

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie  
Leiter Univ.- Prof. Dr. med. Gereon Heuft

Schmerzinduzierte Veränderungen der Gehirnaktivität bei  
Patienten mit Fibromyalgie im Vergleich zu gesunden Kontrollen.  
Ein Single- Event- Paradigma in der funktionellen  
Magnetresonanztomografie.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

Vorgelegt von

Erik Wessolleck

Münster 2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster.

Dekan:

Univ.- Prof. Dr. med. W. Schmitz

Erstgutachter:

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Burgmer

Zweitgutachter:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfeleiderer

Tag der mündlichen Prüfung: 01.09.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster,  
Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie  
Leiter Univ.- Prof. Dr. med. Gereon Heuft  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Burgmer  
Koreferent:

## **Zusammenfassung**

Schmerzinduzierte Veränderungen der Gehirnaktivität bei Patienten mit Fibromyalgie im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Ein Single-Event-Paradigma in der funktionellen Magnetresonanztomografie.

Wessolleck, Erik

Die Fibromyalgie ist ein in der Allgemeinbevölkerung häufig vorkommendes chronisches Schmerzsyndrom. Aufgrund der hohen sozioökonomischen Kosten und des erheblichen Krankheitswertes stellt das Fibromyalgiesyndrom nicht nur für die Betroffenen selbst, sondern auch für das von der Gesellschaft getragene Gesundheitssystem eine erhebliche Belastung dar. Zwar ist das Fibromyalgiesyndrom durch seine konsensuelle Definition einer Abgrenzung zu anderen chronischen Schmerzerkrankungen zugänglich geworden, jedoch bleibt seine Ätiologie bis heute ungeklärt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen generellen Beitrag zur Erforschung dieses Krankheitsbildes zu leisten und Hinweise auf die Pathophysiologie und Ätiologie des Fibromyalgiesyndroms zu erhalten. Dazu wurde mit Hilfe eines „Single- Event-Modells“ in der funktionellen Magnetresonanztomografie das Aktivitätsmuster des Gehirns von Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen während tonischer Schmerzstimulation verglichen.

Dabei war die Hypothese vorhanden, dass Fibromyalgiepatienten insbesondere in denjenigen Regionen ein verändertes Aktivitätsmuster aufweisen, in denen die affektiv-motivationale Schmerzkomponente verarbeitet wird.

Tatsächlich zeigte sich ein verändertes Aktivitätsmuster in Bereichen des frontalen Kortex, des zingulären Kortex (MCC und ACC), des supplementärmotorischen Areals (SMA), der Thalami und der Amygdala. Diese Befunde können als ein Hinweis auf ein alteriertes Schmerzverarbeitungssystem bei Fibromyalgiepatienten interpretiert werden.

Zukünftige Forschungsschwerpunkte werden voraussichtlich im Bereich der Subgruppendefinition und der weiteren Erforschung der Ätiologie des Fibromyalgiesyndroms liegen. Insbesondere ein vertieftes Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen des Fibromyalgiesyndroms könnte für die Entwicklung zukünftiger Therapieoptionen ausschlaggebend sein.

Tag der mündlichen Prüfung: 01.09.2010

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1. FIBROMYALGIE.....	1
1.1.1. <i>Definition, Diagnose und Differentialdiagnose</i> .....	1
1.1.2. <i>Subgruppen</i> .....	3
1.1.3. <i>Epidemiologie, Soziodemographie und Kosten</i> .....	4
1.1.4. <i>Psychologische Aspekte und Risikofaktoren</i> .....	5
1.1.5. <i>Therapie und Verlauf</i> .....	7
1.1.6. <i>Befunde, Theorien zur Ätiopathogenese und Krankheitsmodelle</i> .....	8
Untersuchungen der peripheren Gewebe:.....	8
Chronische Müdigkeit:.....	8
Genetische Aspekte:.....	9
Endokrinologische Störungen:.....	9
Reduzierte Aktivität der Schmerzhemmung:.....	11
Zeitliche Summation (engl. „wind-up“ oder „temporal summation“) und zentrale Sensitivierung:.....	12
Zeitliche Summation:.....	12
Zentrale Sensitivierung:.....	13
Zeitliche Summation, Zentrale Sensitivierung und Fibromyalgie:.....	13
1.2. SCHMERZ.....	14
1.2.1. <i>Schmerzdefinition und Schmerzkomponenten</i> .....	14
1.2.2. <i>Nozizeption und peripheres nozizeptives System</i> .....	16
1.2.3. <i>Zentrales nozizeptives System</i> .....	16
1.2.4. <i>Das mediale und laterale schmerzverarbeitende System</i> .....	20
1.2.5. <i>Ansätze bildgebender Studien in der Erforschung des Fibromyalgie-syndroms</i> ... 20	
<b>2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b> .....	<b>23</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>24</b>
3.1. BILDGEBUNG MITTELS FUNKTIONELLER MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE (fMRT).....	24
3.2. GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK ÜBER DIE ENTWICKLUNG DER FUNKTIONELLEN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (fMRT).....	24
3.2.1. <i>Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomografie (MRT)</i> .....	25
3.2.2. <i>Physiologische Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT)- neurosvaskuläre Kopplung</i> .....	28
3.2.3. <i>Physikalische Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT)- BOLD (Blood-Oxygenation-Level-Dependent)-Kontrast</i> .....	29
3.2.4. <i>Echoplanare Bildgebung (Echo-Planar-Imaging, EPI)</i> .....	30
3.2.5. <i>Datenanalyse für die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)</i> .....	30
3.2.6. <i>Beschreibung der Bildaquisition</i> .....	32
3.2.1. <i>Experimentelles Paradigma</i> .....	32
3.2.2. <i>Beschreibung der Entwicklung des Paradigmas</i> .....	32
3.2.3. <i>Beschreibung der Messzeitpunkte</i> .....	34
3.2.4. <i>Beschreibung des Skalpells und der Inzision</i> .....	34
3.3. BESCHREIBUNG DER DATENANALYSE.....	35
3.3.1. <i>Beschreibung der „First-Level-Analysis“</i> .....	35
3.3.2. <i>Beschreibung der „Second-Level-Analysis“</i> .....	36
3.3.3. <i>Beschreibung der prozentualen Signalschwankungen (PSC, Percent of Signal Changes)</i> .....	37
3.3.4. <i>Beschreibung des Patienten-und Kontrollkollektivs</i> .....	37
3.3.5. <i>Psychometrische Fragebögen und visuelle Analogskala (VAS)</i> .....	38
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>41</b>
4.1. DEMOGRAFISCHE UND KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER PROBANDENKOLLEKTIVE (PATIENTEN MIT FIBROMYALGIE UND GESUNDE KONTROLLEN).....	41

## Inhaltsverzeichnis

4.1.1.	<i>Lebensalter der Probandenkollektive</i> .....	41
4.1.2.	<i>Ergebnisse des Pain Disability Index (PDI)</i> .....	41
4.1.3.	<i>Ergebnisse des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH)</i> .....	41
4.1.4.	<i>Messung der Ängstlichkeit mittels visueller Analogskala (VAS)</i> .....	42
4.1.5.	<i>Ergebnisse des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i> .....	42
4.1.6.	<i>Messung der subjektiven, experimentellen Schmerzstärke mittels der numerischen Stufenskala (NRS)</i> .....	42
4.1.7.	<i>Ergebnisse der Kurzform der deutschen Version des McGill-Pain-Questionnaire (SF-MPQ)</i> .....	44
4.2.	<b>BOLD-SIGNALVERÄNDERUNGEN DER PROBANDENKOLLEKTIVE (PATIENTEN MIT FIBROMYALGIE UND GESUNDE KONTROLLEN, INTERAKTION VON „GRUPPE X ZEIT“)</b> .....	45
4.2.1.	<i>Prozentuale Signalveränderungen (PSC) der Probandenkollektive (Patienten mit Fibromyalgie und gesunde Kontrollen)</i> .....	47
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>49</b>
5.1.	ÜBERSICHT ÜBER DIE ERGEBNISSE DER VORLIEGENDEN STUDIE.....	49
5.2.	AKTIVITÄT DES ANTERIOREN ZINGULÄREN KORTEKX (ACC), AUFMERKSAMKEIT UND SUBJEKTIVES LEIDEN.....	50
5.3.	AKTIVITÄT DES SUPPLEMENTÄRMOTORISCHEN AREALS (SMA) UND C-FASERAKTIVITÄT.....	52
5.4.	AKTIVITÄT UND CHRONISCHE HEMMUNG DER THALAMI.....	53
5.5.	ANTIZIPATION DES EXPERIMENTELLEN SCHMERZREIZES UND KATASTROPHISIEREN.....	55
5.6.	DESZENDIERENDE ANTINOZIZEPTIVE HEMMUNG.....	56
5.7.	LIMITIERUNG DER ERGEBNISSE.....	58
5.8.	5.8. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	59
<b>6.</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>61</b>
6.1.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	61
6.2.	TABELLENVERZEICHNIS.....	61
<b>7.</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>88</b>

