

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. ULRICH BOGDAHN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Hirnvolumetrische und Hirnmorphologische Veränderungen bei
Patienten mit chronischen Schmerzen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stefanie Maria Hierlmeier

2012

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. ULRICH BOGDAHN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Hirnvolumetrische und Hirnmorphologische Veränderungen bei
Patienten mit chronischen Schmerzen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Stefanie Maria Hierlmeier

2012

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ulrich Bogdhan
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Peter Eichhammer
Tag der mündlichen Prüfung:	10. Juni 2013

Inhalt

1. Einleitung	7
1.1 Chronische Schmerzen – Klassifikation, Prävalenzen	8
1.2 Funktionelle somatische Schmerzsyndrome	9
1.2.1 Chronischer Spannungskopfschmerz.....	12
1.2.2 Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz (Atypischer Gesichtsschmerz)	13
1.2.3 Fibromyalgie.....	14
1.3 Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes	17
1.3.1 Anatomie des nozizeptiven Systems.....	17
1.4 Bildgebung des ZNS bei chronischen Schmerzpatienten	19
1.4.1 Funktionelle Bildgebung	20
1.4.2 Volumetrische und morphometrische Verfahren.....	22
1.5 Neuronale Plastizität und Bildgebung	24
1.6 Zusammenfassung und Motivation	26
2. Material und Methoden	27
2.1 Patienten	27
2.1.1 Chronischer Spannungskopfschmerz.....	28
2.1.2 Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz	29
2.1.3 Fibromyalgie.....	30
2.2 Datenerhebungen	31
2.2.1 Schmerzempfindung	31
2.2.2 Depressionsskala	31
2.2.3 MRT.....	31
2.3 Datenanalyse	32
2.3.1 Hirnvolumetrie.....	32
2.3.2 Korrelationsanalysen	33
2.3.3 Hirnmorphometrie	35
3. Ergebnisse	39
3.1 Patienten	39
3.2 Hirnvolumetrie	39
3.2.1 Chronischer Spannungskopfschmerz.....	39
3.2.2 Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz	40
3.2.3 Fibromyalgie.....	40
3.3 Korrelationsanalysen	41
3.3.1 Korrelationsanalyse zwischen GMF und dem Alter	42
3.3.2 Korrelationsanalyse zwischen BPF und Alter.....	43
3.4 Hirnmorphometrie	44
3.4.1 Gruppenvergleich Gesichtsschmerzpatienten vs. Kontrollen (ANCOVA mit Alter als störende Variable)	44
4. Diskussion	49
4.1 Hirnvolumetrie	49
4.2 Regionale Hirnmorphometrie	53
4.2.1 Graue Substanz.....	53
4.2.2 Weiße Substanz.....	59
5. Zusammenfassung und Ausblick	61
6. Literatur	63
7. Abkürzungsverzeichnis	75

<i>8. Abbildungsverzeichnis.....</i>	<i>76</i>
<i>9. Tabellenverzeichnis</i>	<i>77</i>
<i>10. Anhangsverzeichnis.....</i>	<i>78</i>
<i>11. Danksagung.....</i>	<i>83</i>

1. Einleitung

Chronische Schmerzen gehören zu den häufigsten Beschwerden in der Bevölkerung und verursachen beträchtliche individuelle und volkswirtschaftliche Kosten. Die Prävalenz chronischer Schmerzen wird in den westlichen Ländern auf ca. 20% geschätzt (Sjogren et al., 2009; Blyth et al., 2001). Trotz dieser hohen Prävalenz sind die zugrunde liegenden Pathomechanismen, die zu einer Chronifizierung von Schmerzen führen, insgesamt noch schlecht verstanden.

Schmerz wird heutzutage als ein multidimensionales Geschehen verstanden, das eine kognitive, eine affektiv-motivationale und eine sensorisch-diskriminative Komponente umfasst (Bingel, 2010). Dabei resultiert die Schmerzwahrnehmung und das individuelle Schmerzerleben aus einem Wechselspiel zwischen peripheren (z.B. der Aktivierung von Nozizeptoren) und zentralen Einflüssen (z.B. Stress, Aufmerksamkeit und Erwartung) (Bingel, 2010).

In den letzten zwei Jahrzehnten konnten, insbesondere dank bildgebender Methoden (PET, fMRT), fundierte Kenntnisse über die Funktionsweise des Gehirns bei der Auseinandersetzung mit Schmerzreizen gewonnen werden. Dies gilt insbesondere für experimentelle Schmerzen, als eine besondere Art des Akutschmerzes. Im Vergleich dazu ist unser Wissen über die Funktionsweise des Gehirns bei chronischen Schmerzen sehr limitiert. Es wird jedoch zunehmend klar, dass das Gehirn bei der Entstehung chronischer Schmerzen keine rein rezeptive Rolle spielt, sondern dass eine gewisse Eigendynamik bzw. eine vorbestehende Vulnerabilität, dem Chronifizierungsprozess Vorschub leistet. Darüber hinaus konnte mit Hilfe von strukturellen Untersuchungsmethoden, z.B. der voxel- basierten Morphometrie (VBM), in den letzten Jahren gezeigt werden, dass chronische Schmerzsyndrome mit einer Veränderung der Dichte und/oder des Volumens von Strukturen innerhalb des Schmerzsystems, z.B. im Cingulum und in der Inselregion einhergehen. Dies hat unser Verständnis der Pathophysiologie von chronischen Schmerzen nachhaltig beeinflusst.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit hirn-volumetrischen und hirn-morphometrischen Untersuchungen von Patienten mit chronischen Schmerzen. Ziel der Arbeit ist es dabei, klinisch gut charakterisierte Patientengruppen, Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen, mit anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzen bzw. mit „chronic widespread pain“ (im Rahmen eines Fibromyalgiesyndrom) mit Hilfe der unten ausführlich beschriebenen Methoden auf

morphologische Veränderungen des zerebralen schmerzverarbeitenden Systems zu untersuchen.

1.1 Chronische Schmerzen – Klassifikation, Prävalenzen

Chronische Schmerzsyndrome sind mit ca. 20% in den westlichen Ländern häufig (Sjogren et al., 2009; Blyth et al., 2001) und verursachen jährlich beträchtliche individuelle und volkswirtschaftliche Kosten. In verschiedenen Studien gaben 80-95% der Bevölkerung an, mindestens einmal pro Woche an körperlichen Symptomen wie Schmerzen oder Müdigkeit zu leiden (Hessel et al., 2002; Häuser et al., 2004b). Im Jahre 1994 wurde in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe durch den Giessener Beschwerdebogen festgestellt, dass Personen im Alter von 18-60 Jahren in 67,4% Beeinträchtigungen durch Kopfschmerzen, 61,9% durch Rückenschmerzen sowie 57,2% durch Nackenschmerzen angeben (Schuhmacher et al., 1999; Häuser et al., 2004b).

Bezüglich der Ätiologie und Pathogenese unterscheidet man nozizeptive, neuropathische, funktionelle und somatoforme Schmerzsyndrome. Während für die nozizeptiven und neuropathischen ein mehr oder weniger klar umschriebenes Krankheitskonzept existiert, nämlich Schmerzen durch die Schädigung bestimmter Gewebetypen, ist diese Zuordnung bei den funktionellen und somatoformen Schmerzsyndromen ungleich schwieriger.

Unter nozizeptiven Schmerzen versteht man Schmerzen, die durch die Weiterleitung von Nozizeptoren detektierter tatsächlich oder potenziell gewebsschädigender Reize, wie z.B. Hitze, Entzündungsmediatoren, etc. entstehen (Baumgärtner, 2010). Neuropathische Schmerzsyndrome auf der anderen Seite bezeichnen Schmerzstörungen, die auf einer Irritation oder Schädigung peripherer Nerven oder zentralnervöser Strukturen ohne Beteiligung von Nozizeptoren beruhen (http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_063.pdf).

Funktionelle somatische Schmerzsyndrome werden durch einen typischen klinischen Komplex körperlicher Symptome, einer Mindestzeitdauer und dem Fehlen erklärender struktureller Schädigungen definiert (Mayou et al., 2002; Häuser et al., 2004b). Sie sind mit einem subjektiven Leidensgefühl und Beeinträchtigungen des Alltags verbunden (Häuser et al., 2004b). Die Definition der funktionellen somatischen Syndrome erfolgt durch die einzelnen Fachgesellschaften anhand von den, ihrem Fachgebiet zugeordneten, Symptomen. Zu den chronischen funktionellen Schmerzsyndromen zählen unter anderen die in dieser Arbeit behandelten

Schmerzsyndrome: der Spannungskopfschmerz, der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz und das Fibromyalgiesyndrom (Häuser et al., 2004b, siehe auch 1.2).

In der Psychiatrie, Psychosomatik und klinischen Psychologie wird für medizinisch unklare körperliche Symptome häufig der Überbegriff „somatoforme Störung“ verwendet. Nach den ICD- 10- Kriterien (<http://www.dimdi.de/static.de>) werden somatoforme Störungen in der Gruppe F 45 zusammengefasst. Das Charakteristikum von somatoformen Störungen, darunter auch die anhaltende somatoforme Schmerzstörungen mit dem Leitsymptom „Schmerz“, ist die wiederholte Darbietung körperlicher Symptome in Verbindung mit hartnäckigen Forderungen nach medizinischen Untersuchungen trotz wiederholter negativer Ergebnisse und Versicherung der Ärzte, dass die Symptome nicht körperlich begründbar sind (dysfunktionelles Krankheitsverhalten). Wenn somatische Störungen vorhanden sind, erklären sie nicht die Art und das Ausmaß der Symptome, das Leiden und die innerliche Beteiligung des Patienten (Diskrepanz Befund - Befinden) (<http://www.dimdi.de/static/de>). Die Kriterien der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung (F45.40) umfassen einen andauernden, schweren und quälenden Schmerz, der durch einen physiologischen Prozess oder eine körperliche Störung nicht hinreichend erklärt werden kann. Er tritt in Verbindung mit emotionalen Konflikten oder psychosozialen Belastungen auf, denen die Hauptrolle für Beginn, Schweregrad, Exazerbation oder Aufrechterhaltung der Schmerzen zukommt (<http://www.dimdi.de/static/de/index.html>).

1.2 Funktionelle somatische Schmerzsyndrome

Als funktionelles somatisches Syndrom oder funktionelle Störung werden Beschwerdebilder bezeichnet, für die sich keine die Schmerzen erklärenden strukturellen Läsionen finden lassen (Häuser et al., 2004b). In der von der ISAP erarbeiteten Schmerzklassifikation werden fünf Achsen unterschieden: Region (I), Organsystem (II), zeitliche Charakteristika (III), Intensität (IV) und Ätiologie (V) (Merskey et al., 1994). In der Achse 5 (Ätiologie) wird unter anderen eine dysfunktionelle von einer unbekanntem und psychologischen Ätiologie (Merskey et al., 1994) unterschieden. Dabei sollen bei Schmerzsyndromen dysfunktioneller Ätiologie, wie z.B. dem Spannungskopfschmerz, pathophysiologische Mechanismen nachgewiesen sein (Häuser et al., 2004b). Eine emotionale Ursache kann zusätzlich mit beteiligt sein, ist jedoch nicht obligat. Bei den Schmerzsyndromen

psychologischer Ätiologie finden sich keine zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen (Häuser et al., 2004b). Daneben werden in der multiaxialen Schmerzklassifikation somatische Dimension (MASK-S) die funktionellen somatischen Syndrome den jeweiligen Regionen bzw. Organsystemen zugeordnet (Hildebrandt et al., 1992; Häuser et al., 2004b). Einige funktionelle somatische Syndrome mit dem Leitsymptom Schmerz fallen aus schmerztherapeutischer Sicht in die Gruppe der dysfunktionellen Schmerzsyndrome wie der Spannungskopfschmerz, der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz, der unspezifische Rückenschmerz und das Fibromyalgiesyndrom (Häuser et al., 2004b).

Nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeit funktioneller somatischer Symptome in verschiedenen Settings sowie die Assoziationshäufigkeit mit anderen psychischen Störungen (Häuser et al., 2004b):

	Allgemeinbevölkerung (%)	Inanspruchnahme medizinischer Behandlung (%)	Komorbide psychische Störung
Reizdarmsyndrom	6-25	20-50	42-61
Fibromyalgie	2-13	-	22-68
SPK episodisch	20-30	20	52-65
SPK chronisch	1-3	20	52-65
Myoarthropathie des Kausystems	21	5	-
Chronischer Unterbauchschmerz	12-15	50	20-73
Prostatodynie	6-14	-	-

Tabelle 1 - Häufigkeit somatischer Symptome

Patienten mit funktionellen somatischen Schmerzsyndromen machen einen Großteil der in Schmerzambulanzen gesehenen/betreuten Patienten aus. In einer Studie mit 323 Patienten einer anästhesiologischen Universitätsschmerzambulanz wurden 50% der Patienten in die Kategorie dysfunktionelle Schmerzstörung, 19% in die Kategorie nozizeptiv- neuropathischer Schmerz und 28% in die Kategorie somatoforme Schmerzstörung eingeordnet (Nickel et al., 2002). Folgende ICD- 10- Diagnosen wurden der Kategorie dysfunktionelle Schmerzstörung in der genannten Studie zugeordnet (Häuser et al, 2004b):

- Fibromyalgiesyndrom
- Spannungskopfschmerz
- Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz (Atypischer Gesichtsschmerz)
- Unspezifischer Rückenschmerz

Häufig wird auch eine Überlappung mehrerer dysfunktioneller Schmerzsyndrome beschrieben, was unter anderem auch an der Überlappung der Symptome bei den Definitionen der funktionellen somatischen Syndrome liegt (Henningsen et al., 2004). Bei einer internationalen Studie zur Abgrenzung funktioneller somatischer Syndrome von depressiven Störungen konnte in 14 Ländern nachgewiesen werden, dass nur 10% aller Patienten mit einer funktionellen Schmerzstörung die Kriterien einer Majordepression erfüllten (Simon et al., 1999; Henningsen et al., 2004). Häufig treten funktionelle somatische Symptome zusammen mit einer depressiven Störung, einer Angststörung oder chronischen Müdigkeit auf. Diese begleitenden psychischen Störungen sind aber nicht nur als Ursache, sondern auch als Folge chronischer Schmerzen zu sehen (Henningsen et al., 2004).

Viele der funktionellen somatischen Schmerzsyndrome sind charakterisiert durch eine generalisierte Schmerzhypersensitivität mit herabgesetzter somatischer bzw. viszeraler Schmerzschwelle (Henningsen et al., 2004). Die funktionellen Schmerzsyndrome treten bei Frauen häufiger als bei Männern auf. Ursächlich hierfür könnte ein unterschiedliches Krankheitsverhalten bei Frauen mit stärkerer Schmerzwahrnehmung und der früheren Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sein. Ebenfalls wird ein Zusammenhang mit dem Östrogenspiegel diskutiert (Henningsen et al., 2004). Die Ätiologie der verschiedenen Syndrome muss derzeit am zutreffendsten im Rahmen des biopsychosozialen Modells gesehen werden, welches eine dysfunktionelle Schmerzstörung als Endpunkt verschiedener biologischer, psychologischer und sozialer Einflüsse beschreibt (Henningsen et al., 2004).

Die Diagnosestellung eines funktionellen Schmerzsyndroms ist jedoch erst möglich, wenn organische Ursachen ausgeschlossen sind. Anamnestische Hinweise für das Vorliegen eines funktionellen Schmerzsyndroms sind eine lange Symptombdauer mit wechselnder Symptomintensität, multiple körperliche Beschwerden, eine Auslösung der Beschwerden durch Alltagsbelastungen/belastende Lebensereignisse sowie psychische Störungen in der Vorgeschichte (Lempa et al., 2004).

Im Folgenden werden die drei funktionellen Schmerzsyndrome, die in dieser Arbeit untersucht worden sind, der chronische Spannungskopfschmerz, der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz und das Fibromyalgiesyndrom, genauer beschrieben.

1.2.1 Chronischer Spannungskopfschmerz

Die Diagnosekriterien des Kopfschmerzes vom Spannungstyp werden nach der Klassifikation der International Headache Society (Cephalalgia, 2004) wie folgt definiert:

- A) Kopfschmerzhäufigkeit \geq 15 Tage/Monat (180 Tage/Jahr) über wenigstens 3 Monate hinweg
- B) Die Kopfschmerzdauer liegt zwischen 30 Minuten und 7 Tagen
- C) Der Kopfschmerz weist mind. zwei der folgenden Charakteristika auf:
 - 1. Drückender bis ziehender, nicht pulsierender Schmerz
 - 2. Leichte bis mäßige Schmerzintensität (körperliche Aktivität allenfalls behindert, aber nicht unmöglich)
 - 3. Beidseitige Lokalisationen
 - 4. Keine Verstärkung durch körperliche Aktivität (z.B. Treppensteigen)
- D) Für das Auftreten vegetativer Symptome gilt:
 - 1. Keine Übelkeit, kein Erbrechen (Appetitlosigkeit ist jedoch möglich)
 - 2. Phono- oder Photophobie fehlen bzw. treten nicht kombiniert auf

Die Lebenszeitprävalenz wird in Bevölkerungsstudien mit ca. 3 % angegeben (Rasmussen et al., 1991) mit leichtem Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Mögliche pathophysiologische Mechanismen des chronischen Spannungskopfschmerzes sind vermehrte *Tenderness* und *Hardness* der perikranialen Muskulatur, psychosozialer Stress und psychische Störungen (Houy-Schäfer et al., 2004). Patienten mit SPK weisen in bis zu 50% eine klinisch signifikante Ängstlichkeit und/oder Depressivität im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf, diese Symptome scheinen vor allen von der Intensität und der Frequenz der Kopfschmerzen abhängig zu sein (Holroyd et al., 2000). Des Weiteren findet sich auch bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen wie auch bei Patienten mit anderen chronischen Schmerzsyndromen ein erniedrigter Schwellenwert zur Auslösung und eine erniedrigte Schmerztoleranzschwelle (Houy-Schäfer et al., 2004).

Therapeutisch ist eine Kombination aus trizyklischen Antidepressiva (z.B. Amitriptylin) mit Psychotherapie (progressive Muskelrelaxation, Stressmanagementtherapie,

Biofeedback, autogenes Training) am wirksamsten (Houy-Schäfer et al., 2004). Auf eine kontinuierliche Einnahme von Schmerzmitteln sollte verzichtet werden.

1.2.2 Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz (Atypischer Gesichtsschmerz)

Per Definition (s.u.) ist der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz ein täglich überwiegend vorhandener, einseitig und schlecht lokalisierbarer Dauerschmerz im Gesichtsbereich. Die Schmerzintensität wird häufig als dumpf, seltener als brennend beschrieben. Die Diagnosestellung darf erst nach Ausschluss symptomatischer Gesichtsschmerzen gestellt werden.

Die Diagnosekriterien nach dem Headache Classification Committee (Cephalalgia, 2004):

1. Anhaltender Gesichtsschmerz, der nicht die Kriterien einer kranialen Neuralgie erfüllt und nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen ist
2. Der Schmerz ist täglich und über den größten Teil des Tages hinweg vorhanden
3. Anfangs ist der Schmerz einseitig und in einer umschriebenen Region des Gesichts lokalisiert, sitzt tief und ist schwer lokalisierbar
4. Der Schmerz ist nicht mit Gefühlsstörungen oder anderen klinischen Zeichen assoziiert.
5. Apparative Untersuchungen inkl. Röntgenaufnahmen des Kiefer- Gesichtsbereichs zeigen keine relevanten pathologischen Befunde

Es gibt derzeit keine verlässlichen Daten zu Prävalenz und Inzidenz des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes (<http://www.dgn.org>). Des Weiteren ist die Pathogenese letztendlich ungeklärt.

Zur Abgrenzung der Trigeminusneuralgie ist die Schmerzstärke leicht bis mittelgradig und es fehlt das Auftreten von einschießenden Schmerzen. Häufig ist dem Beginn der Beschwerden ein Trauma im Gesichtsbereich oder ein chirurgischer Eingriff vorangegangen (Hugger et al., 2006). Die Beschwerden werden häufig durch Kälte oder Berührung getriggert (Hugger et al., 2006).

Therapeutisch werden v.a. trizyklische Antidepressiva eingesetzt, bei Nichtansprechen kann ebenfalls eine Therapie mit einem Antikonvulsivum versucht werden. Begleitend wird die Behandlung mit einer transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) sowie verhaltenstherapeutische Maßnahmen empfohlen (Hugger et al., 2006).

1.2.3 Fibromyalgie

Das Fibromyalgiesyndrom beschreibt ein chronisches muskuloskeletales Schmerzsyndrom. Es wurde 1990 vom American College of Rheumatology anhand folgender Kriterien definiert (Wolfe et al., 1990, Biewer et al., 2004).

1. Spontane Schmerzen in der Muskulatur, im Verlauf von Sehnen und -ansätzen mit typischer Lokalisation am Stamm und/oder Extremitäten bzw. der Kieferregion, über >3 Monate und in mindestens 3 Körperregionen (rechte bzw. linke Körperhälfte, oberhalb bzw. unterhalb der Taille, Achsenskelett).
2. Nachweis einer erhöhten Druckschmerzhaftigkeit mit sichtbarer Schmerzreaktion bei digitaler Palpation mit einer Kraft von ca. 4 kp/cm² an mindestens 11 von 18 FMS-Punkten (Tenderpoints):

- Kopf: Insertionsstellen der subokzipitalen Muskulatur
- Hals: Intertransversalräume C5–C7
- M.trapezius: In der Mitte zwischen Halsansatz und Akromion
- M.supraspinatus: Mittlerer Anteil über der Spina scapulae
- 2.Rippe: Knochen-Knorpel-Grenze
- Epicondylus lateralis: 2 cm distal der Epikondylen
- Gesäß: Äußerer Quadrant der Glutealregion (über der äußeren Grenze des M. gluteus maximus)
- Trochanter major: Posterior der Prominentia trochanterica
- Knie: Mediales Fettpolster gleich proximal des medialen Gelenkspalts

3. Nebenkriterien des Fibromyalgiesyndroms (mind. 3 nachweisbar)

- Vegetative Zeichen

- Kalte Akren
- Trockener Mund
- Hyperhidrosis (Hände)
- Ausgeprägter Dermographismus
- Orthostatische Beschwerden
- Respiratorische Arrhythmie
- Tremor

- Funktionelle Störungen

- Schlafstörungen
- Funktionelle gastrointestinale Beschwerden
- Funktionelle urogenitale Beschwerden

- Funktionelle kardiale und Atembeschwerden
- Dysästhesien
- Psychopathologische Symptome
 - Ängstlichkeit
 - Nervosität
 - Reizbarkeit
 - Depressivität
 - Konzentrationsschwäche
 - Vergesslichkeit

Das American College of Rheumatology hat 2010 neue (vorläufige) Diagnosekriterien für das Fibromyalgiesyndrom veröffentlicht (Wolfe et al., 2010), die die Tenderpoints nicht mehr in die Diagnosekriterien mit einbeziehen. Die Diagnosekriterien für ein Fibromyalgiesyndrom sind demnach erfüllt, wenn folgende drei Bedingungen zutreffen (Wolfe et al., 2010).

1. Widespread pain index (WPI) ≥ 7 und Score der Symptomschwere (SS) ≥ 5 oder WPI 3-6 und SS- Skala ≥ 9
2. Symptome waren auf einem ähnlichen Niveau für mindestens drei Monate vorhanden
3. Der Patient darf keine Erkrankung haben, die anderweitig die Schmerzen erklären könnte

Der Widespread Pain Index umfasst dabei die Körperregionen (19 Körperregionen wie z.B. Ober- und Unterarme), in denen der Patient während der letzten Woche Schmerzen hatte (Wolfe et al., 2010), es ist dabei ein Score von 0 bis 19 möglich. Der Score der Symptomschwere (SS) ist die Summe aus dem Schweregrad der drei Symptome (Müdigkeit, kognitive Symptome und nicht erholsamer Schlaf) und dem Ausmaß der somatischen Symptome und kann einen Punktwert zwischen 0 und 12 erreichen (Wolfe et al., 2010).

