (Dodick et al. 2000).

Verapamil eignet sich vor allem für die Prophylaxe des episodischen Clusterkopfschmerzes, kann aber auch beim chronischen Clusterkopfschmerz eingesetzt werden (Leone et al. 2000).

Als sehr effizient und unter den Präventivmedikamenten am schnellsten wirksam gelten die Corticosteroide. Sie sind jedoch mit etlichen Nebenwirkungen behaftet. Die Corticosteroid-Therapie sollte über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen erfolgen. Nachteilig ist das häufige Wiederauftreten von Attacken nach Beenden der Cortisolmedikation.

Bei oraler oder rektaler Verabreichung ca. eine Stunde vor der üblichen Attackezeit können auch Ergotamine die Attacken abmildern und somit prophylaktisch eingesetzt werden.

Neuere Untersuchungen lassen vermuten, dass Valproat, Topiramate, Gabapentin, Naratriptan, die lokale Applikation von Civamid oder Occipitalisblockaden mit Lokalanästhetika und zusätzlicher lokaler Cortisonapplikation effektiv gegen Clusterkopfschmerz wirken können (Capobianco et al. 2006). Zur Bestätigung dieser Hypothese bedürfte es jedoch noch umfangreicherer Placebo-kontrollierter Studien. Ebenfalls neu ist der therapeutische Ansatz, den bereits nachgewiesenen verminderten Melatoninspiegel von Clusterkopfschmerzpatienten mittels Melatonin-Gabe zu regulieren. Eine Doppelblind-Studie von Leone et al. belegt hierfür einen mäßigen therapeutischen Effekt (Leone et al. 1996).

Neben den medikamentösen Therapieansätzen bietet die Tiefenhirnstimulation bei Clusterkopfschmerzpatienten eine erste operative Therapiemöglichkeit, die allerdings nur bei streng selektionierten Patienten Anwendung finden sollte (Leone et al. 2001). Zwecks Prävention stimulierten Leone et al. (Leone et al. 2001) mit Elektroden den inferior-posterioren Teil des Hypothalamus schwer betroffener, therapieresistenter Patienten und behandelten durch diesen Eingriff bislang 20 chronisch erkrankte Patienten (Leone et al. 2005, May et al. 2006). Da der Stimulator ohne die Kenntnis des Patienten ein- bzw. abgeschaltet wurde, ließ sich die sichere Effektivität nachweisen. Ein Placeboeffekt erscheint somit unwahrscheinlich. Die Methode ist reversibel und wird gut toleriert, relevante Nebeneffekte wurden von der Arbeitsgruppe bislang nicht berichtet. Der Einsatz dieses neuen Therapieansatzes durch eine weitere Arbeitsgruppe führte jedoch zu einem perioperativen Todesfall durch eine intrazerebrale Blutung (Schönen et al. 2005). Hinsichtlich des Mechanismus der hypothalamischen Tiefenhirnstimulation zeigte eine kürzlich erschienene PET-Studie eine stimulatorbedingte Aktivierung im Hypothalamus sowie eine Modulation der Gehirnaktivität in multiplen schmerzverarbeitenden Hirnregionen. In Hirnstrukturen, welche zum deszendierenden Schmerz-inhibitionsnetzwerk gezählt werden, zeigte sich demgegenüber keine stimulatorbedingte Aktivitätsänderung. Es kann somit kein unspezifischer antinoczeptiver Mechanismus angenommen werden, sondern es muss von einer komplexen Interaktion des Stimulators mit der clusterkopfschmerzinduzierten Aktivierung des Schmerznetzwerkes ausgegangen werden (May et al. 2006). Kürzlich wurde auch der erste deutsche Patient erfolgreich durch eine hypothalamische Tiefenhirnstimulation behandelt (Rasche et al. 2006). Für eine gesicherte positive Bewertung fehlen jedoch noch Langzeiterfahrungen.

1.1.3 DIFFERENTIALDIAGNOSE

Clusterkopfschmerzen müssen differentialdiagnostisch gegen andere primäre und sekundäre Kopfschmerzen abgegrenzt werden. Dies gilt vor allem für die Migräne und

andere TAC-Formen, die ebenfalls unilateral auftreten und autonome Symptome hervorrufen können.

1.1.3.1 MIGRÄNE

Die Migräne beginnt in der Regel zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr und betrifft 6-8% der Männer und 15-20% der Frauen in den Industrieländern. Bei 15% aller Fälle treten Aurasymptome auf (Russell et al. 1993).

Klinisch kommt es bei der Migräne zu einem pulsierend-pochenden, zum Teil stechenden Kopfschmerz von mittelstarker bis starker Intensität. Dieser ist in zwei Dritteln der Fälle unilateral, ansonsten holocephal lokalisiert. Der Schmerz beginnt häufig im Nacken oder okzipital, um schließlich über die Parietalregion in die Stirn, die Schläfen und die Augenregion auszustrahlen. Im Gegensatz zu den Clusterkopfschmerzpatienten suchen Migränepatienten während der Attacken einen ruhigen dunklen Raum auf und vermeiden jegliche körperliche Aktivität. Vegetative Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit/Erbrechen und/oder Phono- und Photophobie können begleitend auftreten. Die Schmerzen beginnen häufig in den frühen Morgenstunden und dauern mit vier bis 72 Stunden erheblich länger an als Clusterkopfschmerzattacken. Bei der Migräne mit Aura kommt es vor oder mit dem Beginn der Kopfschmerzen zu Begleitsymptomen. Darunter fallen die Wahrnehmung von Lichtblitzen, Fortifikationen oder Flimmerphänomene bis hin zu Hypästhesien, Hemiparesen und Sprach-/Sprechstörungen.

1.1.3.2 TRIGEMINO-AUTONOME CEPHALGIE (TAC)

Schwieriger gestaltet sich die differentialdiagnostische Abgrenzung des Clusterkopfschmerzes gegenüber den anderen Unterformen der TAC. Die Gruppe der TAC charakterisiert sich durch einen unilateralen Schmerz, der zusammen mit prominenten ipsilateralen autonomen Symptomen auftritt. Unterformen sind die paroxysmale Hemikranie, die chronisch oder episodisch auftreten kann (CPH; EPH), die SUNCT und der Clusterkopfschmerz. Von manchen Autoren wird auch die Hemicrania continua zu den TAC gezählt. Eine sorgfältige Anamnese mit Angaben über Attackendauer und Frequenz kann bei der Identifikation hilfreich sein, wie die nachfolgende *Tabelle 1.3* verdeutlicht.

Im Vergleich zum Clusterkopfschmerz charakterisiert die *paroxysmale Hemikranie (PH)* ein einseitiger und kürzer andauernder (ca. fünf bis 20 Min.) Kopfschmerz, welchen die Patienten als stechend-pulsierend und von mittlerer bis starker Intensität beschreiben. Die Attacken sind zumeist temporofrontal lokalisiert und treten plötzlich und in vielen Fällen diffus fünf bis 20 mal pro Tag (evtl. auch nachts) auf (Russell 1984). Die Attackenfrequenz liegt somit deutlich höher als beim Clusterkopfschmerz. Die paroxysmale Hemikranie kann sowohl in episodischer als auch in chronischer Form auftreten, wobei sich nur bei ersterer Remissionsphasen beobachten lassen. Wie beim Clusterkopfschmerz geht die PH mit mindestens einem vegetativen Symptom z. B. Lakrimation, Rhinorrhö, Ptose oder Lidödem

Tabelle 1.3:
Differentialdiagnose TAC [modifiziert nach T. Sprenger]

Trigemino-autonome Cephalgien				
	Cluster	PH	SUNCT	Trigeminusneuralgie
Dauer	15 - 180 min.	2 - 30 min.	5 - 250 sek.	Sekunden
Frequenz	1 - 8/ d	5 - 15/ d	3 - 200/ d	bis >200/ d
Lokalisation	orbital, temporal			V 2,3,1
Charakteristik	autonome Begleiterscheinungen			mimischer Spasmus
Therapie	Sauerstoff	Indometacin	Antikonvulsiva?	Carbamazepin

einher. Die meisten Attacken werden spontan ausgelöst, entstehen jedoch zu 10% durch mechanische Reize, z. B. Kopfbeugen oder -rotieren. Im Gegensatz zum Clusterkopfschmerz sind Frauen im Verhältnis zu Männern mit 15:1 deutlich überrepräsentiert, das typische Erkrankungsalter liegt zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr. Anders als der Clusterkopfschmerz lässt sich die PH jedoch durch nichtsteroidale Antirheumatika, insbesondere Indomethacin, innerhalb weniger Tage zum Abklingen bringen.

Das *SUNCT-Syndrom* unterscheidet sich von den anderen TAC durch sehr kurze und regelmäßig auftretende Attacken. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (2:1). Das Erkrankungsalter liegt zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr. Der Schmerz ist überwiegend orbital oder periorbital lokalisiert, besitzt einen dem Clusterkopfschmerz ähnlichen Charakter und dieselben begleitenden autonomen Symptome. Differentialdiagnostisch können die mit fünf bis 250 Sekunden extrem kurze Dauer der Attacken (Pareja et al. 1997), die Attackenfrequenz zwischen einem Mal täglich bis 30 Mal stündlich und die Tageszeit der Attacken, nämlich vor- und nachmittags, herangezogen werden. Ähnlich dem Clusterkopfschmerz dauert diese symptomatische Periode von einigen Tagen bis zu einigen Monaten und tritt ein- bis zweimal pro Jahr auf. Remissionen halten typischerweise für einige Monate an. Die Attacken können ähnlich der Trigeminusneuralgie durch Reizung (Waschen, Rasieren, Kauen, Sprechen oder Husten) bestimmter Triggerzonen im Bereich des Versorgungsgebietes des N. trigeminus ausgelöst werden.

1.2 SCHMERZVERARBEITUNG

1.2.1 SCHMERZVERARBEITENDE HIRNAREALE

Der Einsatz bildgebender Verfahren ermöglichte es, bei experimentellen somatischen und viszerale Schmerzreizen ein spezifisch aktiviertes zentrales Netzwerk zu erarbeiten. Hierin werden Mittel-, Zwischen- und Endhirn einbezogen. Im Folgenden soll ein Überblick über die am häufigsten gefundenen Hirnstrukturen gegeben werden (Derbyshire 1999).

Der *primär somatosensorische Kortex (S1)* hat Bedeutung für die Verarbeitung der sensorisch-diskriminativen Anteile des Schmerzerlebens (Willoch et al. 2003). Mit Lokalisation im Gyrus postcentralis besitzt dieser Teil des Großhirns die Fähigkeit, die Reizintensität zu bestimmen und diese somatotopisch zuzuordnen (Jones et al. 1970). Wie im motorischen Kortex sind auch im Gyrus postcentralis einzelne Körperteile somatotopisch repräsentiert. Läsionen im Bereich des primär somatosensorischen Kortex führen zu einem Verlust der genauen räumlichen Wahrnehmung gegenüber äußeren Reizen (Ploner et al. 1999). Insbesondere die Fähigkeit zur Lokalisation und Intensitätsabstufung von Reizen ist somit beeinträchtigt (sensorisch-diskriminativ), nicht allerdings die subjektiv-affektive Schmerzempfindung.

Der *sekundär somatosensorische Kortex (S2)* ist dorsal des Gyrus postcentralis lokalisiert (Area 5 und 7). Thalamokortikale Bahnen aus dem Nucleus ventralis lateralis und aus dem primär somatosensorischen Kortex projizieren bilateral auf S2. Zudem bestehen vielfältige Verbindungen zwischen dem sekundären somatosensorischen Kortex und dem limbischen System, speziell dem Gyrus cinguli anterior.

Bezüglich der Schmerzverarbeitung lässt sich der *insuläre Kortex (IC)* unterteilen in eine affektive Komponente mit vegetativen Begleitreaktionen sowie eine sensorische Komponente. Die affektive Verarbeitung wird dem anterior-ventral gelegenen Anteil des IC zugeordnet, da zahlreiche Fasern in Richtung der Strukturen sowohl des limbischen Systems (Amygdala, anteriorer cingulärer Kortex) als auch des autonomen Systems verlaufen (Hudson 2000). Der posterior-dorsal gelegene Anteil des IC erhält Fasern von lateralen Kerngebieten des Thalamus und weist Verbindungen zu sensorischen Arealen (S1, S2) und prämotorischen Arealen (BA6) auf (Yamasaki et al. 2000). Läsionen des IC rufen das Syndrom „asymbolia for pain“ hervor. Patienten mit diesem Syndrom können Schmerzreize als schmerzvoll empfinden und eine Differenzierung von scharf und spitz vollziehen, jedoch nicht angemessen emotional darauf reagieren (Berthier et al. 1988). Der insuläre Kortex integriert die sensorischen, affektiven und kognitiven Komponenten der Schmerzverarbeitung, die für eine regelrechte, angemessene Schmerzantwort erforderlich sind (Peyron et al. 2000).

Auch der *anteriore cinguläre Kortex (ACC)* ist an der Prozessierung und Integration sensorischer, motorischer, kognitiver und emotionaler Informationen beteiligt. Diese Hirnstruktur kann andere Hirnregionen in ihren kognitiven, motorischen, endokrinen und viszerale Funktionen beeinflussen (Bush et al. 2000). Die präfrontale Loboto-

mie, eine Schädigung der Verbindungen des ACC zum frontalen Cortex, reduziert typischerweise die Stärke der emotionalen Reaktion auf den Schmerz, ohne jedoch die Schmerzschwelle zu verändern (Kandel et al. 2002). Eine hypnotische Erhöhung bzw. Senkung des Schmerzgrades bewirkt gleichgerichtete Veränderungen in der durch PET erfassten zerebralen Aktivität des ACC (Rainville et al. 1997).

Nahezu alle afferenten sensorischen Bahnen projizieren in den zu ihrem Ursprung kontralateralen *Thalamus*, welcher die Fähigkeit zu Integration, Koordination und Modulation besitzt. Die sehr komplexe Struktur des Thalamus lässt sich anatomisch in vier größere Bereiche einteilen: Nucleus anterior, Nucleus medialis, Nucleus ventralis und Nucleus posterior. Die bedeutendsten Kerne für die Prozessierung der nociceptiven Informationen sind die lateralen und medialen Nuclei. Die laterale Gruppe der Nuclei schließt den Nucleus medialis ventroposterior, den Nucleus lateralis ventroposterior, und den Nucleus posterior ein (Kandel et al. 2000). Diese Nuclei erhalten durch den Tractus spinothalamicus die nociceptiven Informationen, welche sie an den somatosensorischen Kortex (S1 und S2) weitervermitteln. Die somatotopische Gliederung des Thalamus erlaubt hier eine genaue Punkt-zu-Punkt-Anordnung der entsprechenden Körperimpulse. Der laterale Thalamus leitet also hauptsächlich Informationen über die Lokalisation der Schmerzregionen weiter. Die Gruppe der medialen Nuclei des Thalamus umfasst den Nucleus medialis und den intralaminaren Komplex. Über diese Anteile erfolgt eine eher unspezifische Verteilung der nociceptiven Signale in limbische Areale. Verletzungen des Thalamus können starken Schmerz („Zentraler Schmerz“) auslösen. So kann ein Infarkt im ventroposterolateralen Thalamus das Thalamus-(Dejerine-Roussy)-Syndrom verursachen (Head et al. 1911), bei dem Patienten Spontanschmerzen verspüren und zusätzlich durch Schmerzreize, die unter Normalbedingungen nur unterschwellig wahrgenommen würden, über plötzlich brennende Schmerzen und andere Dysästhesien (abnormale Sensationen) klagen.

Das *periaquaeduktale Grau* (PAG) erhält direkte nociceptive Signale von aufsteigenden spinalen Verbindungen, die an den Thalamus, den Hypothalamus und in das limbische System (ACC) weitergeleitet werden und eine Abwehrreaktion hervorrufen (Hadjipavlou et al. 2006). Unbekannte und im Ausmaß nicht abschätzbare Schmerzreize aktivieren das PAG ebenso wie mit Todes- oder Erstickungsangst verbundene Schmerzzustände, wie z. B. Angina pectoris (Rosen et al. 1994). Dabei korreliert die Aktivierung mit dem Ausmaß der subjektiv erlebten Intensität des Schmerzreizes (Tölle et al. 1999). Das PAG stellt einen integralen Bestandteil des deszendierenden Schmerzhemmsystems dar. Aktivierungen in dieser Struktur charakterisieren die Aktivierung des Schmerzhemmsystems mit dem Ziel der Modulation und Inhibition nociceptiv afferenter Signale.

Dem *präfrontalen Kortex* (PFC) wird die Evaluation und Prozessierung der kognitiven Dimension des Schmerzerlebens zugesprochen. Allein schon aufgrund der zytoarchitektonischen Komplexität und Heterogenität dieser anatomisch sehr großen Region sowie der weit gespannten Konnektivität mit nahezu allen Hirnregionen sind eindeuti-

ge Funktionszuordnungen schwer möglich. Zudem besteht eine enge Verschaltung mit dem funktionell ebenfalls sehr heterogenen cingulären Kortex.

1.2.2 SCHMERZHEMMSYSTEME

Die Schmerzwahrnehmung ist in mehrfacher Hinsicht beeinflussbar, wobei das körpereigene Opioidsystem nach heutigem Wissen den Schmerz am wirksamsten hemmt. Opioidrezeptoren befinden sich auf allen Ebenen schmerzverarbeitender Hirnregionen. Opiate wirken auf mindestens vier Opiatrezeptor-Untertypen (μ , κ , λ , Nociceptin) ein, wobei den μ -Rezeptoren die höchste analgetische Wirkung zugesprochen wird (Schmidt 2001). Diese Rezeptoren können entweder durch endogene Opioidpeptide, z. B. Enkephaline, β -Endorphine oder Dynorphine, oder exogen durch Morphin erregt werden. Die μ -Rezeptoren finden sich hochkonzentriert im PAG, im Thalamus, in der ventralen Medulla und dem Hinterhorn des Rückenmarks. All diese Strukturen besitzen eine zentrale Funktion in der Schmerzregulation.

Durch Elektrostimulation des PAG lässt sich Analgesie erreichen (Reynolds 1969). Die lokale Ausschüttung μ -selektiver endogener Opiate führt über eine Entkopplung von GABAerg-inhibierten Projektionsneuronen zu einer Inhibierung von „off“-Zellen in Kerngebieten der retroventromedialen Medulla (RVM) (Fields 1999). Kerne mit schmerzhemmendem Potential sind der Nucleus Raphe magnus und der benachbarte Nucleus paragigantocellularis der Formatio reticularis. Diese gehören zusammen mit dem PAG zum absteigenden inhibitorischen Bahnsystem (Fields 2000). Körper-eigene Mechanismen wie Stress sowie die elektrische Stimulation der entsprechenden Kerngebiete des Stammhirns aktivieren diese absteigenden inhibitorischen Nervenbahnen. Daher bewirkt die elektrische Reizung des PAG eine tiefe Analgesie bei vollem Bewusstsein (Baskin et al. 1986). Ferner steht das PAG vermutlich unter kortikaler Kontrolle des cingulofrontalen Kortex (Valet et al. 2004).

1.2.3 BILDGEBUNGSTUDIEN BEI KOPFSCHMERZEN

Die ersten Bildgebungsstudien bei Clusterkopfschmerzpatienten erfolgten mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT). Die Ergebnisse dieser semi-quantitativen Methode erwiesen sich allerdings als sehr heterogen (Norris et al. 1976, Henry et al. 1978, Nelson et al. 1980). Di Piero et al. untersuchten Clusterkopfschmerzpatienten außerhalb ihrer „in bout“-Phase mittels Drucktest mit kaltem Wasser. Eine ipsilaterale Stimulation verminderte bei ihnen im Vergleich zu einem Normalkollektiv den rCBF im Bereich des kontralateralen sensomotorischen Kortex signifikant, was die Autoren als eine Veränderung im Schmerzweiterleitungssystem deuteten (Di Piero et al. 1997). Die Tatsache, dass die Schmerzpatienten diese Veränderungen auch außerhalb der akuten Schmerzphase aufweisen, lässt eine Beteiligung zentraler Schmerzmechanismen bei der Pathogenese des Clusterkopfschmerzes vermuten.

Die erste PET-Studie mit vier Clusterkopfschmerzpatienten datiert auf das Jahr 1996 (Hsieh et al. 1996a). Trotz der geringen Fallzahl ließ sich eine Aktivitätssteigerung der nicht-dominanten Hemisphäre, besonders im ACC, beobachten. Diese Gebiete besitzen eine besondere Bedeutung in der affektiven Verarbeitung bei chronischen Schmerzsyndromen. Studien mit größeren Fallzahlen wiesen beim Vergleich akuter Clusterkopfschmerzattacken mit schmerzfreien Phasen eine Aktivierung des ipsilateralen Hypothalamus nach. May et al. lösten mit dem Einsatz von Nitroglycerin bei neun Patienten eine Kopfschmerzattacke aus, acht Clusterpatienten „out of bout“ dienten als Kontrollkollektiv. Das Team verzeichnete für erstere eine Aktivitätssteigerung des ipsilateralen inferioren Hypothalamus, des kontralateralen ventroposterioren Thalamus, des ACC, des frontalen Kortex (Area 10) und der bilateralen Insel. Die Autoren erachteten die Aktivierung des Hypothalamus als spezifisch für den Clusterkopfschmerz (May et al. 1998a). Bei „in bout“-Patienten ohne akute Attacke hingegen ließ sich diese Hypothalamus-Aktivierung ebenso wenig beobachten wie in der „out of bout“-Phase (May et al. 2000). Sprenger et al. bestätigten diese Ergebnisse durch Messungen während einer spontanen akuten Attacke (Sprenger et al. 2004a). Seitdem gelten die Studien, welchen Nitroglycerin als Attackenauslöser zugrundelag, als übertragbar auf spontane Attacken.

