

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

Zentrale Aktivierungsmuster bei Patienten mit Trigeminoopathie nach elektrischer Stimulation des Ganglion Gasseri: Eine H_2^{15}O PET Untersuchung

Ulrich Johannes Gamringer

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

1. Prüfer der Dissertation: Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

2. Prüfer der Dissertation: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 04.01.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.06.2005 angenommen.

Gewidmet

David und Rafael

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung und Zielsetzung	5
2. Patienten und Methoden	9
2.1 Patienten	9
2.1.1 Evaluierung von Depressivität und Befinden	10
2.1.2 Fall 1	12
2.1.3 Fall 2	12
2.1.4 Fall 3	13
2.1.5 Fall 4	13
2.1.6 Fall 5	14
2.1.7 Fall 6	14
2.1.8 Fall 7	15
2.1.9 Fall 8	15
2.1.10 Fall 9	16
2.1.11 Fall 10	16
2.2 Elektrostimulation des Ganglion Gasseri als schmerztherapeutisches Verfahren	17
2.3 Experimenteller Aufbau der Studie	21
2.4 Technische Voraussetzungen, Datenakquisition und statistische Analyse	23
2.4.1 Datenakquisition	23
2.4.2 Datenanalyse und Statistik	24
3. Ergebnisse	27
3.1 Depressivität und Befinden	27
3.2 Verhalten des subjektiven Schmerzempfindens	29
3.3 Voxelweise Subtraktionsanalyse	32
3.3.1 Subtraktionsanalyse erster Ordnung	32
3.3.2 Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung [(LS-R)-(KS-R)]	39
3.3.3 Zeitliche Dynamik des rCBF bei „schnellem“ und „langsamem“ Reaktionstyp	39
3.4 Korrelationsanalyse von Schmerzempfinden und rCBF	41
4. Diskussion	45
4.1 Neuromodulation durch TGES	45
4.2 Modulation des Schmerzes und Encodierung der Schmerz-sensation	48
5. Zusammenfassung	54
6. Anhang	55
6.1 Literaturverzeichnis	55
6.2 Abbildungsverzeichnis	60
6.3 Lebenslauf	66
6.4 Danksagung	68

Abkürzungen:

ACC	anteriöer cingulärer Cortex
ADS	Allgemeine Depressions Skala
B-L	Beschwerden-Liste
Ci	Curie, Einheit radioaktiver Aktivität; $1 \text{ Ci} = 3,6 \times 10^{10}$ Bequerel
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
KS	Kurzzeitelektrostimulation (1 min)
LS	Langzeitelektrostimulation (mind. 30 min)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PCC	posteriöer cingulärer Cortex
R	Ruhe/keine Elektrostimulation
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
S1	primärer sensomotorischer Cortex
S2	sekundärer sensomotorischer Cortex
SD	Standardabweichung
SMA	supplementär motorischer Cortex
Sv	Sievert, Einheit der Äquivalenzdosis
TGES	Elektrostimulation des Ganglion trigeminale (Gasseri)
VAS	Visuelle Analog Skala
VOI	Volume of interest

1. Einleitung und Zielsetzung

Nach der internationalen Fachgesellschaft "International Association for the Study of Pain" (IASP®) wird Schmerz definiert als unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird [Merskey, H. et alii 1994, 28]. D.h. akuter Schmerz ist eng assoziiert mit einer somatisch fassbaren oder zumindest erlebten Verletzung des Gewebes und somit Auslöser einer Schutzreaktion mit möglicherweise vitaler Bedeutung für das Überleben des Individuums. Man würde auf Grund des kausalen Zusammenhangs mit der Verletzung diesen Schmerz als „normal“ bezeichnen. Erfahrungsgemäß nimmt dieses Gefühlserlebnis von Schmerz und Spannung kontinuierlich ab. Diese Abnahme des Schmerzerlebens geht meist mit einem Heilungsprozess einher.

Wesentlich schwieriger einzuordnen und zu erklären hingegen sind chronische Schmerzen. Sie haben keine klare biologische Funktion im Sinne einer Schutzfunktion des Organismus und entwickeln sich oft zu einer eigenständigen Krankheit [Tolle, T. R. et alii 2001, 47]. Eine akute somatische Schädigung kann der Ausgangspunkt für chronische Schmerzen sein. Auch wenn der Schmerz auslösende Reiz nicht mehr einwirkt, liegt dann jedoch ein Zustand gesteigerter Erregbarkeit auf schmerzhaft und nicht-schmerzhaft Stimuli vor. Man vermutet, dass durch nozizeptive Reizung und zentralnervöse adaptive Prozesse eine weitreichende Umstrukturierung des ZNS entsteht, welche zu einer Eigenständigkeit von Erregungskreisläufen und damit zu einer weitgehenden Abkopplung von ursprünglich auslösenden Reizbedingungen führt. Auf diese Weise entsteht dann ein „Circulus vitiosus des Schmerzes“ und als dessen Folge chronische Schmerzzustände, die als eigenständige Krankheit betrachtet werden müssen [Tolle, T. R. et alii 2001, 47]. Nicht immer ist es vor allem in späten Stadien der Erkrankung möglich, chronischem Schmerz ein in diesem Sinne ursächliches Ereignis oder eine zu Grunde liegende somatische Schädigung zu zuordnen.

Eine Gruppe chronischen Schmerzes bezeichnet man nach seiner Ursache als neuropathischen Schmerz. Nach Merskey ist neuropathischer Schmerz definiert als Schmerz, der initiiert oder verursacht ist durch eine primäre Läsion oder Dysfunktion des Nervensystems [Merskey, H. et alii 1994, 28]. Diese Patienten erlitten in der Regel trauma- oder krankheitsbedingte Schädigungen des peripheren Nervensystems, des Rückenmarks oder auch gewisser zentraler Strukturen des Gehirns. Ursachen neuropathischer Schmerzen sind Virusinfektionen (z.B. Herpes

zoster) oder Nervenschädigungen durch Medikamente bzw. Nervendegenerationen (z.B. Diabetes mellitus). In manchen Fällen ist diese Verletzung des Nervensystems nicht immer eindeutig fassbar. Symptome und klinisches Erscheinungsbild dieser Syndrome jedoch lassen dann eine zu Grunde liegende nervale Dysfunktion vermuten. Klinisch sind neuropathische Schmerzen durch spontane Dauerschmerzen mit brennendem Charakter, Dysästhesien und zum Teil auch durch einschießende Schmerzattacken gekennzeichnet. Bei den Gesichtneuralgien imponiert der Schmerz mit paroxysmalem Charakter, wie man ihn von der Trigeminusneuralgie besonders gut kennt. Er ist gekennzeichnet von blitzartigen einschießenden, einseitigen Schmerzen im Versorgungsgebiet einer oder mehrerer Trigeminusäste. Er ist von nur kurzer Dauer und kann bis zu hundert Mal am Tag, insbesondere wenn orale oder periorale Triggerpunkte vorhanden sind, einschließen. Im Gegensatz dazu kann die Trigeminusneuropathie in Ausnahmen auch beidseitig vorliegen [Mumenthaler, M. 1997, 34]. Entsprechend dieser klinischen Kriterien wurden auch die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit neuropathischem Gesichtsschmerz ausgewählt. Alle zeigten das eben beschriebene, typische Bild neuropathischer Schmerzen und bei allen lag als ursächliches Ereignis eine traumatisch oder operativ verursachte Verletzung im trigeminalen Versorgungsgebiet zu Grunde. Das Vorliegen einer Trigeminusneuralgie konnte nach den klinischen Diagnosekriterien für alle Patienten ausgeschlossen werden.

Die Therapie jeglicher neuropathischer Schmerzen ist seit jeher mit Schwierigkeiten behaftet. An erster Stelle stehen medikamentöse Therapieoptionen. Zum Einsatz kommen Analgetika, in erster Linie Opiate, Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin) und Antidepressiva (z.B. Amitriptylin). Für diese Substanzen liegen entsprechend den derzeit gültigen Standards („evidence based“) aussagekräftige Studien vor, welche die Wirksamkeit belegen [Tolle, T. R. et alii 2002, 46]. Oftmals jedoch lässt sich dadurch nur ein unzureichender analgetischer Effekt erzielen. Deshalb wurden viele weitere Verfahren entwickelt, getestet und zur Anwendung gebracht. Neben ergänzenden Verfahren wie physikalischen Therapiemaßnahmen, Akupunktur und transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) kommen sogar destruktive Methoden, wie z.B. Thermokoagulation zur Anwendung. Auch dadurch lassen sich oftmals nur Teilerfolge erzielen. Außerdem liegen praktisch keine brauchbaren Untersuchungen nach den derzeit gültigen wissenschaftlichen Standards zur Wirksamkeit dieser Verfahren vor. Allen chirurgisch destruktiven Verfahren wie z. B. Thermokoagulation ist zudem zu Eigen, dass sie häufig zu einer Verschlechterung der klinischen Situation führen können. Patienten mit einer chronisch neuropathischen Schmerzerkrankung sind deshalb oftmals charakterisiert

durch das frustrierende Scheitern zahlreicher Therapieversuche mit Hilfe unterschiedlichster Verfahren.

Im Gegensatz zur Trigeminusneuralgie, bei der es neben der medikamentösen Therapie (Phenytoin, Carbamazepin) mit der mikrovaskulären Dekompressionsoperation nach Jannetta ein Therapieverfahren der Wahl gibt, besteht für die Trigeminopathie keine derartige Option. Seit 1978 kommt bei medikamentöser Therapieresistenz als eine Art „ultima ratio“ bei Patienten mit neuropathischen Gesichtsschmerzen eine Elektrostimulation am Ganglion trigeminale (Gasser) (TGES) zur Anwendung [Steude, U. 1978, 44]. Bei diesem Verfahren wird nach einer transkutanen Teststimulation eine Elektrode am Ganglion trigeminale implantiert, die mit einem elektrischen Stimulationssystem verbunden ist (siehe 2.2, S. 17). Es zeigten sich gute analgetische Resultate in einer kleinen Gruppe von Patienten mit neuropathischem Trigeminusschmerz. Dieses Verfahren kann im weitesten Sinne als eine Weiterentwicklung der transkutanen Nervenstimulation verstanden werden, wenngleich im Fall der Trigeminopathie das Ganglion und nicht - wie bei der TENS - periphere Nerven stimuliert werden. Diese Methode wurde 1978 durch Steude [Steude, U. 1978, 44] erstmals publiziert. Trotz Erfolg versprechender Resultate und relativ begrenzten interventionellen Anforderungen und operativen Risiken dieser Methode, kommt die Elektrostimulation am Ganglion trigeminale (TGES) nur bei einer geringen Anzahl von Patienten mit der Schmerzsymptomatik einer Trigeminopathie meist im Sinne einer therapeutischen „ultima ratio“ zum Einsatz. Da bisher weitere aussagekräftige klinische Dokumentationen der Effektivität dieser Methode mit größerer Fallzahl fehlen, kommt diese Option in der Behandlung chronischer Trigeminopathie nur relativ begrenzt und an wenigen Orten zur Anwendung. Hinweise oder Erklärungen für die analgetische Wirkung des Verfahren, beispielsweise in Form von cerebralen Wirkmechanismen sind bisher nicht bekannt.

Seit circa zehn Jahren besteht die Möglichkeit mit funktionellen bildgebenden Verfahren, in erster Linie PET und fMRI, die zentralen Aktivierungsmuster bei Schmerzempfinden sichtbar zu machen. So konnten speziell durch diese technischen Möglichkeiten im Verständnis der zentralen Mechanismen der Schmerzverarbeitung sehr große Fortschritte gemacht werden [Apkarian, A. 1995, 2; Willoch, F. et alii 1995, 51; Hsieh, J. C. et alii 1995, 20; Derbyshire, S. W. 1999, 8; Ingvar, M. et alii 1999, 24]. Nicht nur ein neuronales Netzwerk für die alleinige Verarbeitung von Schmerzen wird nach und nach deutlich, sondern auch die Interaktion mit attentionalen und emotionalen Faktoren [z.B. Tolle, T. R. et alii 1999, 48]. Dazu konnten in letzter Zeit auch Veränderungen im Opiod-System mit

Hilfe der PET sichtbar und qualitativ erfassbar gemacht werden. Neben vielen Studien zu experimentell erzeugten Schmerzreizen existieren auch Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung und Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen. Im Speziellen wurden Studien durchgeführt, welche Patienten mit chronischen Schmerzen untersuchten, die mit Motorkortex- oder Thalamusstimulation analgetisch behandelt werden [Davis, K. D. et alii 2000b, 6; Duncan, G. H. et alii 1998, 10; Garcia-Larrea, L. et alii 1999, 14; Katayama, Y. et alii 1986, 25; Kupers, R. C. et alii 2000, 27; Peyron, R. et alii 1995, 36; Hsieh, J. C. et alii 1999, 21]. Die Resultate dieser Studien geben deutliche Hinweise darauf, dass die primären cerebralen Zielstrukturen einer durch Elektrostimulation induzierten Analgesie der anteriore cinguläre Cortex (ACC), der Thalamus und der mediale präfrontale Cortex sind. Diese cerebralen Areale spielen als mediales Schmerzsystem mit hoher Wahrscheinlichkeit eine entscheidende Rolle in der neuronalen Prozessierung und Vermittlung der erzeugten Analgesie.

Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung war es, Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF), welche durch TGES bei Patienten mit Trigeminoopathie induziert werden, darzustellen. Als Marker für die Aktivität des Gehirns wurde der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) mit Hilfe von $H_2^{15}O$ Positronen-Emissions-Tomographie herangezogen. Anhand der abgebildeten cerebralen Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmuster während und ohne Elektrostimulation sollen weitere Erkenntnisse über analgetische Mechanismen der TGES und dadurch über die zentrale Prozessierung von Schmerz und Analgesie gewonnen werden.

Folgende Hypothese soll bestätigt werden: TGES aktiviert ein neuronales Netzwerk, das analgetische Mechanismen des Gehirns induziert und moduliert. Diese Mechanismen sind, wie die oben aufgeführten Studien gezeigt haben, innerhalb des medialen Schmerzsystems lokalisiert. Hierzu wurden zehn Patienten mit der klinisch gesicherten Diagnose einer Trigeminoopathie und erfolgreicher Behandlung durch TGES ausgewählt.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit zehn Patienten mit der gesicherten klinischen Diagnose einer chronischen Neuropathie des Nervus Trigemini untersucht. Die sechs Frauen und vier Männer zeigten das klinische Bild eines chronischen Gesichtsschmerzes, der durch eine traumatische oder operativ bedingte Verletzung im trigeminalen Versorgungsgebiet verursacht worden war. Gekennzeichnet ist die Schmerzsymptomatik durch das Fehlen des paroxysmalen Charakters, wie man ihn vom Tic douloureux kennt. Er besteht dagegen aus einer komplexen Veränderung der Sensibilität im Gesicht in Form von Dysästhesie, Hyperalgesie und/oder Allodynie. Berichtet wird meist von einem brennenden, schneidenden, auch drückenden Charakter des Gesichtsschmerzes in Form von spontanen Dauerschmerzen, z. T. auch mit einschließenden Attacken. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten war die Schmerzsymptomatik durch medikamentöse Therapie und ergänzende Behandlungsverfahren (z.B. Neuraltherapie, psychotherapeutische Verfahren, Nervenverödung, Thermokoagulation) nicht oder nur unbefriedigend analgetisch zu beeinflussen gewesen. Bei allen besteht, wie für dieses Krankheitsbild typisch, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte depressive Verstimmung (siehe 2.1.1 und 3.1). Sechs der Patienten litten an linksseitiger Trigeminoopathie, vier an rechtsseitiger. Das Alter der sechs Frauen und vier Männer lag zwischen 31 und 75 Jahren, im Mittel bei 54,7 +/- 13,3 (Mittelwert +/- SD) Jahren.

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten sind auf Grund der oben genannten Therapieresistenz des neuropathischen Gesichtsschmerzes in der neurochirurgischen Klinik des Klinikums Großhaderns in München therapeutisch mit einem System zur elektrischen Stimulation des Ganglion Gasseri (TGES) (siehe 2.2, S. 17) erfolgreich versorgt worden und stehen auch weiter in Betreuung durch diese Klinik. Alle in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten reagierten mit einer signifikanten Schmerzreduktion durch TGES. Angemerkt werden muss, dass die Behandlung erschwert wird durch von der Elektrostimulation selbst erzeugte sensible und auch motorische unangenehme Sensationen im Gesichtsbereich, die eine weitere Schmerzreduktion mittels stärkerer Stromapplikation limitieren. Allerdings sind diese Sensationen erfahrungsgemäß nahezu Voraussetzung für eine wirksame Analgesie. Letztendlich wird jeder Patient „sein Gleichgewicht“ zwischen

Reduktion des neuropathischen Schmerzes und unangenehmen Sensationen durch den elektrischen Stimulus finden.

2.1.1 Evaluierung von Depressivität und Befinden

Charakteristischer Weise liegen bei Patienten mit chronischem Gesichtsschmerz psychopathologische Veränderungen im Sinne einer depressiven Verstimmung vor [Korszun, A. et alii 1996, 26]. Um unsere Patientenstichprobe diesbezüglich zu überprüfen und damit zu typisieren wurde die "Allgemeine Depressions-Skala" (ADS) [Hautzinger, M. et alii 1993, 18] und die „Beschwerden-Liste“ (B-L) [Zerssen, D. v. 1976, 53] herangezogen.

Die ADS ist die deutschsprachige Version der "Center for Epidemiological Studies Depression Scale" (CES-D) [Radloff, L. S. 1977, 38]. Vergleichbare Tests mit hoher Korrelation zueinander sind das „Becks Depressionsinventar“ [Beck, A. T. et alii 1961, 3], die „Hamilton Depressionsskala“ [Hamilton, M. 1960, 17] und das „Inventar depressiver Symptome“ [Rush, A. J. et alii 1986, 43]. Der kritische Wert (Rohwert = 23, T-Norm = 59) dieses Tests weist eine hohe Spezifität für akut depressive Patienten auf. Bei Werten darüber kann eine ernstzunehmende depressive Störung angenommen werden [Hautzinger, M. et alii 1993, 18].

Die Beschwerden-Liste (B-L) dient zur quantitativen Abschätzung subjektiver Beeinträchtigung durch körperliche und Allgemeinbeschwerden. Die Autoren der Skala empfehlen, die einem Test-Wert von sieben entsprechenden Rohwerte als "fraglich abnorm" und die darüber liegenden als "sicher abnorm" zu bewerten. D. h. bei diesen Werten ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung abnormalen subjektiven Beeinträchtigung durch körperliche und/oder Allgemeinbeschwerden auszugehen [Zerssen, D. v. 1976, 53].

Tabelle 2.1 gibt einen Überblick über anamnestische und klinische Angaben der von uns für die Untersuchung mit PET ausgewählten Patienten Trigeminoopathie und Elektrostimulation des Ganglion trigeminale.

Im Folgenden soll jeder von uns untersuchte Patient mit seiner individuellen Anamnese kurz vorgestellt werden.