Vor Diagnosestellung muss sichergestellt werden, dass Krankheiten, die zu FM-Symptomen führen können (z.B. Hypothyreose) ausgeschlossen werden. Ebenfalls sollten sog. sekundäre Fibromyalgiesyndrome als Folge anderer Erkrankungen, z.B. einer rheumatoiden Arthritis oder eines systemischen Lupus erythematodes abgegrenzt werden (Biewer et al., 2004).

Die Gesamtprävalenz wurde in den westlichen Industrienationen mit 1,3- 4,8 % angegeben, das Verhältnis Frauen zu Männern beträgt 6-9:1 (Biewer et al., 2004) mit

einem durchschnittlichen Krankheitsbeginn um das 35. Lebensjahr und einem Häufigkeitsgipfel im und nach dem Klimakterium. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass mit der Einführung der neuen Diagnosekriterien (Weglassen des Tenderpoint-Kriteriums) sich das Geschlechterverhältnis zu Gunsten des männlichen Geschlechts verschieben wird. Beeinflussend auf den Verlauf der Erkrankung sind weitere psychosoziale Einflussfaktoren wie belastende Lebensereignisse und Alltagsbelastungen. Bisher unklar ist, ob der primäre Pathomechanismus im ZNS zu finden ist oder ob eine periphere Ursache vorliegt, die durch einen erhöhten nozizeptiven Input zum ZNS die Beschwerden verursacht.

In einer Literaturübersicht werden zusätzlich als pathophysiologische Mechanismen eine Hypofunktion der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenachse, eine sensorische Hypervigilanz, biographische Belastungen (negative Kindheitserfahrungen wie emotionale Vernachlässigung oder körperliche Misshandlung), überaktiver Lebensstil und eine schlechte Krankheitsbewältigung sowie psychische Störungen gesehen (Ecker- Egle et al., 2002; Biewer et al., 2004). Die oben aufgeführten Mechanismen sind nicht obligat und im Einzelfall häufig nicht nachweisbar. Psychische Störungen scheinen vor allen einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (z.B. Begleitsymptome, funktionelle Einschränkungen) zu haben. Die Lebenszeitprävalenz depressiver Störungen (40-60%), generalisierter Angststörungen (bis zu 20%) und Somatisierungsstörungen (bis zu 14%) ist im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung erhöht (Biewer et al., 2004). Fibromyalgiepatienten leiden des Weiteren häufig an der Schwierigkeit „klar zu denken“, ein Phänomen, welches in der englischsprachigen Literatur als „fibrofog“ bezeichnet wird (Glass, 2008). In einer in Deutschland veröffentlichten Studie gaben 97% der Patienten Konzentrationsstörungen und 96,5% eine zunehmende Vergesslichkeit an (Häuser et al., 2008). Neuropsychologisch konnten Leistungsminderungen des Arbeitsgedächtnisses und eine Abnahme der Wortflüssigkeit nachgewiesen werden (Häuser et al., 2008).

Eine ausgewiesene Therapieempfehlung für das Fibromyalgiesyndrom existiert nicht. Interdisziplinäre multimodale Therapiekonzepte mit Trainingstherapie, Patientenschulungen, physikalische Therapie (Wärme bzw. Kälte) und Psychotherapie (Entspannungsverfahren) im Kombination mit einer medikamentösen Therapie (z. B. trizyklische Antidepressiva) erreichen die besten Ergebnisse (Biewer et al., 2004). Des Weiteren muss der Patient über das Krankheitsbild informiert

werden und ggf. einen Hinweis auf mögliche Selbsthilfegruppen bekommen. Eine gesunde Lebensweise, regelmäßige körperliche Aktivität und das Erlernen eines Entspannungsverfahrens wird ebenfalls empfohlen (Lempa et al., 2004). Auch die Einbeziehung von Angehörigen in die Diagnosemitteilung und die Therapie ist wichtig, da das Verhalten der Angehörigen für das Krankheitsverhalten des Patienten relevant ist.

1.3 Physiologie und Pathophysiologie des Schmerzes

1.3.1 Anatomie des nozizeptiven Systems

Unter Nozizeption versteht man die Verarbeitung bzw. Weiterleitung durch Nozizeptoren detektierter tatsächlich oder potenziell gewebsschädigender Reize (Baumgärtner, 2010). Nozizeptoren sind Rezeptorzellen, die durch noxische Reize aktiviert werden. Für die unterschiedlichen Modalitäten wie Hitze, Kälte, chemische und mechanische Reize sind unterschiedliche Rezeptormoleküle bekannt, wie z.B. der TRPV₁- Rezeptor („Capsaicinrezeptor“), der für die Detektion noxischer Hitzereize und chemischer Reize verantwortlich ist. Die meisten Nozizeptoren sind polymodal und sprechen somit auf verschiedene Schmerzreize (z.B. mechanische, chemische oder thermische Reize) an (Baumgärtner, 2010).

Die nozizeptiven Afferenzen (A δ und C Fasern), verlaufen zum Hinterhorn, wo die erste Umschaltung auf das 2. Neuron stattfindet. Exzitatorische Neurotransmitter auf spinaler Ebene sind z.B. Glutamat oder Neuropeptide (Substanz P, CGRP). Die zentralwärts projizierenden Neurone kreuzen bereits auf Höhe der primären Afferenz das Rückenmark und verlaufen kontralateral im Tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrang, somatotop gegliedert) zum Hirnstamm und Thalamus (Umschaltung auf ein 3. Neuron). Die Umschaltung innerhalb des Thalamus geschieht im Nucleus ventralis posterior medialis (VPM, Gesichtsaferenzen) bzw. lateralis (VPL, Afferenzen des Körpers), dem somatosensorischen Kern des lateralen Thalamus. Von dort ziehen die Neurone zu den primären und sekundären somatosensorischen Kortexarealen S₁ und S₂ (Baumgärtner, 2010).

Dieser Weg über das sog. laterale System wird v.a. mit der Vermittlung der sensorischen Schmerzkomponente in Verbindung gebracht, für die Reizlokalisierung und –intensität entscheidende Komponenten sind (Melzack et al., 1968; Baumgärtner, 2010). Zusätzlich gehen Projektionen zum medialen Teil des Thalamus (mediodorsaler Kern) mit Verbindung zum anterioren Teil des Gyrus cinguli (ACC) und über intralaminäre Kerne z.B. zu den Basalganglien ab (Baumgärtner, 2010).

Viszerale Afferenzen aus der Körperperipherie ziehen nach Umschaltung im Hinterhorn des Rückenmarks (oder im Kopfbereich) über die jeweiligen Hirnnerven (VII, IX, X) zum Thalamus. Weitere aufsteigende Bahnen des Rückenmarks sind der spinoretikuläre, spinomesenzephalale und spinothalamische Trakt. Neurone des spinoretikulären Trakts leiten Signale aus den tiefen Laminae (VII, VIII) zur Formatio reticularis und dem Thalamus. Im spinomesenzephalalen Trakt laufen Informationen aus den Laminae I und V zur Formatio reticularis, dem periaquäduktalen Grau und dem Ncl. parabrachialis. Der spinothalamische Trakt mit Afferenzen aus den Laminae I, V und VIII projiziert direkt zu den supraspinalen autonomen Kontrollzentren und spielt eine wichtige Rolle für die Initiierung schneller neuroendokriner und kardiovaskulärer Reaktionen.

Bahnen des lateralen Systems, insbesondere des lateralen Thalamus, enden im primären somatosensorischen Kortex, ein weiteres Projektionsareal des lateralen Systems ist der sekundäre somatosensorische Kortex (S_2) (Baumgärtner, 2010). Zum medialen Schmerzsystem werden die anteriore Inselrinde und das Cingulum, insbesondere der anteriore Gyrus cinguli (ACC) gezählt (Baumgärtner, 2010). Die Inselrinde ist an der Verarbeitung emotionaler und vegetativer Einflüsse beteiligt (Critchley, 2005) und scheint bei klinischen Schmerzsyndromen verstärkt aktiviert zu sein (Schweinhart et al., 2006). Die anteriore Inselregion scheint auch eine Gehirnregion zu sein, die eine wesentliche Rolle für die Selbstwahrnehmung und das emotionale Bewusstsein spielt (Craig, 2009). Das anteriore Cingulum ist die wichtigste Integrationsstelle für die affektive Schmerzkomponente. Weitere an der Schmerzverarbeitung beteiligte Zentren sind der mittlere Frontalkortex, der dorsolaterale Präfrontalkortex und das Kleinhirn (Baumgärtner, 2010).

Die absteigenden Bahnen der Schmerzverarbeitung können Einflüsse aus dem nozizeptiven System, z.B. im Sinne einer Hemmung, modulieren. Zentren für die Vermittlung absteigender Hemmung sind das periaquäduktale Grau (PAG) im Mittelhirn, die rostroventrale Medulla (RVM) sowie ein Hemmmechanismus, der vom Locus coeruleus zu den Hinterhornneuronen zieht. Der PAG-RVM-Achse kommt ebenfalls eine schmerzmodulierende Funktion zu, sie erhält Informationen aus dem anterioren Gyrus cinguli (hohe Opiatrezeptordichte), dem medialen Präfrontalkortex, der Amygdala und dem Hypothalamus (Baumgärtner, 2010). On- bzw. off- Zellen der rostroventralen Medulla können je nach Modulation nozizeptive Signale verstärken

oder hemmen (Heinricher et al., 2009). Als Transmitter fungieren dabei unter anderen Noradrenalin, Serotonin und Dopamin (Baumgärtner, 2010).

Mithilfe der funktionellen Bildgebung (fMRI und PET) konnte u.a. nachgewiesen werden, dass nicht nur ein einzelnes Schmerzzentrum existiert, sondern dass, ausgelöst durch einen nozizeptiven Reiz, ein komplexes Netzwerk an Hirnarealen an der Schmerzentstehung beteiligt ist. Der von manchen Autoren verwendete Begriff der „Schmerz- Neuromatrix“ fasst die primären nozizeptiven Areale zusammen, die aus dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S_1 und S_2), der Inselrinde, dem anterioren Cingulum (ACC), dem präfrontalen Kortex (PFC) und dem Thalamus bestehen (Melzack, 2001). Die genannten Areale scheinen wichtige Knotenpunkte eines dynamischen neuronalen Netzwerkes zu sein, dass kontextabhängigen Modulationen unterliegt (Somborski et al., 2010).

Das Schmerzsystem kann dabei, wie bereits erwähnt, in ein mediales und laterales System untergliedert werden. Dem medialen Schmerzsystem (ACC und PFC, anteriore Insel, Amygdala) kommt dabei die Generierung einer affektiv- emotionalen Dimension (Störung des Wohlbefindens durch Schmerz, Bewusstwerden der aversiven Eigenschaften des Reizes), dem lateralen Schmerzsystem (S_1 und S_2 Region) die Generierung einer sensorisch- diskriminativen Komponente (Detektion, Lokalisation, Enkodierung der Qualität und Intensität eines Schmerzreizes) zu (Valet et al., 2010). Zusätzlich können bei verschiedenen Schmerzzuständen weitere Kortexareale rekrutiert werden, wie z.B. der dorsolaterale präfrontale Kortex (Maihöfner et al., 2005), deren genaue Bedeutung für die Schmerzwahrnehmung und Schmerzmodulation derzeit intensiv beforscht wird.

1.4 Bildgebung des ZNS bei chronischen Schmerzpatienten

Während noch vor einigen Jahren Kenntnisse der Schmerzverarbeitung und der funktionellen Anatomie aus molekularbiologischen und elektrophysiologischen Studien sowie Tierexperimenten stammten, sind heutzutage durch funktionelle und strukturelle bildgebende Methoden Instrumente hinzugekommen, die Untersuchungen am Menschen in vivo erlauben. Dabei sind Untersuchungen an gesunden Probanden von Untersuchungen an Schmerzpatienten zu unterscheiden. Die funktionelle Bildgebung hat einen wesentlichen Einfluss auf unser Verständnis, wie das Gehirn auf einen Schmerzstimulus (akuten Schmerz) reagiert. Je nach Art des Stimulus (z.B. Hitze, Druck, elektrische Stimulation) werden verschiedene Hirnareale des oben genannten Schmerzsystems aktiviert. Auch bei chronischen

Schmerzzuständen wurde die funktionelle Bildgebung angewendet, jedoch haben die bisherigen funktionellen Bildgebungsstudien meist nur die Reaktion auf externe Stimuli untersucht. Die Modellierung von chronischen Schmerzen gestaltet sich weiterhin schwierig. Im Folgenden sollen kurz die wichtigsten Bildgebungsmethoden skizziert werden, ebenso wie einige wichtige Ergebnisse aus dem Bereich der Schmerzforschung (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

1.4.1 Funktionelle Bildgebung

1.4.1.1 Positronen-Emissions Tomographie (PET)

Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie können in Abhängigkeit des Tracers der regionale zerebrale Blutfluss ($H_2[^{15}O]$ PET), der regionale Glucosestoffwechsel (FDG-PET), sowie eine Reihe von Rezeptorverfügbarkeiten gemessen werden (Somborski et al., 2010).

In einer Studie konnte bei Patienten, die unter chronischen neuropathischen Schmerzen (Mononeuropathie) leiden, bei Spontanschmerzen ein reduzierter zerebraler Blutfluss im kontralateralen Thalamus gefunden werden. Dagegen wurde ein erhöhter Blutfluss unter anderem im Bereich der Inselrinde, des ACC, posterioren parietalen Kortex und PFC gemessen (Hsieh et al., 1995).

Im Rahmen einiger Schmerzstudien wurden bisher auch Liganden für das opioiderge System verwendet. Bei Patienten mit Fibromyalgie konnte eine verminderte Anzahl freier Opioidrezeptoren in mehreren Gehirnregionen des Schmerzsystems (bilateraler Ncl. accumbens, Amygdala, anteriores Cingulum) nachgewiesen werden (Harris et al., 2007). Diese Arbeit könnte eine Erklärung liefern, warum Opiode bei funktionellen Schmerzsyndromen nicht immer wirksam sind. Als Mechanismus wird ein Überschuss von endogenen Opioiden, die Herunterregulation von Opiatrezeptoren bzw. eine Änderung der Bindungskapazität der Opioidrezeptoren diskutiert (Sprenger et al., 2007).

1.4.1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Kernspintomographie beruht auf dem Phänomen, dass eine neurale Aktivitätssteigerung mit einer zeitlich verzögerten Steigerung des oxygenierten Hämoglobinanteils einhergeht (Somborski et al., 2010). Dieser Effekt wird als Blood-oxygenation-level- dependent (BOLD)- Effekt bezeichnet (Ogawa et al., 1990). Dabei erhöht sich die Konzentration von oxygenierten relativ zu desoxygenierten Hämoglobin, wodurch das Magnetfeld an dieser Stelle homogener wird und ein

Signalanstieg in der entsprechenden Hirnregion gemessen werden kann (Fox et al., 1985).

Gracely et al. untersuchten gesunde Probanden und Fibromyalgiepatienten, bei denen milder Druck auf den Daumen angewendet wurde, was von den Fibromyalgiepatienten als schmerzhaft empfunden wurde. Dabei fand sich eine Aktivierung von Gehirnregionen bei den FM- Patienten, die bei den gesunden Probanden erst mit nahezu dem doppelten Druck erreicht wurde (Gracely et al., 2002). Cook et al. fanden ähnliche Ergebnisse, die Arbeitsgruppe benutzte als Schmerzreiz einen thermalen Stimulus (Hitze) (Cook et al., 2004). In einer von Pujol publizierten Arbeit wurden 9 Patienten, die an Fibromyalgie litten, und 18 gesunde Probanden untersucht. Auch in dieser Studie zeigte sich bei den Fibromyalgiepatienten eine vermehrte Aktivierung in Hirnregionen, die zum Schmerznetzwerk gezählt werden (Pujol et al., 2009). Die aufgeführten Untersuchungen legen nahe, dass es bei Fibromyalgiepatienten zu einer frühzeitigen und überschießenden Aktivierung des Schmerzsystems kommt.

1.4.1.3 Magnetresonanztomographie (MRS)

Die Magnetresonanztomographie, ein neurochemisches Verfahren, ermöglicht quantitative Messungen bestimmter Metabolite in unterschiedlichen Hirnregionen. Für die In-vivo-MR-Spektroskopie am Menschen werden vor allem Wasserstoff, Kohlenstoff, Fluor und Phosphor verwendet. Die Resonanzfrequenz der Atomkerne wird vom lokalen Magnetfeld und dieses von der chemischen Bindung beeinflusst, damit zeigen die Atomkerne in den unterschiedlichen Bindungen leicht unterschiedliche Resonanzfrequenzen. Das Frequenzspektrum aus einem Gewebevolumen lässt daher quantitative Aussagen über das Vorkommen verschiedener Bindungen (Substanzen) in diesem Volumen zu (Kauffmann et al., 2006).

In einer Studie von Fukui et al. wurde bei 9 Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndrom die Konzentration von N- Acetylaspartat (NAA), die ein Marker für die neuronale Integrität darstellt, gemessen. Dabei zeigte sich bei den Patienten eine verminderte NAA- Konzentration im kontralateralen Thalamus verglichen mit den gesunden Kontrollen (Fukui et al., 2006). Die Autoren suggerieren, dass neuropathische Schmerzen mit einer abweichenden neuronalen Aktivität im Thalamus assoziiert sind (Fukui et al., 2006).

In einer Studie von Harris et al. wurden 19 Fibromyalgiepatienten mithilfe der MR-Spektroskopie untersucht (Harris et al., 2009). Dabei fand sich ein signifikant höherer Spiegel des Neurotransmitters Glutamat sowie der Kombination von Glutamat und Glutamin in der rechten posterioren Insel im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (Harris et al., 2009). Laut Autoren der Studie könnte die erhöhte glutaminerg-vermittelte Neurotransmission, die aus einer erhöhten Konzentration von Glutamat in der posterioren Inselregion resultiert, im Sinne eines Überschusses eines exzitatorischen Neurotransmitters, eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Fibromyalgie und von anderen Schmerzsyndromen spielen (Harris et al., 2009)

1.4.2 Volumetrische und morphometrische Verfahren

Die Möglichkeit, das Volumen einzelner Gehirnstrukturen zu bestimmen, hat sich dank einer Reihe bildgebender Verfahren im Laufe der Zeit deutlich verbessert. War früher die Möglichkeit der Bestimmung des Volumens einzelner Hirnstrukturen nur post mortem gegeben, ist heute durch moderne Schnittbildverfahren wie die Computertomographie (CT) und mehr noch durch die Kernspintomographie (MRT) die Berechnung des gesamten Hirnvolumens sowie der Volumina einzelner Strukturen in vivo möglich.

1.4.2.1 Hirnvolumetrie

Bei der Methode der Hirnvolumetrie wird die Gesamtheit einer Gewebestruktur betrachtet. Neben dem globalen Gesamtvolumen kann auch eine Aufteilung in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Liquor (CSF) erfolgen. Mithilfe dieser Werte kann dann der Anteil der grauen Substanz am Gesamtvolumen bestimmt werden. Mit dieser Methode konnten zerebrale Degenerationsprozesse bei verschiedenen Krankheiten wie z.B. den Demenzerkrankungen (Fox et al., 2004) untersucht werden. Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Apkarian et al., 2004) und Patienten mit einem Fibromyalgiesyndrom (Kuchinad et al., 2007) konnten in einigen Arbeiten eine signifikante Volumenreduktion der grauen Substanz und des gesamten Hirnvolumens nachgewiesen werden.

1.4.2.2 Voxel- basierte Hirnmorphometrie und Bestimmung der kortikalen Dicke (cortical thickness)

Die voxel- basierte Morphometrie wurde 1995 erstmals von der Arbeitsgruppe um Wright publiziert und 2000 von Ashburner und Friston optimiert (Wright et al., 1995; Ashburner et al., 2000). Durch die SPM- basierte Auswertung von T1- gewichteten Kernspinbildern kann unabhängig von der „Region of interest“ (ROI) das gesamte

Gehirn auf strukturelle Veränderungen untersucht werden. Dabei wird ein MR-Datensatz in einzelne Bildpunkte (Voxel) zerlegt und jeder Voxel einzeln analysiert. Die genauen Schritte der voxel- basierten Morphometrie werden in Material und Methoden (2.3.2) genauer beschrieben. Mithilfe dieser Methode können verschiedene Gehirne in jedem Voxel miteinander verglichen und lokale Dichte-/Volumenänderungen erfasst werden. Somit können Aussagen über zuvor definierte Hirnregion gemacht werden.

Die Methode der voxel- basierten Morphometrie wurde bereits in vielen Schmerzstudien wie beim chronischen Rückenschmerz (Apkarian et al., 2004; Schmidt- Wilcke et al., 2006), dem chronischen Spannungskopfschmerz (Schmidt- Wilcke et al., 2005) und dem Fibromyalgiesyndrom (Kuchinad et al., 2007, Schmidt- Wilcke et al., 2007) verwendet. Eine wichtige Frage ist, ob diese Veränderungen vorbestehen (der Schmerzchronifizierung vorausgehen) und möglicherweise mit einer erhöhten Vulnerabilität zur Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndroms assoziiert sind, oder ob sie im Laufe der Zeit durch einen prolongierten/erhöhten nozizeptiven Input erst entstehen und dann zur Schmerzchronifizierung beitragen. Obermann et al. konnten bei Patienten mit einem posttraumatischen Kopfschmerz nach HWS- Schleudertrauma eine Verminderung der grauen Substanz im ACC und DLPFC nach drei Monaten nachweisen (Obermann et al., 2009). Diese Veränderungen bildeten sich mit der klinischen Besserung der Kopfschmerzen nach einem Jahr wieder zurück. Diese longitudinale Studie zeigte eine dynamische Veränderung der grauen Substanz im Laufe der klinischen Schmerzentwicklung.

Eine weitere Möglichkeit, Volumina einzelner Gehirnstrukturen zu bestimmen, ist die Messung der kortikalen Dicke. DaSilva et al. untersuchten sechs Patienten mit neuropathischen Schmerzen im 2. Ast des Trigemminusversorgungsgebietes (DaSilva et al., 2008). Es zeigte sich beidseits unter anderem eine Verringerung der kortikalen Dicke in der SI Region (repräsentative Region des Gesichts). Weitere Veränderungen der kortikalen Dicke zeigten sich im primären Motorkortex, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, der Insel und im Bereich der Cingulums (DaSilva et al., 2008).

Eine Zu- oder Abnahme der regionalen Dichte/Volumens (VBM) bzw. der kortikalen Dicke (measure of cortical thickness) in verschiedenen Teilen des Kortex wird als Kompensationsmechanismus auf einen einmaligen oder anhaltenden Einfluss von Schmerzen verstanden. Änderungen der kortikalen Dicke können durch eine

Änderung der Dendriten und der Dichte der Synapsen, Interaktionen innerhalb der neuronalen Schaltsysteme und Apoptose bzw. Verlust von Neuronen erklärt werden (DaSilva et al., 2008, May 2008). Dadurch scheint es zu einem Umbau einzelner Gehirnstrukturen zu kommen. Der Einfluss von Alter, Dauer und Schwere der Erkrankung scheint dabei das Ausmaß der volumetrischen Veränderungen mitzubestimmen.

1.4.2.3 Diffusions- Tensor Bildgebung (DTI)

Die diffusionsgewichtete Kernspintomographie (DW-MRI) beruht auf der Grundlage, dass mithilfe von Kernspintomographie die Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen im Körpergewebe gemessen und dargestellt werden können. Eine verbesserte Darstellung der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen stellt die Diffusions- Tensor- Bildgebung (DTI) dar. Die DTI misst zusätzlich zu der Diffusionsbewegung die Richtungsabhängigkeit der Diffusion und kann so einen Einblick in die Mikrostruktur des Gehirngewebes geben (Sundgren et al., 2004). In jedem Voxel wird neben der Diffusion der Wassermoleküle (Diffusionskoeffizient ADC) auch die räumliche Auslenkung (oder fraktionelle Anisotropie (FA)) bestimmt (Sundgren et al., 2004).

