

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf

**Differentielle Hirnaktivierungen während fremd- und
selbst zugeführten Schmerzen bei der experimentellen
Allodynie:
Eine parametrische fMRT-Studie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von
Sebastian Leyendecker
aus Hagen

Lübeck 2009

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. med. Uwe Kehler

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.12.2009

Zum Druck genehmigt, Lübeck den 16.12.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Schmerzklassifikationen.....	1
1.2 Experimentelle Allodynie.....	2
1.3 Kognition und Schmerzwahrnehmung	4
1.4 Fremd- und selbst erzeugte Reize und Schmerzwahrnehmung	5
1.5 Klinischer Zusammenhang.....	8
1.6 Experimenteller Ansatz	8
1.7 Fragestellung	9
2 Probanden, Material und Methoden.....	10
2.1 Probanden	10
2.2 Ethikkommission	10
2.3 Material und Methoden	10
2.3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	10
2.3.2 Capsaicin.....	11
2.3.3 Thermische Stimulation	13
2.3.3.1 Thermische Stimuli	13
2.3.4 Probandenvorbereitung und –einweisung	14
2.3.4.1 Probandenvorbereitung und –einweisung im Vorversuch.....	14
2.3.4.2 Probandenvorbereitung und –einweisung am Versuchstag.....	14
2.3.5 Versuchsbedingungen.....	15
2.3.5.1 Externe Versuchsbedingung	15
2.3.5.2 Interne Versuchsbedingung	15
2.3.5.3 Bewertung der Reize	16
2.3.6 Versuchsaufbau.....	16
2.3.7 Versuchsablauf.....	18
2.3.8 Erhebung der Bilddaten.....	20
2.3.9 Grundbearbeitung der Bilddaten.....	20
2.3.10 Statistische Verarbeitung der funktionellen Bilddaten.....	21
2.3.11 Statistische Analyse der Verhaltensdaten	23

3	Ergebnisse	25
3.1	Verhaltensdaten	25
3.1.1	Deskriptive Statistik	25
3.1.2	Induktive Statistik.....	28
3.1.3	Regressionsanalyse	29
3.2	Bilddaten	32
3.2.1	Bewertungsphase.....	33
3.2.2	High Level Baseline.....	33
3.2.2.1	Primärer somatosensorischer Kortex.....	33
3.2.2.2	Sekundärer somatosensorischer Kortex	33
3.2.2.3	Zingulärer Kortex	34
3.2.2.4	Insulärer Kortex.....	34
3.2.2.5	Frontale Kortizes.....	34
3.2.2.6	Basalganglien	34
3.2.2.7	Supplementär Motorischer Kortex.....	34
3.2.2.8	Parietaler Assotiationskortex.....	34
3.2.2.9	Thalamus	35
3.2.3	Interaktionsanalyse.....	37
3.2.3.1	Primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex.....	37
3.2.3.2	Zingulärer Kortex	37
3.2.3.3	Insulärer Kortex.....	37
3.2.3.4	Frontale Kortizes.....	37
3.2.3.5	Operkulärer Kortex.....	38
3.2.3.6	Supplementär motorischer Kortex.....	38
3.2.3.7	Cerebellum.....	38
3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	41
4	Diskussion	46
4.1	Allgemein	46
4.2	Methodische Erwägungen.....	46
4.3	Vorangegangene Bildgebungsstudien	47
4.4	Unterscheidung Akutschmerz vs thermische Hyperalgesie	48
4.5	Gemeinsame Aktivierungen während thermischer Hyperalgesie.....	48
4.6	Unterschiedliche Aktivierungen während thermischer Hyperalgesie.....	51
4.6.1	Fremd zugeführte Reize	51
4.6.2	Selbst zugeführte Reize	53

4.7	Schlussfolgerung.....	54
5	Zusammenfassung.....	56
6	Literaturverzeichnis	58
7	Anhang	71
8	Danksagung.....	77
9	Lebenslauf	78
10	Eigene Publikationen	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Vorhersagemodells	7
Abbildung 2: Strukturformel Capsaicin	12
Abbildung 3: Capsaicinwirkung	12
Abbildung 4: Versuchsaufbau.....	17
Abbildung 5: Blockdesign	19
Abbildung 6: Prinzip der High-Level-Baseline	23
Abbildung 7: Beurteilung des Spontanschmerzes	26
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Stimulusbewertungen.....	28
Abbildung 9: Regressionsgeraden Temperatur vs. Bewertungen	30
Abbildung 10: Aktivität der High-Level-Baseline.....	36
Abbildung 11: Ergebnisse der Interaktionsanalyse (I)	39
Abbildung 12: Ergebnisse der Interaktionsanalyse (II)	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliche Bewertung der physikalischen Reize	27
Tabelle 2: Signifikanzen der Stimulusintensität Extern vs Intern	31
Tabelle 3: Kortikale Aktivierungen in der High Level Baseline (HLB) Analyse	42
Tabelle 4: Subkortikale Aktivierungen in der High Level Baseline (HLB) Analyse	43
Tabelle 5: Aktivierungen in der Interaktionsanalyse: Extern > Intern.....	44
Tabelle 6: Aktivierungen in der Interaktionsanalyse: Intern > Extern.....	44
Tabelle 7: Aktivierungen in der Konjunktionsanalyse: Extern = Intern.....	45
Tabelle 8: Versuchsablauf	71
Tabelle 9: Signifikanzen der Stimulusintensitäten in einer Bedingung	72
Tabelle 10: Signifikanzen der Reize 1. vs 2. Experimenthälfte.....	73
Tabelle 11: Ergebnisse der Bewertungsphase	74

Abkürzungsverzeichnis

ACC	=	anteriorer zingulärer Kortex
aIC	=	anteriorer insulärer Kortex
BOLD	=	blood oxygene level dependent
CRPS	=	chronic regional pain syndrome (Morbus Sudeck)
df	=	Freiheitsgrad(e)
DLPFC	=	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EPI	=	echo planar imaging
FDR	=	false discovery rate (Fehlerkorrektur)
FLASH	=	fast angle shot imaging (MRT-Messesequenz)
fMRT	=	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	=	family wise error (Fehlerkorrektur)
FWHM	=	full-width at half-maximum
GLM	=	generelles lineares Modell
HLB	=	high-level-baseline
hrf	=	haemodynamic response function
inc Ext	=	increase Extern
inc Int	=	increase Intern
MFC	=	mediofrontaler Kortex
MNI	=	Montreal Neurological Institute
MRT	=	Magnetresonanztomographie
NC	=	Nucleus caudatus
OFC	=	Orbitofrontaler Kortex
PET	=	Positronemissionstomographie
pIC	=	posteriorer insulärer Kortex
SI	=	primärer somatosensorischer Kortex
SII	=	sekundärer somatosensorischer Kortex
SPM	=	Statistische parametrische Karte(n)
SPM2	=	statistical parametric mapping version 2002
SRF	=	Stimulus-Antwort-Funktion
T2*	=	für den BOLD-Effekt sensitive MRT-Sequenz
TE	=	Echozeit (time echo)
TR	=	Wiederholungszeit (time repetition)
VR 1	=	Vanniloid Rezeptor (Capsaicin-Rezeptor)

1 Einleitung

1.1 Schmerzklassifikationen

Man unterscheidet nozizeptiven Schmerz von neuropathischem Schmerz (Woolf und Mannion, 1999). Wenn normale, physiologisch nicht schmerzhaft Reize schmerzhaft empfunden werden, spricht man von einer Allodynie. Wenn z.B. Haut entzündet oder verletzt ist, wird normale, schmerzlose Wärme schmerzhaft empfunden, ein Phänomen, welches Hitzeallodynie genannt wird (Lorenz et al., 2002). Es entsteht eine (thermische) Hyperalgesie. Bei einem allodynen Schmerz müssen grundsätzlich zwei Formen der Hyperalgesie (primäre und sekundäre Hyperalgesie) unterschieden werden, zum einen im Bezug auf das hyperalgetische Areal und zum anderen auf den auslösenden physikalischen Reiz. Primäre Hyperalgesie entsteht direkt in dem verletzten Gebiet und besteht aus thermischer und mechanischer Hyperalgesie, wohingegen sich sekundäre Hyperalgesie auf die nicht verletzte umgebende Haut bezieht und mechanische, nicht thermische Hyperalgesie beinhaltet (Lewis, 1935; Koltzenburg et al 1992, Ochoa & Yarnitzky 1993). Neben akut verletzter oder entzündeter Haut gibt es zahlreiche weitere Erkrankungen, bei denen pathologische Schmerzzustände und –syndrome mit Allodynie auftreten wie z.B. das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS = Morbus Sudeck), Polyneuropathien unterschiedlicher Genese, die Syringomyelie, entzündliche Prozesse des ZNS wie die Encephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose) oder zentrale Schmerzsyndrome nach Thalamusinfarkten. Hierbei entwickelt sich im Krankheitsverlauf oft eine thermische oder mechanische Allodynie, die für die Patienten erheblich beeinträchtigend sind. Das Verständnis der Mechanismen bei der zentralen Schmerzverarbeitung bei allodynen Schmerzen hat große klinische Relevanz und ermöglicht gegebenenfalls die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei chronischen Schmerzpatienten. Es ist daher wichtig, die zentralnervösen Unterschiede in der Schmerzverarbeitung allodyner Schmerzen zu verstehen.

Allodynie lässt sich experimentell bei gesunden Probanden erzeugen und bietet die Möglichkeit, ihre neuronalen Grundlagen in Hirnaktivierungsstudien zu untersuchen. Dies war die übergeordnete Fragestellung bei dieser Arbeit.

1.2 Experimentelle Allodynie

Um einen Zustand der Allodynie zu untersuchen wird auf gesunder Haut bei gesunden Probanden ein experimenteller, entzündlicher Schmerz erzeugt. Ein wissenschaftlich anerkanntes und häufig angewandtes Modell hierzu ist die Verwendung von Capsaicin durch intrakutane oder topische Applikation auf behaarter oder haarloser Haut (Koltzenburg et al., 1994; Kilo et al., 1994; Lorenz et al., 2002; Maihöfner et al., 2004). Capsaicin ist der Hauptinhaltsstoff aus Chilischoten, und erzeugt die Sensation eines brennenden Schmerzes, in dem es selektiv Nozizeptoren (Baumann et al., 1991; Schmidt et al., 1995) bzw. spezifische (Vanilloid) Rezeptoren (siehe unten) an peripheren Nervenendigungen aktiviert (Tominaga et al., 1998). Es wird ein allodynes Areal mit primärer Hyperalgesie erzeugt, welches einen brennenden Spontanschmerz sowie thermische und mechanische Hyperalgesie beinhaltet (Simone et al. 1989, 1991; LaMotte et al. 1991; Baron et al. 1999a). Pharmakologische Grundlage dessen sind Ionenkanäle, die auf polymodalen Nozizeptoren (Vanilloid Rezeptoren, VR1) exprimiert werden. Im Tierversuch wurde durch die Deletion von VR1-Genen bei Mäusen (so genannte „*knock-out Mäuse*“) gezeigt, dass in Abwesenheit von Vanilloid-Rezeptoren ein abgeschwächtes Empfinden für entzündlichen, Capsaicin vermittelten Schmerz besteht, im Gegensatz zu normalem thermischen Schmerz unter physiologischen Bedingungen (Caterina et al., 2000, 2001; Davis et al., 2000). Diese Vanilloidrezeptoren antworten nicht nur auf Capsaicinbehandlung, sondern auch auf Hitzestimulation, niedrige pH-Werte und Protonen (Caterina et al., 1997, 1999, Tominaga et al., 2001). Weiterhin führt ein niedriger pH-Wert zu einer Senkung der Temperaturschwelle, welche für die Erregung des Ionenkanals nötig ist (Caterina et al., 1997). Die beschriebene Capsaicin vermittelte thermische Allodynie und primäre Hyperalgesie dürfte überwiegend über C-Nozizeptoren und C-Fasern vermittelt werden, weil erstens durch die Erregung des Ionenkanals eine Erregung der C-Nozizeptoren für thermische Stimuli resultiert und zweitens diese Capsaicin induzierte Hitzeallodynie bestehen bleibt, wenn die Weiterleitung von A-Fasern selektiv blockiert wird (Torebjörk et al., 1992).

Neben dieser primären Hyperalgesie entsteht bei Capsaicin induzierter Allodynie auch sekundäre Hyperalgesie, welche für mechanische Stimuli gilt und sich auf

die umgebende, unbehandelte Haut ausweitet. (Koltzenburg et al. 1992). Es ist bekannt, dass dies auf Erregungen spinaler nozizeptiver Bahnen beruht (LaMotte et al., 1991; Tjörerbjörk et al., 1992; Ziegler et al., 1999; Koltzenburg, 2000; Klede et al., 2003) und in großem Ausmaß von Capsaicin insensitiven A δ Afferenzen abhängt (Magerl et al., 2001). Diese wiederum leiten die Informationen über Schmerzreize zum zentralen Nervensystem weiter. Es ist weiterhin bekannt, dass neben den C-Nozizeptoren eine Untergruppe von A δ -Nozizeptoren durch Capsaicin induzierte, thermische Allodynie aktiviert wird und eine Rolle bei der Entstehung der Capsaicin induzierten Hyperalgesie spielt (Ringkamp et al., 2001). In jüngerer Vergangenheit wurden neben den beschriebenen chemischen und pharmakologischen Grundlagen der Capsaicinwirkung und deren Effekte auf das periphere Nervensystem auch zentralnervöse Prozesse mittels bildgebender Verfahren (Positronenemissionstomographie = PET, funktionelle Magnetresonanztomographie = fMRT) untersucht, welche bei der Schmerzverarbeitung der Capsaicin induzierten Hyperalgesie eine Rolle spielen. So wurde ein Netzwerk funktioneller Hirnregionen identifiziert, welches bei Schmerzreizen typischerweise aktiviert wird. Dieses Netzwerk beinhaltet unter anderem den Thalamus, primären (SI) und sekundären (SII) somatosensorischen Kortex, anterioren (aIC) und posterioren (pIC) insulären Kortex, den frontalen Kortex und den anterioren zingulären Kortex (ACC) (Iadecola et al., 1998; Witting et al., 2001; Lorenz et al., 2002; Maihöfner et al., 2004, 2005). Bei dem Vergleich von thermisch allodynem Schmerz und normalem Hitze-Schmerz gleicher subjektiv empfundener Stärke wurden Areale im Thalamus, Putamen, anteriorer Insel, perigenualen ACC, dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), und orbitofrontalen Kortex (OFC) identifiziert, die während der experimentellen Bedingung (Capsaicin induzierte Allodynie), nicht aber unter der Kontrollbedingung (thermischer Schmerz) aktiviert wurden (Lorenz et al., 2002). Das Gehirn ist demnach in der Lage, gleich stark empfundene Schmerzreize in Abhängigkeit von ihrer Entstehung und biologischen Bedeutung zu unterscheiden. Erklärt wird dieser Unterschied im Aktivierungsmuster teilweise durch den ausgeprägt unangenehmen Charakter der Hitzeallodynie und möglicherweise durch spezielle periphere Afferenzen, welche nur durch den allodynen Schmerz aktiviert werden. Weiterhin wurden Unterschiede in den kortikalen Aktivierungsmustern zwischen Capsaicin induzierter primärer und sekundärer

Hyperalgesie gezeigt, so dass auch Unterschiede in der kortikalen Prozessierung bei allodynem Schmerz angenommen werden. (Maihöfner et al., 2005).

1.3 Kognition und Schmerzwahrnehmung

Der kognitive Kontext, in dem ein Schmerzreiz erfahren wird, beeinflusst in erheblichem Maße, wie dieser empfunden wird. So konnte gezeigt werden, dass die Kontrollierbarkeit eine entscheidende Rolle spielt. Die Annahme, einen Reiz kontrollieren zu können, beeinflusst die Schmerzschwelle (Maier und Watkins, 1998) und die Fähigkeit, chronischen Schmerz bewältigen zu können (Mineka und Hendersen, 1985). Es konnte weiterhin von der Arbeitsgruppe von Salomons ein experimentelles Paradigma geschaffen werden, in dem Schmerzreize, bei denen die Probanden das Gefühl hatten, sie hätten die Kontrolle über die Reize, mit solchen verglichen, bei denen die Probanden das Gefühl hatten, keine Kontrolle zu haben. Mit bildgebenden Verfahren konnten dabei Areale identifiziert werden (anteriorer zingulärer, insulärer und sekundärer somatosensorischer Kortex), welche schwächer aktiviert wurden, wenn die Probanden den Reiz kontrollieren, d.h. beenden konnten (Salomons et al., 2004). Über diese Gebiete war bekannt, dass sie an der zentralen Schmerzverarbeitung beteiligt sind. Es besteht ein großer Zusammenhang zwischen kognitiver Wahrnehmung eines Schmerzreizes und seiner Verstärkung, Linderung oder Analgesie (Bingel und Tracey, 2008). In früheren Studien konnte beispielsweise gezeigt werden, dass alleine die Erwartung eines schmerzhaften Reizes bereits zu neuronaler Aktivität in Schmerz kodierenden Arealen führt, auch wenn keine Schmerzreizung erfolgt (Sawamoto et al. 2000). Anders ausgedrückt, kann bereits die Vermutung, dass ein Reiz schmerzhaft sein könnte, zu neuronaler Aktivität in entsprechenden Arealen führen. Die Gewissheit über einen bevorstehenden Schmerzreiz kann die Schmerzempfindung abschwächen (Ploghaus et al., 2003). Erfahrung von Schmerzen ist ein komplexer Prozess und hängt von vielen physiologischen und psychologischen Faktoren ab (Seminowicz und Davis, 2006). Vorhersagbarkeit und Kontrollierbarkeit sind diesbezüglich zwei entscheidende kognitive Faktoren, die die Schmerzwahrnehmung beeinflussen können. Weiterhin konnte am Beispiel der Placeboanalgesie gezeigt werden, dass die Erwartung einer Schmerzlinderung eine Modulation des neuronalen Aktivierungsmusters im

Bereich der schmerzkodierenden Areale erzeugt (Petrovic et al., 2005; Kong et al 2006). Placeboanalgesie und Opiode nutzen teilweise dasselbe neuronale Netzwerk. Unter Placeboanalgesie werden opioidreiche Regionen des insulären Kortex sowie des ACC aktiviert, ebenso die frontalen Kortizes, welche wiederum an der Regulation des opioidhaltigen Netzwerkes im Hirnstamm beteiligt sind (Petrovic et al., 2005). Dieses Netzwerk ist ein wichtiger Teil der Schmerzmodulation im Sinne eines „*absteigenden Schmerz modulierenden Systems*“, welches erstmals 1911 von Head und Holmes diskutiert und 1954 von Hagbarth und Kerr experimentell bewiesen wurde (Head und Holmes, 1911; Hagbarth und Kerr 1954). Zentrale Stimulation der endogenen Schmerzhemmung ist im Hirnstamm das Periaquäduktale Grau (PAG), dessen Stimulation Analgesie auslöst. Aufsteigende Schmerzafferenzen werden im PAG mit absteigenden Signalen aus dem Zwischenhirn und dem limbischen System integriert. Beteiligte Hirnregionen sind der Hypothalamus, die Amygdala, rostraler ACC, insulärer und orbitofrontaler Kortex (Brooks und Tracey, 2005). Einen ausführlichen Überblick über pro- und antinozizeptive Verschaltung im ZNS sowie das Netzwerk des „*absteigenden Schmerz modulierenden Systems*“ liefern die Übersichtsarbeiten von Brooks und Tracey (Brooks und Tracey, 2005; Tracey, 2005), und Bingel et al. (Bingel et al., 2007).

1.4 Fremd- und selbst erzeugte Reize und Schmerzwahrnehmung

Unabhängig von allodynem Schmerz wurde in vorausgegangenen Studien der eigenen Arbeitsgruppe auf gesunder Haut untersucht, inwiefern sich Aktivierungsmuster auf fremd- und selbstzugeführte Schmerzreize identifizieren lassen und voneinander unterscheiden (Mohr et al., 2005; Helmchen et al., 2006). Dabei wurden unterschiedliche Aktivierungen in SI, Amygdala, OFC, anteriorem und posteriorem ACC gefunden, wohingegen sich keine Unterschiede in der Verarbeitung von fremd- im Vergleich zu selbst zugeführten Schmerzreizen im SII, der Insel sowie dem mittlerem ACC zeigten. Zur Erklärung der Ergebnisse diente das Konzept des Vorhersagemodells einer sensorischen Konsequenz bei einer bestimmten Bewegung. Dies ist ein Modell, welches den Zusammenhang der Vorhersage sensorischer Konsequenzen und realer sensorischer Afferenz erklärt. Es basiert auf der Vorhersagbarkeit einer sensorischen Konsequenz, die auf

Bewegungen erfolgt und ist adaptiert an das somatosensorische System (Blakemore et al., 1998, 1999, 2000). Selbsterzeugte taktile Stimuli werden schwächer empfunden als physikalisch vollkommen identische Stimuli, welche von außen fremd erzeugt werden (Blakemore et al., 1998). Das erklärt auch, warum man nicht in der Lage ist, sich selber zu kitzeln (Blakemore et al., 1998, 2000). Wenn eine motorische Aktion ausgeführt wird, wird von einem internen Generator eine Voraussage über die sensorische Konsequenz derselben Handlung getroffen, was erstmals von Sperry als sensorische Efferenzkopie beschrieben wurde (Sperry, 1950). Die tatsächliche sensorische Konsequenz, aufgenommen über das somatosensorische System, kann aufgrund verschiedener externer Faktoren von der vorhergesagten differieren. Das entstandene Ungleichgewicht zwischen vorhergesagter und real eingehender sensorischer Konsequenz ist ganz entscheidend für die Einstufung, in welchem Ausmaß ein Reiz als unangenehm empfunden wird (Blakemore et al., 1999). Zur weiteren Erläuterung des Vorhersagemodells siehe **Abbildung 1**: Schematische Darstellung des Vorhersagemodells.