# Glossar

## Glossar

Adenosindiphosphat	ADP
Adenosintriphosphat	ATP
Adrenokortikotropin bzw. adrenocorticotropes Hormon	ACTH
Allgemeines lineares Modell	ALM
“American College of Rheumatology”	ACR
“Anatomical Automatic Labeling”	AAL
“Blood-Oxygenation-Level-Dependent”	BOLD
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	DLPFC
Echoplanare Bildgebung bzw. “Echo-Planar-Imaging”	EPI
Echozeit bzw. “Time of Echo”	TE-Zeit
Fibromyalgiesyndrom	FMS
Freier Induktionszerfall	FID
Funktionelle Magnetresonanztomografie	fMRT
Funktionsfragebogen Hannover	FFbH
“Hospital Anxiety and Depression Scale”	HADS
Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse	HPA-Achse
Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes	IASP
Kortikoliberin bzw. “Cortison Releasing” Hormon	CRH
Kovarianzanalyse bzw. “Analysis of covariance”	ANCOVA
Locus- Coeruleus- Norepinephrin- Achse	LC-NE-Achse
Magnetresonanztomografie	MRT
“MATrix LABoratory“	MATLAB
“McGill-Pain-Questionnaire“	SF-MPQ
Mittlerer zingulärer Kortex	MCC
“Montreal Neurological Institute-Brain“	MNI-Brain
N-Methyl-D-Aspartat Rezeptorantagonisten	NMDA-Rezeptorantagonisten
Nichtsteroidale Antirheumatika	NSAR
“Numeric rating scale“	NRS
“Pain Disability Index“	PDI
Periaquäduktales Grau	PAG
Positronen Emmissionstomografie	PET
Präfrontaler Kortex	PFC
Präsupplementärmotorisches Areal	präSMA
Primärer somatensensorischer Kortex	SI
Prozentuale Signalschwankungen bzw. “Percent of Signal Changes“	PSC
“Rapid Eye Movement“	REM
“Region Of Interest“	ROI
“Regional Cerebral Blood Flow “	rCBF
“Regional Cerebral Blood Volume “	rCBV
Repetitionszeit bzw. “Time of Repetition“	TR-Zeit
Rostrale Anteil des vorderen zingulären Kortex	rACC
Sekundäre somatosensorische Kortex	SII
Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer	SSRI
Standardabweichung	SA
“Statistical Parametric Mapping“	SPM
Strukturierten Klinischen Interview	SKID I und SKID II
“Statistical Package for the Social Sciences”	SPSS
Supplementärmotorisches Areal	SMA
Verbindungsline zwischen vorderer und hinterer Kommissur	AC-PC-Linie
Visuelle Analogskala	VAS
Vorderer zinguläre Kortex	ACC
Zentrales Nervensystem	ZNS

## 1. Einleitung

### 1.1. Fibromyalgie

#### 1.1.1. Definition, Diagnose und Differentialdiagnose

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) ist ein chronisches Schmerzsyndrom noch weitgehend ungeklärter Ätiologie. Wesentliche Merkmale der Fibromyalgie sind polytope, ausgebreitete und dauerhaft vorhandene Schmerzen im Bereich des gesamten Bewegungsapparates. Die Schmerzsymptomatik wird häufig von anderen vegetativen und psychosomatischen Beschwerden begleitet. Dazu gehören Schlafstörungen, chronische Müdigkeits- und Erschöpfungszustände, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Reizdarm, Reizblase und das Restless-Legs-Syndrom (95). In den routinemäßig durchgeführten feingeweblichen und labortechnischen Untersuchungen finden sich charakteristischer Weise keine spezifischen histologischen oder metabolischen Veränderungen. Auch sonst fehlen Hinweise auf eine entzündlich-rheumatische Genese (86). Daher hat sich der Forschungsschwerpunkt in der jüngeren Vergangenheit auf die Untersuchung von bisher unbekanntem, zentralen Mechanismen in der Pathogenese der Fibromyalgie verlagert.

Der Begriff „Fibromyalgie“ setzt sich aus drei unterschiedlichen Wortstämmen zusammen und wurde in der heute verwendeten Form 1981 von Yunus et al. für dieses Krankheitsbild geprägt (225): „Fibro“ bzw. „fibra“ leitet sich vom lateinischen Wort für Faser ab. „Myos“ ist gleichbedeutend mit Muskel oder Muskelgewebe. „Algie“ bzw. „algos“ steht für Schmerz oder Schmerzhaftigkeit. Demnach soll mit dem Begriff „Fibromyalgie“ ein allgemeiner Zustand beschrieben werden, bei dem Schmerzen vom Faser- (Sehnen, Bänder, Faszien) und Muskelgewebe ausgehen. In der ICD-10 hat die Fibromyalgie unter M79.0 Eingang gefunden. Die vorher gebräuchlichen Begriffe, wie „psychogener Rheumatismus“, bei dem eine psychogene Komponente betont werden sollte, „generalisierter Weichteilrheumatismus“ oder „Fibrositis“, die eher eine periphere Genese vermuten ließen, sind weitgehend obsolet geworden und aktuell nicht mehr in Gebrauch.

Yunus et al. (225) unterteilten die Fibromyalgie in eine primäre und sekundäre Form. Kennzeichnend für eine sekundäre Fibromyalgie ist das Auftreten in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einem nachweisbaren vorhergehenden Auslöser (z.B. chronische Polyarthritiden, Spondylarthritiden, Kollagenosen oder endokrinologische Krankheitsbilder). Unter einer primären Fibromyalgie verstehen Yunus et al. (225) hingegen das Entstehen einer Fibromyalgie ohne einen solchen vorausgegangenen, beziehungsweise zu Grunde liegenden Auslöser.

Erstmals im Jahr 1990 wurden vom American College of Rheumatology (ACR) verbindliche Klassifikationskriterien zur Diagnose einer Fibromyalgie erarbeitet (221). Die sogenannten ACR-Kriterien beruhen auf einem Konsens, bleiben aber letztlich deskriptiven Charakters. Sie stellen den vorläufigen Endpunkt eines länger bestehenden Bemühens um eine einheitliche Krankheitsbezeichnung für einen häufigen, bekannten und seit langem kontrovers diskutierten Symptomkomplex dar. Obwohl primär für die Forschung entwickelt, fanden die neu entwickelten Kriterien schnell Eingang in die klinische Diagnostik. Die ACR-Kriterien zur Diagnose der Fibromyalgie wurden auf der Grundlage einer Multicenterstudie erarbeitet, bei der Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Patienten mit einer Osteoarthritis als Kontrollen dienten. Um den Kriterien des ACR zu genügen, müssen für eine qualifizierte Diagnose des FMS zwei Hauptbedingungen erfüllt sein. Zum einen müssen dauerhaft, d. h. für mindestens drei Monate, Muskelschmerzen im Bereich der oberen und unteren Extremitäten, der rechten und linken Körperhälfte, der Wirbelsäule und der Sternalregion bestehen („widespread pain“). Zum anderen müssen mindestens 11 von 18 definierten lokalen Druckschmerzpunkten („Tenderpoints“) „positiv“ sein. Druckschmerzpunkte oder Tenderpoints sind definierte Stellen am Bewegungsapparat mit erniedrigter Druckschmerzschwelle. Ein Druckschmerzpunkt gilt bei der Fibromyalgie dann als „positiv“, wenn bei einem Druck von  $4 \text{ kg/cm}^2$  ein Schmerz angegeben wird.