Hingegen ließ sich bei einem durch Injektion von Capsaicin in die Stirn ausgelösten experimentellen Schmerz die Aktivierung des Hypothalamus nicht reproduzieren (May et al. 1998b). Bei diesem Verfahren wurden die afferenten Fasern des N. ophthalmicus (1. Ast des N. trigeminus) gereizt, die bei den Clusterkopfschmerzattacken eine starke Aktivität zeigen (autonome Symptome).

Matharu et al. beschrieben einen Patienten, bei dem trotz kompletter chirurgischer Resektion der linken sensorischen Trigeminiwurzel Attacken auftraten (Matharu et al. 2002a). Die Hypothalamusaktivierung bei Clusterkopfschmerzpatienten besitzt daher im Schmerzverarbeitungsprozess eher eine permissive oder triggernde Funktion und beantwortet somit nicht lediglich die Reizung des ersten Trigeminiastes. Da der Hypothalamus den zirkadianen Rhythmus (Moore 1997) und den Schlaf-Wach-Rhythmus (Nitz et al. 1996) steuert, wird seine Beteiligung in der akuten Attacke als „primum movens“ diskutiert. Die Bedeutung der hypothalamischen Region wurde auch für andere TACs gezeigt (Sprenger et al. 2004b, Sprenger et al. 2005a).

Studien mit voxel-basierter Morphometrie sollten eine strukturelle Abnormalität bei Clusterkopfschmerzpatienten ausschließen. May et al. entdeckten bei den Patienten im Vergleich zum Normalkollektiv jedoch eine signifikante strukturelle Differenz in der Dichte der grauen Substanz in T1 gewichteten MRT-Bildern (May et al. 1999a). Diese bilaterale Differenz, charakterisiert durch eine Vergrößerung des Volumens, liegt rostral zum Aquaeductus mit Angrenzung an den dritten Ventrikel und ist bei Clusterkopfschmerzpatienten sowohl in der „in bout“- als auch „out of bout“-Phase gegenüber dem Normalkollektiv festzustellen. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier, wie in den

anderen PET-Aktivierungsstudien bei akuten Clusterkopfschmerzen, um den inferioren posterioren Hypothalamus. Weitere Veränderungen waren nicht feststellbar.

Ein PET-Vergleich von Migränepatienten während der akuten Attacke mit dem schmerzfreien Intervall ergab einen erhöhten CBF kontralateral zur Schmerzseite in der dorsalen Pons (Bahra et al. 2001). Diese Aktivität im Stammhirn dauerte auch nach Gabe von Sumatriptan und nach Verschwinden der Kopfschmerzen an, ließ sich aber nicht außerhalb der Attacken beobachten. Eine strukturelle Läsion des Hirnstammes der Migränepatienten konnte durch eine voxel-basierte Morphometrie-Studie ausgeschlossen werden (Matharu et al. 2003). Im Gegensatz zu den Migränepatienten kam es bei Clusterkopfschmerzpatienten während der akuten Attacke in den meisten Studien zu keiner auffälligen Stammhirnaktivierung gegenüber der schmerzfreien Phase. Wenngleich vielfach die Ähnlichkeit von Migräne und Clusterkopfschmerz betont wird, beide zudem mit Ergotamin und Sumatriptan akut behandelbar sind, belegen dennoch die Bildgebungsdaten eine unterschiedliche Entstehung der beiden Syndrome.

Zum SUNCT, einer der seltensten idiopathischen Kopfschmerzformen, liegen kaum Studien mit bildgebenden Verfahren vor. May et al. verglichen im MRT sechs Schmerzattacken eines SUNCT-Patienten mit der schmerzfreien Phase und stießen auf eine schmerzspezifische ipsilaterale inferior-posteriore Hypothalamusaktivierung (May et al. 1999b). Ähnliche Ergebnisse fanden Sprenger et al. (Sprenger et al. 2005b).

2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

In dieser Arbeit sollte die Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes untersucht werden. Mit bildgebenden Verfahren wurde gezeigt, dass während der Schmerzattacken bei TACs zerebrale Gebiete aktiviert werden, die zu zentralen Schmerzverarbeitungsnetzwerken gerechnet werden. Bei Clusterkopfschmerzen wurde außerdem eine Aktivierung des Hypothalamus gefunden. In der hier vorgelegten Hypothese wird daher von einer wesentlichen Rolle des Hypothalamus bei der Pathogenese des Clusterkopfschmerzes ausgegangen. Inwieweit Veränderungen im Stoffwechsel auf die akute Schmerzattacke beschränkt sind oder ob und in welchem Ausmaß die Veränderungen außerhalb der Schmerzattacke in der gesamten „in bout“ Phase vorhanden sind, ist unklar. Weiterhin bleibt fraglich, inwieweit die zentralen schmerzverarbeitenden Gebiete in der „out of bout“ Phase verändert sind.

Die Arbeit soll folgende Fragen beantworten:

- 1) inwieweit ein Netz von zerebralen Regionen der Schmerzverarbeitung während der „in bout“-Phase, aber außerhalb der akuten Schmerzen beteiligt ist.
- 2) ob derartige Veränderungen in der „out of bout“-Phase ebenfalls nachweisbar sind und welche zusätzlichen Veränderungen dann sichtbar werden und
- 3) inwieweit sich der Stoffwechsel der beiden Phasen („in bout“ und „out of bout“) gegenüber einem Normalkollektiv unterscheidet.

Für die Beantwortung dieser Fragen war es erforderlich, Patienten mit Clusterkopfschmerzen zu finden, die bereit waren, sich in beiden Phasen („in bout“ und „out of bout“) untersuchen zu lassen. Ein Normalkollektiv musste dann mit der Patientenpopulation verglichen werden. Die Fragestellung wurde mit Hilfe der Fluor-Desoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) bearbeitet. Glucose ist das Hauptsubstrat des Hirnmetabolismus. Daher ist FDG besonders geeignet, das Muster des Glucosemetabolismus zu messen und als Surrogatmarker krankhafte Veränderungen der synaptischen Aktivität zu entdecken. Im Vergleich zu den bisher durchgeführten $H_2^{15}O$ PET Studien werden im Rahmen des FDG-PET nicht Minuten, sondern Stundenfenster erfasst. Somit könnten tonische Veränderungen bei den Patienten nachgewiesen werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 AUFBAU DER STUDIE

Die grundlagenwissenschaftliche Studie bezweckte, den mit den unterschiedlichen Krankheitsphasen assoziierten Glukosemetabolismus von Clusterkopfschmerzpatienten mit den korrespondierenden Metabolismuswerten einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen.

3.1.1 STUDIENTEILNEHMER

3.1.1.1 PATIENTEN MIT CLUSTERKOPFSCHMERZ

An der Studie nahmen zwölf Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz teil.

Folgende Einschlusskriterien wurden für diese Studie definiert:

- Alter von 30 bis 65 Jahren,
- männliches Geschlecht,
- von einem Neurologen – nach den Richtlinien der Konferenz der International Headache Society – gestellte Diagnose eines episodischen Clusterkopfschmerzes,
- eine ansonsten unauffällige körperliche und neurologische Untersuchung und
- eine freiwillige schriftliche Einverständniserklärung aller Patienten zur Teilnahme an der Studie.

Die Patienten waren zwischen 33 und 60 Jahre alt (Mittelwert = 46.3 Jahre). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 17 Jahren. Sechs Patienten hatten rechtsseitige, sechs linksseitige Schmerzen. Die Länge der „bout“-Phasen betrug im Mittel 8,9 Wochen. Dabei erlebten die Patienten durchschnittlich 1,1 „in bout“-Phasen pro Jahr. *Tabelle 3.1* fasst die beschriebene Charakteristik der Patientenstichprobe zusammen. Bei allen Patienten wurde zusätzlich ein MRT durchgeführt. Ein Patient wurde von der Studie ausgeschlossen, da sich im MRT ein Hypophysentumor zeigte (vgl. *Tabelle 3.2*).

Tabelle 3.1:
Patienten-Grunddaten

	Mittelwert	(Min;Max)
Alter	46	(33;60)
Erkrankungsdauer (in Jahren)	17	(5;37)
Attackendauer (in Minuten)	108	(45;300)
Attackenhäufigkeit (pro Tag)	2,3	(1;4)
„in bout“-Häufigkeit (pro Jahr)	1,1	(0,5; 2)
„in bout“- Länge (in Wochen)	8,9	(8;20)

Tabelle 3.2: Klinische Eigenschaften der 12 Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz

Patient	Geschlecht	Alter	Betroffene Seite	Erkrankungsdauer (in Jahren)	Angriffsfrequenz (pro Tag)	Typische Angriffsdauer (in min)	Typische Dauer der „bout“-Periode (in Wochen)	Prophylaktische Medikation
1	m	34	Links	15	3	45-180	8-12	Verapamil
2	m	44	Links	20	2-3	60	5-6	Verapamil
3	m	52	Rechts	30	1	60-180	12	none
***4	m	50	Links	37	1	60-180	8	Verapamil
5	m	42	Links	22	3	180-240	8-12	Verapamil
6	m	60	Rechts	14	2-3	60-180	8-12	Verapamil
7	m	43	Rechts	21	2-3	60	20	Lithium, Verapamil
8	m	55	Rechts	25	2	60	8-12	Verapamil
9	m	33	Links	8	3	60-120	6-8	Verapamil
10	m	57	Rechts	14	2-3	60-90	8-12	Ergotamin
11	m	41	Links	5	1-2	180-300	8	Verapamil
12	m	45	Rechts	14	3-4	30	8	Lithium
Durchschnitt		46		17	2.3	approx.108	8.9	

Abkürzungen: m = männlich

*** Der Patient wurde aufgrund eines im MRT nachgewiesenen Hypophysentumors von der PET-Studie ausgeschlossen.

3.1.1.2 KONTROLLGRUPPE

Die Kontrollgruppe bildeten elf gesunde Männer ohne allgemeine oder neurologische Erkrankungen, die älter als 30 Jahre waren. Nach einer Eingangsuntersuchung und umfassender Aufklärung über den Ablauf der Studie unterzeichneten alle Kontrollpersonen eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme. Als absolutes Ausschlusskriterium galten Kopfschmerzerkrankungen. Das Durchschnittsalter betrug 37,5 Jahre.

3.1.2 MESSUNG SUBJEKTIVER EFFEKTE

Vor jeder Untersuchung beantworteten die Patienten den deutschen Schmerzfragebogen (DGSS), welcher unter anderem folgende Schmerzskalen beinhaltet:

- Visuelle-Analog-Skala für die Einschätzung der Schmerzintensität (VAS)
- Schmerz-Empfindungs-Skala (SES)
- Allgemeine Depressions-Skala (ADS)

3.1.3 STUDIENABLAUF

Alle Patienten und Kontrollpersonen waren angehalten, mindestens vier Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich zu nehmen. Die Patienten „in bout“ nahmen wie gewohnt ihre Medikamente ein. Auf ein Pausieren der Medikation zur Kopfschmerzprophylaxe wurde aufgrund der Schwere von Clusterkopfschmerzattacken und des Risikos einer möglichen Exacerbation des Kopfschmerzleidens bei Medikamentenpause verzichtet.

Der Untersuchungsablauf gliederte sich wie folgt:

1. Anamnese und Untersuchung
2. Legen einer i.v. Verweilkanüle, Blutentnahme zur Blutzuckertestung
3. Einmalige venöse Bolusinjektion von 185 MBq (^{18}F)-FDG-Tracer
4. Wartezeit von 15 Minuten in einem abgedunkeltem Raum mit dem Ziel, eine Verteilung des Tracers zu gewährleisten (Vorgabe an alle Teilnehmer: keine Bewegungen, Augen unter der Augenbinde geschlossen halten und unnötige Geräusche vermeiden).
5. Nach zehnmütigem Transmissionsscan folgte die 30-minütige dreidimensionale PET-Messung unter Verwendung eines Neuroshields zur Abschirmung von Streustrahlung. Auch hierbei hielten die Patienten und Probanden die Augen geschlossen.
6. Ca. 60 Minuten post injectionem war die Untersuchung beendet.

Nach dem klinischen Wechsel der Patienten in die jeweils andere Krankheitsphase („in bout“ versus „out of bout“), jedoch frühestens eine Woche nach Beginn der „in bout“-Phase, erfolgte die zweite Messung. Dabei galt als „in bout“ eine mindestens sieben-tägige Schmerzphase mit mindestens zwei Attacken bis zum Untersuchungszeitpunkt, als „out of bout“-Periode eine mindestens sechs Wochen andauernde völlige Schmerzf়reiheit (Attackenf়reiheit).

Bei den Kontrollpersonen erfolgte unter den gleichen Versuchsbedingungen nur ein Scan unter Ruhebedingungen.

3.2 FUNKTIONELLE BILDGEBUNG

3.2.1 POSITRONEN EMISSIONS TOMOGRAPHIE

3.2.1.1 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nicht-invasives nuklearmedizinisches Tomographieverfahren, welches eine qualitative und quantitative Bestimmung der regionalen Stoffwechselprozesse (FDG-PET) oder des Blutflusses (H_2^{15}O - PET) ermöglicht. Als radioaktive Marker dienen Positronenstrahler. Dies sind Elemente mit instabilen Atomkernen (Isotope). Durch den radioaktiven Beta-Zerfall gehen diese Atome in einen stabileren Energiezustand über, in welchem sich im Atomkern ohne Veränderung der Nukleonenzahl ein Proton in ein Neutron umwandelt. Im Ergebnis eines solchen Umwandlungsprozesses werden ein Positron und ein Neutrino ausgesendet, wobei sich die freiwerdende Energie ungleichmäßig auf diese beiden Teilchen verteilt. Das Neutrino lässt sich aufgrund seines masse- und ladungslosen Zustands nur sehr schwer nachweisen und tritt mit keinen anderen Elementarteilchen in Wechselwirkung. Das Positron hingegen wird aufgrund seiner positiven elektrischen Ladung durch die umgebenden Elektronen abgebremst und geht letztlich mit einem dieser Elektronen

eine Bindung ein. Da das Elektron das Antiteilchen des Positrons ist, vernichten sich beide Teilchen gegenseitig unter Abgabe zweier extrem kurzwelliger Photonen (= Gammastrahlung) mit einer Energie von je 511 keV. Diese Photonen werden dabei in genau entgegengesetzten Richtungen (180°) emittiert (Annihilationsstrahlung).

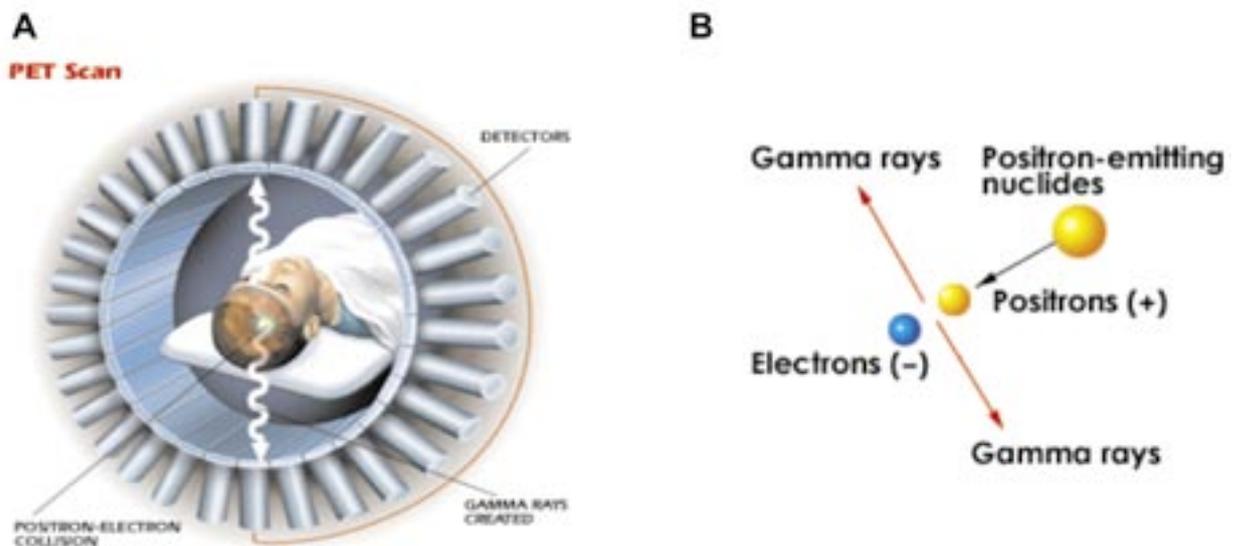


Abbildung 3.1: (A) Detektoranordnung in einem PET-Scanner [Perreault 2002] (B) Prinzipdarstellung der zugrunde liegenden Zerfalls- und Strahlenemissionsprozesse der PET [Perreault 2002]

Im Rahmen der PET werden diese beiden Photonen durch ringförmig angebrachte Strahlendetektoren (Kollimatoren) registriert. Lässt sich ein Gammaquant in einem Detektor nachweisen, sollte in einem gegebenen Zeitintervall (Koinzidenzzeitfenster) der zugehörige zweite Impuls von dem gegenüberliegenden Detektor erfolgen. Trifft der Impuls innerhalb dieser Zeit ein, spricht man von einer Koinzidenz. Der bekannte Emissionswinkel von 180° gestattet auf der Basis dieser Zeitmessung, den Ort der Positronenvernichtung (auf der Verbindungslinie der zwei Detektoren) zu berechnen. Da die Distanz des Vernichtungsortes zum eigentlichen Emissionsort jedoch variieren kann, ist das erreichbare Auflösungsvermögen der PET begrenzt. Ein Detektor besteht sowohl aus Wismutgermanat-Szintillationskristallen, deren Aufgabe der Nachweis der 511 keV-Photonen ist, als auch aus einem Photomultiplier, der den elektronischen Impuls erzeugt und verstärkt.

Der Photo- oder Comptoneffekt bildet die physikalische Grundlage der Nachweisbarkeit einzelner Gammaquanten im Szintillationskristall. Ein Photon hoher Energie (Gammaquant) überträgt dabei einen Teil seiner Energie an ein Elektron und fliegt in die andere Richtung mit verminderter Energie weiter. Dieses angeregte Elektron emittiert beim spontanen Rückfall auf sein energetisches Ausgangsniveau ein Photon im sichtbaren Spektralbereich. Dadurch löst es im Kristall Lichtblitze aus, die der Photomultiplier anschließend in einen elektrischen Impuls umwandelt und verstärkt.

Als Maß für die räumliche Auflösung der PET dient die sogenannte Halbwertsbreite (Full Width at Half Maximum, FWHM). Dieser Wert beschreibt den erforderlichen Ab-

stand zweier Punktquellen voneinander, mit welchem sie sich bei der Hälfte der maximalen Zählrate noch voneinander unterscheiden lassen. Es gilt: je kleiner die Detektoren, desto größer die erreichbare Auflösung. Derzeit wird eine Auflösung von ca. 5 mm Halbwertsbreite erreicht.

Um die unterschiedliche Extinktion (Abschwächung) der emittierten Photonen im Gewebe zu berücksichtigen, erfolgt vor jeder Untersuchung eine Transmissionsmessung. Zu diesem Zweck verfügen die modernen PET-Scanner über ausklappbare Stabquellen, die zwischen Objekt und Detektorring positioniert werden und dann um das Objekt rotieren. Man bestimmt sowohl die Zählrate mit als auch ohne Objekt und kann aus dem Verhältnis einen Schwächungsfaktor für jeden Detektorzweig ermitteln. Die Abschwächung ist dabei unabhängig vom Ort der Positronenvernichtung.

Neben den echten Koinzidenzen treten auch Streukoinzidenzen und zufällige Koinzidenzen auf. Wenn zwei Gammaquanten, die von zwei unabhängigen Positronenzerfällen herrühren, zu einer Koinzidenz führen, spricht man von einer zufälligen Koinzidenz. Die Rate der zufälligen Koinzidenzen ließe sich zwar für jede Detektorkombination theoretisch aus den Einzelraten berechnen, wird aber in der Praxis mit Hilfe eines zusätzlichen Messkanals direkt gemessen. Streukoinzidenzen treten auf, wenn ein oder beide beteiligten Photonen auf ihrem Weg durch den Körper durch den Compton-Effekt gestreut und damit von der ursprünglichen Bahn abgelenkt werden. Obwohl die gestreute Koinzidenz eine echte Koinzidenz ist, führt sie doch stets zu einer Fehlortung und damit zu einer Bildverschlechterung. Anders als die zufälligen Koinzidenzen lassen sich die Streukoinzidenzen nicht während der Messung erfassen, sondern müssen durch eine Streustrahlungskorrektur vom Datensatz abgezogen werden bzw. möglichst bereits während der Messung z. B. durch Abschirmbleibenden minimiert werden.

Weitere PET-Messfehlerquellen sind die sogenannten Totzeiten. Sie beeinflussen den zeitlichen Verlauf der Messung und entstehen durch die Totzeit des Detektors, die Mehrfach-Koinzidenzrate und die Systemtotzeit. Die Detektortotzeit entsteht vor allem aufgrund der relativ langen Lichtabklingzeitkonstanten im Szintillationskristall. Als Mehrfach-Koinzidenzrate gilt der Anteil an Messungen, bei denen mehr als zwei Ereignisse innerhalb der Koinzidenzverarbeitungszeit registriert werden. Diese Messungen sind nicht verwertbar, da sich die Ereignisse einander nicht mehr eindeutig zuordnen lassen. Als Systemtotzeit wiederum gelten die durch die begrenzte technische Verarbeitungsgeschwindigkeit verursachten Totzeiten. Die meisten Rekonstruktionsprogramme verfügen über Korrekturformeln zur Korrektur der Totzeit des jeweiligen Systems.