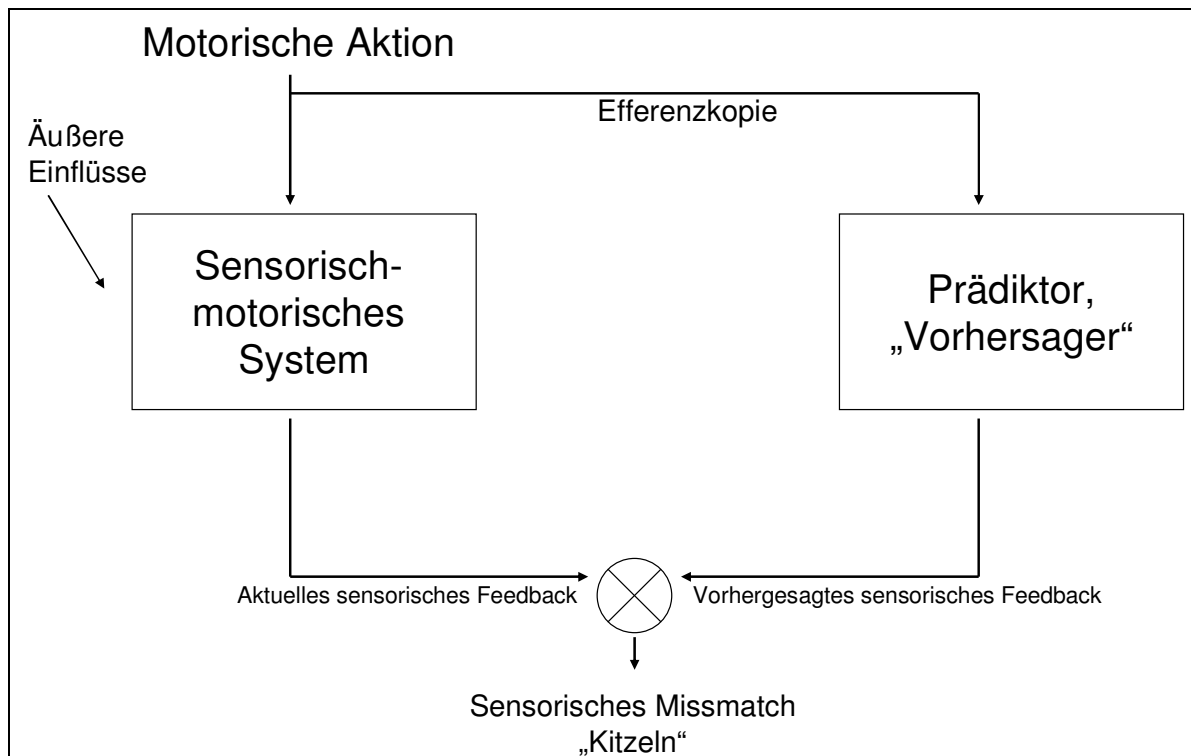


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Vorhersagemodells

Modifiziert nach Blakemore et al, 1999. Die Abbildung dient zum besseren Verständnis des Vorhersagemodells. Ein innerer Prädiktor stellt eine Vorhersage eines sensorischen Feedbacks, welches auf einem motorischen Kommando basiert. Diese Vorhersage wird dann mit dem tatsächlich eingetretenen „gemessenen“ Ereignis verglichen, woraus sensorische Vorhersagefehler erzeugt werden. Je größer diese Fehler sind, desto größer ist die Aufmerksamkeit auf eine taktile Sensation. Am Beispiel des Selbst-Kitzelns entsprechen die vorhergesagten Konsequenzen den tatsächlich eingetretenen, es entstehen keine sensorischen Vorhersagefehler, die unangenehme Empfindung des Kitzelns bleibt aus. Im Bereich des Schmerzverarbeitung wird angenommen, dass der sensorische Vorhersagefehler, als sensorisch-nozizeptiver Unterschied bezeichnet, die sensorische Konsequenz abschwächt: Bei fremd zugeführten ist der sensorisch-nozizeptive Unterschied größer als bei selbst zugeführten Schmerzreizen, daraus resultierend fällt die Abschwächung der Schmerzempfindung kleiner aus (Mohr et al., 2005). Das System kann, wie in der Zeichnung erwähnt, durch äußere Faktoren beeinflusst werden, wie z.B. die Verzögerung eines Ereignisses.

1.5 Klinischer Zusammenhang

In der alltäglichen Interaktion mit unserer Umwelt bedeuten die angesprochenen Faktoren eine wichtige Rolle für Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen. So ist es z.B. ein entscheidender Unterschied, ob jemand mit einem thermisch allodynem Areal im Bereich der Hände zufällig aus Unachtsamkeit eine heiße Tasse berührt oder diese gezielt anfasst, im Gegensatz zu gesunden Menschen. Die unerwartete Stimulation wird als schmerzhaft empfunden, während die antizipierte Reizung für den Patienten erträglich sein kann. Wie oben beschrieben werden während experimenteller Allodynie und Schmerz auf normaler Haut unterschiedliche Areale aktiviert (Lorenz et al., 2002). Unsere klinische Fragestellung war daher, inwiefern das Gehirn bei pathologischen Schmerzsyndromen zwischen fremd- und selbst zugeführten Schmerzreizen unterscheiden kann. Die Kenntnisse über neuroanatomische und neurophysiologische Zusammenhänge können helfen, pathologische Schmerzsyndrome besser zu verstehen und Verhaltensstrategien oder neuropharmakologische Grundlagen zu entwickeln, die Patienten im alltäglichen Umgang von Nutzen sein könnten.

1.6 Experimenteller Ansatz

Um diese Frage zu erörtern, haben wir den Hirnaktivierungsunterschied zwischen fremd (Extern) und selbst (Intern) erzeugten Hitzeschmerzreizen auf Capsaicin sensibilisierter Haut experimentell mit der funktionellen Bildgebung (fMRT) parametrisch untersucht. Die Hirnaktivierungen nach extern und intern erzeugten Schmerzreizen wurden in Bezug zur individuellen Schmerzwahrnehmung miteinander verglichen. Durch die Applikation von topischem Capsaicin wurde wie oben beschrieben ein allodynes Areal erzeugt. Weiterhin entstand ein stechender, brennender Spontanschmerz, welcher im Zeitverlauf abnahm (Simone et al., 1989; Hughes et al., 2002). Um unser Experiment davon unbeeinflusst zu lassen, haben wir eine so genannte „high-level-baseline“ (HLB) (Gusnard und Raichle, 2001) eingeführt, indem wir zusätzlich eine Stimulationstemperatur eingeführt haben. Diese Stimulationstemperatur der HLB wurde von den Probanden auf allodyner Haut weder als schmerzhaft, noch als eine Temperaturänderung der

Stimulationsfläche empfunden. Mit dieser HLB konnten wir schmerzbezogene Effekte von den Einflussfaktoren des Designs (sensorische, motorische oder akustische Komponenten sowie andere kognitive Kovariablen wie Vorhersagbarkeit des Zeitpunktes oder der Intensität eines Stimulus, oder die vorhandene oder nicht vorhandene Gewissheit über den Stimulusbeginn) trennen. Zusammenfassend haben wir ein 2 x 4 faktorielles high-level-baseline gefiltertes Studiendesign verwendet mit den beiden Faktoren externe und interne Schmerzerzeugung, jeweils in 4 verschiedenen Abstufungen psychophysischer Wahrnehmung (P1-P4).

1.7 Fragestellung

In diesem Zusammenhang wurden folgende Fragestellungen verfolgt:

- (1) Welche an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnregionen können in der thermischen Allodynie ihre physiologischen Funktionen aufrechterhalten?
- (2) Welche Unterschiede lassen sich bei der neuronalen Prozessierung zwischen fremd erzeugten und selbst zugeführten Schmerzreizen bei thermischer Allodynie identifizieren?

2 Probanden, Material und Methoden

2.1 Probanden

Als Probanden für die funktionelle MRT-Studie nahmen 17 gesunde, männliche Rechtshänder im Alter zwischen 23 und 44 Jahren teil (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung $26,29 \pm 5,02$). Alle Probanden wurden vor dem Experiment mündlich und schriftlich aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Sie hatten jederzeit die Möglichkeit, das Experiment abubrechen, ohne dass ihnen Nachteile entstanden wären. Die Probanden hatten eine individuelle Schmerzwahrnehmungsschwelle zwischen $46,0^{\circ}\text{C}$ und $47,5^{\circ}\text{C}$ ($46,41^{\circ}\text{C} \pm 0,62^{\circ}\text{C}$), eine individuelle Wärmewahrnehmungsschwelle zwischen $35,0^{\circ}\text{C}$ und $36,0^{\circ}\text{C}$ ($35,59^{\circ}\text{C} \pm 0,44^{\circ}\text{C}$) sowie eine individuelle Schmerzwahrnehmungsschwelle auf mit Capsaicinlösung sensibilisierter Haut zwischen $36,0^{\circ}\text{C}$ und $37,0^{\circ}\text{C}$ ($36,56^{\circ}\text{C} \pm 0,46^{\circ}\text{C}$). Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren bekannte neurologische Erkrankungen sowie regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten. Die Probanden wurden darauf hingewiesen, dass sie 48 Stunden vor dem Experiment keinerlei Schmerzmedikation zu sich nehmen durften.

2.2 Ethikkommission

Die Studie zur Untersuchung fremd- und selbsterzeugter Schmerzreize während experimenteller thermischer Allodynie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck unter dem Aktenzeichen 01-055 genehmigt.

2.3 Material und Methoden

2.3.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) beruht auf dem Prinzip, Änderungen der regionalen Hirndurchblutung darzustellen. Unter der Vorstellung, Änderungen des Wassergehalts unter physiologischen Vorgängen darzustellen, hat die Arbeitsgruppe um Ogawa demonstriert, dass Desoxyhämoglobin in einem Blutgefäß das Protonensignal in einer Gradienten-ECHO-Magnetresonanzzarstellung der Wassermoleküle in der unmittelbaren Umgebung

des Gefäßes ändert (Ogawa et al., 1990). Es wird ein Blut-Oxygenierungsgrad-abhängiger Effekt (blood oxygen level dependent = BOLD Effekt) beschrieben. Grundlage des BOLD Effektes ist die Desoxygenierung von „arteriellem“ Oxyhämoglobin durch Sauerstoffabgabe und damit die Änderung von einem diamagnetischen Hämoglobin in ein paramagnetisches. Hierdurch erfolgt eine Veränderung der magnetischen Suszeptibilität zwischen Blutgefäß und umgebendem Gewebe. Diese Änderung der Suszeptibilität (Paramagnetisch = relativ höhere Suszeptibilität) kann mit einer T2*-EPI-Sequenz sensitiv dargestellt werden. Beanspruchte Hirnregionen verbrauchen entsprechend mehr Sauerstoff, so dass ein erhöhter Gehalt von Desoxyhämoglobin vorliegt. Der beschriebene BOLD-Effekt kann nach 4-6 Sekunden dargestellt werden. Erstmals visualisiert wurde dies im Tierversuch von Ogawa und Mitarbeitern, am Menschen konnte es erstmals von der Arbeitsgruppe um Kwong gezeigt werden (Ogawa et al., 1990; Kwong et al., 1992). Hierbei wurde der BOLD-Effekt nach Photostimulation im Visuellen Kortex bzw. nach motorischen Aufgaben im Motorkortex M1 aufgezeigt.

2.3.2 Capsaicin

Die verwendete Substanz Capsaicin, einer der Hauptinhaltsstoffe der Chilischote, ist chemisch ein Alkaloid mit der Summenformel $C_{18}H_{27}NO_3$ (siehe **Abbildung 2: Strukturformel Capsaicin**)

Um bei den Probanden einen pathologischen Schmerzzustand zu erzeugen, wurde auf die Zielfläche topisches Capsaicin (1% in Ethanol in Anlehnung an Lorenz et al., 2002) appliziert (siehe **Abbildung 3: Capsaicinwirkung**). Capsaicin ist eine schmerzauslösende Substanz, hat allerdings keine unmittelbare Gewebeschädigung zur Folge, welche mit schmerzhaften heißen thermischen Stimuli einhergeht (Iadarola et al., 1998). Es erzeugt brennenden Schmerz, indem es spezifische (Vannilloid) Rezeptoren an peripheren Nervenendungen aktiviert (Tominaga et al., 1998). Dadurch wird an der Applikationsstelle ein allodynes Areal erzeugt. Siehe **auch Kapitel 1.2**.

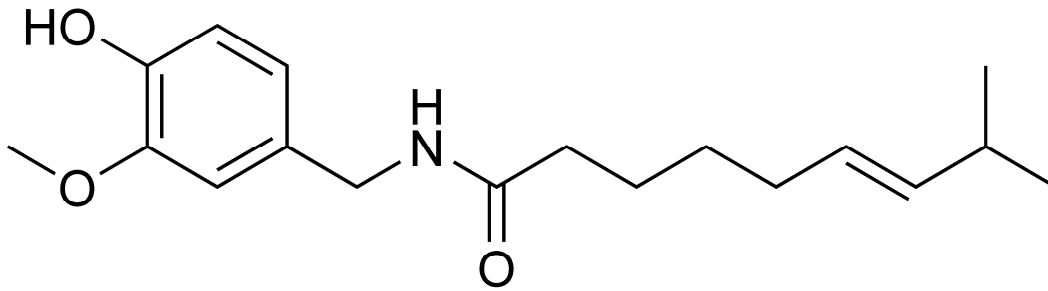


Abbildung 2: Strukturformel Capsaicin

Die Abbildung zeigt die chemische Strukturformel des Alkaloids Capsaicin (Synonym: (E)-N-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)-8-methyl-6-nonenäureamid). Wir haben die Substanz von der Zentralapotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck bezogen.



Abbildung 3: Capsaicinwirkung

Das Foto zeigt die Auftragsstelle des Capsaicin am rechten Oberschenkel (schwarzer Kreis), welches das Gebiet der primären, thermischen Hyperalgesie bedingt. Die Auftragsfläche hat einen Durchmesser von 2,5 cm. In der Umgebung wird sekundäre, mechanische Hyperalgesie erzeugt. Im gesamten Bereich um die Auftragsfläche ist eine deutliche Hyperämie zu erkennen (Zu Effekten von Capsaicin auf die sympathische Aktivität siehe Baron et al., 1999b)

2.3.3 Thermische Stimulation

Die Wärmereize wurden über ein MRT-kompatibles Peltierelement (MEDOC Ltd., TSA II, Israel) erzeugt. Die Ansteuerung der Thermode erfolgte computergesteuert (Gerätesoftware: WinTSA/VSA Version 4.08). Der Thermodenkopf (erhitzte Fläche: 3x3 cm) war an einem beweglichen Plexiglasarm befestigt und konnte über diesen auf die Stimulationsstelle geführt werden. Stimuliert wurde auf der Ventralseite des rechten Oberschenkels, 5 cm kranial der Kniescheibe. Der Plexiglasarm und der Thermodenkopf wurden mit einem 400 Gramm schweren MRT-kompatiblen Block (nichtmagnetisches Metall: MCP96) beschwert, um einen gleichförmigen Druck während des gesamten Experimentes zu schaffen (Anpressdruck während der Stimulation: 0,7 N/cm²). Der Plexiglasarm war über zwei Seile unabhängig von einander bewegbar. Beide Seile konnten in einer Arretierschraube befestigt werden, so dass der Thermodenkopf sich ca. 3 cm über der Stimulationsstelle in Ausgangslage befand. Durch Zug an einem der beiden Seile konnte die Thermode aus der Ruhesituation gelöst und zu der Zielfläche geführt werden, so dass sowohl der Untersucher als auch der Proband je nach Bedingung die Stimulation auslösen konnten. Nach jedem Stimulus hat der Untersucher den Thermodenkopf wieder in seine Ausgangslage gebracht.

2.3.3.1 Thermische Stimuli

Es wurden 3 verschiedene Hitzestimuli (37°C, 40°C, 43°C) sowie eine Baselinetemperatur (30°C) generiert. Dabei war der unterste Hitzestimulus gerade unterhalb, der mittlere gerade oberhalb der Schmerzschwelle. Der oberste Hitzestimulus lag weit über der Schmerzschwelle und sollte als sehr schmerzhaft empfunden werden. Den 30°C-Reiz wählten wir so, dass er unter der thermischen Diskriminierungsschwelle lag und weder als schmerzhaft, warm noch kühl empfunden wurde. Dieser Stimulus sollte nur durch die Berührungskomponente des Thermodenkopfes bemerkt werden. Jede der 4 Temperaturen wurde in beiden Bedingungen (fremd- und selbst zugeführt) je 6 Mal wiederholt, so dass insgesamt 48 Stimuli erzeugt wurden. Die Dauer eines Stimulus war 6 Sekunden, gefolgt von einem Ruhefenster von 21 Sekunden. Die Reizabfolge wurde vorher pseudorandomisiert (Reizabfolge siehe **Anhang**), so dass die Reize für den Probanden nicht vorhersehbar waren.

2.3.4 Probandenvorbereitung und –einweisung

2.3.4.1 Probandenvorbereitung und –einweisung im Vorversuch

Eine Woche vor dem Experiment wurden die Probanden auf das Experiment vorbereitet. Zuerst wurde ihre individuelle Hitzeschwelle mit der Thermode bestimmt. Dabei wurde dem Probanden das Peltierelement auf die Stimulationsstelle am rechten Oberschenkel gelegt. Dann wurde die Thermode, ausgehend von einer Temperatur von 30 °C, mit 1 °C pro 5 Sekunden erhitzt. Die Probanden, die das Bedienungselement und die Temperaturanzeige nicht einsehen konnten, gaben bekannt, wann sie das Peltierelement als warm empfanden. Anschließend wurde die individuelle Schmerzschwelle in gleicher Weise bestimmt, ausgehend von einer Temperatur von 40 °C. Danach sensibilisierten wir die Stimulationsstelle am rechten Oberschenkel der Probanden mit 300 µl 1% iger Capsaicinlösung sensibilisiert. Dafür wurde ein kreisrundes Filterpapier (2,5 cm Durchmesser) mit der Capsaicinlösung getränkt und auf die Stimulationsstelle gebracht. Das Bein musste mit Cellophan-Folie umwickelt werden, damit das Capsaicin nicht verdunsten konnte. Nach einer Einwirkzeit von 20 Minuten wurde dann erneut die Schmerzschwelle bestimmt, ausgehend von einer Temperatur von 30 °C. Alle Schwellenbestimmungen führten wir je drei Mal durch. Auf der sensibilisierten Haut wurden dem Probanden schließlich die Temperaturplateaus in Intensität und Zeitdauer entsprechend Versuchsbedingungen präsentiert. Dabei trainierten die Probanden, die Reize mit der Fingerskala (Online-Rating, P1-P4, siehe **Kapitel 2.3.5.3**: Bewertung der Reize) zu bewerten. Die Versuchsbedingungen wurden noch einmal mit den Probanden besprochen und von diesen reproduziert.

2.3.4.2 Probandenvorbereitung und –einweisung am Versuchstag

Am Versuchstag wurde dem Probanden vor dem Experiment die Stimulationsfläche großflächig enthaart. Dann wurde das Capsaicin wie im Vorversuch appliziert. Nach einer Einwirkzeit von 20 Minuten wurde das Capsaicin getränkte Filterpapier entfernt und die Stimulationsstelle feucht abgewischt. Der Proband sollte den vorhandenen Capsaicin induzierten Spontanschmerz mit einer Visuellen Analogskala (VAS, 0-100) und mit der im Experiment verwendeten Fingerskala (P1-P4, siehe **Kapitel 2.3.5.3**: Bewertung der Reize) bewerten. Anschließend wurde der Proband im Scanner gelagert und an Armen und Beinen

so abgepolstert, dass er bequem lag und keine Haltearbeit verrichten musste. Vor dem Scanner wurde die Galgenkonstruktion, an der die Stimulationseinrichtung befestigt wurde, so justiert, dass der Thermodenkopf genau auf die Stimulationsstelle zu führen war. Der Proband sollte wiederholt üben, aus dem Scanner heraus mit der linken Hand den Seilzug zu benutzen, um einen selbst generierten Stimulus zu erzeugen, und ihn gegebenenfalls wieder zu entfernen. Weiterhin sollte mit derselben Hand das Online-Rating geprobt werden. Wenn der Proband die Aufgaben ausführen konnte, wurde mit dem Experiment begonnen. Nach dem eigentlichen Experiment sollte der Proband noch einmal abschließend den Spontanschmerz mit der VAS und der Fingerskala bewerten.

2.3.5 Versuchsbedingungen

Das Experiment bestand aus zwei Bedingungen, Extern (= fremd zugeführt) und Intern (= selbst zugeführt). In jeder Bedingung wurden 3 verschiedene Temperaturen (37°C, 40°C, 43°C) dargeboten und 6 Mal wiederholt. In beiden Bedingungen wurde zusätzlich ein Baseline-Stimulus (30°) eingeführt und ebenfalls 6 Mal wiederholt.

2.3.5.1 Externe Versuchsbedingung

Bei der externen Versuchsbedingung wurde der Proband akustisch vorgewarnt. Über einen Kopfhörer wurde das Signal „extern“ dargeboten. Auf dieses Signal hat der Untersucher das Untersucherseil aus der Arretierung gelöst und damit den Stimulus erzeugt. Dabei gab es zwischen akustischem Signal und ausgelöstem Stimulus ein variables Zeitfenster von 0, 2 oder 4 Sekunden. Diese Verzögerung wurde ebenfalls im Vorfeld pseudorandomisiert. Dadurch ergab sich für den Probanden kein Anhalt, wann genau der externe Stimulus eintrat. Auf diese Weise wurde die Ungewissheit über den Zeitpunkt eines fremd erzeugten Schmerzreizes reproduziert. Nach einer Stimulusdauer von 6 Sekunden wurde der Thermodenkopf vom Untersucher wieder in die Ausgangslage gebracht.