In einer Studie zur Fibromyalgie wurde neben der Methode der voxel- basierten Morphometrie (VBM) auch die Methode der DTI angewandt (Lutz et al., 2008). Dabei konnten Veränderungen der Gehirnmorphologie in mehreren Hirnregionen bei Fibromyalgiepatientinnen nachgewiesen werden. Unter anderem fand sich bei den Fibromyalgiepatientinnen in der MR-DTI eine signifikante Reduktion der fraktionellen Anisotropie (FA) in beiden Thalami, den thalamo- kortikalen Bahnen und beiden Inseln. Erhöhte FA- Werte und vermindertes Volumen der grauen Substanz fanden sich beidseits im postzentralen Gyrus und dem Hippocampus, der Amygdala, dem superioren frontalen Gyrus und dem anterioren Cingulum (Lutz et al. 2008). Somit konnten auch in dieser Studie Gehirnregionen bei Fibromyalgiepatienten identifiziert werden, die in ihrer Mikrostruktur verändert sind.

1.5 Neuronale Plastizität und Bildgebung

Die traditionelle Ansicht, dass sich anatomische Strukturen des adulten Gehirns abgesehen von Alterungs- oder pathologischen Prozessen nicht verändern würden, hat sich in den letzten Jahren aufgrund moderner bildgebender Verfahren grundlegend geändert. Neuroplastizität wird als Strategie des Nervensystems

verstanden, im Rahmen eines Lernprozesses bzw. Wiederlernprozesses (z.B. nach einer strukturellen Läsion) eine bestimmte Funktion herzustellen bzw. wieder herzustellen (Kasprian et al., 2010). Verschiedene Arbeiten machten deutlich, dass das menschliche Gehirn fähig ist, plastische funktionelle Veränderungen auf einem funktionellen Niveau durchzuführen (Weiller et al., 1992; Flor et al., 1995). Weiller et al. konnten 1992 nachweisen, dass das Gehirn nach einer Verletzung (in diesem Fall einer Ischämie) zu einer Reorganisation und plastischen funktionellen Veränderung in der Lage ist.

Neben der funktionellen Reorganisation im Rahmen von Lernprozessen bzw. Wiederherstellungsprozessen (nach einer strukturellen Läsion), spielt eine maladaptive Plastizität wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung von chronischen Schmerzsyndromen. Flor et al. konnten zeigen, dass das Ausmaß des Phantomschmerzes eng mit kortikalen Veränderungen zusammenhängt (Flor et al., 1995). Verschiedene Mechanismen, die diesem Phänomen zu Grunde liegen, werden dabei diskutiert, wie die Aussprossung neuer kortiko- kortikaler und kortiko-subkortikaler Verbindungen (Pascual- Leone et al., 2005). Eine weitere Studie zum Phantomschmerz konnte einen signifikanten Verlust der grauen Substanz im Bereich des posterolateralen Thalamus kontralateral zur Seite der Amputation zeigen (Draganski et al., 2006 a). Diese Veränderung der grauen Substanz korrelierte positiv mit der seit der Amputation vergangenen Zeit. Die Autoren erklären dieses Phänomen als strukturelles Korrelat des fehlenden afferenten Einflusses (Draganski et al., 2006 a). Rodriguez- Raecke et al. konnten zeigen, dass eine Verminderung der grauen Substanz zumindest teilweise wieder reversibel ist, wenn die Schmerzen erfolgreich behandelt werden (Rodriguez- Raecke et al., 2009). Die Arbeitsgruppe untersuchte dabei 32 Patienten mit einseitigen Hüftschmerzen im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Dabei fand sich eine signifikante lokale Verminderung der grauen Substanz in den bekannten Orten der Schmerzverarbeitung, wie z.B. dem anterioren Cingulum und der rechten Insel. Eine Subgruppe mit 10 Patienten wurde nach sechs Wochen und vier Monaten nach Hüft- Ersatz erneut untersucht. Dabei fand sich eine Zunahme der grauen Substanz im dorsolateralen präfrontalen Kortex, des anterioren Cingulums, der Amygdala und des Hirnstamms. Die Autoren schließen daraus, dass Änderungen der grauen Substanz bei chronischen Schmerzsyndromen keine irreversible Schädigung des Gehirnes bedeuten, sondern eher eine reversible Konsequenz des chronischen nozizeptiven Einflusses darstellen,

die sich normalisiert, wenn der periphere Schmerzreiz entfällt (Rodriguez- Raecke et al., 2009).

1.6 Zusammenfassung und Motivation

Chronische Schmerzsyndrome sind mit einer Prävalenz von ca. 20% (Sjogren et al., 2009; Blyth et al., 2001) in den westlichen Ländern sehr häufig und stellen somit ein großes Gesundheitsproblem dar. Jedoch ist die zugrundeliegende Pathophysiologie der Schmerzchronifizierung nur teilweise verstanden und die momentan vorhandenen Therapiemöglichkeiten müssen als unzureichend angesehen werden.

Wie vorausgehend dargestellt, konnte zum einen mithilfe der funktionellen Bildgebung ein komplexes Netzwerk an Hirnarealen identifiziert werden, das an der Schmerzverarbeitung beteiligt ist. Zum anderen konnte in den letzten Jahren durch die funktionelle und strukturelle Bildgebung ein besserer Einblick in schmerzassoziierte Veränderungen des Gehirns bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen gewonnen werden. Einige Studien konnten unter anderem eine Abnahme des Gesamtvolumens der grauen Substanz zeigen (Kuchinad et al., 2007; Apkarian et al., 2004). Diese Studienergebnisse konnten jedoch nicht immer reproduziert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden zum einen hirnvolumetrische Untersuchungen bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen, anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz und chronischen muskulo-skeletalen Schmerzen (im Rahmen eines Fibromyalgiesyndroms) durchgeführt. Dabei wurde die Frage gestellt, ob eine signifikante Abnahme der grauen Substanz oder des globalen Volumens in diesen Patientengruppen nachgewiesen werden können.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit (regionalen) hirmorphologischen Untersuchungen von Patienten mit einem anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz. Mit Blick auf die existierende Literatur, in der in mehreren Arbeiten Veränderungen der regionalen Hirnmorphologie in Bereichen des medialen und lateralen Schmerzsystems bei chronischen Schmerzzuständen wie z.B. dem chronischen Spannungskopfschmerz (Schmidt-Wilcke et al., 2005) oder dem chronischen Rückenschmerz (Apkarian et al., 2004; Schmidt-Wilcke et al., 2006) nachgewiesen werden konnten, wurde in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit einem anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz untersucht, ob morphologische Veränderungen in Bereichen des medialen und/oder lateralen Schmerzsystems vorhanden sind.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Insgesamt wurden 44 Patienten mit drei verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen untersucht, davon 14 Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz, 11 Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz und 19 Fibromyalgiepatienten. Alle Patienten erfüllten die unter 1.2.1, 1.2.2 und 1.2.3 aufgeführten Diagnosekriterien für das jeweilige Schmerzsyndrom.

Die Datensätze der 14 Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz und der 12 Gesichtsschmerzpatienten wurden im Rahmen einer Studie erhoben, die sich mit der Wirksamkeit transkranieller Magnetstimulation im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung mit einem trizyklischen Antidepressivum beschäftigt. Diese Studie (Ethiknummer 05/196) wird derzeit in der Abteilung für Neurologie des Bezirksklinikums Regensburg durchgeführt und befindet sich noch im Stadium der Datenerhebung. Die Fibromyalgiepatienten stammen aus einem Kooperationsprojekt der Klinik für Neurologie und der Klinik für Rheumatologie in Bad Abbach. Die Ergebnisse der Studie zur voxel- basierten Morphometrie wurden bereits 2007 in Pain veröffentlicht (Schmidt-Wilcke et al., 2007). Die kernspintomographischen Aufnahmen wurden im Bezirksklinikum Regensburg angefertigt.

Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung vor Beginn der Untersuchung ab. Die jeweiligen Untersuchungen waren von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg begutachtet worden und hatten ein positives Votum erhalten. Detaillierte demographische und klinische Daten sind in den Tabellen 1-3 zusammengefasst.

2.1.1 Chronischer Spannungskopfschmerz

SPK	Geschlecht	Alter	Schmerzdauer in Monaten	VAS	BDI	SES	SES/A	SES/B
Patient 1	M	51	179	5	18	45	35	10
Patient 2	M	37	84	6	7	29	19	10
Patient 3	M	42	4	5	15	-	-	-
Patient 4	W	40	-	-	1	42	27	15
Patient 5	M	54	-	-	9	34	21	13
Patient 6	M	33	7	7	9	48	26	22
Patient 7	M	41	24	4	8	38	20	18
Patient 8	M	29	84	4	2	45	29	16
Patient 9	M	44	264	6	2	66	36	30
Patient 10	W	41	58	6	4	27	17	10
Patient 11	M	44	18	5	13	53	38	15
Patient 12	M	62	60	-	-	-	-	-
Patient 13	M	62	274	3	14	58	37	21
Patient 14	W	21	7	7	14	38	21	17

Tabelle 2 - Demographische Informationen der chronischen Spannungskopfschmerzpatienten; Schmerzdauer in Monaten, VAS= visuelle Analogskala, BDI= Beck Depressionsinventar, SES= Schmerzempfindungsskala, SES/A= affektiver Teil, SES/B= sensorischer Teil.

Die Diagnose des chronischen Spannungskopfschmerzes wurde nach den IHS-Kriterien (Cephalalgia, 2004) gestellt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 42,93 Jahre (SD= 11,58). Alle Patienten wurden klinisch- neurologisch untersucht. Ausschlusskriterien waren (1) andere Schmerz- oder Kopfschmerzsyndrome (z.B. Vorliegen eines Medikamentenübergebrauchs-Kopfschmerzes, (2) andere neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen sowie (3) Zustand nach Schädel- Hirn- Trauma. Zusätzlich zur Bildgebung wurden folgende Parameter erhoben:

- Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala (VAS)
- Schmerzdauer (in Monaten)

Darüber hinaus wurden von den Patienten zwei Fragebögen zur Detektion einer möglichen begleitenden Depression und zur Beurteilung der Schmerzqualität ausgefüllt.

- Beck'sches Depressionsinventar (BDI)
- Schmerzempfindungsskala (SES)

Die Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus 14 Patienten (11 Männer, 3 Frauen, Durchschnittsalter: 43,0 Jahre, SD 12,2). Alle Kontrollpersonen waren gesund und ohne neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen.

2.1.2 Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz

GS	Geschlecht	Alter	Schmerz-lokalisierung	Schmerzdauer (Monate)	VAS	BDI	SES	SES/A	SES/B
Patient 1	W	52	links	130	7	21	40	30	10
Patient 2	W	58	rechts	156	5	2	59	39	20
Patient 3	W	56	links	26	-	-	-	-	-
Patient 4	M	39	rechts	31	6	9	56	36	20
Patient 5	W	64	links	12	-	-	41	29	12
Patient 6	W	65	links	24	0	10	44	31	13
Patient 7	W	55	links	120	3	14	74	56	18
Patient 8	W	49	links	-	3	-	-	-	-
Patient 9	W	51	links	63	7	12	51	39	22
Patient 10	M	48	links	72	2	7	42	29	13
Patient 11	W	37	rechts	3	6	16	46	30	16

Tabelle 3 - Demographische Informationen der Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz mit Schmerzlokalisierung, Schmerzdauer in Monaten, VAS= visuelle Analogskala, BDI= Beck Depressionsinventar, SES= Schmerzempfindungsskala, SES/A= affektiver Teil, SES/B= sensorischer Teil.

Die 11 Patienten mit anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerz (2 Männer, 9 Frauen) nach IHS- Kriterien (Cephalalgia, 2004) wurden ebenfalls in der eingangs genannten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit transkranieller Magnetstimulation im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie mit einem trizyklischen Antidepressivum rekrutiert. Es wurden auch hier jeweils die Ausgangsbilder zum Zeitpunkt 0 (vor Therapiebeginn) verwendet. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 52,18 Jahre (SD=8,91). Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie beim chronischen Spannungskopfschmerz. Ebenfalls wurde die Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala (VAS) bestimmt, die Schmerzdauer in Monaten erfragt sowie zwei Fragebögen (BDI und SES) bearbeitet. Die Kontrollgruppe umfasste 11 gesunde Probanden (2 Männer, 9 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 51,27 Jahre (SD= 8,56).

2.1.3 Fibromyalgie

Fibromyalgie	Geschlecht	Alter	Schmerzdauer in Monaten	VAS	BDI	SES	SES/A	SES/B
Patient 1	W	58	240	7	6	45	31	14
Patient 2	W	65	84	-	27	65	41	24
Patient 3	W	41	240	6	16	79	48	31
Patient 4	W	52	60	6	13	51	32	19
Patient 5	W	52	240	-	28	72	41	31
Patient 6	W	55	204	-	19	82	45	37
Patient 7	W	63	120	0	27	41	29	12
Patient 8	W	50	180	5	5	57	31	26
Patient 9	W	41	264	4	7	39	21	18
Patient 10	W	54	120	1	22	74	41	33
Patient 11	W	47	96	4	13	58	33	25
Patient 12	W	47	72	5	27	65	39	26
Patient 13	W	67	120	-	11	51	35	16
Patient 14	W	60	180	10	20	70	44	26
Patient 15	M	62	360	8	12	68	39	29
Patient 16	W	46	72	-	30	64	44	20
Patient 17	W	49	192	5	20	60	40	20
Patient 18	W	61	144	3	7	69	41	28
Patient 19	W	47	-	-	13	77	41	36

Tabelle 4 - Demographische Informationen der Fibromyalgiepatienten, Schmerzdauer in Monaten, VAS= Visuelle Analogskala, BDI= Beck Depressionsinventar, SES= Schmerzempfindungsskala, SES/A= affektiver Teil, SES/B= sensorischer Teil.

Die 19 Fibromyalgiepatienten (18 Frauen, 1 Mann) wurden in der Klinik für Rheumatologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach rekrutiert. Alle Patienten waren von einem erfahrenen Rheumatologen untersucht worden und erfüllten die (alten) Klassifikationskriterien des Fibromyalgiesyndroms des American College of Rheumatology (Wolfe et al., 1990). Ihr Durchschnittsalter betrug 53,53 Jahre (SD=7,93). Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit (1) Z.n. Schädel- Hirn-Trauma, (2) psychiatrischen Erkrankungen sowie (3) Alkoholabusus. Auch bei dieser Patientengruppe wurde die Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala (VAS) und die Schmerzdauer in Monaten bestimmt, sowie zwei Fragebögen (BDI und SES) bearbeitet. Die Kontrollgruppe bestand aus 22 gesunden Patienten (20 Frauen, 2 Männer) und hatte ein Durchschnittsalter von 50,68 Jahren (SD= 7,49).

2.2 Datenerhebungen

2.2.1 Schmerzempfindung

Am Tag der Bildgebung wurde die Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala (VAS) bestimmt, wobei null „kein Schmerz“ und zehn den „maximal vorstellbaren Schmerz“ bedeuten. Damit konnte die individuelle Schmerzstärke der Patienten am Untersuchungstag beurteilt werden.

Zur Erfassung des Schmerzerlebens wurde die Schmerzempfindungsskala SES (Anlage 3) verwendet. Das standardisierte Testverfahren (Geissner, 1996) stellt eine Anpassung an das „McGill Pain Questionnaire (Melzack, 1975) dar und erlaubt eine Aussage über das subjektive Schmerzerleben der Patienten. Der Fragebogen besteht aus 24 Adjektiven (davon 14 affektive und 10 sensorische), die Schmerzen beschreiben. Jedes Adjektiv kann mit vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten: „trifft genau zu“ (4 Punkte), „trifft weitgehend zu“ (3 Punkte), „trifft ein wenig zu“ (2 Punkte) und „trifft nicht zu“ (1 Punkt) bewertet werden. Die Gesamtpunktzahl errechnet sich aus der Summe der Einzelwerte.

2.2.2 Depressionsskala

Das Beck Depressioninventar BDI (siehe Anhang 2) wird zur Einschätzung depressiver Symptome verwendet (Beck et al., 1984). Der Fragebogen besteht aus 21 Aussagen, der Patient hat jeweils vier Antwortmöglichkeiten um die Schwere der jeweiligen Aussage zu gewichten. Im Fragebogen werden kognitive, emotionale und somatische Symptome sowie Verhaltensweisen abgefragt. Die Gesamtpunktzahl errechnet sich aus der Summe aller Einzelwerte und kann zwischen 0 und 63 liegen, wobei Werte zwischen 10-19 geringe, 20-25 mittelmäßige und >25 schwere depressive Symptome anzeigen (Beck et al., 1984).

2.2.3 MRT

Die Magnet Resonanz Tomographie (MRT) wurde an einem Siemens Sonata Scanner mit 1.5 Tesla durchgeführt. Es wurden T1- gewichtete, „gradient echo MP-Rage“ Sequenzen (Repetitionszeit TR 1880 ms, Echozeit TE 3,42 ms, Flip- Winkel 15°, Matrixgröße 256x192, FOV 256x192) mit einer definierten Voxelgröße von 1x1x1.08 mm³ erstellt.

2.3 Datenanalyse

Die am MRT-Gerät erstellten und kurzfristig gespeicherten Daten wurden im DICOM Format auf CD gespeichert und auf eine Workstation überspielt. Dabei wurden die Daten in das von SPM (Statistical Parametric Mapping) lesbare ANALYSE oder NIFTI Format konvertiert. Die Auswertungen erfolgten mit SPM, einer auf Matlab basierenden, am Welcome Departement of Cognitive Neuroscience in London (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) entwickelten Software. Bei den hier vorgestellten Analysen wurde Matlab 7.1 (Math- Works, Sherborn, MA, USA) sowie die SPM Versionen 2 und 5 verwendet.

2.3.1 Hirnvolumetrie

Nach Einspielen der T1- gewichteten Datensätze in das Programm SPM 2 wurden alle strukturellen Bilder auf Artefakte überprüft. Danach wurden die Datensätze reanguliert, d.h. die Volumina wurden so verschoben bzw. gedreht, dass die anteriore Kommissur im Bildmittelpunkt zum Liegen kam. Anschließend wurde ein SPM-basiertes Tool (`spm_segment`) verwendet, welches das Hirnvolumen in die verschiedenen Gewebearten- graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Liquor (CSF)- segmentiert. Die Voxel jeder Gewebeart werden von dem Programm addiert und die Volumina der grauen und weißen Substanz sowie des Liquors (CSF) in einem Textfile gespeichert. Das `spm_Segment`- Tool ist im Internet frei verfügbar (<http://www.nmrgroup.ion.ucl.ac.uk/atrophy/index.html>). Bei Inspektion der segmentierten Bilder fielen Areale auf, in denen Voxel falsch zugeordnet worden waren. Beispielsweise wurde ein Teil der Meningen oder des Skalps fälschlicherweise der grauen Substanz zugerechnet. Um diesen Fehler zu vermeiden, wurden die Bilder probeweise vor einer erneuten Segmentierung mit dem Programm MRicro 1.4 (www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html) mit dem Brain-Extraction Tool (BET) bearbeitet. Mithilfe des Programmes können alle Anteile des Bildes, die nicht zum Gehirn gehören, wie z.B. die Meningen oder Teile des Schädelknochens, ausgeschnitten werden. Danach erfolgte eine zweite Segmentierung mithilfe des `spm_segment` Tools. Die Werte für die graue (GM) und weiße Substanz (WM), des Liquors (CSF) sowie des Gesamtvolumens wurden erneut in einem Textfile gespeichert und anschließend in eine Excel-Tabelle übernommen. Aus den Hirnvolumina konnten weitere Parameter, wie die GMF (gray matter fraction, Anteil der grauen Substanz/Gesamtvolumen), WMF (white matter fraction, Anteil der weißen Substanz/Gesamtvolumen) und der BPF (brain

parenchymal fraction, graue+weiße Substanz/Gesamtvolumen) wie folgt berechnet werden:

$$GMF = \frac{\textit{Anteil der grauen Substanz}}{\textit{Gesamtvolumen}} = \frac{GM}{GM + WM + CSF}$$

$$BPF = \frac{\textit{graue + wei\ss e Substanz}}{\textit{Gesamtvolumen}} = \frac{GM + WM}{GM + WM + CSF}$$

$$WMF = \frac{\textit{Anteil der wei\ss en Substanz}}{\textit{Gesamtvolumen}} = \frac{WM}{GM + WM + CSF}$$

Durch die Berechnung der jeweiligen Fraktionen (Teilen durch das intrakranielle Gesamtvolumen) wird eine interindividuelle Skalierung erreicht, die den Vergleich der relativen Volumina ermöglicht. Damit wird für Volumenunterschiede korrigiert, die z.B. durch Unterschiede der Schädel- und/oder Körpergrößen zu erklären sind. Die Hirnvolumina der Patienten dieser Studie wurden mit der Frage nach einer signifikanten Verminderung der grauen oder weißen Substanz (bzw. der jeweiligen Fraktionen) mit gesunden Probanden verglichen. Zum Gruppenvergleich der chronischen Spannungskopfschmerzpatienten, der Gesichtsschmerzpatienten und der Patienten mit Fibromyalgie im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollen wurde ein t-Test herangezogen. Mit dessen Hilfe konnten die Mittelwerte von zwei unabhängigen Stichproben (z.B. ein Patientenkollektiv mit der entsprechenden Kontrollgruppe) verglichen werden (Sedlmeier et al., 2007). Die statistischen Tests der Hirnvolumetrie wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2003© und SPSS© Version 16.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Für jede Patientengruppe, bzw. deren Kontrollgruppe, wurden insgesamt sechs Tests durchgeführt: GM, WM, BPV, GMF, WMF und BPF. Unterschiede wurden bei einem p-Wert < 0,05 (korrigiert für multiple Vergleiche) als signifikant gewertet.

2.3.2 Korrelationsanalysen

Die statistischen Auswertungen für die Korrelationsanalysen wurden mit Hilfe des Programms SPSS© Version 16.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Es sollte getestet werden, ob die Hirnvolumina signifikant negativ mit dem Alter korrelieren. Hierzu wurden insgesamt sechs Tests mit GM, WM, BPV, GMF, WMF und BPF und dem Alter gerechnet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit überlagerten Streudiagrammen.

Mithilfe von SPSS 16.0 wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson berechnet, der ein Maß für die Stärke und die Richtung eines linearen Zusammenhangs zweier Variablen darstellt und sich wie folgt berechnet (Brosius, 2006):

$$r = \frac{S_{xy}}{S_x * S_y}$$

$S_x = \text{Standardabweichung Variable } x$
 $S_y = \text{Standardabweichung Variable } y$
 $S_{xy} = \text{Kovarianz zwischen } x \text{ und } y$

Es wurden partielle Korrelationsanalysen von GM, WM, BPV, GMF, WMF und BPF jeweils mit dem Alter als Kovariate gerechnet, d.h. die Varianz, die durch das Alter erklärt wurde, wurde herauspartialisiert. Ein Ergebnis war signifikant, wenn der p-Wert, der eine Aussage über die Signifikanz eines Ergebnisses darstellt, einen Wert unter 0,01 annahm. Ebenfalls wurden Korrelationsanalysen von GM, WM, BPV, GMF, WMF und BPF mit den Punktwerten des Beck'schen Depressionsinventars (BDI) und der Schmerzempfindungsskala (SES) gerechnet.

Darüber hinaus wurde ein Vergleich der Korrelationskoeffizienten mit dem Ziel durchgeführt herauszufinden, ob bei den Patienten im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollprobanden ein signifikant stärkerer oder schwächerer Zusammenhang zwischen den Variablen besteht (Wuensch, 2007) . Dieser wurde wie folgt berechnet (Wuensch, 2007):

1. Aus den Korrelationskoeffizienten (Daten der Patienten bzw. Daten der gesunden Kontrollen) wurde jeweils ein transformierter Korrelationskoeffizient r' berechnet:

$$r' = (0.5) \log_e \left| \frac{1+r}{1-r} \right|$$

$r = \text{Korrelationskoeffizient}$

$r' = \text{transformierter Korrelationskoeffizient}$

2. Berechnung der z- Statistik aus dem zuvor berechneten transformierten Korrelationskoeffizienten:

$$z = \frac{r'_1 - r'_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}}}$$

$r'_1 = \text{transformierter Korrelationskoeffizient der Patientendaten}$

$r'_2 = \text{transformierter Korrelationskoeffizient der Kontrollen}$

$n_1 = \text{Anzahl der Patienten}$

$n_2 = \text{Anzahl der Kontrollen}$

3. P- Wert Bestimmung aus zuvor berechneter z- Statistik.

2.3.3 Hirnmorphometrie

Die Vorbereitungsschritte der voxel- basierten Morphometrie (VBM) beinhalten die räumliche Normalisierung aller Bilder in denselben stereotaktischen Raum, die Segmentierung aller Bilder in die Gewebeanteile graue, weiße Substanz und Liquor sowie eine anschließende Glättung („Smoothing“) der Bilder (Ashburner et al., 2000). Für die Auswertungen wurden das Programm SPM 5 und jeweils die modulierten Bilder verwendet, um regionale Unterschiede im Volumen, z.B. der grauen Substanz, identifizieren zu können. Die Volumenänderungen lassen sich mithilfe der Jacobi-Determinante quantifizieren (Walter, 2005), die eine direkte Angabe der prozentualen Änderung des Volumens in jedem Voxel erlaubt und eine statistische Auswertung ermöglicht (Gaser et al., 2001).