Druckpunkte finden sich beidseits an neun unterschiedlichen Lokalisationen:

- Ansatz der subokzipitalen Muskulatur
- Zwischenräume der Querfortsätze der Halswirbelsäule C5 bis C7
- Mitte des oberen Anteils des Musculus trapezius
- Ursprung des Musculus supraspinatus am oberen medialen Skapularand

- Knorpelknochengrenze der zweiten Rippe
- Distale Region des Epicondylus lateralis am Ellenbogen
- Obere äußere Quadrant der Gluetalregion
- Hintere Spitze des Trochanter major
- Mediales Fettpolster am Kniegelenk proximal des Gelenkspaltes.

Treffen beide Kriterien auf einen Patienten zu, kann mit einer Sensitivität von 88 Prozent und mit einer Spezifität von 81 Prozent davon ausgegangen werden, dass eine Fibromyalgie vorliegt (221). Dies ist ausreichend, um das Fibromyalgiesyndrom von den anderen oben genannten Erkrankungen des weichteilrheumatischen Formenkreises abzugrenzen.

Obwohl die Kriterien zur Diagnose einer Fibromyalgie eindeutig definiert sind, stellt die Fibromyalgie bis heute eine Ausschlussdiagnose dar. Differenzialdiagnostisch muss vor allem das myofasziale Schmerzsyndrom miteinbezogen werden. Dieses grenzt sich von der Fibromyalgie durch das Vorhandensein von "Trigger Points" im Bereich der Muskulatur ab. Im klinischen Erscheinungsbild können oberflächlich betrachtet Ähnlichkeiten zur Polymyalgia rheumatica, Polymyositis und Dermatomyositis bestehen. Durch die jeweiligen spezifischen klinischen Untersuchungen und laborchemischen Charakteristika können diese Erkrankungen jedoch meist sicher ausgeschlossen werden.

### **1.1.2. Subgruppen**

Obwohl alle Patienten mit der Diagnose Fibromyalgie die ACR- Kriterien von 1990 erfüllen, präsentiert sich das Fibromyalgiesyndrom nicht als homogene Erkrankung mit einem einheitlichen Krankheitsbild und Verlauf. Vielmehr existiert ein Nebeneinander von unterschiedlichen Ausprägungen und Ausgestaltungen chronisch ausgebreiteter Schmerzen, die alle unter dem Begriff „Fibromyalgie“ subsumiert werden. Die Fibromyalgie kann daher bis heute nicht als nosologische Entität betrachtet werden. Vornehmlich um die Therapie zu optimieren und auf die individuellen Patientenbedürfnisse besser abbilden zu können, wurden Anstrengungen unternommen, das Fibromyalgiesyndrom in nachweisbare Subgruppen zu unterteilen (197). Die Ansätze und Ergebnisse

der verschiedenen Studien zu diesem Thema sind noch sehr unterschiedlich und es hat sich noch kein einheitliches Vorgehen herauskristallisiert:

So verfolgten Giesecke et al. (81) einen ähnlichen Ansatz wie Bradley et al. (29) bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und erfassten neben psychosozialen Faktoren und kognitiven Parametern auch die Druckschmerzsensitivität. Auf Grundlage dieser Methode konnte eine wahrscheinlich „typische“ Gruppe mit moderat erhöhter Druckschmerzsensitivität, leicht erhöhten Stimmungsfaktoren (Depression und Angst) und durchschnittlichen kognitiven Faktoren (Katastrophisieren) identifiziert werden.

Dagegen nutzten Thieme et al. (190) die deutsche Version des „Multidimensionalen Schmerzinventars“, um 3 verschiedene Subgruppen des Fibromyalgiesyndroms zu definieren: Eine „dysfunktionale Untergruppe“, eine „interpersonell beeinträchtigte Gruppe“ und eine „gut bewältigende Gruppe“. Dies ist insofern von klinischem Interesse, als dass gut bewältigende Patienten nur zu 8 Prozent andere psychische Erkrankungen aufwiesen, entsprechend der Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung.

### **1.1.3. Epidemiologie, Soziodemographie und Kosten**

Das Fibromyalgiesyndrom ist eine häufige Erkrankung, von der vorwiegend Frauen betroffen sind. In epidemiologische Studien konnte gezeigt werden, dass in den westlichen Industrienationen für die Fibromyalgie eine Prävalenz von circa zwei Prozent angenommen werden kann. Dabei wird für Frauen eine Prävalenz in der Bevölkerung von 3,4 Prozent vermutet, bei Männern dagegen nur von 0,5 Prozent (219). In Allgemeinarztpraxen sollen circa 6 Prozent aller Patienten eine Fibromyalgie aufweisen, in Rheumazentren sogar bis zu 20 Prozent (36;45).

Meistens erkranken die Patienten um das 35. Lebensjahr (134;217). Allerdings soll bei 20 bis 25 Prozent aller Patienten der Beginn der Erkrankung schon im Kindes- und Jugendalter liegen (217;225). Das klinische Vollbild etabliert sich meist bis zu Beginn der Menopause. Die Zeit vom Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt im Mittel 7 Jahre (45). Die Lebensqualität von Patienten mit Fibromyalgie ist genauso stark eingeschränkt, wie die von Patienten mit chronischer Polyarthritits (140). Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und chronischen Schmerzpatienten weisen Patienten mit Fibromyalgie ein deutlich erhöhtes Risiko auf, einem niedrigeren

sozialen Status anzugehören (175). Des Weiteren zeigen sie ein signifikant niedrigeres Menarchealter und werden seltener schwanger (175). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Fibromyalgiepatienten häufiger einen geringeren Bildungsgrad bzw. einen vorzeitigen Schulabbruch aufweisen als gesunde Kontrollen (219). In einer Studie zur beruflichen Situation der Fibromyalgie-Betroffenen konnte festgestellt werden, dass bei einem Viertel der Patienten eine durch die Fibromyalgie bedingte Erwerbslosigkeit vorlag. Von allen Fibromyalgiepatienten war nur die Hälfte berufstätig und nur 15 Prozent in einer Vollzeitstelle beschäftigt (98).

Robinson et al. (165) berichteten, dass die durchschnittlichen, jährlichen Kosten für die gesamte Gesundheitsfürsorge für Fibromyalgiepatienten (n= 4699) doppelt so hoch waren, wie die Kosten für einer Kontrollgruppe aus allen Versicherten (5.945 Dollar vs. 2.468 Dollar). In einer großen US-amerikanischen Studie (22) wurden die jährlichen Gesundheitskosten wurden für Fibromyalgiepatienten sogar dreimal so hoch angegeben wie für die Kontrollen (9.573 Dollar vs. 3991 Dollar). Fibromyalgiepatienten bekamen viermal häufiger Schmerzmedikamente und signifikant mehr nicht-Schmerz bezogene Medikamente verschrieben. Die jährliche Anzahl der Arztbesuche lag vierfach über der der Kontrollen.

#### **1.1.4. Psychologische Aspekte und Risikofaktoren**

Einige psychische Risikofaktoren sollen bei Patienten mit Fibromyalgie häufiger auftreten: belastende Lebensereignisse („Live Events“) (213), psychischer Distress (123), erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber körperlichen Symptomen und passive Copingstrategien (104). Des Weiteren sollen Persönlichkeitsmerkmale und Einstellungen wie Störungen der Selbstwertregulierung, Hoffnungslosigkeit (77), Hilflosigkeit (39), Abhängigkeit, Passivität (5) und die Verleugnung aktueller Lebensprobleme häufiger vorkommen. Dabei zeigen die Patienten die Tendenz, ihre körperlichen Symptome für ihre psychosozialen Probleme verantwortlich zu machen (67). Anderberg et al. (6) konnten bei Fibromyalgiepatienten in Kindheit und Adoleszenz mehr belastende Lebensereignisse eruieren als bei einer gesunden Kontrollgruppe (51 Prozent vs. 28 Prozent). Dabei überwogen generell die negativ bewerteten Lebensereignisse. So waren bei den Fibromyalgiepatienten physischer oder

psychischer Mißbrauch, Schikanierungen in der Schule oder Vernachlässigung häufiger identifizierbar. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass der Beginn der Erkrankung häufig mit dem Auftreten von psychosozialen Stresssituationen zusammenfiel. Dabei wurden insbesondere Konflikte in der Partnerschaft, Umzüge und finanzielle Schwierigkeiten genannt.