2.3.5.2 Interne Versuchsbedingung

Bei der internen Versuchsbedingung wurde der Proband über das akustische Signal „Aktion“ aufgefordert, an dem Probandenseil zu ziehen und dadurch unmittelbar den Thermodenkopf auf die Stimulationsstelle zu bringen. Der Proband hatte die Möglichkeit, durch starkes Ziehen an dem Probandenseil die

Thermode wieder zu entfernen, sofern der Schmerzreiz nicht auszuhalten war. Auf diese Art und Weise hatte der Proband die volle Kontrolle über den selbst zugeführten Schmerzreiz. Nach einer Stimulusdauer von 6 Sekunden wurde der Thermodenkopf vom Untersucher wieder in die Ausgangslage gebracht.

2.3.5.3 Bewertung der Reize

Unmittelbar nach dem Stimulus wurde der Proband über das akustische Signal „Rating“ dazu aufgefordert, den Stimulus zu bewerten. Die Bewertung erfolgte in Anlehnung an Bornhøvd et al., 2002; Buchel et al., 2002; Mohr et al., 2005 mit einer Fingerskala P1 bis P4. Dabei zeigte P1 einen Reiz an, welcher in dem Areal der Allodynie keine weitere Steigerung des Capsaicin induzierten Spontanschmerzes erzeugte. P4 repräsentiert den stärksten Schmerz, der in der Untersuchungssituation erzeugt werden konnte. P2 war ein leicht schmerzhaftes Ereignis, P3 ein stark schmerzhaftes Ereignis. Der Proband äußerte seine Bewertung mit der linken Hand, indem er entsprechend viele Finger (1-4) zeigte. Der Untersucher neben dem Scanner konnte sofort die Reizbewertung in das Versuchsprotokoll (siehe **Anhang**) eintragen (Online-Rating). Auf diese Art und Weise wurden 3 physikalischen Temperaturen 4 Intensitäten zugeordnet und die funktionellen Bilddaten konnten der psychophysischen Bewertung der Reize durch den Probanden zugeordnet werden.

2.3.6 Versuchsaufbau

Ein Holzrahmen (siehe **Abbildung 4: Versuchsaufbau**) mit dem beweglichen Plexiglasarm und dem Peltierelement wurde von der eigenen Arbeitsgruppe (Dr. Christian Mohr) entworfen und in der Werkstatt des UK-SH Campus Lübeck angefertigt. Der Holzrahmen wurde so vor dem Scanner positioniert, dass der Thermodenkopf auf die Zielfläche am rechten Oberschenkel des Probanden zuführbar war. Der Plexiglasarm wurde in seine Ausgangslage gebracht, in der Thermodenkopf und Zielfläche einen Abstand von etwa 2-3 cm hatten. Dem Probanden wurde das Probandenseil in die Hand gelegt, über dessen Zug das Peltierelement auf die Zielfläche geführt wurde. Neben dem Scanner stand der Untersucher, der über ein zweites Seil ebenfalls die Möglichkeit hatte, eine Stimulation auszuführen. Nach jedem Stimulus musste der Plexiglasarm vom Untersucher wieder in die Ausgangslage geführt werden und die Seile

entsprechend arretiert werden. Nach jedem Stimulus musste der Proband den Schmerzreiz mit der linken Hand bewerten, was vom Untersucher protokolliert wurde. Der Untersucher konnte während des gesamten Experimentes einen Monitor einsehen, über den ihm der Zeitverlauf des Experimentes (farbkodiert, jeweils für die Bedingungen Extern und Intern sowie für die Ruhephase) angezeigt wurde.

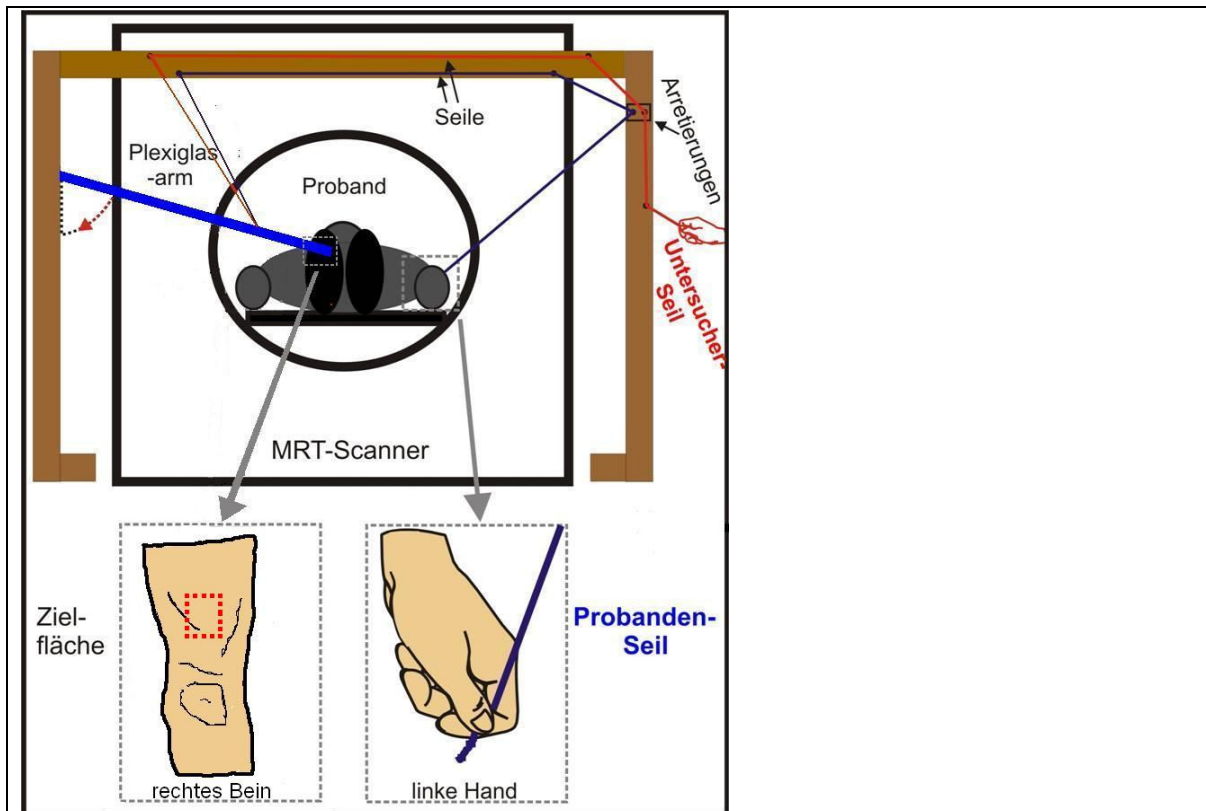


Abbildung 4: Versuchsaufbau

Die Abbildung zeigt schematisch den Versuchsaufbau. Der Proband liegt im MR-Tomographen, die Hände und Beine reichen heraus. Vor dem Scanner ist eine Galgenkonstruktion aufgebaut, an der über einen beweglichen Plexiglasarm die Thermode zur Stimulation angebracht ist. Der Plexiglasarm ist über zwei Seile beweglich und kann mittels Arretierschrauben ca. 2-3 cm über der Stimulationsstelle (rechter Oberschenkel) in Ruheposition gebracht werden. Durch Zug an einem der beiden Seile (Linke Hand des Probanden = selbst appliziert, blau dargestellt, oder Untersucher = fremd appliziert, rot dargestellt) bewegt sich der Thermodenkopf zur Stimulationsstelle. (Modifiziert nach Mohr et al., 2005)

2.3.7 Versuchsablauf

Das Experiment im Block-Design (siehe **Abbildung 5:** Blockdesign) bestand aus zwei unterschiedlichen Stimulationsphasen (Versuchsbedingungen Extern und Intern, 6 Sekunden), einer darauf folgenden Bewertungsphase in der die psychophysische Bewertung auf einer Fingerskala erfolgte (siehe **Kapitel 2.3.5.3:** Bewertung der Reize) und einer Ruhephase (21 Sekunden - Bewertungsphase). Block-Design bedeutet, dass sich statische Phasen / Blöcke in bestimmter Reihenfolge aufeinander wiederholen (Stimulation – Bewertung – Ruhe – Stimulation – Bewertung – Ruhe usw.). In jeder Bedingung des Experiments (Extern und Intern) wurde jede Reiztemperatur (37°C, 40°C, 43°C sowie die Baseline Temperatur 30°C) sechs Mal appliziert, so dass entsprechend 24 Stimuli in jeder Bedingung erzeugt wurden. Insgesamt wurden also jedem Probanden 48 Reize (24 Reize für die Bedingungen Extern und 24 für Intern) verabreicht. Die Reize wurden vorher in einer Sequenz pseudorandomisiert, damit der Proband nicht vorhersehen konnte, welche Bedingung und welcher Reiz in der nächsten Stimulationsphase folgen würde. Zum genauen Versuchsablauf siehe **Tabelle 8** im Anhang.

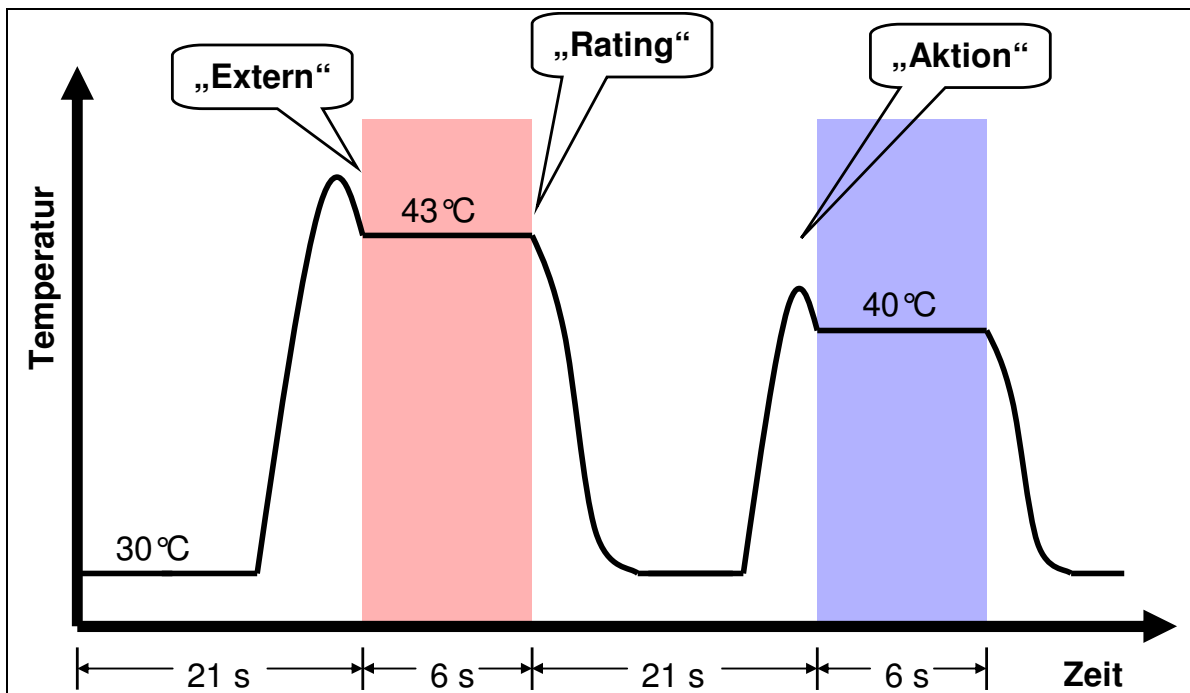


Abbildung 5: Blockdesign

Dargestellt ist das Prinzip des Blockdesigns am Beispiel zweier Blöcke „Extern 43 °C“ und „Intern 40 °C“. Auf ein Ruhefenster von 21 Sekunden folgt ein Stimulationsfenster von 6 Sekunden, welches vorher akustisch („Extern“ bzw. „Aktion“) angekündigt wird. Das Signal „Extern“ informiert den Probanden, dass der nächste Stimulus fremd erzeugt wird, während das Signal „Aktion“ den Probanden auffordert, über einen Seilzug Schmerzreizung selbst zu erzeugen. Die Thermode hat sich von der Baselinetemperatur (30 °C) auf die Stimulationstemperatur (in dem Beispiel 43 °C bzw. 40 °C) erhitzt. Vor Erreichen des gewünschten Temperaturplateaus kommt es zu einem kurzen Temperaturüberschuss bis die Thermode sich auf die Zieltemperatur justiert hat. Der Stimulationsablauf ist so programmiert, dass dieser Überschuss noch während des Ruhefensters stattfindet und damit das Experiment nicht beeinflusst. Über die gesamte Stimulationsphase ist die Reiztemperatur daher konstant. Nach jedem Stimulationsfenster erfolgt nach Aufforderung („Rating“) die Bewertung des Reizes, die gleichzeitig das nächste Ruhefenster und damit den nächsten Block einleitet (jede Bewertungsphase liegt zu Beginn einer Ruhephase). In diesem Abschnitt kühlt sich die Temperatur auch wieder auf die Baselinetemperatur ab.

2.3.8 Erhebung der Bilddaten

Die funktionellen Bilder wurden an dem MRT-Scanner der Klinik für Radiologie und des Institutes für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck aufgenommen (1,5 Tesla Siemens Symphonie mit einer Quantum Gradientensequenz, Erlangen, Deutschland). Es wurde eine T2* gewichtete Standard EPI-Sequenz verwendet (TR = 3000 ms, einer TE = 50, Flip-Angel = 90°). Es wurde das gesamte Gehirn einschließlich subkortikaler Strukturen in 36 kontinuierlichen Schichten mit einer 64 x 64 Matrix und einer Auflösung von 4 x 4 x 4 mm (isotropische voxel) gemessen. Für jeden Probanden wurden bei einer Dauer des Experimentes von 21 Minuten und 57 Sekunden 439 Bilder aufgenommen. Die Bilddaten wurden im Format DICOM erhoben.

2.3.9 Grundbearbeitung der Bilddaten

Die Bilddaten wurden mit SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) unter Nutzung von MATLAB® 6.5 Release 13 (<http://www.mathworks.com>, MathWorks) auf einer Windows XP Professional Workstation verarbeitet. Zuerst wurden die Daten in das von SPM2 unterstützte Format Analyze-7 umgewandelt. Dabei wurden die Bilddaten gespiegelt, so dass Hirnregionen im Gegensatz zur konventionellen Bildgebung ipsilateral im Bild dargestellt werden. Diese Daten wurden auf das erste Bild bewegungskorrigiert. Dadurch wurden 6 Bewegungsparameter (für 3 Translations- und 3 Rotationsachsen im Raum) erhalten. Diese Parameter wurden später in die Analyse miteinbezogen und gehen in den statistischen Fehler mit ein, auf diese Art werden etwaige Artefakte durch Bewegungen des Probanden minimiert. Danach wurden die bewegungskorrigierten Daten auf das Standard EPI Template von SPM2 normalisiert. Dabei werden Aktivierungen ausschließlich auf Hirngewebe angewandt und Intersubjektvariationen wie z.B. unterschiedlich dicke Kopfhaut oder verschieden tiefe Orbitae werden herausgerechnet. Durch die Normalisation sind die Daten so in den MNI Standard-Raum (dreidimensionales Standard-Koordinatensystem im Gehirn entwickelt vom Montreal Neurological Institute = MNI) gebracht worden und erlauben eine Intersubjektanalyse. Schließlich wurden die Daten mit einem 8 mm FWHM Gauß-Filter geglättet, um

eine räumliche Normalverteilung des statistischen Fehlers zu erhalten. (Zur Grundbearbeitung der funktionellen Bilddaten siehe Friston et al., 1995a).

2.3.10 Statistische Verarbeitung der funktionellen Bilddaten

Zunächst wurde für jeden Probanden eine single subject Analyse durchgeführt (first level). Dabei wurde ein General Linear Model (GLM) (Friston et al., 1994; Friston et al., 1995b; Friston et al., 1995c; Worsley und Friston, 1995) mit den Bedingungen Extern und Intern erstellt. Den Regressoren wurde ein Probandenspezifischer parametrischer Vektor (Linear, 1.Ordnung) aus der individuellen psychophysischen Bewertung der Reize (High Level Baseline, P1-P4) zugeordnet. Die 6 Bewegungsparameter (siehe **Kapitel 2.3.9:** Grundbearbeitung der Bilddaten) wurden als Kovariablen in das GLM miteinbezogen. Die Regressoren wurden über das Stimulationsfenster als Blöcke (6 Sekunden) mit der hrf (haemodynamic response function) gefaltet. Es wurde ein Hochpassfilter von 128 s (Filter, der Aktivierungen von einer Dauer > 128 Sekunden herausfiltert) zur Vermeidung von unspezifischen Aktivierungen angelegt. Um den statistischen Fehler durch eine Korrelationen der einzelnen Regressoren untereinander zu minimieren, wurde eine Autokorrelationsfunktion unter Nutzung von weißem Rauschen ($AR(1) + w$) zur Berechnung jedes GLMs verwendet. Für jedes Voxel wurden alle Regressionskoeffizienten nach der ordinary least squares und restricted maximum likelihood Methode in SPM2 berechnet. Die Effekte wurden mit linearen Kontrasten über die Regressionskoeffizienten getestet (parameter estimates), was zu einer t-Test-basierten Statistik für jedes Voxel führt. Diese t-Werte ergeben eine statistisch-parametrische Karte des Gehirns (statistical parametric map = SPM). In den 17 GLM (17 teilnehmende Probanden) wurden bereinigte statistische T-Karten erzeugt. Dabei wurde die High-Level-Baseline Bedingung mittels t-Testes gegen den Effekt des jeweiligen psychophysischen Regressors (P1-P4 in beiden Bedingungen) getestet. Dadurch entstanden SPM, aus denen die Einflussfaktoren des Designs wie Motorik, Akustik, Sensorik unter dem Versuchsaufbau, Spontanschmerz unter der Capsaicinwirkung, Efferenzkopie, Erwartungshaltung, Angst und Antizipation durch die High-Level-Baseline (siehe **Abbildung 6:** Prinzip der High-Level-Baseline) entfernt wurden. Diese „bereinigten“ SPM wurden für die Intersubjektanalyse (second level) verwendet. Hier wurde als Analyseverfahren

eine multiple Regression über die bereinigten Kontraste der psychophysischen Regressoren jedes Probanden ($df = 128$) angewendet. Da 3 Probanden bei Extern kein P1, 2 Probanden bei Intern kein P1 und ein Proband bei Extern kein P4 in dem individuellen Bewertungsspektrum hatten, ergaben sich nach der First-Level-Analyse 130 anstatt 136 (17×8) Kontraste. Dabei wurde als linearer Regressor die Ergebnisse aus dem psychophysischen Rating definiert ($P1 = 1$, $P2 = 2$, $P3 = 3$, $P4 = 4$), jeweils für die Bedingungen Extern und Intern. Dadurch entstanden also wieder zwei t-Test basierte SPM. Diese SPM zeigen jeweils nur Regionen mit einem schmerzbezogenen parametrischen Anstieg für die Bedingungen Extern oder Intern: increase Extern (inc Ext) sowie increase Intern (inc Int). Um herauszuarbeiten, welche unterschiedlichen neurophysiologischen Korrelate bei fremd- und selbst zugeführten Schmerzreizen auftraten, wurden die Kontraste miteinander räumlich exklusiv maskiert (uncorrected mask-p-value 0,05). Für fremd erzeugte Reize wurde der Kontrast inc Ext mit dem Kontrast inc Int exklusive maskiert, für selbst erzeugte entsprechend umgekehrt. Um ein gemeinsames Aktivierungsmuster herauszuarbeiten, wurde eine Konjunktion über beide Kontraste, inc Ext und inc Int gebildet (Price und Friston, 1997; Friston et al., 2005). Aktivierungen, welche sich nach einer Gesamt-Gehirn-Korrektur ($p < 0,05$, family wise error FWE) darstellten, wurden als statistisch signifikant erachtet (Nichols und Hayasaka, 2003).

Um darzustellen, welche Aktivierungen durch die mit der High-Level-Baseline bereinigten SPM entfernt wurden, wurde ein einseitiger t-Test über die Kontraste der high-level-baseline ($df = 16$) gerechnet. Die Ergebnisse hieraus dienen erstens zum Vergleich mit anderen Arbeiten über Capsaicin induzierte Allodynie und zweitens zur Plausibilitätskontrolle der erhobenen Daten. Als signifikant galten Aktivierungen, welche sich nach einer Gesamt-Gehirn-Korrektur ($p < 0,05$, false discovery rate FDR) darstellen ließen.

Zuletzt wurde noch ein t-Test über die Kontraste während des Zeitpunktes der Reizbewertung ($F = 16$ bei 17 Kontrasten) gerechnet. Diese Ergebnisse dienen ebenfalls der Plausibilitätskontrolle. Hier galten ebenfalls alle darstellbaren Areale nach einer Gesamt-Gehirn-Korrektur ($p < 0,05$, family wise error FWE) als signifikant.