2.3.3.1 Normalisierung

Nach Einspielen der T1- gewichteten Datensätze in das Programm SPM 5 wurden alle Bilder auf strukturelle Artefakte und/oder Anomalien überprüft. Anschließend erfolgte die Transformierung aller Datensätze in einen standardisierten Raum (Walter, 2005). Grundlage hierfür stellt ein durch bestimmte anatomische Landmarken definierter Raum mit standardisierten stereotaktischen Koordinaten dar (Walter, 2005). Hierzu wurde der so genannte Talairach- Raum (Talairach et al., 1988) benutzt, der als Koordinatenursprung die Commissura anterior benutzt und die anterior- posteriore Kommissurlinie als Koordinatenausrichtung verwendet (Walter, 2005). Die Position aller Datensätze wurde mithilfe Verschiebung oder Rotation so korrigiert, dass alle Datensätze den gleichen Koordinatenursprung hatten.

2.3.3.2 Segmentierung

Die räumlich normalisierten Bilder wurden anschließend in die verschiedenen Kompartimente graue Substanz, weiße Substanz, Liquor (CSF) und Knochen/Gefäße segmentiert. Grundlage der Segmentierung ist das Gaussian Mixture Model (Ashburner et al., 1997). Zuerst wird ein Histogramm des Bildes erstellt (siehe Abbildung 1), das sich aus den unterschiedlichen Häufigkeiten der Bildhelligkeit zusammensetzt (Walter, 2005). In die Häufigkeitsverteilungen werden anschließend vier Gauß- Kurven eingepasst, wovon jede einen Maximalwert hat, der in der Mitte der Kurve liegt und den mittleren Helligkeitswert der Verteilung angibt (Walter, 2005). Dadurch kann in jedem Bildpunkt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Gewebetyps bestimmt werden. Um eine fehlerhafte Segmentierung z.B. im Bereich des Schädels zu verhindern, wurde in einem weiteren Schritt die A- priori- Information

über die räumliche Verteilung des Gewebetypen mit einbezogen. Die beiden Informationen wurden dann mit einem Bayes- Schätzer verbunden (Walter, 2005). Damit wird ein verbessertes Ergebnis der Segmentierung erreicht.

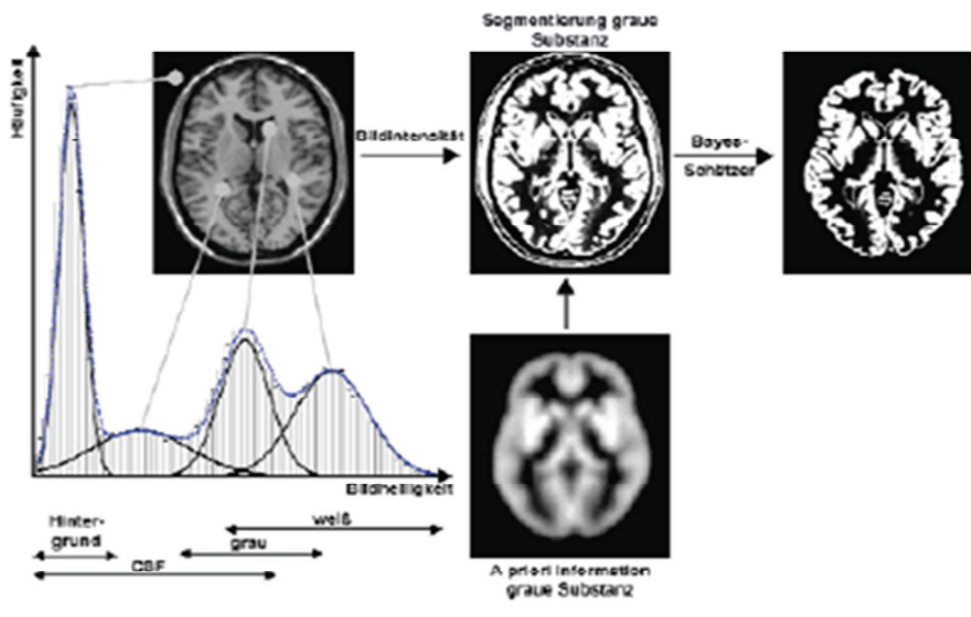


Abbildung 1–Segmentierung eines Bildes in graue und weiße Substanz und CSF am Beispiel eines Gaussian Mixture Models in Verbindung mit einem Expectation- Maximization-Algorithmus (Walter, 2005).

2.3.3.3 Glättung („Smoothing“)

Anschließend wurden die Bilder mit einem isotropen Gaussian Filter von 8 mm „full width at half maximum“ (FWHM) bei den Berechnungen der grauen Substanz geglättet („Smoothing“). Bei den Auswertungen der weißen Substanz wurde ein Gaussian Filter von 12 mm „full width at half maximum“ (FWHM) verwendet. Somit wird eine Gaussche Normalverteilung der Daten wahrscheinlicher, die für die statistische Auswertung notwendig ist. Jeder Voxel hatte in den segmentierten Bildern einen Wert zwischen null und eins, entsprechend der Wahrscheinlichkeit, zu einem bestimmten Gewebe zu gehören (Walter, 2005). Die Voxelwerte wurden dann einem statistischen Test zugeführt.

2.3.3.4 Statistische Analysen

Bei den statistischen Tests der grauen Substanz wurden nur Voxel mit einem Wert von mindestens 0.2, bei den Berechnungen der weißen Substanz nur Voxel mit einem Wert von mindestens 0.1 eingeschlossen. Somit wurde sichergestellt, dass Voxel mit ausreichender Wahrscheinlichkeit zur grauen oder weißen Substanz gehörten. Die statistischen Analysen wurden im Rahmen des „allgemeinen linearen

Modells“ durchgeführt (Friston et al., 1995) und ermöglichten die Lokalisation von Hirnregionen, die im Gruppenvergleich relativ mehr oder weniger graue bzw. weiße Substanz aufweisen. Bei der Analyse der Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz (im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden) wurde eine ANCOVA (Alter als störende Kovariante) gerechnet. Es wurde die Hypothese überprüft, ob sich der Mittelwert der grauen bzw. weißen Substanz (in jedem Voxel) bei den Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz signifikant von denen der gesunden Kontrollen unterscheidet. Für jeden Voxel wurde ein eigener Test gerechnet, die t- Werte aller Voxel wurden anschließend in einer statistischen Karte angeordnet und ermöglichten so die genaue strukturelle Zuordnung. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0.001$ (unkorrigiert) und einer Cluster-Ausdehnung von mindestens 200 verbundenen Voxeln festgelegt, d.h. Cluster, die aus mindestens 200 verbundenen (sich berührenden) Voxel bestehen, von denen jeder mindestens einen t-Wert von 3.3 hatte (entspricht einem p- Wert < 0.001), wurden als signifikant erachtet. Bei der Regressionsanalyse wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Abnahme der grauen bzw. weißen Substanz bei Patienten mit anhaltendem Gesichtsschmerz und dem Punktwert im BDI- Fragebogen untersucht. Es wurde nach Strukturen gesucht, in denen eine positive Korrelation zwischen einer Reduktion von grauer bzw. weißer Substanz und dem Punktwert des BDI vorliegt. Die Signifikanzschwelle wurde ebenfalls bei einer Clustergröße von 200 Voxeln ($p < 0.001$, nicht korrigiert für multiple Vergleiche) festgesetzt. Zur Visualisierung wurden die entstandenen Karten auf ein normalisiertes T1-gewichtetes Bild projiziert und ermöglichten somit die exakte strukturelle Zuordnung.

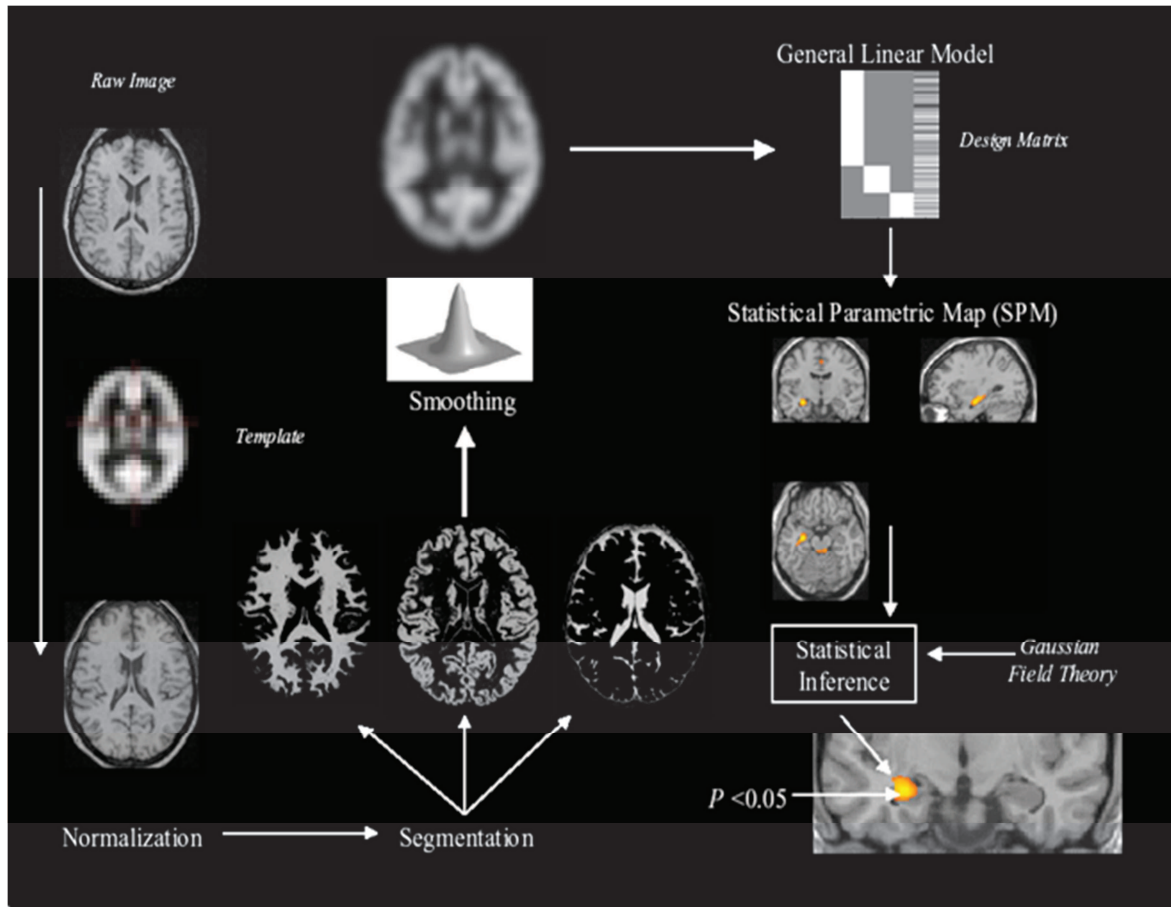


Abbildung 2 -Flussdiagramm zur Darstellung der voxel-basierten Morphometrie mit folgenden Schritten: Normalisierung, Segmentierung, Glättung und statistischer Test (ANCOVA, mit drei unabhängigen Stichproben und einer störenden Kovariate).

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Insgesamt wurden von 46 chronischen Schmerzpatienten kraniale MRT- Bilder angefertigt. Diese Zahl setzt sich zusammen aus 14 Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz, 12 Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz sowie 20 Fibromyalgiepatienten.

1 Datensatz aus der Gruppe der Gesichtsschmerzpatienten musste aufgrund starker Artefakte ausgeschlossen werden, so dass nach Selektion in der Gruppe der Gesichtsschmerzpatienten noch 11 Datensätze verwendet werden konnten.

19 Datensätze der Fibromyalgiepatienten konnten verwendet werden, 1 Datensatz musste ebenfalls aufgrund von Bewegungsartefakten ausgeschlossen werden.

3.2 Hirnvolumetrie

3.2.1 Chronischer Spannungskopfschmerz

Es wurden die 14 Datensätze der Spannungskopfschmerzpatienten mit denen der 14 gesunden Kontrollen verglichen, die dem Patientenkollektiv in Bezug auf Alter und Geschlecht entsprachen. Beim Vergleich des Gesamtvolumens der grauen Substanz (GM) zwischen chronischen Spannungskopfschmerzpatienten (mittleres Gesamtvolumen: 797.751 cm³, SD= 64.775) und Kontrollpersonen (mittleres Gesamtvolumen: 797.748 cm³, SD= 63.999) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p>0,1$). Ebenso zeigten sich keine signifikanten Volumenunterschiede der weißen Substanz (mittleres Volumen von Spannungskopfschmerzpatienten: 315.649 cm³, SD= 63,260; mittleres Volumen der Kontrollen: 354.122 cm³, SD= 124.106), des Liquors (mittleres Volumen Patienten: 228.445 cm³, SD= 86.681; Kontrollen: 228.806 cm³, SD= 85.503) und des gesamten Hirnvolumens (GM+ WM) (mittleres Volumen Patienten: 1113.399 cm³, SD= 77.030; Kontrollen: 1151.870 cm³, SD= 164.488). Des Weiteren wurde der Anteil der grauen bzw. weißen Substanz am Gesamtvolumen (GMF= graue Substanz/ Gesamtvolumen, WMF= weiße Substanz/Gesamtvolumen) sowie die BPF (= graue Substanz + weiße Substanz/Gesamtvolumen) berechnet. Im Gruppenvergleich zwischen Patienten und Gesunden zeigte sich bei der GMF (mittlerer Anteil der Patienten: 0,599, SD= 0,070; der Kontrollen: 0,595, SD= 0,076) der WMF (mittlerer Anteil der Patienten: 0,234, SD= 0,028; der Kontrollen: 0,250, SD= 0,047) und der BPF (mittlerer Anteil

Patienten: 0,833, SD= 0,050; der Kontrollen: 0,839, SD= 0,038) kein signifikanter Unterschied.

3.2.2 Anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz

Die Hirnvolumina der 11 Gesichtsschmerzpatienten wurden mit denen der 11 gesunden Kontrollprobanden verglichen, die dem Patientenkollektiv ebenfalls in Alter und Geschlecht entsprachen. Die Daten wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede bei grauer Substanz (GM), weißer Substanz (WM), Liquor (CSF) und Gesamtvolumen (GM + WM) untersucht. Im Gruppenvergleich zwischen Gesichtsschmerzpatienten und gesunden Kontrollen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) bei GM (mittleres Volumen Patienten: 706.098 cm³, SD= 81.431; Kontrollen: 725.706 cm³, SD= 63.813), WM (mittleres Volumen Patienten: 292.765 cm³, SD= 66.166; Kontrollen: 348.820 cm³, SD= 107.550), CSF (mittleres Volumen Patienten: 214.576 cm³, SD= 83.049; Kontrollen: 239.407 cm³, SD= 76.436) und dem Gesamtvolumen (mittleres Volumen Patienten: 998.863 cm³, SD= 152,802; Kontrollen: 1074.526 cm³, SD= 120.603). Wiederum wurde die GMF (mittlerer Anteil der Patienten: 0,587, SD= 0,073; Kontrollen: 0,561, SD= 0,086), WMF (mittlerer Anteil der Patienten: 0,239, SD= 0,029; der Kontrollen: 0,260, SD= 0,050) und die BPF (mittlerer Anteil der Patienten: 0,827, SD= 0,050; der Kontrollen: 0,821, SD= 0,041) errechnet, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede.

3.2.3 Fibromyalgie

Auch die Datensätze der 19 Fibromyalgiepatienten wurden mit denen der 22 Kontrollpersonen verglichen, die wiederum den Patienten in Alter und Geschlecht angeglichen waren. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verminderung ($p < 0.001$) der grauen Substanz bei den Fibromyalgiepatienten, deren mittleres Volumen 619.411 cm³ (SD= 61. 611) im Vergleich zu 730.740 cm³ (SD=53.475) beim gesunden Kontrollkollektiv betrug. Ebenso zeigte sich eine signifikante Verminderung der weißen Substanz ($p < 0.001$) zwischen Patienten (mittleres Volumen: 343.506 cm³, SD= 36.595) und Kontrollen (mittleres Volumen: 419.868 cm³, SD= 45.175). Auch der Vergleich des gesamten Hirnvolumens ergab eine signifikante ($p < 0.001$) Volumenminderung bei den Fibromyalgiepatienten (mittleres Hirnvolumen: 962.916 cm³, SD= 96.394) verglichen zum gesunden Kontrollkollektiv (mittleres Volumen: 1150.609 cm³, SD= 89.598). Wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt, zeigte sich bei der WMF (Patienten: 0.289, SD= 0.009; Kontrollen: 0.297, SD=

0.0149) ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen. Die Werte von GMF und BPF wurden ebenfalls bei diesem Patientenkollektiv berechnet, wobei sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden kein signifikanter Unterschied fand (siehe auch nachfolgende Tabelle).

	Fibromyalgiepatienten	Gesunde Kontrollen	p-Wert
GM (mittleres Volumen)	619.411 cm ³ (SD= 61.611)	730.740 cm ³ (SD= 53. 475)	2.77x10 ⁻⁰⁷
WM (mittleres Volumen)	343.506 cm ³ (SD= 36.595)	419.868 cm ³ (SD= 45.175)	7.50x10 ⁻⁰⁷
Gesamtvolumen (mittleres Volumen, ohne CSF)	962.916 cm ³ (SD= 96.394)	1150.609 cm ³ (SD=89.598)	1.20x10 ⁻⁰⁷
GMF (gray matter fraction)	0.522 (SD= 0,019)	0.519 (SD= 0.021)	0,617
WMF (white matter fraction)	0.289 (SD= 0.009)	0.297 (SD= 0.0149)	0,041
BPF (brain parenchymal fraction)	0.811 (SD= 0.023)	0.816 (SD= 0.016)	0,403

Tabelle 5 - Mittlere Volumina der GM, WM, des Gesamtvolumens, der GMF, WMF und der BPF bei Fibromyalgiepatienten und den gesunden Kontrollen sowie die entsprechenden p- Werte.

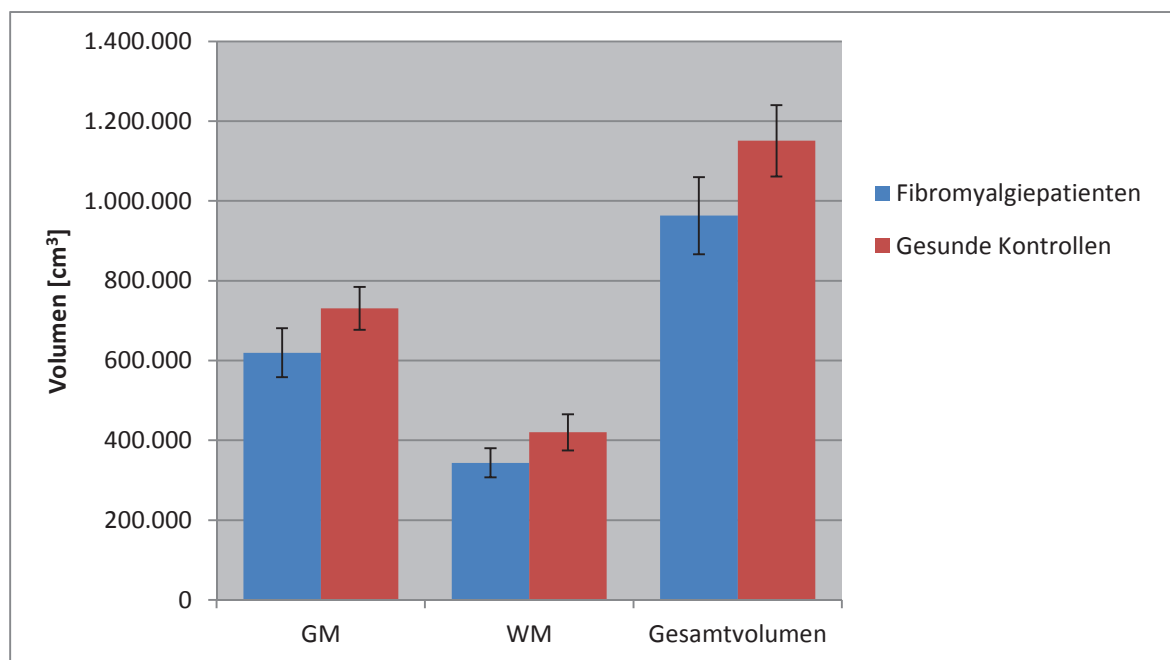


Abbildung 3 - Graue Substanz (GM), Weiße Substanz (WM) und Gesamtvolumen bei 19 Fibromyalgiepatienten und 22 gesunden Kontrollen. Die Mittelwerte sind in Kubikzentimetern angegeben und die jeweilige Standardabweichung ist eingezeichnet. Die Fibromyalgiepatienten hatten signifikant weniger graue und weiße Substanz sowie Gesamtvolumen als die gesunden Kontrollen.

3.3 Korrelationsanalysen

Zur weiteren Exploration möglicher Zusammenhänge zwischen Alter, Schmerz und volumetrischen Parametern wurden bei den Fibromyalgiepatienten

Korrelationsanalysen gerechnet. Dabei wurden Korrelationsanalysen der Hirnvolumina (GM, WM, Gesamtvolumen, GMF, WMF und BPF) jeweils mit dem Alter, der Schmerzdauer, der VAS, den Punktwerten des BDI und des SES/A und SES/B gerechnet. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen hirnvolumetrischen Parametern und der VAS, den Punktwerten des Schmerzfragebogens SES und dem BDI- Punktwerten gefunden werden. Zwischen der GMF und dem Alter sowie der BPF und dem Alter konnte bei den Fibromyalgiepatienten jedoch ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

3.3.1 Korrelationsanalyse zwischen GMF und dem Alter

Es zeigte sich eine negative Korrelation der GMF mit dem Alter ($r = -0,66$, $p < 0,01$). Beim gesunden Kontrollkollektiv war die Korrelation statistisch nicht signifikant ($r = -0,18$).