Klinische Eigenschaften der Patienten mit Trigeminoopathie								
Fall	Alter/ Ge- schlecht	Seite Ast	Ätiologie	Störung der Sensibilität	Dauer (Jahre)	Chronifi- zierungs- stadium (1-3)	Versuchte Behand- lungsver- fahren	Klini- scher Effek- t der TGES
1	66 w	L, I	Jochbein- fraktur	Dysästh.	8	3	M, TENS	1
2	75 m	L, I	Osteom- entfern.	Dysästh.	6	2	M, N, TENS	2
3	54 w	L, I/II	Neben- höhlenop.	Dysästh.	15	2	M, A, C, E	1
4	31 m	R, I/II/III	Neben- höhlenop.	Dysästh., Allodynie	4,5	2	M, N, A, TENS, B, P	2
5	61 w	L, II	Op. nach Jannetta	Dysästh.	2	2	M, N, A, P	2
6	61 w	R, II/III	Neben- höhlenop.	Dysästh., Hyperalg.	30	2	M, A, T	1
7	58 w	R, I/II	Op. nach Dandy	Dysästh.	20	2	M, N, A, TENS, P, T, OP	3
8	55 m	L, I/II	Kopfplatz- wunde; Neurinom- entfern.	Dysästh., Hyperalg.	9	2	M, N, A, TENS, E	4
9	31 m	R, I/II	Jochbein- fraktur	Dysästh.	2	2	M, N, T, TENS	1
10	55 w	L, III	Zahn- extraktion	Dysästh.	5	2	M, A, E, L	3

Tabelle 2.1: Übersicht über die klinischen Eigenschaften der zehn untersuchten Patienten; L = links, R = rechts; I = erster Trigeminusast, II = zweiter Trigeminusast, III = dritter Trigeminusast; M = Medikamente, N = Neuraltherapie, L = Lokalanästhesie, A = Akupunktur, TENS = transkutane elektrische Nervenstimulation, E = Entspannungsverfahren, P = Psychotherapie, C = Chirotherapie, T = Thermokoagulation, B = Biofeedback; Chronifizierungsstadien Einteilung nach MPSS (Mainzer pain staging system); klinischer Erfolg (nach VAS): 1 = sehr gut, 2 = gut; 3 = befriedigend, 4 = ausreichend; TGES = Elektrostimulation des Ganglion Gasseri

2.1.2 Fall 1

Der erste Fall ist eine 66-jährige Patientin, die seit acht Jahren unter neuropathischen Schmerzen im Bereich des linken Stirnasts des Nervus trigeminus leidet. Ursächlich hierfür war eine Fraktur des Os zygomaticum. Die kontinuierliche Symptomatik brennender, stechender Schmerzen führte zu erheblicher Beeinträchtigung im familiären, sozialen und beruflichen Bereich. Medikamentös und ergänzend mit Behandlungsverfahren wie Elektrotherapie (TENS), Röntgenbestrahlung und Massagen war kein therapeutischer Erfolg zu erreichen. Die Implantation des Stimulationssystems erfolgte im Februar 1999, zwei Monate vor der PET-Untersuchung. Seitdem berichtete die Patientin von einer deutlichen Schmerzreduktion durch TGES. Unter Stimulation des Ganglion Gasseri wird ein nahezu schmerzfreier Zustand erreicht. Eine zusätzliche medikamentöse Schmerztherapie ist nicht mehr notwendig.

2.1.3 Fall 2

Der zweite Fall ist ein 75-jähriger Patient, der seit circa zwei Jahren unter neuropathischen Schmerzen leidet. Diese Schmerzen befinden sich im Versorgungsareal des ersten Astes des linken Nervus trigeminus. Erste Anzeichen einer solchen Symptomatik traten nach einer Osteomentfernung in diesem Bereich vor sechs Jahren auf. Auch er bezeichnet seine Schmerzen als dauerhaft vorhanden, brennend, stechend und auf erschöpfende Art und Weise quälend. Der Patient fühlt sich stark beeinträchtigt bei familiären Verpflichtungen, Freizeit- und sozialen Aktivitäten und im Beruf. Er leidet unter Schlafstörungen. Minderung der Erwerbstätigkeit und die Attestierung einer Behinderung sind beantragt. Medikamente, Elektrotherapie (TENS) und Neuraltherapie brachten nicht den erwünschten Erfolg. Die Implantation des Impulsgenerators erfolgte sechs Monate vor unserer PET-Untersuchung. Durch die Stimulation des Ganglion Gasseri wird ein guter analgetischer Effekt erzielt. Dieser ist jedoch durch von der Elektrostimulation selbst hervorgerufene sensible Sensationen in der linken Gesichtshälfte limitiert, die jedoch in ihrem Charakter als wesentlich erträglicher bewertet werden. Eine medikamentöse Behandlung besteht weiterhin in der Einnahme von Carbamazepin und Tramadol.

2.1.4 Fall 3

Diese Patientin ist 54 Jahre alt und hat eine 15 Jahre andauernde Schmerzanamnese. Ausgehend von einer Nasennebenhöhlenoperation entwickelte sich kontinuierlich stärker werdend im Bereich des ersten und zweiten Astes des linken Nervus trigeminus eine Schmerzsymptomatik von schneidend stechendem Charakter, den die Patientin psychisch als unerträglich quälend empfindet. Mit 40 % ist die Erwerbsfähigkeit gemindert. Beeinträchtigt fühlt sich die Patientin in familiären und häuslichen Verpflichtungen, sowie in Freizeit und sozialen Aktivitäten. Lediglich ein Teilerfolg konnte medikamentös erzielt werden, auch in Kombination mit therapeutischen Verfahren wie Akupunktur, Krankengymnastik, Chiropraktik, Massagen und Entspannungsverfahren. Vor 18 Monaten erfolgte die Implantation des Stimulationssystems mit subjektiv gutem Erfolg. Unter Stimulation empfindet die Patientin die Schmerzen als weniger schneidend und wesentlich erträglicher. Maximale Schmerzzustände treten nicht mehr auf. Seit einiger Zeit kann auf Medikamente vollständig verzichtet werden.

2.1.5 Fall 4

Der vierte Fall ist ein 31-jähriger Patient, der seit circa viereinhalb Jahren unter neuropathischen Schmerzen im Bereich aller drei Äste des linken Nervus trigeminus leidet. Als Ursache können mehrere chirurgische Eingriffe in den Nasennebenhöhlen, sowohl endo- als auch extranasal, geltend gemacht werden. Die Schmerzen haben einen schneidenden, stechenden, auch plötzlich einschließenden Charakter und werden als quälend bis unerträglich empfunden. Es wurde ein Behinderungsgrad von 80 % attestiert. Einschränkungen bestehen für den Patienten in fast allen Lebensbereichen: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, Freizeit, soziale Aktivitäten und Beruf. Medikamentöse Therapie in Kombination mit Entspannungsverfahren, Biofeedback und Psychotherapie, als auch Neuraltherapie, Akupunktur und Elektrotherapie (TENS) war in ihrer Effektivität unzureichend. Vor circa einem Jahr erfolgte die erfolgreiche Implantation des Stimulationssystems. Durch die Stimulation wird eine Schmerzreduktion bis zu 60 % erreicht. Medikamentös unterstützt wird die Behandlung durch Morphin per os.

2.1.6 Fall 5

Hier handelt es sich um eine 61-jährige Patientin mit linksseitiger Schmerzsymptomatik im Bereich des zweiten Astes des Nervus trigeminus. Diese Beschwerden bestanden seit zwei Jahren und sind auf eine Operation in diesem Bereich zurückzuführen. Der Charakter ihrer Schmerzen ist vorwiegend brennend und spontan andauernd vorhanden. Medikamente zusammen mit Neuraltherapie, Akupunktur, Wärme- bzw. Kältebehandlung und auch Psychotherapie führten maximal nur zu einer kurzzeitigen und nicht ausreichenden Besserung. Auch sie fühlt sich eingeschränkt in Lebensbereichen wie häuslichen Tätigkeiten, sozialen Aktivitäten und sogar Selbstversorgung. Zwei Monate vor der Untersuchung erfolgte die Implantation des Stimulationssystems. Seitdem berichtet die Patientin von einer spürbaren Schmerzreduktion während der Elektrostimulation am Ganglion Gasseri. Eine völlige Schmerzreduktion ist nicht erreichbar, da die durch die Stimulation selbst erzeugten Parästhesien in Form von Kribbeln oder Ziehen die Analgesie begrenzen. Medikamentös wird die Patientin weiterhin mit einem trizyklischem Antidepressivum (Trimipramin) behandelt.

2.1.7 Fall 6

Die sechste Patientin ist eine 61-jährige Frau mit 30 Jahre langer Schmerz-anamnese der rechten Gesichtshälfte, zweiter und dritter Trigemina-ast. Zurückzuführen ist die Schmerz-erkrankung auf mehrfache Nasennebenhöhlenoperationen. Sie leidet unter andauernden, gleichbleibenden Spontanschmerzen von brennendem, pochendem, glühend pulsierendem Charakter. Verstärkt werden die Schmerzen durch mechanische Reizung. Ohne Therapieerfolg blieben Lokalanästhesie und Akupunktur, weiterhin auch eine Nervenverödung vor 22 Jahren. Beeinträchtigt ist die Patientin trotz medikamentöser Therapie bei häuslichen Tätigkeiten, beruflich und beim Essen. Es besteht eine Minderung der Erwerbstätigkeit zu 50 %. Das Elektrostimulationssystem wurde mit Erfolg implantiert. Während der Stimulation wird ein annähernd schmerzfreier Zustand erreicht.

2.1.8 Fall 7

Der achte Fall ist eine Patientin, 58 Jahre alt, mit einer 20 Jahren langen Schmerzanamnese. Primär bestand ein Gesichtschmerz einer Trigeminusneuralgie entsprechend. Die typischen Charakteristika des neuropathischen Schmerzes entwickelten sich erst nach einem Behandlungsversuch der Neuralgie mittels der Operation nach Dandy (retro-ganglionäre partielle Neurotomie des Nervus trigeminus). Die neuropathischen Schmerzen befinden sich linksseitig im Bereich des ersten und zweiten Astes des Nervus trigeminus. Sie empfindet die Schmerzen als schneidend, brennend, stechend bzw. reißend und auf diese Weise psychisch unerträglich. Es besteht zu 90 % eine Minderung der Erwerbsfähigkeit. Die Patientin fühlt sich teilweise eingeschränkt in Lebensbereichen wie familiären und häuslichen Verpflichtungen, Erholung und sogar die Selbstversorgung ist deutlich erschwert. Medikamentöse Therapie und Verfahren wie Neuraltherapie, Akupunktur, Krankengymnastik, Elektrotherapie (TENS), Chiropraktik, Entspannungsverfahren, Psychotherapie, elektronische Rückenmarksstimulation und Nervenverödung konnten keinen ausreichenden analgetischen Effekt erzielen. Circa ein Jahr vor unserer Untersuchung wurde das Stimulationssystem implantiert und dadurch eine nicht vollständige aber deutliche Schmerzreduktion während der Stimulation des Ganglion Gasseri erreicht. Limitiert wird die analgetische Wirkung der Stimulation durch Parästhesien im Gesicht, welche durch die elektrische Reizung selbst bewirkt werden. Zusätzlich zur Stimulationsbehandlung ist eine Therapie durch täglich 50 mg Tilidin per os notwendig.

2.1.9 Fall 8

Dieser 55-jährige Patient leidet seit neun Jahren unter Schmerzen linksseitig im Bereich des ersten und zweiten Trigeminusastes. Als ursächlich dafür gilt eine damals erlittene Kopfplatzwunde in diesem Areal. Die kontinuierlich andauernden Schmerzen haben vorwiegend stechenden Charakter und werden als sehr stark psychisch belastend empfunden. Folgende Lebensbereiche empfindet er als zum Teil stark eingeschränkt: familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf. Es ist ein Grad der Behinderung von 80 % attestiert. Kein Erfolg oder nur ein zu geringer Teilerfolg wurde medikamentös und durch Therapieverfahren wie Neuraltherapie, Akupunktur, Krankengymnastik, Elektrotherapie (TENS), Laserbehandlung, Bäder, Chiropraktik, Massagen und

Entspannungsverfahren erzielt. Die Elektrostimulation des Ganglion Gasseri schließlich zeigt eine gute analgetische Wirkung, die aber nicht konstant reproduzierbar ist, sondern in ihrem Ausmaß oft wechselt. So berichtet er von völliger Schmerzaufhebung bis zu keiner Schmerzerleichterung.

2.1.10 Fall 9

Dieser 31-jährige Patient leidet seit zwei Jahren unter neuropathischen Gesichtsschmerzen im Bereich des ersten und zweiten Astes des Nervus trigeminus nach einer Jochbeinfraktur. Auch bei ihm haben die Schmerzen typisch neuropathischen Charakter in Form von Dysästhesien schneidender, brennender Art. Ohne ausreichenden Erfolg blieben medikamentöse Therapie, Neuraltherapie, Thermokoagulation und TENS. Durch die erfolgreiche Implantation des Stimulationssystems wurde ein sehr guter Erfolg erzielt.

2.1.11 Fall 10

Die letzte Patientin in unserer Untersuchungsreihe ist 55 Jahre alt und leidet unter linksseitigen neuropathischen Schmerzen im Versorgungsareal des dritten Astes des Nervus Trigemini. Ihre Symptomatik resultierte aus einer Verletzung des linken Canalis mandibulae bei einer Weisheitszahnextraktion fünf Jahre vor der Untersuchung. Der Charakter der Schmerzen ist vorwiegend brennend, aber auch stechend, reißend oder glühend und sie empfindet es als psychisch überaus belastend. Nur noch eingeschränkt möglich sind soziale und Freizeitaktivitäten, sowie auch ihre berufliche Tätigkeit. Es liegt ein Grad der Behinderung von 40 % vor. Medikamentöse Therapie und zusätzlich Akupunktur, Krankengymnastik, Bäder, Massagen und Entspannungsverfahren konnten maximal einen Teilerfolg bewirken; Lokalanästhesie erwies sich als analgetisch sehr gut wirksam, der Effekt ist jedoch von zu kurzer Dauer. Sechs Monate vor der PET-Untersuchung wurde das Stimulationssystem implantiert, welches während der Stimulation des Ganglion Gasseri eine dauerhafte Schmerzreduktion erzielt. Eine medikamentöse Therapie besteht weiterhin in 15 mg Baclofen täglich.

2.2 Elektrostimulation des Ganglion Gasseri als schmerztherapeutisches Verfahren

In der neurochirurgischen Klinik des Klinikums Großhadern wird diese Methode seit vielen Jahren, jedoch nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Trigeminoopathie praktiziert. Dieses chirurgische Verfahren zur Behandlung von Trigeminoopathien wurde erstmals 1978 von Steude beschrieben [Steude, U. 1978, 44]. Damals wurde von guten Ergebnissen bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit trigeminalem, neuropathischem Schmerz berichtet. Bei elf Patienten wurde transkutan das Ganglion trigeminale elektrisch stimuliert und dadurch bei allen eine sofortige Schmerzreduktion und darüber hinaus ein positiver Effekt von 14 Tagen bis zu sechs Wochen erreicht. Das Verfahren kann im weitesten Sinne als Weiterentwicklung der transkutanen Nervenstimulation angesehen werden, die eine hilfreiche therapeutische Behandlungsmethode bei peripheren neuropathischen Schmerzen darstellt, auch wenn im Fall der TGES nicht der periphere Nerv, sondern das Ganglion stimuliert wird. 1980 wurde die Stimulation des Ganglion Gasseri mittels einer implantierten Elektrode von Meyerson beschrieben [Meyerson, B. A. et alii 1980, 30]. Ebenfalls eine kleine Gruppe wurde mittels einer zum Ganglion Gasseri vorgeschobenen Elektrode mit sehr gutem analgetischen Erfolg behandelt. Fünf von sechs Patienten profitierten durch die Behandlung mit einer durchschnittlichen Schmerzreduktion von circa 75 % (nach VAS). Diese positiven Ergebnisse bestätigten sich nach Follow-up-Kontrollen nach durchschnittlich vier Jahren [Meyerson, B. A. et alii 1986, 29]: Bei acht von 14 in die Studie einbezogenen Patienten mit Trigeminoopathie konnte durch TGES der Schmerz auf circa 10 % des Ausgangswerts nach der visuellen Analogskala reduziert werden.

Wie sich nach langjähriger Erfahrung zeigt, ist, um einen guten therapeutischen Erfolg zu erzielen, die Evaluation der Patienten von entscheidender Bedeutung [Waidhauser, E. et alii 1994, 50]. In dieser Untersuchung profitierten 70 von 81 Patienten, bei denen während eines Krankenhausaufenthalts eine perkutane Teststimulation des Ganglion Gasseri für drei bis fünf Tagen mit positivem Ergebnis durchgeführt worden war, von einer lang andauernden Schmerzreduktion. Diese Teststimulation erfolgt durch perkutanes Einführen einer Elektrode in die trigeminale Zisterne. Bei positivem Testergebnis wird nun endgültig in einer zweiten Sitzung die Elektrode am Ganglion Gasseri angebracht und mit ihr ein

neurologischer Pulsgenerator der Firma Medtronic®, Düsseldorf (Itrel 3) meist unterhalb der Clavicula implantiert (siehe Abbildung 2.1, Abbildung 2.2 und Abbildung 2.3). Generator und Elektrode sind miteinander verbunden. Es besteht die Möglichkeit mittels eines durch den Patienten steuerbaren Programmiergeräts Amplitude, Frequenz und Impulsrate des applizierten Stroms zu variieren und damit für eine möglichst optimale individuelle Einstellung zu sorgen. Ein entscheidender Indikator und nahezu Voraussetzung für die Wirksamkeit der Methode ist die Induktion von Parästhesien in Form von sensiblen und auch motorischen Sensationen durch den elektrischen Stimulus selbst. Nachteilig ist jedoch, dass durch diese Nebeneffekte oftmals der maximal erzielbare analgetische Effekt limitiert ist.

Bei jedem Patienten ist die notwendige Stimulationsdauer bis zur Induktion der Schmerzreduktion unterschiedlich. Sie erstreckt sich von wenigen Minuten bis zu einer halben Stunde. Auch die maximale Stimulationsdauer ist individuell anzupassen. Durchschnittlich liegt sie bei einer Stunde, kann aber von wenigen Minuten bis zu einigen Stunden variieren. Nach Abschalten des Stimulationssystems wird ein unterschiedlich lang andauernder analgetischer Effekt erreicht. Bei wenigen Patienten kann er sogar bis zu 72 Stunden anhalten [Meyerson, B. A. et alii 1986, 29]. Jeder Patient hat somit die Möglichkeit die individuell erforderlichen die Stimulationsmodalitäten zu definieren.

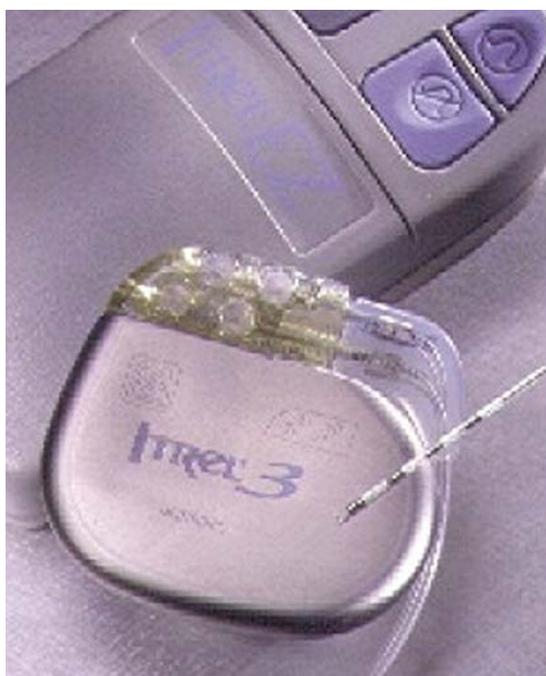


Abbildung 2.1: Neurostimulationssystem Itrel 3 der Firma Medtronic®, bestehend aus Pulsgenerator, Elektrode und Patientenprogrammiergerät zur Steuerung von Frequenz, Amplitude und Impulsdauer.



Abbildung 2.2: Operative Implantation der Elektrode am Ganglion trigeminale, zusammen mit einem Pulsgenerator unterhalb der Clavicula. Elektrode und Generator sind miteinander verbunden.