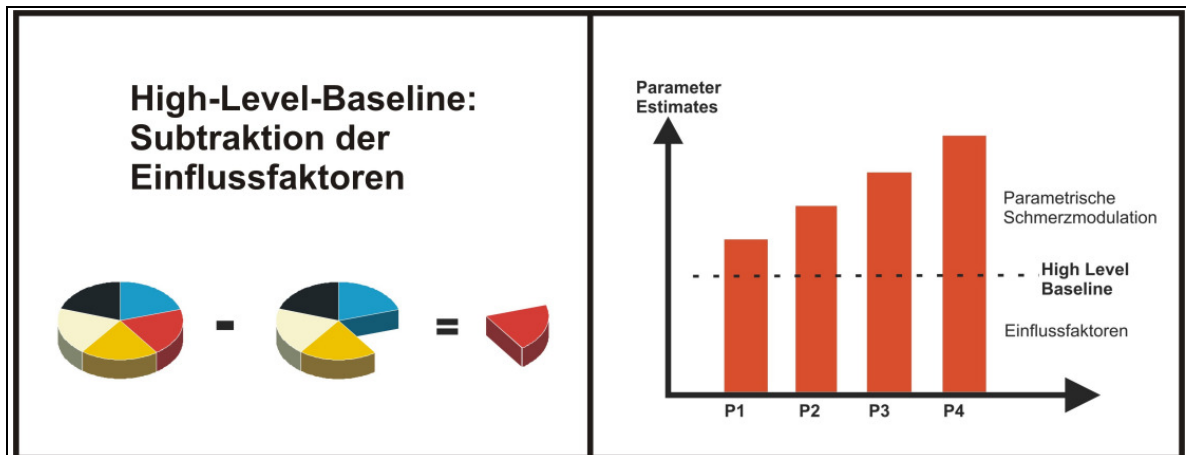


Abbildung 6: Prinzip der High-Level-Baseline

Links : Durch Subtraktion aller Einflussfaktoren (nicht rot dargestellt) des Designs, wie Motorik, Akustik, Sensorik unter dem Versuchsaufbau, Spontanschmerz unter der Capsaicinwirkung, Efferenzkopie, Erwartungshaltung, Angst und Antizipation bleibt der Faktor "extern oder intern erzeugter Schmerz auf allodyner Haut" (rot dargestellt) bestehen. Rechts: Korrelierend die BOLD-Antworten in einem beliebigen umschriebenen Hirnareal. Je nach perzeptueller Schmerzintensität gibt es unterschiedlich starke BOLD-Antworten. Allen Aktivierungen gleich ist allerdings der Anteil, der durch die Einflussfaktoren erzeugt wird. Durch Subtraktion der Nullevents (= High-Level-Baseline) werden die Einflussfaktoren „entfernt“, die statistischen Bilder sind „bereinigt“.

2.3.11 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Die statistische Analyse der Verhaltensdaten wurde mit SPSS Version 13.0 (SPSS Inc., <http://www.spss.com>) durchgeführt. Während des Experimentes wurde jedem dargebotenen Reiz eine Intensität (P1 - P4) zugeordnet. Zur deskriptiven Statistik und Analyse dieser ordinalskalierten Verhaltensdaten wurde der Wilcoxon-Test aus den nicht-parametrischen Tests für unverbundene Stichproben benutzt. Um zu testen, ob es Unterschiede in der Bewertung von fremd- und selbst zugeführten Schmerzreizen gab und zur Überprüfung, ob Korrelationen bestehen, wurden die Daten in eine Rangfolge umgewandelt um den Pearsonschen Korrelationskoeffizienten nutzen zu können. Neben den Korrelationen zwischen den Reizbedingungen wurde getestet, ob sich die Verhaltensdaten signifikant über

die Zeit ändern, d.h. ob bei den Probanden ein Gewöhnungseffekt an die Capsaicinwirkung über die Zeit eingetreten ist. Da sich die Reizabfolge nach der Hälfte des Experimentes wiederholt, wurde für jede Bedingung und Temperatur jeweils die erste Hälfte des Experimentes gegen die zweite getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

Die Ergebnisse der Verhaltensdaten wurden in Microsoft Excel tabellarisch aufgearbeitet. Dabei wurden für jeden Probanden allen dargebotenen Reizen entsprechend eine individuelle psychophysische Bewertung von 1-4 (siehe **Kapitel 2.3.5.3: Bewertung der Reize**) zugeordnet. Dadurch war gewährleistet, die Psychophysik als Regressor in die Analyse der Bilddaten mit einfließen zu lassen. Weiterhin konnten wir die Daten so für die deskriptive Statistik verwenden. Während der Messungen über alle Probanden sind insgesamt 8 Bewertungen ausgefallen: bei Proband 4 Reiz 1, 2, und 3, bei Proband 5 Reiz 7, bei Proband 8 Reiz 35, sowie bei Proband 19 Reiz 46, 47 und Reiz 48. Diese Reize gingen als leeres Feld mit in die Bewertung ein. Weiterhin gab es bei zwei Probanden (Proband 3 und Proband 17) während des Experimentes technische Probleme mit der die Thermoderme ansteuernden Hardware, so dass bei diesen Probanden die 48 Reize in einer anderen Stimulusreihenfolge abliefen. Dies wurde bei der Auswertung der Verhaltens- und Bilddaten entsprechend berücksichtigt.

3.1.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wird dargestellt, wie die einzelnen Probanden die Physikalischen Reize (37° C, 40° C, 43° C jeweils für Intern und Extern) bewertet haben. Als statistisches Lagemaß wurde der Median gewählt, da für jeden physikalischen Reiz einer Bedingung sechs Mal wiederholt wurde. **Tabelle 1:** Durchschnittliche Bewertung der physikalischen Reize zeigt die mittleren Bewertungen der dargebotenen physikalischen Reize, **Abbildung 8** zeigt die relative Verteilung der psychophysischen Bewertungen. Weiterhin demonstrieren wir, wie der Spontanschmerz unter der Capsaicinwirkung mit der VAS und der Fingerskala unmittelbar vor (= 20 Min nach Applikation) und unmittelbar nach dem Experiment (= 42 Min nach Applikation) bewertet wurde. Als statistisches Lagemaß dient dafür der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

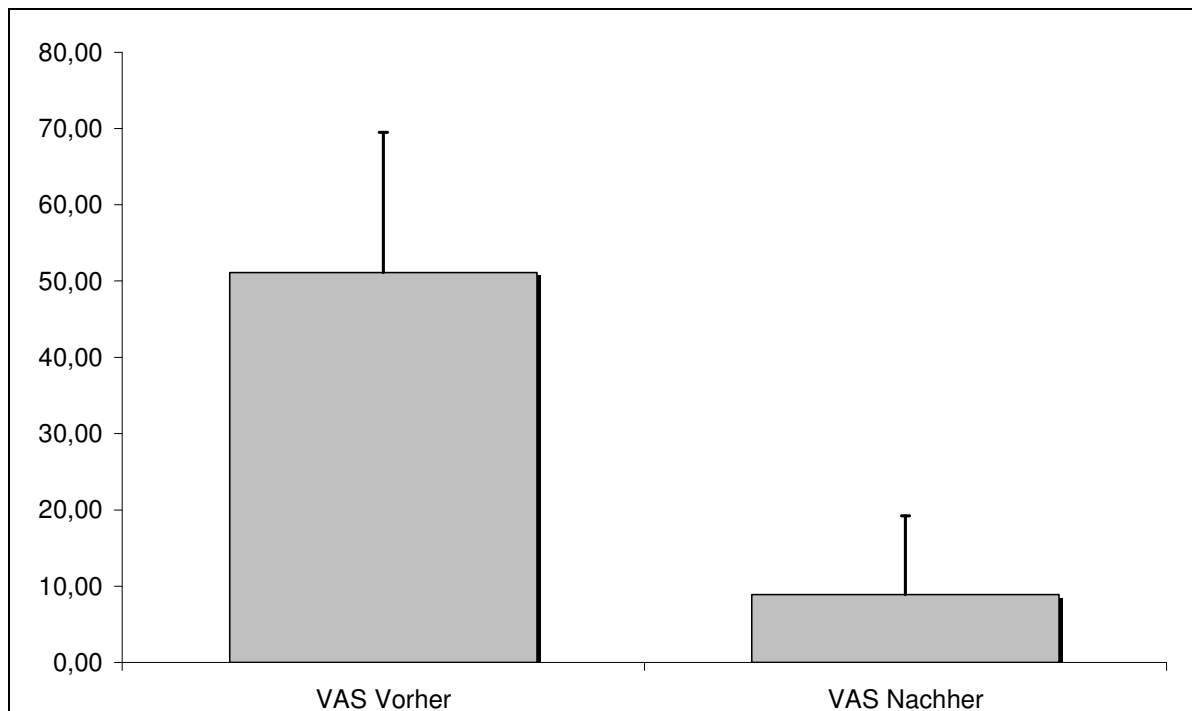


Abbildung 7: Beurteilung des Spontanschmerzes

Auf der Ordinate sind die Werte der Visuellen Analogskala (VAS, 0-100) aufgetragen. Vor dem Experiment geben die Probanden einen mittleren Spontanschmerz von $51,12 \pm 18,36$ auf der VAS an, nach dem Experiment werden im Mittel $8,88 \pm 10,36$ berichtet. Nicht grafisch dargestellt ist die Beurteilung mittels Fingerskala. Hierbei zeigte sich vor dem Experiment ein bewerteter Spontanschmerz von $2,47 \pm 0,8$ und nach dem Experiment 1 ± 0 . Die zeitliche Abnahme des Spontanschmerzes unter der Capsaicinwirkung steht in Einklang mit einem konstant allodynem Areal und ist in der Literatur bekannt und beschrieben (Simone et al., 1989; Hughes et al., 2002; Maihöfner et al., 2004).

Proband	Extern 37 °C	Extern 40 °C	Extern 43 °C	Intern 37 °C	Intern 40 °C	Intern 43 °C
01	1	3	4	1	2	4
03	2	3	4	2	3	4
04	2	3	4	2	3	4
05	1	2,5	3	1	2	3,5
06	1,5	2	4	1	2,5	4
08	1,5	2	3	1	2	3
10	2	3	4	2	3	4
11	1,5	3	4	1,5	3	3,5
12	1,5	3	4	2	3	3,5
13	3	3	4	2	3	4
15	1	2	3	1	2	3
16	2	2	3	1,5	2	4
17	1	2	3,5	1	2	3,5
18	1	2	3,5	1	2	3,5
19	1	2	4	1	1,5	3,5
20	1	2	3	1	2	3,5
22	2	2,5	4	1	3	4

Tabelle 1: Durchschnittliche Bewertung der physikalischen Reize

Dargestellt sind die Mediane der jeweiligen Bewertungen der physikalischen Reize für jeden Probanden. In der Zusammenschau fällt zunächst einmal auf, dass sich die Bewertungen der einzelnen Physikalischen Reize nicht sonderlich in den Bedingungen unterscheiden. Den 37° C – Reiz bewerteten für die Bedingung Extern 11 von 17 und für die Bedingung Intern 12 von 17 Probanden im Median kleiner als 2. Der 40° C – Reiz wird nur von einem Probanden für die Bedingung Intern kleiner als 2 bewertet. Der 43° C – Reiz wird für die Bedingung Extern in 10 von 17 und für die Bedingung Intern in 8 von 17 Fällen im Median mit 4 bewertet. Bei keinem Probanden wird ein 43 °C Reiz mit kleiner als 3 bewertet.

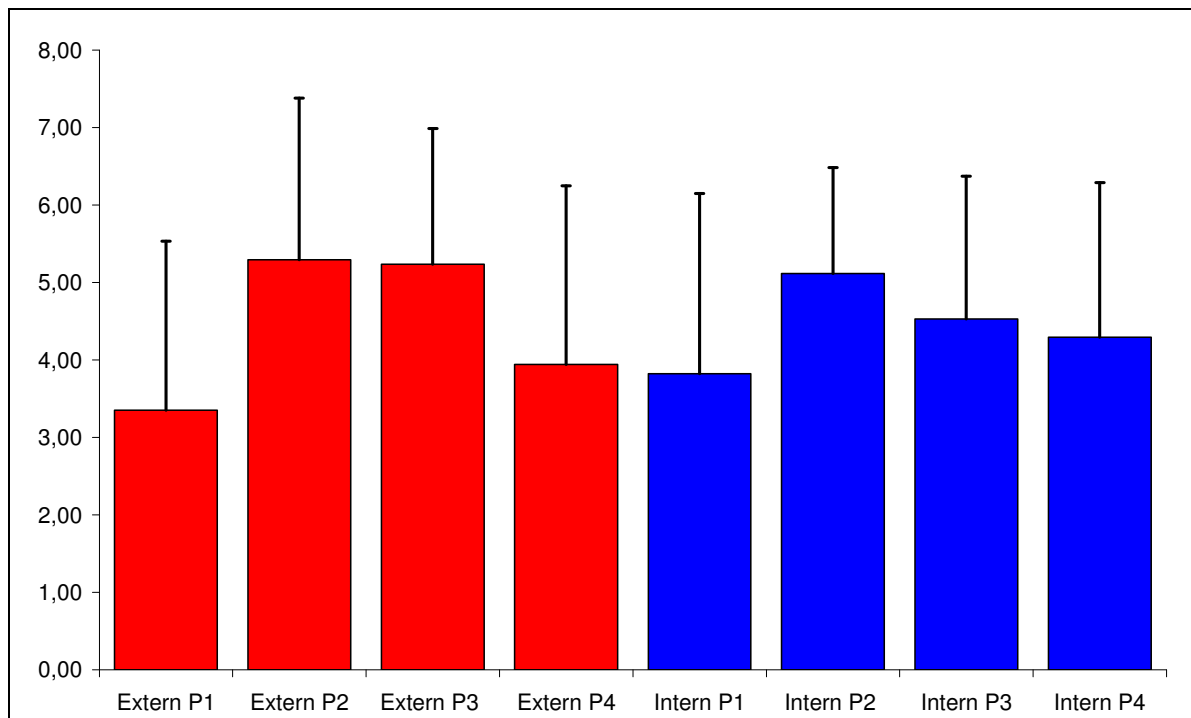


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Stimulusbewertungen

Die Abbildung zeigt die gemittelte Häufigkeit in Bezug auf die Probanden ($n=17$). In der Abbildung zeigt sich, dass extrem schmerzhaft (P4) und sehr schmerzlos (P1) Reize seltener als durchschnittlich schmerzhaft (P2 und P3) erzeugt wurden. Ein P1 Reiz trat durchschnittlich 3,3 Mal bei Extern und 3,9 Mal bei Intern auf, ein P4 Reiz 3,9 Mal bei Extern und 4,3 Mal bei Intern. Ein mit P2 bewerteter Reiz wurde 5,3 Mal für Extern und 5,1 Mal für Intern, ein mit P3 bewerteter Reiz 5,2 Mal für Extern und 4,5 Mal für Intern angegeben. Es fällt auf, dass es keinen Unterschied in der Häufigkeitsverteilung bezüglich der Bedingungen Extern (Rot dargestellt) und Intern (Blau dargestellt)

3.1.2 Induktive Statistik

Es wurde für jeden Probanden mit dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben getestet, inwiefern sich die 3 Temperaturen in einer Bedingung und inwiefern sich gleiche Temperaturen für die beiden Bedingungen in Bezug auf ihre psychophysische Bewertung voneinander unterschieden. Die Ergebnisse aus **Tabelle 2** zeigen, dass es für jede Stimulusintensität keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen Extern und Intern gibt. Dies ergänzt die Ergebnisse aus der Regressionsanalyse (Siehe **Kapitel 3.1.3, Abbildung 9:**

Regressionsgeraden Temperatur vs. Bewertungen). Die Tatsache, dass funktionelle Bilddaten interpretierbar bleiben, auch wenn sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den zugehörigen Verhaltensdaten zeigen, wurde 2004 im Nature Reviews Neuroscience dargestellt (Wilkinson und Halligan 2004). Die Aussagekraft der beschriebenen Ergebnisse aus der Bilddatenanalyse bleibt also bestehen.

Weiterhin wurde getestet, ob innerhalb einer Bedingung Korrelationen zwischen den 3 Stimulationstemperaturen bestehen. Die dazugehörigen Ergebnisse sind im Anhang in **Tabelle 9** zusammengefasst.

Anschließend wurde für jeden Probanden getestet, ob sich das Rating signifikant über die Zeit ändert. Dafür wurden für jeden Probanden die ersten 24 und die zweiten 24 Reize getrennt aufgelistet. Da sich die Stimulusabfolge nach der Hälfte des Experimentes wiederholte (Siehe auch Anhang), wurde jeder Reiz in der ersten Hälfte genauso oft dargeboten wie in der zweiten Hälfte. Es wurde für jeden Probanden mit dem Wilcoxon-Test untersucht, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen erster und zweiter Hälfte des Experimentes gibt. Die Ergebnisse sind im Anhang in **Tabelle 10** aufgeführt. Es zeigt sich bei keinem Probanden ein signifikanter Unterschied zwischen der Reizbewertung während der ersten Hälfte und der zweiten Hälfte. Damit ist gewährleistet, dass über das Experiment eine gleiche Korrelation zwischen Reiztemperatur und –bewertung existiert.

3.1.3 Regressionsanalyse

Um zu beschreiben, inwiefern sich die psychophysischen Bewertungen in den beiden Konditionen unterscheiden, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. In dem Ergebnis finden sich zwei Regressionsgeraden, die sich nur geringfügig von einander unterscheiden. Für die Bedingung Extern ergibt sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,841$, für die Bedingung Intern ein Korrelationskoeffizient $r = 0,814$. Für beide Bedingungen zeigt sich auch eine größere Streuung der Werte bei mäßig schmerzhaften Reizen (mit P2 oder P3 bewertet) als bei extrem schmerzhaften (P4) und sehr schmerzlosen (P1) Reizen. Die Gültigkeit einer Korrelation zwischen applizierter Temperatur und Bewertung

ist mit dieser Analyse gegeben. Die entsprechenden Korrelationsgraden sind in **Abbildung 9: Regressionsgeraden Temperatur vs. Bewertungen** dargestellt.

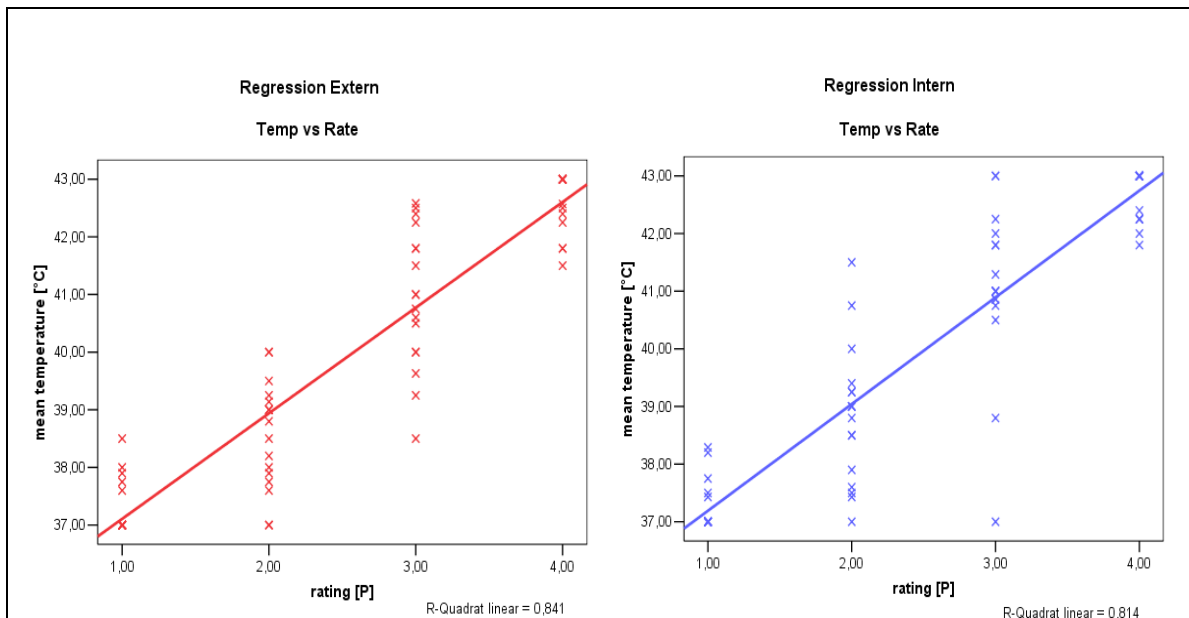


Abbildung 9: Regressionsgeraden Temperatur vs. Bewertungen

Die Abbildung zeigt die Regressionsgeraden für die beiden Bedingungen Extern und Intern. Auf der Abszisse ist die Punkteskala P1-P4 dargestellt, mit der die Probanden die physikalischen Reize bewerten sollten. Auf der Ordinate sind die physikalischen Temperaturen abgebildet. Für beide Bedingungen zeigt sich, dass extrem schmerzhaft (P4) und sehr schmerzlos (P1) Reize überwiegend von den hohen (43° C) und den niedrigen (37°) Temperaturen erzeugt wurden. Durchschnittlich schmerzhaft (P2 und P3) wurden von einem breiteren Temperaturspektrum erzeugt.

Versuchsbedingung Extern (Rot, Links):

Physikalische Stimulusintensität = $1,83 \times \text{P-Level} + 35,28 \text{ } ^\circ\text{C}$

Korrelationskoeffizient $r = 0,841$

Versuchsbedingung Intern (Blau, Rechts):

Korrelationskoeffizient $r = 0,814$

Physikalische Stimulusintensität = $1,85 \times \text{P-Level} + 35,28 \text{ } ^\circ\text{C}$

- induktive Statistik: Tabellarische Übersicht (I) -

Proband	Extern 37 °C Vs Intern 37 °C	Extern 40 °C Vs Intern 40 °C	Extern 43 °C Vs Intern 43 °C
01	0,317	0,655	0,317
03	0,414	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>
04	<i>1,000</i>	0,564	0,317
05	0,157	0,705	0,083
06	0,564	0,564	<i>1,000</i>
08	<i>1,000</i>	0,564	0,157
10	0,564	0,157	0,564
11	0,317	<i>1,000</i>	0,157
12	0,705	<i>1,000</i>	0,317
13	0,157	0,655	<i>1,000</i>
15	0,157	0,180	<i>1,000</i>
16	0,046	0,564	0,180
17	0,157	0,317	<i>1,000</i>
18	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>
19	<i>1,000</i>	0,317	<i>1,000</i>
20	<i>1,000</i>	0,317	0,317
22	0,157	<i>1,000</i>	0,564
Gruppe	0,004	0,995	0,639

Tabelle 2: Signifikanzen der Stimulusintensität Extern vs Intern

Dargestellt ist das 2-seitige Signifikanzniveau des statistischen Tests (Wilcoxon). Statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind fett markiert. Nur bei einem Probanden zeigt sich für die Stimulusintensität 37° C ein signifikanter Unterschied zwischen Extern und Intern. In der Gruppenanalyse zeigte sich lediglich ein Unterschied für die 37 °C Temperatur. Die kursiv gedruckten Werte zeigen 100 % Übereinstimmung für eine Temperatur bei beiden Bedingungen an. Dies trifft in 17 von 51 Fällen (33,3 %) Zur Aussagekraft funktioneller Bildgebung bei fehlenden signifikanten Unterschieden in den korrespondierenden Verhaltensdaten wird im Text näher Bezug genommen.