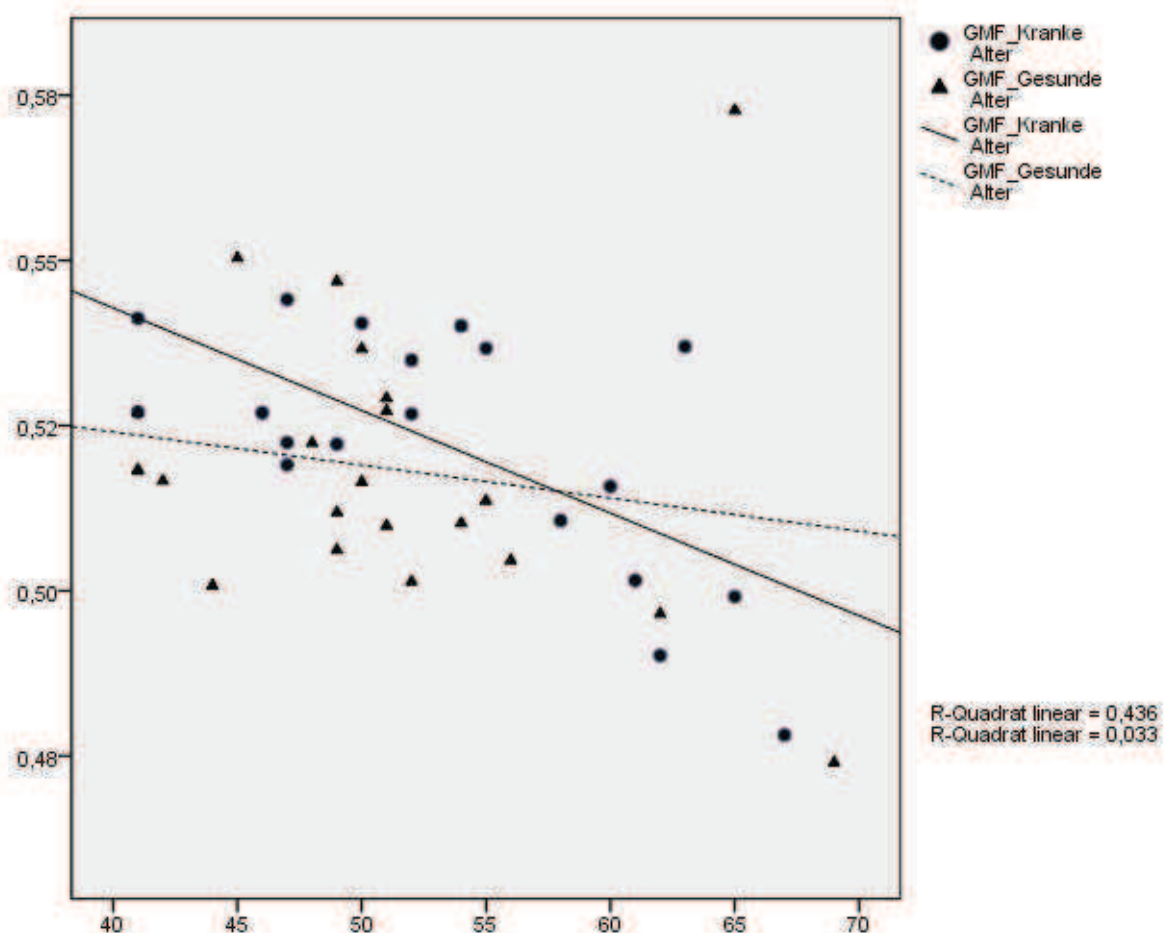


Abbildung 4 - GMF aufgetragen gegen das Alter. GMF korreliert signifikant mit dem Alter bei den Fibromyalgiepatienten. Beim gesunden Kontrollkollektiv zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen GMF und dem Alter.

3.3.1.1 Vergleich der Korrelationskoeffizienten (z-Wert)

Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen Abnahme der GMF und dem Alter bei den Fibromyalgiepatienten signifikant stärker war als bei den gesunden Kontrollpersonen. Aus den beiden Korrelationskoeffizienten ($r_1 = -0,660$ und $r_2 = -0,181$) wurde anhand der in Material und Methoden beschriebenen Formeln ein p-Wert von 0,036 berechnet. Dieser Wert ist unter der Annahme einer Signifikanzgrenze von 0,05 signifikant.

3.3.2 Korrelationsanalyse zwischen BPF und Alter

Es wurde die BPF gegen das Alter bei den Fibromyalgiepatienten und den gesunden Kontrollen korreliert. Dabei zeigte sich eine signifikante ($p < 0,01$) negative Korrelation zwischen BPF und Alter bei den Fibromyalgiepatienten (Korrelationskoeffizient $r = -0,587$ nach Pearson). Bei den gesunden Kontrollen bestand keine signifikante Korrelation zwischen BPF und Alter (Korrelationskoeffizient $r = -0,292$ nach Pearson).

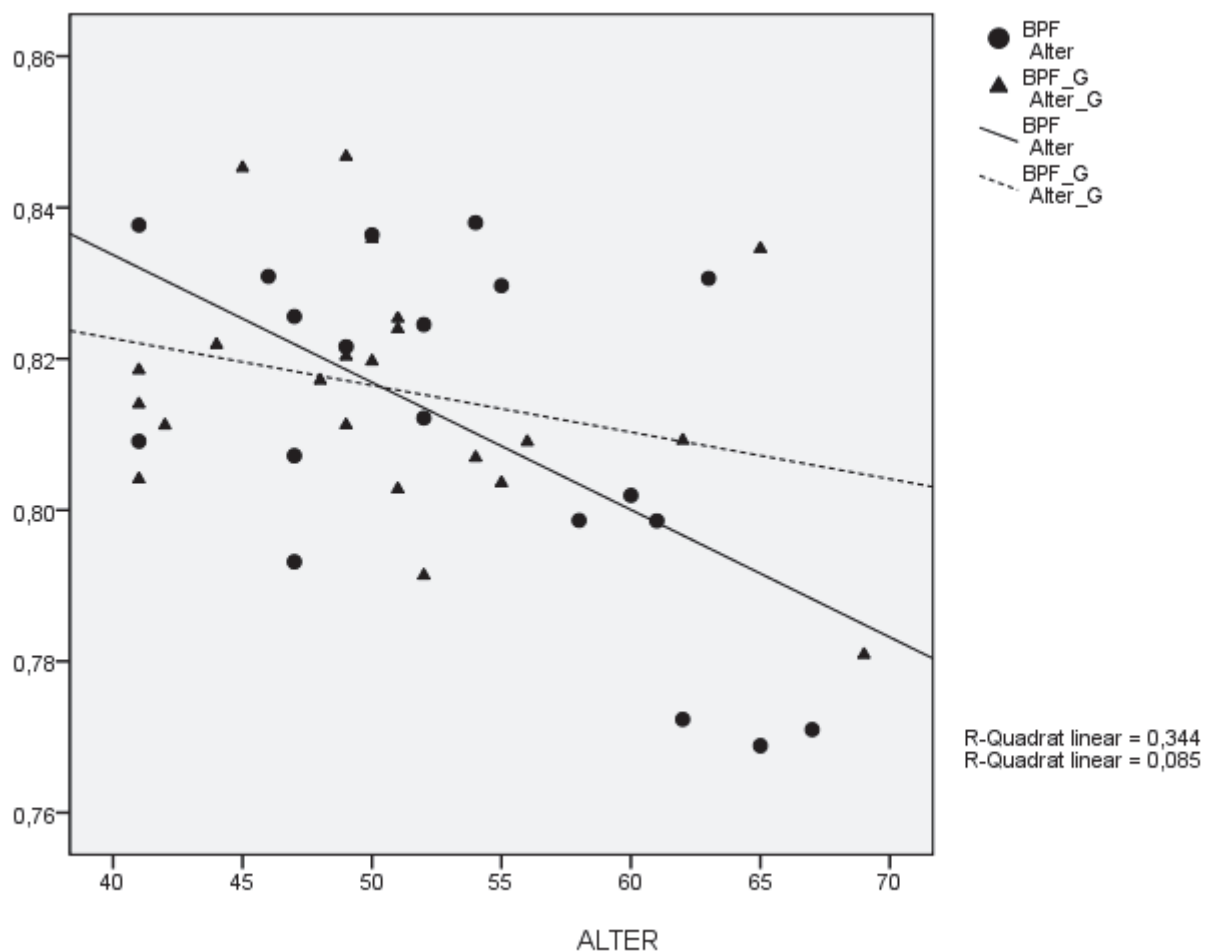


Abbildung 5 - BPF aufgetragen gegen das Alter. BPF korreliert signifikant mit dem Alter, bei den gesunden Kontrollen wurde keine signifikante Korrelation erreicht.

3.3.2.1 Vergleich der Korrelationskoeffizienten (z-Wert)

Bei der Korrelationsanalyse hatte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der BPF und dem Alter gezeigt. Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten zeigte sich jedoch kein signifikant stärkerer Zusammenhang zwischen Abnahme der BPF und dem Alter bei den Fibromyalgiepatienten verglichen mit den gesunden Kontrollen. Aus den beiden Korrelationskoeffizienten ($r_1 = -0,587$ und $r_2 = -0,292$) wurde anhand der in Material und Methoden beschriebenen Formeln ein p-Wert von 0,136 berechnet. Dieser Wert ist unter der Annahme einer Signifikanzgrenze von 0,05 nicht signifikant.

3.4 Hirnmorphometrie

Bei den Gesichtsschmerzpatienten wurden neben den hirnvolumetrischen Untersuchungen noch mithilfe der voxel-basierten Morphometrie regional-morphologische Untersuchungen mit der Frage durchgeführt, ob bei den Schmerzpatienten Veränderungen des regionalen Hirnvolumens, besonders in Arealen/Strukturen, welche bei der Schmerztransmission und/oder Schmerzverarbeitung involviert sind, vorliegen. Bei der visuellen Inspektion der T1-gewichteten anatomischen MR-Bilder ließen sich keine morphologischen Unterschiede zwischen Gesichtsschmerzpatienten und gesunden Kontrollen erkennen.

3.4.1 Gruppenvergleich Gesichtsschmerzpatienten vs. Kontrollen (ANCOVA mit Alter als störende Variable)

3.4.1.1 Analyse der grauen Substanz

Es fanden sich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) im Sinne eines verminderten regionalen Hirnvolumens in fünf linkshirnigen und einer rechtshirnigen Region bei den Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz (im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv). Es zeigte sich eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im anterioren Cingulum ($x = -6, y = 38, z = 15$), im linken oberen Temporallappen ($x = -43, y = 0, z = -6$), im linken medialen ($x = -3, y = 59, z = -5$) und mittleren ($x = -49, y = 6, z = 35$) Frontallappen sowie im linken postzentralen Gyrus ($x = -50, y = -14, z = 49$). Des Weiteren fand sich eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im rechten präzentralen Gyrus ($x = 37, y = -18, z = 53$).

Strukturen mit signifikanter Größenzunahme der grauen Substanz bei Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz im Vergleich zu den Kontrollen fanden sich nicht.

Lokalisation	Brodmann	x	y	z	Clustergröße k	z- Wert
L oberer Temporallappen/ posteriore Inselregion	38	-43	0	-6	305	3,76
L medialer Frontallappen	10	-3	59	-5	243	3,67
L anteriores Cingulum	32	-6	38	15	462	3,96
L mittlerer Frontallappen (Teil des dorsolateralen präfrontalen Kortex)	9	-49	6	35	400	4,53
L postzentraler Gyrus	3	-50	-14	49	421	3,87
R präzentraler Gyrus	4	37	-18	53	314	4,21

Tabelle 6 - Regionen mit signifikant ($p < 0.001$, unkorrigiert) verminderter grauer Substanz bei Patienten mit Gesichtsschmerz im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Anteriores Cingulum links ($x = -6, y = 38, z = 15$)

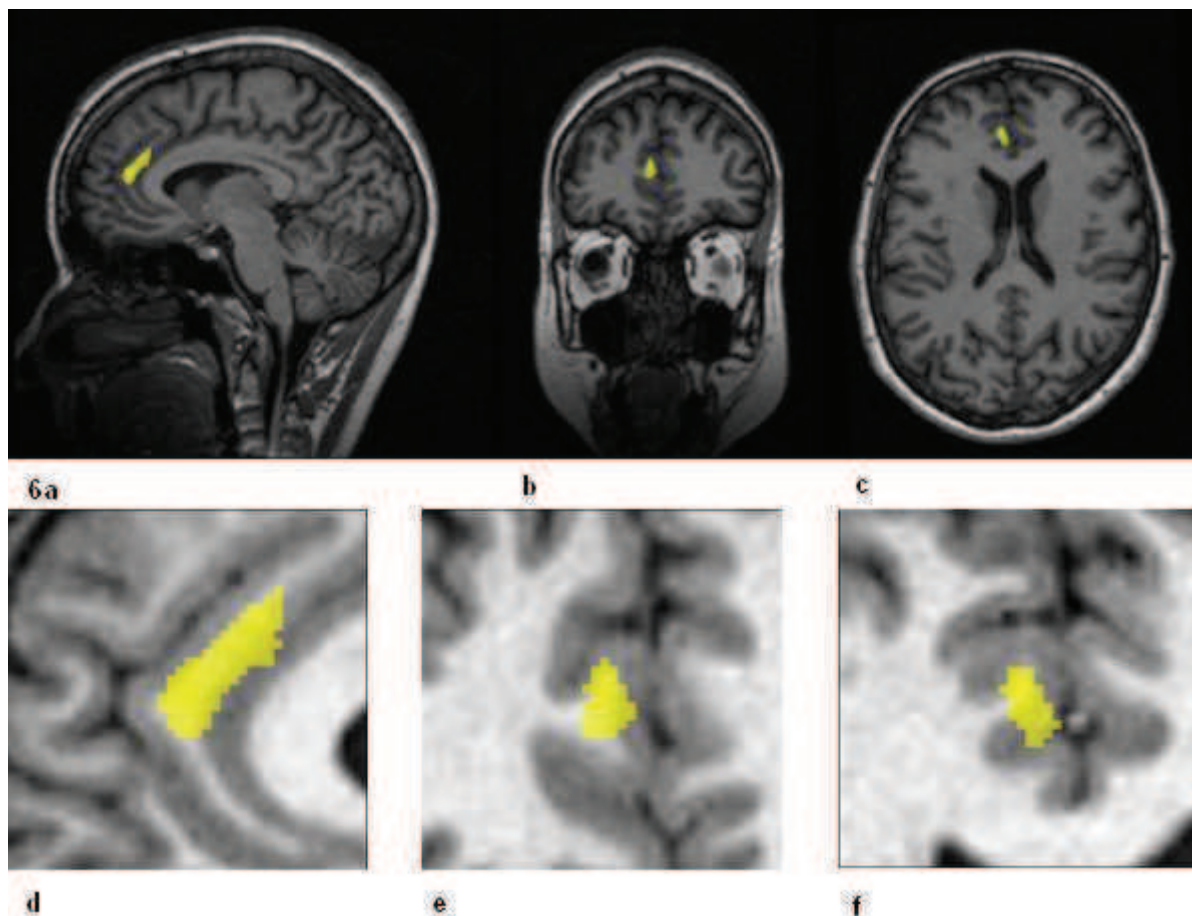


Abbildung 6- Lokalisation der signifikant reduzierten grauen Substanz im Bereich des linken anterioren Cingulums bei Gesichtsschmerzpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

a-c, „Statistical Parametric Maps“ des anterioren Cingulums in a, sagittaler; b, coronarer; c, axialer Ansicht. Die Verminderung der grauen Substanz wird als statistische Karte auf ein normalisiertes T1-MR Template projiziert.

a, Schnitt durch die linke Hemisphäre. Eine signifikante Volumenminderung der grauen Substanz zeigt sich im Bereich des anterioren Cingulums (Clusterkoordinaten: $x = -6, y = 38, z = 15, p < 0,001$).

d, bildet denselben sagittalen Schnitt durch das anteriore Cingulum vergrößert ab

e, bildet denselben coronaren Schnitt durch das anteriore Cingulum vergrößert ab

f, bildet denselben axialen Schnitt durch das anteriore Cingulum vergrößert ab.

Medialer Frontallappen links (x= -3, y= 59, z= -5)

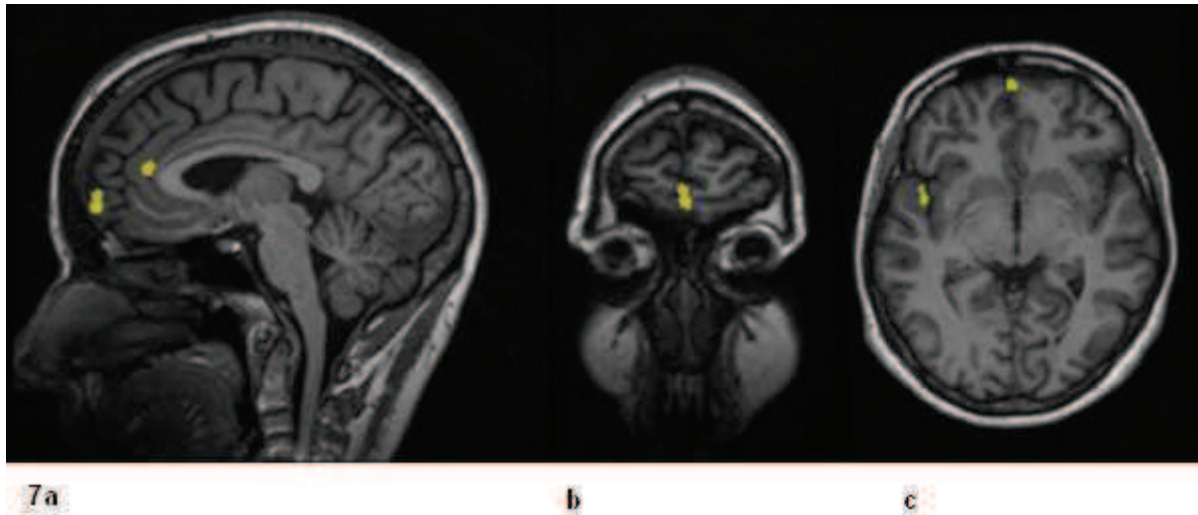


Abbildung 7- Lokalisation der signifikant reduzierten grauen Substanz im Bereich des linken medialen Frontallappens bei Gesichtsschmerzpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

a-c, „Statistical Parametric Maps“ des medialen Frontallappens in a, sagittaler; b, coronarer; und c, axialer Ansicht. Die Verminderung der grauen Substanz wird auf ein normalisiertes T1-MR abgebildet.

Oberer Temporallappen links (x= -43, y= 0, z= -6)

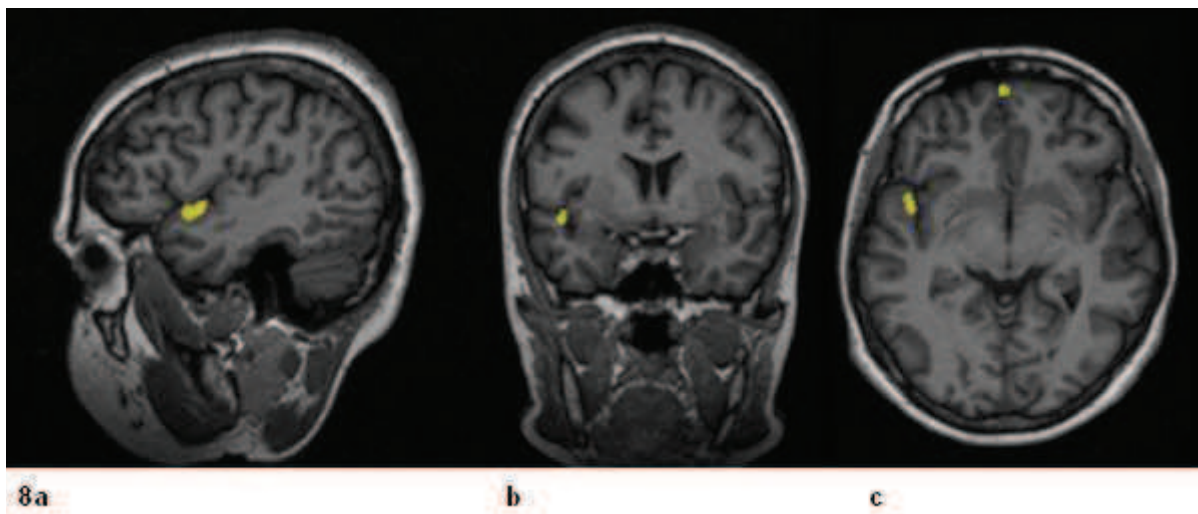


Abbildung 8 -Lokalisation der signifikant reduzierten grauen Substanz im Bereich des linken oberen Temporallappens bei Gesichtsschmerzpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. a-c, „Statistical Parametric Maps“ des oberen Temporallappens in a, sagittaler; b, coronarer; c, axialer Ansicht.

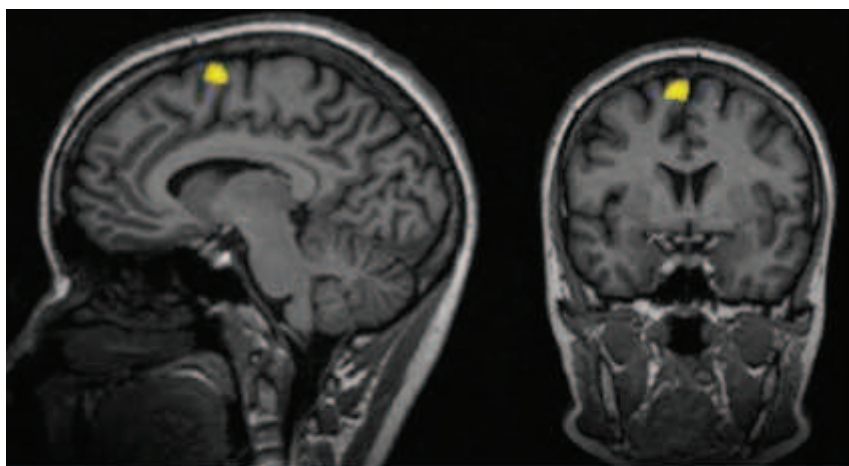
3.4.1.2 Analyse der weißen Substanz

Beim Gruppenvergleich zwischen Gesichtsschmerzpatienten und gesunden Kontrollen fand sich ein signifikanter Unterschied im Sinne einer Verminderung des regionalen Volumens der weißen Substanz im rechten oberen Frontallappen ($x_1= 15$, $y_1= 42$, $z_1= 38$; $x_2= 20$, $y_2= 32$, $z_2= 50$) sowie im medialen Frontallappen beidseits (prä/supplementär- motorische Rinde) ($x_3= -7$, $y_3= -1$, $z_3= 56$). Hirnregionen mit einer signifikanten Zunahme der weißen Substanz konnten nicht nachgewiesen werden.

Lokalisation	Brodmann	x	y	z	Clustergröße k	z- Wert
R oberer Frontallappen	9	15	42	38	580	3,87
R oberer Frontallappen	8	20	32	50	245	3,72
Medialer Frontallappen bds (prä/supplementär- motorische Rinde)	6	-7	-1	56	2733	4,26

Tabelle 7 - Regionen mit signifikant ($p<0,001$) verminderter weißer Substanz bei Gesichtsschmerzpatienten verglichen mit gesunden Kontrollen.

Medialer Frontallappen (prä/supplementär- motorische Rinde) ($x= -7$, $y= -1$, $z= 56$)



9a

b

Abbildung 9- Abbildung in "Statistical Parametric Mapping" der cerebralen Strukturen mit signifikant reduzierter weißer Substanz der Gesichtsschmerzpatienten verglichen mit den Kontrollen im medialen Frontallappen ($x= -7$, $y= -1$, $z= 56$).

Die Gehirnschnitte sind jeweils a) sagittal und b) coronar dargestellt.

3.4.1.3 Korrelationsanalyse weiße Substanz und BDI

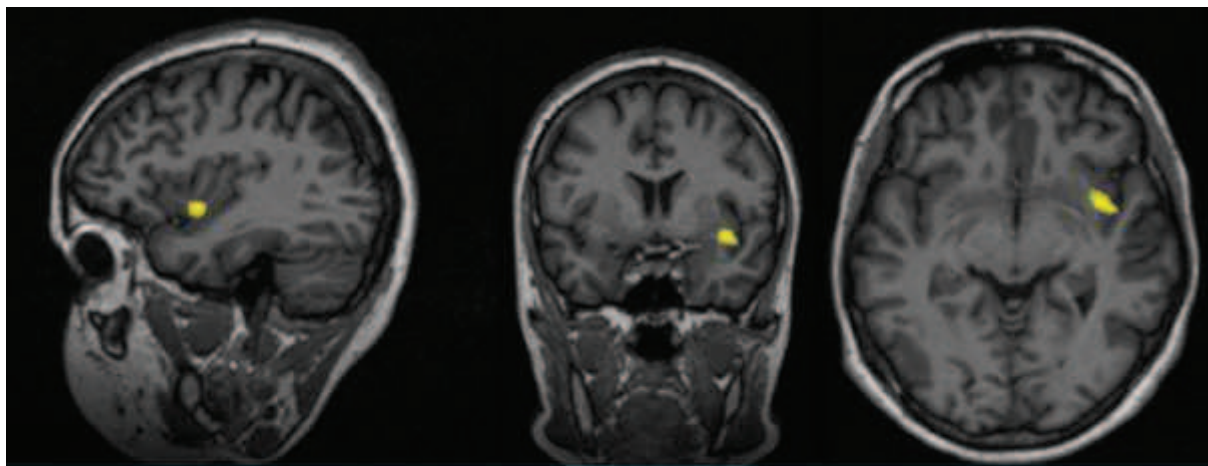
Des Weiteren wurden Korrelationsanalysen zwischen der grauen und weißen Substanz und den Punktwerten auf der Schmerzskala SES (SES A/B) und der Depressionsskala (BDI) durchgeführt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der grauen Substanz und den Punktwerten von SES A/B bzw. BDI. Bei der weißen Substanz fand sich eine negative Korrelation mit dem BDI- Punktwert in der

rechten subinsulären Region ($p < 0,001$), d.h. je höher der BDI- Punktwert desto geringer die subinsulären Voxelwerte der WM-Maske.