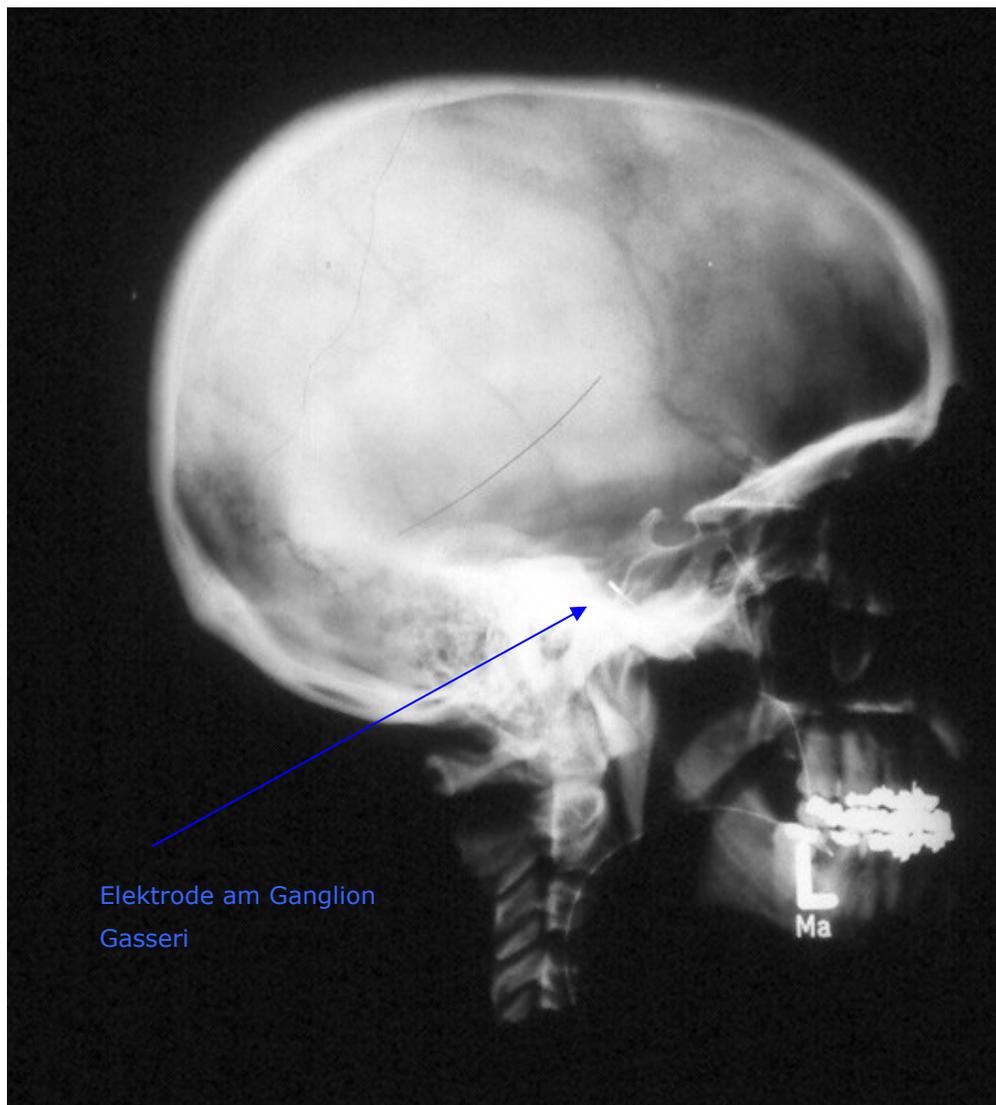


Abbildung 2.3: Röntgenologische Darstellung der implantierten Elektrode am Ganglion trigeminale. Zu erkennen ist der Verlauf des Kabels als Verbindung zum Pulsgenerator unterhalb der Clavicula.

Die Stimulationsparameter bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten lagen in folgenden Bereichen: Frequenz bei 85 bis 120 Hz, Impulsrate von 210 bis 400 ms und Amplitude von 0,5 bis 2 V.

Trotz der offensichtlichen Effizienz und der umschriebenen interventionellen Anwendungsmöglichkeit dieses analgetischen Verfahrens, wird TGES bis zum heutigen Zeitpunkt noch immer bei einer sehr begrenzten Auswahl an Patienten mit entsprechender Indikation angewandt. Für das Fehlen einer ausgedehnteren

Nutzung der Methode ist möglicherweise ein Mangel an aussagekräftigen klinischen Dokumentationen mit entsprechend großer Fallzahl ausschlaggebend.

2.3 Experimenteller Aufbau der Studie

In diesem Absatz wird das experimentelle Design dieser Studie, d. h. der Ablauf einer einzelnen Patientenuntersuchung mit $H_2^{15}O$ -PET erläutert.

Um unnötige Unannehmlichkeiten für die Patienten zu vermeiden, fand die Untersuchung aller Patienten im Rahmen einer Routinekontrolle des TGES-Systems durch die Neurochirurgische Klinik des Klinikums Großhadern statt. Alle Patienten waren angewiesen worden, ihren Stimulator mindestens 24 Stunden vor Beginn ihrer Untersuchung auszuschalten. Wie schon gezeigt, war die Implantation des Stimulators bei allen Patienten mindestens zwei Monate zuvor erfolgt und ein analgetischer Effekt erzielt worden (siehe 2.1, S. 9). Jede Versuchsperson wurde explizit über die Untersuchung aufgeklärt und leistete eine schriftliche Einwilligung zur Durchführung der Untersuchung, welche durch die Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt und durch das Landesamt für Strahlenschutz Bayern überprüft worden war.

Je Patient wurden insgesamt zwölf nacheinander wiederholte Messungen mit $H_2^{15}O$ -PET durchgeführt, in einem Abstand von mindestens 10 Minuten. Bei Messung eins bis drei blieb der Stimulator ausgeschaltet. Bei den Scans vier, sechs und acht wurde der Stimulator jeweils 60 Sekunden vor dem Start der Messung angeschaltet, um somit die Auswirkungen einer nur kurz dauernden Stimulation auf den rCBF zu erfassen. Die Akquisitionen fünf und sieben fanden ohne Stimulation statt. Nach Messung vier und sechs wurde der Stimulator demnach wieder abgeschaltet, nach Scan acht jedoch kontinuierlich über 30 Minuten stimuliert, allerdings ohne Messung. Diese Stimulation wurde auch während der Messungen neun bis zwölf nicht unterbrochen, um so die Veränderungen des rCBF nach mindestens 30 Minuten Stimulationsdauer erfassen zu können. Daraus ergibt sich, dass die zwölf Messungen insgesamt in drei Konditionen aufgeteilt waren:

- Ruhe (R) = Scan 1, 2, 3, 5, 7
- Kurzzeitstimulation (KS) = Scan 4, 6, 8
- Langzeitstimulation (LS) = Scan 9, 10, 11, 12

Die Abbildung 2.1 veranschaulicht graphisch dieses Untersuchungsdesign. Dieses Design ist explizit in dieser Art gestaltet worden, um zwischen der

unmittelbaren Reaktion des rCBF auf die Elektrostimulation einerseits und dem spezifischen analgetischem Effekt andererseits differenzieren zu können.

Während der Messungen war der Raum abgedunkelt und die Patienten hatten die Augen geschlossen. Um stärkere Bewegungen zu vermeiden wurde der Kopf der Patienten leicht fixiert. Das subjektive Schmerzempfinden der Patienten bezüglich Intensität und Unangenehmheit wurde mit Hilfe einer 10 cm langen mechanisch gleitenden Visuellen Analog Skala (VAS) von null bis 100 festgehalten. Null bedeutet schmerzfrei, 100 die größte vorstellbare Intensität bzw. Unangenehmheit des Schmerzes. Unmittelbar nach jeder Akquisition wurde die subjektive Intensität und auch Unangenehmheit des trigeminalen Schmerzes während der abgelaufenen Messung erfragt. Veränderungen des subjektiven Schmerzempfindens wurden statistisch mit Hilfe der kommerziellen Statistiksoftware SPSS® überprüft.

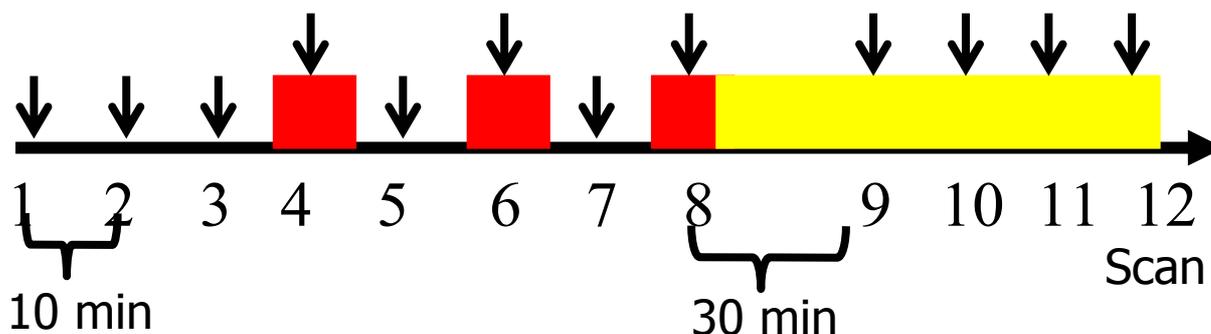


Abbildung 2.4: Graphische Darstellung des experimentellen Aufbaus der Studie: Insgesamt 12 Akquisitionen (schwarze Pfeile), mit einem zeitlichen Abstand von 10 min und einer Pause von 30 min nach dem 8. Scan; rote Box = Stimulator 60 sec vor Beginn der Messung angeschaltet (KS), gelbe Box = kontinuierliche Stimulation über mind. 30 min ohne Unterbrechung (LS), Pfeil ohne Box = keine Stimulation (R)

2.4 Technische Voraussetzungen, Datenakquisition und statistische Analyse

2.4.1 Datenakquisition

Als Tracer zur Darstellung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und der damit verbundenen Veränderungen des regionalen Hirnmetabolismus diente H_2^{15}O . Voraussetzung hierfür ist das Prinzip der neurovaskulären Kopplung [Roy, C. et alii 1890, 42; Raichle, M. E. et alii 1983, 39], d.h. der regionale cerebrale Blutfluss steht in engem Zusammenhang mit neuronaler Aktivität. Dieses Prinzip ist experimentell bestätigt [Herscovitch, P. et alii 1983, 19]. Die Halbwertszeit von H_2^{15}O liegt bei nur 124 Sekunden und ermöglichte somit den schon beschriebenen Ablauf der Untersuchung mit zwölf nacheinander wiederholten Scans. Die Pause zwischen den Akquisitionen von zehn Minuten entspricht mindestens fünf Halbwertszeiten und garantiert somit eine vernachlässigbare geringe Restaktivität zu Beginn der folgenden Messung. Die Applikation des Tracers für eine Aufnahme erfolgte bei jedem Patienten in Form einer Bolusinjektion von 10 mCi intravenös, entsprechend einer Äquivalenzdosis von circa 10 mSv für alle 12 Durchgänge. Die Injektion erfolgte mittels eines handelsüblichen Perfusers über 35 Sekunden. Die Messung wurde nach Ankunft der Radioaktivität im Gehirn abhängig vom Impulsratenanstieg gestartet und dauerte 60 Sekunden.

Die Aufzeichnung der Bilder erfolgte mit einem Siemens 951 R/31 PET-Scanner (CTI, Knoxville, TN, USA) im 3D-Modus mit einem axialen Gesichtsfeld von 10,5 cm. Ein externer $^{69}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Ring wurde zur Durchführung des Transmissions-Scans benutzt. Der Transmissions-Scan diente anschließend zur Schwächungskorrektur. Die Positionierung des Kopfes erfolgte mittels eines Laser-Beamers und festen Markierungen im Gesicht des Patienten.

Auf einer SPARC 2 Workstation der Firma Sun Microsystems Inc. wurde mit Hilfe kommerzieller Datenauswertungssoftware die Rekonstruktion der Bilder durchgeführt.

Die Gerätekonfiguration führte nach Rekonstruktion der Bilder zu 31 Schichtaufnahmen mit einem Abstand von 3,375 mm bei einer Pixelmatrix von 128 x 128 und einer Pixelgröße von 2,0 mm.

2.4.2 Datenanalyse und Statistik

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe der Software zur Bearbeitung statistisch parametrischer Bilder der University of Michigan, Ann Arbor (NEUROSTAT) [Minoshima, S. et alii 1994b, 33].

Bei allen Schichtaufnahmen wurden die Pixelintensitäten auf die globale zerebrale Aktivität normiert, um intra- und interindividuelle Unterschiede der Gehirndurchblutung zu eliminieren. Hierzu wurde das Prinzip der proportionalen Normierung (Division der lokalen Aktivität durch den globalen Mittelwert) herangezogen [Fox, P. T. et alii 1985, 11]. Um Kopfbewegungen auszugleichen sind alle Bilder koregistriert worden („Realignment“), was die identische räumliche Ausrichtung der einzelnen Schichtaufnahmen eines Patienten beinhaltet. Dazu wurde neben einer transversen und koronaren Korrektur auch eine Zentrierung der Bilder durchgeführt [Minoshima, S. et alii 1992, 31]. Alle Datensätze sind stereotaktisch normalisiert worden. Darunter versteht man die Minimierung anatomischer Unterschiede und die Übertragung der Aufnahmen in ein gemeinsames, standardisiertes Koordinatensystem [Talairach, J. et alii 1988, 45]. Hierbei wurden nach Ausrichtung der Gehirne anhand der sogenannten ACPC-Linie (Commissura anterior, Commissura posterior) für jedes Gehirn eine lineare Transformation bzw., für die inneren Strukturen des Gehirns, Dehnungsfaktoren berechnet [Minoshima, S. et alii 1994a, 32]. Weiterhin sind die Datensätze mittels eines dreidimensionalen Gauß'schen Filters geglättet worden, um das Verhältnis von Signal- zu Rauschanteilen zu verbessern und auch kleinere Areale mit Aktivierungen sichtbar zu machen [Friston, K. J. et alii 1991, 12]. Die resultierende Auflösung ergab eine Halbwertsbreite von etwa 12,5 mm.

Anhand dieser vorbearbeiteten Datensätze wurden auf Voxel Ebene mittels einseitigen T-Tests statistische Vergleiche angestellt. Die Identifizierung der Voxel, die im Vergleich zur über das gesamte Gehirn gemittelten Varianz (gepoolte Varianz) signifikant erhöhten rCBF zeigten [Worsley, K. J. et alii 1992, 52], erfolgte nach Korrektur des statistischen Schwellenwerts p für multiple Vergleiche (3D Hammersmith), um falsch positive Resultate zu vermeiden.

Für jeden Patienten wurden statistische Subtraktionsbilder erster Ordnung erstellt, zwischen der Kondition Ruhe (R) einerseits und den Konditionen Kurzzeitstimulation (KS) bzw. Langzeitstimulation (LS) andererseits [(KS - R) bzw. (LS - R)], sowie auch zwischen den Konditionen Langzeitstimulation und Kurzzeitstimulation (LS - KS). Anhand dieser Bildersets schließlich berechneten wir voxelweise die p - bzw. Z -Werte.

Nächster Schritt der Auswertung war eine Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung, welche die Berechnung der statistischen Differenz (Z-Werte) der beiden im ersten Schritt erstellten Subtraktionsbilder (difference of differences) beinhaltete $[(LS - R) - (KS - R)]$.

Auf Basis vorangegangener PET-Studien wurden anatomische Areale von besonderem Interesse, sogenannte "Volumes of interest" (VOIs) definiert, welche ein schmerzspezifisches Netzwerk repräsentieren [Derbyshire, S. W. 1999, 8; Tolle, T. R. et alii 1999, 48; Tolle, T. R. et alii 1999, 48] bzw. für analgetische Effekte Bedeutung haben [Gyulai, F. E. et alii 1997, 16; Hsieh, J. C. et alii 1999, 21; Adler, L. J. et alii 1997, 1; Casey, K. L. et alii 2000, 4; Garcia-Larrea, L. et alii 1999, 14; Gyulai, F. E. et alii 1997, 16; Hsieh, J. C. et alii 1999, 21]. Dazu gehörten der anteriore cinguläre Cortex (ACC), der posteriore cinguläre Cortex (PCC), Thalamus, Corpus amygdaloideum, Cerebellum mit Vermis, Hirnstamm, der orbito- und mediofrontale Cortex, rostrale Insula, der primäre und der sekundäre sensomotorische Cortex (S1 bzw. S2). Das Talairach-Koordinatensystem wurde hierfür herangezogen, um das Volumen der ausgewählten Regionen zu definieren. Es resultierten Volumina von 110 ml [Talairach, J. et alii 1988, 45]. Für die somit begrenzten, kleineren Volumina konnte der statistische Schwellenwert p für multiple nicht-unabhängige Vergleiche (3D Hammersmith) korrigiert werden ($p < 0,05$). Der korrigierte Schwellenwert wurde berechnet unter Einbeziehung der Anzahl der gesuchten Pixel und des Glättungsgrades (Smoothness). Er entsprach einem Z-Score von 3,5 innerhalb der vordefinierten Volumina und einem Z-Score von 4,2 im gesamten Gehirn. Alle Werte innerhalb der VOIs, die den Schwellenwert von $p < 0,01$ verfehlten ($Z > 2,3$, nicht korrigiert für multiple Vergleiche), werden bei der Präsentation der Ergebnisse gesondert hervorgehoben.

Ein weiterer Analyseschritt war es, zu überprüfen, ob ein statistisch linearer Zusammenhang zwischen der Sensation der subjektiven Schmerzerleichterung und den Blutflussveränderungen bestand. Deshalb wurde eine Regressionsanalyse der subjektiv angegebenen Schmerzintensitäten und des rCBF durchgeführt. Für die oben angegebenen VOIs wurden für jeden Patienten die regionalen Levels des rCBF ermittelt (kommerzielle Bildverarbeitungssoftware, Sun® Workstation) und zusätzlich wurde als Referenzwert das rCBF-Niveau für ein occipitales VOI berechnet. Daraus resultierend wurden generell über alle Teilnehmer Korrelationskoeffizienten errechnet, wobei das Alter und das Geschlecht der Patienten als Störvariablen berücksichtigt wurden. Der Schwellenwert für die Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt, korrigiert für multiple Vergleiche (Methode nach Bonferroni).

Die statistische Signifikanz von Unterschieden im Level des rCBF zwischen Patientengruppen wurde mit der kommerziellen Statistiksoftware SPSS® überprüft. Hierfür diente je nach Anforderung der Levene-Test (Überprüfung der Homogenität der Varianzen) mit einfaktorieller ANOVA (analysis of variance).

Um Aussagen bezüglich der Lateralität der beobachteten Veränderungen des rCBF zu erhöhen, wurden die Hemisphären der vier Patienten mit rechtsseitigem Schmerz gespiegelt, so dass sie letztlich Datensätze vorlagen, welche Veränderungen des rCBF repräsentierten, die einer linksseitigen Erkrankung entsprachen. Somit war es möglich, bei allen aufgeführten Berechnungen von ipsi- bzw. kontralateral zu sprechen.

3. Ergebnisse

3.1 Depressivität und Befinden

Die Auswertung der Allgemeinen Depressions-Skala (ADS) ergab folgende Ergebnisse: Der durchschnittliche T-Wert aller zehn Patienten lag bei 61 +/- 5,63 (Mittelwert +/- SD). Nur drei der von uns untersuchten Patienten zeigten Werte im Normbereich, bei sechs Patienten hingegen besteht der Verdacht auf eine depressive Störung im Rahmen ihrer Schmerzerkrankung, da ihre Werte oberhalb der kritischen Grenze (T = 59) lagen. Für einen Patienten konnte auf Grund unzureichender Mitarbeit keine Aussage getroffen werden (siehe Abb. 3.1).

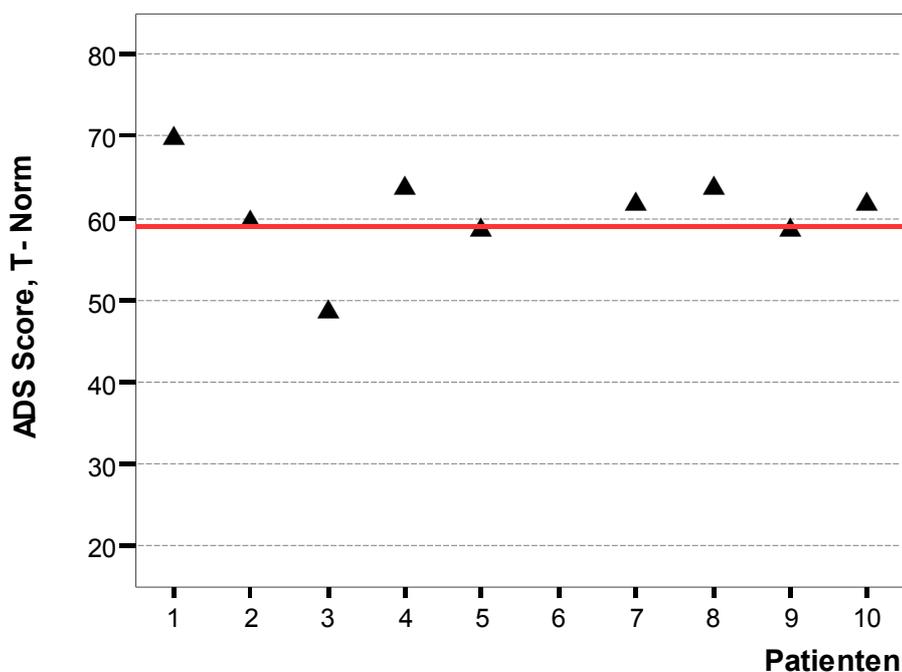


Abbildung 3.1: Ergebnisse der Allgemeinen Depressions Skala (ADS): Das Diagramm zeigt die Werte der T-Norm (Vergleich mit Normalbevölkerung) [Hautzinger, M. et alii 1993, 18] für die zehn untersuchten Patienten mit Trigeminopathie. Der kritische Wert liegt bei 59 (rote Linie). Darüberliegende Werte deuten auf eine ernsthafte depressive Störung hin.