3.2.2 SUBSTANZEN

3.2.2.1 MÖGLICHE SUBSTANZEN FÜR PET-MESSUNGEN

In der Nuklearmedizin kommen verschiedene Radionuklide als Positronenstrahler zum Einsatz. Die häufigsten sind ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{18}F und ^{82}Rb . Unterschieden werden nicht-isotope Radiopharmaka, die nicht identisch mit den biologischen Substraten sind (z. B. Fluoro-2-Desoxyglucose), von den isotopen Radiopharmaka, die das gleiche Element als positronenemittierendes Radioisotop beinhalten (z. B. H_2^{15}O).

Diese Radiopharmaka lassen sich nach ihrer Funktion folgendermaßen einteilen:

- Perfusionstracer (z. B. ^{15}O - H_2O oder ^{15}O -Butanol) finden Verwendung in Hirnaktivierungsstudien.
- Rezeptorliganden dienen der Darstellung z. B. des dopaminergen Systems (z. B. ^{11}C -Methylspiperon), des Benzodiazepinsystems (z. B. mit ^{11}C -Flumazenil), des Opiatsystems (^{11}C -Diprenorphin), des cholinergen Systems (^{11}C -Benztropin) oder des serotonergen Systems (^{11}C -Methylketanserin).
- Stoffwechseltracer ermöglichen die Bestimmung des zerebralen Glucosestoffwechsels (mit ^{18}F Fluordesoxyglucose).

Diese Radiopharmaka werden mit Hilfe eines Zyklotrons hergestellt, in dessen Mitte sich eine Ionenquelle befindet, die geladene Teilchen erzeugt. Diese Teilchen werden durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum beschleunigt und durchlaufen – magnetisch beschleunigt – eine Spiralbahn. Sie gewinnen so permanent an Energie, bis sie am Rand der Vakuumkammer aus dem Magnetfeld gelenkt werden. Über ein Strahlentransportsystem werden sie dann auf das Target, d.h. auf das für die entsprechende Kernreaktion benötigte Targetgas, fokussiert.

3.2.2.2 FDG-PET

Für die vorliegende Studie wurde aus einem Fluorkern durch Einbringung eines Protons und Herausschlagen eines Neutrons das Fluor-Isotop ^{18}F hergestellt. Das erzeugte ^{18}F fand dann Anwendung für die Synthese von 2(^{18}F)-Fluor-2-Desoxyglucose nach dem Verfahren von Hamacher et al. (Hamacher et al. 1986). Vorteile dieses Verfahrens liegen in der einfachen Herstellung der Ausgangssubstanz und einem hohem Ertrag von 2-FDG.

Den Energiebedarf des Gehirns deckt vor allem der oxidative Abbau von Glucose. Durch die Transmitterfreisetzung führt die Erregung der präsynaptischen Membran zu einer Akkumulation von Glutamat im synaptischen Spalt. Über einen astrozytischen Glutamat-Transporter wird dieses entfernt. Ein gleichzeitig einsetzender Transport von Na und Glutamat aktiviert eine $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Die Abnahme des ATP-Spiegels aktiviert den glykolytischen Kreislauf und stimuliert die Glukoseaufnahme aus den Kapillaren. Die Glucose wird oxidativ verwertet und Laktat als Hauptendprodukt von den Astrozyten abgegeben.

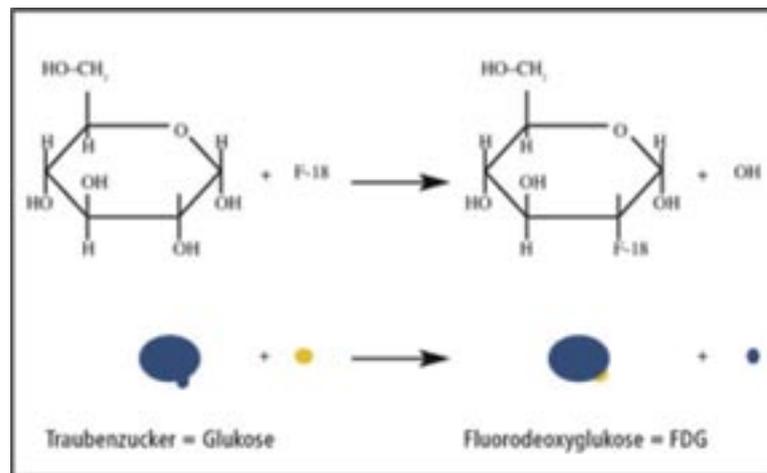


Abbildung 3.2:
Strukturformel des FDG [Ges. f. Nuklearmedizin 2000]

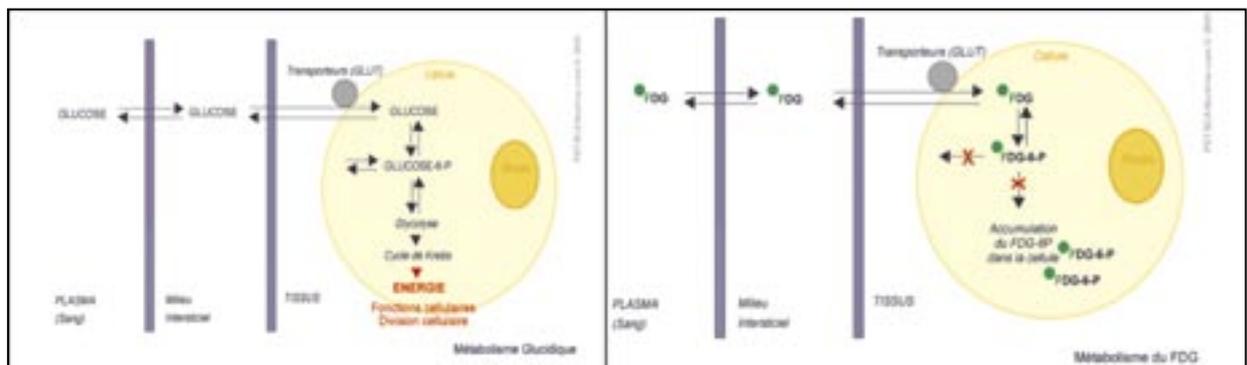


Abbildung 3.3:
Unterschiedlicher Stoffwechsel von Glucose und FDG [PETScan 2001]

^{18}F -FDG wird über den gleichen Mechanismus wie Glucose in die Zelle aufgenommen und ebenfalls durch die Hexokinase (Schlüsselenzym der Glykolyse) phosphoryliert, allerdings danach nicht weiter verstoffwechselt. Daher sammelt sich ^{18}F -FDG- ^6P in der Zelle an. Erst nach sehr langsamer Hydrolyse erfolgen Abbau zu freiem FDG und Rücktransport in das Blutplasma. Dieser Vorgang ist jedoch während des Messzeitraums zu vernachlässigen.

FDG erlaubt daher in Verbindung mit der PET die quantitative Bestimmung des zerebralen Glukosestoffwechsels als ein Maß der neuronalen Aktivität. Die gemessenen Werte spiegeln den Glukosemetabolismus über einen Untersuchungszeitraum von etwa zehn Minuten nach Beginn der Tracerinjektion wider. Experimentelle Hauptartefaktquellen des PET-Verfahrens sind seine Störanfälligkeit gegenüber Probandenbewegungen und unspezifische zerebrale Aktivierungen. Deshalb sollten die Patienten/Kontrollpersonen möglichst still im PET-Scanner liegen und keinerlei zusätzlicher Reizung ausgesetzt sein. Dementsprechend finden Vorbereitung und Messung in einem abgedunkelten und akustisch isolierten Raum statt, wobei die Personen die Augen geschlossen halten.

3.3 DURCHFÜHRUNG DES FDG-PET

3.3.1 TECHNISCHE DATEN

Die PET-Messungen erfolgten mit einem Siemens ECAT EXACT HR+ Scanner (CTI, Knoxville, TN) im 3D-Modus mit retrahierten Septen, die Datenakquisition nach einem standardisierten Protokoll. Der Kopf der Patienten wurde in einer Kopfschale mittels eines Vakuumkissens individuell fixiert. Eine medizinisch-technische Assistentin überprüfte regelmäßig die korrekte Positionierung des Kopfes mittels Markierungen und Laserstrahl. Die Datenakquisition begann mit einem 10-minütigen Transmissions-Scan, welcher der anschließenden patientenspezifischen Schwächungskorrektur diente. Danach erfolgte eine 30 minütige dreidimensionale PET-Messung.

3.3.2 STRAHLENSCHUTZ UND STRAHLENEXPOSITION

Eine Genehmigung der zuständigen Aufsichtsbehörden zur Durchführung dieser Untersuchungen lag vor.

Die Strahlendosis, die die Patienten/Kontrollpersonen mit der Injektion von ca. 185 MBq ^{18}F FDG erhielten, beträgt für beide Untersuchungen ca. 10 mSv. Das entspricht etwa dem 5-fachen der natürlichen jährlichen Exposition und liegt damit deutlich unterhalb des vom Gesetzgeber festgelegten Grenzwertes für die Strahlenbelastung an Patienten (20 mSv).

3.3.3 ETHIKVOTUM

Die Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigte die Durchführung des Projekts.

Alle Probanden wurden gemäß der Deklaration von Helsinki (1989) über den Versuchsablauf und mögliche gesundheitliche Risiken vor Versuchsbeginn mündlich und schriftlich aufgeklärt. Die Probanden konnten den Versuch jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen. Für den mit den Untersuchungen verbundenen Zeitaufwand erhielten die Patienten und Probanden eine Aufwandsentschädigung.

3.4 DATENAUSWERTUNG

Ziel der Datenanalyse war die Bereinigung von Artefakten in den PET-Bildern und der statistisch validierte Vergleich der Signalwerte korrespondierender Volumenelemente (Voxel). Im Ergebnis dieser Statistik sollten jene Voxel identifiziert werden, in welchen sich die Signalwerte für die unterschiedlichen Messzeitpunkte („in bout“ versus „out of bout“) bzw. zwischen den zwei Probandengruppen (Patienten vs. Kontrollpersonen) statistisch signifikant unterscheiden.

Eine Reihe von Zwischenschritten vor den eigentlichen statistischen Tests reduzierte die Artefakte (messbedingte Fehler) in den Daten und gewährleistete die Vergleichbarkeit verschiedener Personen.

Zunächst glich die stereotaktische Normalisierung interindividuelle anatomische Differenzen zwischen den einzelnen Probanden aus, um mehrere Versuchspersonen als Gruppenstatistik miteinander vergleichen zu können. Diese Normierung der Gehirnstrukturen erfolgte durch lineare und nichtlineare Verformung, d.h. durch Verformung der individuellen Strukturen um unterschiedlich große Faktoren. Als Vorlage dienten die Verbindungslinien zwischen den in einem Standardgehirn prädefinierten sogenannten „stretching centers“, die vor allem die weiße Substanz wie das Corpus Callosum oder die Sehstrahlung markierten, und jeweils mehreren korrespondierenden prädefinierten „landmarks“, die vorwiegend oberflächliche graue Substanz wie die unterschiedlichen Gyri anzeigten. Entlang einer solchen Verbindungsstrecke wurde die Aktivitätsverteilung gemessen. Die an räumlich entsprechender Stelle im individuellen Gehirn erhältliche Aktivitätskurve wurde bei fixiertem „center“ durch die Dehnung (=stretching) dem Standardkurvenverlauf angepasst. Die damit festgelegte „landmark“ des individuellen Gehirns wurde danach durch Verformung des Gehirns in räumliche Übereinstimmung mit der „landmark“ des Standardgehirns gebracht. Die Verbindung eines „centers“ mit mehreren „landmarks“ ermöglichte die dreidimensionale Anpassung einer Region im individuellen Gehirn an die entsprechende Region im Standardgehirn (Minoshima et al. 1994). Durch diese anatomische Standardisierung, bei der anatomische Abweichungen bei gleichzeitiger Erhaltung der regionalen Aktivitätswerte minimiert werden sollen, wurde ein individuelles Gehirn in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum transferiert (Minoshima et al, 1992). Als Referenz diente das von Talarach und Tournoux entwickelte stereotaktische System (Talarach et al. 1988).

Das Ergebnis waren standardisierte Bilder mit 60 Schichten und einer Bildmatrix von 128 x 128 isotropen Voxeln der Abmessung 2.25 mm x 2.25 mm x 2.25 mm.

Dann erfolgte zur Datenvorbereitung (Preprocessing) auf die statistischen Analysen eine Normierung der Einzelbilder auf deren globales Signalniveau. Dies ist notwendig, da das Globalsignal innerhalb eines PET-Bildes von subjektiven Parametern wie z. B. Hirngröße oder zerebralem Blutvolumen abhängt. Das Skalieren des lokalen Signals proportional zu einer angenommenen globalen Aktivität von z. B. 1000 vermag diese Unterschiede zu kompensieren (Fox et al. 1984).

Anschließend wurden die Daten geglättet („spatial smoothing“), um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Die für die Auswertung relevanten hämodynamischen Veränderungen befinden sich in einem räumlichen Bereich von einigen Millimetern, während das Rauschen normalerweise höhere Frequenzen aufweist. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass benachbarte Voxel sprunghafte Signalveränderungen zeigen. Solche Effekte in den Datensätzen sind daher Artefakte und können durch eine räumliche Tiefpassfilterung eliminiert werden. Die räumliche Glättung wurde mit 6 mm FWHM (Full Width at Half Maximum) durchgeführt. Eine zusätzliche Analyse wurde unter Verwendung eines kleineren smoothing Kernels von nur 2 mm erstellt. Diese Analyse diente der Detektion von Veränderungen in kleineren Hirnstrukturen. Einschränkend muss hinsichtlich dieser Analyse (2mm FWHM) jedoch angemerkt werden, dass mögli-

cherweise hierbei interindividuelle anatomische Unterschiede nur bedingt ausgeglichen wurden und somit als mögliche Fehlerquelle in die Analyse eingehen.

Die inferenzstatistische Testung der Datensätze erfolgte voxelweise. Grundsätzlich wurden bei der Auswertung dieser Studie zwei verschiedene Varianten des t-Test Verfahrens angewandt. Der t-Test ist ein Mittelwertsvergleich für zwei Verteilungen unter Berücksichtigung der Varianz dieser Verteilungen. Im Ergebnis eines t-Tests werden ein t-Wert und eine Irrtumswahrscheinlichkeit p für den damit verbundenen α -Fehler (falsch positiver Befund) errechnet. Beim Unterschreiten einer definierten Irrtumswahrscheinlichkeit (= Überschreiten eines Signifikanzniveaus) kann von unterschiedlichen Verteilungen (respektive Signalen) ausgegangen werden. Sofern die miteinander verglichenen Verteilungen aus voneinander abhängigen Stichproben hervorgingen (z. B. vom gleichen Probanden stammten, „in bout“ und „out of bout“) wurde ein gepaarter t-Test (paired t-test) eingesetzt. Im alternativen Fall (unabhängige Stichproben, Patienten und Probanden) kam ein Zweistichproben t-Test (two sample t-test) zum Einsatz.

Deshalb wurde im Rahmen dieser Studie die inferenzstatistische Testung der Unterschiede zwischen „in bout“- und „out of bout“-Phasen für die Patienten mit Hilfe eines gepaarten t-Tests mit zehn Freiheitsgraden (degrees of freedom, df) errechnet. Ein Zweistichprobe t-Test mit 22 Freiheitsgraden diente dem Vergleich zwischen Patienten und Probanden. Die Anzahl der Freiheitsgrade einer klassischen inferenzstatistischen Testung hängt wesentlich von der Größe der Stichprobe ab und beeinflusst im Verbund mit der Effektstärke wesentlich die Sensitivität (Power) des Tests. Da im konkreten Fall die Anzahl der Freiheitsgrade relativ gering war, wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit p für alle Tests auf 0.001 (unkorrigiert) festgelegt. Im Interesse einer weiteren Verringerung der Wahrscheinlichkeit falsch positiver Befunde wurde zusätzlich eine Mindestanzahl von fünf benachbart aktiven Voxeln mit signifikanten Effekten definiert (minimale Clustergröße = 5). Alle dargestellten Ergebnisse zeigen diejenigen Effekte, welche sowohl vom Signifikanzniveau als auch bezüglich des räumlichen Kriteriums überschwellig waren. Da die beiden untersuchten Gruppen (Probanden versus Patienten) sich in der Altersverteilung unterschieden, wurde das individuelle Alter als Störvariable („covariate of no interest“) im Rahmen der statistischen Gruppenanalyse berücksichtigt.

Zur Identifikation von Hirnarealen, deren Metabolismustniveau mit den zusätzlich erhobenen Erkrankungscharakteristika oder der Dauer der „in bout“-Perioden korreliert, erfolgten in einem abschließenden Schritt voxelweise Korrelationsanalysen. Dabei dienten diese Werte als explanatorische (Varianz erklärende) Variablen. Für den Zusammenhang zwischen der Dauer der „in bout“-Phasen und dem Metabolismus galt eine exponentielle Charakteristik als wahrscheinlich. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass die meisten natürlichen Wachstumsprozesse über die Zeit ein asymptotisches Verhalten zeigen, sich also allmählich einem Grenzwert nähern. Um die Grundvoraussetzungen für eine lineare Regressionsanalyse zu erfüllen, wurde diese erklärende Variable deshalb im Interesse einer Linearisierung logarithmiert (ln). Da alle anderen Kovariablen aus fragebogenbasierten Skalenwerten bestanden und keine

zeitlichen Komponenten enthielten, verboten sich Hypothesen bezüglich eines nichtlinearen Charakters. Deshalb wurden sie in den Regressionsanalysen unverändert genutzt.

Die Ergebnisse der Analysen wurden dann auf ein durch Mittelung errechnetes gruppenspezifisches Template, bzw. – zur besseren Verdeutlichung der involvierten Strukturen – auf das vom Montreal Neurological Institute zur Verfügung gestellte Standardhirn (Durchschnitt von 27 T1-gerichteten Scans eines Individuum) überlagert, wie es im MRICRO-Programm (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>) zur Verfügung gestellt wird (Evans et al. 1992, Holmes et al. 1998, Collins et al. 1994). Das MRI wurde mit Neurostat stereotaktisch normalisiert. Die linke Seite der Bilder ist ipsilateral zur Schmerzseite angeordnet.

4 ERGEBNISSE

4.1 KLINISCHE SCHMERZSELBSTBEURTEILUNG

Auf der 10-stufigen VAS-Schmerzskala bewerteten die Patienten die Schwere der Schmerzattacken während der ‚in bout‘-Perioden im Mittel mit 8.3 (SD = 1.6). Dieser Wert deutet auf schwere, das Wohlbefinden der Patienten stark beeinträchtigende Schmerzepisoden hin. Auch im Hinblick auf die mit Hilfe der von Geisser et al. entwickelten Adjektiv-Listen erhobene Werte berichteten die Patienten übereinstimmend hohe Intensität des affektiven (Mittelwert = 45.2; SD = 9.6) und sensorischen (Mittelwert = 35.1; SD = 7.1) Schmerzempfindens (Geisser et al. 1994).

4.2 VISUELLE QUALITATIVE BEURTEILUNG DER PET-DATENSÄTZE

Die visuelle qualitative Analyse der FDG-PET Scans der Patienten („in bout“ und „out of bout“) und des Normalkollektives durch einen in Nuklearmedizin spezialisierten Arzt zeigte in keinem Fall eine Abnormalität.

4.3 VERGLEICH DES GLUCOSEMETABOLISMUS DER „IN BOUT“- GEGENÜBER DER „OUT OF BOUT“-PHASE BEI CLUSTERKOPFSCHMERZPATIENTEN

Die Patienten mit Clusterkopfschmerzen wurden sowohl in der „in bout“- als auch in der „out of bout“-Phase untersucht. Der statistische Vergleich der Bilddatensätze zwischen diesen Phasen wird zunächst nach Seitenkorrektur des Kopfschmerzes („geflippt“) (4.3.1) dargestellt.

4.3.1 VERGLEICH MIT SEITENKORRIGIERTEN BILDERN (GEFLIPPT)

Generell lassen sich für Clusterkopfschmerzpatienten Differenzen im Glucosemetabolismus zwischen den beiden Phasen („in bout“/„out of bout“) statistisch nachweisen. Zur Quantifizierung dieser Effekte und zur Lokalisation der involvierten Hirnstrukturen wurden interferenzstatistische Tests zwischen beiden Phasen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Tests sollen im Folgenden genauer dargestellt werden.

4.3.1.1 “IN BOUT”-PHASE > “OUT OF BOUT”-PHASE

Nach Seitenkorrektur wurden PET-Bilder von elf Clusterkopfschmerzpatienten in der „in bout“-Phase gegenüber der „out of bout“-Phase verglichen. Der zwölfte Patient wurde von der statistischen Analyse ausgeschlossen, da die strukturelle MRT-Bildgebung einen Hypophysentumor zeigte und somit ein sekundärer Clusterkopfschmerz angenommen werden musste. Bei den Patienten in der „in bout“-Phase war der Blutglucosemetabolismus gegenüber der „out of bout“-Phase mit einer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ in folgenden Hirnregionen signifikant erhöht (*Abbildung 4.1, Tabelle 4.1*):

Tabelle 4.1:

Populationshaupteffekt (gepaarter t-Test) für den interferenzstatistischen Kontrast. Vergleich des FDG-Metabolismus der Patienten „in bout“ > „out of bout“.