Lokalisation	Brodmann	x	y	z	Clustergröße k	z- Wert
R subinsulär	13	36	1	-7	532	3,76

Tabelle 8 - Hirnregion, in der eine positive Korrelation zwischen Abnahme der weißen Substanz und BDI- Punktwert bei einem Signifikanzniveau von $P < 0,001$ zu finden ist.

Subinsuläre Region ($x = 36, y = 1, z = -7$)



10a

b

c

Abbildung 10- Abbildung der subinsulären Region ($x = 36, y = 1, z = -7, p < 0,001$, nicht korrigiert) in „Statistical Parametric Maps“, in der eine positive Korrelation zwischen Abnahme der weißen Substanz und dem Punktwert beim Beck Depressionsinventar (BDI) gefunden wurde. A) sagittaler, b) coronarer und c) axialer Gehirnschnitt.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen, mit anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzen und mit einem Fibromyalgiesyndrom untersucht. Alle drei Krankheitsbilder zählen zu den sogenannten funktionellen Schmerzsyndromen, d.h. die zugrundeliegende Pathophysiologie aller drei Schmerzsyndrome ist unzureichend verstanden. Ziel der Arbeit war es, hirnvolumetrische und hirmorphologische Untersuchungen bei den Patienten mit oben genannten Krankheitsbildern anzustellen.

4.1 Hirnvolumetrie

In dieser Arbeit fanden sich bei den Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen und anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen keine signifikanten Unterschiede des Hirnvolumens, weder im Gesamtvolumen, noch in der grauen oder weißen Substanz bzw. den entsprechenden Fraktionen.

Bei den Fibromyalgiepatienten konnte eine signifikante Verminderung der grauen und weißen Substanz sowie des Gesamtvolumens verglichen mit dem gesunden Kontrollkollektiv gefunden werden. Weiterführend wurden bei der Gruppe der Fibromyalgiepatienten (und deren Vergleichsgruppe) Korrelationsanalysen zwischen hirnvolumetrischen Parametern und Alter sowie Schmerz- und Depressionsscores gerechnet, wobei sich bei den Fibromyalgiepatienten eine signifikante Korrelation zwischen der GMF bzw. der BPF und dem Alter fand und dieser Zusammenhang signifikant stärker war als bei den Kontrollprobanden.

Mehrere Arbeiten beschäftigten sich mit hirnvolumetrischen Untersuchungen bei chronischen Schmerzzuständen. Dabei fanden sich sowohl Arbeiten, bei denen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Gesunden zeigten, als auch Krankheitsbilder, bei denen signifikante Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Bei Migränepatienten fanden sich zum Beispiel keine signifikanten hirnvolumetrischen Veränderungen verglichen mit gesunden Probanden (Matharu et al., 2003; Valfrè et al., 2008; Schmidt- Wilcke et al., 2008). Kuchinad et al. untersuchten hirnvolumetrische Veränderungen bei Fibromyalgiepatienten (Kuchinad et al., 2007) und Apkarian et al. Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (Apkarian et al., 2004), in beiden Studien konnten signifikante Volumenveränderungen nachgewiesen werden. Um die Ergebnisse dieser Arbeit

besser in den derzeitigen Stand der Wissenschaft einordnen zu können, werden anschließend die Ergebnisse der oben genannten Studien kurz beschrieben.

Kuchinad et al. untersuchten 10 Patientinnen mit Fibromyalgiesyndrom und 10 gesunde Kontrollprobandinnen. Dabei konnte die Arbeitsgruppe eine signifikante Verminderung der grauen Substanz und des Gesamtvolumens bei den Fibromyalgiepatientinnen verglichen mit den gesunden Kontrollen zeigen (Kuchinad et al., 2007). Das Volumen der grauen Substanz (GM) korrelierte negativ mit dem Alter bei Fibromyalgiepatientinnen, die Verminderung betrug ca. 3,7 cm³ pro Jahr verglichen mit nur 1,1 cm³ bei den gesunden Kontrollprobandinnen. Des Weiteren fand sich eine negative Korrelation der grauen Substanz mit der Erkrankungsdauer bei den Fibromyalgiepatientinnen (Kuchinad et al., 2007).

Apkarian et al. untersuchten 26 Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die seit mindestens einem Jahr unter Schmerzen (v.a. lumbosakral) litten. Diese Patienten wurden in eine neuropathische und nicht-neuropathische Untergruppe aufgeteilt. Dabei wiesen die Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv auf (Apkarian et al., 2004), die nach Korrektur der möglichen Einflussfaktoren Alter und Geschlecht sogar noch ausgeprägter war. Des Weiteren fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und dem Alter sowohl bei den Patienten als auch bei den gesunden Kontrollen (Apkarian et al., 2004).

Das chronische Erschöpfungssyndrom (chronic fatigue syndrome), zählt zwar nicht zu den chronischen Schmerzsyndromen im engeren Sinne, weist aber aufgrund der chronischen Müdigkeit einhergehend mit einer Einschränkung von Gedächtnis- und Konzentrationsleistungen einen ähnlichen Symptomkomplex wie das Fibromyalgiesyndrom auf und führt ebenfalls zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität (Fukada et al., 1994). De Lange et al. untersuchten 28 Patientinnen, die am chronischen Erschöpfungssyndrom litten. Es zeigte sich eine signifikante globale Verminderung der grauen Substanz bei den Patientinnen mit chronischem Erschöpfungssyndrom verglichen mit den gesunden Kontrollen (De Lange et al., 2005). Ebenfalls konnte eine Korrelation zwischen der grauen Substanz und dem Alter in beiden Gruppen nachgewiesen werden, die nicht signifikant unterschiedlich war (De Lange et al., 2005).

Die Interpretation der Hirnvolumenabnahme bei Fibromyalgiepatienten stellt eine Herausforderung dar. Eine mögliche Erklärung für das verminderte Volumen der grauen Substanz könnte der Einfluss von „Exzitotoxizität“ sein (Kuchinad et al., 2007). Apkarian et al. vermuten eine Zellatrophie als Ursache der Volumenminderung, die durch exzitotoxische und/oder inflammatorische (z.B. Zytokine) Faktoren beeinflusst wird. Eine erhöhte Vulnerabilität könnte durch prädisponierende Faktoren (genetische und empirische Faktoren) erfolgen (Apkarian et al., 2004). Unklar ist insbesondere, ob die Veränderungen des Hirnvolumens bereits zuvor bestehen und eventuell einen Risikofaktor für die Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndromes darstellen oder ob diese Veränderungen durch einen permanenten Schmerzeinfluss und im Rahmen der Schmerzchronifizierung entstehen (Kuchinad et al., 2007).

Harris et al. untersuchten Fibromyalgiepatienten mithilfe der MR- Spektroskopie und fanden einen signifikant höheren Spiegel des Neurotransmitters Glutamat sowie der Kombination von Glutamat und Glutamin in der rechten posterioren Inselregion im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Harris et al., 2009). Glutamat ist ein exzitatorischer Neurotransmitter und es wurde postuliert, dass ein erhöhter Glutamatspiegel, möglicherweise in Kombination mit einem erniedrigten GABA-Spiegel (Foerster et al., 2011), zu einer lokalen Hyperexzitabilität im schmerzverarbeitenden System führt und somit eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Fibromyalgie spielt (Harris et al., 2009). Es wäre durchaus möglich, dass dies nicht nur ein regional begrenztes Phänomen ist, sondern auch andere Hirnregionen betrifft. Interessanterweise zeigen Fibromyalgiepatienten klinisch auch eine Überempfindlichkeit gegenüber anderer sensorischer Reize (Geisser et al., 2008). Möglicherweise könnte eine Unausgewogenheit zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern einen Einfluss zunächst auf das regionale, und im weiteren Verlauf auf das globale Hirnvolumen haben.

Hsu et al. lieferten eine kritische Begutachtung der Arbeit von Kuchinad. Die Autorengruppe versuchte, die Ergebnisse der Studie von Kuchinad zu reproduzieren (Hsu et al., 2009). Es wurden dabei 58 Patientinnen mit Fibromyalgie untersucht, unterteilt in eine Gruppe mit 29 Patientinnen mit zusätzlicher affektiver Störung und einer Patientengruppe ohne affektive Störung. Dabei fanden sich in keiner der beiden Gruppen signifikante Veränderungen des Gesamtvolumens oder der grauen Substanz verglichen mit den gesunden Kontrollen. Jedoch wurden von Hsu et al.

Patientinnen (mittleres Alter 42,1) untersucht, die im Schnitt eine Dekade jünger waren als das Patientenkollektiv in der Arbeit von Kuchinad (mittleres Alter 52) und in unserer Arbeit (mittleres Alter 53,5). Möglicherweise kommen die hirnvolumetrischen Unterschiede erst in einem fortgeschrittenen Alter, im Sinne eines beschleunigten Alterungsprozesses, zum Tragen und werden dann erst signifikant.

Fibromyalgiepatienten weisen des Weiteren kognitive Funktionseinschränkungen des Arbeitsgedächtnisses und des Langzeitgedächtnisses auf. Die kognitiven Leistungen sind schwächer als bei gleichaltrigen Kontrollen und ähnlich zu der Leistung von gesunden Kontrollen, die 20 Jahre älter sind (Park et al., 2001). Bezüglich der kognitiven Leistungen scheinen Fibromyalgiepatienten ebenfalls schneller zu altern. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Fibromyalgiepatienten eine schnellere altersabhängige Abnahme von grauer Substanz und von Gedächtnisleistungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen.

Die Studie von de Lange zum chronischen Erschöpfungssyndrom lieferte ebenfalls mehrere Aspekte zur Erklärung des verminderten grauen Volumens. Die Autoren halten es für möglich, dass ein reduziertes graues Volumen als Ursache der chronischen Erschöpfung und der verminderten körperlichen Aktivität zu sehen ist. Andererseits könnte die reduzierte graue Substanz auch als Konsequenz der reduzierten körperlichen Aktivität gesehen werden. Auch Fibromyalgiepatienten treiben häufig aufgrund ihrer Schmerzen weniger Sport, sind körperlich nicht mehr so aktiv wie zuvor und leiden unter chronischer Müdigkeit. Möglicherweise wäre auch dieser Ansatz eine Erklärung für das verminderte graue Volumen dieser Patienten.

Zusammenfassend sind mehrere Ursachen denkbar, die eine globale Verminderung des Hirnvolumens bei Fibromyalgiepatienten bewirken. Mögliche exzitotoxische Umwelteinflüsse (Kuchinad et al., 2007), inflammatorische Faktoren wie beispielsweise Zytokine (Apkarian et al., 2004) oder der fehlende Einfluss körperlicher Aktivität (de Lange et al., 2005) könnten eine globale Volumenminderung bewirken. Wahrscheinlich ist die Entstehung der Volumenminderung beim Krankheitsbild der Fibromyalgie multifaktoriell zu sehen und wird am ehesten durch das Zusammentreffen mehrerer Faktoren unter bestimmten Voraussetzungen und unter einer genetischen Prädisposition verursacht. Zukünftige longitudinale Studien werden nötig sein, um zu entscheiden, ob strukturelle Volumenänderungen die Ursache oder die Konsequenz verschiedener chronischer Krankheitszustände sind. Darüber hinaus muss durch eine systematische Erhebung begleitender

Beschwerden/Symptome des Symptomkomplexes Fibromyalgie (depressive Störungen, Angststörungen, Fatigue, Konzentrationsstörungen und Störungen des Arbeitsgedächtnisses) weiter geklärt werden, welcher dieser Faktoren zusätzlich eine Varianz bei Unterschieden des Hirnvolumens erklärt und in künftigen Studien noch mehr berücksichtigt werden sollte.

4.2 Regionale Hirnmorphometrie

4.2.1 Graue Substanz

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit (regionalen) hirnmorphometrischen Untersuchungen bei Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz. Dabei zeigte sich als Hauptergebnis eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im linken anterioren Cingulum. Daneben konnten ebenfalls Hirnareale mit verminderter grauer Substanz in der linken posterioren Inselregion/superioren temporalen Gyrus, dem linken mittleren und medialen Frontallappen, dem linken postzentralen Gyrus und dem rechten präzentralen Gyrus gefunden werden.

Regionale Veränderungen der grauen Substanz sind bei mehreren anderen chronischen Schmerzzuständen ebenfalls beschrieben worden, wie z.B. beim chronischen Spannungskopfschmerz (Schmidt-Wilcke et al., 2005), beim chronischen Rückenschmerz (Apkarian et al., 2004; Schmidt-Wilcke et al., 2006), dem Fibromyalgiesyndrom (Kuchinad et al., 2007) und dem Reizdarmsyndrom (Seminowicz et al., 2010). Dabei fanden sich die Veränderungen der grauen Substanz vor allem im Bereich des anterioren Cingulums und der Inselregion (für eine Übersicht siehe May, 2008).

Das anteriore Cingulum, als Teil des limbischen Systems, hat neben seiner Funktion zur vegetativen Modulation und Steuerung des psycho- und lokomotorischen Antriebs auch noch Einfluss auf die Schmerzverarbeitung. Zusammen mit der anterioren Inselregion ist es Teil des medialen Schmerzsystems, dem eine affektiv-emotionale Dimensionszuordnung (Störung des Wohlbefindens durch Schmerz, Bewusstwerden der aversiven Eigenschaften des Reizes) in der Schmerzverarbeitung zukommt (Valet et al., 2010). Teile des medialen Schmerzsystems sind aber auch an der Anti-Nozizeption beteiligt, wie z.B. der rostrale anteriore cinguläre Kortex (rACC) (Bingel et al., 2006; Bingel et al., 2007).

Veränderungen der grauen Substanz im anterioren Cingulum und der Inselregion sind die am häufigsten reproduzierbaren Ergebnisse bei morphometrischen Studien zu chronischen Schmerzsyndromen (May, 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2010a). Eine

lokale Volumenabnahme (z.B. durch einen Verlust der inhibitorischen Interneurone) in diesen Hirnregionen könnte zu einer regionalen Überaktivität und einer damit verbundenen Überaktivität des gesamten Schmerzsystems führen. Auf der anderen Seite könnte die regionale Atrophie auch einen Verlust absteigender inhibierender Neurone, einhergehend mit einer Dysfunktion des antinozizeptiven Systems, widerspiegeln (Schmidt- Wilcke et al., 2010a).

DaSilva et al. untersuchten ebenfalls ein streng einseitiges Schmerzsyndrom (neuropathische Schmerzen im 2. Ast des Trigeminusversorgungsgebietes), wobei sich beidseits unter anderem eine Verringerung der kortikalen Dicke in der Region des somatosensorischen Kortex I (Repräsentation des Gesichtes) sowie im Bereich des anterioren Cingulums zeigte (DaSilva et al., 2008). Diese strukturelle Veränderung scheint durch eine Überstimulation bedingt zu sein, die möglicherweise durch einen erhöhten nozizeptiven Input aus dem Trigeminusversorgungsgebiet hervorgerufen wird (DaSilva et al., 2008). Änderungen des regionalen Volumens bzw. der kortikalen Dicke könnten sowohl als primäre Pathologie, als auch als ein (maladaptiver) Prozess, im Sinne eines fehlgeleiteten Kompensationsmechanismus auf einen wiederholt dargebotenen/prolongierten Schmerzreiz, verstanden werden. Histopathologisch können solche Veränderungen durch eine Änderung der Dichte der Synapsen und/oder Dendriten oder durch einen Verlust von Neuronen bzw. Gliazellen erklärt werden. Das Ausmaß der Veränderungen scheint darüber hinaus durch das Alter, die Dauer und Schwere der Erkrankung beeinflusst zu sein (Da Silva et al., 2008).

Beim chronischen Spannungskopfschmerz konnte ebenfalls eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im anterioren Cingulum sowie in der anterioren und posterioren Inselregion beidseits, also in Teilen des medialen Schmerzsystems, nachgewiesen werden (Schmidt- Wilcke et al., 2005). Auch beim Krankheitsbild der Migräne fanden sich in mehreren Studien signifikante Verminderungen der grauen Substanz im anterioren Cingulum und der Inselregion (Rocca et al., 2006; Schmidt- Wilcke et al., 2008; Valfrè et al., 2008).

Interessanterweise untersuchten Obermann et al. Patienten mit einem posttraumatischen Kopfschmerz nach HWS- Schleudertrauma (Obermann et al., 2009). Dabei zeigten die Patienten, die einen chronischen Kopfschmerz entwickelten, eine Verminderung der grauen Substanz im anterioren Cingulum und im DLPFC nach drei Monaten. Diese Veränderungen verschwanden gleichzeitig mit

der Besserung der Kopfschmerzen nach einem Jahr. Die gleichen Patienten zeigten eine Erhöhung der grauen Substanz im Hirnstamm, beidseitigen Thalamus und dem Kleinhirn ein Jahr nach dem Unfall (Obermann et al., 2009). Diese longitudinale Studie zeigte somit, dass dynamische Veränderungen der grauen Substanz gleichzeitig mit der klinischen Schmerzentwicklung einhergehen. Diese dynamischen Veränderungen (Verminderung der grauen Substanz nach dem Unfall, Zunahme der grauen Substanz nach klinischer Besserung) scheinen Ausdruck einer dynamischen, krankheits-assoziierten Neuroplastizität des Schmerzsystems zu sein und sprechen gegen bereits vorbestehende Veränderungen (Obermann et al., 2009). Die dargestellten Veränderungen im Bereich des anterioren Cingulums und der Inselregion scheinen eine gemeinsame Basis für viele chronische Schmerzsyndrome zu sein (May, 2008).

Des Weiteren fanden sich in dieser Arbeit Veränderungen im Bereich des medialen und mittleren Frontallappens (Brodmann- Areale 9 und 10). Der mediale präfrontale Kortex ist neben dem ACC und der anterioren Inselregion an der Evaluation von Schmerzen beteiligt (Valet et al., 2010). Bei der Schmerzverarbeitung und -erwartung scheint es geschlechtsspezifische Unterschiede zu geben (Valet et al., 2010). Bei weiblichen Probanden wurde in der Phase der Schmerzerwartung und der Schmerzverarbeitung eine verstärkte Aktivierung im Bereich des medialen präfrontalen Kortex nachgewiesen und dies als Hinweis auf eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich der Registrierung sensorischer Reize gedeutet (Valet et al., 2010; Straube et al., 2009).

Beim chronischen Rückenschmerz konnten ebenfalls Veränderungen im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (Apkarian et al., 2004; Schmidt- Wilcke et al., 2006). Somit scheinen beim chronischen Rückenschmerz Hirnareale verändert zu sein, die an der Schmerzwahrnehmung beteiligt, und die vor allem durch die Intensität und die Unannehmlichkeit der Schmerzen beeinflusst sind (May, 2008). Der präfrontale Kortex scheint zusammen mit dem Cingulum ebenfalls an der Schmerzregulierung, z.B. der Hemmung oder Bahnung von Schmerzen, beteiligt zu sein (Apkarian et al., 2005). Änderungen in diesen Gehirnregionen könnten zur Schmerzerhaltung beitragen und eine Chronifizierung der Schmerzen begünstigen (Kuchinad et al., 2007).

Weiterhin fand sich in dieser Arbeit eine Verminderung der grauen Substanz im Bereich des präzentralen Gyrus, der auch als primäre motorische Rinde oder

Motorikortex bezeichnet wird. Der Motorikortex zeigt häufig eine Aktivierung bei Schmerzreizen und die Stimulierung des Motorikortex mittels rTMS hat in einigen Studien zu einer signifikanten Reduktion von klinischen Schmerzen bei chronischen Schmerzpatienten geführt (Khedr et al., 2005; Pleger et al., 2004). Der Motorikortex wird von manchen Autoren auch als Teil des Schmerzsystem bzw. des antinociceptiven Systems gesehen, wobei andere Autoren darauf hinweisen, dass der Motorikortex neben dem supplementär motorischen Kortex, den dorsalen und mittleren Anteilen des ACC, den Basalganglien und dem Cerebellum an der Planung und Ausführung von schmerzassoziierten Bewegungs- und Fluchtprogrammen beteiligt ist (Valet et al., 2010).

Interessanterweise konnte in einer Studie mit Migränepatienten neben signifikanten Volumenveränderungen im rechten oberen und inneren Temporallappen ein signifikanter Cluster im linken präzentralen Gyrus nachgewiesen werden (Valfrè et al., 2008). In einer weiteren Studie mit Migränepatienten konnte ebenfalls eine signifikante Volumenveränderung der grauen Substanz im bilateralen prämotorischen Kortex nachgewiesen werden (Kim et al., 2008). In künftigen Studien muss die Rolle des Motorikortex als schmerzmodulierende Komponente des Schmerzsystems und die Auswirkung von lokalen Atrophien auf die Exzitabilität des Schmerzsystems weiter untersucht werden.

Ebenfalls konnte in dieser Arbeit ein vermindertes graues Volumen im Bereich des linken Gyrus postcentralis (Brodmann- Areal 3) gefunden werden. Der Cluster lag nahe am Repräsentationsfeld des Gesichtes (Schmidt- Wilcke et al., 2010a).

Im postzentralen Gyrus, der ein Teil der primär somatosensiblen Rinde ist, werden Sinnesmodalitäten wie Berührung, Druck, Vibration, Temperatur und teilweise auch Schmerzempfindungen verarbeitet. Dem primären somatosensorischen Kortex kommt dabei eine sensorisch- diskriminative Schmerzsignalverarbeitungsleistung mit Lokalisation des Schmerzes, Erkennung der Stimulationsart, Dauer der Stimulation und Kodierung der Stimulusintensität zu (Schneider, Fink; 2007). Der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex wird dem lateralen Schmerzsystem zugerechnet (Valet et al., 2010).

Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen fanden sich neben Veränderungen in anderen Hirnarealen eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im somatosensorischen Kortex (Brodmann- Areale 1 und 2) (Schmidt- Wilcke et al., 2006). Da Silva et al. konnten wie bereits zuvor erwähnt eine Verringerung der

kortikalen Dicke in der Region des somatosensorischen Kortex I (Repräsentation des Gesichtes) bei Patienten mit einem streng einseitigen Schmerzsyndrom (neuropathische Schmerzen im 2. Ast des Trigeminusversorgungsgebietes) nachweisen (DaSilva et al., 2008).

Die Veränderungen im Bereich des linken Gyrus postcentralis dieser Arbeit scheinen aufgrund der Nähe zum Repräsentationsfeld des Gesichtes spezifisch für Gesichtsschmerzen zu sein.

4.2.1.1 Mechanismen der Veränderungen von grauen Substanz

Grundsätzlich kann eine Abnahme an grauer Substanz eine einfache Abnahme der Zellgröße, eine neuronale oder gliale Zellapoptose, eine Abnahme dendritischer Spines oder Veränderungen des Blutflusses darstellen (May et al., 2007a; Schmidt-Wilcke et al., 2008, 2009).

In der Schmerzforschung gibt es vermehrte Anzeichen dafür, dass die extrazelluläre Matrix die neurale Zellaktivität beeinflusst (Tsuda et al., 2008). Auf der spinalen Ebene scheint Fibronectin, ein Molekül der extrazellulären Matrix, nach peripherer Nervenverletzung vermehrt vorhanden zu sein und so möglicherweise eine mikrogliale Aktivierung zu induzieren, die dann die Ausbildung von neuropathischen Schmerzen verstärkt (Tsuda et al., 2008). Astrozyten haben des Weiteren einen Einfluss auf neuronale Aktivität und Zellmetabolismus (Hansson et al., 2004; Schmidt-Wilcke, 2009). Somit könnte eine Abnahme der Astrozyten zu einer funktionellen Beeinträchtigung in den betroffenen Hirnregionen führen. Ongür et al. fanden eine gliale Abnahme im anterioren Cingulum bei Patienten mit depressiven Störungen, wohingegen keine Veränderung der neuronalen Zellgröße oder Zellzahl vorhanden war (Ongür et al., 1998).