Die Beschwerden-Liste zeigte folgende Ergebnisse: Bei sieben der untersuchten Patienten entsprach der Rohwert einem Test-Wert von acht oder neun. Im Mittel lag unsere Patientenstichprobe bei einem Test-Wert von 8 +/- 1,92 (Mittelwert +/- SD). Bei nur zwei Patienten lag er unter dem Grenzwert 7. Einmal wiederum konnte keine Angabe gemacht werden (siehe oben) (siehe Abb. 3.2).

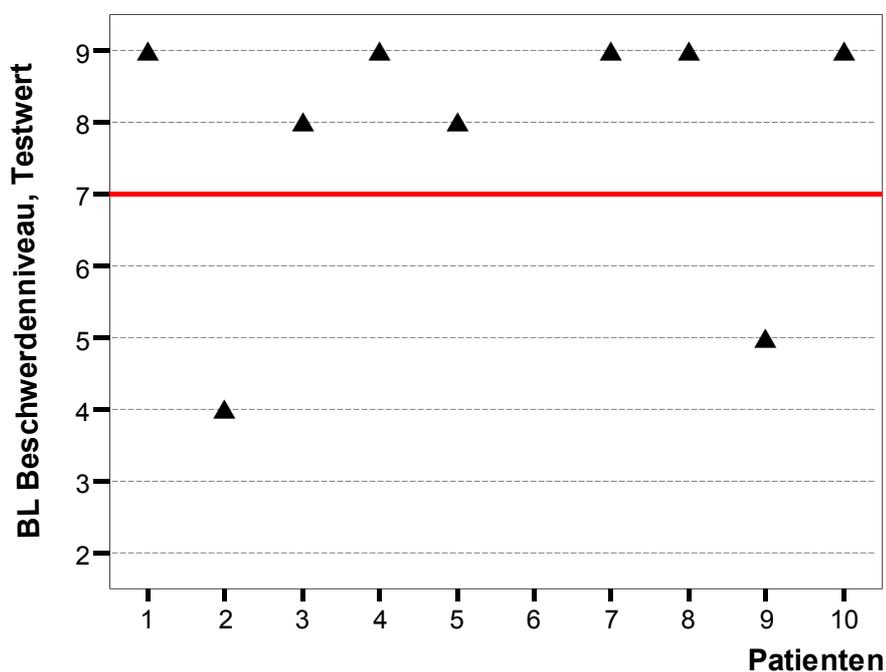
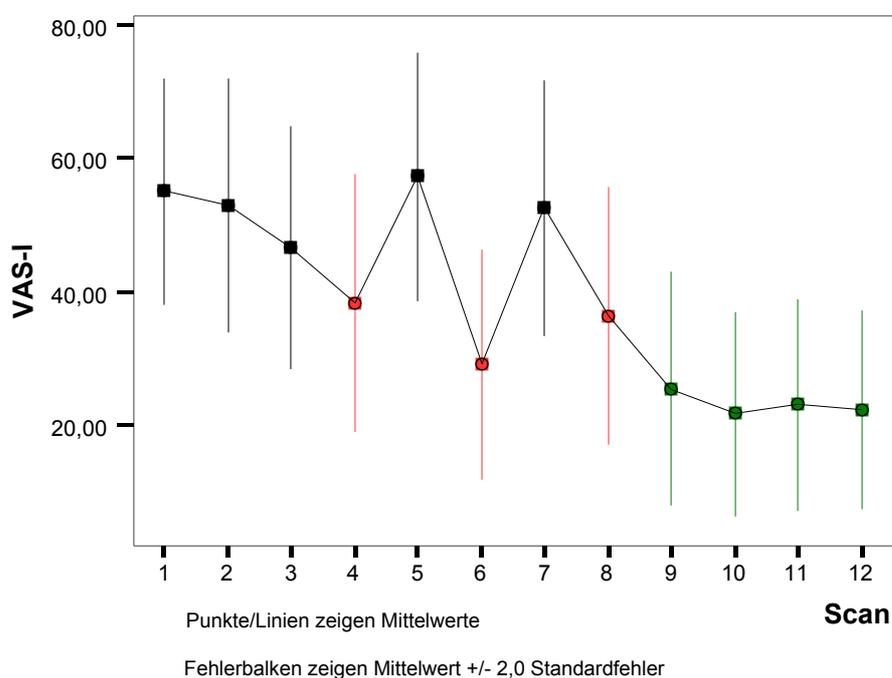


Abbildung 3.2: Beschwerdenniveau der Patienten: Das Diagramm zeigt die Testwerte (Vergleich mit Normalbevölkerung) der Beschwerden-Liste (B-L) [Zerssen, D. v. 1976, 53] für die zehn untersuchten Patienten mit Trigeminopathie. Werte von mehr als 7 (rote Linie) können als sicher abnorme Befindlichkeitsstörung interpretiert werden.

Zusammenfassend kann als Ergebnis der psychopathologischen Evaluation festgehalten werden, dass die vorliegende Patientenstichprobe durch eine depressive Verstimmung und signifikante Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens gekennzeichnet ist. Diese psychopathologischen Veränderungen, besonders die depressive Verstimmung, sind charakteristisch für chronischen Gesichtsschmerz [Korszun, A. et alii 1996, 26]. Man geht davon aus, dass bei Patienten mit chronisch neuropathischen Gesichtsschmerzen eine Komorbidität, einer Major- oder Minor-Depression (nach DSM-IV) entsprechend, von mehr als 50 % vorliegt. Depressive Symptome ließen sich bei circa 75 % der Patienten eruieren. Mit der hier getroffenen Auswahl von Patienten scheint somit bezüglich dieses Krankheitsaspektes eine repräsentative Stichprobe vorzuliegen. Da, wie oben ersichtlich, ein relativ gleichmäßiges Depressivitätsniveau bei allen Patienten vorliegt, dürften Veränderungen des Hirnmetabolismus, die möglicherweise mit Depressivität im Zusammenhang stehen, nach Anwendung der oben aufgeführten statistischen Tests keinen Einfluss auf die im Folgenden aufgeführten errechneten Veränderungen des rCBF haben, da sie sich statistisch eliminierten.

3.2 Verhalten des subjektiven Schmerzempfindens

Die Auswertung der mit Hilfe der Visuellen Analog Skala (VAS) ermittelten Werte über das relative Schmerzempfinden der Patienten erfolgte mit der kommerziellen Statistiksoftware SPSS ®. Alle Patienten profitierten durch TGES im Laufe der Untersuchung. So zeigte sich eine eindeutige die Tendenz zur Abnahme des subjektiven Schmerzempfindens während KS und vor allem während LS (siehe Abb. 3.3). Intensität und Unangenehmheit des Schmerzes waren in der Beurteilung durch die Patienten nicht zu unterscheiden, d. h. es ging immer ein hoher Wert in Intensität mit einem entsprechend hohem Wert in der empfundenen Unangenehmheit einher. Statistisch war zwischen diesen beiden Aspekten des Schmerzerlebens kein Unterschied zu verifizieren.



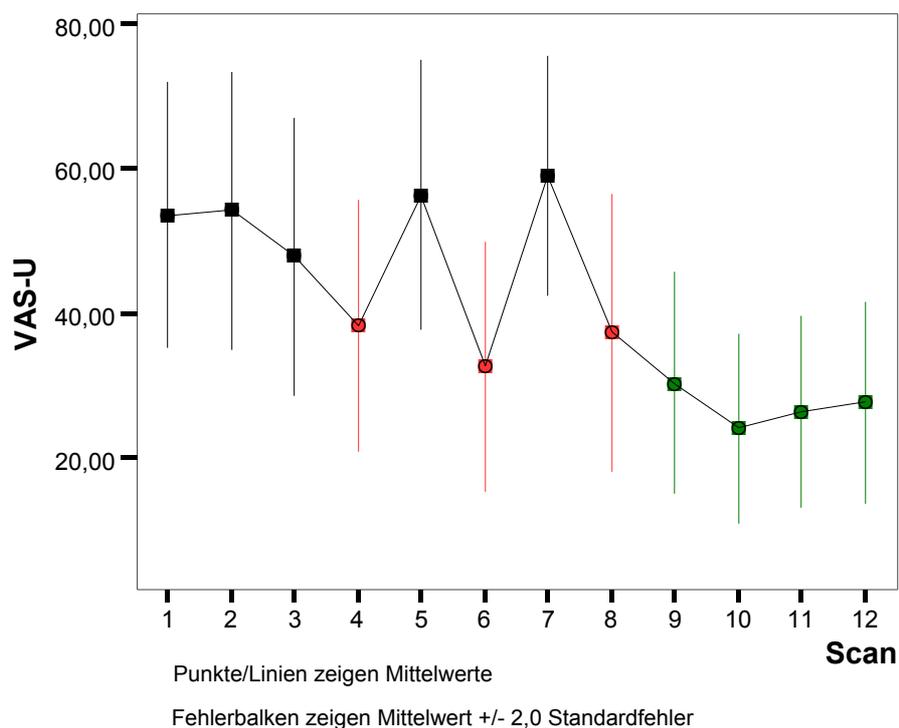


Abbildung 3.3: Verhalten des subjektiven Schmerzempfindens (Intensität, VAS-I; bzw. Unangenehmheit, VAS-U) im Verlauf der Untersuchung: Dargestellt sind die Mittelwerte erfasst mit Hilfe der Visuellen Analog Skala (VAS) von 0 - 100. Schwarz = Ruhe, rot = KS, grün = LS.

Weiterhin wurde offensichtlich, dass es zwei unterschiedliche Arten einer Reaktion auf die TGES gibt: Fünf der Patienten antworteten positiv auf TGES innerhalb weniger Minuten (Fall 1, 2, 6, 9, 10), die andere Hälfte gab eine langsame kontinuierliche Abnahme des Schmerzes an (siehe Abb. 3.4).

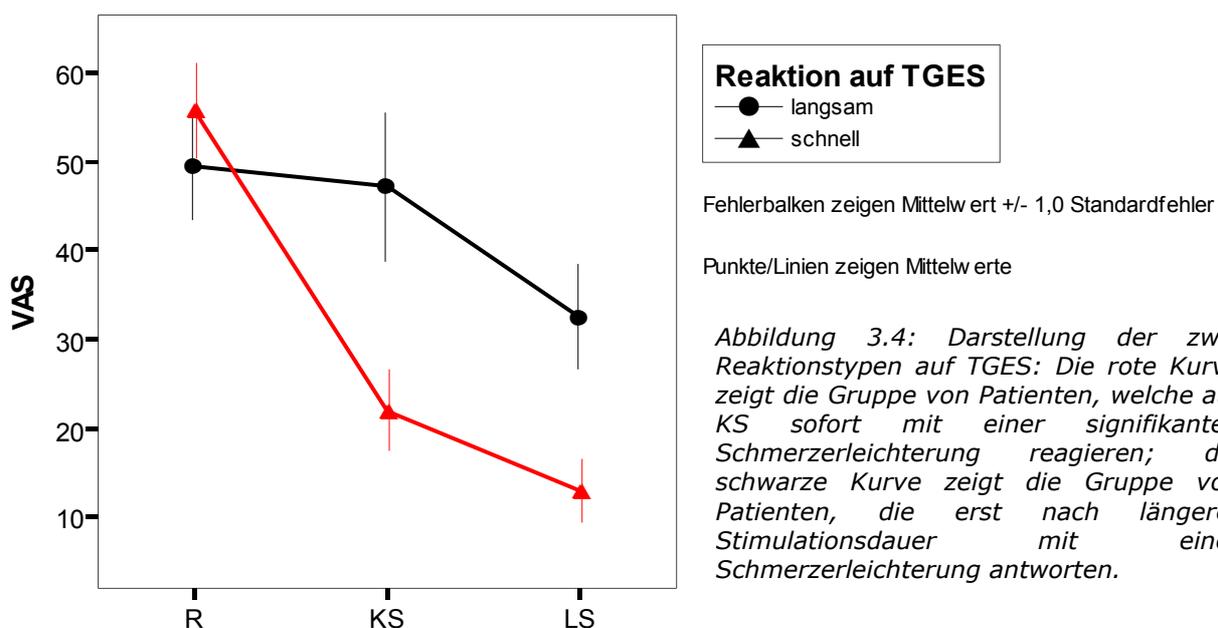
Mit gepaartem t-Test wurden die Werte für das subjektive Schmerzerleben der Patienten während der einzelnen Konditionen (R, KS, LS) gegeneinander verglichen. Der Mittelwert der subjektiven Schmerzintensität während der Kondition R lag bei 55 +/- 28,4 mm (Mittelwert +/- SD), während KS bei 34 +/- 29,4 mm (Mittelwert +/- SD) und während LS bei 21 +/- 24 mm (Mittelwert +/- SD) auf der VAS. Die Schmerzerleichterung von R auf KS betrug im Mittel 20,0 +/- 8,6 mm (Mittelwert +/- SD), von R auf LS 33,2 +/- 8,8 mm (Mittelwert +/- SD). Es zeigt sich, dass nur nach LS eine statistisch signifikante Schmerzerleichterung erreicht wurde: sowohl im Vergleich zu R ($p = 0,006$), als auch im Vergleich zu KS ($p = 0,004$). Zwischen R und KS war die subjektive Schmerzreduktion statistisch nicht signifikant ($p > 0,01$) (siehe Tabelle 3.1).

Konditionen	p
KS - R	> 0,01
LS - R	0,006
LS - KS	0,004

Tabelle 3.1: Signifikanz (p) der subjektiven Schmerzerleichterung zwischen den verschiedenen Konditionen, gepaarter t-Test.

Auffällig und statistisch signifikant war der Unterschied in der Schmerzbeurteilung zwischen den beiden Gruppen „schnelle“ und „langsame“ Reaktion auf die Elektrostimulation während KS (gepaarter t-Test, $t = 2,5$, $p = 0,35$) (siehe Abb. 3.4). Dieser Unterschied blieb auch während LS bestehen ($t = 2,4$, $p = 0,46$).

Die Gruppe mit „schneller“ Reaktion stabilisierte sich und erreichte innerhalb von 30 Minuten ein Maximum der Schmerzreduktion, wohingegen die Gruppe „langsame“ Reaktion einen kontinuierlichen Abfall der Schmerzempfindung im Laufe der Untersuchung berichtete.



3.3 Voxelweise Subtraktionsanalyse

3.3.1 Subtraktionsanalyse erster Ordnung

Bei der Subtraktionsanalyse erster Ordnung wurden sowohl KS als auch LS jeweils mit R statistisch verglichen (LS – R, KS – R) (siehe auch: 2.4, S. 23).

3.3.1.1 Kurzzeitstimulation (KS – R)

Während Kurzzeitstimulation zeigte sich, dass die elektrische Stimulation am Ganglion Gasseri zu signifikanten Anstiegen des rCBF im ipsilateralen superioren parietalen Cortex und in superioren frontalen Cortices führte. Ein nicht signifikanter rCBF-Anstieg war im ACC lokalisiert, vorwiegend im posterioren Anteil, der sich bis in den medialen supplementarischen Cortex (SMA) ausdehnte. Weitere Zunahmen der neuronalen Aktivität in den prädefinierten Arealen, welche allerdings nicht den statistischen Schwellenwert überschritten, waren zu sehen in der Insula und im S2. Signifikante Abnahmen des rCBF waren zu verzeichnen im Cerebellum und im medialen orbitofrontalen Cortex. Nicht signifikant war eine Abnahme des rCBF, welche sich im unteren Hirnstamm und in einem sich um den rostroventralen Anteil des ACC erstreckenden Areal befanden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 und Abbildung 3.5 dargestellt.

3.3.1.2 Langzeitstimulation (LS – R)

Bei Langzeitstimulation waren stärkere und ausgedehntere relative Veränderungen des rCBF zu beobachten. Der präfrontale und der parietale Cortex zeigten signifikante rCBF-Anstiege. Außerdem konnten relative Aktivierungen in den medialen frontalen Cortices bilateral und im perigenualen und mittleren ACC, benachbart den Aktivierungen in der SMA, beobachtet werden. Cerebellum und medialer orbitofrontaler Cortex wiesen signifikante relative Abnahmen des rCBF auf. Knapp unterhalb der Signifikanzschwelle zeigte sich eine Abnahme des rCBF im Hirnstamm und im posterioren cingulären Cortex. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3 und Abbildung 3.6 dargestellt.

Veränderungen des rCBF nach Subtraktionsanalyse erster Ordnung [KS – R]				
Anatomische Region	BA	Koordinaten der Maxima (x, y, z; Talairach-Atlas)	Änderung des rCBF in Prozent	Z-Wert
Zunahme des rCBF				
Superiorer parietaler Cortex, il.	7	26, -42, 56	7,6	4,90
Superiorer parietaler Cortex, il.		19,-49,54	6,1	4,25
Superiorer frontaler Cortex, il.	6/8	30, 8, 50	5,6	4,32
Insula, il.		33, -1, 7	4,3	3,36
ACC, cl.	24	-10, -6, 40	3,9	3,04
S2, il.		35, -17, 20	3,6	2,81
Abnahme des rCBF				
Cerebellum, cl.		-15,-55,-32	-6,4	-4,73
Orbitofrontaler Cortex, cl.	11	-24, 28, -22	-5,3	-4,13
Hirnstamm, cl.		-10, -22, -27	-4,0	-3,09
Hirnstamm, cl.		-12,-26,-18	-3,9	-3,04
Hirnstamm, cl.		-8,-26,-9	-3,8	-2,92
ACC, ventral, il.	25	3,17,-11	-3,9	-3,05
ACC, perigenual, cl.	24	-1,32,0	-3,6	-2,76

Tabelle 3.2: Cerebrale Areale mit signifikanter Veränderung des rCBF nach KS, zehn Patienten, gepoolt. Die stereotaktischen Koordinaten der Aktivierungsmaxima [(LS – R) – (KS – R)] [Talairach, J. et alii 1988, 45] sind in Millimetern angegeben: (x) relativ zur Medianen (positiv = links), (y) posterior oder anterior relativ zur Commissura anterior (positiv = anterior) und superior oder inferior relativ zur intercommissuralen Linie (positiv = superior). Die **fettgedruckten** Z-Werte sind korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb des vollständigen Hirnvolumens, signifikant ($Z \geq 4,2$). Alle weiteren angegebenen Werte stehen für Strukturen innerhalb der festgelegten Volumina oberhalb eines Z-Wertes von 2,3 ($p < 0,01$, unkorrigiert) und sind deskriptiver Art. Abkürzungen: BA, Brodman Area; KS, Kurzzeitstimulation; LS, Langzeitstimulation; R, Ruhe; ACC, anteriorer cingulärer Cortex; S2, sekundär sensorischer Cortex; PCC, posteriorer cingulärer Cortex; il, ipsilateral; cl, contralateral.