Glucosemetabolismus in Patienten „in bout“ > Patienten „out of bout“						
Anatomische Region	Hem.	Anzahl der Voxel	z-score	Talairach Koordinaten x y z (mm)		
Superiorer frontaler Gyrus	kontra	30	4.37	16	61	-7
Superiorer frontaler Gyrus	midline	17	3.94	0	41	47
Cingulofrontaler Kortex	midline	179				
- perigenualer ACC	midline		4.23	0	43	0
- perigenualer ACC	midline		3.78	2	41	-9
- cingulofrontaler Kortex	midline		4.01	2	59	2
Cingulofrontaler Kortex	kontra	28	3.80	11	61	5
Posteriorer cingulärer Kortex	midline	21	3.63	5	-47	14
DLPFC	kontra	13	4.15	29	25	47
DLPFC	ipsi	83	4.07	-20	23	47
Insel	kontra	37	3.82	52	23	5
Orbitofrontaler / medialer frontaler Gyrus	midline	11	3.39	0	32	-16
Medialer orbitofrontaler Kortex inklusive Ncl. accumbens	kontra	11	3.69	14	18	-9
Mittlerer frontaler Gyrus	kontra	23	3.56	38	50	9
Mittlerer frontaler Gyrus	ipsi	6	3.30	-43	38	-7
Mittlerer frontaler Gyrus	kontra	42	3.63	32	47	-7
Mittlerer frontaler Gyrus	ipsi	11	3.44	-41	43	16
Mittlerer frontaler Gyrus	ipsi	8	3.59	-54	-27	-9
Thalamus (Analyse mit 2 mm smoothing)	ipsi	26	3.16	-11	-20	5
Mittelhirn / PAG (Analyse mit 2 mm smoothing)	midline	7	3.06	-2	-23	-7

Ipsi = ipsilateral zum Schmerz; kontra= kontralateral zum Schmerz. Schwellenwert: $p < 0.001$ unkorrigiert.

Abkürzungen: DLPFC= dorsolateraler präfrontaler Kortex; PAG= periaqueductales Grau; ACC= anteriorer cingulärer Kortex.

- Perigenualer anterior cingulärer Kortex (ACC)
- Posteriorer cingulärer Kortex
- Orbitofrontaler Kortex (inkl. Nucleus accumbens)
- Ventrolateraler präfrontaler Kortex
- Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC)
- Temporaler Kortex (middle temporal gyrus)

Bei geringerer räumlicher Glättung (Gauß-kernel mit einer Full Width at Half Maximum FWHM = 2 mm) waren zusätzliche Cluster erhöhter metabolischer Aktivität in der periaquädualen grauen Substanz (PAG) und im Thalamus nachweisbar (Abbildung 4.2). Im Gegensatz dazu wurde bilateral im Bereich der Kleinhirnbrücke eine Abnahme des lokalen Metabolismus detektiert (rechts: $z = 4.04$; Talairach-Koordinaten: 25; -45; -32; Clustergröße = 33 Voxel/links: $z = 3.78$; Talairach-Koordinaten: -18; -41; -34; Clustergröße = 11 Voxel).

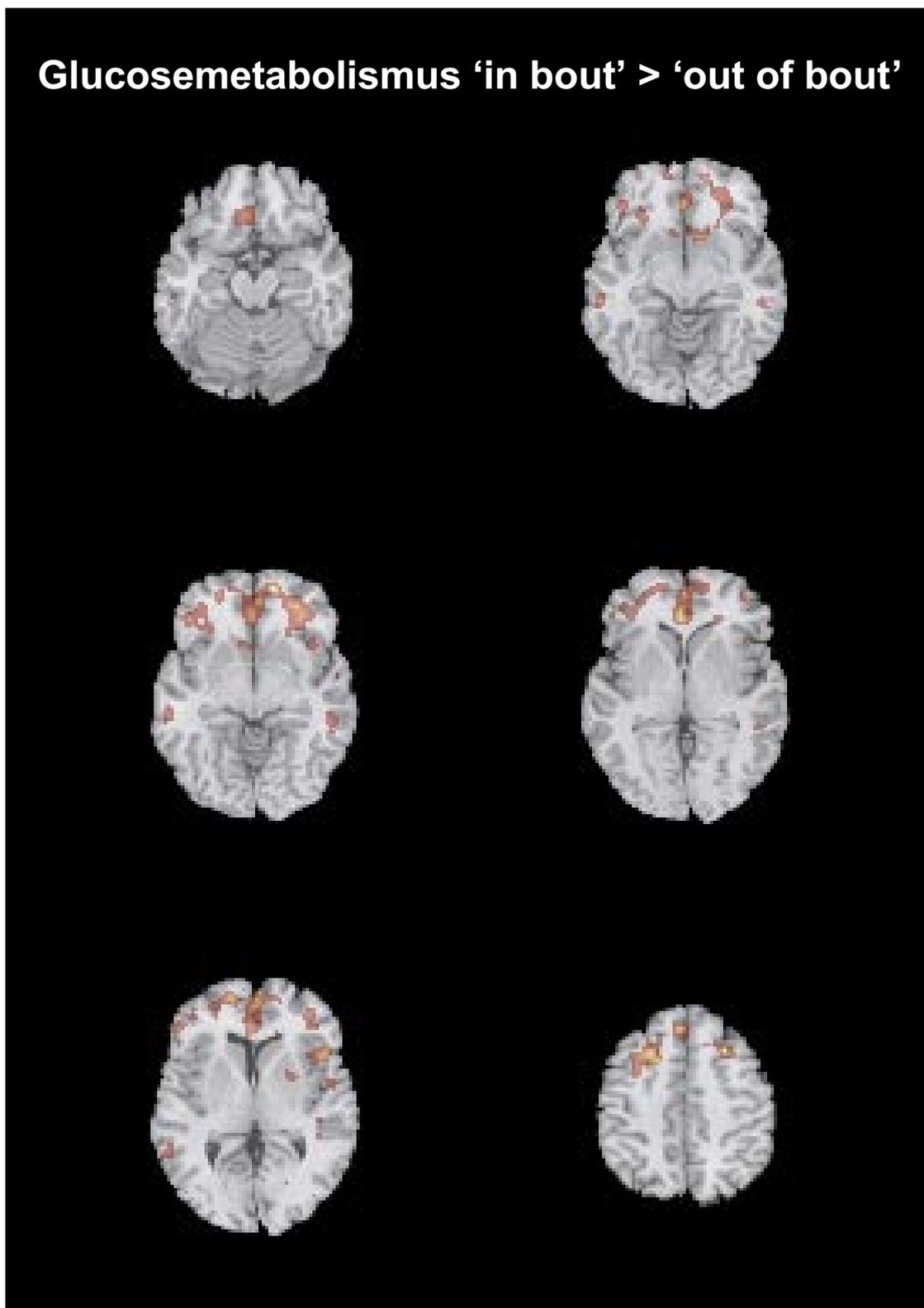


Abbildung 4.1:

Zwischen den geglätteten (FWHM= 6mm) und stereotaktisch normalisierten (NEUROSTAT) Datensätzen der wiederholten FDG-PET Messungen der Clusterkopfschmerzpatienten während der „in bout“-Phase ohne akute Schmerzen und den identischen Patienten während der Remissionsphase wurde ein voxelweise gepaarter t-Test durchgeführt. Die resultierenden statistischen parametrischen Karten wurden für eine explorative Beschreibung der Ergebnisse für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.005$ (unkorrigiert) ausgewertet und einem vom Montreal Neurological Institut zur Verfügung gestellten strukturellen, stereotaktisch normalisierten MRT-Bild überlagert. Die zum Schmerz ipsilaterale Seite findet sich links im Bild dargestellt.

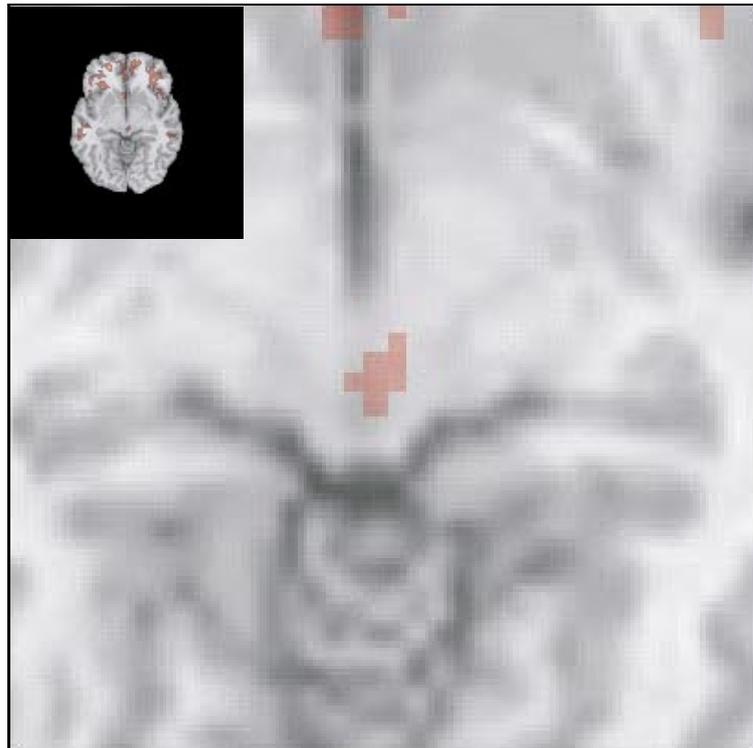


Abbildung 4.2:

Zwischen den schwach geglätteten ($FWHM = 2 \text{ mm}$) und stereotaktisch normalisierten (NEUROSTAT) Datensätzen der wiederholten FDG-PET Messungen für die Clusterkopfschmerzpatienten während der schmerzfreien Perioden der „in bout“-Phase und der Remissionsperiode wurde ein voxelweiser gepaarte t -Test durchgeführt. Die resultierenden statistisch parametrischen Karten wurden für eine explorative Beschreibung der Ergebnisse für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.005$ (unkorrigiert) ausgewertet und einem vom Montreal Neurological Institute zur Verfügung gestellten strukturellen, stereotaktisch normalisierten MRT-Bild überlagert (colin27T1_seg.img wie integriert in der Anatomy toolbox für SPM2 (Eickhoff et al. 2005)). Die zum Schmerz ipsilaterale Seite ist links im Bild dargestellt.

4.3.1.2 „OUT OF BOUT“-PHASE > „IN BOUT“-PHASE

In der komplementären Testung („out of bout“ > „in bout“) ist für keine supratentorielle Struktur ein erhöhter Glucosemetabolismus nachweisbar. Ausschließlich im Bereich des cerebellopontinen Winkels ließen sich für diesen Vergleich bilaterale Areale ermitteln, in denen der Metabolismus während der „out of bout“- gegenüber der „in bout“-Phase erhöht war ($z=4.04$ bei Koordinate $25 / -45 / -32$, Clustergröße: 33 Voxel; $z=3.78$ bei Koordinate $-18 / -41 / -34$, Clustergröße: 11 Voxel, keine Abbildung).

Hinsichtlich des Hypothalamus und der Zirbeldrüse konnte weder ein Hypo- noch ein Hypermetabolismus zwischen den Krankheitsphasen nachgewiesen werden. Auch bei Verwendung eines weniger konservativen p -Wertes von $< 0,01$ wurden in diesen Strukturen keine Veränderungen beobachtet (weder bei Verwendung eines Smoothing Kernes von 6 mm noch bei 2 mm FWHM).

4.4 VERGLEICH DES GLUCOSEMETABOLISMUS DER CLUSTERKOPFSCHMERZ-PATIENTEN GEGENÜBER DEM NORMALKOLLEKTIV

4.4.1 "IN/OUT OF BOUT"-PHASE > PROBANDEN

In einer weiteren Analyse erfolgte der Vergleich des Metabolismus der Clusterkopfschmerzpatienten „in bout“ mit einer Stichprobe von elf gesunden Versuchspersonen. Dabei zeigte sich für die Patienten in der „in bout“-Phase ein Hypermetabolismus in folgenden Hirnstrukturen (*Tabelle 4.2*):

Tabelle 4.2:

Vergleich des FDG- Metabolismus der Patienten „in bout“ > Normalkollektiv (ungepaarter t-Test. Ipsi = ipsilateral zum Schmerz, kontra = kontralateral zum Schmerz. $p < 0.001$ unkorrigiert.

Glucosemetabolismus in Patienten ('in bout') > Normalprobanden				
Anatomische Region	Hemisph.	Anzahl der Voxel	Z-score	Talairach Koordinaten x,y,z (mm)
Parietaler Lobus, inferiorer parietaler Lobulus	ipsi	25	4.07	-61 -38 29
Parietaler Lobus BA 39	ipsi	43	3.92	-47 -68 36
Gyrus postcentralis*	kontra	4*	3.38	56 -29 47
Parietaler Lobus, Praecuneus	kontra	19	3.51	14 -70 41
Hauptsensorischer Nucleus des N. trigemini/ Nerveneintrittszone***	ipsi	-	2.48	-18 -34 -32
Medulla oblongata**	ipsi	3	3.25	0 -36 -54
Hauptsensorischer Nucleus des N. trigemini/ Nerveneintrittszone* (Analyse mit 2 mm smoothing)	ipsi	3*	3.06	-18 -32 -32
Medulla oblongata** (Analyse mit 2 mm smoothing)	midline	-	2.38	5 -36 -54
Posteriore Insel (Analyse mit 2 mm smoothing)	kontra	11	3.43	51 -5 -9

*** nur Trend, nicht signifikant, $p=0.007$

** Punkt liegt an der Grenze des Scannerfeldes und könnte artifiziell sein, nur Trend, nicht signifikant.

Sehr ähnliche Veränderungen ergab auch der Vergleich zwischen den Clusterkopfschmerzpatienten in der „out of bout“-Phase versus Normalkollektiv (*Tabelle 4.3, Abbildung 4.3*).

Tabelle 4.3:

Ungepaarter t-Test für den Kontrast des Glucosemetabolismus (FDG-PET) „out of bout“ > Normalkollektiv. Ipsi = ipsilateral zum Schmerz, kontra = kontralateral zum Schmerz. $P < 0.001$

Glucosemetabolismus in Patienten „out of bout“ > Normalkollektiv				
Anatomische Region	Hemisph.	Anzahl der Voxel	Z-score	Talairach Koordinaten x,y,z (mm)
Parietaler Lobus, Precuneus	kontra	45	3.69	16 -65 50
Gyrus postcentralis	kontra	11	3.46	59 -25 45
Temporaler Lobus	kontra	13	3.64	56 14 -23
Hauptsensorischer Nucleus des N. trigemini / Nerveintrittszone (Analyse mit 2 mm smoothing)	ipsi	17	4.06	-11 -32 -36
Posteriore Insel (Analyse mit 2 mm smoothing)	kontra	25	4.48	43 -9 -11
Parietaler Lobus, Precuneus (Analyse mit 2 mm smoothing)	ipsi	20	4.07	-45 -68 36
Medulla oblongata** (Analyse mit 2 mm smoothing)	midline	-	3.04	0 -32 -54

** Punkt liegt an der Grenze des Scannerfeldes und könnte artifiziell sein, nur Trend, nicht signifikant: $p=0.001$

**Abbildung 4.3:**

Zwischen den schwach geglätteten ($FWHM = 2mm$) und stereotaktisch normalisierten (NEURO-STAT) Datensätzen der wiederholten FDG-PET Messungen für die Clusterkopfschmerzpatienten „out of bout“ und dem Normalkollektiv wurde ein ungepaarter t-Test durchgeführt (Patienten „out of bout“ > Normalkollektiv). Die resultierenden statistisch parametrischen Karten wurden für eine explorative Beschreibung der Ergebnisse für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.005$ (unkorrigiert) ausgewertet und einem vom Montreal Neurological Institut zur Verfügung gestellten strukturellen, stereotaktisch normalisierten MRT Bild überlagert.

4.4.2 PROBANDEN > “IN- / OUT OF BOUT”-PHASE

Demgegenüber wiesen die Patienten sowohl „in bout“ (Tabelle 4.4) als auch „out of bout“ (Tabelle 4.5) im Vergleich mit den Kontrollprobanden einen Hypometabolismus in folgenden Gebieten auf:

- Präfrontaler Kortex,
- Orbitofrontaler Kortex
- Perigenualer ACC

Diese Reduktion des Glukosestoffwechsels der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden war „out of bout“ stärker als „in bout“ (Abbildung 4.4).

Tabelle 4.4:

Ungepaarter t-Test für den Kontrast des Glucosemetabolismus (FDG-PET) Normalkollektiv > „in bout“-Patienten. Ipsi = ipsilateral zum Schmerz, kontra = kontralateral zum Schmerz. $p < 0.001$.

Glucosemetabolismus in Normalkollektiv > Patienten „in bout“				
Anatomische Region	Hemisph.	Anzahl der Voxel	Z-score	Talairach Koordinaten x,y,z (mm)
Orbitofrontaler Kortex	kontra	13	3.52	20 50 -20
Präfrontaler Kortex	kontra	9	3.29	56 36 18
Präfrontaler Kortex*	ipsi	-	2.68	-41 41 20
ACC*	ipsi	-	2.65	-7 41 20

* Nur Trend, nicht signifikant: $P=0.004$

Tabelle 4.5:

Ergebnisse des Vergleiches der FDG-PET Daten zwischen Normalkollektiv und Clusterkopfermerzpatienten in der „out of bout“-Phase (SPM2, ungepaarten t-Test, $p < 0.001$, unkorrigiert; ipsi = ipsilateral; kontra = kontralateral). Die in der Tabelle gezeigten Ergebnisse beziehen sich auf die stark geglätteten Daten (FWHM = 6 mm). Auch die Analysen mit den schwächer geglätteten Daten erbrachten keine zusätzlichen Effekte.

Glucosemetabolismus in Normalkollektiv > Patienten „out of bout“				
Anatomische Region	Hemisph.	Anzahl der Voxel	Z-score	Talairach Koordinaten x,y,z (mm)
Perigenualer ACC	midline	68	3.76	0 38 9
Präfrontaler Kortex	ipsi	12	3.29	-41 41 20
Präfrontaler Kortex	kontra	73	3.77	52 47 5
DLPFC	kontra	23	3.46	27 7 54
Orbitofrontaler Kortex	kontra	40	3.99	18 45 -18
Posteriorer cingulärer Kortex	kontra	22	3.56	20 -65 7
Insel	ipsi	58	3.67	-29 -2 11
S2	ipsi	36	3.57	-43 -18 16
Putamen	kontra	150	4.17	25 0 14
Putamen	ipsi	42	3.58	-20 -2 9
Nucleus caudatus	kontra	24	3.85	9 16 9
Nucleus caudatus	ipsi	34	4.20	-9 18 9
Temporaler Lobus, Superiorer temporaler Gyrus	kontra	25	3.42	45 -54 16

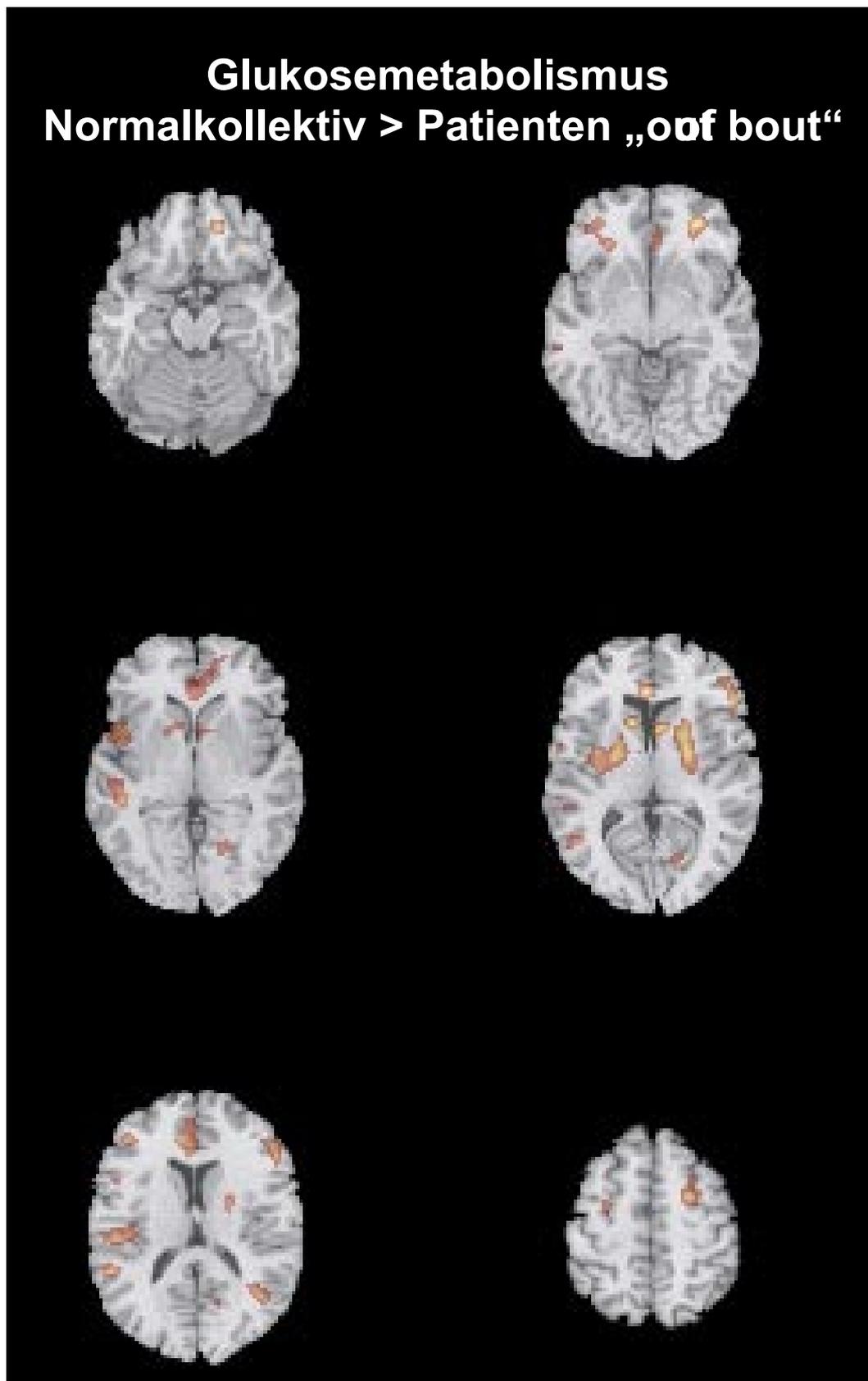


Abbildung 4.4:

Der Vergleich der „out of bout“ Scans (FDG-PET) der Patienten mit den Aufnahmen der gesunden Kontrollgruppe (ungepaarter t-Test), zeigte zusätzlich eine Verringerung des Hirnmetabolismus für die Patientengruppe im Bereich der Insel, des sekundären somatosensorischen Kortex (S2), des Striatums, des posterioren cingulären Kortex und des Temporallappens ($p < 0.001$, unkorrigiert). Für eine anschaulichere Darstellung ist in der Abbildung der Schwellenwert $p < 0.005$. Normalkollektiv > Patienten „out of bout“.