Fibromyalgiepatienten weisen Komorbiditäten mit anderen psychischen Erkrankungen auf. Thieme et al. (190) untersuchten in einer groß angelegten Studie 180 Fibromyalgiepatienten mit dem „Strukturierten Klinischen Interview“ (SKID I und SKID II) auf psychische Störungen. Dabei zeigte sich, dass 75 Prozent, der in dieser Studie untersuchten Patienten psychische Störungen aufwiesen. 30 Prozent der Patienten litten unter Angststörungen und 35 Prozent unter affektiven Störungen. 45 Prozent der Patienten erlebten sexuellen und 32 Prozent physischen Missbrauch in der Kindheit und Jugend. 7,5 Prozent der Patienten entwickelten ein posttraumatisches Belastungssyndrom (PTBS). Bei weiteren 8 Prozent der Untersuchten konnten Persönlichkeitsstörungen nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist, dass immerhin 25 Prozent der Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, keine (weiteren) psychischen Störungen aufwiesen.

Patienten mit Fibromyalgie weisen eine erhöhte Rate an Depressionen auf, wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte (103;127). Die Anwesenheit von Depressionen kann den Schmerz verstärken und umgekehrt. Dieser reziproke Zusammenhang könnte durch gemeinsame neuronale Strukturen und Neurotransmitter erklärbar sein, die sowohl an der Generierung von Schmerz, als auch bei der Entstehung von Depressionen eine Rolle spielen (14).

Oft bestehen bereits vor Beginn der Fibromyalgiesymptomatik Angsterkrankungen. Dabei korreliert die Anzahl druckschmerzhafter Punkte mit dem Ausmaß an Angst (1). Auch die Stärke des Schmerzes korreliert positiv mit einer ängstlichen Grundeinstellung (41).

Die Fähigkeit der Patienten konstruktiv mit Stress und Disstress umzugehen bestimmt wesentlich das Ausmaß und die Folgen der Stressreaktion. Dabei sind insbesondere die kognitive Bewertung der Situation (71) als auch die Effektivität des Copings (94) von Bedeutung. Von Uexküll (120;188) versteht unter Coping: „...alle jene Versuche [...], die Menschen bei belastenden Lebensereignissen einsetzen, um mit internen oder

externen Anforderungen umzugehen, d.h. wie sie solche Anforderungen meistern, tolerieren oder aber auch - sofern möglich- vermeiden.“ Es gibt inzwischen viele Hinweise darauf, dass die Art und Qualität des Copings bei der Fibromyalgie eine wesentliche Rolle spielt. Eine vergleichende Studie mit Patienten mit rheumatoider Arthritis und mit Patienten mit Fibromyalgie, kam zu dem Ergebnis, dass die dysfunktionale Copingstrategie des Katastrophisierens die beiden Gruppen signifikant unterschied (94). Dabei zeigt sich, dass das Katastrophisieren die Schmerzrate bei Fibromyalgiepatienten besser vorhersagen konnte als dazu üblicherweise besonders gut geeignete Parameter, wie Krankheitsdauer, Bildungsstand und Alter.

### **1.1.5. Therapie und Verlauf**

Zu Beginn der Therapie steht die Diagnose. Allein die Mitteilung der Diagnose scheint die Symptomatik und die Gesundheitszufriedenheit im weiteren Krankheitsverlauf zu verbessern (211). Medikamentös hat sich vor allem der Einsatz trizyklischer Antidepressiva (z.B. Amitriptylin) durchgesetzt. Durch diesen kann eine Verbesserung des Allgemeinbefindens, der Schmerzsymptomatik und insbesondere der Schlafproblematik bewirkt werden (11;138). Mit selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI; z.B. Fluoxetin) konnten ähnliche Erfolge erzielt werden (82). Auch Serotonin Rezeptorantagonisten (z.B. Tropicsetron) zeigten sich, bei einer Schmerzabnahme von bis zu 35 Prozent, gegenüber einem Placebo überlegen und konnten auch die Anzahl der Druckschmerzpunkte reduzieren (70). Bei den Schmerzmedikamenten scheint bei Tramadol, einem schwach wirksamen Opioid, eine gute Wirksamkeit zu bestehen (21). Bezüglich anderer Opioide oder nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) besteht wenig bis keine Evidenz. Trotzdem scheinen gerade die nichtsteroidalen Antirheumatika (z.B. Paracetamol) häufig verschrieben zu werden. Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie, wie Stressbewältigungsprogramme und autogenes Training zielen darauf ab, die Selbstwirksamkeit (Coping) der Patienten zu erhöhen und den allgemeinen Stresslevel zu reduzieren. Insbesondere die Langzeitwirksamkeit dieser Verfahren ist gut belegt (191).

Auch Physiotherapie und vor allem moderates kardiovaskuläres Training stellen einen wichtigen Baustein im multimodalen Therapieansatz dar und scheinen auf verschiedene

Bereiche der Fibromyalgiesymptomatik einen positiven Effekt auszuüben (108).

Der Verlauf des Fibromyalgiesyndroms ist nicht sicher prognostizierbar. Studien, die zu diesem Thema durchgeführt wurden, zeichnen ein uneinheitliches Bild. So zeigten Patienten an rheumatologischen Zentren der Tertiärversorgung auch nach sieben Jahren noch ein unverändertes Krankheitsbild (218), wohingegen in einer anderen Studie mit Patienten in hausärztlicher Versorgung nach einem zwei Jahres Follow-up fünfzig Prozent der Betroffenen die Kriterien zur Diagnose einer Fibromyalgie nicht mehr erfüllten (87).

### **1.1.6. Befunde, Theorien zur Ätiopathogenese und Krankheitsmodelle**

Die Ätiologie der Fibromyalgie ist nicht eindeutig geklärt und bis heute Gegenstand der aktuellen Forschung. Viele der bisher veröffentlichten Studien lassen letztlich die Fragen offen, ob es sich bei den erhobenen Befunden um primäre Veränderungen oder lediglich um sekundäre Veränderungen oder gar nur um Epiphänomene handelt. Insbesondere ist bisher nicht gelungen eine eindeutige Kausalitätsbeziehung zwischen den bisher erhobenen Befunden herzustellen.

#### *Untersuchungen der peripheren Gewebe:*

Im peripheren Gewebe und vor allem in der Muskulatur wurde immer wieder nach histomorphologischen Substraten einer auslösenden und unterhaltenden Ursache der chronischen Schmerzsymptomatik gefahndet (158;178). Bisher konnten allerdings keine Veränderungen gefunden werden, die nicht mit dem, durch die oft immobilisierenden Schmerzen bedingten, schlechten Trainingszustand der Patienten (19;20) erklärt werden könnten.

#### *Chronische Müdigkeit:*

Chronische Müdigkeit und eine reduzierte Schlafqualität stellen beim Fibromyalgiesyndrom sehr häufige Phänomene dar (189). Es scheint eine Schlaffragmentation durch nächtliche Aufwachreaktionen vorzuliegen (177) und bei

verringerten „REM“- Schlafphasen (Rapid Eye Movement) (30) scheinen die „Non-REM“- Schlafphasen signifikant vermehrt aufzutreten (133). Das resultierende Schlafdefizit kann am folgenden Tag - im Sinne einer inversen Beziehung zwischen Schlafqualität und Schmerzen - zur Exazerbation der Schmerzsymptomatik führen (3;132;144). Es ist bekannt, dass Schlafdeprivation die Leistungsfähigkeit und das allgemeine Wohlbefinden erheblich einschränken kann (92). Umgekehrt kann eine gute Schlafqualität die Wirkung von Disstress und negativen Affekten abmildern (93). In Bezug auf die Fibromyalgie stellt sich die Frage, ob defizienter Schlaf die Symptomatik im Sinne eines Circulus vitiosus verschlechtert oder ob ihm eine primäre Rolle in der Pathogenese der Fibromyalgie zukommt.

#### *Genetische Aspekte:*

In einigen Studien konnte eine familiäre Häufung der Fibromyalgie unter Verwandten ersten Grades beobachtet werden (35;147). Auch andere affektive Störungen scheinen bei Verwandten von Patienten mit Fibromyalgie signifikant häufiger aufzutreten (102). Bei weiblichen Verwandten von Patienten mit Fibromyalgie zeigte sich in 41 Prozent der Fälle ebenfalls eine Fibromyalgie, bei den männlichen Verwandten immerhin noch in 14 Prozent der Fälle (34).