Veränderungen des rCBF nach Subtraktionsanalyse erster Ordnung [LS – R]				
Anatomische Region	BA	Koordinaten der Maxima (x, y, z; Talairach-Atlas)	Änderung des rCBF in Prozent	Z-score
Zunahme des rCBF				
Superiorer frontaler Cortex, il.	6	15, 3, 58	10,5	5,85
Superiorer frontaler Cortex, cl.	6	-8, 1, 56	9,2	5,74
Superiorer frontaler Cortex, il.	8	30, 5, 50	7,7	4,82
Superiorer parietaler Cortex, il.	7	24, -40, 52	9,0	5,60
ACC, rostral, il.	32	1,44,0	5,2	3,24
ACC, anterior, il.	24	3,14,32	4,6	2,90
ACC, perigenual, cl.	24	-1,26,14	3,9	2,44
Abnahme des rCBF				
Cerebellum, il.		19, -60, -38	-9,7	-5,43
Cerebellum, cl.		-46, -62, -27	-8,3	-5,20
Orbitofrontaler Cortex, medial	11	-3, 30, -22	-7,2	-4,50
Hirnstamm, il.		8, -28, -34	-5,7	-3,40
Hirnstamm, cl.		-3,-22,-29	-4,3	-2,71
PCC/medialer parietaler Cortex, 31/ cl.	7	-17, -51, 34	-5,2	-3,24

Tabelle 3.3: Cerebrale Areale mit signifikanter Veränderung des rCBF nach LS, zehn Patienten, gepoolt. Die stereotaktischen Koordinaten der Aktivierungsmaxima [(LS – R) – (KS – R)] [Talairach, J. et alii 1988, 45] sind in Millimetern angegeben: (x) relativ zur Medianen (positiv = links), (y) posterior oder anterior relativ zur Commissura anterior (positiv = anterior) und superior oder inferior relativ zur intercommissuralen Linie (positiv = superior). Die **fettgedruckten** Z-Werte sind, korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb des vollständigen Hirnvolumens, signifikant ($Z \geq 4,2$). Alle weiteren angegebenen Werte stehen für Strukturen innerhalb der festgelegten Volumina oberhalb eines Z-Wertes von 2,3 ($p < 0,01$, unkorrigiert) und sind deskriptiver Art. Abkürzungen: LS, Langzeitstimulation; R, Ruhe; BA, Brodman Area; il, ipsilateral; cl, contralateral.

Veränderung des rCBF nach Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung [(LS-R)-(KS-R)]				
Anatomische Region	BA	Koordinaten der Maxima (x, y, z; Talairach-Atlas)	Änderung des rCBF in Prozent	Z-Wert
Zunahme des rCBF				
Orbitofrontaler Cortex, il.	11	28, 32, -9	4,1	5,50
Medialer frontaler Cortex, cl.	10	-6, 59, 7	4,5	4,53
Medialer frontaler Cortex, il.	9	3, 50, 29	4,2	4,24
ACC, anterior, il.	24	3, 10, 32	4,4	4,45
ACC, perigenual, il.	24/32	1,41,2	6,1	3,47
Abnahme des rCBF				
Cerebellum, cl.		-42,-60,-22	-5,6	-3,90
PCC/medialer parietaler Cortex, cl.	31/7	-19, -46, 34	-3,3	-3,29

*Tabelle 3.4: Cerebrale Areale mit signifikanter Veränderung des rCBF nach Subtraktionsanalyse 2. Ordnung, zehn Patienten, gepoolt. Die stereotaktischen Koordinaten der Aktivierungsmaxima [(LS - R) - (KS - R)] [Talairach, J. et alii 1988, 45] sind in Millimetern angegeben: (x) relativ zur Medianen (positiv = links), (y) posterior oder anterior relativ zur Commissura anterior (positiv = anterior) und superior oder inferior relativ zur intercommissuralen Linie (positiv = superior). Die **fettgedruckten** Z-Werte sind, korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb des vollständigen Hirnvolumens, signifikant ($Z \geq 4,2$). Alle weiteren angegebenen Werte stehen für Strukturen innerhalb der festgelegten Volumina oberhalb eines Z-Wertes von 2,3 ($p < 0,01$, unkorrigiert) und sind deskriptiver Art. Abkürzungen: BA, Brodman Area; KS, Kurzzeitstimulation; LS, Langzeitstimulation; R, Ruhe; ACC, anteriorer cingulärer Cortex; S2, sekundär sensorischer Cortex; PCC, posteriorer cingulärer Cortex; il, ipsilateral; cl, contralateral.*

Kurzzeitstimulation - Ruhe

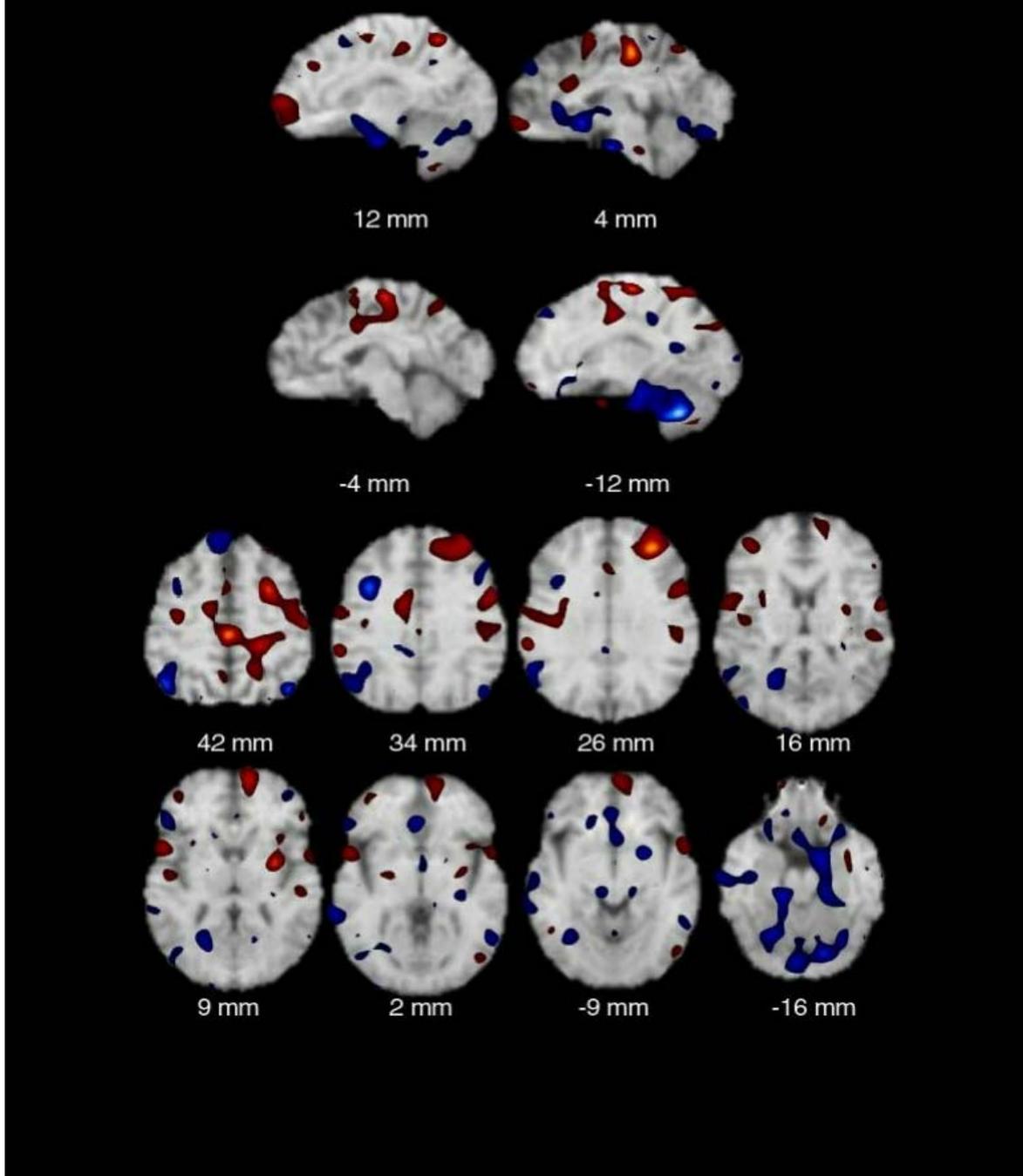


Abbildung 3.5: Schnittbild Darstellungen [KS – R]: Die Abbildung zeigt Anstiege (rot bis gelb) und Abnahmen (blau bis weiß) des regionalen cerebralen Blutflusses während Kurzzeitstimulation (KS) im Vergleich zu keiner Stimulation (R). Diese gemittelten Antworten nach Subtraktionsanalyse erster Ordnung sind auf sagittale und transversale Schnittbilder eines MRI-Gehirndatensatzes projiziert, der den standardisierten stereotaktische Atlaskoordinaten entspricht [Talairach, J. et alii 1988, 45]. Die Farbkodierung entspricht Z-Werten zwischen zwei und fünf.

Langzeitstimulation - Ruhe

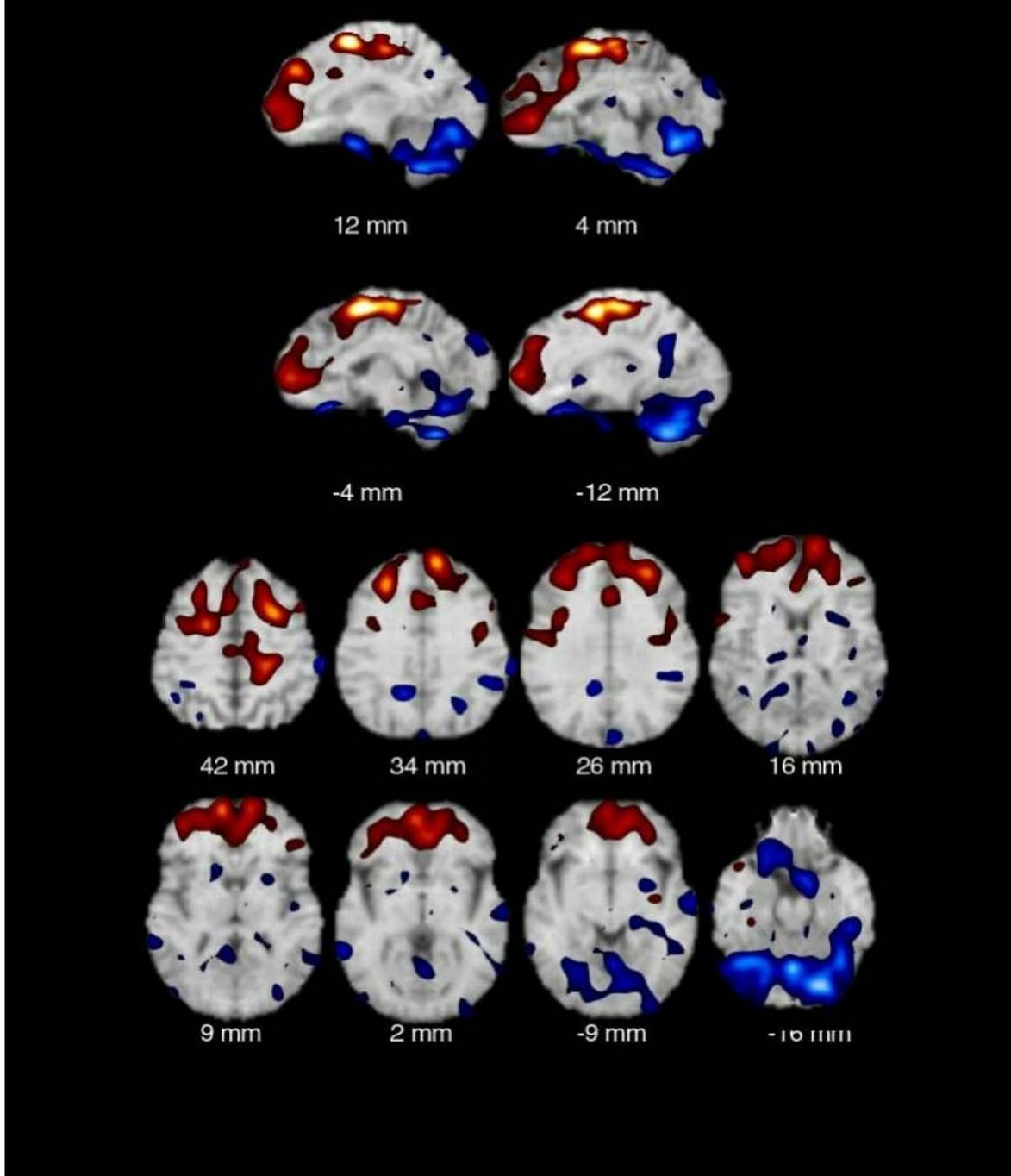


Abbildung 3.6: Schnittbilddarstellungen [LS – R]: Die Abbildung zeigt Anstiege (rot bis gelb) und Abnahmen (blau bis weiß) des regionalen cerebralen Blutflusses während Langzeitstimulation (LS) im Vergleich zu keiner Stimulation (R). Diese gemittelten Antworten nach Subtraktionsanalyse erster Ordnung sind auf sagittale und transversale Schnittbilder eines MRI-Gehirndatensatzes projiziert, der den standardisierten stereotaktische Atlaskoordinaten entspricht [Talairach, J. et alii 1988, 45]. Die Farbkodierung entspricht Z-Werten zwischen zwei und fünf.

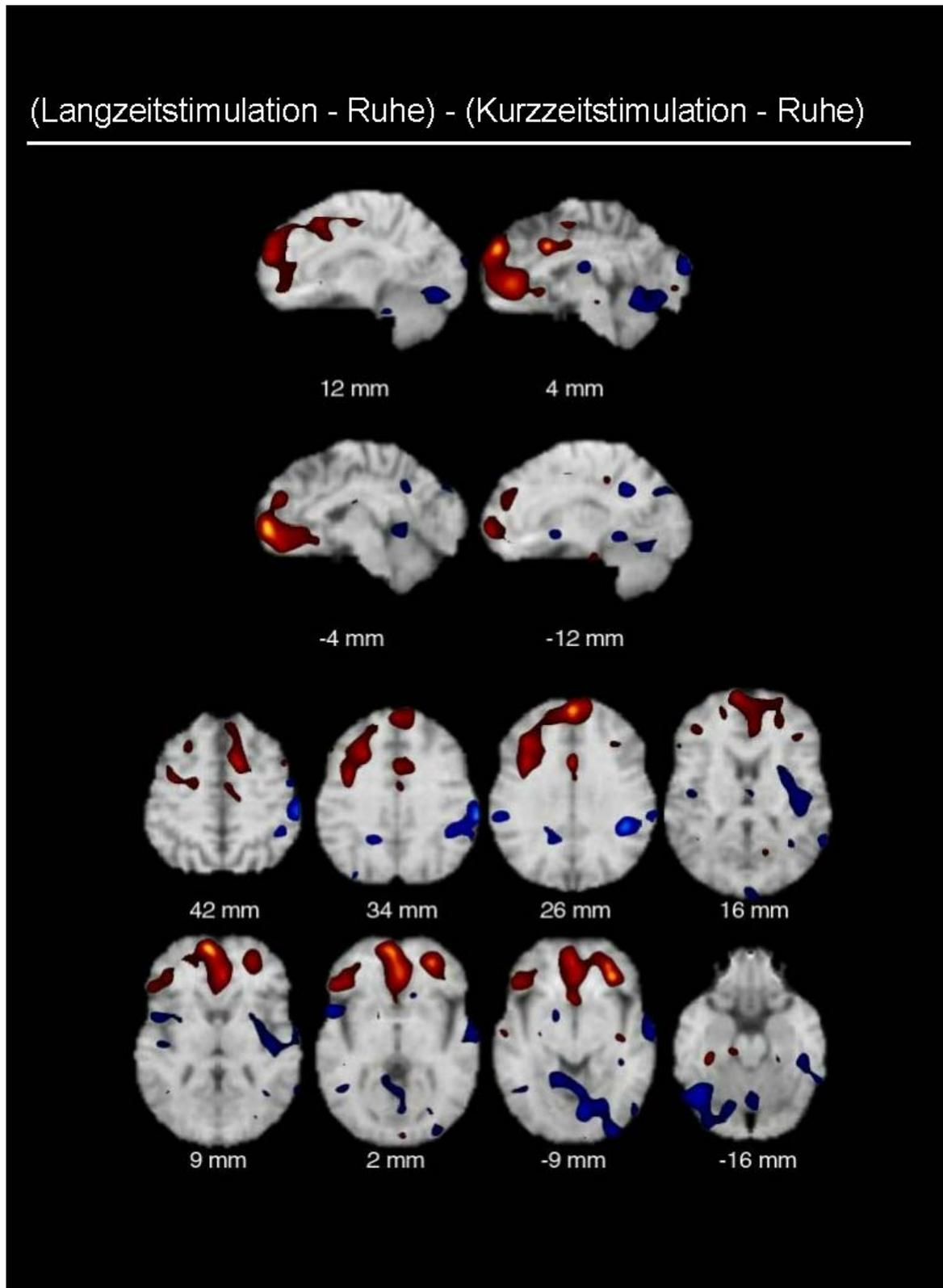


Abbildung 3.7: Schnittbildarstellung $[(LS - R) - (KS - R)]$: Die Abbildung zeigt Anstiege (rot bis gelb) und Abnahmen (blau bis weiß) des regionalen cerebralen während Langzeitstimulation (LS) nach Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung. Diese gemittelten Antworten sind auf sagittale und transversale Schnittbilder eines MRI-Gehirndatensatzes projiziert, der den standardisierten stereotaktische Atlaskoordinaten entspricht [Talairach, J. et alii 1988, 45]. Die Farbkodierung entspricht Z-Werten zwischen zwei und fünf.

3.3.2 Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung

[(LS-R)-(KS-R)]

Da bei der Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung, [(LS - R) - (KS - R)] Veränderungen des rCBF welche durch kurze Stimulation verursacht werden, statistisch eliminiert wurden (siehe auch: 2.4.2, S. 24), wurden hier neuronale Aktivierungsmuster, welche als Effekt der LS zu interpretieren sind, sichtbar. Die statistische Differenz zwischen diesen beiden jeweils nach Subtraktionsanalyse erster Ordnung entstandenen Datensätze wies relative Anstiege des rCBF sowohl im orbitofrontalen und mediofrontalen Cortex als auch im ipsilateralen ACC, perigenual auf. Außerdem waren Anstiege im mittleren anterioren cingulären Cortex zu beobachten. Nicht signifikante relative Abnahmen des rCBF zeigten sich im Cerebellum und im PCC. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 und Abbildung 3.7 dargestellt.

3.3.3 Zeitliche Dynamik des rCBF bei „schnellem“ und „langsamem“ Reaktionstyp

Wie gezeigt, gab es zwei unterschiedliche Arten auf die Behandlung mit TGES zu reagieren. Eine Gruppe von Patienten antwortete auf TGES „schnell“ mit Schmerzabnahme, die andere Gruppe „langsam“ (siehe 3.2, S. 29). Der statistische Vergleich der rCBF-Level zwischen diesen beiden Gruppen ergab folgende Ergebnisse:

Nicht signifikante Unterschiede im Aktivitätsniveau zwischen den beiden Gruppen „schnelle“ und „langsame“ Reaktion waren in der Insula, im orbitofrontalen Cortex, im posterioren ACC, PCC und SM1 zu sehen. Der zeitlich dynamische Unterschied der rCBF-Level erwies sich als signifikant, generell über alle Konditionen verglichen, im contralateralen anterioren ACC ($F = 2,4$; $p = 0,045$), in S2 (ipsilateral: $F = 4,5$, $p = 0,001$; contralateral: $F = 10,1$; $p < 0,001$), im Thalamus (ipsilateral: $F = 2,9$; $p = 0,17$; contralateral: $F = 2,5$; $p = 0,035$) und im Hirnstamm ($F = 3,4$; $p = 0,007$; siehe Tab. 3.5).

Nach Post-hoc-Test zeigte sich, dass während der Kondition R (habituellem Schmerz) die relative neuronale Aktivität der „schnellen“ Gruppe signifikant höher war als die der „langsamen“ Gruppe: In S2 (ipsilateral: $p = 0,002$, contralateral: $p < 0,001$) und im Hirnstamm ($p = 0,008$). Im Hirnstamm nahm der Unterschied

zwischen den beiden Gruppen während Kurzzeitstimulation- und Langzeitstimulation ab, blieb aber signifikant (KS: $p = 0,026$; LS: $p = 0,049$; siehe Tab. 3.6). In S2 blieb das ungleiche Aktivitätsniveau während der gesamten Studie konstant (KS: ipsilateral: $0,069$; contralateral, $p = 0,001$; LS: ipsilateral, $p = 0,006$; contralateral, $p < 0,001$; siehe Tab. 3.6). Im Thalamus kann eine signifikante Diskrepanz zwischen den beiden Reaktionstypen erst nach LS beobachtet werden (ipsilateral: $p = 0,004$; contralateral: $p = 0,020$; siehe Tab. 3.6).

Region (VOI)	F	p
ACC cl.	2,4	0,045
S2 il.	4,5	0,001
S2 cl.	10,1	< 0,001
Thalamus il.	2,9	0,17
Thalamus cl.	3,4	0,007

Tabelle 3.5: VOIs mit statistisch signifikantem Unterschied der relativen neuronalen Aktivität zwischen den sich in zeitlicher Dynamik unterscheidenden Gruppen (schneller und langsamer Reaktionstyp auf TGES), generell über alle Konditionen (R, KS, LS) betrachtet. Gezeigt ist die statistische Signifikanz (p).