3.2 Bilddaten

In der Intersubjektanalyse sind alle Probanden, die auch in der first-level-Analyse untersucht wurden, mit eingeschlossen worden. Die Darstellung der Ergebnisse der Bilddaten bezieht nur die Ergebnisse der Intersubjektanalyse ein, da die Einzelergebnisse der Probanden zwar plausibel, aber ohne statistische Aussagekraft sind. Es wurde zunächst (siehe **Kapitel 2.3.10: Grundbearbeitung der Bilddaten**) ein T-Test über die Nullevents berechnet. In dieser Analyse wurden Areale identifiziert, die aus der Schmerzforschung bekannt sind und auch in anderen Studien herausgearbeitet wurden, die sich mit Capsaicin induzierter Hyperalgesie oder Allodynie befassen. Die dargestellten Ergebnisse sind korrigiert mit $p < 0.05$ false-discovery-rate (FDR). Weiterhin wurde eine Multiple Regression mit der Psychophysik als Regressor über die Schmerz-Ereignisse gerechnet. In dieser Analyse können zum einen Areale identifiziert werden, welche einen Aktivitätsanstieg bei externer oder interner Stimulation zeigen. Diese gezeigten Effekte werden im Folgenden als main effects (main effect Extern; main effect Intern) bezeichnet. Von besonderem Interesse waren die Interaktion und der Vergleich zwischen den Versuchsbedingungen Extern und Intern, so dass wir untersucht haben, welche Areale einen parametrischen Anstieg für die externe und einen statistisch signifikanter geringeren oder negativen Anstieg für die interne Bedingung zeigen und umgekehrt. Dabei haben wir die statistischen Karten der main effects miteinander maskiert (räumliches statistisches Verfahren zur Subtraktion). Zuletzt haben wir in der Konjunktionsanalyse Areale untersucht, die sowohl bei der externen als auch bei der internen Bedingung eine statisch signifikante gleiche BOLD-Antwort erzeugen. Die Ergebnisse, die wir in den Interaktions- und Konjunktionsanalysen fanden, sind nicht auf Einflussfaktoren des Designs, wie Motorik, Akustik, Sensorik unter dem Versuchsaufbau, Spontanschmerz unter der Capsaicinwirkung, Efferenzkopie, Erwartungshaltung, Angst und Antizipation zurückzuführen, da diese in unserer High-Level-Baseline enthalten sind und auf single-subject-Ebene abgezogen werden. Die dargestellten Ergebnisse sind also lediglich auf psychophysisch parametrisch modulierte Aktivierung unter Capsaicin induzierter Allodynie zurückzuführen.

3.2.1 Bewertungsphase

Zur Plausibilitätskontrolle wurde auch ein T-Test zum Zeitpunkt der Bewertungsphase gerechnet. Hierbei wurden Regionen identifiziert, die bekannt sind, an der Ausführung motorischer Funktionen beteiligt zu sein (primärer und sekundärer motorischer Kortex, Basalganglien, Kleinhirnhemisphären). Weiterhin wurde speziell Aktivität im Handareal des primären somatosensorischen Kortex analysiert, da der Proband während der Bewertungsphase mit dem Probandenseil in Berührung kommt. Es fand sich eine entsprechende Aktivierung kontralateral zur bewertenden Hand, so dass die Ergebnisse plausibel sind. In der weiteren Ausarbeitung spielen die Ergebnisse aus diesem T-Test keine weitere Rolle, zu den Daten siehe im Anhang **Tabelle 11**: Ergebnisse der Bewertungsphase.

3.2.2 High Level Baseline

Die High-Level-Baseline beinhaltet alle Einflussfaktoren des Designs, die durch Subtraktion von den experimentellen Bedingungen entfernt haben. Sie beinhaltet artifizielle motorische, sensorische oder akustische Effekte unter dem Versuchsaufbau, den Spontanschmerz aufgrund der Capsaicinwirkung, Efferenzkopie, Erwartungshaltung, Angst und Antizipation. Eine graphische Darstellung und tabellarische Übersicht der Ergebnisse aus der High-Level-Baseline liefern **Abbildung 10** und **Tabelle 3** und **Tabelle 4**: Einige Regionen seien im Folgenden hervorgehoben:

3.2.2.1 Primärer somatosensorischer Kortex

In dem T-Test über die High-Level Baseline konnte ein lokalisiertes Gebiet im primären somatosensorischen Kortex identifiziert werden. Das Areal (Thalairach Koordinaten: -38, -54, 76, T-score 5,42) liegt kontralateral zur Stimulationsstelle und entspricht der somatotopen Repräsentation des Armes (Bingel et al., 2004).

3.2.2.2 Sekundärer somatosensorischer Kortex

Aktivierungsfoci im sekundären somatosensorischen Kortex fanden sich kontralateral zur Stimulationsseite. Die Koordinaten und zugehörigen T-scores hierfür sind **Tabelle 3** zu entnehmen.

3.2.2.3 Zingulärer Kortex

Im Bereich des zingulären Kortex wurde ein Areal im anterioren zingulären Kortex (ACC) aktiviert. Dieser Bereich erhöhter neuronaler Aktivität hat 2 lokale Maxima (bei den Koordinaten 6, 22, 40 mit einem T-Wert von 7,93 und bei -4, 22, 40 mit einem T-Wert von 7,02).

3.2.2.4 Insulärer Kortex

Im Bereich der Inselrinde fanden sich die Areale mit höchster statistischer Signifikanz bilateral sowohl im vorderen als auch hinteren Teil der Inselrinde bilateral dargestellt (**Tabelle 3**).

3.2.2.5 Frontale Kortizes

Im Bereich des Frontalhirns fanden sich drei wichtige Areale: (I) bilateral im dorsolateral präfrontalen Kortex (DLPFC) mit den Koordinaten 40, 46, 6, T-Wert = 10,23 sowie -38, 32, 24, T-Wert = 4,78, (II) im ipsilateralen orbitofrontalen Kortex (OFC) (36, 46, -16, T-Wert = 5,07) und (III) im kontralateralen präfrontalen Kortex (PFC). Siehe auch **Tabelle 3**.

3.2.2.6 Basalganglien

Eine bilaterale Aktivierung zeigte sich auch im Bereich der Stammganglien (incl. caudatus) mit 2 lokalen Maxima herausgearbeitet werden (14, 14, 12, T = 5,50 sowie -14, 14, -4, T = 4,07). Zusätzlich fand sich eine bilaterale Aktivierung des nucleus accumbens (**Tabelle 3**).

3.2.2.7 Supplementär Motorischer Kortex

Die in **Kapitel 3.2.2.3** beschriebene Aktivierung des ACC erstreckt sich bis in den Bereich des supplementär-motorischen Kortex (SMA) mit den Koordinaten 2, 16, 56, T = 12,37.

3.2.2.8 Parietaler Assotiationskortex

Im Bereich des parietalen Assotiationskortex konnten bilateral statistisch signifikante Aktivierungen gefunden werden. Entsprechende Koordinaten und T-Werte siehe **Tabelle 3**.

3.2.2.9 Thalamus

Im Thalamus fand sich eine Aktivierung ipsilateral zur Stimulationsstelle (6, -4, 8, T = 4,11).

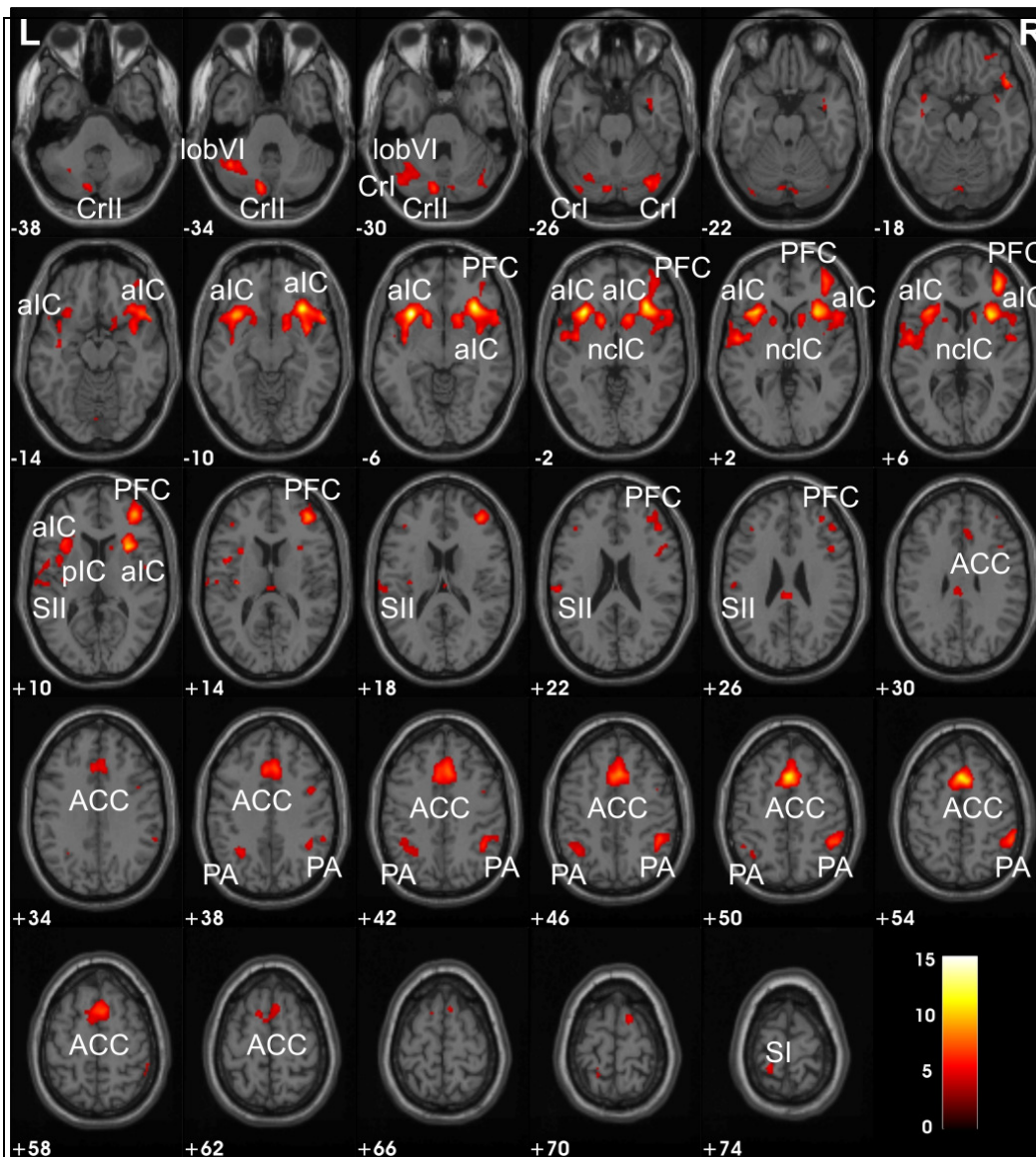


Abbildung 10: Aktivität der High-Level-Baseline

Aktivierungen (axiale Schichtbilder) während der „High-Level-Baseline-Aktivität“: Sie berücksichtigt die Einflussfaktoren des Studiendesigns (Motorik, Akustik, Sensorik unter dem Versuchsaufbau, Spontanschmerz unter der Capsaicinwirkung, Efferenzkopie, Erwartungshaltung, Angst und Antizipation), die in der weiteren Interaktionsanalyse durch statistische Subtraktion nicht mehr erscheinen. Zu jeder Schicht ist die entsprechende Z-Koordinate aufgeführt.

(SI = primärer somatosensorischer Kortex, SII = sekundärer somatosensorischer Kortex, ACC = anteriorer zingulärer Kortex, aIC = anteriorer insulärer Kortex, pIC = posteriorer insulärer Kortex, PFC = präfrontaler Kortex, PA = parietaler Assoziationskortex, nc = Nucleus caudatus, CrI = Cerebellum Crus I, CrII = Cerebellum Crus II, lobVI = Cerebellum Lobulus VI)

3.2.3 Interaktionsanalyse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Interaktionsanalyse gelistet. Sie umfasst die Analysen fremd erzeugte > selbst erzeugte Schmerzen („Extern > Intern“), selbst erzeugte > fremd erzeugte Schmerzen („Intern > Extern“) und fremd erzeugte = selbst erzeugte Schmerzen (Konjunktionsanalyse). Als parametrischer Regressor wurde die während des Experimentes erhobene Schmerzbewertung eingeführt, so dass die Darstellung der Ergebnisse Auswertung in Bezug zur empfundenen Schmerzintensität und nicht zur physikalischen Reizintensität erfolgt. Im Weiteren werden die Ergebnisse nach Hirnregionen sortiert gelistet:

3.2.3.1 Primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex

Es zeigten sich weder im primären noch im sekundären somatosensorischen Kortex Areale, welche nach Filterung durch die HLB statistisch signifikant aktiviert waren.

3.2.3.2 Zingulärer Kortex

Signifikante Aktivierungen fanden sich im zingulären Kortex (ACC) in der Konjunktionsanalyse. Es zeigte sich weder für die interne noch für die externe Stimulationsbedingung ein größerer parametrischer Anstieg der BOLD-Antwort. Die Gebiete mit der größten statistischen Signifikanz (0, 16, 44, $T = 6,83$; 8, 14, 44, $T = 6,73$) liegen weiter rostral und ventral als diejenigen im ACC, die während der High-Level-Baseline aktiviert waren.

3.2.3.3 Insulärer Kortex

In der Inselrinde fanden sich Aktivierungen sowohl in der Interaktionsanalyse „Intern > Extern“ als auch in der Konjunktionsanalyse. Die posteriore Insel zeigte sich bilateral für „Intern > Extern“ aktiviert (Koordinaten und T-Werte: ipsilateral 52, -4, 8, 7,35 und kontralateral -38, -2, -14, 5,38). Im Gegensatz dazu war die anteriore Insel bilateral in der Konjunktion und damit in den „main effects“ „Extern“ und „Intern“ gleichermaßen parametrisch aktiviert. Siehe hierzu auch **Tabelle 7**.

3.2.3.4 Frontale Kortizes

Der frontale Kortex war in der Interaktion „Extern > Intern“ in zwei Regionen (32, 56, 30, $T = 5,36$) (42, 52, 8, $T = 5,57$) signifikant aktiviert, die weder während selbst erzeugter Stimulation noch in der Konjunktionsanalyse aktiv waren. Beide

Areale lagen ipsilateral zur Stimulationsseite. In der Interaktion „Intern > Extern“ zeigte sich ein Areal im ipsilateralen frontalen Kortex, das weiter mediokaudal (28, -14, 60, $T = 5,92$) als die beiden zuvor genannten Areale lag.

3.2.3.5 Operkulärer Kortex

Im ipsilateralen operkulären Kortex (parietales Operkulum) fand sich ein Areal (60, 2, 8, $T = 5,90$), das während der internen Bedingung stärker parametrisch moduliert war als während der externen Bedingung.

3.2.3.6 Supplementär motorischer Kortex

Wie bereits bei der High-Level-Baseline-Aktivierung fand sich im Bereich der zingulären Aktivierung ein lokales Maximum, das sich in den Bereich des supplementär motorischen Areals ausdehnt (Koordinaten 4, 10, 54; T-Wert von 6,79).

3.2.3.7 Cerebellum

Im Kleinhirn zeigten sich zwei verschiedene Regionen aktiviert, zum einen in der Interaktion „Extern > Intern“ im Vermis, zum anderen in der Konjunktionsanalyse bilateral im cerebellären Lobulus VI. Die entsprechenden Koordinaten und T-Werte sind **Tabelle 5** und **Tabelle 7** zu entnehmen.

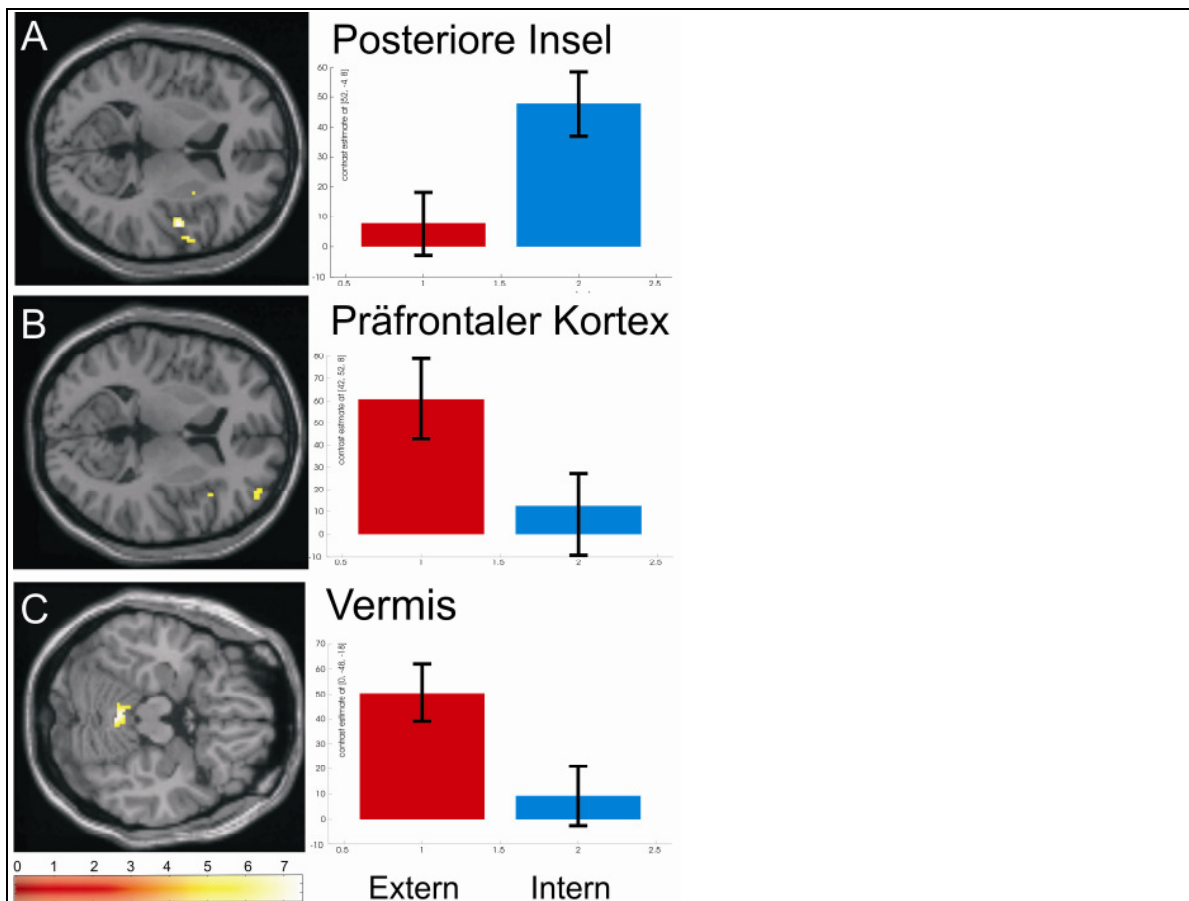


Abbildung 11: Ergebnisse der Interaktionsanalyse (I)

Auf der linken Seite sind axiale Schichtbilder von Aktivierungen der Interaktionsanalyse in Form statistischer Karten dargestellt. Der Balken auf der linken Seite unter den funktionellen Bildern zeigt das statistische Maß an (T-Werte). Die Balken auf der rechten Seite zeigen das Ausmaß der parametrisch modulierten Aktivierung (rot: Extern, blau: Intern) in der ipsilateralen posterioren Insel (A), in dem präfrontalen Kortex (B) und dem cerebellären Vermis (C) an. Anhand der Balken wird deutlich, dass die posteriore Insel einen stärkeren parametrisch modulierten Anstieg für intern als für extern applizierte Reize aufweist. (B) und (C) zeigen entsprechend Areale mit steilerem Anstieg für extern applizierte Reize.

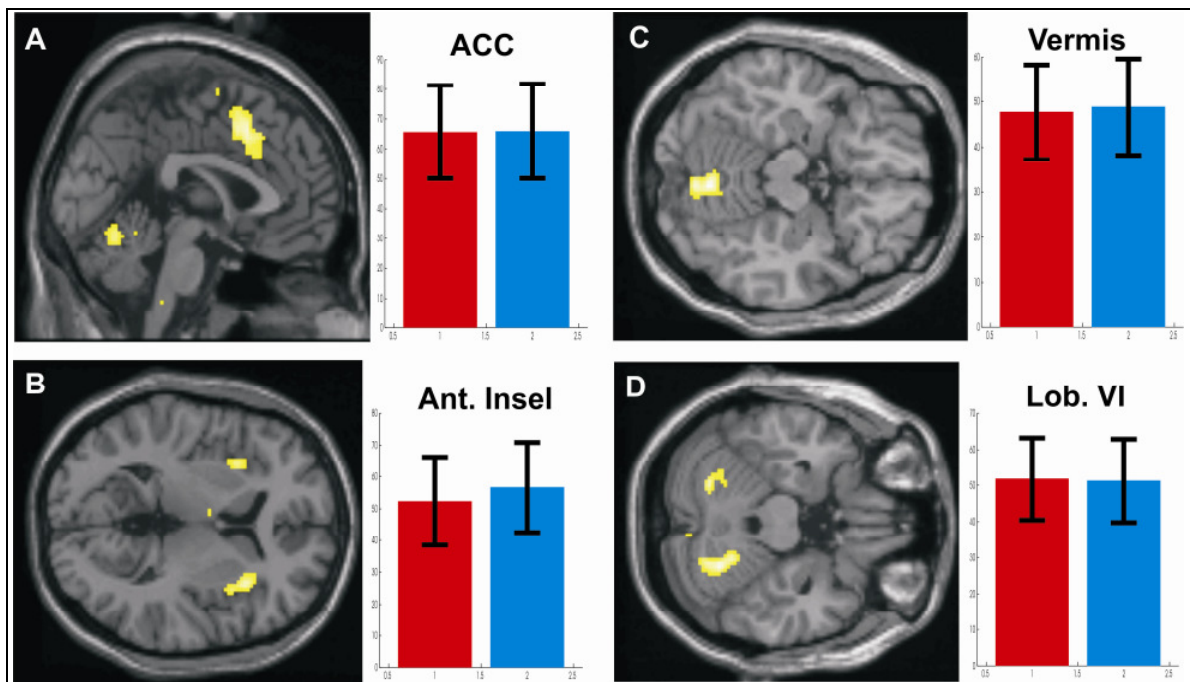


Abbildung 12: Ergebnisse der Interaktionsanalyse (II)

Dargestellt sind Regionen, die für Extern sowie Intern erzeugte Reize ein identisches parametrisches Antwortverhalten zeigen. Links sind jeweils sagittale (A) bzw. axiale (B,C,D) Schnittbilder statistischer Karten aus der Konjunktionsanalyse dargestellt. Daneben finden sich die Balken als Ausmaß der parametrischen Modulation (Rot: Extern, Blau: Intern). Es wird deutlich, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Faktoren "Intern" und "Extern" gibt.