Daneben gibt es Hinweise, dass eine Verminderung der grauen Substanz aus neurodegenerativen Prozessen resultiert, die die Größe und Anzahl der Neurone und/oder Neurogliazellen beeinflussen (Grachev et al., 2000). Grachev et al. konnten mithilfe von MR- Spektroskopie zeigen, dass es bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zu verminderten Werten von N-Acetyl-Aspartat (NAA) kommt (Grachev et al., 2000). N-Acetyl-Aspartat wird typischerweise als Marker für axonale und synaptische Integrität gesehen, weswegen eine Verminderung von NAA für eine verminderte Anzahl von Neuronen und möglicherweise als Resultat für einen neuronalen Verlust sprechen könnte (Schmidt-Wilcke, 2009). Durch funktionelle bildgebende Studien konnte ebenfalls die Erkenntnis gewonnen werden, dass

Patienten, die an einem chronischen Schmerzsyndrom leiden, eine Aktivierung in medialen präfrontalen Hirnregionen aufweisen, während sie eine kognitive Aufgabe ausführen, Gesunde hingegen eine Hemmung dieser Areale zeigen (Baliki et al., 2008). Gleichzeitig korrelierte die Schmerzintensität mit dem BOLD- Signal im anterioren Cingulum und dem medialen Frontalkortex (Baliki et al., 2006). Falls der Verlust von Neuronen vor allem inhibitorische Interneurone betrifft, ist es vorstellbar, dass eine erhöhte Aktivität in Gehirnregionen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, anschließend die Schmerzempfindung beeinflussen und somit zur Erfahrung spontaner Schmerzen beitragen können (Schmidt- Wilcke, 2009).

Auch in tierexperimentellen Arbeiten zu neuropathischen Schmerzen konnten strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden. Seminowicz et al. untersuchten neuropathische Schmerzen bei Ratten und fanden dabei Veränderungen des Gehirns, unter anderem im anterioren Cingulum (Seminowicz et al., 2009). Daraus kann geschlossen werden, dass chronische neuropathische Schmerzen weit reichende Effekte auf die Gehirnstruktur, abhängig von Dauer und Stärke des Schmerzstimulus, haben. Metz et al. fanden Veränderungen (u.a. eine veränderte Dichte dendritischer Spines und veränderte Form der Dendriten der Neurone) des medialen präfrontalen Kortex bei Ratten mit chronischen neuropathischen Schmerzen (Metz et al., 2009). Jedoch sollte betont werden, dass die hier vorgestellten tierexperimentellen Studien definierte, peripher-neuropathische Schmerzmodelle benutzen, und somit nicht unbedingt problemlos auf dysfunktionelle Schmerzsyndrome (des Menschen) übertragbar sind. Letztendlich muss festgehalten werden, dass die histologischen und zyto-architektonischen Korrelate der oben beschrieben, volumetrischen und hirmorphologischen Veränderungen der grauen Substanz, die mit Hilfe der strukturellen Bildgebung bei verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen detektiert worden sind, letztendlich der Validierung durch post-mortem und tierexperimentelle Untersuchungen bedürfen. Die strukturelle Bildgebung könnte allerdings diesbezüglich einen wesentlichen Beitrag leisten, indem sie hilft, „Regions of interest“ für weitere histopathologische Untersuchungen zu definieren.

4.2.2 Weiße Substanz

Ergänzend zu den Untersuchungen der grauen Substanz wurden in dieser Arbeit Analysen der weißen Substanz durchgeführt. In dieser Studie fand sich bei Patienten mit idiopathischen Gesichtsschmerzen eine signifikante Verminderung der weißen Substanz im oberen rechten Frontallappen (Brodmann- Areale 6, 8 und 9), also in Teilen der prämotorischen Region und des präfrontalen Kortex. Des Weiteren wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme der weißen Substanz und dem BDI- Punktwert in der rechten subinsulären Region nachgewiesen.

Bei einem anderen funktionellen somatischen Schmerzsyndrom, dem Fibromyalgiesyndrom, sind ebenfalls Auffälligkeiten der weißen Substanz im Sinne einer Korrelation zwischen Arbeitsgedächtnisleistungen bzw. dem sensorischen Schmerz- Score (SES B) mit der Dichte der weißen Substanz im anterioren Cingulum beschrieben worden (Lürding et al., 2008). Bei den Verarbeitungsvorgängen des Arbeitsgedächtnisses und dem Abruf von Gedächtnisinhalten ist der Frontallappen maßgeblich beteiligt (Lürding et al., 2008). Der mediale Frontallappen, der den supplementären Motorkortex beinhaltet (Brodmann- Areale 6/8), scheint eine essentielle Rolle nicht nur beim Arbeitsgedächtnis, sondern auch bei anderen exekutiven Funktionen, wie der hierarchischen Organisation der Informationsverarbeitung und dem Bewusstwerden von Fehlern zu spielen (Lürding et al., 2008, Rushworth et al., 2004; Klein et al., 2007). Bisher sind Studien zu kognitiven Defiziten bei Patienten mit funktionellen somatischen Schmerzsyndromen vor allem beim Krankheitsbild der Fibromyalgie angestellt worden. Die Mechanismen, die diesen kognitiven Defiziten zugrunde liegen, sind bisher noch schlecht verstanden. Mögliche Erklärungen sind, dass Schmerzverarbeitung und Exekutivfunktionen dieselben kommunizierenden Netzwerke verwenden, wobei der Schmerz bei chronischen Schmerzpatienten einen „verdrängenden Effekt“ auf das Netzwerk des Arbeitsgedächtnisses hat (Lürding et al., 2008; Seminowicz et al., 2007). Des Weiteren fand sich in unseren Auswertungen eine positive Korrelation zwischen dem Punktwert des BDI (Depressionsskala) und der subinsulären Region (Brodmann 13). Die Inselregion nimmt zusammen mit dem anterioren Cingulum eine Schlüsselfunktion im Schmerzsystem ein. Darüber hinaus besteht eine starke Verbindung mit anderen Strukturen des limbischen Systems, wie z.B. der Amygdala. Es ist vorstellbar, dass die hier beschriebene Korrelation auf eine erhöhte strukturelle Konnektivität mit anderen Hirnregionen, z.B. dem Thalamus oder der Amygdala, bei Patienten mit hohen BDI- Scores hinweist. Eine erhöhte Konnektivität zwischen der

Inselregion und dem limbischen System wiederum könnte die Grundlage bilden, dass das „Emotionssystem“ in erhöhtem Maße in das Schmerzsystem integriert wird, und bei den betroffenen Schmerzpatienten zu Depressionen führt (Schmidt- Wilcke et al., 2010a). Es sollte allerdings kritisch festgehalten werden, dass die voxel- basierte Morphometrie nicht die Methode der Wahl zur Beurteilung und Analyse der weißen Substanz ist. Hier sollten in zukünftigen Studien zusätzlich DTI (diffusion tensor imaging und Tractographie) Untersuchungen durchgeführt werden, die komplementär zur voxel- basierten Morphometrie interessante Ergebnisse hervorbringen könnten. Zusammenfassend sind Veränderungen der weißen Substanz in dieser Studie an Orten nachgewiesen worden, die für Leistungen des Arbeitsgedächtnisses und dem Abruf von Gedächtnisinhalten wichtig sind. Diese Veränderungen sind beim Krankheitsbild der Fibromyalgie nachgewiesen worden, das genau wie der anhaltende idiopathische Gesichtsschmerz zu den funktionellen somatischen Schmerzsyndromen zählt. Möglicherweise führen Veränderungen im Frontallappen auch bei Patienten mit Gesichtsschmerzen zu kognitiven Veränderungen. Um darüber Aussagen machen zu können, müssen jedoch weiterführende Studien mit entsprechender neuropsychologischer Testung auch bei Gesichtsschmerzpatienten erfolgen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Mithilfe struktureller Bildgebung konnte in mehreren Studien bei chronischen Schmerzsyndromen nachgewiesen werden, dass es bei Patienten zu hirnvolumetrischen (Kuchinad et al., 2007; Apkarian et al., 2004) und hirmorphologischen Veränderungen (Schmidt- Wilcke et al. 2005, 2006, 2007, 2008; Valfrè et al., 2008; Rocca et al., 2006; Apkarian et al., 2004; Kuchinad et al., 2007), einschließlich Veränderungen der kortikalen Dicke (Da Silva et al., 2007), kommt.

Bei den Auswertungen dieser Arbeit zeigte sich eine signifikante Verminderung der grauen Substanz sowie eine signifikante altersabhängige Abnahme der grauen Substanz bei den Fibromyalgiepatienten verglichen mit den gesunden Kontrollen. Weiterhin konnte eine signifikante Verminderung der weißen Substanz und des gesamten Hirnvolumens nachgewiesen werden.

Darüber hinaus konnten in dieser Arbeit Veränderungen der regionalen Hirnmorphologie bei Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz gefunden werden. Dabei fanden sich Veränderungen des medialen (anteriores Cingulum, posteriore Inselregion) und lateralen (postzentraler Gyrus) Schmerzsystems sowie des präfrontalen Kortex und des präzentralen Gyrus. Somit sind unsere Ergebnisse in Einklang mit weiteren Studien zu chronischen Schmerzzuständen, insbesondere im Bereich des Kopfes und des Gesichts, wie dem chronischen Spannungskopfschmerz (Schmidt- Wilcke et al., 2005), der Migräne (Valfrè et al., 2008; Kim et al., 2008) und den temporomandibulären Störungen (Gerstner et al., 2011).

Eine der entscheidenden Fragen ist, ob die beschriebenen Veränderungen Ursache oder Konsequenz der Schmerzchronifizierung sind. Die von Obermann et al. nachgewiesenen dynamischen Veränderungen bei Patienten mit posttraumatischen Kopfschmerz nach HWS- Trauma scheinen eine dynamischen Neuroplastizität des Schmerzsystems widerzuspiegeln und sprechen eher gegen vorbestehende Veränderungen (Obermann et al., 2009). Zum genauen Verständnis der Schmerzchronifizierung werden weitere, insbesondere longitudinale Studien, notwendig sein.

Auch das neurobiologische Korrelat der strukturellen Veränderungen auf mikroskopischer Ebene ist noch insgesamt schlecht verstanden (May et al., 2007a). Grundsätzlich kann eine Abnahme von grauer Substanz eine Abnahme der Zellgröße, eine neuronale oder gliale Zellapoptose, eine Abnahme dendritischer

Spines oder Veränderungen des Blutflusses darstellen. Erste tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass es zu nachweisbaren histologischen Veränderungen in Teilen des Schmerzsystems bei Ratten mit Schmerzsyndromen kommt (Seminowicz et al., 2009; Metz et al., 2009), wobei die Übertragbarkeit dieser Modelle auf menschliche Schmerzsyndrome nicht problemlos möglich ist. Des Weiteren muss der Einfluss von Begleitfaktoren wie Depression, Angstzustände, Müdigkeit, kognitive Defizite und Einnahme von Schmerzmedikamenten und Antidepressiva mit berücksichtigt werden.

Die vorliegende Arbeit leistet einen weiteren Beitrag zum Verständnis struktureller Veränderungen bei chronischen Schmerzpatienten und damit möglicherweise zum besseren Verständnis von Chronifizierungsprozessen, die wie in der Einleitung dargelegt, insgesamt noch unzureichend verstanden sind.

6. Literatur

- Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Darren DR.
Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density.
Journal of Neuroscience 2004, 24(46): 10410-10415.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK.
Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease.
European Journal of Pain 2005, 9(4): 463-484.
- Ashburner J, Friston KJ. Multimodal image coregistration and partitioning- a unified framework.
Neuroimage 1997, 6(3): 209-217.
- Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions.
Human Brain Mapping 1999, 7(4): 254-266.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel- based morphometry- the methods.
Neuroimage 2000, 11(6 Pt1): 805-821.
- Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Magerl W, Jensen R.
Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache.
Cephalalgia 2006, 26(8): 940-948.
- Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Apkarian AV.
Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain.
Journal of Neuroscience 2006, 26(47): 12165-12173.
- Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR.
Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics.
Journal of Neuroscience 2008, 28(6): 1398-1403.
- Baumgärtner U. Nozizeptives System. Nozizeptoren, Fasertypen, spinale Bahnen und Projektionsareale. *Schmerz* 2010, 24(2): 105-113.
- Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory.
Journal of Clinical Psychology 1984, 40(6): 1365-1367.
- Biewer W, Conrad I, Häuser W. Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 2004; 18(2): 118-124.
- Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Büchel C.
Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network.
Pain 2006, 120(1-2): 8-15.
- Bingel U, Schoell E, Herken W, Büchel C, May A.
Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system.
Pain 2007, 131(1-2): 21-30.
- Bingel U. Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation am Beispiel der Placeboanalgesie.
Schmerz 2010, 24(2): 122-129.
- Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ.
Chronic pain in Australia: a prevalence study. *Pain* 2001, 89(2-3): 127-134.
- Busch V, May A. Kopf- und Gesichtsschmerzen. Urban Fischer 2002.

- Büchel 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.
Journal of Neuroscience 2002, 22(3): 970-976.
- Borsook D, Moulton EA, Schmidt KF, Becerra LR.
Neuroimaging revolutionizes therapeutic approaches to chronic pain.
Molecular Pain 2007, 3:25.
- Bozzi Y, Vallone D, Borrelli E. Neuroprotective role of dopamine against hippocampal cell death.
Journal of Neuroscience 2000, 20(22): 8643-8649.
- Brosius, Felix. SPSS 14.0. Das mitp- Standardwerk. Mitp- Verlag, 2006.
- Brown GC, Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Molecular Neurobiology* 2003, 27(3): 325-355.
- Chard DT, Parker GJ, Griffin CM, Thompson AJ, Miller DH.
The reproducibility and sensitivity of brain tissue volume measurements derived from an SPM-based segmentation methodology.
Journal of Magnetic Resonance Imaging 2002, 15(3): 259-267.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH.
Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia.
Journal of Rheumatology 2004, 31(2): 364-378.
- Craggs JG, Price DD, Verne GN, Perlstein WM, Robinson MM.
Functional brain interactions that serve cognitive-affective processing during pain and placebo analgesia. *Neuroimage* 2007, 38(4): 720-729.
- Craig AD. How do you feel-now? The anterior insula and human awareness.
Nature Reviews Neuroscience 2009, 10(1): 59-70.
- Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective and cognitive integration.
Journal of Comparative Neurology 2005, 493(1): 154-166.
- DaSilva AF, Becerra L, Pendse G, Chizh B, Tully S, Borsook D.
Colocalized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain. *PLoS ONE* 2008, 3(10): e3396.
- Davis KD, Pope G, Chen J, Kwan CL, Crawley AP, Diamant NE.
Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention and pain processing.
Neurology 2008, 70(2): 153-154.
- De Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I.
Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome.
Neuroimage 2005, 26(3): 777-781.
- Derntl B, Habel U, Schneider F.
Funktionelle Magnetresonanztomographie in der Psychiatrie und Psychotherapie.
Nervenarzt 2010, 81(1): 16-23.
- Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain.
Journal of Pain 2006, 7(1): 3-12.
- Dick B, Eccleston C, Crombez G.
Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and musculoskeletal pain patients.
Arthritis and Rheumatism 2002, 47(6): 639-644.
- Dingle JH. The ills of man. *Scientific American* 1973, 229(3): 76-84.

- Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A.
Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004, 427(6972): 311-312.
- Draganski B, Moser T, Lummel N, Gänssbauer S, Bogdahn U, Haas F, May A.
Decrease of thalamic gray matter following limb amputation.
Neuroimage 2006a; 31(3): 951-957.
- Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Büchel C, May A.
Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning.
Journal of Neuroscience 2006b, 26(23): 6314-6317.
- Ecker- Egle ML, Egle UT. Primäre Fibromyalgie. In: Egle UT, Hofmann SO, Lehmann KA, Nix W.
Handbuch chronischer Schmerzen. Schattauer 2002, Stuttgart, S. 571- 582.
- Egle UT, v.Houdenhove B. Fibromyalgie: eine Stress bedingte Schmerzerkrankung?
Schmerz 2006, 20(2): 99-100.
- Fink GR, Schneider F. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer 2007.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E.
Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation.
Nature 1995, 375(6531): 482-484.
- Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N.
Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients.
Neuroscience Letters 1997, 224(1): 5-8.
- Flor H, Denke C, Schaefer M, Grüsser S.
Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain.
The Lancet 2001, 357(9270): 1763-1764.
- Flor H. The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback.
Applied Psychophysiology and Biofeedback 2002, 27(3): 215-227.
- Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Phd PC, Schmidt- Wilcke T, Lowe SE, Phd SE, Clauw DJ, Harris RE. Reduced insular gamma- aminobutyric acid in fibromyalgia.
Arthritis Rheumatism 2011, ahead of print.
- Forseth KO, Husby G, Gran JT, Forre O.
Prognostic factors for the development of fibromyalgia in women with self- reported musculoskeletal pain. A prospective study.
Journal of Rheumatology 1999, 26(11): 2458- 2467.
- Fox PT, Raichle ME. Stimulus rate determines regional blood flow in striate cortex.
Annals of Neurology 1985, 17(3): 303-305.
- Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer`s disease.
Lancet 2004, 363(9406): 392-394.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RS.
Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach.
Human Brain Mapping 1995, 2: 189-210.
- Fukada K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A.
The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study.
International chronic fatigue syndrome study group.
Annals of Internal Medicine 1994, 121(12): 953-959.
- Fukui S, Matsuno M, Inubushi T, Nosaka S. N- Acetylaspartate concentrations in the thalami of neuropathic pain patients and healthy comparison subjects measured with (1)H- MRS.
Magnetic Resonance Imaging 2006, 24(1): 75-79.

- Gaser C, Nenadic I, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Buchsbaum MS.
Deformation- based morphometry and its relation to conventional volumetry of brain lateral ventricles in MRI. *Neuroimage* 2001, 13(6 Pt 1): 1140-1145.
- Geisser ME, Glass JM, Rajcevska LD, Clauw DJ, Williams DA, Kileny PR, Gracely RH.
A psychophysical study of auditory and pressure sensitivity in patients with fibromyalgia and healthy controls. *Journal of Pain* 2008, 9(5): 417-422.
- Geissner E. Die Schmerzempfindungsskala SES. Manual. Hogrefe, Göttingen 1996.
- Gerstner G, Ichesco E, Quintero A, Schmidt- Wilcke T.
Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial- type temporomandibular disorders: a voxel- based morphometry study.
Journal of Orofacial Pain 2011, 25(2): 99-106.
- Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008, 69 Suppl 2: 20-24.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS.
A voxel- based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains.
Neuroimage 2001, 14(1 Pt1): 21-36.
- Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV.
Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 2000, 89(1): 7-18.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ.
Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism* 2002, 46(5): 1333-1343.
- Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, Mundler O.
99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia.
European Journal of Nuclear medicine and molecular imaging 2007, 34(1): 130-134.
- Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski JP, Mundler O.
Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia.
The Journal of Nuclear Medicine 2008, 49(11): 1798-1803.
- Häuser W, Lempa M.
Funktionelle somatische Schmerzsyndrome. *Schmerz* 2004a, 18(2): 97.
- Häuser W, Türp JC, Lempa M, Wesselmann U, Derra C.
Funktionelle somatische Schmerzsyndrome- Nomenklatur. *Schmerz* 2004b, 18(2): 98-103.
- Häuser W, Lempa M.
Reizdarmsyndrom. *Schmerz* 2004c, 18(2): 130-135.
- Häuser W, Zimmer C, Felde E, Köllner V.
Was sind die Kernsymptome des Fibromyalgiesyndroms? Umfrageergebnisse der Deutschen Fibromyalgievereinigung. *Schmerz* 2008, 22(2): 176-183.
- Häuser W, Schild S, Kosseva M, Hayo S, v. Wilmowoski H, Alten R, Langhorst J, Hofmann W, Maus J, Glaesmer H. Validierung der deutschen Version der regionalen Schmerzskala zur Diagnose des Fibromyalgiesyndroms. *Schmerz* 2010, 24(3): 226-235.
- Hansson E, Rönnbäck L.
Altered neuronal- glial signaling in glutamatergic transmission as a unifying mechanism in chronic pain and mental fatigue. *Neurochemical Research* 2004, 29(5): 989-996.
- Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK.
Decreased central mu- opioid receptor availability in fibromyalgia.
Journal of Neuroscience 2007, 27(37): 10000- 10006.

- Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, Clauw DJ.
Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain.
Arthritis and Rheumatism 2009, 60(10): 3146-3152.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International
Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004, 24 Suppl 1: 9-160.
- Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM.
Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity.
Brain Research Reviews 2009, 60(1): 214-225.
- Henningsen P, Derra C, Türp JC, Häuser W.
Funktionelle somatische Schmerzsyndrome. Zusammenfassung der Hypothesen zur
Überlappung und Ätiologie. Schmerz 2004, 18(2): 136-140.
- Hessel A, Geyer M, Schumacher J, Brähler E.
Somatoforme Beschwerden in der Bevölkerung Deutschlands.
Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie 2002, 48(1): 38-58.
- Heuser J, Geissner E. Computer- Version der Schmerzempfindungsskala SES.
Schmerz 1998, 12(3): 205-208.
- Hildebrandt J, Pflingsten M, Maier C, Klinger R, Hasenbring M.
Classification of chronic pain syndromes. Multiaxial pain classification MASK.
Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie 1992, 27(6): 366-373.
- Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL, Hill KR, O'Donnell FS, Cordingley G.
Psychosocial correlates and impact of chronic tension- type headaches.
Headache 2000, 40(1): 3-16.
- Houy- Schäfer S, Grottemeyer KH. Spannungskopfschmerz. Schmerz 2004, 18(2): 104-108.
- Hsieh JC, Belfrage M, Stone- Elander S, Hansson P, Ingvar M.
Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission
tomography. Pain 1995, 63(2): 225-236.
- Hsu MC, Harris RE, Sundgren PC, Welsh RC, Fernandes CR, Clauw DJ, Williams DA.
No consistent difference in gray matter volume between individuals with fibromyalgia and age-
matched healthy subjects when controlling for affective disorder.
Pain 2009, 143(3): 262-267.
- Hugger A, Göbel H, Schilgen M.
Gesichts- und Kopfschmerzen aus interdisziplinärer Sicht. Springer 2006.
- Jansen O, Forsting M, Sartor K. Neuroradiologie. Thieme- Verlag 2008, 4. Auflage.
- Kasprian G, Seidel S. Darstellung von Plastizität mittels moderner klinischer Neurobildgebung.
Der Radiologe 2010, 50(2): 136-143.
- Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL.
Chronic widespread pain and its comorbidities.
Archives of Internal Medicine 2006, 166(15): 1649- 1654.
- Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. Radiologie. Urban&Fischer 2006, 3. Auflage.
- Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC.
Longlasting antalgic effects of dialy sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in
central and peripheral neuropathic pain.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2005, 76(6): 833-838.

- Kim JH, Suh SI, Seol HY, Oh K, Seo WK, Yu SW, Park KW, Koh SB.
Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel- based morphometry study.
Cephalalgia 2008, 28(6): 598-604.
- Klein TA, Endrass T, Kathmann N, Neumann J, von Cramon DY, Ullsperger M.
Neural correlates of error awareness. *Neuroimage* 2007, 34(4): 1774-1781.
- Kong J, Loggia ML, Zyloney C, Tu P, LaViolette P, Gollub RL.
Exploring the brain in pain. Activations, deactivations and their relation.
Pain 2010, 148(2): 257-67.
- Kroenke K, Mangelsdorff AD.
Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy and outcome.
American Journal of Medicine 1989, 86(3): 262-266.
- Kroenke K, Price RK.
Symptoms in the community. Prevalence, classification and psychiatric comorbidity.
Archives of Internal Medicine 1993, 153(21): 2474-2480.
- Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC.
Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?
Journal of Neuroscience 2007, 27(15): 4004-4007.
- Landtblom AM, Lindehammer H, Karlsson H, Craig AD.
Insular cortex activation in a patient with „sensed presence“/ecstatic seizures.
Epilepsy Behaviour 2011, 20(4): 714-718.
- Lang S, Kroll A, Lipinski SJ, Wessa M, Ridder S, Christmann C, Schad LR, Flor H.
Context conditioning and extinction in humans: differential contribution of the hippocampus, amygdala and prefrontal cortex.
European Journal of Neuroscience 2009, 29(4): 823-832.
- Lange M, Karpinski N, Krohn- Grimberghe B, Petermann F.
Geschlechtsunterschiede beim Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 2010, 24(3): 262-266.
- Lempa M, Grottemeyer KH, Häuser W, Moormann O, Wesselmann U, Derra C.
Diagnostik und Therapie funktioneller Schmerzsyndrome.
Schmerz 2004, 18(2): 141-144.
- Lürding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T.
Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain- cognition interaction. *Brain* 2008, 131(Pt 12): 3222-3231.
- Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, Beyer A, Stahl R, Zirngibl B, Morhard D, Reiser M, Schelling G. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion- tensor and volumetric imaging study.
Arthritis and Rheumatism 2008, 58(12): 3960-3969.
- 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* 2005, 114(1-2): 93-103.
- Maihöfner C, Nickel FT, Seifert F.
Neuropathische Schmerzsyndrome und Neuroplastizität in der funktionellen Bildgebung.
Schmerz 2010, 24(2): 137-145.
- Matharu MS, Good CD, May A, Bahra A, Goadsby PJ.
No change in the structure of the brain in migraine: a voxel- based morphometric study.
European Journal of Neurology 2003, 10(1): 53-57.

- Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ.
Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study.
Brain 2004, 127(Pt 1): 220-230.
- May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ.
Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nature Medicine* 1999, 5(7): 836-838.
- May A. Headache: lessons learned from functional imaging.
British Medical Bulletin 2003; 65: 223-234.
- May A. The role of imaging in the pathophysiology and diagnosis of headache.
Current Opinion in Neurology 2005, 18(3): 293-297.
- May A. A review of diagnostic and functional imaging in headache.
Journal of Headache and Pain 2006, 7(4): 174-184.
- May A, Schmidt- Wilcke T, Straube A, Diener H-C.
Neues zur Hirnmorphometrie bei Kopfschmerzpatienten.
Aktuelle Neurologie 2007a, 34(9): 500-503.
- May A, Matharu M.
New insights into migraine: application of functional and structural imaging.
Current Opinion in Neurology 2007b, 20(3): 306- 309.
- May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P.
Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity.
Cerebral Cortex 2007c, 17(1): 205-210.
- May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008, 137(1): 7-15.
- May A. Das Fenster zur Kopfschmerzforschung. *Schmerz* 2010, 24(2): 130-136.
- Mayou R, Farmer A.
ABC of psychological medicine: Functional somatic symptoms and syndromes.
BMJ 2002, 325(7358): 265-268.
- Melzack R, Wall PD.
Sensory motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo DR. *The skin senses*. Thomas, Springfield 1968, 423-439.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods.
Pain 1975; 1(3): 277-299.
- Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain.
Journal of Dental Education 2001, 65(12): 1378-1382.
- Merskey H, Bogduk N. *Classification of chronic pain*. IASP Press, Seattle 1994.
- Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM.
Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys.
Journal of Comparative Neurology 1984, 224(4): 591-605.
- Metz AE, Yau HJ, Centeno MV, Apkarian AV, Martina M.
Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain.
Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106(7): 2423- 2428.
- Moore RA, Straube S, Paine J, Phillips CJ, Derry S, McQuay HJ.
Fibromyalgia: moderate and substantial pain intensity reduction predicts improvement in other outcomes and substantial quality of life gain.
Pain 2010, 149(2): 360-364.

- Müller JL, Gänssbauer S, Sommer M, Döhnel K, Weber T, Schmidt-Wilcke T, Hajak G.
Gray matter changes in right superior temporal gyrus in criminal psychopaths. Evidence from voxel- based morphometry.
Psychiatry Research 2008, 163(3): 213-222.
- Nickel R, Egle UT, Schwab R.
Diagnostische Subgruppen und psychosoziale Charakterisierung von Inanspruchnahmepatienten einer Universitätsschmerzambulanz.
Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie 2002, 52(9-10): 378-385.
- Obermann M, Nebel K, Schumann C, Holle D, Gizewski ER, Maschke M, Goadsby PJ, Diener HC, Katsarava Z. Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. Neurology 2009, 73(12): 978-983.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW.
Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.
Proc Natl Acad Sci USA 1990, 87(24): 9868- 9872.
- Ongür D, Drevets WC, Price JL.
Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders.
Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95(22): 13290-13295.
- Owen DG, Clarke CF, Ganapathy S, Prato FS, St. Lawrence KS.
Using perfusion MRI to measure the dynamic changes in neural activation associated with tonic muscular pain. Pain 2010, 148(3): 375-386.
- Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ.
Cognitive function in fibromyalgia patients. Arthritis and Rheumatism 2001, 44(9): 2125-2133.
- Pascual- Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB.
The plastic human brain cortex. Annual Review of Neuroscience 2005, 28: 377-401.
- Petzke F. Zentrale Schmerzverarbeitung bei funktionellen somatischen Syndromen.
Schmerz 2010, 24(2): 146-155.
- Peyron R, Laurent B, Garcia- Larrea L.
Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta- analysis.
Neurophysiologie Clinique 2000, 30(5): 263- 288.
- Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff M.
Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I.
Neuroscienc Letters 2004, 356(2): 87-90.
- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN.
Dissociating pain from its anticipation in the human brain.
Science 1999, 284(5422): 1979-1981.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain.
Science 2000, 288(5472): 1769-1772.
- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage. De Gruyter, 1998.
- Pujol J, Lopez- Sola M, Ortiz H, Vilanova JC, Harrison BJ, Yücel M, Soriano- Mas C, Cardoner N, Deus J. Mapping brain response to pain in Fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. Plos One 2009, 4(4): e5224.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J.
Epidemiology of headache in a general population- a prevalence study.
Journal of Clinical Epidemiology 1991, 44(11): 1147-1157.

- Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, Comi G, Scotti G, Filippi M. Brain gray matter changes in migraine patients with T2- visible lesions: a 3-T MRI Study. *Stroke* 2006, 37(7): 1765-1770.
- Rodriguez- Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *Journal of Neuroscience* 2009, 29(44): 13746-13750.
- Rorden Chris, MRICro, www.mricro.com, www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html
- Rushworth MF, Walton ME, Kennerley SW, Bannermann DM. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Science* 2004, 8(9): 410-417.
- Schmidt- Wilcke T, Leinisch E, Straube A, Kämpfe N, Draganski B, Diener HC, Bogdahn U, May A. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005, 65(9): 1483-1486.
- Schmidt- Wilcke T, Leinisch E, Gänssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmeyen J, May A. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain* 2006, 125(1-2): 89-97.
- Schmidt- Wilcke T, Lürding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, Bogdahn U. Striatal gray matter increase in patients suffering from fibromyalgia- A voxel- based Morphometry study. *Pain* 2007, 132 Suppl 1: 109-116.
- Schmidt- Wilcke T, Gänssbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May A. Subtle gray matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 2008, 28(1): 1-4.
- Schmidt- Wilcke T. Morphological neuroplasticity in chronic pain syndromes. *Habilitationschrift zur Erlangung der Lehrbefähigung im Fach Neurologie*, 2009.
- Schmidt- Wilcke T, Hierlmeier S, Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain. *Headache* 2010a, 50(8): 1278- 1285.
- Schmidt- Wilcke T, Wood P, Lürding R. Schmerz und Aufmerksamkeit. *Schmerz* 2010b, 24(1): 46-53.
- Schneider, Fink. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer- Verlag, 2007.
- Schuhmacher J, Brähler E. Prävalenz von Schmerzen in der deutschen Bevölkerung. Ergebnisse repräsentativer Erhebungen mit dem Giessener Beschwerdebogen. *Schmerz* 1999, 13(6): 375- 384.
- 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* 2006, 32(1): 256-265.
- Sedlmaier P, Renkewitz F. *Forschungsmethoden und Statistik in der Psychologie*. Pearson Studium, 2007
- Seminowicz DA, Davis KD. Pain enhances functional connectivity of a brain network evoked by performance of a cognitive task. *Journal of Neurophysiology* 2007, 97(5): 3651-3659.
- Seminowicz DA, Laferriere AL, Millecamps M, Yu JS, Coderre TJ, Bushnell MC. MRI structural brain changes associated with sensory and emotional function in a rat model of long- term neuropathic pain. *Neuroimage* 2009, 47(3): 1007- 1014.

- Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, Tillisch K, Naliboff BD, Bushnell MC, Mayer EA.
Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome.
Gastroenterology 2010, 139(1): 48-57.
- Simon GE, vonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J.
An international study of the relation between somatic symptoms and depression.
NEJM 1999, 341(18): 1329-1335.
- Sjogren P, Ekholm O, Peuckmann V, Gronbaek M.
Epidemiology of chronic pain in Denmark: an update.
European Journal of Pain 2009, 13(3): 287-292.
- Smith ES, Lewin GR.
Nociceptors: a phylogenetic view. *Journal of Comparative Physiology* 2009, 195(12): 1089-1106.
- Somborski K, Bingel U.
Funktionelle Bildgebung in der Schmerzforschung. *Schmerz* 2010, 24(4): 385-400.
- Sprenger T, Henriksen G, Valet M, Platzer S, Berthele A, Tölle TR.
Positron emission tomography in pain research. From the structure to the activity of the opiate receptor system. *Schmerz* 2007, 21(6): 503-513.
- Straube T, Schmidt S, Weiss T, Mentzel HJ, Miltner WH.
Sex differences in brain activation to anticipated and experienced pain in the medial prefrontal cortex. *Human Brain Mapping* 2009, 30(2): 689-698.
- Studienprotokoll Version 2: Chronischer Spannungskopfschmerz und atypischer Gesichtsschmerz.
Dr. Elke Leinisch, Dr. Schmidt- Wilcke, Dr. Langguth, 2006.
- Sundgren PC, Dong Q, Gomez- Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R.
Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications.
Neuroradiology 2004, 46(5): 339-350.
- Talairach J, Tournoux P. Co- planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, 1988.
- Tisserand DJ, van Boxtel MP, Pruessner JC, Hofman P, Evans AC, Jolles J.
A voxel- based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cerebral Cortex* 2004, 14(9): 966-973.
- Tracey I. Nociceptive processing in the human brain.
Current Opinion in Neurobiology 2005, 15(4): 478-487.
- Trepel M. Neuroanatomie- Struktur und Funktion. Urban&Fischer Verlag 2004, 3. Auflage
- Tsuda M, Toyomitsu E, Komatsu T, Masuda T, Kunifusa E, Nasu-Tada K, Koizumi S, Yamamoto K, Ando J, Inoue K. Fibronectin/integrin system is involved in P2X(4) receptor upregulation in the spinal cord and neuropathic pain after nerve injury.
Glia 2008, 56(5): 579-585.
- Valet M, Sprenger T, Tölle TR.
Untersuchungen zur zerebralen Verarbeitung von Schmerzen mit funktioneller Bildgebung. *Schmerz* 2010, 24(2): 114-121.
- Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L.
Voxel- based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine.
Headache 2008, 48(1): 109-117.
- Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S.
Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *Journal of Neuroscience* 2002, 22(15): 6810- 6818.

- Walter H. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Schattauer- Verlag, 2005.
- Wang H, Schiltenswolf M.
Zur Rolle der Zytokine bei Patienten mit Rückenschmerz und Fibromyalgie.
Schmerz 2010, 24(3): 276-278.
- Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS.
Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man.
Annals of Neurology 1992, 31(5): 463- 472.
- Welch KM, Goadsby PJ.
Chronic daily headache: nosology and pathophysiology.
Current Opinion in Neurology 2002, 15(3): 287-295.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T.
The London Fibromyalgia Epidemiology study: direct health costs of fibromyalgia syndrome in London, Canada. Journal of Rheumatology 1999, 26(4): 885-889.
- Whiteside GT, Munglani R.
Cell death in the superficial dorsal horn in a model of neuropathic pain.
Journal of Neuroscience Research 2001, 64(2): 168-173.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al.
The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia.
Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis and Rheumatism 1990, 33(2): 160-172.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity.
Arthritis Care & Research 2010, 62(5): 600-610.
- Woolf CJ, Salter MW.
Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science 2000, 288(5472): 1765-1769.
- Wright IC, McGuire PK, Poline JB, Traverso JM, Murray RM, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ.
A voxel- based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. Neuroimage 1995, 2(4): 244-252.
- Wuensch KL. Comparing correlation coefficients, slopes and intercepts. 2007.
- Youell PD, Wise RG, Bentley DE, Dickinson MR, King TA, Tracey I, Jones AK.
Lateralisation of nociceptive processing in the human brain: a functional magnetic resonance imaging study. Neuroimage 2004, 23(3): 1068-1077.
- Younger JW, Shen YF, Goddard G, Mackey SC.
Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. Pain 2010, 149(2): 222-228.
- Zubieta JK, Bueller JA, Jackson LR, Scott DJ, Xu Y, Koeppe RA, Nicholas TE, Stohler CS.
Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors.
Journal of Neuroscience 2005, 25(34): 7754-7762.

Internetseiten:

<http://www.dimdi.de/static/de/index.html>

Aufrufdatum: 2.4.2011.

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamtl2011/block-f40-f48.htm>

Aufrufdatum 2.4.2011

http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_055.pdf

Aufrufdatum 29.6.2011

<http://www.dgn.org>

Aufrufdatum: 29.6.2011

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

Aufrufdatum: 27.07.2009.

<http://www.nmrgroup.ion.ucl.ac.uk/atrophy/index.html>

Aufrufdatum: 27.07.2009.

www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html

Aufrufdatum: 27.07.2009.

core.ecu.edu/psyc/wuenschk/docs30/CompareCorrCoeff.docx

Aufrufdatum: 20.07.2011.

http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/II08kap_063.pdf

Aufrufdatum: 23.2.2012

7. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
BDI	Beck'sche Depressionsinventar
BET	Brain-Extraction Tool
BOLD	Blood oxygenation Level dependent
BPV	intrakranielles Gesamtvolumen (graue, weiße Substanz und Liquor)
BPF	Anteil von grauer+ weißer Substanz am Gesamtvolumen
CSF	Cerebrospinal fluid (=Liquor)
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DTI	Diffusions- Tensor Bildgebung
FDG-PET	Messung des regionalen Glucosestoffwechsels mit PET
FM	Fibromyalgie
FMS	Fibromyalgiesyndrom
FWHM	„full width at half maximum“
GABA	γ - Aminobuttersäure
GM	Graue Substanz
GMF	Anteil der grauen Substanz am Gesamtvolumen
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NAA	N- Acetyl- Aspartat
PET	Positronen-Emissions- Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
rCBF	Regionaler zerebraler Blutfluss (PET)
SD	Standardabweichung
SES	Schmerzempfindungsskala
SMA	Supplementärer motorischer Kortex
SPK	Spannungskopfschmerz
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VBM	Voxel- basierte Morphometrie
VAS	Visuelle Analogskala für Schmerzen
WM	Weißer Substanz
WMF	Anteil der weißen Substanz am Gesamtvolumen

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 –Segmentierung eines Bildes in graue und weiße Substanz und CSF am Beispiel eines Gaussian Mixture Models in Verbindung mit einem Expectation-Maximization- Algorithmus.....	36
Abbildung 2 - Flussdiagramm zur Darstellung der voxel- basierten Morphometrie...	38
Abbildung 3 - Graue Substanz (GM), Weiße Substanz (WM) und Gesamtvolumen bei 19 Fibromyalgiepatienten und 22 gesunden Kontrollen.....	41
Abbildung 4 - GMF aufgetragen gegen das Alter.....	42
Abbildung 5 - BPF aufgetragen gegen das Alter.....	43
Abbildung 6 - Lokalisation der signifikant reduzierten grauen Substanz im Bereich des linken anterioren Cingulums bei Gesichtsschmerzpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.....	45
Abbildung 7 - Lokalisation der signifikant reduzierten grauen Substanz im Bereich des linken medialen Frontallappens bei Gesichtsschmerzpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.....	46
Abbildung 8 - Lokalisation der signifikant reduzierten grauen Substanz im Bereich des linken oberen Temporallappens bei Gesichtsschmerzpatienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.....	46
Abbildung 9 - Abbildung in “Statistical Parametric Mapping” der cerebralen Strukturen mit signifikant reduzierter weißer Substanz der Gesichtsschmerzpatienten verglichen mit den Kontrollen im medialen Frontallappen.....	47
Abbildung 10 - Abbildung der subinsulären Region in „Statistical Parametric Maps“	48

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Häufigkeit somatischer Symptome.....	10
Tabelle 2 - Demographische Informationen der chronischen Spannungskopfschmerzpatienten	28
Tabelle 3 - Demographische Informationen der Patienten mit anhaltendem idiopathischen Gesichtsschmerz	29
Tabelle 4 - Demographische Informationen der Fibromyalgiepatienten.....	30
Tabelle 5 - Mittlere Volumina bei Fibromyalgiepatienten und den gesunden Kontrollen	41
Tabelle 6 - Regionen mit signifikant verminderter grauer Substanz bei Patienten mit Gesichtsschmerz im Vergleich zu gesunden Kontrollen.	45
Tabelle 7 - Regionen mit signifikant verminderter weißer Substanz bei Gesichtsschmerzpatienten verglichen mit gesunden Kontrollen.....	47
Tabelle 8 - Hirnregion, in der eine positive Korrelation zwischen Abnahme der weißen Substanz und BDI- Punktwert bei einem Signifikanzniveau von $P < 0,001$ zu finden ist.	48

10. Anhangsverzeichnis

Anhang 1:

Diagnosekriterien des Fibromyalgiesyndroms

Anhang 2:

Beck'sches Depressionsinventar

Anhang 3:

Schmerzempfindungsskala (SES)

1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia	2010 Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity
<p>Criteria</p> <p>A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following 2 conditions are met: 1) History of widespread pain. 2) Pain in 11 of 18 tender point sites on digital palpation.</p> <p><i>Definition (widespread pain):</i> Pain is considered widespread when all of the following are present: pain in the left side of the body, pain in the right side of the body, pain above the waist, and pain below the waist. In addition, axial skeletal pain (cervical spine or anterior chest or thoracic spine or low back) must be present. In this definition, shoulder and buttock pain is considered as pain for each involved side. "Low back" pain is considered lower segment pain.</p> <p><i>Definition (tender points):</i> Pain, on digital palpation, must be present in at least 11 of the following 18 sites: □ Occiput: Bilateral, at the suboccipital muscle insertions. □ Low cervical: bilateral, at the anterior aspects of the intertransverse spaces at C5-C7. □ Trapezius: bilateral, at the midpoint of the upper border. Supraspinatus: bilateral, at origins, above the scapula spine near the medial border. Second rib: bilateral, at the second costochondral junctions, just lateral to the junctions on upper surfaces. □ Lateral epicondyle: bilateral, 2 cm distal to the epicondyles. □ Gluteal: bilateral, in upper outer quadrants of buttocks in anterior fold of muscle. Greater trochanter: bilateral, posterior to the trochanteric prominence. □ Knee: bilateral, at the medial fat pad proximal to the joint line. □ □ Digital palpation should be performed with an approximate force of 4 kg. □ For a tender point to be considered "positive" the subject must state that the palpation was painful. "Tender is not to be considered "painful."</p>	<p>Criteria</p> <p>A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following 3 conditions are met: 1) Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity (SS) scale score ≥ 5 or WPI 3–6 and SS scale score ≥ 9. 2) Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months. 3) The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain.</p> <p>Ascertainment</p> <p>1) WPI: note the number areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19. Shoulder girdle, left; Shoulder girdle, right; Upper arm, left; Upper arm, right; Lower arm, left; Lower arm, right; Hip (buttock, trochanter), left; Hip (buttock, trochanter), right; Upper leg, left; Upper leg, right; Lower leg, left; Lower leg, right; Jaw, left; Jaw, right; Chest; Abdomen; Upper back; Lower back; Neck.</p> <p>2) SS scale score: Fatigue Waking unrefreshed Cognitive symptoms</p> <p>For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale: 0 _ no problem 1 _ slight or mild problems, generally mild or intermittent 2 _ moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level 3 _ severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems</p> <p>Considering somatic symptoms in general, indicate whether the patient has: * 0 _ no symptoms 1 _ few symptoms 2 _ a moderate number of symptoms 3 _ a great deal of symptoms</p> <p>The SS scale score is the sum of the severity of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, cognitive symptoms) plus the extent (severity) of somatic symptoms in general. The final score is between 0 and 12.</p>
<p>* For classification purposes, patients will be said to have fibromyalgia if both criteria are satisfied. Widespread pain must have been present for at least 3 months. The presence of a second clinical disorder does not exclude the diagnosis of fibromyalgia.</p>	<p>* Somatic symptoms that might be considered: muscle pain, irritable bowel syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problem, muscle weakness, headache, pain/cramps in the abdomen, numbness/tingling, dizziness, insomnia, depression, constipation, pain in the upper abdomen, nausea, nervousness, chest pain, blurred vision, fever, diarrhea, dry mouth, itching, wheezing, Raynaud's phenomenon, hives/welts, ringing in ears, vomiting, heartburn, oral ulcers, loss of/change in taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity, hearing difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms.</p>

Name: _____

Geschlecht: _____

Geburtsdatum: _____

Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt,
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

- K**
- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
 - 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
 - 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
 - 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

- L**
- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
 - 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
 - 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
 - 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

- M**
- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
 - 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
 - 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
 - 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

- N**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu- sehen als früher.
 - 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
 - 2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
 - 3 Ich finde mich häßlich.

- O**
- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
 - 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
 - 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
 - 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

- P**
- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
 - 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
 - 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
 - 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

- Q**
- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
 - 1 Ich ermüde schneller als früher.
 - 2 Fast alles ermüdet mich.
 - 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

- R**
- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
 - 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
 - 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
 - 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

- S**
- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
 - 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
 - 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
 - 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:
 JA NEIN

- T**
- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
 - 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
 - 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
 - 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.

- U**
- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
 - 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
 - 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
 - 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Subtotal Seite 2

_____ Subtotal Seite 1

_____ Summenwert

Beurteilen Sie im folgenden nun bitte, wie gut die jeweiligen Aussagen Ihren typischen Schmerz in der letzten Zeit beschreiben.

Die nachfolgenden Aussagen beschreiben die Schmerzempfindung genauer. Bitte geben Sie bei jeder Aussage an, inwieweit die vorgegebene Empfindung für Ihre Schmerzen stimmt.

Sie haben bei jeder Aussage vier Antwortmöglichkeiten:

- 4 = trifft genau zu
- 3 = trifft weitgehend zu
- 2 = trifft ein wenig zu
- 1 = trifft nicht zu

Beurteilen Sie Ihre Schmerzen so, wie sie in der letzten Zeit typisch gewesen sind.

Bitte machen Sie in jeder Zeile ein Kreuz und lassen Sie bei der Beantwortung keine Aussage aus.

		trifft genau zu (4)	trifft weitgehend zu (3)	trifft ein wenig zu (2)	trifft nicht zu (1)
Ich empfinde meine Schmerzen als					
Teil A	quälend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	grausam.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	erschöpfend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	heftig.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	mörderisch.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	elend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	schauderhaft.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	scheußlich.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	schwer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	entnervend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	marternd.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	furchtbar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	unerträglich.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teil B	lähmend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	schneidend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	klopfend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	brennend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	reißend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	pochend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	glühend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	stechend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
hämmernd.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
heiß.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
durchstoßend.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Dissertation zur Seite gestanden haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ulrich Bogdahn, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg, für die Überlassung dieses Dissertationsthemas.

Daneben danke ich besonders Herrn Prof. Dr. Tobias Schmidt-Wilcke für seine jahrelange engagierte und geduldige Betreuung, seine zahlreichen Anregungen und hilfreichen Ratschläge in der Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Bei Frau Dr. Elke Leinisch möchte ich mich ebenfalls für ihre Betreuung, insbesondere in den ersten Jahren der Arbeit, und ihre aufgebrauchte Zeit und Geduld bedanken.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie und Mathias für ihre jahrelange Unterstützung bedanken. Insbesondere gilt mein Dank meinen Eltern, Elfriede und Alfred Hierlmeier, die mir das Studium erst ermöglicht und mich sowohl bei dieser Arbeit, als auch während meines gesamten Studiums unterstützt haben.