Region (VOI)	Kondition	p
Hirnstamm	R	0,008
	KS	0,026
	LS	0,049
S2 il.	R	0,002
	KS	0,069
	LS	0,006
S2 cl.	R	< 0,001
	KS	0,001
	LS	< 0,001
Thalamus il.	LS	0,004
Thalamus cl.	LS	0,020

Tabelle 3.6: VOIs mit statistisch signifikanter Differenz des relativen Aktivitätsniveaus zwischen den beiden sich zeitliche dynamisch unterscheidenden Gruppen (schneller und langsamer Reaktionstyp auf TGES) während der einzelnen Konditionen (R, KS, LS). Gezeigt ist die Signifikanz (p) nach post hoc Test.

3.4 Korrelationsanalyse von Schmerzempfinden und rCBF

Hier soll, wie erläutert (siehe 2.4, S. 23), gezeigt werden, in welchen cerebralen VOIs Veränderungen des rCBF positiv oder negativ mit der Abnahme der Schmerzintensität korrelieren. Nach Regressionsanalyse ergaben sich folgende Ergebnisse:

Eine positive Korrelation (Gruppenanalyse, zehn Patienten) zeigte sich, d.h. es kam konsistent zu einer Abnahme des rCBF mit fallender Schmerzintensität im Laufe der Untersuchung, im posterioren Anteil des contralateralen ACC (partieller Korrelationskoeffizient $r = 0,32$; $t = 3,57$; $p = 0,001$; siehe Abb. 3.8). Negative Korrelation zur Schmerzintensität war zu beobachten, das bedeutet, die durch TGES induzierte Analgesie war vergesellschaftet mit einer Zunahme des rCBF im

ipsilateralen anterioren ACC (partieller Korrelationskoeffizient $r = -0,32$; $t = -3,59$; $p < 0,001$; siehe Abb. 3.8).

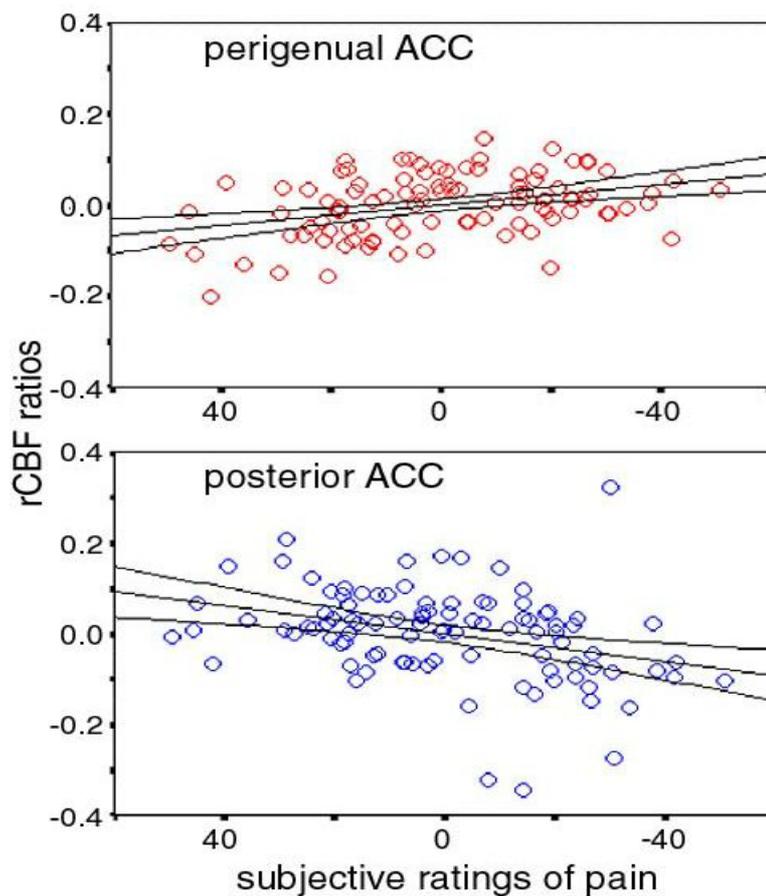


Abbildung 3.8: Darstellung der Korrelation zwischen dem rCBF und der Schmerzintensität im perigenualen ACC und im posterioren ACC: Die partiellen Regressionsergebnisse zwischen den relativen rCBF-Werten und der Schmerzintensität sind unter Einschluss aller Patienten und Konditionen dargestellt. Die Regressionslinien sind mit einem Konfidenzintervall von 95 % eingezeichnet.

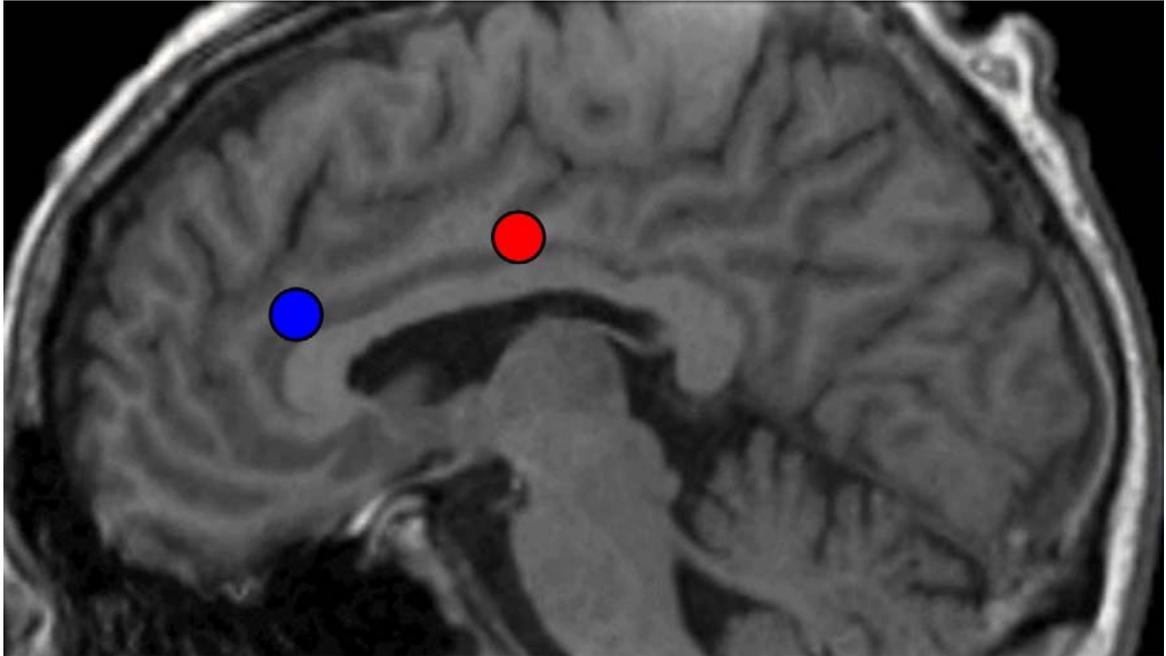


Abbildung 3.9: Anatomische Lokalisation der Areale mit positiver Korrelation zur Schmerzintensität (rot) und negativer Korrelation zur Schmerzintensität (blau), projiziert auf einen MRT-Standardgehirnschnitt [Talairach, J. et alii 1988, 45] 5 mm parasagittal.

rCBF-Veränderungen in Korrelation zur Schmerzintensität			
Anatomische Region	Koordinaten der Maxima (x, y, z; Talairach-Atlas)	r	p-Wert
SM1, il.	59,-13,28	-0,09	0,343
SM1 cl.		0,06	0,557
S2, il.	43,-20,14	-0,09	0,331
S2, cl.		0,12	0,186
rACC, il.	5,32,20	-0,32	<0,001
rACC, cl.		-0,14	0,127
cACC, il.	5,-4,32	-0,16	0,087
cACC, cl.		0,32	0,001
PCC, il.	5,-45-28	-0,03	0,789
PCC, cl.		-0,02	0,820
Thalamus, il.	10,-16,8	-0,10	0,288
Thalamus, cl.		-0,21	0,024
Anterior insula, il.	36,12,1	-0,19	0,044
Anterior insula, cl.		0,09	0,322
Hirnstamm	8,-24,-20	-0,03	0,763

Tabelle 3.7: Ergebnisse der partiellen Korrelationsanalyse (r) zwischen der Schmerzintensität nach VAS und VOIs (Talairach Koordinaten entsprechen dem VOI-Zentren). SM1, primär sensomotorischer Cortex; S2, sekundär sensorischer Cortex; rACC, rostraler anteriorer cingulärer Cortex; cACC caudaler anteriore cingulärer Cortex; PCC, posteriorer cingulärer Cortex; il., ipsilateral; cl., contralateral.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie ist die erste, die versucht, Veränderungen der regionalen cerebralen Durchblutung und damit mögliche zu Grunde liegende analgetische Mechanismen für die durch Elektrostimulation des Ganglion Gasseri bei Patienten mit Trigeminoopathie induzierte Analgesie zu beschreiben. Die präsentierten Ergebnisse stützen die These, dass der rostrale ACC eine entscheidende Rolle in der Modulation von Schmerz spielt und der ipsilaterale posteriore ACC eine Region der Schmerzenkodierung darstellt. In der nun folgenden Diskussion soll der Schwerpunkt zum einen auf die Neuromodulation, welche durch TGES induziert wird, und zum anderen auf die spezielle Bedeutung der genannten Anteile des ACC für die Entwicklung von Analgesie und für die Enkodierung des Erleidens von Schmerz gelegt werden.

4.1 Neuromodulation durch TGES

In einer früheren Untersuchung berichteten Goadsby und Duckworth [Goadsby, P. J. et alii 1987, 15] von einem Anstieg des rCBF im frontalen und parietalen Cortex der Katze nach elektrischer Stimulation des Ganglion Gasseri. In der vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die unter chronischen neuropathischen Schmerzen leiden. Bei ihnen führte eine kurze Stimulation von circa einer Minute zu einer leichten Abnahme des subjektiven Schmerzempfindens. Hierbei konnten nur Areale mit einer relativen Zunahme des rCBF identifiziert werden, welche bisher nicht bekannt dafür waren, an der Verarbeitung von Schmerzen beteiligt zu sein (z.B. prämotorische Areale und der obere parietale Cortex). In Strukturen des Gehirns, denen häufiger eine Rolle im schmerzverarbeitenden Netzwerk für experimentellen und klinischen Schmerz zugeschrieben wird, zeigte sich eine signifikante Abnahme des rCBF nur im Cerebellum und im orbitofrontalen Cortex. All diese Veränderungen der regionalen Hirndurchblutung scheinen nicht primär durch Schmerzreduktion verursacht, sondern sind vielmehr durch einen intrinsischen Effekt der TGES auf den rCBF zu erklären.

Die weitere kontinuierlich andauernde Stimulation über 30 Minuten führte dann zu einer hoch signifikanten Abnahme der subjektiven Schmerzintensität. Jetzt konnten anhaltende und deutlich stärkere relative Veränderungen des rCBF

festgestellt werden: In frontalen, parietalen, orbitofrontalen und cerebellären Cortices. Zusätzlich zeigte sich ein Anstieg der neuronalen Aktivität im perigenualen ACC bis in die angrenzenden medial parietalen und mediofrontalen Strukturen. Dieser deutliche Wechsel der aktivierten Hirnregionen in Richtung der genannten Areale nach Langzeitstimulation im Vergleich zu Kurzzeitstimulation, zeigte sich weitaus klarer nach durchgeführter Subtraktion der Kurzzeitstimulations-Effekte von den Veränderungen nach Langzeitstimulation $[(LS - R) - (KS - R)]$ (siehe auch: 2.4.2, S. 24). Hier wurde nun klar ersichtlich, dass bei signifikanter Schmerzabnahme der perigenuale ebenso wie der anschließende mediale frontale und der orbitofrontale Cortex bilateral aktiviert sind und dass weiterhin eine Aktivierung im mittleren anterioren Cingulum vorliegt.

An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass es Absicht des experimentellen Designs dieser Studie war, das Hauptaugenmerk darauf zu richten, Veränderungen des rCBF zu identifizieren, welche auch mit möglichst großer Sicherheit die induzierte Analgesie repräsentieren und nicht durch Effekte der Elektrostimulation selbst verursacht sind. Diese Bedingung wurde nur nach Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung erfüllt. Trotzdem kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass auch Aktivitätsveränderungen, die bereits nach KS sichtbar wurden, an der erzielten Analgesie mitbeteiligt sind. Dies könnte zumindest bis zu einem Grad möglich sein, der jedoch noch keine klinische Signifikanz aufweist. Deshalb wurden durch die Elimination der intrinsischen Effekte der TGES mittels Subtraktionsanalyse zweiter Ordnung vielleicht auch rCBF-Veränderungen vermindert, die in Wirklichkeit aber mit der erreichten Schmerzreduktion in Zusammenhang stehen. Trotzdem wurde die durchgeführte Strategie der Datenauswertung als die beste und einzig mögliche angesehen, um spezifisch analgetische Aktivierungsmuster von den doch ziemlich unspezifischen Auswirkungen der Elektrostimulation auf den rCBF zu trennen. Hatten doch andere Untersuchungen über Motorkortexstimulation und tiefer Stimulation am Gehirn bereits deren Auswirkungen auf den rCBF beschrieben. Sie bevorzugten dafür Analysen, die Ruhe gegenüber Stimulation und/oder vor gegenüber nach Stimulation verglichen [Davis, K. D. et alii 2000b, 6; Hsieh, J. C. et alii 1999, 21; Duncan, G. H. et alii 1998, 10; Garcia-Larrea, L. et alii 1999, 14; Katayama, Y. et alii 1986, 25; Kupers, R. C. et alii 2000, 27; Peyron, R. et alii 1995, 36]. Auch hätte für die vorliegende Untersuchung ein Design, welches Akquisitionen nach Langzeit-Elektrostimulation mit eingeschlossen hätte, keine wesentlichen neuen Erkenntnisse für den analgetischen Effekt der TGES zeigen können, da die klinische Erfahrung über die mit TGES behandelten Patienten zeigt, dass sowohl mit einem langsamen

Rückgang der Schmerzsymptomatik als auch mit einer Exazerbation des Schmerzes nach abruptem Abbrechen der LS zu rechnen wäre. Deshalb wäre es nicht möglich gewesen, einheitliche Effekte darzustellen.

Eine interessante Beobachtung der vorliegenden Studie ist interindividuelle Variabilität in der Dynamik der Schmerzreduktion durch TGES. Zwei Gruppen mit zeitlich unterschiedlicher Reaktion ließen sich differenzieren: ein schneller bzw. ein langsamer Reaktionstyp auf TGES. Dies beinhaltet sowohl unterschiedliche rCBF-Niveaus als auch eine zeitliche Dynamik der rCBF-Veränderungen. Allerdings ist es nicht möglich, durch die Zuordnung der Patienten zu einer der beiden Gruppen eine Vorhersage über die Wirksamkeit der Behandlung mit TGES zu treffen, da alle Patienten ohne Ausnahme von der Behandlung mit TGES profitierten (siehe Abbildung 3.4). Trotzdem kann festgehalten werden, dass in der schnell reagierenden Gruppe eine Tendenz vorhanden war, die subjektive Schmerzreduktion positiver zu beurteilen (siehe Abb.3.4). Andererseits wurde aber deutlich, dass eine sofortige, schnelle Reaktion auf TGES keine absolut notwendige Vorbedingung für eine signifikante Schmerzreduktion und für die damit verbundene Induktion cerebraler analgetischer Mechanismen darstellte. Garcia Larrea et alii [Garcia-Larrea, L. et alii 1997, 13] konnten 1997 einen signifikanten Unterschied der rCBF-Antwort nach Motorcortexstimulation im perigenualen ACC bei gutem oder schlechtem Erfolg der Stimulationsbehandlung identifizieren. In dieser Studie bestätigte sich zwar keine generelle Tendenz zu Aktivitätsveränderungen im perigenualen ACC, ein inverses Verhalten des rCBF zeigte sich aber im Vergleich von Patienten mit gutem klinischen Erfolg gegenüber Patienten mit schlechtem Erfolg durch Motorcortexstimulation. Durch Arbeiten von Iadarola, Derbyshire, Petrovic und Peyron [Petrovic, P. et alii 1999, 35; Iadarola, M. J. et alii 1995, 23; Derbyshire, S. W. et alii 1994, 9; Peyron, R. et alii 1995, 36] ist bekannt, dass Patienten mit chronischen Schmerzen zum einen pathologisch veränderte Aktivitätsniveaus in Ruhe zeigen und zum anderen auch mit abnormalen Antworten auf schmerzhaft stimuli reagieren. Dass auch bei den hier untersuchten Patienten mit Trigeminoopathie Unterschiede die Ruheaktivität und Antworten auf Stimuli betreffend bestehen können, ist somit nicht verwunderlich. Die Patienten mit schnellem Reaktionsverhalten auf TGES wiesen eine höhere Ruheaktivität auf und zeigten dann einen sofortigen Anstieg der neuronalen Aktivität bei Stimulation (siehe 3.3.3, S. 39; siehe Tabelle 3.5 und Tabelle 3.6). Beruhen könnte dieses Verhalten möglicherweise auf einer schnelleren Erregung und Übermittlung des Impulses über die trigeminalen Bahnen, den Hirnstamm und Thalamus zu den primären und sekundären senso-motorischen Cortices (S1, S2). Trotz dieser

Tatsache kann nicht davon ausgegangen werden, dass dieses laterale Schmerzsystem die endgültige Zielstruktur für die durch TGES vermittelte Analgesie repräsentiert. Vielmehr ist, wie eben beschrieben, diese heterogenen Verhaltensmuster am ehesten auf ein unterschiedlich hohes Aktivitätsniveau in Ruhe zurückzuführen. Ein ähnliches Verhalten der Aktivierungsmuster trat in allen Studien zu Tage, welche sich bisher mit Thalamus- und Motorkortexstimulation in Form von funktionell bildgebenden Studien befassten [Davis, K. D. et alii 2000b, 6; Duncan, G. H. et alii 1998, 10; Garcia-Larrea, L. et alii 1999, 14; Katayama, Y. et alii 1986, 25; Kupers, R. C. et alii 2000, 27; Peyron, R. et alii 1995, 36].

Dass vielmehr das mediale Schmerzsystem eine entscheidende Rolle bei der Prozessierung von chronischem Schmerz und bei der durch Elektrostimulation vermittelten Analgesie chronischer Schmerzen spielt, soll im Folgenden noch weiter beleuchtet werden.

4.2 Modulation des Schmerzes und Enkodierung der Schmerzsenstation

Aus verschiedenen PET- und fMRI-Studien ist bekannt, dass der ACC eine funktionell äußerst heterogene Hirnstruktur darstellt. Anzunehmen ist eine Beteiligung an der Verarbeitung von sensorischen, motorischen und auch kognitiven Aufgaben. Von schmerzbedingten Aktivierungen weiß man, dass sie unter anderem vornehmlich im ACC zu finden sind (siehe Abb. 4.1, siehe Tab.4.1). Diese Erkenntnisse stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung überein. Zu beobachten war eine Beteiligung des oben genannten medialen Schmerzsystems und insbesondere eine Einbindung von Strukturen des Gyrus cinguli während LS und damit in Zusammenhang mit der erzielten Schmerzreduktion. Innerhalb des ACC ließen sich nun zwei räumlich klar von einander abgrenzbare, unterschiedliche Areale unterscheiden, welche ein entgegengesetztes Verhalten des rCBF während des analgetischen Effekts der TGES aufwiesen. Das eine Areal manifestierte sich im Bereich des anterioren bis perigenualen ACC, das andere im posterioren Anteil des ACC. Die Aktivierungszunahme im anterioren, perigenualen ACC war eng assoziiert mit dem Grad der Abnahme des subjektiven Schmerzempfindens. D.h. es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Schmerzintensität und Niveau des rCBF in dieser Region (siehe Abbildung 3.8). Der posteriore Anteil des ACC hingegen wies ein entgegengesetztes Verhalten auf. Er war die einzige Struktur, in welcher ein

statistischer Zusammenhang mit der Enkodierung des Schmerzes identifiziert werden konnte. D. h. es konnte eine positive Korrelation des rCBF mit der Schmerzintensität verifiziert werden (siehe Abbildung 3.8).