In weiteren Studien konnten Hinweise darauf erbracht werden, dass Polymorphismen in Genen eine Rolle spielen könnten, die für Proteine des serotoninergen, katecholaminergen und dopaminergen Systems kodieren (37). Unter anderem fand sich eine erhöhte Häufigkeit des S/S- Genotyps des Serotonintransportergens im Vergleich zu gesunden Kontrollen (139).

#### *Endokrinologische Störungen:*

Bei einigen endokrinologischen Achsen konnten bei Subgruppen von Fibromyalgiepatienten Aberrationen festgestellt werden. So wurden Veränderungen des Wachstumshormonhaushaltes (79) und des Oxytozinspiegels (7) beobachtet. Hinsichtlich einer Störung der Gonadenachse zeigten sich keine spezifischen Veränderungen bei Fibromyalgiepatienten (111).

Von einigen Autoren wird die Fibromyalgie zu einem Spektrum von Krankheiten

(temporomandibuläre Dysfunktion, chronisches Müdigkeitssyndrom, Reizdarmsyndrom, Reizblase, Migräne, usw.) gerechnet, dem eine durch genetische Prädisposition (siehe oben) begünstigte aber im wesentlichen erworbene Alteration des stress- und schmerzverarbeitenden Systems zugrunde liegt (51;64;194;202). Im Sinne des biopsychosozialen Modell sollen eine individuelle Determination, unsicheres Bindungsverhalten und Stresserfahrungen in der frühesten und frühen Kindheit aber auch noch in der Adoleszenz zur Ausbildung eines ineffizienten Stressverarbeitungssystems führen können. Da Patienten mit Fibromyalgie, wie im obigen Abschnitt dargestellt, insbesondere in der Kindheit und Jugend eine erhöhte Rate von negativen Lebensereignissen aufweisen, liegt die Vermutung nahe, dass Stress für die Pathogenese des Fibromyalgiesyndroms von wesentlicher Bedeutung ist. In diesem Zusammenhang wird von Egle et al. (65) der frühen neuronalen Verknüpfung von Stress und Schmerz eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Fibromyalgie zugeordnet. In der Tat konnten Scarinci et al. (171) beim Vergleich von Patientinnen mit gastrointestinalen Schmerzen mit gesunden Kontrollen zeigen, dass die Schmerzschwelle von in der Kindheit psychisch traumatisierten Frauen deutlich herabgesetzt war. Über die genaue Beschaffenheit des neuropathologischen Substrats einer Verknüpfung von Schmerz und Stress kann indes nur spekuliert werden. Allerdings wird diese Hypothese durch eine ganze Reihe von Studien gestützt, die bei Fibromyalgiepatienten Veränderungen in Strukturen des stressverarbeitenden Systems fanden.

So konnte eine Fehlsteuerung der für die Stressverarbeitung wesentlichen Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse (HPA- Achse) nachgewiesen werden. Diese äußert sich u.a. in einer Abflachung bzw. Aufhebung der Tagesrhythmik des Kortisolspiegels, in einer erhöhten Reagibilität der ACTH- Exkretion auf die Gabe von Kortikoliberin (CRH) und in einer abgeschwächten adrenalen Kortisol- Exkretion auf Adrenokortikotropin (ACTH) (52;89;90). Insbesondere konnte eine Assoziation zwischen veränderter Funktion der HPA- Achse (126) und chronischem Stress (91) mit chronisch ausgebreiteten Schmerzen („widespread pain“) nachgewiesen werden.

Schon in früheren Studien ergaben sich Hinweise, dass auch eine Abweichung der Locus- Coeruleus- Norepinephrin- Achse (LC- NE- Achse) bzw. des sympathischen Nervensystems bei Fibromyalgiepatienten anzunehmen ist. Einige Arbeitsgruppen

konnten eine Veränderung des sympathischen Nervensystems im Sinne einer Hyperreaktivität aufzeigen (44;194). Andere Befunde weisen dagegen eher in Richtung einer erniedrigten sympathikoadrenergen Reagibilität (200). Die Ursachen für diese divergierenden Befunde sind bisher noch nicht geklärt und Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (145).

*Reduzierte Aktivität der Schmerzhemmung:*

Das endogene Schmerzkontrollsystem (siehe unten) kann einen starken Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung ausüben und auf neuronale Plastizität beruhende Veränderungen in diesem System werden als ein wesentlicher Faktor in der Entwicklung chronischer Schmerzen diskutiert (159). Klinische Beobachtungen und tierexperimentelle Befunde führten in den letzten Jahren zu der Annahme, dass eine Funktionsstörung des deszendierenden antinozizeptiven Systems beim Fibromyalgiesyndrom vorliegen könnte (112;117;131;181). Dabei wurde postuliert, dass eine herabgesetzte Hemmung peripherer nozizeptiver Impulse auf Ebene des spinalen Hinterhorns bestehe.

In diesem Zusammenhang haben die Neurotransmitter Serotonin und Substanz P eine Schlüsselposition inne. Serotonin, ein Tryptophan- Derivat und biogenes Amin, spielt eine wesentliche Rolle bei der Steuerung vieler zentraler Funktionen. Im Serum und Liquor von Patienten mit Fibromyalgie wurden leicht erniedrigte Serotonin-Konzentrationen gefunden (169;220). Im Rückenmark hemmt Serotonin die Freisetzung von Substanz P durch afferente Neurone nach peripherer Stimulation (66). Substanz P ist ein Neuropeptid, das bei der Schmerzverarbeitung auf Rückenmarksebene von Bedeutung ist. Es wird vornehmlich in den Zellkörpern der primären afferenten C-Fasern und anderen Zellen des zentralen Nervensystems gebildet und freigesetzt. Damit beeinflusst es auch wesentlich die Nozizeption nachgeschalteter Schmerzverarbeitungszentren. Bei einem Großteil der Patienten mit Fibromyalgie ist eine gegenüber gesunden Kontrollen erhöhte Konzentration von Substanz P im Liquor cerebrospinalis nachweisbar (168;199). Dabei war die Substanz P- Konzentration bis zum dreifachen über der Norm erhöht. Im Tiermodell konnte eine inverse Beziehung zwischen den Konzentrationen von Serotonin im Gehirn und Substanz P im Rückenmark nachgewiesen werden (135;176). Ebenfalls konnte im Tiermodell der Nachweise erbracht werden, dass durch eine exogene Zufuhr von Substanz P eine

Herabsetzung der Schmerzschwelle induziert werden kann (85).

*Zeitliche Summation (engl. „wind- up“ oder „temporal summation“) und zentrale Sensitivierung:*

Nachdem sich im peripheren Gewebe keine Veränderungen finden ließen, welche die Ätiologie der Fibromyalgie hinreichend erklären konnten (siehe oben), wurden in den frühen Neunzigern weitere Ansätze aus der Schmerzforschung aufgegriffen, die in der Folge rege Resonanz bei etlichen Forschungsgruppen hervorriefen.

Hierbei handelt es sich um die zeitliche Summation (engl. auch als „Wind- up“ bezeichnet) und um die zentrale Sensibilisierung. Nach diesen können nichtnoxische periphere Sinnesreize durch eine erworbene Fehlverarbeitung der eingehenden Signale auf der Ebene des Rückenmarks zu einer früheren bzw. verstärkten Schmerzwahrnehmung führen.

*Zeitliche Summation:*

Unter zeitlicher Summation versteht man eine reversible Erleichterung des Signalverhaltens spinaler Hinterhornneurone, die durch eine repetitive Stimulation mit einer bestimmten Frequenz zu Stande kommt (130). Aus zwei Gründen geriet das Phänomen des Wind- up in den Fokus der Schmerzforschung (99):

Zum einen konnte nachgewiesen werden, dass NMDA- Rezeptorantagonisten den Aufbau des Wind- up wirksam unterbinden konnten (55;63), zum anderen, dass eine erhöhte Exzitabilität der Hinterhornneurone nach der Applikation eines Wind- up zeitweise bestehen blieb (42;46).