4.5 KORRELATION DES GLUCOSEMETABOLISMUS MIT ERKRANKUNGSCHARAKTERISTIKA

4.5.1 KORRELATION MIT DER SUMME DER „IN BOUT“-MONATE

Im Folgenden wurde der gemessene ^{18}F -FDG-Metabolismus in Beziehung zum Krankheitsverlauf der Patienten gesetzt. Zu diesem Zweck wurde die Summe der bisher erlebten „in bout“-Phasen in Monaten (SIB) und die Schwere der subjektiv erlebten Schmerzen (SES-Score) mit den PET-Ergebnissen korreliert.

4.5.1.1 POSITIVE KORRELATION SUMME DER „IN BOUT“-PHASEN IN MONATEN MIT DEM GLUCOSEMETABOLISMUS DER „IN BOUT“-PHASE

Die SIB ist ein zeitliches Maß für den Krankheitsverlauf. Die Korrelationsanalyse zwischen SIB und PET kann demnach die Frage nach der „in bout“-Zeitabhängigkeit der Metabolismusveränderungen beantworten. Im Kontext eines linearen Regressionsansatzes wurde der SIB-Regressor durch eine natürliche Logarithmierung linearisiert. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des resultierenden linearen Regressors. Die folgende inferenzstatistische Testung ergab folgende Ergebnisse:

Die SIB korreliert positiv mit der Aktivierung im kontralateralen Thalamus sowie bilateral mit der Aktivierung im Putamen (*Tabelle 4.6*).

Tabelle 4.6:

Positive Korrelation der Summe der „in bout“-Phasen in Monaten mit dem Glucosemetabolismus (FDG-PET) der „in bout“-Phase. $p < 0.001$ (unkorrigiert).

Anatomische Region	Hemisph.	Anzahl der Voxel	Z	Talairach Koordinaten x,y,z {mm}		
Thalamus	Ipsi	183	3,78	-18	-16	16
Putamen	Kontra	237	3,62	20	2	14
Nucleus. caudatus	Kontra	88	3,64	29	-27	25
Nucleus. caudatus	Ipsi	117	3,59	-16	16	11
Frontaler superiorer Gyrus	Ipsi	56	3,76	-14	68	-5

Im transversalen Schnitt zeigt *Abbildung 4.5* die bilaterale Korrelation der SIB mit dem FDG-PET-Signal im Putamen sowie im coronaren Schnitt die ipsilaterale Korrelation im Thalamus.

Abbildung 4.5:

Positive Korrelation der Summe der „in bout“-Phasen in Monaten mit der „in bout“-Phase im coronaren (A;Y=-16) und transversalen (B;Z=14) Schnitt.

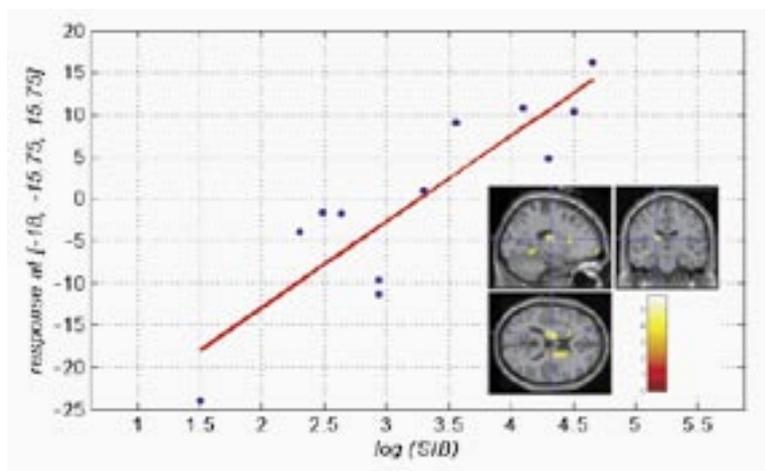
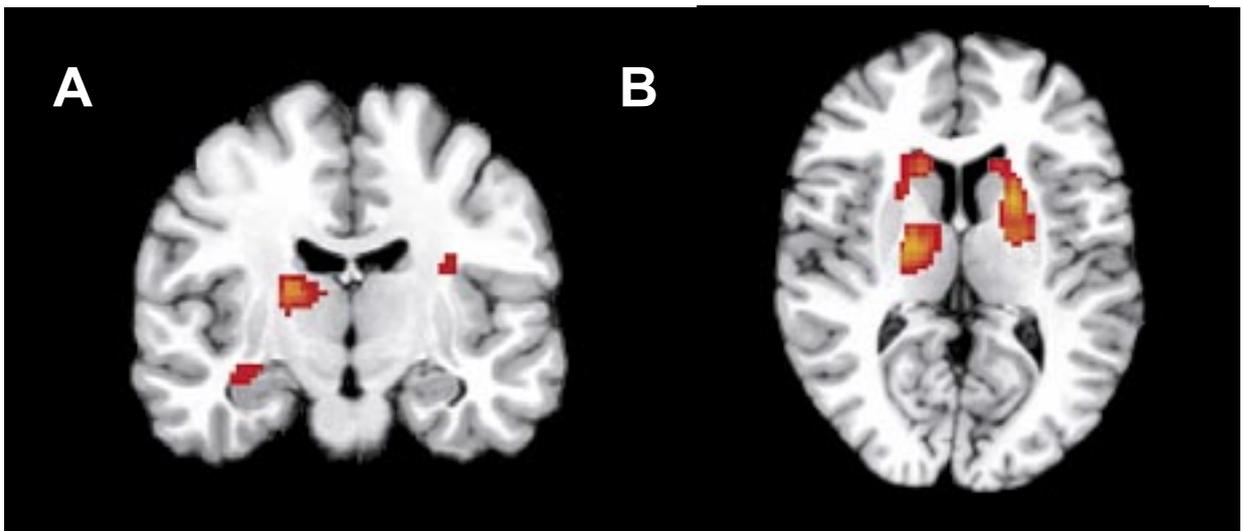


Abbildung 4.6:

Korrelation der „in bout“-PET-Signale im ipsilateralen Thalamus [-18 -16 16] mit dem Logarithmus der Summe der „in bout“-Phasen (in Monaten). $F(1,11) = 34,45$ ($p < 0,001$; unkorrt.), $R^2 = 0.7809$. Der Graph verbildlicht die Regressionsgrade für den Voxel mit der höchsten Korrelation zwischen SIB- und PET-Werten für die „in bout“-Scans der Patientengruppe.

4.5.1.2 NEGATIVE KORRELATIONEN DER SUMME DER „IN BOUT“-PHASEN IN MONATEN MIT DEM GLUCOSEMETABOLISMUS DER „IN BOUT“-PHASE

In der Pons zeigt sich ein Trend einer negativen Korrelation von SIB und Glucosemetabolismus sowohl in der „out of bout“- als auch der „in bout“-Phase. Des Weiteren ist diese negative Korrelation auch im frontalen und temporalen Kortex zu beobachten (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7:

Negative Korrelation der Summe der „in bout“-Phasen in Monaten mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase. $p < 0.001$ (unkorrigiert).

Anatomische Region	Hemisph	Anzahl der Voxel	Z	Talairach Koordinaten x,y, z (mm)		
Medialer frontaler Gyrus	Ipsi	39	4,40	-27	27	36
Medialer frontaler Gyrus	Kontra	35	4,24	47	9	-25
Pons *	Ipsi	47	3,02	-2	-34	-36
				-5	-23	-43

*trend only, $p < 0.005$

4.5.2 KORRELATION DES GLUCOSEMETABOLISMUS MIT DER SUBJEKTIVEN SCHMERZSTÄRKE (SES-SCORE)

Um zu überprüfen, welchen Einfluss die Schmerzstärke auf den Hirnmetabolismus in den Schmerzzentren ausübt, wurden die in der „in bout“-Phase gemessenen Metabolismuswerte mit den SES-Scores korreliert. Diese Skalenwerte resultieren aus der Messung zweier Subskalen des Fragebogens zur Schmerzempfindung und beschreiben die affektiven und sensorischen Komponenten der Schmerzwahrnehmung. Im Weiteren finden nur die Ergebnisse des affektiven SES-Scores Berücksichtigung (Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8:

Positive Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus (FDG-PET) der „in bout“-Phase. $p < 0.001$ (unkorrigiert)

Anatomische Region	Hemisph.	Anzahl der Voxel	Z	Talairach Koordinaten x,y, z (mm)		
Frontaler inferiorer Gyrus / Insel	Kontra	60	3,60	32	20	9
Inferiorer temporaler Gyrus	Kontra	180	4,18	50	-20	-27
Hirnstamm	Ipsi	46	4,07	-5	-43	-45
Hirnstamm	Ipsi	54	3,62	-7	-41	-34

Der affektive SES-Score korreliert positiv mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase sowohl im kontralateralen frontalen und temporalen Kortex als auch mit einem Bereich des Hirnstammes (Abbildung 4.7).

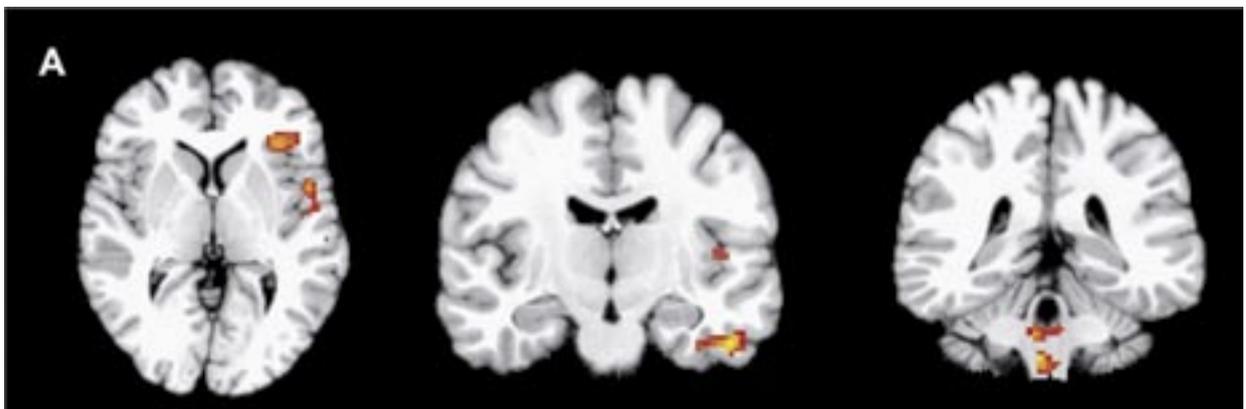


Abbildung 4.7:

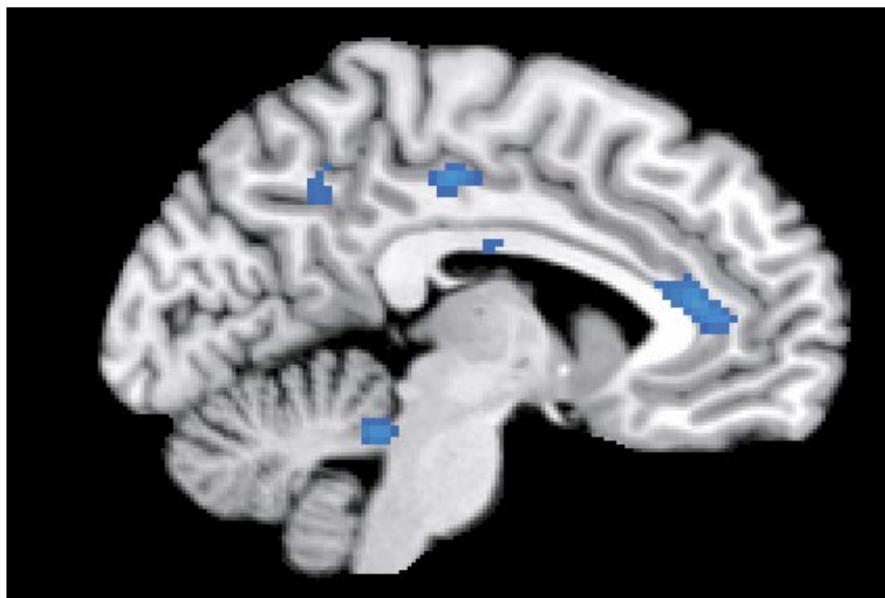
Positive Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus (FDG-PET) der „in bout“-Phase im transversalen (A; Z=7) und coronarem (B; X=17) (C; X= -41) Schnitt.

Im perigenualen ACC und im Cerebellum ließen sich eine negative Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase verzeichnen (Abbildung 4.8, Tabelle 4.9).

Tabelle 4.9:

Negative Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus (FDG-PET) der „in bout“-Phase. $P < 0.001$ (unkorrigiert).

Anatomische Region	Hemisph.	Anzahl der Voxel	Z	Talairach Koordinaten x,y,z {mm}		
Frontal:						
Frontaler medialer Gyrus .	Kontra	362	4,31	29	34	52
Subkortikal:						
Perigenualer ACC		149	4,20	11	36	14
Cerebellum:						
Cerebellum	Kontra	96	3,53	5	-47	-18

**Abbildung 4.8:**

Negative Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus der „out of bout“-Phase im sagittalen (A; X=9) und transversalen (B; Z=-17) Schnitt.

Abbildung 4.9 verdeutlicht die negative Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus der „in bout“-Phase im perigenualen ACC.

Wie bei der Analyse der Dauer der Schmerzepisoden in Monaten fanden sich somit auch bei der Analyse der Schmerzintensität und deren affektiver Beteiligung sowohl eine Verstärkung als auch eine Verminderung des Metabolismus in unterschiedlichen Hirnregionen.

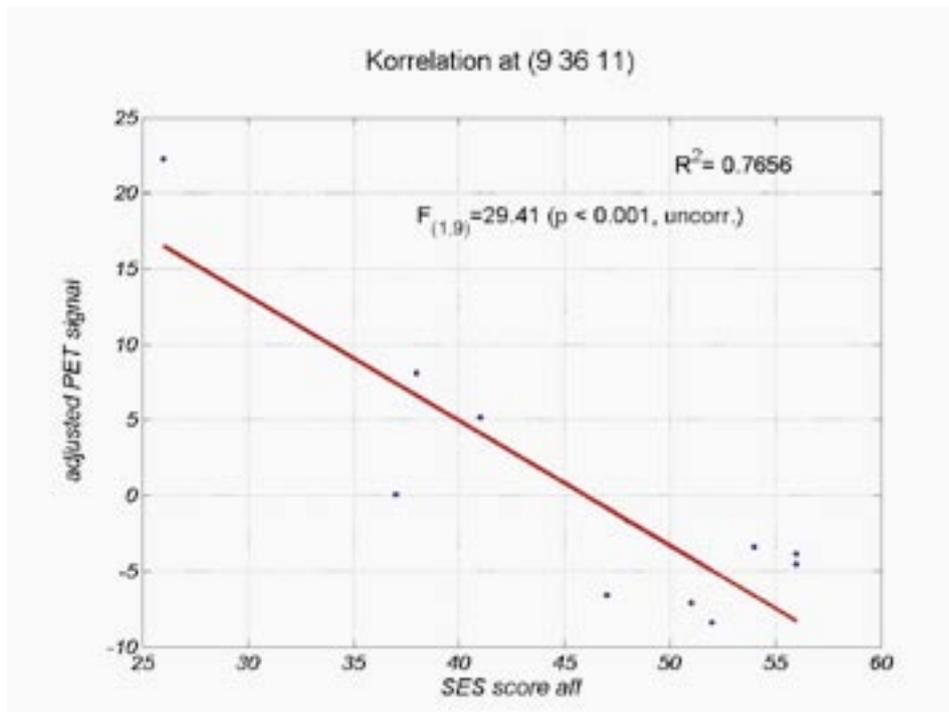


Abbildung 4.9:

Negative Korrelation des affektiven SES-Scores mit dem Glucosemetabolismus (FDG-PET) der „in bout“-Phase im perigenualen ACC (Koordinaten 9 36 11).

5 DISKUSSION

5.1 GLUCOSEMETABOLISMUS DER CLUSTERKOPFSCHMERZPATIENTEN „IN BOUT“ VERSUS „OUT OF BOUT“ MIT SEITENKORREKTUR

Bei der Interpretation und Diskussion der in dieser Studie erhobenen Befunde sind folgende generelle Bedingungen zu berücksichtigen:

Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung zwar in einer Phase gehäufter Kopfschmerzattacken, litten während und unmittelbar vor der Untersuchung aber nicht an diesen Schmerzen. Dies unterscheidet die vorliegende von fast allen bisherigen Studien mit bildgebenden Verfahren, bei denen die Patienten während der Untersuchung in der Regel akut Schmerzen empfanden oder sogar Schmerzprovokationen erhielten.

Die meisten zur Schmerzverarbeitung vorliegenden Studien mit bildgebenden Verfahren nutzen zentralnervöse Durchblutungsänderungen gemessen am rCBF ($H_2^{15}O$ -PET). Hier hingegen maßen wir mittels PET Veränderungen des Glucosemetabolismus, der, wie im Methodenteil beschrieben, Veränderungen der neuronalen Aktivität im Vergleich zum $H_2^{15}O$ -PET über einen längeren Zeitraum reflektiert.

Insgesamt gilt es im Folgenden, die zentrale Schmerzverarbeitung in Hinsicht auf sensorische, kognitive und affektive Dimensionen bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen ohne akuten Schmerz während der „in bout“-Phase mit der „out of bout“-Phase und beide Zeitpunkte mit gesunden Normalpersonen zu vergleichen.

In den vorgelegten Daten ließ sich nach Seitenkorrektur (s. Methode) nachweisen, dass bei Patienten mit Clusterkopfschmerz in mehreren Gebieten des Gehirns ein signifikanter Unterschied im Glucosemetabolismus zwischen der „in bout“- und der „out of bout“-Phase besteht. Der veränderte Stoffwechsel verdeutlicht, dass die Patienten während der gesamten „in bout“-Phase eine schmerzbedingte Aktivierung verschiedener Hirnregionen aufweisen.

Mehrere rCBF-Schmerzstudien wiesen eine ähnliche Aktivierung nach: Verschiedene Schmerzstimuli führten zu Veränderungen im Bereich des somatosensorischen Kortex (SI, SII), der Insel, des cingulofrontalen Kortex und des Thalamus (May et al. 1998b).

Im Folgenden wird nun auf die einzelnen Regionen eingegangen und die unterschiedlichen Ergebnisse anderer Studien mit den vorgelegten Daten diskutiert.

Somatosensorischer Kortex

Viele Studien dokumentieren eine Erhöhung des rCBF sowohl im primären als auch im sekundären somatosensorischen Kortex (Coghill et al. 1999). Jedoch handelte es sich darin immer nur um den Vergleich akuter Schmerzsituationen mit der Nicht-Schmerzphase. Der Schmerz wurde durch heißes/kaltes Wasser (Casey et al. 1996), mechanisch (Creach et al. 2000) oder durch subcutane Injektion (Hsieh et al. 1996b) ausgelöst. Der somatosensorische Kortex reflektiert also die sensorische Komponen-

te der Schmerzempfindung. Die vermehrte Aktivierung des contralateralen Gyrus postcentralis in der Patientengruppe kann als direkte Konsequenz der häufigen Schmerzattacken gewertet werden.

Insel

Nahezu sämtliche Studien mit Schmerzreizung verzeichneten eine Aktivierung der Insel als festen Bestandteil der cerebralen Schmerzverarbeitung (Peyron et al. 2000), wobei eine Parallelität zwischen der Intensität des Schmerzes und der Aktivierung der Insel zutage kam. So registrierten Frot et al. eine ansteigende Aktivität der Insel bei wachsender Intensität eines Laserstimulus (Frot et al. 2003). Spezifisch die anteriore Insel scheint verbunden mit der Determination der Stimulusintensität (Coghill et al. 1999, Craig et al. 2000), der Antizipation des Schmerzes (Ploghaus et al. 1999), der Distraction (Brooks et al. 2002), der Codierung des individuellen Unbehagens (Schreckenberger et al. 2005) und mit der Interozeption des viszeralen Schmerzes (Dunckley et al. 2005). Die Aktivierung der Insel bei emotionalen Aufgaben mit negativen affektiven Komponenten demonstrierte die Funktion in der Verarbeitung emotionaler Inhalte, so z. B. durch Stimulation mit erschreckenden Gesichtern (Phillips et al. 1997) oder mit emotional gefärbten Stimmen (Morris et al. 1999). Selbiges bestätigt außerdem die veränderte emotionale Dimension des Schmerzes bei Ausfall der Insel. Patienten mit diesem diskonnektiven Syndrom, genannt „asymbolia for pain“ (Berthier et al. 1988), nahmen den Schmerz zwar normal wahr, eine emotionale Reaktion darauf fehlte jedoch. Die schmerzinduzierte Aktivierung der Insel lässt sich sowohl durch Opiode (Wise et al. 2002) als auch durch Placebo (Wager et al. 2004) modulieren. Bei Betrachtung der komplexen Funktion der Insel und der multiplen Verbindungen zu anderen Hirnregionen einschließlich des PAG (Bragin et al. 1984) lässt sich die Modulation der Schmerzwahrnehmung durch endogene oder exogene Opiode entweder durch direkte Veränderung auf insulärem Niveau oder indirekt durch insulären Einfluss auf absteigende inhibitorische Systeme, z. B. PAG, erklären.