Davis et alii zeigten 1997 [Davis, K. D. et alii 1997, 7], dass eine Schmerz assoziierte Zunahme der Hirnaktivität im posterioren Teil des ACC besteht und dass bei den selben Personen eine der Modulation von attentionalen Momenten zuzuordnende Veränderung des rCBF weiter rostral lokalisierbar ist. Die anatomischen Lokalisationen der beiden in der vorliegenden Studie gezeigten Areale innerhalb des ACC entsprechen dieser so genannten posterioren „Schmerz-Region“ und der anterioren Region der attentionalen Modulation. Ein äußerst ähnliches Aktivierungsmuster wurde offenbar bei Unterscheidung von Schmerz und Antizipation von Schmerz. Schon das reine Erwarten von Schmerz führte zu einer Aktivierung im anterioren Anteil des ACC, wohingegen das Erleben eines aktuellen, reellen Schmerzstimulus eine Aktivierung der posterioren Region des ACC bewirkte [Ploghaus, A. et alii 1999, 37]. Untermauert wurden diese Erkenntnisse durch die Ergebnisse von elektrophysiologischen Aufzeichnungen der Aktivität von Einzelneuronen in den erwähnten Arealen am menschlichen Gehirn [Davis, K. D. et alii 2000a, 5; Hutchison, W. D. et alii 1999, 22]. Ebenso konnten morphologische Studien über intracinguläre neuronale Verbindungen zeigen, dass die attentionalen Aufgaben zugeschriebenen neuronalen Areale des ACC eine wesentliche Rolle bei der Verarbeitung von Schmerz spielen. Diese rostral gelegenen Neurone sind in der Lage, die Aktivität der weiter posterior angesiedelten nozizeptiven Neurone zu modulieren [Van Hoessen, G. W. et alii 1993, 49].

Mehrere Studien konnten zeigen, dass der ACC bei der Entwicklung von Analgesie eine wichtige Rolle spielt (siehe Tabelle 4.1 und Abbildung 4.1). Interessanterweise beschränkt sich diese Aktivierung des perigenualen ACC nicht nur auf TGES oder andere Elektrostimulationsverfahren. Darüber hinaus zeigt sich das gleiche Aktivierungsmuster auch bei anderen analgetischen Therapieverfahren, wie Hypnose, Opioid-Gabe, Lokalanästhesie und Lachgasapplikation (siehe Tabelle 4.1 und Abbildung 4.1). Der posteriore Anteil hingegen zeigt konsequent bei egal welchem Analgesieverfahren parallel zum Abfall der Schmerzintensität eine Abnahme des rCBF. Solch eine gut definierte funktionelle Abtrennung zweier Strukturen macht deutlich, dass der perigenuale bzw. der posteriore ACC eine ganz bestimmte Funktion in der Verarbeitung von Schmerz übernehmen muss. In der vorliegenden Untersuchung war es nicht möglich, bei kategorischen Vergleichen der gesamten Patientengruppe eine Abnahme des rCBF während der Elektrostimulation im contralateralen posterioren ACC nachzuweisen. Erst mit Hilfe der

Regressionsanalyse wurde eine rCBF-Antwort parallel zur Schmerzerleichterung sichtbar. Deshalb ist es nahe liegend, dass eben diese Abnahme des Schmerzniveaus eine wesentlich bedeutendere Rolle für den Aktivierungsgrad des posterioren ACC spielt, als Veränderungen des rCBF, die direkt durch TGES induziert sind. Petrovic et alii hatten ein ähnliches Verhalten bzw. eine ähnliche Beziehung zwischen dem Niveau der Schmerzintensität einerseits und den Levels des rCBF im posterioren ACC andererseits bei Patienten mit Mononeuropathie, ebenfalls einem chronisch neuropathischen Schmerzsyndrom, beschrieben [Petrovic, P. et alii 1999, 35].

Erst sah eine Studie [Tolle, T. R. et alii 1999, 48] entscheidende Hinweise darauf, dass der posteriore ACC die affektive Komponente von Schmerz enkodiert. Eine Beziehung dieser Region mit der Unangenehmheit der Schmerzsensation wurde eruiert. Diese Tatsache steht in scheinbarem Gegensatz zu Beobachtungen, die in einer anderen Untersuchung von Rainville et alii gemacht wurden [Rainville, P. et alii 1997, 40]. Diese Arbeitsgruppe sah die Enkodierung des Schmerzaffektes weiter rostral im ACC lokalisiert. Dort sah man eine Aktivierung unmittelbar durch Hypnose hervorgerufen, und es korrelierte dort auch der rCBF mit der durch Hypnose modifizierten Unangenehmheit des Schmerzes. Zu sehen waren beispielsweise ein geringer Anstieg des rCBF, wenn mittels Hypnose eine abnehmende Unangenehmheit des Schmerzes suggeriert wurde, und ein hoher Anstieg des rCBF bei hypnotischer Suggestion von zunehmender Unangenehmheit des Schmerzes [Rainville, P. et alii 1997, 40; Rainville, P. et alii 1999, 41; Rainville, P. et alii 1999, 41]. Allerdings stellten sie in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Untersuchungen fest, dass bei Applizierung eines schmerzhaften Stimulus ohne hypnotische Beeinflussung eine Aktivierung weiter posterior im Gyrus cinguli zu verzeichnen ist. Bei Betrachtung und Miteinbeziehung der hier präsentierten Daten scheint es nun wahrscheinlicher, dass dem anterioren, perigenualen ACC eine entscheidende Rolle zukommt in der attentionalen Modulation oder der Modulation nozizeptiver Signale, als dass er selbst für die Enkodierung von Schmerz verantwortlich wäre.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Schmerz modulierende Rolle des perigenualen ACC möglicherweise von entscheidender Bedeutung für die Induktion cerebraler analgetischer Mechanismen ist. Der posteriore ACC hingegen ist vielmehr als wichtige Region für die Enkodierung von Schmerzsensationen selbst zu verstehen.

Lokalisation der Aktivierungen im anteromedialen Cortex in PET-Studien über Elektrostimulation zur Schmerztherapie und anderen analgetischen Verfahren							
Autoren	Behandlungs- verfahren	Patienten (N, Diagnose)	Effektivität	Vergleich	BA	Talairach x/y/z	rCBF
Elektrostimulation							
Katayama et al., 1986	Thalamus-stimulation	5, chron. Schmerz					n.v.
Peyron et al., 1995	Motorcortex-stimulation	2, CPSP	+++ (1), + (1)	S – R: A – R:	24/32 24/32	peri- genual	↑ ↑↓
Duncan et al., 1998	Thalamus-stimulation	5, chron. Schmerz	+++ (1), ++ (2), - (2)	S – R: A – R:	24	0/2/33	↑ -
Garcia-Larrea et al., 1999	Motorcortex-stimulation	9, CPSP(7) und Plexus-avulsion (2)	+ bis ++ (4), - (5), während der Studie n.s.	S – R: A – R:	32 9/32 24/32	-4/32/8 22/40/20 -8/40/0	↑ ↑ ↑
Hsieh et al., 1999	Motorcortex-stimulation	5, Trigeminopathie	++ (5)	S – R: A – R:	24 24 9/32	post. ACC 9/-16/40 8/33/34	↓ ↓ ↑
Davis et al., 2000	Thalamus-stimulation	5, chron. Schmerz	++ (2), - (3)	S – R: A – R:	32 24 32 24	-12/30/16 4/-14/32 -12/30/16 4/-14/32	↑ (↑) ↑ ↓
Kupers et al., 2000	Thalamus-stimulation	1, Trigeminopathie	+++	S – R: A – R:	25 32 11	8/18/-18 -1/28/-9 3/47/-22	↑ ↓ ↓
Reduktion von chronischem Schmerz							
Hsieh et al., 1995	Lokal-Anästhesie	Mono-neuropathie	+++	LA – R:	24 24	8/-3/37 -3/34/-2	↓ ↑
Wik et al., 1999	Hypnotische Suggestion	8, Fibromyalgie	+	Ha – R:	24/23 25	1/-10/26 -1/7/-2	↓ ↑

Willoch et al., 2000	Hypnotische Suggestion	8, Phantom-schmerz	++	Ha- Hp:	24	-12/-8/38	↓	
Analgesie bei experimentellem Schmerz								
Gyulai et al., 1997	NO	9, gesunde Probanden	++	NO - R:	24	-6/30/0	↑	
					32	6/40/4	↑	
					24	10/26/20	↑	
					P _{NO} - P:	32	8/16/36	↓
					24	10/-14/40	↓	
					24	4/4/40	↓	
					11/25	12/36/-16	↑	
Adler et al., 1997	Fentanyl	9, gesunde Probanden	+++	F - R:	24	16/22/20	↑	
					PF - P:		-	
Rainville et al., 1999	Hypnotische Suggestion	8, gesunde Probanden	++	H - R:	24	11/5/42	↑	
					HaHp - H:	32	0/29/35	↑
							-4/37/24	↑
Faymonville et al., 2000	Hypnotische suggestion	11, gesunde Probanden	++	Ha - R:	24	-2/18/22	↑	
					32	2/28/22	↑	
				Hp - R:	24	8/34/2	↑	
					24	18/14/24	↑	
Casey et al., 2000	Fentanyl	11, gesunde Probanden	+++	F - R:	24	3/30/7	↑	
					24	8/1/43	↑	
					24	-6/8/27	↑	
				P _F - P:	32	-17/44/4	↓	
					24	-3/-1/36	↓	
					24	antero-medial	↑	

Tabelle 4.1: Übersicht über die Lokalisationen von Aktivierungen im anteromedialen Cortex bei PET-Studien: Analgetischer Erfolg während der PET-Untersuchung: +++ = sehr gut, ++ = gut, + = befriedigend, - = keiner. S, Elektrostimulation; R, Ruhe/habituelle Schmerz; A, nach Elektrostimulation; LA, Lokalanästhesie; H, Hypnosestatus; Ha, hypnotische Suggestion von Analgesie; Hp, hypnotische Suggestion von Schmerz; NO, Lachgas; P, schmerzhafter Stimulus; P_{NO}, schmerzhafter Stimulus nach Gabe von Lachgas; F, Fentanyl; P_F, schmerzhafter Stimulus nach Fentanylinjektion; n.v., Daten nicht vorhanden; ↑, relativer rCBF-Anstieg; ↓, relative rCBF-Abnahme.

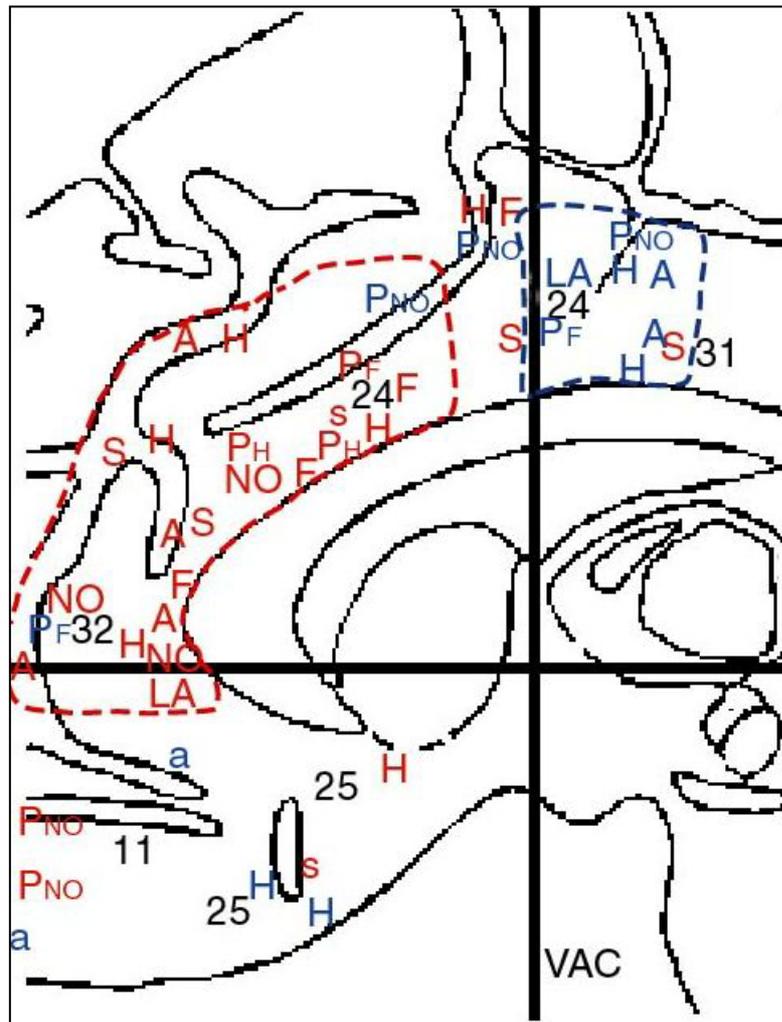


Abbildung 4.1: Sagittale Ansicht auf die Projektion der Foki mit Zunahme (rot) und Abnahme (blau) des rCBF im anteromedialen Cortex während analgetischer Behandlung und der Einfluss dieser Analgesie auf schmerzbedingte Signale (siehe Tab. 4.1). Der dargestellte schematische Sagittalschnitt des Gehirns ist ein gezoomter Ausschnitt des anteromedialen Cortex ($x = 5$ mm zur Medianen nach Talairach [Talairach, J. et alii 1988, 45]). VAC, vertikale Linie durch die Commissura anterior; S, während Elektrostimulation; A nach Elektrostimulation; LA, Lokalanästhesie; H, hypnotische Suggestion; P, schmerzhafter Stimulus; P_H , schmerzhafter Stimulus während hypnotischer Analgesiesuggestion; NO, Lachgas; P_{NO} , schmerzhafter Stimulus nach Lachgasgabe; F, Fentanyl; P_F , schmerzhafter Stimulus nach Fentanylinjektion; Kleinbuchstaben repräsentieren Ergebnisse von Studien mit nur einem oder zwei Patienten. Ziffern stehen für Brodmann Areale. Die gepunkteten Linien umzeichnen die VOIs im perigenualen und im posterioren Anteil des ACC.

5. Zusammenfassung

Elektrostimulation des Ganglion trigeminale (TGES) ist ein Verfahren zur Behandlung therapieresistenter trigeminopathischer Schmerzen. Hierzu dient eine am Ganglion trigeminale implantierte Elektrode, welche mit einem elektrischen Stimulationssystem, meist unterhalb der Clavicula, verbunden ist. Um durch TGES induzierte Veränderungen cerebraler Aktivierungen abzubilden, dadurch Hinweise auf cerebrale analgetische Mechanismen darzustellen und damit weitere Informationen über die zentrale Prozessierung von chronischem Schmerz zu gewinnen, berechneten wir mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie ($H_2^{15}O$) Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) bei Patienten mit Trigeminoopathie, die mit TGES erfolgreich behandelt wurden. Zehn Patienten wurden ohne Stimulation, in schmerzhaftem Zustand, anschließend nach einer kurzen Stimulation von einer Minute und nach länger andauernder Stimulation (mehr als 30 Minuten) untersucht. Unter Langzeitstimulation war eine hoch signifikante Schmerzreduktion festzustellen. Veränderungen des rCBF nach kurzer Stimulation sind in erster Linie einem intrinsischem Effekt der Elektrostimulation zuzuschreiben. Statistische Vergleiche der Subtraktionsbilder zwischen Langzeitstimulation und Kurzzeitstimulation zeigten signifikante Anstiege des rCBF im rostralen Anteil des anterioren cingulären Cortex (ACC) und den angrenzenden orbitofrontalen und mediofrontalen Strukturen. Eine Regressionanalyse zwischen rCBF und Schmerzintensität ergab einen inversen Zusammenhang im ipsilateralen rostralen ACC und eine positive Korrelation im caudalen Anteil des contralateralen ACC. Es bestätigte sich dadurch die eingangs aufgestellte Hypothese, dass durch TGES ein neuronales Netzwerk aktiviert wird, welches analgetische Mechanismen des Gehirns induziert und moduliert, und dass dieses Netzwerk vornehmlich in Strukturen des medialen Schmerzsystems repräsentiert ist. Innerhalb dieser neuronalen Korrelate des medialen Schmerzsystems, die durch TGES induziert werden, kommt vornehmlich dem ACC eine entscheidende Rolle zu. Die vorliegende Studie gibt substantielle Hinweise darauf, dass dem perigenualen Anteil des ACC eine entscheidende Rolle in der Prozessierung von Mechanismen der Schmerzmodulation und Analgesie zukommt. Der caudale ACC ist unmittelbar mit der Schmerzintensität assoziiert und deshalb als Region zur Enkodierung der Schmerz-sensation selbst zu verstehen.

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Adler,L.J., Gyulai,F.E., Diehl,D.J., Mintun,M.A., Winter,P.M., Firestone,L.L.: Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography. *Anesth.Analg.* 84 (1997) 120-126
2. Apkarian,A.: Functional imaging of pain. New insights regarding the role of the cerebral cortex in human pain perception. *Semin Neurosci* 7 (1995) 279-293
3. Beck,A.T., Word,C.H., Mendelson,M., Mock,J., Erbaugh,J.: An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4 (1961) 561-571
4. Casey,K.L., Svensson,P., Morrow,T.J., Raz,J., Jone,C., Minoshima,S.: Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain. *J.Neurophysiol.* 84 (2000) 525-533
5. Davis,K.D., Hutchison,W.D., Lozano,A.M., Tasker,R.R., Dostrovsky,J.O.: Human anterior cingulate cortex neurons modulated by attention-demanding tasks. *J.Neurophysiol.* 83 (2000a) 3575-3577
6. Davis,K.D., Taub,E., Duffner,F., Lozano,A.M., Tasker,R.R., Houle,S., Dostrovsky,J.O.: Activation of the anterior cingulate cortex by thalamic stimulation in patients with chronic pain: a positron emission tomography study. *J.Neurosurg.* 92 (2000b) 64-69
7. 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) 3370-3380
8. Derbyshire,S.W.: 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

9. Derbyshire,S.W., Jones,A.K., Devani,P., Friston,K.J., Feinmann,C., Harris,M., Pearce,S., Watson,J.D., Frackowiak,R.S.: Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 57 (1994) 1166-1172
10. 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) 3326-3330
11. Fox,P.T., Raichle,M.E.: Stimulus rate determines regional brain blood flow in striate cortex. *Ann.Neurol.* 17 (1985) 303-305
12. Friston,K.J., Frith,C.D., Liddle,P.F., Frackowiak,R.S.: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 11 (1991) 690-699
13. Garcia-Larrea,L., Peyron,R., Mertens,P., Gregoire,M.C., Lavenne,F., Bonnefoi,F., Mauguiere,F., Laurent,B., Sindou,M.: Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 68 (1997) 141-148
14. Garcia-Larrea,L., Peyron,R., Mertens,P., Gregoire,M.C., Lavenne,F., Le Bars,D., Convers,P., Mauguiere,F., Sindou,M., Laurent,B.: Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 83 (1999) 259-273
15. Goadsby,P.J., Duckworth,J.W.: Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *Am.J.Physiol.* 253 (1987) R270-R274
16. Gyulai,F.E., Firestone,L.L., Mintun,M.A., Winter,P.M.: In vivo imaging of nitrous oxide-induced changes in cerebral activation during noxious heat stimuli. *Anesthesiology* 86 (1997) 538-548
17. Hamilton,M.: A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 23 (1960) 56-62
18. Hautzinger,M., Bailer,M.: *ADS, Allgemeine Depressions Skala*, Beltz Test GmbH, Weinheim, 10-10-1993

19. Herscovitch,P., Markham,J., Raichle,M.E.: Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. I. Theory and error analysis. *J.Nucl.Med.* 24 (1983) 782-789
20. 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) 225-236
21. Hsieh,J.C., Meyerson,B.A., Ingvar,M.: PET study on central processing of pain in trigeminal neuropathy. *Eur.J.Pain* 3 (1999) 51-65
22. Hutchison,W.D., Davis,K.D., Lozano,A.M., Tasker,R.R., Dostrovsky,J.O.: Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat.Neurosci.* 2 (1999) 403-405
23. Iadarola,M.J., Max,M.B., Berman,K.F., Byas-Smith,M.G., Coghill,R.C., Gracely,R.H., Bennett,G.J.: Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 63 (1995) 55-64
24. Ingvar,M., Hsieh,J.C.: *The image of pain*. In: "Textbook of pain", Wall,P.D., Melzack R. (Hrsg.), Churchill Livingstone, London, 1999, 215-233
25. Katayama,Y., Tsubokawa,T., Hirayama,T., Kido,G., Tsukiyama,T., Iio,M.: Response of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism to thalamic stimulation in humans as revealed by positron emission tomography. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 6 (1986) 637-641
26. Korszun,A., Hinderstein,B., Wong,M.: Comorbidity of depression with chronic facial pain and temporomandibular disorders. *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod.* 82 (1996) 496-500
27. Kupers,R.C., Gybels,J.M., Gjedde,A.: Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain* 87 (2000) 295-302
28. Merskey,H., Bogduk,N.: *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*, IASP Press, Seattle, 1994, 2, 1-222