Der zeitlichen Summation liegen folgende Mechanismen zu Grunde:

Bei einem nozizeptiven Reiz kommt es zu einer neuronalen Erregung von schnellen A $\delta$ - Fasern und langsamen C-Fasern. Die A $\delta$ -Fasern leiten zu spezifisch-nozizeptiven Neuronen, wohingegen die C-Fasern konvergierend zu sogenannten Wide Dynamic Range (WDR)-Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks leiten. Diese WDR-Neurone sind polymodal und entladen im Gegensatz zu den spezifisch-nozizeptiven Neuronen schon im nichtnoxischen Bereich. Wird ein Stimulus mit einer Frequenz von 1 Mal alle 3 Sekunden oder höher ( $\geq 0,33$  Hz) appliziert, steigt die Zahl der Aktionspotenziale der WDR-Neurone pro Reiz progressiv an. Analog zur Zunahme der

Aktionspotentialfrequenz zeigt sich dies klinisch in einer kontinuierlichen Zunahme der subjektiven Schmerzstärke. Auf zellulärer Ebene stellt sich im Verlauf der repetitiven Stimulation eine Aufhebung des Magnesiumblocks von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren an schmerzrezeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks ein (170). Dies führt über eine Modifikation von Kalziumrezeptoren zu einem Kalziumeinstrom in die Zelle und konsekutiv zu einer beschleunigten Depolarisation der Zellmembran. Es resultiert eine nur kurz andauernde und noch reversible Erregbarkeitssteigerung des nozizeptiven Systems.

#### *Zentrale Sensitivierung:*

Unter zentraler Sensitivierung wird die irreversibel erhöhte Erregbarkeit spinaler nozizeptiver Neurone verstanden. Als auslösendes Agens liegt meist ein peripheres Trauma oder eine Entzündung vor (121). Die wesentlichen Eigenschaften der zentralen Sensitivierung sind (47;121;222):

- gesteigertes Antwortverhalten auf überschwellige Reize (primäre Hyperalgesie),
- Vergrößerung der rezeptiven Felder (sekundäre Hyperalgesie) und
- Aktivität bei initial nicht schmerzhaften Reizen (Allodynie).

Sie kann daher als neurophysiologische Grundlage von zentraler Hyperalgesie und Allodynie betrachtet werden.

Wesentlicher Mechanismus der zentralen Sensitivierung ist die Veränderung der Genexpression, wie sie durch die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren entstehen kann (63;223). Initial nur über noxische Reize aktivierbar, senkt sich die Schmerzschwelle durch strukturelle Veränderungen irreversibel ab. In der Folge wird das nozizeptive System nicht nur durch noxische, sondern auch insbesondere durch nichtnoxische Stimuli aktivierbar.

#### *Zeitliche Summation, Zentrale Sensitivierung und Fibromyalgie:*

Beide Phänomene der Schmerzsensibilisierung sind als ätiopathogenetische Ursachen oder Einflussfaktoren bei der Fibromyalgie in der Diskussion:

Staud et al. (185) konnten durch eine repetitive Hitzestimulation sowohl bei gesunden

Kontrollen, als auch bei Fibromyalgiepatienten ein Wind-up etablieren. Während dieser repetitiven Stimulation mit Hitzereizen konnte bei den Fibromyalgiepatienten eine insgesamt stärker ausgeprägte zeitliche Summation beobachtet werden. Insbesondere waren bei den Fibromyalgiepatienten kleinere Reizfrequenzen ausreichend, um schmerzhafte Empfindungen hervorzurufen. Auch schmerzhafte Nachempfindungen hielten nach Stimulationsende länger an und waren stärker ausgeprägt als bei den gesunden Kontrollen.

Die gleichen Autoren konnten (182) in einer späteren Studie ihre vorherigen Ergebnisse erhärten und zeigen, dass bei Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen geringere Stimulationsstärken eines mechanischen Schmerzstimulus ausreichen, um eine zeitliche Summierung auszulösen.

Des Weiteren scheinen bei Fibromyalgiepatienten zur Aufrechterhaltung der Sensitivierung niedrigere Stimulationsfrequenzen auszureichen als bei gesunden Kontrollen (184).

In einer weiteren Studie (151) konnte nachgewiesen werden, dass bei Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte Sensitivität gegenüber Druckschmerzreizen und Hitzereizen sowohl im unter-schwelligem, als auch im überschwelligen Bereich besteht. Die Autoren deuteten die Befunde im Sinne einer verstärkten zentralen Schmerzverarbeitung.

Trotz all dieser Befunde, die eine Rolle der zentralen Sensitivierung in der Fibromyalgie nahe legen, bleibt ihre Bedeutung für die Pathogenese der Fibromyalgie noch unklar. Insbesondere ist noch nicht gelungen, diejenigen initialen Anomalitäten bei Fibromyalgiepatienten aufzufindig zu machen, die den andauernden nozizeptiven Input bewirken könnten, der für die Etablierungen der zentralen Sensitivierung notwendig wäre (180).

## **1.2. Schmerz**

### **1.2.1. Schmerzdefinition und Schmerzkomponenten**

Schmerz bzw. die Wahrnehmung und Empfindung von Schmerzen ist ein

obligatorischer Bestandteil des Lebens des Menschen. Aus evolutionstheoretischer Sicht kommen ihm sowohl eine Warn -als auch eine Schutzfunktion zu. Schmerz soll uns dazu veranlassen schädigende Einflüsse zu vermeiden bzw. eine Progression schon vorhandener Schäden durch Schonung zu verhindern und eine Heilung zu ermöglichen. Um diesen Zweck zu erfüllen, gehören Schmerzen zu den unangenehmsten Empfindungen zu denen der Mensch befähigt ist. Daher verwundert es nicht, dass ein krankhafter Zustand, wie die Fibromyalgie, der mit andauernder oder verstärkter Schmerzwahrnehmung einhergeht, bei den Betroffenen erhebliches subjektives Leiden hervorruft.

Von der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) wird Schmerz definiert als „... ein unangenehmes Sinnes-oder Gefühlserlebnis, das mit einer echten oder potenziellen Gewebsschädigung einhergeht oder mit den Worten einer solchen beschrieben wird.“ Schmerz kann folglich als ein mehrdimensionaler Prozess verstanden werden, dessen vollständige Erfahrung nur durch das konzertierte Zusammenspiel verschiedener Schmerzkomponenten (sensorisch-diskriminativ, affektiv-motivational, kognitiv-evaluativ) möglich ist (129):

Die sensorisch-diskriminative Komponente vermittelt den reinen Sinneseindruck von potenziell oder real schädigenden nozizeptiven Reizen. Weiterhin verarbeitet sie Informationen über Lokalisation, Qualität (warm, kalt, mechanisch) und Intensität des Schmerzreizes.

Die affektiv-motivationale Komponente lässt uns den Schmerz als ein unangenehm gefärbtes Ereignis erleben. Sie vermittelt die Schmerzwahrnehmung auf der Gefühlsebene und führt zur Empfindung von negativen Emotionen infolge des Schmerzreizes. Das subjektive Leiden des Betroffenen steht sinnbildlich für diese Komponente.

Die kognitiv-evaluative Komponente dient der Antizipation und Bewertung des Schmerzreizes hinsichtlich seiner Unangenehmheit, Gefährlichkeit und Kontrollierbarkeit. Dabei ist der Abgleich von vergangenen oder aktuellen Schmerzwahrnehmungen mit gespeicherten Schmerzerfahrungen von Bedeutung. Aber auch aufmerksamkeitsgesteuerte Prozesse, wie die bewusste Fokussierung auf den Schmerz, als auch seine bewusste Ausblendung werden zu dieser Schmerzkomponente gerechnet.

### **1.2.2. Nozizeption und peripheres nozizeptives System**

Unter Nozizeption wird die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung schmerzhafter Stimuli durch das periphere und zentrale Nervensystem verstanden.