ACC = anteriorer zingulärer Kortex, Ant. Insel = anteriorer insulärer Kortex, Vermis = Cerebellerer Vermis, Lob. VI = Cerebellerer Kortex lobulus VI,

3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend lassen sich also folgende Ergebnisse feststellen:

- I. Während der **High-Level-Baseline** sind viele bekannte Schmerz-kodierende Regionen aktiviert. Dies schließt den primären und sekundären somatosensorischen Kortex, ACC, anteriore und posteriore Inselrinde, frontalen Kortex, parietalen Assoziationskortex, Basalganglien, Thalamus und das Cerebellum mit ein.
- II. Stärker aktivierte Regionen für die **interne Bedingung** waren die posteriore Insel, der operkuläre Kortex und Teile des frontalen Kortex.
- III. In der **externen Bedingung** fanden sich Gebiete des präfrontalen Kortex sowie des Vermis stärker aktiviert.
- IV. **Gemeinsame Aktivierungen** (Konjunktionsanalyse) zeigten sich im ACC bis hin zur SMA, in der anterioren Inselrinde, sowie im Vermis und cerebellären Lobulus VI.

Region	R / L	x	y	z	T-score
Supplementär motorisches Areal	R	2	16	56	12.37
Anteriorer zingulärer Kortex	R	6	22	40	7.93
Anteriorer zingulärer Kortex	L	-4	22	40	7.02
Präfrontaler Kortex	R	40	46	6	10.23
Präfrontaler Kortex	L	-38	36	14	4.78
Präfrontaler Kortex	L	-38	32	24	4.35
Präfrontaler Kortex	L	-42	50	20	4.62
Orbitofrontaler Kortex	R	36	46	-16	5.07
Parietaler Assotiationskortex	R	46	-44	48	7.51
Parietaler Assotiationskortex	R	54	-42	54	7.38
Parietaler Assotiationskortex	R	42	-48	40	6.77
Parietaler Assoziationskortex	L	-38	-54	46	5.53
SI	L	-38	-54	76	5.42
SII	L	-60	-24	22	5.50
SII	L	-54	-18	10	4.55
SII	L	-64	-16	12	4.54
SII	L	-44	-22	12	4.07
Operkulärer Kortex	R	52	-4	8	5.50
Operkulärer Kortex	L	-52	-4	4	8.06
Anteriore Insel	L	-32	20	-4	15.47
Anteriore Insel	R	34	24	-8	13.99
Anteriore Insel	R	32	16	8	12.70
Posteriore Insel	L	-34	-18	14	7.04

Tabelle 3: Kortikale Aktivierungen in der High Level Baseline (HLB) Analyse

In der Tabelle sind die kortikalen Hirnareale aufgeführt, die während der High-Level-Baseline aktiviert sind. X, Y, Z geben die Koordinaten und T die Signifikanz (FDR korrigiert < 0,05) des lokalen Maximums an.

R = Rechtshirig, L = Linkshirig, SI = primärer somatosensorischer Kortex, SII = sekundärer somatosensorischer Kortex

Region	R / L	x	y	z	T-score
Nucleus caudatus	R	14	14	-2	7.57
Nucleus caudatus/Putamen	L	-14	14	-4	8.22
Thalamus	R	6	-4	8	4.11
Cerebellum (Lobulus VI)	L	-40	-58	-34	7.35
Cerebellum (Crus I)	L	-44	-74	-30	5.42
Cerebellum (Crus I)	R	38	-74	-28	7.02
Cerebellum (Crus II)	L	-8	-80	-32	7.56
Cerebellum (Crus II)	L	-10	-74	-46	6.74
Cerebellum (Crus II)	L	-20	-72	-46	6.06

Tabelle 4: Subkortikale Aktivierungen in der High Level Baseline (HLB) Analyse

In der Tabelle sind die subkortikalen Hirnareale aufgeführt, die während der High-Level-Baseline aktiviert sind. X, Y, Z geben die Koordinaten und T die Signifikanz (FDR korrigiert < 0,05) des lokalen Maximums an.

R = Rechtshirnig, L = Linkshirnig

Region	R / L	x	y	z	T-score
Frontaler Kortex	R	32	56	30	5.36
Präfrontaler Kortex	R	42	52	8	5.57
Vermis	R	4	-58	-32	7.32
Vermis	R/L	0	-48	-18	7.23
Vermis	R/L	0	-46	-6	6.70
Vermis	L	-6	-62	-32	6.19
Vermis	L	-8	-50	-16	6.50
Nucleus caudatus	R	16	14	4	5.69
Thalamus	R	-4	-12	6	5.46

Tabelle 5: Aktivierungen in der Interaktionsanalyse: Extern > Intern

In der Tabelle sind die Hirnareale aufgeführt, die während der Interaktionsanalyse aktiviert sind und die während der externen Bedingung stärker parametrisch aktiviert werden als während der internen Bedingung. X, Y, Z geben die Koordinaten und T die Signifikanz (FWE korrigiert < 0,05) des lokalen Maximums an.

R = Rechtshirig, L = Linkshirig

Region	R / L	x	y	z	T-score
Posteriore Insel	R	52	-4	8	7.35
Posteriore Insel	L	-38	-2	-14	5.38
Operkulärer Kortex	R	60	2	8	5.90
Frontaler Kortex	R	28	-14	60	5.92

Tabelle 6: Aktivierungen in der Interaktionsanalyse: Intern > Extern

In der Tabelle sind die Hirnareale aufgeführt, die während der Interaktionsanalyse aktiviert sind und die während der internen Bedingung stärker parametrisch aktiviert werden als während der externen Bedingung. X, Y, Z geben die Koordinaten und T die Signifikanz (FWE korrigiert < 0,05) des lokalen Maximums an.

R = Rechtshirig, L = Linkshirig

Region	R / L	x	y	z	T-score
ACC	R/L	0	16	44	6.83
ACC	R	8	14	44	6.73
SMA	R	4	10	54	6.79
Anteriore Insel	R	36	18	4	6.78
Anteriore Insel	R	42	12	-4	6.20
Anteriore Insel	R	38	10	-6	5.93
Anteriore Insel	L	-32	14	6	6.19
Vermis	R	6	-66	-16	7.48
Vermis	R	8	-76	-18	7.01
Vermis	L	-4	-58	-12	5.45
Cerebellum (Lobulus VI)	R	26	-60	-24	7.30
Cerebellum (Lobulus VI)	R	22	-52	-24	5.48
Cerebellum (Lobulus VI)	R	28	-50	-30	7.03
Cerebellum (Lobulus VI)	L	-22	-66	-24	6.62

Tabelle 7: Aktivierungen in der Konjunktionsanalyse: Extern = Intern

In der Tabelle sind die Hirnareale aufgeführt, die während der Interaktionsanalyse aktiviert sind und die keinen Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen aufzeigen, also während der Konjunktionsanalyse aktiviert sind. X, Y, Z geben die Koordinaten und T die Signifikanz (FWE korrigiert < 0,05) des lokalen Maximums an.

R = Rechtshirnlage, L = Linkshirnlage

4 Diskussion

4.1 Allgemein

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob und wie das Gehirn fremd- und selbstzugeführte Schmerzen in einem Zustand nozizeptiver Sensitivierung (Allodynie und thermische Hyperalgesie) unterscheiden kann. Der Ansatz der Studie ergab sich aus einer vorherigen Studie, die Unterschiede neuronaler Aktivierungen zwischen fremd- und selbstzugeführten Akutschmerzen auf normaler (nicht sensibler) Haut zeigte (Mohr et al., 2005; Helmchen et al., 2006). Grundlage des Vergleichs zwischen fremd- und selbstzugeführten Schmerzen waren Unterschiede im parametrischen Anstieg (Kennline) einer neuronalen Intensitätskodierung der empfundenen Schmerzintensität (Anstieg der neuronalen Antwort mit zunehmender Schmerzwahrnehmung P1 – P4).

Im Folgenden werden nun zunächst methodische Erwägungen besprochen, unter denen die Ergebnisse betrachtet werden müssen. Im Weiteren werden Erkenntnisse früherer Bildgebungsstudien diskutiert, die weiter für die Interpretation wichtig sind. Zuletzt werden die eigenen Ergebnisse interpretiert.

4.2 Methodische Erwägungen

Die Ergebnisse könnten von einer Reihe experimenteller Einflussfaktoren beeinträchtigt sein: Motorik, Akustik, Sensorik unter dem Versuchsaufbau, Efferenzkopie, Erwartungshaltung, Angst und Antizipation sowie der Spontanschmerz unter der Capsaicinwirkung. Um diesen Rechnung zu tragen, wurden so genannte „Null-Events“ eingeführt, in denen fast alle experimentellen Einflussfaktoren während der thermischen Hyperalgesie berücksichtigt wurden, ohne dass allerdings der thermische Versuchsreiz appliziert wurde (Prinzip der High-Level-Baseline). Erwartungsgemäß fanden sich während der Hyperalgesie Aktivierungen im primären und sekundären somatosensorischen Kortex, im anterioren insulären Kortex, zingulären Kortex, Cerebellum, parietalen Assoziationskortex und im präfrontalen Kortex.

Diese Aktivität wurde von den Differenzkontrasten gebildet, die zwischen den fremd- und selbstzugeführten Stimulationen berechnet wurden. Dadurch

reduzieren sich die Aktivierungen auf wenige Regionen. Auf diese Areale hatten o.g. experimentelle Variablen keinen Einfluss mehr.

Während der HLB herrschte sowohl ein kontinuierlicher Spontanschmerz als auch eine intermittierende Hyperalgesie durch die mechanische und thermische Reizung durch den Thermodenkopf. Unser Studiendesign ließ zunächst keine Differenzierung zu, ob eine Aktivierung während der HLB durch den anhaltenden Capsaicinschmerz oder die physikalische Berührung der Thermode zustande kommt. In Anlehnung an andere Studien (Lorenz et al., 2002; Maihöfner et al., 2004; Schweinhardt et al., 2006a) wurde die Hirnaktivität während eines phasischen Schmerzreizes (thermische Hyperalgesie) untersucht. Da die mechanische Komponente im „Nullevent“ berücksichtigt wurde, spiegelte die resultierende Hirnaktivität am ehesten die thermische Hyperalgesie zwischen den beiden experimentellen Konditionen (fremd- vs. selbstzugeführte Reizung) wieder. Hierzu wurde die HLB-Aktivität von unserer neuronalen Aktivität während der Hitzeallodynie abgezogen, wodurch die angesprochenen möglichen Ursachen einer Aktivierung nicht mehr in die Interaktionsanalyse einfließen. Dadurch erhielt man eine von oben genannten Faktoren unbeeinflusste parametrische Auswertung unserer experimentellen Bedingungen (fremd- vs selbst zugeführter Schmerz bei thermischer Allodynie).

4.3 Vorangegangene Bildgebungsstudien

Die Ergebnisse während der HLB stehen in Einklang mit eigenen und zahlreichen fremden Bildgebungsstudien der letzten Jahre zur thermischen und mechanischen Allodynie mittels PET (Iadarola et al., 1998; Lorenz et al., 2002; Lorenz et al., 2003; Peyron et al., 1998; Witting et al., 2001; Witting et al., 2006) oder fMRT (Baron et al., 1999a; Dureux et al., 2006; Maihöfner et al., 2005; Maihöfner et al., 2004; Schweinhardt et al., 2006a; Schweinhardt et al., 2006b, Wiech et al., 2005; Zambreanu et al., 2005).

In diesem Zusammenhang erfüllt dieses Netzwerk von Hirnregionen vier verschiedene übergeordnete Funktionen: (a) Schmerzwahrnehmung einer Sensation, (b) Aufmerksamkeit, (c) absteigende (endogene) Schmerzkontrolle sowie (d) sensomotorische Integration (Iadarola et al. 1998). Auf diese Funktionen und damit assoziierte Hirnregionen wird im Folgenden weiter eingegangen.

Der präfrontale Kortex (PFC) hat eine wichtige Rolle für die Aufmerksamkeit, die Beurteilung und die Planung von motorischen Konsequenzen, die sich aus einem Schmerzreiz ableiten (Baron et al., 1999a). Der PFC (als „vorderes Aufmerksamkeitszentrum“ beschrieben) hat Verbindungen zum parietalen Assoziationskortex („hinteres Aufmerksamkeitszentrum“) (Posner und Dehaene, 1994). Der PFC verarbeitet kognitive Evaluationsprozesse, Aufmerksamkeit und Selbsterfahrung bezogen auf den empfundenen Schmerz auf (Hsieh et al., 1996). Schmerzbezogene Aktivität im präfrontalen Kortex ist von der kognitiven Leistung abhängig, welche zeitgleich während Aufmerksamkeitsaufgaben erbracht wird (Wiech et al. 2005). Der dorsolaterale präfrontale Kortex übt aktive Kontrolle auf die Schmerzwahrnehmung durch Modulation kortiko-kortikaler und kortiko-subkortikaler Bahnen aus (Lorenz et al. 2003). Allein die Erwartung eines Schmerzreizes und die antizipatorische Angst führen zu einer Aktivierung im orbitofrontalen Kortex (Hsieh et al., 1999; Simpson et al., 2001b). Daher müssen kognitive und emotionale Faktoren im Studiendesign mit berücksichtigt werden (HLB-Aktivierung).

4.4 Unterscheidung Akutschmerz vs thermische Hyperalgesie

Durch das experimentelle Design wurde ein Zustand erzeugt, welches zu Aktivierungen führt, die ansonsten mit der Schädigung von Gewebe einhergehen (siehe Lorenz et al., 2002). Es wurde gezeigt, dass das Gehirn zwischen Akutschmerz und thermischer Hyperalgesie unterscheiden kann und trotz gleich empfundener Schmerzintensität verschiedene Areale aktiviert sind (Lorenz et al., 2002). Diese Fähigkeit zur Unterscheidung scheint wichtig zu sein, um die Bedeutung und das Schädigungspotential von Schmerzreizen zu erkennen. Dies ist ein wichtiger Punkt, der bei der Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

4.5 Gemeinsame Aktivierungen während thermischer Hyperalgesie

Ein gemeinsames Aktivierungsmuster, d.h. ein gleichförmiger schmerzbezogener parametrischer Anstieg der Kennlinie (Hirnaktivität zu Reizintensität), zeigte sich im zingulären (ACC), insulären (aIC) und cerebellärem Kortex. Über den ACC und den aIC ist bekannt, dass sie bei hitzebezogenem Schmerz auf normaler Haut

(Casey et al., 2001; Coghill et al., 2001; Craig et al., 2000; Hofbauer et al., 2001; Peyron et al., 2002; Tolle et al., 1999), bei Capsaicin induzierter Allodynie (Baron et al., 1999a; Lorenz et al., 2002; Maihöfner und Handwerker 2005, Maihöfner et al. 2004b, Wiech et al., 2005) sowie bei thermischer Hyperalgesie bei klinischen Schmerzsyndromen (Maihöfner et al., 2005; Maihöfner et al., 2006; Petrovic et al., 1999; Peyron et al., 2004; Schreckenberger et al., 2005) aktiviert werden.

Dem **ACC** kommt eine wichtige Rolle bei der Kodierung des Schmerzaffektes zu. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer selektiven Modulation des Schmerzaffektes eine Aktivitätssteigerung im ACC resultiert. Dabei wurde unter Hypnose Probanden der Schmerzreiz angenehmer oder unangenehmer suggeriert, ohne dass eine tatsächliche Änderung der Schmerzintensität erfolgte (Rainville et al., 1997). Im ACC wurden multimodale schmerzbezogene Antwortmuster experimentell charakterisiert: Wahrnehmung eines Stimulus, Intensitätskodierung eines Stimulus und Schmerzintensitätskodierung (Büchel et al., 2002). Neben weiteren Studien haben auch eigene Arbeiten die Korrelation der ACC-Aktivität mit dem subjektiven Schmerzempfinden nachgewiesen (Mohr et al., 2005; Petrovic et al., 1999; Tolle et al., 1999). Anhand unserer Daten ist davon auszugehen, dass der ACC weiterhin seine schmerzintensitätskodierende Funktion behält, unabhängig davon, ob die Schmerzreize fremd- oder selbst zugeführt wurden. Dies steht in Einklang mit Aktivierungen in ACC-Regionen, bei denen thermische Schmerzreize auf gesunder Haut auch keinen Unterschied zwischen fremd- und selbst zugeführten Schmerzreizen gezeigt haben (Mohr et al., 2005; Helmchen et al., 2006).

Dem **anterioren insulären Kortex** werden unterschiedliche Funktionen in verschiedenen Subregionen zugeordnet. Während der kaudale Anteil des aIC mit der wahrgenommenen Schmerzintensität korreliert, wird dem rostralen Anteil klinische Schmerzintensitätsverarbeitung zugeordnet (Schweinhardt et al., 2006a). Die insuläre Aktivierung während der HLB lag topographisch im rostralen Anteil der Inselrinde, woraus hervorgeht, dass wir Aktivierungen mit der hier verwendeten Hitzehyperalgesie hervorgerufen haben, die denen von klinischen Schmerzsyndromen ähnelt. Vergleichbare Aktivierungen fanden sich in ähnlichen Studien zur Hitzehyperalgesie (Maihöfner und Handwerker, 2005). Der Bereich des aIC, welcher während der Konjunktionsanalyse für die Bedingungen Extern

und Intern gleichermaßen aktiviert war, entsprach der kaudal gelegenen Region. Sie behielt auch im sensitivierten Zustand (Hitzehyperalgesie) die Fähigkeit, die wahrgenommene Schmerzintensität zu kodieren. Da die vordere Inselrinde gleichermaßen parametrisch aktiviert wurde, scheint sie - ähnlich wie bei Reizung auf normaler Haut (Helmchen et al., 2006) – unabhängig von der Art der Reizapplikation zu sein, ob der Reiz extern oder intern gesetzt wurde.

Beide Regionen, der ACC und der aIC, kodieren während der Hitzehyperalgesie weiterhin Schmerzintensität, aber unabhängig davon, ob der Reiz fremd- oder selbstzugeführt wurde. Dies erscheint plausibel, da eine Region (ACC), die mit motorischer Integration und damit verbundenem Fluchtverhalten auf Schmerzreize assoziiert wird (Büchel et al., 2002), zunächst nicht vom Kontext der Reizapplikation abhängig sein sollte. Dem insulären Kortex wird eine wichtige Rolle bei der Interozeption, der Wahrnehmung des physiologischen Gesamtzustands des Körpers, der inneren Homeostase zugesprochen. Hier wird die interozeptive Information repräsentiert, wozu auch die physiologische und anatomische Repräsentation von Temperatur, Hunger, Durst und Juckreiz gezählt werden (Craig et al., 2003b). Interessanterweise war in der Interaktionsanalyse der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex nicht aktiviert. Dies liegt zum einen daran, dass nur parametrisch modulierte Areale im Interaktionskontrast dargestellt werden und zum anderen beide Strukturen (SI; SII) bereits in der HLB aktiviert waren und daher subtrahiert wurden. Während diese Areale bei thermischen Reizen auf gesunder Haut in Abhängigkeit von fremd- vs. selbstzugeführter Reizung differentiell aktiviert werden (Helmchen et al., 2006), ist dies im Zustand der Hitzehyperalgesie nicht der Fall – im Gegensatz zum ACC und aIC. Das Antwortverhalten des sekundären somatosensorischen Kortex (SII) auf Schmerzreize (Maihöfner et al., 2004a; Maihöfner und Handwerker, 2005; Wiech et al., 2005) scheint eher einem Alles-Oder-Nichts-Prinzip zu unterliegen (Timmermann et al., 2001). Der somatosensorische Kortex, der für die sensorisch diskriminative Verarbeitung entscheidend ist, scheint unter neuropathischen Schmerzbedingungen herunter reguliert zu werden (Witting et al., 2006). Diese sensorisch-diskriminativen Funktionen werden dem lateralen Schmerzsystem zugerechnet (A Apkarian et al., 2005). Für den sekundären somatosensorischen Kortex wurde darüber hinaus während der Hitzehyperalgesie ein „Ceiling“-Effekt

beschrieben, so dass ab einer gewissen Reizintensität keine parametrische Modulation in Bezug zur Schmerzintensität erfolgt (Frot et al., 2006). Die sensorische Diskriminierung eines Schmerzreizes könnte unter neuropathischen Schmerzbedingungen der Erkennung einer Schmerzintensität untergeordnet sein.