In der vorliegenden Studie verdeutlicht die Aktivierung der Insel im Vergleich der „in bout“- gegenüber der „out of bout“-Phase, dass Clusterkopfschmerzpatienten in einer gesamten „bout“-Phase, d.h. auch ohne akute Schmerzen, eine verstärkte Betonung der affektiven Komponente der Schmerzverarbeitung aufweisen.

Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)

Die Hauptprojektion des medialen Schmerzsystems richtet sich auf den ACC, eine Hirnstruktur, die dem limbischen System zugerechnet wird. Diese Region ist essentiell für die Integration sensorischer, affektiver (Sawamoto et al. 2000) und emotionaler Prozesse (Devinsky et al. 1995). Zahlreiche PET- und fMRI-Untersuchungen bestätigten die zentrale Rolle des Gyrus cinguli bei der Verarbeitung akuter und chronischer Schmerzen (Davis et al. 1997). Er erfüllt weitere Aufgaben im Arbeitsgedächtnis (Petit

et al. 1998) und in der Aufmerksamkeitsprozessierung (Gitelman et al. 1999) und ist somit gut geeignet, die Aufmerksamkeit in Richtung Schmerz zu lenken.

Innerhalb des Gyrus cinguli erfolgt die Verarbeitung von Schmerz topographisch und funktionell getrennt (*Abbildung 5.1*). Vogt et al. konnten in ihren Studien vier in anterior-posteriorer Ausdehnung unterscheidbare Areale nachweisen: den ACC (subgenual (s), pregenual (p)), den midcingulären Kortex (MCC) (anterior (a), posterior (p)), den posterioren cingulären Kortex (PCC) (dorsal (d), ventral (v)) und den retrosplenialen Kortex (RSC) (Vogt et al. 1996, Vogt 2005).

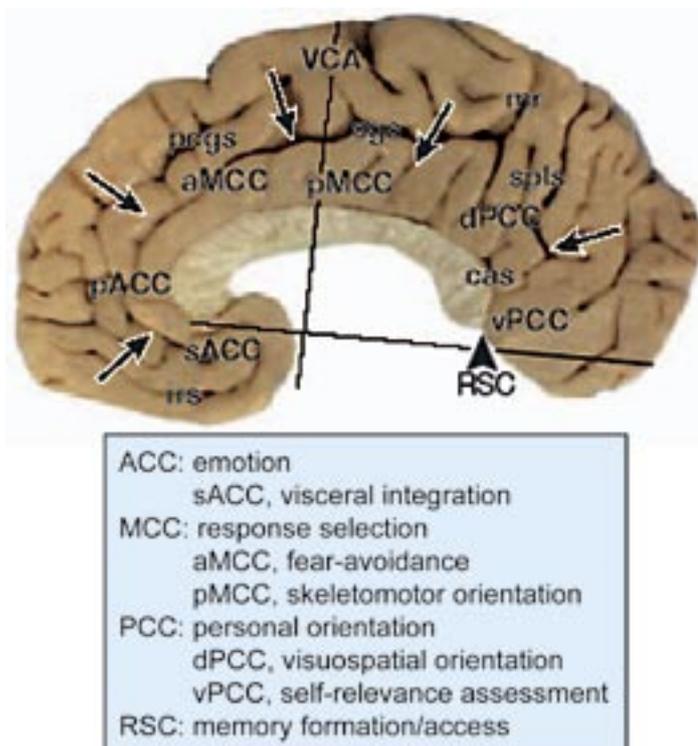


Abbildung 5.1:
Einteilung des cingulären Kortex in vier Regionen und Subregionen [Vogt 2005].

Hinsichtlich der Schmerzverarbeitung sind diesen Gebieten drei Hauptfunktionen zuzuordnen: Angst-Vermeidung im aMCC, Unangenehmheit im pACC (Kulkarni et al. 2005) und skeletomotorische Orientierung des Körpers auf einen Schmerzstimulus im pMCC und dPCC. Die vorliegende Studie dokumentiert eine Aktivierung des pACCs, welcher zudem die höchste Opioidrezeptorbindung aufweist (Vogt 1995). Auch Placeboeffekte aktivieren diese Region (Petrovic et al. 2002), und der pACC wird daher von Bush et al. dem affektiven Part des ACC zugeordnet (Bush et al. 2000). Die Patienten „in bout“ zeigen somit eine Aktivierung der affektiven Gefühlsverarbeitung in der gesamten „bout“-Phase und nicht nur während der Schmerzattacken. Von dieser affektiven Einheit des ACC wurden Verbindungen sowohl zum PAG, dem Hypothalamus, dem Hippocampus, dem orbitofrontalen Kortex als auch zu autonomen und endokrinen Systemen beschrieben (Devinsky 1995). Da sich viele dieser Gebiete auch in der vor-

liegenden Studie als aktiviert erwiesen, könnte der ACC eine Schlüsselstruktur für die Verarbeitung von Clusterkopfschmerzen darstellen.

Der rCBF des rostralen Anteils des ACC ist auch bei einigen psychiatrischen Erkrankungen verändert, die mit affektiven Störungen verbunden sind, so z. B. bei phobischer Ängstlichkeit (Rauch et al. 1995), bei posttraumatischem Stress (Rauch et al. 1996) oder auch bei Depressionen (Drevets et al. 1997). Bei depressiven Patienten ließ sich eine Erhöhung des CBF durch eine medikamentöse Therapie absenken (Drevets 2002). Es bleibt zu klären, ob die Schmerzphase per se oder eine depressive Grundstimmung an diesen Veränderungen beteiligt sind.

Eine weitere Perspektive lieferten Peyron et al. mit der Einteilung des ACC in zwei unterschiedliche mittlere cinguläre Bereiche. Der eine mittlere cinguläre Bereich (BA 32), oberhalb des intra-cingulären Sulcus gelegen, wird durch eine anhaltende und willentlich erhöhte Aufmerksamkeit auf Schmerz aktiviert (Peyron et al. 1999). Diese Aktivierung findet unabhängig davon statt, ob der Stimulus über- oder unterschwellig besteht. Dieser Bereich wurde auch in der vorgelegten Studie aktiviert. Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass die Clusterkopfschmerzpatienten während der gesamten „in bout“-Phase eine erhöhte quantitative Aufmerksamkeit gegenüber Schmerzen entwickeln. Die Aktivierung des anderen mittleren cingulären Bereiches (BA 24), der sich unterhalb des intra-cingulären Sulcus befindet, spricht in Anlehnung an Peyron et al. (Peyron et al. 1999) für eine Fokussierung der Patienten auf das Schmerzereignis.

Cingulo-frontaler Kortex

Zum cingulo-frontalen Kortex zählen sowohl der orbitofrontale als auch der perigenuale anteriore cinguläre Kortex. Valet et al. wiesen in einer fMRI-Studie an gesunden Probanden Schmerzaktivierungen in multiplen Hirnarealen bei Hitzeschmerzreizung nach (Valet et al. 2004). Bei einer gleichzeitigen Ablenkung während der Schmerzstimulation (Stroop task) beobachteten sie nicht nur eine Abnahme der schmerzbedingten Aktivierungen, sondern auch eine Zunahme der Aktivität im cingulo-frontalen Kortex. Aus diesem Grund maßten sie diesem Gebiet eine zentrale Rolle in der Modulation der Schmerzverarbeitung bei. Dieses bestätigen weitere Bildgebungsstudien (Bantick et al. 2002). Bingel et al. konnten in einer Schmerzstudie mit Placeboanalgesie aufzeigen, dass durch Placebo nicht nur der rACC sondern auch bilateral die Amygdalae und das PAG aktiviert wurden (Bingel et al. 2006). Der rACC mit multiplen Verbindungen zu subkortikalen Strukturen besitzt somit eine Schlüsselfunktion in der Aktivierung von absteigenden Inhibierungssystemen. Lorenz et al. stellten bei Hitze-Allodynie eine negative Korrelation des rCBF (PET) zur Schmerzintensität im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bilateral fest. Daraus schlossen sie, dass der DLPFC mittels Modulation kortiko-subkortikaler und kortiko-kortikaler Wege eine aktive Kontrolle über die Schmerzwahrnehmung ausübt (Lorenz et al. 2003). Ihre These bekräftigt eine Studie an Patienten mit präfrontaler Läsion (Daum et al. 1995): Erfolgte ein elektrischer Sti-

mulus kontralateral zur Läsion, kam es zu einer veränderten Schmerzreaktion im Vergleich zur ipsilateralen Seite.

Nicht nur in der Schmerzmodulation ist der cingulo-frontale Kortex involviert. Auch bei Angstreaktionen (Baker et al. 1997), Panikstörungen (Bystritsky et al. 2001) und Depressionen (Videbech, 2000) zeigt sich die in Bildgebungsstudien gemessene Aktivität verändert.

In der vorliegenden Studie ist die Aktivierung des cingulofrontalen Kortex bei den „in bout“-Patienten als schmerzassoziiert zu sehen. Die Schmerz-inhibitionssysteme werden bei Clusterkopfschmerzpatienten somit während der gesamten „bout“-Phase aktiviert und nicht nur durch akute Schmerzattacken. Da dennoch häufige Schmerzattacken auftreten, muss davon ausgegangen werden, dass die genannten Mechanismen bei Clusterkopfschmerzen insuffizient sind.

PAG

Das PAG als Teil des Mittelhirns haben verschiedene Arbeiten als Komponente des zentral aktivierten Schmerznetzwerkes thematisiert (Hsieh 1995, Tölle et al. 1999). Das PAG empfängt sowohl aufsteigende, nociceptive spinothalamische Afferenzen als auch absteigende, regulatorische Signale von höheren Hirnstrukturen. Die in Bildgebungsstudien nachgewiesene erhöhte Aktivität bei Ablenkung von einem Schmerzreiz (Valet et al. 2004) unterstützt die Theorie, dass das PAG eine Schlüsselstruktur in der Schmerz-inhibition darstellt (Ren et al. 2002). Es wird angenommen, dass die PAG-Aktivierung während einer Ablenkung vom Schmerzreiz die Transmission des nociceptiven Inputs zu kontrollieren versucht. Es agiert somit als eine Art „internes Verteidigungssystem“ des Gehirns (Ingvar 1999). Dementsprechend ist es plausibel, dass eine elektrische Stimulation des PAG eine Analgesie hervorruft (Boivie et al. 1982). Neurochirurgen konnten durch Implantation eines Tiefenhirnstimulators im PAG bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen eine verbesserte Schmerzkontrolle bewirken (Nandy et al. 2002). Diese Schmerzbesserung lässt sich durch Ausschüttung endogener Opiode erklären, da eine Gabe des Opioidantagonisten Naloxon reversibel zu erneuten Schmerzen führt (Hosobuchi et al. 1977).

Die vorliegende Studie ergab eine Aktivierung des PAG bei Patienten in der „in bout“-Phase, obwohl die Patienten aktuell nicht an Schmerzen litten (allerdings nur in der Analyse mit 2 mm smoothing). Es ist zu vermuten, dass es während der „in bout“-Phase zu einer „tonischen“ Aktivierung schmerz-inhibitorischer Systeme und somit auch des PAG kommt. Ebenso wie bereits beim cingulofrontalen Kortex erwähnt, muss jedoch davon ausgegangen werden, dass diese inhibitorische Aktivierung insuffizient ist, da weiterhin gehäufte Attacken bestehen.

Weiterhin stellt das PAG (bzw. benachbarte Hirnstammstrukturen) eine nach heutigem Wissen für die Migränegenerierung wichtige Region dar. Weiller et al. konnten eine Zunahme des rCBF im PET im Verlauf von Migräneattacken beobachten, die auch nach Gabe von Sumatriptan und Schmerzfreiheit persistierte (Weiller et al. 1995). Bei

einem Clusterkopfschmerzpatienten, der zusätzlich an einer Migräne ohne Aura litt, zeigte sich während eines Migräneanfalls eine ähnliche Hirnstammaktivität (Bahra et al. 2001). Auch Afridi et al. beobachteten in einer Bildgebungsstudie, in der die Patienten spontan Migräneattacken entwickelten, diese dorsale pontine Aktivierung (Afridi et al. 2005).

Anatomisch liegt das PAG in direkter Nachbarschaft zur zentralen Sympathikusbahn. Die gegenwärtigen Auflösungsmöglichkeiten der bildgebenden Verfahren gestatten jedoch keine sichere Differenzierung. Läge die Ursache der Aktivierung bei der Sympathikusbahn, wäre dies klinisch mit den typischen autonomen Symptomen der Clusterkopfschmerzpatienten vereinbar. Ob die in der vorliegenden Studie beobachtete Aktivierung evt. dieser zuzuordnen ist, lässt sich nicht mit der gegenwärtigen Auflösungsmöglichkeit nachweisen.

Hypothalamus

Bei Clusterkopfschmerzen wurde in vorhergehenden Studien eine Aktivierung im Hypothalamus festgestellt (May et al. 1998a). In der genannten Studie untersuchten May et al. mittels $H_2^{15}O$ -PET Clusterkopfschmerzpatienten während Nitroglycerin-induzierter Attacken. Dabei beobachteten sie Aktivierungen im ACC, im frontalen Kortex, in der Insel und im Hypothalamus. Sprenger et al. zeigten, dass auch während einer spontan ausgelösten akuten Attacke bei Clusterkopfschmerzpatienten im PET ($H_2^{15}O$) der ipsilaterale Hypothalamus aktiviert wird (Sprenger et al. 2004). Die beobachtete Aktivierung ließ sich auch therapeutisch verwerten: Leone et al. gelang es, bei 16 chronischen Clusterkopfschmerz- und einem SUNCT-Patienten durch stereotaktische Tiefenhirnstimulation im ipsilateralen Hypothalamus die Schmerzen zu unterbinden und erneute Attacken zu verhindern (Leone et al. 2005). Inwiefern diese Methode Parallelen zu der Stimulation des PAG bei chronischen Schmerzen aufweist, es also eventuell ebenfalls stimuliert wird, ist nicht untersucht. Sanchez del Rio et al. hoben die besondere Nähe des Hypothalamus zur ventralen tegmentalen Area (VTA) hervor (Sanchez del Rio et al. 2004). Da diese beiden Strukturen in direkter Nachbarschaft liegen, ist aufgrund der aktuellen Auflösungsmöglichkeit in Bildgebungsverfahren eine sichere Differenzierung fragwürdig. Die VTA scheint sowohl bei Suchterkrankungen (Self 2004) als auch bei der Schmerzverarbeitung (Sotres-Bayon et al. 2001) involviert zu sein.

In der hier nun vorgelegten Studie untersuchten wir im Gegensatz zu den genannten Studien den Glucosestoffwechsel bei Patienten mit Clusterkopfschmerz. Unter diesem Aspekt wurden dieselben Patienten einmal „in bout“, jedoch ohne Attacke, und einmal „out of bout“ gescannt. Bemerkenswerterweise zeigten sich ohne Induktion von Schmerzen weder „in bout“ noch „out of bout“ Veränderungen im Hypothalamus im Vergleich zu gesunden Probanden. Weiterhin waren zwischen den beiden Krankheitsphasen („in bout“ versus „out of bout“) keine Änderungen im Glukosestoffwechsel des Hypothalamus zu detektieren.

Möglicherweise aktivieren den Hypothalamus nur akute Schmerzen. Eine andere Erklärung für mangelnde Veränderungen im Hypothalamus in dieser Studie ist eine eventuell zu geringe Sensitivität des FDG PET zur Detektion von Veränderungen in kleinen Hirnstrukturen.

Thalamus

Der Thalamus besitzt eine zentrale Rolle in der Verarbeitung aufsteigender nociceptiver Impulse. Laterale Thalamuskern projizieren als Teil des lateralen Schmerzsystems zu SI, SII und verschiedenen Assoziationskortex (Hudson 2000) und vermitteln so in erster Linie akute, sensorische Aspekte der Schmerzperzeption. Die medialen Thalamuskern hingegen zeigen Verbindungen zum ACC und repräsentieren vor allem die affektive Komponente des Schmerzes. Außerdem sind sie in absteigende inhibitorische Mechanismen eingebunden, deren Ursprünge im ACC liegen und u.a. via Thalamus zum PAG projizieren (Vogt et al. 1992). Erklärbar ist dadurch die Beobachtung, dass nach hämorrhagischen oder ischämischen Läsionen im Bereich des Thalamus, vor allem aber im VPL (Ncl. ventralis posterolateralis) zentrale post-Infarkt Schmerzen auftreten (Bowsher et al. 1998). Auch die elektrische Stimulation des VPL als Option zur Unterbrechung eines therapieresistenten neuropathischen Schmerzes ist so nachvollziehbar (Hudson 2000). Diese Stimulationen des somatosensorischen Thalamus fand lange Anwendung in der Therapie chronischer Schmerzen. Duncan et al. konnten anhand einer PET-Studie demonstrieren, dass der rCBF während einer solchen Stimulation sowohl im Thalamus als auch im Bereich der ipsilateralen Insel signifikant zunahm. Bei einem Vergleich der Aktivität vor und nach der Stimulation ließ sich jedoch eine Abnahme im rCBF im Thalamus verzeichnen (Duncan et al. 1998), so dass die Schmerzverminderung als eine verringerte Transmission des nociceptiven Schmerzes interpretiert werden kann.

Die erhöhte Aktivität des Thalamus zeigt die Aktivierung des Schmerzsystems in der „in bout“- gegenüber der „out of bout“-Phase. Warum es sich um eine ipsilaterale und nicht kontralaterale oder bilaterale Aktivierung handelt bleibt unklar, eventuell könnten hierbei Schwellenphänomene bei der statistischen Auswertung eine Rolle spielen.

Cerebellum

In einer Studie verdeutlichten Ploghaus et al., dass die alleinige Antizipation eines Schmerzreizes ausreicht, um zerebelläre Strukturen zu aktivieren (Ploghaus et al. 1999). Obwohl nach heutigem Wissen das Cerebellum keine direkten nociceptiven Afferenzen erhält, verwundert es jedoch nicht, dass eine Reihe von Schmerzstudien eine Beteiligung des Cerebellums an der Schmerzverarbeitung beschreiben. Sie ließe sich durch eine Integration in Rückkopplungskreise von Großhirn und Thalamus erklären. Schmerzstudien zeigen eine Aktivierung des Cerebellums, entsprechend ist verständlich, dass in einer Studie mit Fentanyl eine Verminderung der Aktivität im Cerebellum beobachtet werden konnte (Firestone et al. 1996).

Weiterhin fanden sich bei Ratten und Menschen im Cerebellum opioide Rezeptoren (Herraez-Baranda et al. 2005). Die genaue Funktion der cerebellären Veränderungen bei Clusterkopfschmerzen muss angesichts des bislang geringen Wissens über cerebelläre Mechanismen in der Schmerzverarbeitung noch offen bleiben. Die Ergebnisse dieser Studie lassen nicht zu, eine Entscheidung zu treffen, ob es sich hier um eine Inaktivierung des inhibitorischen Systems in der „in bout“-Phase oder um eine vermehrte Aktivierung in der „out of bout“-Phase handelt.

5.2 CLUSTERKOPFSCHMERZPATIENTEN GEGENÜBER NORMALKOLLEKTIV

Im Vergleich der Patienten mit Clusterkopfschmerzen gegenüber einem Normalkollektiv ließ sich in der vorliegenden Analyse ein Hypermetabolismus in der posterioren Insel, im Parietallappen und in der ipsilateralen Eintrittszone des Nervus Trigeminus und ein Hypometabolismus im präfrontalen und im orbitofrontalen Kortex und im perigenualen ACC feststellen.

Bislang entbehrt die Literatur eines PET-Vergleichs von Clusterkopfschmerzpatienten mit einem Normalkollektiv. Jedoch beschreiben Hsieh et al. eine Abnahme der Aktivierung im ACC und im präfrontalen Kortex bei erlerntem Schmerz. Sie erklären dies durch eine Abnahme der Alarmbereitschaft und eine Ablenkung der Aufmerksamkeit (Hsieh et al. 1999). Durch die ständigen Attacken und die regelmäßigen „bout“-Phasen könnte auch bei den Clusterkopfschmerzpatienten diese Alarmbereitschaft gegenüber dem Normalkollektiv vermindert sein und so diesen beobachteten Hypometabolismus im ACC und im frontalen Kortex erklären.

Im cingulofrontalen Kortex konnte in einer Liganden PET-Studie eine hohe opioiderge Rezeptordichte nachgewiesen werden (Vogt 1995). Sprenger et al. beobachteten in einer Fluorodiprenorphin-PET-Studie mit Schmerzstimuli eine schmerzbedingt verminderte Diprenorphinbindung im ACC und in der Insel (Sprenger et al. 2006). Ob dies durch eine erhöhte Konkurrenz am Rezeptor durch Ausschüttung endogener Opiode oder durch eine Down-Regulation des Rezeptors während der Schmerzstimulation geschieht, ist unklar. Wie in 5.1.1 beschrieben, spielt für die Schmerzinhibition der ACC eine entscheidende Rolle. Ob diese Region bei den Clusterkopfschmerzpatienten nun generell weniger aktiv ist und so möglicherweise eine ursächliche pathologische Veränderung darstellt, bleibt zu untersuchen. Eine generelle Verminderung des inhibitorischen Systems könnte die extreme Stärke der Schmerzen bei Clusterkopfschmerzpatienten erklären.