Grundlage der peripheren Schmerzwahrnehmung sind Nozizeptoren. Es handelt sich dabei um dünne, unmyelinisierte, nicht-korpuskuläre Nervenendigungen. Sie sind das anatomisch-physiologische Substrat der sogenannten Transduktion, der Umwandlung der Noxe in ein elektrisches Potential und der Transformation in ein nachfolgendes Aktionspotential. Typischerweise sind die Axone der meisten Nozizeptoren unmyelinisierte C-Fasern, die nur langsam leiten (Leitungsgeschwindigkeit unter 2,5 m/s) und eine hohe Schmerzschwelle aufweisen. Dagegen sind die selteneren A $\delta$ -Fasern mit einer dünneren Myelinschicht ausgestattet (Leitungsgeschwindigkeit 2,5 bis 30 m/s) und weisen eine niedrigere Schmerzschwelle auf. Die Zellkörper der Nozizeptoren liegen in den Spinalganglien. Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt auf Rückenmarksebene, vornehmlich in der Lamina I, II und IV des Hinterhorns. Hier sind viele unterschiedliche Neurotransmitter an der synaptischen Übertragung beteiligt (Substanz P, Glutamat, u.a.). Die wichtigste aufsteigende Bahn ist die Vorderseitenstrangbahn. Sie kreuzt auf Rückenmarksebene und besteht aus dem Tractus spinothalamicus und spinoreticularis. Ihr wichtigstes Projektionsgebiet ist das thalamokortikale System, bestehend aus Neuronenverbänden in subkortikalen und kortikalen Arealen.

### **1.2.3. Zentrales nozizeptives System**

Mit Hilfe funktioneller Bildgebungsverfahren wurden eine ganze Reihe von Strukturen entdeckt, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind (153).

Der Thalamus (von griech. „Kammer“) bildet den größten Bestandteil des Zwischenhirns. Er setzt sich aus vielen Einzelkernen zusammen, die durch eine Vielzahl von Assoziationsfasern sowohl untereinander, als auch mit übergeordneten subkortikalen und kortikalen Zentren verknüpft sind. In Bildgebungsstudien konnten

bilaterale (40;60), ipsilaterale (2;59) und kontralaterale (43;49) Aktivierungen des Thalamus unter Schmerzreizung beobachtet werden.

Der primäre somatensensorische Kortex (SI) umfasst die Brodmann-Areale 1, 2 und 3a und 3b, die im Bereich des Gyrus postcentralis lokalisiert sind. Seine nozizeptiven Afferenzen erhält er überwiegend aus lateralen thalamischen Kerngebieten (Nucleus ventralis posterior inferior). Ploner et al. (155) fanden bei einem Patienten mit rechtsseitiger Läsion des Gyrus postcentralis eine Dissoziation der Schmerzwahrnehmung mit Hypästhesie bei erhaltener affektiver Schmerzkomponente. Diese Befunde stellen zusammen mit Ergebnissen aus Studien mittels PET, fMRT und elektrophysiologischen Ableitungen am Tier und am Menschen deutliche Hinweise auf eine Rolle des SI an der sensorisch-diskriminativen Komponente der Schmerzwahrnehmung dar (212). Diskutiert wird auch eine Beteiligung des somatosensorischen Kortex an kognitiven Prozessen während der Schmerzverarbeitung. So wurde eine Aktivitätsabnahme des SI bei der bewussten Verschiebung der Aufmerksamkeit vom schmerzhaften Stimulus beobachtet (33).

Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) nimmt einen erheblichen Anteil des parietalen Kortex ein. Er umfasst die Brodmann-Areale 40 und 43 und erhält seine Afferenzen hauptsächlich aus den lateralen Thalamuskernen (vornehmlich Nucleus ventralis posterior). Die Beteiligung des SII an der Schmerzwahrnehmung ist durch viele unterschiedliche Studien ausreichend belegt, wobei seine definitive Funktion in der Schmerzverarbeitung noch unklar ist (siehe auch (212)). Greenspan et al. untersuchten einen Patienten mit einer tumorbedingten, isolierten Affektion des SII und fanden deutlich erhöhte Schmerzschwellen für mechanische und thermische noxische Stimuli und eine eingeschränkte taktile Diskriminationsfähigkeit (88).

Der Inselkortex ist eine eingesunkene kortikale Region, die tief verborgen im Sulcus lateralis liegt. Er bezieht seine wesentlichen Afferenzen aus den medialen Thalamuskernen. Berthier et al. (24) beschreiben in einer Studie Patienten mit Läsionen des Inselkortex, die fehlende oder inadäquate emotionale Reaktionen auf Schmerzreize (Asymbolie), bei erhöhter Schmerztoleranz und fehlenden Schutzreflexen, aufweisen. Diese Befunde deuteten Sie als Indiz für die integrative Funktion des Inselkortex als Mittler zwischen sensorischen und limbischen Hirnarealen. Dies lässt darauf schließen dass er an der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente beteiligt ist. In

Bildgebungsstudien ist die Insel sehr konsistent bei schmerzhafter Stimulation aktiviert (156).

Der vordere zinguläre Kortex (ACC) ist Bestandteil einer großen kortikalen Region, die direkt oberhalb des Corpus callosum lokalisiert ist. Bei ihm konnten direkte Zuflüsse aus nozizeptiven thalamischen Kerngebieten nachgewiesen werden (205;206). Eine gesteigerte Aktivität im Bereich des ACCs während schmerzhafter Stimulation gehört zu den konsistentesten Befunden in Bildgebungsstudien (58;212). Bei Patienten mit Läsionen des ACCs konnten eine Verminderung des Schmerzaffekts und des schmerzbedingten Vermeidungsverhaltens festgestellt werden (72;105). Der ACC scheint sowohl an der affektiv-motivationalen Komponente, also auch an der kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente beteiligt zu sein (212). Diese unterschiedlichen Funktionen spiegeln sich auch in einer neuroanatomischen Aufteilung des ACCs wieder (61). Der affektive Anteil scheint die Brodmann-Areale 25 und 33 und die rostralen Anteile von Brodmann-Areal 24 zu umfassen. Die kognitiven Anteile sollen im Bereich der Brodmann-Areale 24 und 32 liegen. Des Weiteren scheint ein Einfluss des ACCs auf das endogene Schmerzkontrollsystem (siehe unten) zu bestehen. So sollen rostrale Regionen des ACCs Einfluss auf die Aktivität des periaquäduktalen Graus (PAG) im Hirnstamm und auf die subkortikal gelegene Amygdala nehmen können (25).

Der präfrontale Kortex (PFC) bildet den vorderen Anteil des Frontallappens. Patienten mit einer unilateralen Läsion des Frontalhirns zeigen eine erhöhte Schmerzschwelle im Vergleich zur der gesunden Seite (54). Die Funktion des PFCs in der Schmerzverarbeitung ist noch nicht geklärt. Andersson et al. (8) vermuten eine Rolle des PFCs als eine übergeordnete Instanz der Aufmerksamkeitsteuerung. Francis et al. (75) konnten eine Änderungen der Aktivierung in Abhängigkeit von der Bewertung eines taktilen Reizes zeigen, was eine Bedeutung des PFCs für die affektiv-motivationalen Komponente der Schmerzverarbeitung nahe legt. Des Weiteren scheint der PFC, speziell dessen dorsolaterale Anteil (DLPFC), an der Schmerzinhibition während der Antizipation schmerzhafter Ereignisse beteiligt zu sein und Einfluss auf Strukturen der endogenen Schmerzkontrolle im Mittelhirn zu nehmen (207).

Das supplementärmotorische Areal (SMA) liegt im mittleren frontalen Kortex. Durch Läsionsstudien konnte gezeigt werden, dass das SMA an der Erzeugung und Kontrolle motorischer Aktionen wesentlich beteiligt ist (136;186). In funktionellen

Bildgebungsstudien zeigte sich eine sehr konsistente Aktivierung dieses Areals während der Schmerzperzeption und –verarbeitung (43;161;183). Des Weiteren konnte eine somatotopische Gliederung des SMA hinsichtlich sensorischer Informationen gezeigt werden (10).