29. Meyerson,B.A., Hakanson,S.: Suppression of pain in trigeminal neuropathy by electric stimulation of the gasserian ganglion. *Neurosurgery* 18 (1986) 59-66
30. Meyerson,B.A., Hakansson,S.: Alleviation of atypical trigeminal pain by stimulation of the Gasserian ganglion via an implanted electrode. *Acta Neurochir.Suppl.(Wien.)* 30:303-9 (1980) 303-309
31. 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) 1579-1585
32. 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 (1994a) 1528-1537
33. Minoshima,S., Koeppe,R.A., Kuhl,D.E., Arimizu,N.: [Integrated and automated data analysis for neuronal activation studies using positron emission tomography: methodology and applications]. *Kaku.Igaku.* 31 (1994b) 891-908
34. Mumenthaler,M.: *Neurologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997, 10
35. Petrovic,P., Ingvar,M., Stone-Elander,S., Petersson,K.M., Hansson,P.: A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 83 (1999) 459-470
36. Peyron,R., Garcia-Larrea,L., Deiber,M.P., Cinotti,L., Convers,P., Sindou,M., Mauguiere,F., Laurent,B.: Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 62 (1995) 275-286
37. 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) 1979-1981
38. Radloff,L.S.: The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 3 (1977) 385-401

39. Raichle,M.E., Martin,W.R., Herscovitch,P., Mintun,M.A., Markham,J.: Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. *J.Nucl.Med.* 24 (1983) 790-798
40. 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) 968-971
41. Rainville,P., Hofbauer,R.K., Paus,T., Duncan,G.H., Bushnell,M.C., Price,D.D.: Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J.Cogn.Neurosci.* 11 (1999) 110-125
42. Roy,C., Sherrington,C.: On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 11 (1890) 85-105
43. Rush,A.J., Giles,D.E., Schlessner,M.A., Fulton,C.L., Weissenburger,J., Burns,C.: The inventory for depressive symptomatology.Preliminary findings. *Psychiatry Research* 18 (1986) 865-876
44. Steude,U.: Percutaneous electro stimulation of the trigeminal nerve in patients with atypical trigeminal neuralgia. *Neurochirurgia.(Stuttg.)* 21 (1978) 66-69
45. Talairach,J., Tournoux,P.: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*, Thieme, Stuttgart, New York, 1988
46. Tolle,T.R., Baron,R.: Neuropathische Schmerzen. *MMW.Fortschr.Med.* 144 (2002) 41-44
47. Tolle,T.R., Berthele,A.: *Das Schmerzgedächtnis. In: "Lehrbuch der Schmerztherapie"*, Zenz,M., Jurna,I. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001, 2, 89-107
48. Tolle,T.R., Kaufmann,T., Siessmeier,T., Lautenbacher,S., Berthele,A., Munz,F., Zieglgansberger,W., Willoch,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) 40-47
49. Van Hoessen,G.W., Morecraft,R., Vogt,B.: *Connections of the monkey cingulate cortex. In: "Neurobiology of cingulate cortex and limbic*

thalamus: A comprehensive handbook", Vogt BA, Gabriel M (Hrsg.), Birkhäuser, Boston, 1993, 249-284

50. Waidhauser,E., Steude,U.: Evaluation of patients with atypical trigeminal neuralgia for permanent electrode implant by test stimulation of the ganglion gasserii. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 62 (1994) 304-308
51. Willoch,F., Rosen,G., Tolle,T.R., Oye,I., Wester,H.J., Berner,N., Schwaiger,M., Bartenstein,P.: Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann.Neurol.*2000.Dec.;48.(6.):842.-9. 48 842-849
52. Worsley,K.J., Evans,A.C., Marrett,S., Neelin,P.: A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain [see comments]. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 12 (1992) 900-918
53. Zerssen,D.v.: *Klinische Selbstbeurteilungsskalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS München), Die Beschwerden-Liste*, Beltz Test GmbH, Weinheim, 10-10-1976

6.2 Abbildungsverzeichnis

Tabelle 2.1: Übersicht über die klinischen Eigenschaften der zehn untersuchten Patienten; L = links, R = rechts; I = erster Trigeminusast, II = zweiter Trigeminusast, III = dritter Trigeminusast; M = Medikamente, N = Neuraltherapie, L = Lokalanästhesie, A = Akupunktur, TENS = transkutane elektrische Nervenstimulation, E = Entspannungsverfahren, P = Psychotherapie, C = Chirotherapie, T = Thermokoagulation, B = Biofeedback; Chronifizierungsstadien-einteilung nach MPSS (Mainzer pain staging system); klinischer Erfolg (nach VAS): 1 = sehr gut, 2 = gut; 3 = befriedigend, 4 = ausreichend; TGES = Elektrostimulation des Ganglion Gasserii 11

Abbildung 2.1: Neurostimulationssystem Itrel 3 der Firma Medtronic ®, bestehend aus Pulsgenerator, Elektrode und Patientenprogrammiergerät zur Steuerung von Frequenz, Amplitude und Impulsdauer..... 18

- Abbildung 2.2: Operative Implantation der Elektrode am Ganglion trigeminale, zusammen mit einem Pulsgenerator unterhalb der Clavicula. Elektrode und Generator sind miteinander verbunden. 19*
- Abbildung 2.3: Röntgenologische Darstellung der implantierten Elektrode am Ganglion trigeminale. Zu erkennen ist der Verlauf des Kabels als Verbindung zum Pulsgenerator unterhalb der Clavicula..... 20*
- Abbildung 2.4: Graphische Darstellung des experimentellen Aufbaus der Studie: Insgesamt 12 Akquisitionen (schwarze Pfeile), mit einem zeitlichen Abstand von 10 min und einer Pause von 30 min nach dem 8. Scan; rote Box = Stimulator 60 sec vor Beginn der Messung angeschaltet (KS), gelbe Box = kontinuierliche Stimulation über mind. 30 min ohne Unterbrechung (LS), Pfeil ohne Box = keine Stimulation (R) 22*
- Abbildung 3.1: Ergebnisse der Allgemeinen Depressions Skala (ADS): Das Diagramm zeigt die Werte der T-Norm (Vergleich mit Normalbevölkerung) [Hautzinger, M. et alii 1993, 18] für die zehn untersuchten Patienten mit Trigeminoopathie. Der kritische Wert liegt bei 59 (rote Linie). Darüberliegende Werte deuten auf eine ernsthafte depressive Störung hin. 27*
- Abbildung 3.2: Beschwerdenniveau der Patienten: Das Diagramm zeigt die Testwerte (Vergleich mit Normalbevölkerung) der Beschwerden-Liste (B-L) [Zerssen, D. v. 1976, 53] für die zehn untersuchten Patienten mit Trigeminoopathie. Werte von mehr als 7 (rote Linie) können als sicher abnorme Befindlichkeitsstörung interpretiert werden..... 28*
- Abbildung 3.3: Verhalten des subjektiven Schmerzempfindens (Intensität, VAS-I; bzw. Unangenehmheit, VAS-U) im Verlauf der Untersuchung: Dargestellt sind die Mittelwerte erfasst mit Hilfe der Visuellen Analog Skala (VAS) von 0 – 100. Schwarz = Ruhe, rot = KS, grün = LS..... 30*
- Tabelle 3.1: Signifikanz (p) der subjektiven Schmerzerleichterung zwischen den verschiedenen Konditionen, gepaarter t-Test. 31*

Abbildung 3.4: Darstellung der zwei Reaktionstypen auf TGES: Die rote Kurve zeigt die Gruppe von Patienten, welche auf KS sofort mit einer signifikanten Schmerzerleichterung reagieren; die schwarze Kurve zeigt die Gruppe von Patienten, die erst nach längerer Stimulationsdauer mit einer Schmerzerleichterung antworten..... 31

*Tabelle 3.2: Cerebrale Areale mit signifikanter Veränderung des rCBF nach KS, zehn Patienten, gepoolt. Die stereotaktischen Koordinaten der Aktivierungsmaxima [(LS - R) - (KS - R)] [Talairach, J. et alii 1988, 45] sind in Millimetern angegeben: (x) relativ zur Medianen (positiv = links), (y) posterior oder anterior relativ zur Commissura anterior (positiv = anterior) und superior oder inferior relativ zur intercommissuralen Linie (positiv = superior). Die **fettgedruckten** Z-Werte sind korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb des vollständigen Hirnvolumens, signifikant ($Z \geq 4,2$).). Alle weiteren angegebenen Werte stehen für Strukturen innerhalb der festgelegten Volumina oberhalb eines Z-Wertes von 2,3 ($p < 0,01$, unkorrigiert) und sind deskriptiver Art. Abkürzungen: BA, Brodman Area; KS, Kurzzeitstimulation; LS, Langzeitstimulation; R, Ruhe; ACC, anteriorer cingulärer Cortex; S2, sekundär sensorischer Cortex; PCC, posteriorer cingulärer Cortex; il, ipsilateral; cl, contralateral. 33*

*Tabelle 3.3: Cerebrale Areale mit signifikanter Veränderung des rCBF nach LS, zehn Patienten, gepoolt. Die stereotaktischen Koordinaten der Aktivierungsmaxima [(LS - R) - (KS - R)] [Talairach, J. et alii 1988, 45] sind in Millimetern angegeben: (x) relativ zur Medianen (positiv = links), (y) posterior oder anterior relativ zur Commissura anterior (positiv = anterior) und superior oder inferior relativ zur intercommissuralen Linie (positiv = superior). Die **fettgedruckten** Z-Werte sind, korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb des vollständigen Hirnvolumens, signifikant ($Z \geq 4,2$). Alle weiteren angegebenen Werte stehen für Strukturen innerhalb der festgelegten Volumina oberhalb eines Z-Wertes von 2,3 ($p < 0,01$, unkorrigiert) und sind deskriptiver Art. Abkürzungen: LS, Langzeitstimulation; R, Ruhe; BA, Brodman Area; il, ipsilateral; cl, contralateral. 34*

*Tabelle 3.4: Cerebrale Areale mit signifikanter Veränderung des rCBF nach Subtraktionsanalyse 2. Ordnung, zehn Patienten, gepoolt. Die stereotaktischen Koordinaten der Aktivierungsmaxima [(LS – R) – (KS – R)] [Talairach, J. et alii 1988, 45] sind in Millimetern angegeben: (x) relativ zur Medianen (positiv = links), (y) posterior oder anterior relativ zur Commissura anterior (positiv = anterior) und superior oder inferior relativ zur intercommissuralen Linie (positiv = superior). Die **fettgedruckten** Z-Werte sind, korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb des vollständigen Hirnvolumens, signifikant ($Z \geq 4,2$). Alle weiteren angegebenen Werte stehen für Strukturen innerhalb der festgelegten Volumina oberhalb eines Z-Wertes von 2,3 ($p < 0,01$, unkorrigiert) und sind deskriptiver Art. Abkürzungen: BA, Brodman Area; KS, Kurzzeitstimulation; LS, Langzeitstimulation; R, Ruhe; ACC, anteriorer cingulärer Cortex; S2, sekundär sensorischer Cortex; PCC, posteriorer cingulärer Cortex; il, ipsilateral; cl, contralateral. 35*

Abbildung 3.5: Schnittbilddarstellungen [KS – R]: Die Abbildung zeigt Anstiege (rot bis gelb) und Abnahmen (blau bis weiß) des regionalen cerebralen Blutflusses während Kurzzeitstimulation (KS) im Vergleich zu keiner Stimulation (R). Diese gemittelten Antworten nach Subtraktionsanalyse erster Ordnung sind auf sagittale und transversale Schnittbilder eines MRI-Gehirndatensatzes projiziert, der den standardisierten stereotaktische Atlaskoordinaten entspricht [Talairach, J. et alii 1988, 45]. Die Farbkodierung entspricht Z-Werten zwischen zwei und fünf. .. 36

Abbildung 3.6: Schnittbilddarstellungen [LS – R]: Die Abbildung zeigt Anstiege (rot bis gelb) und Abnahmen (blau bis weiß) des regionalen cerebralen Blutflusses während Langzeitstimulation (LS) im Vergleich zu keiner Stimulation (R). Diese gemittelten Antworten nach Subtraktionsanalyse erster Ordnung sind auf sagittale und transversale Schnittbilder eines MRI-Gehirndatensatzes projiziert, der den standardisierten stereotaktische Atlaskoordinaten entspricht [Talairach, J. et alii 1988, 45]. Die Farbkodierung entspricht Z-Werten zwischen zwei und fünf. .. 37

Abbildung 3.7: Schnittbilddarstellung [(LS – R) – (KS – R)]: Die Abbildung zeigt Anstiege (rot bis gelb) und Abnahmen (blau bis weiß) des regionalen cerebralen während Langzeitstimulation (LS) nach Subtraktionsanalyse

zweiter Ordnung. Diese gemittelten Antworten sind auf sagittale und transversale Schnittbilder eines MRI-Gehirndatensatzes projiziert, der den standardisierten stereotaktische Atlaskoordinaten entspricht [Talairach, J. et alii 1988, 45]. Die Farbkodierung entspricht Z-Werten zwischen zwei und fünf..... 38

Tabelle 3.5: VOIs mit statistisch signifikantem Unterschied der relativen neuronalen Aktivität zwischen den sich in zeitlicher Dynamik unterscheidenden Gruppen (schneller und langsamer Reaktionstyp auf TGES), generell über alle Konditionen (R, KS, LS) betrachtet. Gezeigt ist die statistische Signifikanz (p)..... 40

Tabelle 3.6: VOIs mit statistisch signifikanter Differenz des relativen Aktivitätsniveaus zwischen den beiden sich zeitliche dynamisch unterscheidenden Gruppen (schneller und langsamer Reaktionstyp auf TGES) während der einzelnen Konditionen (R, KS, LS). Gezeigt ist die Signifikanz (p) nach post hoc Test..... 41

Abbildung 3.8: Darstellung der Korrelation zwischen dem rCBF und der Schmerzintensität im perigenualen ACC und im posterioren ACC: Die partiellen Regressionsergebnisse zwischen den relativen rCBF-Werten und der Schmerzintensität sind unter Einschluss aller Patienten und Konditionen dargestellt. Die Regressionslinien sind mit einem Konfidenzintervall von 95 % eingezeichnet. 42

Abbildung 3.9: Anatomische Lokalisation der Areale mit positiver Korrelation zur Schmerzintensität (rot) und negativer Korrelation zur Schmerzintensität (blau), projiziert auf einen MRT-Standardgehirnschnitt [Talairach, J. et alii 1988, 45] 5 mm parasagittal. 43

Tabelle 3.7: Ergebnisse der partiellen Korrelationsanalyse (r) zwischen der Schmerzintensität nach VAS und VOIs (Talairach Koordinaten entsprechen dem VOI-Zentren). SM1, primär sensomotorischer Cortex; S2, sekundär sensorischer Cortex; rACC, rostraler anteriorer cingulärer Cortex; cACC caudaler anteriore cingulärer Cortex; PCC, posteriorer cingulärer Cortex; il., ipsilateral; cl., contralateral. 44

Tabelle 4.1: Übersicht über die Lokalisationen von Aktivierungen im anteromedialen Cortex bei PET-Studien: Analgetischer Erfolg während der PET-Untersuchung: +++ = sehr gut, ++ = gut, + = befriedigend, - = keiner. S, Elektrostimulation; R, Ruhe/habituellem Schmerz; A, nach Elektrostimulation; LA, Lokalanästhesie; H, Hypnosestatus; Ha, hypnotische Suggestion von Analgesie; Hp, hypnotische Suggestion von Schmerz; NO, Lachgas; P, schmerzhafter Stimulus; P_{NO}, schmerzhafter Stimulus nach Gabe von Lachgas; F, Fentanyl; P_F, schmerzhafter Stimulus nach Fentanylinjektion; n.v., Daten nicht vorhanden; ↑, relativer rCBF-Anstieg; ↓, relative rCBF-Abnahme..... 52

Abbildung 4.1: Sagittale Ansicht auf die Projektion der Foki mit Zunahme (rot) und Abnahme (blau) des rCBF im anteromedialen Cortex während analgetischer Behandlung und der Einfluss dieser Analgesie auf schmerzbedingte Signale (siehe Tab. 4.1). Der dargestellte schematische Sagittalschnitt des Gehirns ist ein gezoomter Ausschnitt des anteromedialen Cortex (x = 5 mm zur Medianen nach Talairach [Talairach, J. et alii 1988, 45]). VAC, vertikale Linie durch die Commissura anterior; S, während Elektrostimulation; A nach Elektrostimulation; LA, Lokalanästhesie; H, hypnotische Suggestion; P, schmerzhafter Stimulus; P_H, schmerzhafter Stimulus während hypnotischer Analgesiesuggestion; NO, Lachgas; P_{NO}, schmerzhafter Stimulus nach Lachgasgabe; F, Fentanyl; P_F, schmerzhafter Stimulus nach Fentanylinjektion; Kleinbuchstaben repräsentieren Ergebnisse von Studien mit nur einem oder zwei Patienten. Ziffern stehen für Brodmann Areale. Die gepunkteten Linien umzeichnen die VOIs im perigenualen und im posterioren Anteil des ACC. 53

6.3 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Gamringer Ulrich Johannes
Geburtstag/-ort	4. September 1976 in Landshut
Wohnort	Georgenstr. 112, 80798 München +49-89-36 10 36 74 E-mail: uli@gamringer.de
Nationalität	deutsch
Konfession	römisch-katholisch
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder

Schulbildung:

1982-1986	Grundschule Furth bei Landshut
1986-1995	Hans-Carossa-Gymnasium Landshut
30. Juni 1995	Abitur
1995-2002	Verpflichtung zum Dienst im Katastrophenschutz für 7 Jahre, Sanitätsdienst Bayerisches Rotes Kreuz

Studium:

1995-1997	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
1997	Physikum
1997-2002	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
1998	Erstes Staatsexamen
2001	Zweites Staatsexamen
2001	Praktisches Jahr Innere Medizin: Klinikum rechts der Isar Chirurgie: Krankenhaus München Bogenhausen Pädiatrie: Kinderklinik München Schwabing
2002	Drittes Staatsexamen

Oktober 2002 bis März 2004	Arzt im Praktikum in der 2. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses des Dritten Ordens München Nymphenburg
April bis Mai 2004	Assistenzarzt Innere Medizin, Klinik Dr. Argirov, Kempfenhausen
Seit Juli 2004	Assistenzarzt, Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Landsberg am Lech

6.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, die für das Zustandekommen dieser Arbeit alle ihren Beitrag geleistet haben.

An erster Stelle steht hier mein Doktorvater Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle, dem es gelang, mich immer wieder zu motivieren, und der bei Problemen immer ein offenes Ohr hatte. Ganz besonders dankbar bin ich meinem Betreuer Dr. Frode Willoch. Ohne ihn wäre diese Untersuchung niemals durchführbar gewesen und er wusste - bei nicht unerheblichem Zeitaufwand - meistens alle auftretenden Probleme zu lösen. Erwähnt werden muss auch Herr Dr. Medele, der die Rekrutierung der Patienten ermöglichte und Dr. R. Haseneder für die zur Verfügung gestellte Dokumentenvorlage eines Textverarbeitungsprogramms.

Ohne finanzielle Unterstützung und Sicherung des Lebensunterhalts wäre weder ein Studium noch eine Promotion machbar: Meine Eltern ermöglichten mir dies bedingungslos, für mich sorgenfrei, und haben mir immer Rückhalt gegeben.

Nicht zu vergessen Marion und unsere Kinder David und Rafael. Sie mussten mich wegen dieser Arbeit viele, viele Stunden entbehren und haben mich dennoch stets ermutigt - und nicht entmutigt -, diese Promotion zu einem gelungenen Abschluss zu bringen.