Auch für depressive Patienten wird ein Hypometabolismus im präfrontalen Kortex beschrieben (Videbech 2000). Der Hypometabolismus in diesem Bereich ist daher nicht nur durch eine Schmerzmodulation (siehe 5.1.1), sondern auch durch eine mögliche Beeinflussung durch eine sekundäre psychiatrische Störung zu diskutieren.

Den Hypermetabolismus der Clusterkopfschmerzpatienten gegenüber dem Normalkollektiv im Praecuneus beschreiben auch Valet et al., ohne jedoch hierfür eine plau-

sible Erklärung zu liefern (Valet et al. 2004). Die Funktion des Praecuneus umfasst ein weites Spektrum von höheren integrativen Aufgaben, welche das Wiedererlangen des episodischen Gedächtnisses und des visuo-konstruktiven Gedächtnisses beinhaltet. Es wurde vorgeschlagen, dass der Praecuneus als neuronales Netzwerk für das Selbstbewusstsein und die Repräsentation des Selbstgefühls während der Ruhe beteiligt ist (Cavanna et al. 2006).

5.3 KORRELATIONEN DES GLUCOSEMETABOLISMUS MIT ERKRANKUNGSCHARAKTERISTIKA

5.3.1 KORRELATIONEN DES GLUCOSEMETABOLISMUS „IN/OUT- OF BOUT“-PHASE MIT DER SUMME DER „IN BOUT“-PHASEN IN MONATEN

Die Korrelation mit der Summe der „in bout“-Phasen in Monaten ergab eine positive Korrelation bilateral im Nucleus caudatus, im ipsilateralen Thalamus, im kontralateralen Putamen und in der ipsilateralen Amygdala. Je mehr Monate die Patienten in ihrem Leben unter Clusterkopfschmerzen gelitten hatten, desto höher war entsprechend die Aktivität in den genannten Gebieten. All diese Hirnregionen verfügen über ein hohes Opiatrezeptorbindungspotential (Baumgartner et al. 2006). Eine mögliche Erklärung wäre eine schmerzinduzierte generelle Erhöhung der Aktivität dieser Gebiete bei Clusterkopfschmerzpatienten.

5.3.2 KORRELATION MIT DEM AFFEKTIVEN SES-SCORE

Die vorliegende Studie konnte sowohl im ACC als auch im Cerebellum eine negative Korrelation mit dem affektiven SES-Score darlegen. Je höher der Glucosemetabolismus der Clusterkopfschmerzpatienten in den genannten Gebieten, desto niedriger war der affektive SES-Score. Diese Abhängigkeit zeigte sich linear. Dies ist durch die affektive Komponente der Schmerzverarbeitung des ACCs verständlich. Nur die affektive, nicht jedoch der kognitive Bereich des ACC zeigt in der vorliegenden Studie diese Korrelation. Der ACC modifiziert anscheinend die Gefühlsdimensionen der Schmerzempfindung.

5.4 ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION

Das Normalkollektiv zeigte gegenüber den „in bout“-Patienten und diese wiederum gegenüber den „out of bout“-Patienten einen erhöhten Glucosemetabolismus in schmerzspezifischen Hirnarealen: dem frontalen Kortex, der Insel und dem ACC. Entweder liegt bei Clusterkopfschmerzpatienten also eine pathologische Veränderung in diesen Regionen vor, die einen Hypometabolismus zur Folge hat oder ein übergeordnetes Zentrum inhibiert diese Gebiete. Trotz dieses Hypometabolismus zeigten die Clusterkopfschmerzpatienten eine schmerzspezifische Aktivierung während der „in bout“-Phase. Das Niveau der Aktivierung jedoch lag unterhalb desjenigen der Normalprobanden.

Andere Hirnregionen, wie Thalamus, PAG und Cerebellum zeigten keine Veränderung gegenüber dem Normalkollektiv.

Wie schon angedeutet, gibt es über- und untergeordnete Zentren in der Schmerzverarbeitung. Ein hypothetisches neuronales Netzwerk der Schmerzinhibition ist in *Abbildung 5.2* dargestellt.

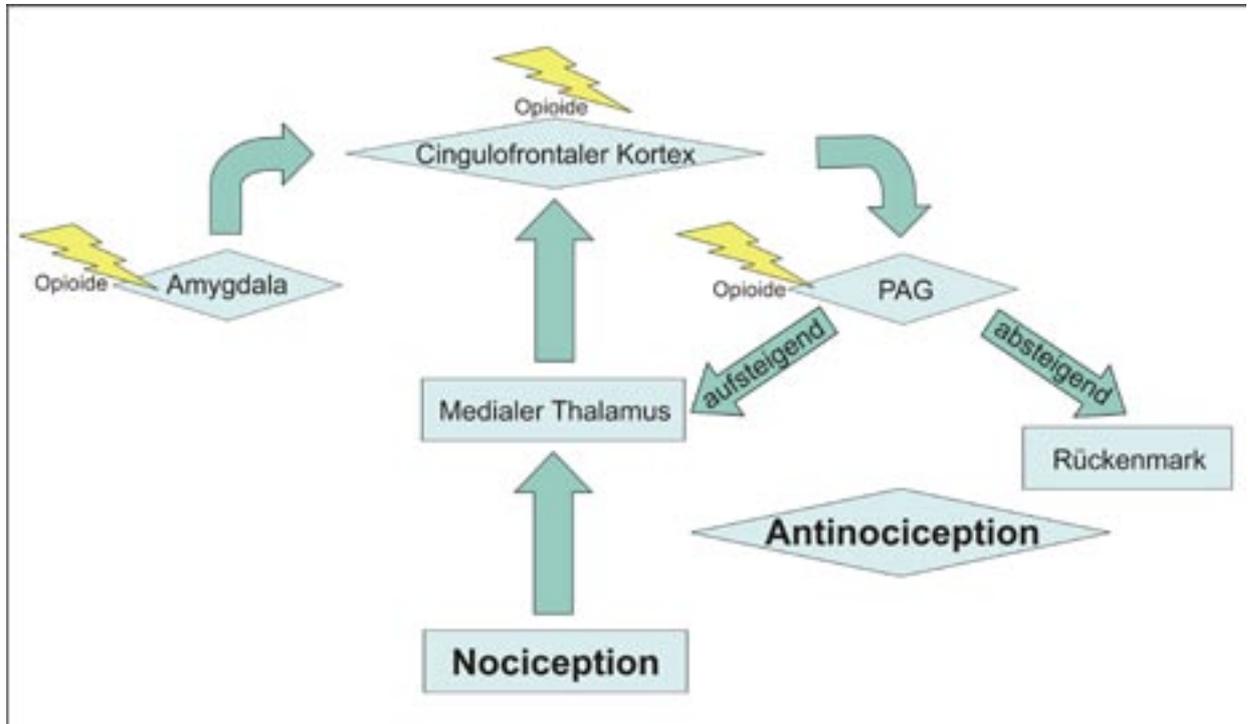


Abbildung 5.2:

Hypothetische zentrale Verschaltung der Schmerzinhibition

Die nociceptiven Afferenzen vereinigen sich im Thalamus. Der cingulofrontale Kortex erhält sowohl vom medialen Thalamus als auch von den Amygdala Afferenzen und gibt diese Informationen an das PAG weiter. Das PAG gilt als Schaltstelle deszendierender hemmender Bahnen und kann als solche den Schmerz inhibieren. In der vorliegenden Studie zeigte sich während der „in bout“-Phase in dem gesamten Schmerzinhibitionssystem eine Aktivierung. Das verdeutlicht, dass nicht nur während akuter Schmerzen, sondern auch in einer Phase mit häufigeren Schmerzattacken dieses System dauerhaft aktiv bleibt.

Die Schmerzverarbeitung (*Abbildung 5.3*) präsentiert sich bei Clusterkopfschmerzpatienten in verschiedener Weise verändert.

Es kam zu Tage (siehe 5.1.1.), dass die „bout“-Phase vor allem den affektiven Anteil des ACC und die Insel der Clusterkopfschmerzpatienten zu aktivieren vermag, beide aber im Vergleich zum Normalkollektiv vermindert aktiviert sind. Dies lässt möglicherweise auf eine geänderte emotionale Verarbeitungsmöglichkeit schließen und könnte die extreme Stärke der empfundenen Schmerzen erklären.

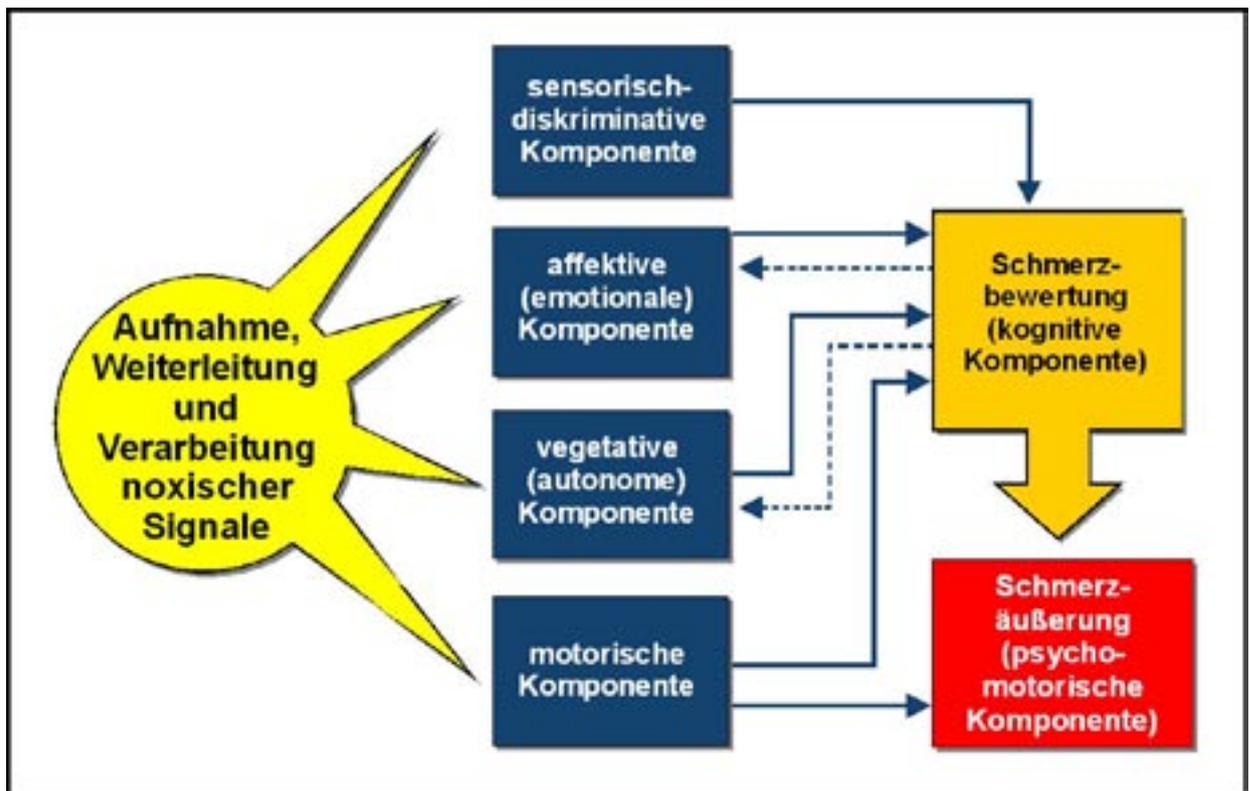


Abbildung 5.3:

Schematische Darstellung der Komponenten des Schmerzes. Aus: *Physiologie des Menschen*, Schmidt/Thews, Springer Verlag

Die vorliegende Arbeit wies für den Clusterkopfschmerz eine auf mehreren Ebenen bezogene Veränderung der Schmerzverarbeitung nach, deren Ursache möglicherweise in einer Verminderung des Schmerz-inhibitionssystems zu suchen ist.

Damit ist eine Hypothese zur Pathogenese des Clusterkopfschmerzes möglich, die als wesentlichen Faktor eine Fehlverarbeitung der Schmerzempfindung zur Grundlage hat. Neue Therapieansätze müssten hier angreifen. Eine Veränderung des Stoffwechsels in diesen Hirnstrukturen durch medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien wäre als Ziel einer neuen Therapie anzusehen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Neuere Studien in der Bildgebung zeigten bei primären Kopfschmerzen verschiedene Aktivierungsmuster während akuter Kopfschmerzattacken. Daraus entwickelte sich das Verständnis von einem komplexen Netzwerk der Schmerzverarbeitung. Bei Clusterkopfschmerzen wurde eine Hypothalamusaktivierung während akuter Attacken als spezifisch erachtet. Jedoch bleibt unklar, welche Veränderungen im Hirnmetabolismus den Wechsel von „out of bout“ zu „in bout“ verursachen und inwiefern sich der Hirnmetabolismus der Kopfschmerzpatienten gegenüber einem Normalkollektiv unterscheidet.

In der vorliegenden Studie wurde der zerebrale Glucosemetabolismus an zwölf männlichen Patienten (Mittelwert des Alters 46,3 Jahre) mit episodischem Clusterkopfschmerz sowohl während der „in bout“- als auch während der „out of bout“-Phase mittels FDG-PET gemessen und statistisch mit einem Normalkollektiv von elf männlichen Probanden (Mittelwert des Alters 37,2 Jahre) verglichen.

Patienten „in bout“ zeigten im Vergleich zu der „out of bout“-Phase eine signifikante Erhöhung des Metabolismus im ACC, im frontalen Kortex, in der Insel, im Thalamus, im temporalen Kortex und im PAG, dahingegen verminderte Aktivität im cerebello-pons-tinen Bereich. Desweiteren ergab der Vergleich mit dem Normalkollektiv für die Patienten einen verminderten Metabolismus im ACC, im frontalen Kortex, in der Insel und im Striatum.

Nicht nur in der akuten Schmerz-, sondern während der gesamten „bout“-Phase ist eine schmerztypische Aktivierung nachweisbar. Im Vergleich zum Normalkollektiv kommt es jedoch – unabhängig von der „bout“-Phase – zu einer Erniedrigung einiger dieser schmerzverarbeitenden Regionen. Eine unzureichende Hemmung der Schmerzwahrnehmung durch eine Minderaktivierung des inhibitorischen Schmerzverarbeitungssystems führt so zu einer erhöhten Empfänglichkeit für den Clusterkopfschmerz. Daher ist aus den erhobenen Daten eine mögliche Erklärung für die Entstehung und massive Schmerzbeeinträchtigung des Clusterkopfschmerzes ableitbar.

7 ANHANG

Patient Nr.	m/w	Alter	Seite des Clusterkopfschmerzes	Clusterkopfschmerzen seit Jahren:	Attackenfrequenz pro Tag	Attackendauer in min	bout Häufigkeit (pro Jahr)	Bout Phasen Dauer in Wochen	VAS	Medikation
1	m	34	links	15	3	45-180	2	8-12	9	Verapamil, Sumatriptan
2	m	44	links	20	2-3	60	0.5 -1	5-6	10	Verapamil, Sumatriptan
3	m	52	rechts	30	1	60-180	1	12	10	Sumatriptan
4*	m	50	links	37	1	60-180	1	8	6	Verapamil,
5	m	42	links	22	3	180-240	1-2	8-12	8	Verapamil
6	m	60	rechts	14	2-3	60-180	1	8-12	10	Verapamil, Sumatriptan, Naratriptan
7	m	43	rechts	21	2-3	60	1	20	10	Lithium, Verapamil
8	m	55	rechts	25	2	60	unregelm.	8-12	6	Verapamil
9	m	33	links	8	3	60-120	1-2	6-8	9	Aspirin, Verapamil
10	m	57	rechts	14	2-3	60-90	1	8-12	7-8	Ergotamin, Sauerstoff
11	m	41	links	5	1-2	180-300	1	8	8-10	Verapamil
12	m	45	rechts	14	3-4	30	0,5	8	6-7	Lithium
∅		46		17	2,3	108,1	1,1	8,9	8,5	

* Der Patient wurde aufgrund eines im MRT nachgewiesenen Hypophysentumors von der PET-Studie ausgeschlossen

LITERATURVERZEICHNIS

Afridi, S., Giffin, N. J., Kaube, H., Friston, K. J., Ward, N. S., Frackowiak, R. S., Goadsby, P. J.

A positron emission tomographic study in spontaneous migraine.

Arch. Neurol. 62 (2005) 1270 - 5.

Aurora, S. K.

Etiology and pathogenesis of cluster headache.

Curr. Pain Headache Rep. 6 (2002) 71 - 5.

Bahra, A., Matharu, M. S., Buchel, C., Frackowiak, R. S., Goadsby, P. J.

Brainstem activation specific to migraine headache.

Lancet 2001, 357: 1016-7.

Bahra, A., May, A., Goadsby, P. J.

Cluster headache: a prospective clinical study in 230 patients with diagnostic implications.

Neurology 58 (2002) 354 - 61.

Baker, S. C., Frith, C. D., Dolan, R. J.

The interaction between mood and cognitive function studied with PET.

Psychol. Med. 27 (1997) 565 - 78.

Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., Tracey, I.

Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI.

Brain 2002, 125: 310-9.

Baskin, D. S., Mehler, W. R., Hosobuchi, Y., Richardson, D. E., Adams, J. E., Flitter, M. A.

Autopsy analysis of the safety, efficacy and cartography of electrical stimulation of the central gray in humans.

Brain Res. 371 (1986) 231 - 236.

Baumgartner, U., Buchholz, H. G., Bellosevich, A., Magerl, W., Siessmeier, T., Rolke, R., Hohnemann, S., Piel, M., Rosch, F., Wester, H. J., Henriksen, G., Stoeter, P., Barstenstein, P., Treede, R. D., Schreckenberger, M.

High opiate receptor binding potential in human lateral pain system.

Neuroimage 30 (2006) 692 - 9.

Berthier, M., Starkstein, S., Leiguarda, R.

Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome.

Ann. Neurol. 24 (1988) 41 - 9.

- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., Buchel, C.
Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network.
Pain 120 (2006) 8 - 15.
- Boivie, J., Meyerson, B. A.
A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation.
Pain 13 (1982) 113 - 26.
- Bowsher, D., Leijon, G., Thuomas, K. A.
Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities.
Neurology 51 (1998) 1352 - 8.
- Bragin, E. O., Yeliseeva, Z. V., Vasilenko, G. F., Meizerov, E. E., Chuvina, B. T., Durinyan, R. A.
Cortical projections to the periaqueductal grey in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study.
Neurosci. Lett. 51 (1984) 271 - 5.
- Brooks, J. C., Nurmikko, T. J., Bimson, W. E., Singh, K. D., Roberts, N.
fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention.
Neuroimage 15 (2002) 293 - 301.
- Bush, G., Luu, P., Posner, M. I.
Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex.
Trends Cogn. Sci. 4 (2000) 215 - 222.
- Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F. W., Craske, M. G., Bookheimer, S. Y.
Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure.
Neuroreport 12 (2001) 3953 - 7.
- Capobianco, D. J., Dodick, D. W.
Diagnosis and treatment of cluster headache.
Semin. Neurol. 26 (2006) 242 - 59.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Morrow, T. J., Koeppe, R. A.
Comparison of human cerebral activation patterns during cutaneous warmth, heat pain and deep cold pain.
J. Neurophysiol. 76 (1996) 571 - 81.
- Cavanna, A. E., Trimble, M. R.
The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates.
Brain 129 (2006) 564 - 83.

- Chazot, G., Claustrat, B., Brun, J., Jordan, D., Sassolas, G., Schott, B.
A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache.
Cephalalgia 4 (1984) 213 - 20.
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., Iadarola, M. J.
Pain intensity within the human brain: a bilateral distributed mechanism.
J. Neurophysiol. 82 (1999) 1934 - 43.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., Evans, A. C.
Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space.
J. Comput. Assist. Tomogr. 18 (1994) 192 - 205.
- Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E. M.
Thermosensory activation of insular cortex.
Nat. Neurosci. 3 (2000) 184 - 90.
- Creach, C., Henry, P., Caille, J. M., Allard, M.
Functional MRI analysis of pain-related brain activation following acute mechanical stimulation.
Am. J. Neuroradiol. 21 (2000) 1402 - 6.
- Daum, I., Braun, C., Riesch, G., Miltner, W., Ackermann, H., Schugens, M. M., Birbaumer, N.
Pain-related cerebral potentials in patients with frontal or parietal lobe lesions.
Neurosci. Lett. 197 (1995) 137 - 40.
- Davis, K. D., Taylor, S. J., Crawley, A. P., Wood, M. L., Mikulis, D. J.
Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex.
J. Neurophysiol. 77 (1997) 3370 - 80.
- Derbyshire, S.
Meta-analysis of thirty-four independent samples studied using PET reveals a significantly attenuated central response to noxious stimulation in clinical pain patients.
Curr. Rev. Pain 3 (1999) 265 - 280.
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (2000).
Patienteninformation
(www.nuklearmedizin.de)
Stand: Juni 2000
- Devinsky, O., Morrell, M. J., Vogt, B. A.
Contributions of anterior cingulate cortex to behavior.
Brain 118 (1995) 279 - 306.

Literatur

Di Piero, V., Fiacco, F., Tombari, D., Pantano, P.

Tonic pain: a SPET study in normal subjects and cluster headache patients.

Pain 70 (1997) 185 - 191.

Diener, H.

Sumatriptan in the treatment of cluster headache.

Cephalalgia 21 (2001) 16 - 17.