4.6 Unterschiedliche Aktivierungen während thermischer Hyperalgesie

Wahrscheinlich aufgrund der hohen Grundaktivierungen (HLB) durch Capsaicin und das Null-Event (s. Methodik), das von jedem weiteren Kontrast abgezogen wurde, fanden sich während thermischer Hyperalgesie nur eine geringe Anzahl an Hirnregionen, die eine unterschiedliche parametrische Aktivierung zwischen den Bedingungen Extern und Intern aufwiesen.

4.6.1 Fremd zugeführte Reize

In der fremd zugeführten Reizbedingung war der präfrontale Kortex sowie der cerebelläre Vermis stärker aktiviert. Der präfrontale Kortex ist an der emotionalen Schmerzverarbeitung beteiligt (Phan et al., 2002). Die Erwartung eines schmerzhaften Erlebnisses führt zu einer antizipatorischen Angst. Je ausgeprägter diese Angst ist, desto mehr Aktivität konnte in Regionen des präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (Simpson et al. 2001b). Bei fremd ausgelösten Schmerzreizen könnte die antizipatorische Angst größer sein als bei selbstzugeführten Reizen. Die präfrontale Aktivität scheint davon abhängig zu sein, in welchem Ausmaß ein bevorstehender Reiz als potentiell bedrohlich eingeschätzt wird (Kalisch et al., 2006). Der präfrontale Kortex spielt zudem eine wichtige Rolle bei der endogenen Schmerzkontrolle (Lorenz et al., 2003; Tracey et al., 2005). Es wurde gezeigt, dass während Placeboanalgesie eine verminderte Aktivität in schmerzbezogenen Arealen mit einer gesteigerten Aktivität im lateralen präfrontalen Kortex einhergeht (Wagner et al., 2007). Abhängig vom kognitiven Kontext wurde für den anterolateralen präfrontalen Kortex ein analgetischer Effekt auf elektrische Schmerzreize nachgewiesen (Wiech et al., 2005). Einen Überblick über das System der endogenen Schmerzkontrolle liefert Bingel et al., 2007. Die vermehrte Aktivierung im PFC während thermischer Hyperalgesie ähnelt dem frontal betonten Aktivierungsmuster in einer vergleichbaren Arbeit (Lorenz et al., 2002). Hier wurde die Hirnaktivität von gesunden Probanden verglichen, während zum einen mit einem Hitzereiz auf gesunder Haut gereizt wurde zum anderen bei

demselben Probanden nach Sensitivierung (Capsaicin) ein physikalisch viel geringer, aber wegen der Hitzehyperalgesie gleichstark empfundener Reiz appliziert wurde. Obwohl die Schmerzintensität gleich empfunden wurde, unterschieden sich die Aktivierungsmuster erheblich. Das Gehirn ist demzufolge in der Lage, die Herkunft und die biologische Relevanz eines applizierten Schmerzreizes zu differenzieren (Lorenz et al., 2002). Die Hitzehyperalgesie zeigte eine viel stärkere frontale Aktivierung, ähnlich wie in der vorliegenden Studie bei fremd zugeführter Hitzehyperalgesie. Der fremd erzeugte Reiz könnte als bedrohlicher eingeschätzt werden als ein selbst erzeugter und die stärkere Aktivierung könnte einer stärkeren Rekrutierung der endogenen Schmerzabwehr entsprechen. Es wurden opioiderge Aktivierungen im dIPFC, periaquäduktalen Grau (PAG) und rostralen ACC nachgewiesen und ein analgetischer Effekt aufgezeigt (Zubieta et al., 2005). Man weiß, dass der dIPFC kortikale und subkortikale Bahnen moduliert und damit die endogene Schmerzmodulation beeinflusst (Lorenz et al., 2003). Ein stärkerer, schmerzbezogener (parametrischer) Anstieg bei fremd zugeführten im Vergleich zu selbst zugeführten Schmerzreizen könnte demnach eine stärkere Modulation kortikaler und subkortikaler Bahnen implizieren. Bei externen Reizen scheint die Notwendigkeit, aktive Kontrolle auf die Schmerzwahrnehmung auszuüben, deutlich stärker ausgeprägt zu sein als es bei selbst generierten Reizen der Fall ist. Dies könnte mit der schlechteren Kontrollierbarkeit des fremd zugeführten Reizes zusammenhängen (Wiech et al., 2006). Hirnaktivierungen unterscheiden sich in Abhängigkeit davon, ob ein Schmerzreiz kontrollierbar oder nicht-kontrollierbar empfunden wird (Salomons et al., 2004; 2007).

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (dIPFC) übernimmt auch Funktionen eines mentalen „Arbeitsspeichers“ eines Schmerzreizes und kodiert Aufmerksamkeitsprozesse (Bornhövd et al., 2002). Weiterhin ist der präfrontale Kortex an der Erfassung des „Extrapersonellen Raumes“ und der Planung von Konsequenzen auf externe Stimuli beteiligt (Maihöfner und Handwerker, 2005). Diese Hirnregion ist offensichtlich an der kognitiven Kontrolle über Konfliktsituationen und an daraus resultierenden Verhaltensentwürfen beteiligt (Kerns et al., 2004). Die frontale Aktivität könnte an der Planung von adäquaten

Konsequenzen auf den von außen erzeugten allodynen Schmerz beteiligt sein, und zwar um so mehr je stärker sich die Schmerzintensität darstellt.

Die Mittelwerte der individuellen Bewertung der beiden Reize (Extern und Intern) in den beiden experimentellen Bedingungen unterschieden sich –anders als erwartet- nicht in ihrer Schmerzintensität. A priori hätte man erwartet, dass externe Reize als schmerzhafter empfunden werden als selbst generierte Reize. Der Unterschied in dem Aktivierungsmuster entspricht also nicht dem Unterschied in der empfundenen Schmerzintensität zwischen beiden experimentellen Bedingungen, sondern muss anderen kognitiven Einflüssen entsprechen (Kontrollierbarkeit, Gewissheit über den Zeitpunkt des Reizbeginns).

Der cerebelläre Vermis zeigte einen stärkeren Aktivitätsanstieg bei fremd erzeugten Stimuli, im Gegensatz zu posterioren Anteilen des Lobulus VI, die keinen Unterschied zwischen unseren beiden Bedingungen zeigten und nur in der Konjunktionsanalyse signifikant aktiviert waren. Der Vermis war sowohl bei tonischem (Wiech et al., 2005) als auch bei phasischem (Ploghaus et al., 1999; Bantick et al., 2002) Schmerz aktiviert und unterlag auch einer kognitiven Modulation. Einige der cerebellären Areale im Vermis scheinen für Schmerzintensität zu kodieren (Helmchen et al., 2003). Diese Aktivierung scheint bei externen Schmerzstimuli auf gesunder Haut stärker zu sein als bei fremd zugeführten Schmerzreizen (Helmchen et al., 2004). Weitere Grundlage der cerebellären vermalen Aktivierungen könnte ihr Einfluss auf antinozizeptive Mechanismen im Hirnstamm sein (Helmchen et al., 2004; Saab und Willis, 2002).

4.6.2 Selbst zugeführte Reize

Selbst zugeführte Schmerzreize zeigten eine bilaterale Aktivierung der posterioren Inselrinde (pIC). Der pIC kodiert thermische Diskriminierung (Craig et al., 2000). Die Signale gelangen über den Tractus Spinothalamicus und den Thalamus zur pIC (Craig et al., 2000). Funktionelle Bildgebungsstudien haben gezeigt, dass die hintere Inselrinde sowohl durch Schmerz und Temperatur, als auch durch andere interozeptive Modalitäten aktiviert wird (Craig 2003a; Craig 2003b). Interozeption und Homeostase sind eng mit affektiven Komponenten und Verhaltens- und Motivationsaspekten assoziiert (Craig 2003a). In dem vorliegenden Studiendesign unterschieden sich die selbst- von den fremd zugeführten Reizen zum einen durch

den Faktor Kontrollierbarkeit und zum anderen durch den Faktor Vorhersagbarkeit.

Die stärkere Aktivierung (stärkerer parametrischer Anstieg) in der pIC könnte also den empfundenen Unterschieden in der Kontrollierbarkeit der Reize entsprechen. Die empfundene Kontrollierbarkeit über einen schmerzhaften Reiz (bzw. die bloße Annahme, einen schmerzhaften Reiz kontrollieren oder beenden zu können) führt zu einer anderen neuronalen Aktivität im insulären Kortex als bei nicht-kontrollierbaren Schmerzreizen derselben Intensität (Salomons et al., 2004). Neben der Kontrollierbarkeit ist ein selbst zugeführter Stimulus im Hinblick auf den Zeitpunkt des Reizbeginns gut vorhersagbar, ganz im Gegensatz zu den fremd erzeugten Stimuli. Beide Faktoren (Vorhersagbarkeit, Kontrollierbarkeit) könnten für die stärkere Aktivität bei selbst erzeugten Reizen verantwortlich sein. Die posteriore Insel ist auch aktiviert, wenn bei der Ausführung einer Tätigkeit ein (der Tätigkeit entsprechendes) erwartetes Ergebnis eintrifft (Farrer et al. 2003). Selbst erzeugte Schmerzreize sind vorhersagbarer als fremd erzeugte. Diesbezüglich wurde gezeigt, dass die Vorhersagbarkeit eines Schmerzreizes mit einer Aktivitätssteigerung im posterioren insulären Kortex einhergeht (Carlson et al., 2006). Die pIC könnte in höher geordnete Repräsentationen des Körpers involviert sein, so dass Ihre Aktivierungen mit der Korrespondenz verschiedener Signale und mit der Sinnhaftigkeit der Konsequenzen der eigenen Tätigkeiten korrelieren (Farrer et al. 2003).

4.7 Schlussfolgerung

Mit dem Capsaicinmodell kann beim Menschen in vivo die Hirnaktivität während Hitzehyperalgesie untersucht werden, die bei Entzündungsschmerzen, aber auch chronischen, neuropathischen Schmerzsyndromen vorkommt. Areale der affektiven Schmerzwahrnehmung sind stärker aktiviert als solche mit sensorisch diskriminativer Funktion. Der fehlende Unterschied in der Schmerzwahrnehmung zwischen beiden Reizbedingungen deutet darauf hin, dass die Aktivierungsunterschiede nicht die Schmerzwahrnehmung, sondern eher kognitive Faktoren widerspiegeln, die den Reizbedingungen immanent sind (z.B. Kontrollierbarkeit oder Vorhersagbarkeit).

Während der externen Bedingung erfolgt eine Einschätzung des sensorischen Inputs und der äußeren Gegebenheiten (also in welcher Situation man sich befindet, welche Einflüsse auf den Körper einwirken). Es müssen Konsequenzen geplant werden, um diesen unphysiologischen, potentiell schädlichen Zustand zu kontrollieren. Dazu gehören Mechanismen der endogenen Schmerzkontrolle, der Modulation des endogenen Opioid-Netzwerkes und motorische, nozifensive Reaktionen (siehe Lorenz et al., 2003; Tracey et al., 2005), oder der kognitiven Kontrolle (Coping).

Während selbst zugeführter Schmerzreize fällt die Beurteilung des Reizes erst einmal in den Kontext der eigenen Handlung. Zum einen wird durch die selbständige Ausführung des Reizes ein gewisser Sollwert im Sinne der Homeostase (Craig, 2003) verändert. Der insuläre Kortex vergleicht Soll- und Istwert miteinander. Zum anderen erfolgt eine Einordnung des Reizes in Hinblick auf die eigene Erfahrung mit solchen Reizen und auf seine Sinnhaftigkeit, d.h. in wiefern der Reiz durch die eigene Handlung plausibel ist (Farrer et al., 2003). Der Kontext der selbst zugeführten Stimulation wird erlernt und verändert die Schmerzempfindung. Weitere Studien sollen nun die Gültigkeit dieser Befunde bei Patienten mit neuropathischem Schmerz überprüfen. Können Schmerzpatienten mit Hitzehyperalgesie (zentrales Schmerzsyndrom, komplexes regionales Schmerzsyndrom) durch die Selbstausslösung eines Schmerzreizes, z.B. bei einer alltäglichen Berührung den Schmerz mindern? Dies würde neue Einsichten für die Verhaltenstherapie von Schmerzpatienten ermöglichen.

5 Zusammenfassung

Die Schmerzwahrnehmung unterliegt einer enormen inter- und intraindividuellen Variabilität. Eine Reihe von vor allem kognitiven Faktoren und Mechanismen können die schmerzbezogene Hirnaktivität in erheblichem Maße beeinflussen. Es ist jedoch weitgehend unbekannt, ob und wie diese Faktoren bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen Einfluss nehmen. Eine Möglichkeit, z.B. den Einfluss der Prädiktion auf bevorstehende Schmerzreize zu untersuchen, besteht in dem Vergleich zwischen fremd- und selbst zugeführter Schmerzreizung.

Wir haben in der vorliegenden Studie mit Capsaicin experimentell eine Hitzehyperalgesie erzeugt und den Effekt fremd- und selbst zugeführter thermischer Reizung auf die Hirnaktivität in schmerzverarbeitenden Arealen untersucht und miteinander verglichen. Hitzehyperalgesie kommt beim Entzündungsschmerz und beim neuropathischen Schmerz vor. Wir überprüften in Analogie zu Efferenzkopiemodellen bei der Hitzewahrnehmung unsere Hypothesen, dass (i) selbst- im Vergleich zu fremd zugeführter Schmerzreizung (in der Hitzehyperalgesie) weniger schmerzhaft empfunden wird und (ii) sich die neuronalen schmerzbezogenen Antworten im Gehirn unterscheiden.

In der vorliegenden funktionellen Bildgebungsstudie (fMRT) wurde bei 17 männlichen Probanden mittels Capsaicin am rechten Oberschenkel ein allodynes Areal erzeugt (Hitzehyperalgesie). Auf dieser Grundlage erfuhren die Probanden thermische Schmerzreize unterschiedlicher Stimulationsintensität, die sowohl von dem Untersucher, als auch von ihnen selbst appliziert werden konnten. Die selbst erzeugten Reize waren im Gegensatz zu den fremd erzeugten kontrollierbar. Die Auswertung erfolgte parametrisch (intensitätskodierend). Um unser Studiendesign von bestimmten Einflussfaktoren (Antizipation, Motorik, Akustik, Spontanschmerz unter Capsaicin, Erwartungshaltung, Angst etc.) unabhängig zu gestalten, haben wir eine Art Basisaktivität (High-Level-Baseline) mit sogenannten „Null-Events“ eingeführt, die alle experimentellen Einflussgrößen berücksichtigte. Sie wurde von den interessierenden Differenzaktivierungen abgezogen, so dass eine Analyse der differentiellen Hirnaktivität während Capsaicin-induzierter Hitzehyperalgesie bei fremd vs. selbst zugeführter Stimulation gewährleistet war.

Der anteriore zinguläre Kortex, die anteriore Insel und das Kleinhirn zeigten eine vom Kontext der Reizapplikation (fremd- vs. selbst zugeführte) unabhängige Intensitätskodierung: die Hirnaktivität stieg mit zunehmender Reizintensität. Differentielle Aktivierungen (parametrischer Anstieg der Intensitätskennlinie als Regressor) fanden sich im anterioren zingulären und insulären Kortex, nicht jedoch in den somatosensorischen Kortizes (SI, SII). Bei fremd erzeugten Schmerzreizen fand sich eine stärkere, parametrisch modulierte Aktivierung im präfrontalen Kortex und im Kleinhirn, während für die selbst applizierten Stimuli die hintere Inselrinde ein stärkeres Antwortverhalten zeigte.

Die stärkere Aktivierung bei selbst zugeführter Hitzehyperalgesie könnte - im Einklang mit anderen Studien - mit der besseren empfundenen Kontrollierbarkeit des Reizes zu tun haben. Die stärkere Aktivierung im präfrontalen Kortex bei fremd zugeführter Hitzehyperalgesie könnte mit einer stärkeren Einbindung der endogenen Schmerzabwehr zu tun haben.

Diese Arbeit zeigt, dass auch im Zustand der Hitzehyperalgesie eine kognitive Modulation neuronaler schmerzbezogener Aktivität möglich ist. Die Kenntnis dieser Mechanismen ist Voraussetzung für eine neurobiologisch begründete Verhaltenstherapie bei chronischen Schmerzpatienten.

6 Literaturverzeichnis

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9: (4), 463-484 (2005)

Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I: Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 125: (Pt 2), 310-319 (2002)

Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP: Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology* 53: (3), 548-557 (1999a)

Baron R, Wasner G, Borgstedt R, Hastedt E, Schulte H, Binder A, Kopper F, Rowbotham M, Levine JD, Fields HL: Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia, and vasodilatation. *Neurology* 52: (5), 923-932 (1999b)

Baumann TK, Simone DA, Shain CN, LaMotte RH: Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *J Neurophysiol* 66: (1), 212-227 (1991)

Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD: Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303: (5661), 1162-1167 (2004)

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

Bingel U, Schoell E, Büchel C: Imaging pain modulation in health and disease. *Curr Opin Neurol* 20: (4), 424-431 (2007)

Bingel U, Lorenz J, Glauche V, Knab R, Glascher J, Weiller C, Buchel C: Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage* 23: (1) 224-232 (2004)

Blakemore SJ, Frith CD, Wolpert DM: Spatio-temporal prediction modulates the perception of self-produced stimuli. *J Cogn Neurosci* 11: (5), 551-559 (1999)

Blakemore SJ, Goodbody SJ, Wolpert DM: Predicting the consequences of our own actions: the role of sensorimotor context estimation. *J Neurosci* 18: (18), 7511-7518 (1998)

Blakemore SJ, Wolpert D, Frith C: Why can't you tickle yourself? *Neuroreport* 11, (11), R11-16 (2000)

Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Büchel C: Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125: (Pt 6), 1326-1336 (2002)

Buchel C, Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C: Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22: (3), 970-976 (2002)

Carlson K, Andersson J, Petrovic P, Petersson KM, Ohman A, Ingvar M: Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain. *Neuroimage* 32: (4), 1804-1814 (2006)

Casey KL, Morrow TJ, Lorenz J, Minoshima S: Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 85: (2), 951-959 (2001)

Caterina MJ, Julius D: The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci* 24: 487-517 (2001)

Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D: Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288: (5464), 306-313 (2000)

Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D: A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 398: (6726), 436-441 (1999)

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389: (6653), 816-824 (1997)

Coghill RC, Gilron I, Iadarola MJ: Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol*, 85: (6), 2602-2612 (2001)

Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM: Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 3: (2) 184-190 (2000)

Craig AD: Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*, 13: (4), 500-505 (2003a)

Craig AD: Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26: 1-30 (2003b)

Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A, Sheardown SA: Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 405: (6783), 183-187 (2000)

Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D: Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 129: (Pt 4), 963-976 (2006)

Farrer C, Franck N, Georgieff N, Frith CD, Decety J, Jeannerod M: Modulating the experience of agency: a positron emission tomography study. *Neuroimage* 18: (2), 324-333 (2003)

Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ: Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 3: 165-189 (1995a)

Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R: Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 2: (1), 45-53 (1995b)

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KP, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach: *Hum Brain Mapp* 2: 189-210 (1995c)

Friston KJ, Jezzard P, Turner R. The analysis of functional MRI time-series. *Hum Brain Mapp* 2: 69-78 (1994)

Friston KJ, Penny WD, Glaser DE: Conjunction revisited. *Neuroimage* 25: (3), 661-667 (2005)

Frot M, Magnin M, Mauguier F, Garcia-Larrea L: Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex* 17: (3), 610-620 (2006)

Gusnard DA, Raichle ME: Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2: (10), 685-694 (2001)

Helmchen C, Mohr C, Erdmann C, Binkofski F, Büchel C: Neural activity related to self- versus externally generated painful stimuli reveals distinct differences in the lateral pain system in a parametric fMRI study. *Hum Brain Mapp* 27: (9), 755-765 (2006)

Helmchen C, Mohr C, Erdmann C, Binkofski F: Cerebellar neural responses related to actively and passively applied noxious thermal stimulation in human subjects: a parametric fMRI study. *Neurosci Lett* 361: (1-3), 237-240 (2004)

Helmchen C, Mohr C, Erdmann C, Petersen D, Nitschke MF: Differential cerebellar activation related to perceived pain intensity during noxious thermal stimulation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 335: (3), 202-206 (2003)

Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC: Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 86: (1), 402-411 (2001)

Hsieh JC, Ståhle-Bäckdahl M, Hägermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M: Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 64: (2), 303-314 (1996)

Hsieh JC, Stone-Elander S, Ingvar M: Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 262: (1), 61-64 (1999)

Hughes A, Macleod A, Growcott J, Thomas I: Assessment of the reproducibility of intradermal administration of capsaicin as a model for inducing human pain. *Pain* 99: (1-2), 323-331 (2002)

Iadarola MJ, Berman KF, Zeffiro TA, Byas-Smith MG, Gracely RH, Max MB, Bennett GJ: Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain* 121: (Pt 5), 931-947 (1998)

Kalisch R, Wiech K, Critchley HD, Dolan RJ: Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material. *Neuroimage* 30: (4), 1458-1466 (2006)

Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS: Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303: (5660), 1023-1026 (2004)

- Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker HO: Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain* 117: (Pt 2), 385-396 (1994)
- Klede M, Handwerker HO, Schmelz M: Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. *J Neurophysiol* 90: (1), 353-359 (2003)
- Koltzenburg M, Lundberg LER, Torebjörk HE: Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 51 (2): 207-219 (1992)
- Koltzenburg M, Torebjörk HE, Wahren LK: Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 117: (Pt 3), 579-591 (1994)
- Koltzenburg M: Neural mechanisms of cutaneous nociceptive pain. *Clin J Pain* 16: (3 Suppl), 131-138 (2000)
- Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, Kaptchuk TJ: Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 26: (2), 381-388 (2006)
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, et al.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 (12): 5675-5679 (1992)
- LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF: Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 66: (1), 190-211 (1991)
- Lewis T: Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic fibers. *Clin Science* 2: 373-423 (1935)

Lorenz J, Cross DJ, Minoshirna S, Morrow TJ, Paulson PE, Casey KL: A Unique Representation of Heat Allodynia in the Human Brain. *Neuron* 35: (2), 383-393 (2002)