Dodick, D. W., Rozen, T. D., Goadsby, P. J., Silberstein, S. D.

Cluster headache.

Cephalalgia 20 (2000) 787 - 803.

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R. Jr, Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M.,
Raichle, M. E.

Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders.

Nature 386 (1997) 824 - 7.

Drevets, W.

Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using
PET measures of regional glucose metabolism.

Eur. Neuropsychopharmacol. 6 (2002) 527 - 44.

Duncan, G. H., Kupers, R. C., Marchand, S., Villemure, J. G., Gybels, J. M., Bushnell,
M. C.

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

J. Neurophysiol. 80 (1998) 3326 - 30.

Dunckley, P., Wise, R. G., Aziz, Q., Painter, D., Brooks, J., Tracey, I., Chang, L.

Cortical processing of visceral and somatic stimulation: differentiating pain intensity
from unpleasantness.

Neuroscience 133 (2005) 533 - 42.

Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K.,
Zilles, K.

A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional
imaging data.

Neuroimage 25 (2005) 1325 - 35.

Ekbom, K.

Cortisol and Cluster headache.

Cephalalgia 15 (1995) 3.

Literatur

- Empl, M., Förderreuther, S., Schwarz, M., Müller, N., Straube, A.
Soluble Interleukin-2 receptors increasing during the active periods in cluster headache.
Headache 43 (2003) 63 - 68.
- Evans, A. C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., Bub, D.
Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space.
Neuroimage 1 (1992) 43 - 53.
- Fields, H. L., B.A.
Central nervous system mechanisms of pain modulation.
In: „Textbook of pain“. Wall, P. D. (Hrsg.), Melzack, R. (Hrsg.), Churchill Livingstone, 1999, 4th Edition, 309 - 329.
- Fields, H. L.
Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain.
Prog. Brain Res. 122 (2000) 245 - 253.
- Finkel, A. G.
Epidemiology of Cluster headache.
Curr. Pain Headache 7 (2003) 144 - 9.
- Firestone, L. L., Gyulai, F., Mintun, M., Adler, L. J., Urso, K., Winter, P. M.
Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography.
Anesth. Analg. 82 (1996) 1247 - 51.
- Fox, P. T., Perlmutter, J. S., Raichle, M. E.
Stereotactic method for determining anatomical localization in physiological brain images.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 4 (1984) 634.
- Frot, M., Mauguiere, F.
Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans.
Brain 126 (2003) 438 - 50.
- Geisser, M. E., Robinson, M. E., Henson, C. D.
The Coping Strategies Questionnaire and chronic pain adjustment: a conceptual and empirical reanalysis.
Clin. J. Pain 10 (1994) 98 - 106.
- Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., LaBar, K. S., Kim, Y. H., Meyer, J. R., Mesulam, M.
A large-scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls.
Brain 122 (1999) 1093 - 206.

- Hadjipavlou, G., Dunckley, P., Behrens, T. E., Tracey, I.
Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: A diffusion tensor imaging study in healthy controls.
Pain 123 (2006) 1 - 2.
- Hamacher, K., Coenen, H. H., Stocklin, G.
Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-(¹⁸F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution.
J. Nucl. Med. 27 (1986) 235 - 8.
- Head, H., Holmes, G.
Sensory disturbances from cerebral lesions.
Brain 34 (1911) 102 - 254.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society.
The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition.
Cephalalgia 24 (2004) 9 - 169.
- Henry, P., Vernhiet, J., Orgogozo, J. M., Caille, J. M.
Cerebral blood flow in migraine and cluster headache. Compartmental analysis and reactivity to anaesthetic depression.
Res. Clin. Stud. Headache 6 (1978) 81 - 88.
- Herraez-Baranda, L. A., Carretero, J., Gonzalez-Sarmiento, R., Rodriguez, R. E.
Kappa opioid receptor is expressed in the rat cerebellar cortex.
Cell Tissue Res. 320 (2005) 223 - 8.
- Holmes, C. J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A. W., Evans, A. C.
Enhancement of MR images using registration for signal averaging.
J. Comput. Assist. Tomogr. 22 (1998) 324 - 33.
- Hosobuchi, Y., Adams, J. E., Linchitz, R.
Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone.
Science 197 (1977) 183 - 6.
- Hsieh, J. C., Belfrage, M., Stone-Elander, S., Hansson, P., Ingvar, M.
Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography.
Pain 63 (1995) 225 - 36.
- Hsieh, J. C., Hannerz, J., Ingvar, M.
Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin induced cluster headache.
Pain 67 (1996) 59 - 68.

- Hsieh, J. C., Stahle-Backdahl, M., Hagermark, O., Stone-Elander, S., Rosenquist, G., Ingvar, M.
Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study.
Pain 64 (1996) 303 - 14.
- Hsieh, J. C., Stone-Elander, S., Ingvar, M.
Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study.
Neurosci. Lett. 262 (1999) 61 - 4.
- Hudson, A.
Pain perception and response: central nervous system mechanism.
Can. J. Neurol. Sci. 27 (2000) 2 - 16.
- Ingvar, M.
Pain and functional imaging.
Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 354 (1999) 1347 - 58.
- Jones, E. G., Powell, T. P.
An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey.
Brain 93 (1970) 793 - 820.
- Kandel, E., Schwartz, J. H., Jessel, T. M.
Principles of neural science, McGraw-Hill Medical, 2000, fourth edition.
- Kulkarni, B., Bentley, D. E., Elliott, R., Youell, P., Watson, A., Derbyshire, S. W., Frackowiak, R. S., Friston, K. J., Jones, A. K.
Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems.
Eur. J. Neurosci. 21 (2005) 3133 - 42.
- Leone, M., Lucini, V., D'Amico, D., Moschiano, F., Maltempo, C., Fraschini, F., Bussone, G.
Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache.
Cephalalgia 15 (1995) 224 - 9.
- Leone, M., D'Amico, D., Moschiano, F., Fraschini, F., Bussone, G.
Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double blind pilot study with parallel groups.
Cephalalgia 16 (1996) 494 - 96.

Literatur

- Leone, M., Attanasio, A., Croci, D., D'Amico, D., Grazzi, L., Ferraris, A., Nespolo, A., Bussone, G.
Neuroendocrinology of cluster headache.
Ital. J. Neurol. Sci. 20 (1999) 18 - 20.
- Leone, M., D'Amico, D., Frediani, F., Moschiano, F., Grazzi, L., Attanasio, A., Bussone, G.
Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo.
Neurology 54 (2000) 1383 - 85.
- Leone, M., Franzini, A., Bussone, G.
Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache.
N. Eng. J. Med. 345 (2001) 1428 - 9.
- Leone, M., Franzini, A., Felisati, G., Mea, E., Curone, M., Tullo, V., Broggi, G., Bussone, G.
Deep brain stimulation in cluster headache.
Neurology Sci. 26 (2005) 138 - 9.
- Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K. L.
Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation.
Brain 126 (2003) 1079 - 91.
- Matharu, M. S., Goadsby, P.
Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section.
Brain 125 (2002) 976 - 84.
- Matharu, G., Goadsby, P. J.
Trigeminal autonomic cephalgias.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 72 (2002) 19 - 26.
- Matharu, M. S., Good, C. D., May, A., Bahra, A., Goadsby, P.
No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study.
Eur. J. Neurol. 10 (2003) 53 - 7.
- May, A., Bahra, A., Büchel, C., Franckowiak, R. S. J., Goadsby, P. J.
Hypothalamic activation in cluster headache attacks.
Lancet 352 (1998) 275 - 8.

Literatur

- May, A., Kaube, H., Buchel, C., Eichten, C., Rijntjes, M., Juptner, M., Weiller, C., Diener, H. C.
Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study.
Pain 74 (1998) 61 - 66.
- May, A., Ashburner, J., Buchel, C., McGonigle, D. J., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., Goadsby, P. J.
Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome.
Nat. Med. 5 (1999) 836 - 8.
- May, A., Bahra, A., Buchel, C., Turner, R., Goadsby, P.
Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing.
Ann. Neurol. 46 (1999) 791 - 4.
- May, A., Buchel, C., Bahra, A., Goadsby, P. J., Frackowiak, R. S.
Intracranial vessels in trigeminal transmitted pain: A PET study.
Neuroimage 9 (1999) 453 - 60.
- May, A., Bahra, A., Büchel, C., Franckowiak, R. S. J., Goadsby, P. J.
PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain.
Neurology 55 (2000) 1328 - 35.
- May, A., Leone, M.
Update on cluster headache.
Curr. Opin. Neurol. 16 (2003) 333 - 40.
- May, A., Leone, M., Boecker, H., Sprenger, T., Juergens, T., Bussone, G., Tolle, T. R.
Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography.
J. Neurosci. 29; 26 (2006) 3589 - 93.
- Minoshima, S., Berger, K. L., Lee, K. S., Mintun, M. A.
An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images.
J. Nucl. Med. 33 (1992) 1579 - 85
- Minoshima, S., Koeppe, R. A., Frey, K. A., Kuhl, D. E.
Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images.
J. Nucl. Med. 35 (1994) 1528 - 37.
- Moore, R. Y.
Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications.
Ann. Rev. Med. 48 (1997) 253 - 66.

Literatur

Morris, J. S., Scott, S. K., Dolan, R. J.

Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations.
Neuropsychologia 37 (1999) 1155 - 63.

Moskowitz, M. A.

Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus.
Headache 28 (1988) 584 - 6

Nandi, D., Liu, X., Joint, C., Stein, J., Aziz, T.

Thalamic field potentials during deep brain stimulation of periventricular gray in chronic pain.
Pain 97 (2002) 47 - 51.

Nelson, R., du Boulay, G. H., Marshall, J., Russell, R.W., Symon, L., Zilkha, E.

Cerebral blood flow studies in patients with cluster headache.
Headache 20 (1980) 184 - 9.

Nitz, D., Siegel, J. M.

GABA release in posterior hypothalamus across sleep-wake cycle.
Am. J. Physiol. 271 (1996) R1707 - 12.

Norris, J., Hachinski, V. C., Cooper, P. W.

Cerebral blood flow changes in cluster headache.
Acta Neurol. Scand. 54 (1976) 371 - 4.

Pareja, J. A., Kruszewski, P., Sjaastad, O.

SUNCT syndrome. A clinical review.
Headache 37 (1997) 195 - 202.

Positronen Emissions Tomographie (2001).

FAQ
(www.petscanonline.com/faq/faq_fr.asp)
Stand: 21. August 2001

Petit, L., Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Haxby, J. V.

Sustained activity in the medial wall during working memory delays.
J. Neurosci. 18 (1998) 9429 - 37.

Perreault, P. (2002).

PET- Scans
(<http://www.popularmechanics.com/science/medicine>)
Stand: 16. Juli 2002

Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., Ingvar, M.

Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network.
Science 295 (2002) 1737 - 40.

- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M. C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguiere, F., Michel, D., Laurent, B.
Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks.
Brain 122 (1999) 1765 - 79.
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L.
Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis.
Neurophysiol. Clin. 30 (2000) 263 - 88.
- Phillips, M., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., Bullmore, E. T., Perrett, D. I., Rowland, D., Williams, S. C., Gray, J. A., David, A. S.
A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust.
Nature medicine 389 (1997) 495 - 8.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M., Rawlins, J. N.
Dissociating pain from its anticipation in the human brain.
Science 284 (1999) 1979 - 81.
- Ploner, M., Freund, H. J., Schnitzler, A.
Pain affect without pain sensation in a patient with postcentral lesion.
Pain 81 (1999) 211 - 4.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., Bushnell, M. C.
Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex.
Science 277 (1997) 968 - 71.
- Rasche, D., Foethke, D., Gliemroth, J., Tronnier, V. M.
(Deep brain stimulation in the posterior hypothalamus for chronic cluster headache Case report and review of the literature.).
Schmerz (2006) Epub ahead of print.
- Rauch, S. A., Savage, C. R., Alpert, N. M., Miguel, E. C., Baer, L., Breiter, H. C., Fischman, A. J., Manzo, P. A., Moretti, C., Jenike, M. A.
Positron Emission Tomographic study of simple phobic symptom provocation.
Arch. Gen. Psychiatry 52 (1995) 20 - 8.
- Rauch, S., van der Kolk, B. A., Fisler, R. E., Alpert, N. M., Orr, S. P., Savage, C. R., Fischman, A. J., Jenike, M. A., Pitman, R. K.
A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using Positron Emission Tomography and script-driven imagery.
Arch. Gen. Psychiatry 53 (1996) 380 - 7.

Literatur

Ren, K., Dubner, R.

Descending modulation in persistent pain: an update.

Pain 100 (2002) 1 - 6.

Reynolds, D.

Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation.

Science 164 (1969) 444 - 5.

Rosen, S. D., Paulesu, E., Frith, C. D., Frackowiak, R. S., Davies, G. J., Jones, T., Camici, P. G.

Central nervous pathways mediating angina pectoris.

Lancet 344 (1994) 147 - 50.

Russell, M. B.

Chronic paroxysmal hemicrania: severity, duration and time of occurrence of attacks.

Cephalalgia 4 (1984) 53 - 6.

Russell, M. B., Olesen, J.

The genetics of migraine without aura and migraine with aura.

Cephalalgia 13 (1993) 245 - 8.

Russell, M. B.

Epidemiology and genetics of cluster headache.

Lancet Neurology 3 (2004) 279 - 83.

Sanchez del Rio, M., Alvarez Linera, J.

Functional neuroimaging of headaches.

Lancet Neurology 3 (2004) 645 - 51.

Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., Shibasaki, H.

Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study.

J. Neurosci. 20 (2000) 7438 - 45.

Schmidt, R. F.

Physiologische und pathophysiologische Aspekte der Nozizeption und des Schmerzes. Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie. Würz, R., Urban & Fischer Verlag, 2001, 1 - 52.

Schoenen, J., Di Clemente, L., Vandenheede, M., Fumal, A., De Pasqua, V., Mouchamps, M., Remacle, J. M., de Noordhout, A. M.

Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action.

Brain 128 (2005) 940 - 7.

Literatur

- Schreckenberger, M., Siessmeier, T., Viertmann, A., Landvogt, C., Buchholz, H. G., Rolke, R., Treede, R. D., Bartenstein, P., Birklein, F.
The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular cortex.
Neurology 64 (2005) 1175 - 83.
- Self, D.
Regulation of drug-taking and -seeking behaviors by neuroadaptations in the mesolimbic dopamine system.
Neuropharmacol. 47 (2004) 242 - 55.
- Sjaastad, O., Shen, J. M., Stovner, L. J., Elsas, T.
Cluster Headache in identical twins.
Headache 33 (1993) 214 - 7.
- Sotres-Bayon, F., Torres-Lopez, E., Lopez-Avila, A., del Angel, R., Pellicer, F.
Lesion and electrical stimulation of the ventral tegmental area modify persistent nociceptive behavior in the rat.
Brain Res. 898 (2001) 342 - 9.
- Sprenger, T., Boecker, H., Tolle, T. R., Bussone, G., May, A., Leone, M.
Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack.
Neurology 62 (2004) 516 - 7.
- Sprenger, T., Valet, M., Hammes, M., Erhard, P., Berthele, A., Conrad, B., Tolle, T. R.
Hypothalamic activation in trigeminal autonomic cephalgia: functional imaging of an atypical case.
Cephalalgia 24 (2004) 753 - 757
- Sprenger, T., Valet, M., Platzner, S., Pfaffenrath, V., Steude, U., Tölle, T. R.
SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression.
Pain 113 (2005) 422 - 426
- Sprenger, T., Valet, M., Boecker, H., Henriksen, G., Spilker, M. E., Willloch, F., Wagner, K. J., Wester, H. J., Tölle, T. R.
Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain.
Pain 122 (2006) 63 - 7.
- Tailarach, J., Tournoux, P.
Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York, 1988, Thieme.
- Tölle, T. R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Ziegelsgänsberger, W., Willloch, F., Schwaiger, M., Conrad, B., Bartenstein, P.
Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis.
Ann. Neurol. 45 (1999) 40 - 7.

Literatur

- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., Tölle, T. R.
Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain - an fMRI analysis.
Pain 109 (2004) 399 - 408.
- van Vliet, J. A., Vein, A. A., Le Cessie, S., Ferrari, M. D., van Dijk, J. G.
Dutch RUSSH Research Group.
Impairment of trigeminal sensory pathways in cluster headache.
Cephalalgia 23 (2003) 414 - 9.
- Videbech, P.
PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review.
Acta Psychiatr. Scand. 101 (2000) 11 - 20.
- Vogt, L. J., Vogt, B. A., Sikes, R. W.
Limbic thalamus in rabbit: architecture, projections to cingulate cortex and distribution of muscarinic acetylcholine, GABAA, and opioid receptors.
J. Comp. Neurology 319 (1992) 205 - 17.
- Vogt, B.
Topography of diprenorphine binding in human cingulate gyrus and adjacent cortex derived from coregistered PET and MR images.
Hum. Brain Mapp. 3 (1995) 1 - 12.
- Vogt, B. A., Derbyshire, S., Jones, A. K.
Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging.
Eur. J. Neurosci. 8 (1996) 1461 - 73.
- Vogt, B. A.
Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate Gyrus.
Nat. Rev. Neurosci. 6 (2005) 533 - 544.
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M., Cohen, J. D.
Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain.
Science 303 (2004) 1162 - 7.
- Waldenlind, E., Gustafsson, S. A., Ekbom, K., Wetterberg, L.
Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 50 (1987) 207 - 13.

Literatur

- Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Juptner, M., Kaube, H., Schayck, R. V., Coenen, H. H., Diener, H. C.
Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.
Nat. Med. 1 (1995) 658 - 60.
- Willoch, F., Wagner, K., Schwaiger, M., Tölle, T. R.
Funktionelle Bildgebung bei Schmerz: experimentelle und klinische Untersuchungen.
In: Krause, B. J., Müller-Gärtner, H.-W. (Hrsg.). Bildgebung des Gehirns und Kognition.
Eco-med Verlag, 2003, 252 - 266.
- Wise, R. G., Rogers, R., Painter, D., Bantick, S., Ploghaus, A., Williams, P., Rapeport, G., Tracey, I.
Combining fMRI with a pharmacokinetic model to determine which brain areas activated by painful stimulation are specifically modulated by remifentanyl.
Neuroimage 16 (2002) 999 - 1014.
- Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., Hoshiyama, M.
Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation.
Brain Res. Cogn. Brain Res. 9 (2000) 165 - 75.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken bei

- Herrn Prof. Dr. Conrad für die Möglichkeit, die Studie in seiner Klinik durchzuführen
- Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. T. R. Tölle für die interessante Themenstellung und die freundschaftliche Betreuung während der Anfertigung meiner Dissertation
- Herrn Dr. med T. Sprenger für die außerordentliche, kollegiale und sachdienliche Auseinandersetzung und vielfältige Hilfe bei der Dissertation
- Dr. Torsten Wüstenberg für die methodische Hilfestellung bei der Auswertung.
- Dr. med. Lesek Purek für die zahlreiche Nervennahrung während des Schreibens
- den Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin der Technischen Universität München, besonders den PET-MTA`s für technischen Beistand und die beständig gute Laune.
- den Patienten und Probanden für ihre Bereitwilligkeit und den zeitlichen und körperlichen Aufwand

Nicht zuletzt, sondern an allererster Stelle möchte ich ganz besonders herzlich meinen Eltern danken, die sowohl durch kreative Inspiration, unermüdliche Unterstützung, viel Geduld und Vertrauen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Katharina V. Rüter
Geburtsdatum: 02.11.1979
Geburtsort: München
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Angelika Gruber-Rüter
Prof. Dr. med. Eckart Rüter

Weiterbildung:

- März- August 2006: EMEA (London)
- September- Dezember 2006: Roland Berger Strategy Consultants (Berlin)

Studium:

Prüfungen:

- September 2001(Regensburg): Physikum (Gesamtnote 2.0)
- August 2002 (München): 1. Staatsexamen (Gesamtnote 2.0)
- Oktober 2004 (München): 2.Staatsexamen (Gesamtnote 1,66)
- Oktober 2005 (München): 3.Staatsexamen (Gesamtnote 1,0)
- November 2005 (München): Erhalt der Approbation als Ärztin

Famulaturen:

- Februar 2002: Chirurgie, Univeritätsklinikum Göttingen
- September/Oktober 2002: Pädiatrie, Mona Vale Hospital, Sydney, Australien
- Februar/März 2003: Neurologie, Neurologische Klinik der Technischen Universität München
- August/September 2003: Famulatur in der World Health Organisation (WHO), Genf, Schweiz

Praktisches Jahr:

- 10/04-02/05: Chirurgie, Krankenhaus Thusis, Schweiz
- 02/05-05/05: Innere Medizin, Universitätsspital Basel, Schweiz
- 05/05- 09/05: Gynäkologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Promotion:

PET Studie mit Clusterkopfschmerzpatienten, Neurologische Klinik München

Lebenslauf

Sonstiges (Auswahl):

- WS 2002/2003: Akkupunktur Kurs
- SS 2003: Praktikum Sonographie, TU-München
- WS 02/03: Geburtshilfekurs
- WS 2003/2004: Osteopathie Kurs
- 2005: 1 Stufe des NT- Zertifikates des FMF Deutschland (Berlin)

Schulbildung

- 1986-1987 Dom-Pedro-Grundschule, München
- 1987-1988 Godehard-Schule, Göttingen
- 1988-1990 Janusc-Korczak-Schule, Göttingen
- 1990-1992 Orientierungsstufe Lutherschule, Göttingen
- 1993-1996 Theodor-Heuss-Gymnasium, Göttingen
- 1996/97 Douai School Reading/London GB
- 1997-1999 Theodor-Heuss-Gymnasium
- 1999 Abitur am Theodor-Heuss-Gymnasium (1,3)