Lorenz J, Minoshima S, Casey KL: Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126: (Pt 5), 1079-91. (2003)

Magerl W, Fuchs PN, Meyer RA, Treede RD: Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. *Brain* 124: (Pt 9), 1754-1764 (2001)

Maier SF, Watkins LR: Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 105: (1), 83-107 (1998)

Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F: Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrom. *Neurology* 63: (4), 693-701 (2004a)

Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO: Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 114: (1-2), 93-103 (2005)

Maihöfner C, Handwerker HO, Birklein F: Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 63: (4), 693-701 (2006)

Maihöfner C, Handwerker HO: Differential coding of hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. *Neuroimage* 28: (4), 996-1006 (2005)

Maihöfner C, Schmelz M, Forster C, Neundörfer B, Handwerker HO: Neural activation during experimental allodynia: a functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurosci* 19: (12), 3211-3218 (2004b)

Mineka S, Hendersen RW: Controllability and predictability in acquired motivation. *Annu Rev Psychol* 36: 495-529 (1985)

Mohr C, Binkofski F, Erdmann C, Büchel C, Helmchen C: The anterior cingulate cortex contains distinct areas dissociating external from self-administered painful stimulation: a parametric fMRI study. *Pain* 114: (3), 347-357 (2005)

Mohr C, Leyendecker S, Helmchen C: Dissociable neural activity to self- vs. externally administered thermal hyperalgesia: a parametric fMRI study. *Eur J Neurosci* 27: (3), 739-749 (2008)

Nichols T, Hayasaka S: Controlling the family wise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Stat Methods Med Res* 12: (5), 419-446 (2003)

Ochoa JL, Yarnitsky D: Mechanical hyperalgesias in neuropathic pain patients: dynamic and static subtypes. *Ann Neurol* 33: (5), 465-472 (1993)

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 87: (24), 9868-9872 (1990)

Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguière F: Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb. Cortex* 12: (4): 376-385 (2002)

Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M: Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 46: (6), 957-969 (2005)

Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, Petersson KM, Hansson P: A Pet activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 83: (3), 459-470 (1999)

- Peyron R, Frot M, Schneider F, Garcia-Larrea L, Mertens P, Barral FG, Sindou M, Laurent B, Mauguière F: Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage* 17: (3), 1336-1346 (2002)
- Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, Froment JC, Mauguière F, Michel D, Laurent B: Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain* 121: (Pt 2), 345-356 (1998)
- Peyron R, Schneider F, Faillenot I, Convers P, Barral FG, Garcia-Larrea L, Laurent B: An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology* 63: (10), 1838-1846 (2004)
- Phan KL, Wagner T, Taylor SF, Liberzon I: Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16: (2), 331-348 (2002)
- Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D: Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci* 7: (5), 197-200 (2003)
- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN: Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284: (5422), 1979-1981 (1999)
- Posner MI, Dehaene S: Attentional Networks. *Trends Neurosci* 17: (2), 75-79 (1994)
- Price CJ, Friston KJ: Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *Neuroimage* 5: (4 Pt 1), 261-270 (1997)
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277: (5328), 968-71 (1997)

Ringkamp M, Peng YB, Wu G, Hartke TV, Campbell JN, Meyer RA: Capsaicin responses in heat-sensitive and heat-insensitive A-fiber nociceptors. *J Neurosci* 21: (12), 4460-4468 (2001)

Saab CY, Willis WD: Cerebellar stimulation modulates the intensity of a visceral nociceptive reflex in the rat. *Exp Brain Res* 146: (1), 117-121 (2002)

Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Davidson RJ: Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J. Neurosci* 24: (32), 7199-7203 (2004)

Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Shackman AJ, Davidson RJ: Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 19: (6), 993-1003 (2007)

Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, Konishi J, Shibasaki H: Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 20: (19), 7438-7445 (2000)

Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker HO: Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 15: (1 Pt 1), 333-341 (1995)

Schreckenberger M, Siessmeier T, Viertmann A, Landvogt C, Buchholz HG, Rolke R, Treede RD, Bartenstein P, Birklein F: The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular cortex. *Neurology* 64: (7), 1175-1183 (2005)

Schweinhardt P, Glynn C, Brooks J, McQuay H, Jack T, Chessell I, Bountra C, Tracey I: An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *Neuroimage* 32: (1), 256-265 (2006a)

Schweinhardt P, Lee M, Tracey I: Imaging pain in patients: is it meaningful? *Curr Opin Neurol* 19: (4), 392-400 (2006b)

Seminowicz DA, Davis KD: Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 120: (3), 297-306 (2006)

Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH: Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain* 38: (1), 99-107 (1989)

Simone DA, Ochoa J: Early and late effects of prolonged topical capsaicin on cutaneous sensibility and neurogenic vasodilatation in humans. *Pain* 47: (3), 285-294 (1991)

Simpson JR Jr, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME: Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: (2), 683-687 (2001a)

Simpson JR Jr., Drevets WC, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME: Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: (2), 688-693 (2001b)

Sperry RW: Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol* 43: (6), 482-489 (1950)

Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Baltissen R, Schnitzler A: Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 86: (3), 1499-1503 (2001)

Tolle TR, 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: (1), 40-47 (1999)

Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21: (3), 531-543 (1998)

- Tominaga M, Wada M, Masu M: Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: (12), 6951-6956 (2001)
- Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH: Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 448: 765-780 (1992)
- Tracey I: Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 15: (4), 478-487 (2005)
- Wiech K, Seymour B, Kalisch R, Stephan KE, Koltzenburg M, Driver J, Dolan RJ: Modulation of pain processing in hyperalgesia by cognitive demand. *Neuroimage* 27: (1), 59-69 (2005)
- Wiech K, Kalisch R, Weiskopf N, Pleger B, Stephan KE, Dolan RJ: Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *J Neurosci* 26: (44) 11501-11509 (2006)
- Wilkinson D, Halligan P: The relevance of behavioural measures for functional-imaging studies of cognition. *Nat Rev Neurosci* 5: (1), 67-73 (2004)
- Witting N, Kupers RC, Svensson P, Arendt-Nielsen L, Gjedde A, Jensen TS: Experimental brush-evoked allodynia activates posterior parietal cortex. *Neurology* 57: (10), 1817-1824 (2001)
- Witting N, Kupers RC, Svensson P, Jensen TS: A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 120: (1-2), 145-154 (2005)
- Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* , 353: (9168), 1959-64 (1999)
- Worsley KJ, Friston KJ: Analysis of fMRI time-series revisited--again. *Neuroimage* 2: (3), 173-181 (1995)

Zambreanu L, Wise RG, Brooks JC, Iannetti GD, Tracey I: A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain* 114: (3), 397-407 (2005)

Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD: Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 122: (Pt 12), 2245-2257 (1999)

7 Anhang

Nr.	Bedingung	Latenz	Temperatur	Onset
1	Extern	4 sec	40 °C	7
2	Extern	0 sec	37 °C	16
3	Intern	-	43 °C	25
4	Extern	2 sec	30 °C	34
5	Extern	2 sec	37 °C	43
6	Intern	-	30 °C	52
7	Intern	-	40 °C	61
8	Extern	0 sec	43 °C	70
9	Extern	4 sec	30 °C	79
10	Intern	-	43 °C	88
11	Intern	-	37 °C	97
12	Intern	-	40 °C	106
13	Extern	4 sec	37 °C	115
14	Intern	-	43 °C	124
15	Intern	-	30 °C	133
16	Intern	-	40 °C	142
17	Extern	4 sec	43 °C	151
18	Extern	2 sec	40 °C	160
19	Extern	0 sec	30 °C	169
20	Intern	-	37 °C	178
21	Extern	0 sec	40 °C	187
22	Intern	-	30 °C	196
23	Extern	2 sec	43 °C	205
24	Intern	-	37 °C	214
25	Extern	4 sec	40 °C	223
26	Extern	0 sec	37 °C	232
27	Intern	-	43 °C	241
28	Extern	2 sec	30 °C	250
29	Extern	2 sec	37 °C	259
30	Intern	-	30 °C	268
31	Intern	-	40 °C	277
32	Extern	0 sec	43 °C	286
33	Extern	4 sec	30 °C	295
34	Intern	-	43 °C	304
35	Intern	-	37 °C	313
36	Intern	-	40 °C	322
37	Extern	4 sec	37 °C	331
38	Intern	-	43 °C	340
39	Intern	-	30 °C	349
40	Intern	-	40 °C	358
41	Extern	4 sec	43 °C	367
42	Extern	2 sec	40 °C	376
43	Extern	0 sec	30 °C	385
44	Intern	-	37 °C	394
45	Extern	0 sec	40 °C	403
46	Intern	-	30 °C	412
47	Extern	2 sec	43 °C	421
48	Intern	-	37 °C	430

Tabelle 8: Versuchsablauf

Dargestellt ist die Reizabfolge des Experimentes. Es wurden 48 Stimuli präsentiert. Jedem Stimulus wird eine der beiden Bedingungen, eine Stimulationstemperatur sowie ein onset bezogen auf die MRT-Sequenz zugeordnet. Bei der externen Bedingung wird zusätzlich noch angegeben, mit welcher Latenz der Stimulus auf die akustische Ansage erfolgte.

- induktive Statistik: Tabellarische Übersicht (II) -

Proband	Extern 40 °C Vs Extern 37 °C	Extern 43 °C Vs Extern 40 °C	Extern 43 °C Vs Extern 37 °C	Intern 40 °C Vs Intern 37 °C	Intern 43 °C Vs Intern 40 °C	Intern 43 °C Vs Intern 37 °C
01	0,038	0,034	0,024	0,023	0,038	0,024
03	0,102	0,046	0,083	0,102	0,157	0,041
04	0,059	0,059	0,041	0,034	0,059	0,039
05	0,059	0,317	0,038	0,063	0,257	0,026
06	0,063	0,024	0,024	0,038	0,023	0,020
08	0,564	0,034	0,024	0,180	0,038	0,039
10	0,046	0,034	0,039	0,020	0,180	0,023
11	0,038	0,038	0,026	0,038	0,025	0,026
12	0,129	0,034	0,041	0,059	0,059	0,026
13	0,102	0,046	0,023	0,025	0,059	0,023
15	0,025	0,034	0,026	0,026	0,257	0,026
16	0,414	0,083	0,059	0,025	0,038	0,024
17	0,046	0,034	0,020	0,059	0,024	0,038
18	0,034	0,020	0,026	0,014	0,038	0,026
19	0,109	0,063	0,039	0,257	0,039	0,039
20	0,020	0,025	0,014	0,014	0,038	0,026
22	0,034	0,066	0,026	0,023	0,063	0,026
Gruppe	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabelle 9: Signifikanzen der Stimulusintensitäten in einer Bedingung

Dargestellt ist das 2-seitige Signifikanzniveau des statistischen Tests (Wilcoxon). Statistisch signifikante Unterschiede ($p > 0,05$) sind fett markiert. Für die Bedingung Extern sind 35 von 51 Reizvergleichen, für die Bedingung Intern 36 von 51 Reizvergleichen signifikant unterschiedlich. Die Bewertung von 43°C-Reizen im Vergleich zu 37°C-Reizen ist in 32 von 34 Fällen signifikant unterschiedlich. Der Vergleich eines 40°C-Reizes mit einem 37°C- oder 43°C-Reiz fällt in 39 von 68 Fällen unterschiedlich aus.

- induktive Statistik: Tabellarische Übersicht (III) -

Proband	Extern 37a Vs Extern 37b	Extern 40a Vs Extern 40b	Extern 43a Vs Extern 43b	Intern 37a Vs Intern 37b	Intern 40a Vs Intern 40b	Intern 43a Vs Intern 43b
01	0,157	0,317	0,317	0,317	0,180	0,157
03	0,317	1,000	x	0,655	x	1,000
04	0,157	0,317	1,000	0,317	0,317	0,317
05	0,157	0,564	0,102	1,000	0,317	0,102
06	1,000	1,000	0,317	0,317	0,564	0,317
08	0,317	1,000	0,157	0,317	0,317	0,317
10	0,317	0,317	0,317	1,000	0,317	1,000
11	0,317	1,000	0,317	1,000	0,157	0,317
12	0,317	1,000	0,157	0,317	0,157	0,317
13	0,157	1,000	1,000	0,157	0,083	1,000
15	0,157	0,317	0,317	1,000	0,102	0,564
16	0,317	0,180	0,157	0,083	0,157	0,180
17	0,157	0,317	0,564	1,000	0,157	0,317
18	0,157	0,157	0,317	0,157	0,157	0,564
19	0,317	0,102	0,317	0,317	0,180	0,317
20	1,000	0,317	1,000	1,000	1,000	0,157
22	0,157	0,414	0,317	0,157	1,000	1,000

Tabelle 10: Signifikanzen der Reize 1. vs 2. Experimenthälfte

Dargestellt ist das 2-seitige Signifikanzniveau des statistischen Tests (Wilcoxon). Die Suffixe a und b in der Tabelle bedeuten jeweils Hälfte 1 und Hälfte 2 des Experimentes. Es existieren keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) für jede Bedingung und jede Temperatur zwischen erster und zweiter Hälfte des Experimentes. Bei Proband 03 konnte für zwei Bedingungen (Extern 43 und Intern 40) kein zweiseitiges Signifikanzniveau berechnet werden, da in der zweiten Experimenthälfte aus technischen Gründen nicht mehr genug Reize dargeboten wurden.

Region	R / L	x	y	z	T-score
Nucleus Caudatus	R	18	2	18	13.92
Nucleus Caudatus	L	-18	-4	18	12.02
Pallidum	L	-20	-6	-2	9.96
Supplementär motorisches Areal	R	10	-8	60	9.68
Supplementär motorisches Areal	R	24	12	62	9.51
Primärer Motorkortex	R	32	-12	62	10.29
Primärer Motorkortex	R	44	6	52	9.35
SI	R	44	-24	50	13.56
SI	R	36	-32	60	10.95
SI	R	34	-32	52	10.69
Cerebellum (Crus III)	L	-16	-52	-26	11.70
Vermis	L	-2	-64	-20	8.90
Vermis	R/L	0	-52	-6	9.33

Tabelle 11: Ergebnisse der Bewertungsphase

In der Tabelle sind die Hirnareale aufgeführt, die während der Bewertungsphase aktiviert sind. X, Y, Z geben die Koordinaten und T die Signifikanz (FWE korrigiert < 0,05) des lokalen Maximums an.

R = Rechtshirig, L = Linkshirig, SI = primärer somatosensorischer Kortex

Versuchsprotokoll 1

Name/Proband:

Nr.	Bedingung	Latenz	Reizstärke	Rating
1	Ext 01	4	40,0 °C	
2	Ext 02	0	37,0 °C	
3	Int 01		43,0 °C	
4	Ext 03	2	30,0 °C	
5	Ext 04	2	37,0 °C	
6	Int 02		30,0 °C	
7	Int 03		40,0 °C	
8	Ext 05	0	43,0 °C	
9	Ext 06	4	30,0 °C	
10	Int 04		43,0 °C	
11	Int 05		37,0 °C	
12	Int 06		40,0 °C	
13	Ext 07	4	37,0 °C	
14	Int 07		43,0 °C	
15	Int 08		30,0 °C	
16	Int 09		40,0 °C	
17	Ext 08	4	43,0 °C	
18	Ext 09	2	40,0 °C	
19	Ext 10	0	30,0 °C	
20	Int 10		37,0 °C	
21	Ext 11	0	40,0 °C	
22	Int 11		30,0 °C	
23	Ext 12	2	43,0 °C	
24	Int 12		37,0 °C	

Dargestellt das Versuchsprotokoll für die ersten 24 Reize (Seite 1). Für die Reize 25-48 (Seite 2) entsprechend der Reizabfolge. Das Versuchsprotokoll wurde in dieser Form außen am Magnetresonanztomographen befestigt, so dass der Untersucher während des Experimentes die psychophysischen Daten erheben konnte („Online-Rating“, siehe **Kapitel 2.3.5.3** Bewertung der Reize)

Versuchprotokoll 2**Datum:****Proband:****Geburtsdatum:****T-Baseline:****HPT-normal:****HPT-Capsaicin:****VAS vorher:****VAS nachher:****Fingerskala nachher:****Fingerskala nachher:****Bemerkungen:**

Dargestellt ist das Protokoll über weitere erhobene Daten. Die Temperaturschwellen wurden während des Vorversuches erhoben, alle weiteren Parameter am Versuchstag.

8 Danksagung

Zuallererst möchte ich ganz besonders meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Helmchen dafür danken, dass er mich mit der Bearbeitung des Themas betraut und den gesamten Zeitraum exzellent betreut hat. Ich konnte mich jederzeit an ihn wenden, er hatte stets kurzfristig freie Zeit für meine Anliegen.

Der Klinik für Neurologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Detlef Kömpf gilt mein besonderer Dank für die Nutzung der Räumlichkeiten samt ihrer gesamten Ausstattung in der Neurologischen Poliklinik.

Unter allen weiteren Mitarbeitern der Klinik für Neurologie möchte ich ganz besonders Dr. med. Christian Mohr hervorheben, welcher mir die ganze Zeit über mit seiner Erfahrung auf dem Gebiet der funktionellen Bildgebung beratend zur Seite stand. Ferner möchte ich Thomas Piskol und Dr. Andreas Sprenger nennen, die mir zu jedem Zeitpunkt bei technischen Problemen oder statistischen Fragen unmittelbar helfen konnten. Ich danke weiterhin Christian Erdmann, der die Messungen fantastisch betreut hat und sämtliche Messtermine zu jedweder „Unzeit“ über sich hat ergehen lassen. In diesem Zusammenhang möchte ich dem Institut für Neuroradiologie für die Nutzung des MRTs und der dazugehörigen Räumlichkeiten danken.

Aus meinem privaten Umfeld möchte ich Eva Berkemeier danken, dafür dass sie mir während des Medizinstudiums die gesamte Zeit über mit Rat und Tat zur Seite stand, alle Höhen und Tiefen mitbekommen, meine Launen mitgemacht und zu jeder Zeit ihr Vertrauen in mich gesetzt hat. Weiterhin gebührt meinen Eltern besonderer Dank, für alle Unterstützung, die ich in meinem Leben erfahren habe bis hin zur Ermöglichung des Medizinstudiums und der damit verbundenen Anfertigung einer Doktorarbeit.

Zu guter Letzt danke ich meiner Lebensgefährtin Edina Haupt dafür, dass es sie gibt, dass sie zusammen mit mir in die Zukunft schaut und mit mir gemeinsame Pläne hat, und mich bei der Anfertigung und Fertigstellung dieser Dissertation bei einem wichtigen Schritt in meinem Leben begleitet.

9 Lebenslauf

Zur Person



Sebastian Leyendecker
geboren am 12.04.1981
in Hagen in Westfalen

Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Ledig
Konfession: Evangelisch

Curriculum Vitae

- | | |
|----------------------------|---|
| Seit 01.07.2008: | Assistent der Neurologischen Klinik des UK S-H Campus Lübeck |
| 06.05.2008: | 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| August 2006 – Juli 2007: | Student im praktischen Jahr |
| - 02.04.2007 – 22.07.2007: | Klinik für Chirurgie des UK S-H Campus Lübeck |
| - 11.12.2006 – 01.04.2007: | Klinik für Neurologie des Medizinischen Zentrums Itzehoe |
| - 21.08.2006 – 10.12.2006: | Innere Krankenhausabteilung der Rheumaklinik Bad Bramstedt |
| 2005 – 2007: | Experimente, Auswertung, Publikationen zur Dissertationsschrift |
| September 2005: | Teilnahme am Kurs „SPM 2005 – 8. Kurs zur funktionellen Bildgebung (Intensiv), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Systemische Neurowissenschaften |
| September 2003: | 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| Oktober 2001: | Immatrikulation an der Universität zu Lübeck |
| Juli 2000: | Erlangen der allgemeinen Hochschulreife |
| August 1991 – Juni 2000: | Schüler des Albrecht-Dürer-Gymnasium Hagen |

10 Eigene Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit sind veröffentlicht worden:

Publikationen:

- 1) Mohr C, Leyendecker S, Helmchen C: Dissociable neuronal activity to self vs externally administered heat allodynia: a parametric fMRI study, Eur J Neurosci 27(3):739-49 (2008)
- 2) Mohr C, Leyendecker S, Mangels I, Machner B, Sander T, Helmchen C: Central representation of cold-evoked pain relief in capsaicin induced pain: an event-related fMRI study, Pain 139 (2): 416-30 (2008)

Kongressbeiträge (Abstracts):

- 1) Leyendecker S, Mohr C, Erdmann C, Helmchen C: Neural responses during self- and externally administered allodynia and hyperalgesia. (Der Schmerz, Band 20 (Supp. 1) S 86)
- 2) Leyendecker S, Mohr C, Helmchen C: differentielle neuronale Aktivität bei selbst vs. fremd zugeführter Allodynie: eine parametrische fMRT-Studie. (Klinische Neurophysiologie, 38 (1), S 59)
- 3) Leyendecker S, Mohr C, Helmchen C: Dissociable neural activity to self- vs externally administered heat allodynia: a parametric fMRI study. (Journal of Neurology, Volume 254 (Supp.3), S 38)
- 4) Leyendecker S, Mohr C, Helmchen C: Cognitive modulation of neural responses during self- and externally administered thermal allodynia and hyperalgesia. (Aktuelle Neurologie, Band 33 (Supp.1), S 19)
- 5) S. Leyendecker, C. Mohr, C. Erdmann, D. Petersen, C. Helmchen: Mechanismen der Schmerzlinderung: Der Präfrontale Kortex unterscheidet zwischen empfundener und ausgeführter Schmerzkontrolle bei der Hitzehyperalgesie (Klinische Neurophysiologie, Band 46 (1), S 54)
- 6) S. Leyendecker, C. Mohr, C. Erdmann, D. Petersen, C. Helmchen: Mechanismen der Schmerzlinderung: Der präfrontale Kortex unterscheidet während der Schmerzlinderung zwischen empfundener und ausgeführter Schmerzkontrolle bei der Hitzehyperalgesie (Kongress Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2009, als Vortrag angenommen)