Die Amygdala (von griech. „Mandelkern“) ist eine mandelförmige subkortikale Struktur, die im Temporallappen lokalisiert ist und aus mehreren Einzelkernen besteht. Als Bestandteil des limbischen Systems unterhält sie zu diesem viele Afferenzen und Efferenzen. Sie spielt wahrscheinlich eine wesentliche Rolle bei der emotionalen Gedächtnisfunktion (116) und scheint an der Gefahrenanalyse und der Verarbeitung konditionierter Angstreaktionen beteiligt zu sein (57;69). Desweiteren scheint sie eine Schlüsselrolle in der Steuerung der Stressantwort inne zu haben (166). In einigen Studien konnten nozizeptive Neurone im zentralen Nucleus der Amygdala nachgewiesen und charakterisiert werden (23;137). Über Fasern zum periaquäduktalen Grau scheint sie auch Einfluss auf die deszendierende Schmerzhemmung zu nehmen (96). In Studien der funktionellen Bildgebung konnten Aktivitätszunahmen durch die Darbietung angstbesetzter Reize (50), als auch durch schmerzhafte Stimuli hervorgerufen werden (27). Allerdings scheint in einer ganzen Reihe weiterer funktioneller Bildgebungsstudien eine schmerzbedingte, relative Deaktivierung der Amygdalae beobachtbar gewesen zu sein (17;60;148;149).

Das endogene Schmerzkontrollsystem (16) wird in seiner Gesamtheit als deszendierendes antinozizeptives System bezeichnet. Das zentrale Nervensystem kann über dieses System eine starke Regulation der Schmerzwahrnehmung ausüben (164). Dabei kann es sowohl hemmend, als auch einen fördernd auf die Schmerzwahrnehmung einwirken (78). Neuroanatomisch spielt das periaquäduktale Grau (PAG) eine Schlüsselrolle für dieses System und seine analgetischen Zentren scheinen eine somatotopische Gliederung aufzuweisen (179;224). Von ihm aus aber auch von anderen Zentren des Hirnstamms projizieren Fasern zu nozizeptiven Neuronen auf Rückenmarksebene. Wie oben beschrieben scheinen auch übergeordnete kortikale und subkortikale Areale, wie der ACC, der PFC und die Amygdala in nicht unerheblichem Maße einen modifizierenden Einfluss auf die Aktivität des deszendierenden antinozizeptiven Systems auszuüben.

#### **1.2.4. Das mediale und laterale schmerzverarbeitende System**

Das thalamokortikale System ist beim Menschen zweigeteilt. Generell wird ein mediales Schmerzsystem von einem lateralen unterschieden (4;28).

Die lateralen thalamischen Kerngebiete projizieren vornehmlich zum sensorischen SI- und SII-Kortex sowie der posterioren Inselregion und bilden mit diesen das laterale Schmerzsystem, das für die Abbildung der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente zuständig ist.

Die medialen thalamischen Kerne haben ihre Efferenzen hauptsächlich in assoziativen Kortexarealen, die enge Beziehungen untereinander und zum limbischen System pflegen. Dies sind im Wesentlichen die anteriore Inselregion, der präfrontale Kortex und der vordere zinguläre Kortex aber auch Regionen, die an der Angstverarbeitung beteiligt sind, wie die Amygdala, gehören zu diesem System. Sie bilden zusammen das mediale Schmerzsystem, das für die Bereitstellung der affektiv-motivationalen und letztlich für die Integration der kognitiv evaluativen Schmerzkomponente von entscheidender Bedeutung ist.

#### **1.2.5. Ansätze bildgebender Studien in der Erforschung des Fibromyalgie-syndroms**

Anfang dieses Jahrzehnts haben verschiedene Arbeitsgruppen damit begonnen die funktionelle Bildgebung auch für die Erforschung der Fibromyalgie zu nutzen.

So untersuchten Gracely et al. (84) die Aktivität kortikaler und subkortikaler Strukturen nach experimenteller repetitiver Druckstimulation in gesunden Probanden und Fibromyalgiepatienten. Dabei verglichen sie Unterschiede der Gehirnaktivität zwischen Patienten und Kontrollen bei gleich starker Druckstimulation (unterschiedliche Schmerzstärke) mit der, bei gleicher subjektiver Schmerzstärke (unterschiedliche Druckstimulation). Ihre Befunde deuteten sie im Sinne einer erhöhten Schmerzsensibilisierung der Fibromyalgiepatienten auf kortikaler oder subkortikaler Ebene. Diese wiesen zwar ähnliche Aktivierungsmuster bei subjektiv gleicher Schmerzstärke auf wie die gesunden Kontrollen, jedoch bei objektiv geringeren

Druckschmerzreizen.

Cook et al. (48) entwarfen ein komplexes Modell, um die Auswirkungen von nichtschmerzhafter und schmerzhafter Wärmestimulation bei Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen zu vergleichen. In ihrer Studie kamen sie zu dem Ergebnis, dass Gehirnareale, die an der sensorischen, kognitiven und emotionalen Verarbeitung des Schmerzerlebens beteiligt sind, in der Fibromyalgie eine höhere Aktivität aufweisen. Dies traf insbesondere auf den präfrontalen Kortex, den supplementär-motorischen Kortex, die Inselregion, und den vorderen zingulären Kortex (ACC) zu. Ähnlich wie bei der vorhergehend vorgestellten Arbeit von Gracely et al. (84) zeigten die Fibromyalgiepatienten im Vergleich zu den Kontrollen eine größere Aktivierung bei gleichstarker Schmerzreizung und bei subjektiv gleich intensiv empfundenem Schmerzreiz eine ähnlich starke Aktivität.

Wie oben ausgeführt spielt die Copingstrategie des Katastrophisierens für das Erleben von Schmerz, insbesondere in einem chronischen Schmerzsyndrom, eine wesentliche Rolle. Da dieser Copingstil eine bei Fibromyalgiepatienten häufig vorkommende Erscheinung ist, untersuchten Gracely et al. (83), ob eine positive Assoziation von Katastrophisieren und der Aktivierung von Schmerzzentren vorliegt. Dazu verglichen sie Patienten, die ein ausgeprägtes katastrophisierendes Verhaltensmuster zeigen mit Patienten, die eine geringere Tendenz zum Katastrophisieren aufwiesen. Tatsächlich fanden sich Befunde, die eine Assoziation bestätigen konnten. So zeigten sich Aktivierungen in Regionen, die mit der aufmerksamkeitsbezogenen, der emotionalen und der motorischen Verarbeitung von Schmerz in Verbindung gebracht werden können.

Giesecke et al. (80) fanden nach Druckschmerzstimulation eine Deaktivierung der Amygdala bei einer Subgruppe von Patienten mit Fibromyalgie mit komorbider Depression.

Abschließend betrachtet deuten viele Befunde und Studien (siehe oben) darauf hin, dass Patienten mit Fibromyalgie eine deutlich erniedrigte Schmerzschwelle aufweisen als gesunde Kontrollen. Zentrale neurophysiologische Korrelate für diese Annahme konnten mit den modernen bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden. Trotz all dieser richtungweisenden Befunde ist es (bisher) nicht gelungen eine

pathophysiologische Ursache-Wirkungsbeziehung aufzuzeigen.

## 2. Zielsetzung der Arbeit

Die oben vorgestellten Studien stehen beispielhaft für eine Vielzahl von Arbeiten, deren Studiendesign eine repetitive Stimulation über einen längeren Zeitraum, im Sinne des Blockdesigns (siehe unten), vorsieht. Bei den meisten Studien mit einem repetitiven Design werden immer wiederkehrende, gleichförmige Stimulationen eingesetzt (z.B. Druck, Hitze, Kälte, elektrische Reize). Es kann vermutet werden, dass durch eine repetitive Schmerzstimulation in der funktionellen Bildgebung eher eine Aktivität in Netzwerken des zentralen Nervensystems abgebildet wird, die mit der Verarbeitung eines akuten, unmittelbar eingetretenen Schmerzreizes assoziiert ist. Im Gegensatz dazu, galt das Hauptaugenmerk dieser Arbeit den adaptiven, ggf. sehr subtilen Prozessen der zentralnervösen Schmerzverarbeitung, die erst in der Folge eines andauernden Schmerzreizes erfolgen, im Sinne eines „Single-Event“-Modells. Die Funktionsanalyse kann sich dabei nicht allein auf die alleinige Betrachtung der Aktivität zu einem bestimmten Zeitpunkt beschränken, da sich Funktionen im Gehirn erst durch dynamische Aktivitätsveränderungen ausdrücken (212). Erst die Betrachtung dieser konzertierten Aktionen zur Funktionsbereitstellung kann einen tieferen Einblick in das Zusammenspiel der an dem nozizeptiven System beteiligten Strukturen erlauben (195). Unser Hauptinteresse lag dabei auf denjenigen Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS), die der affektiv-motivationalen Schmerzverarbeitung zugeordnet werden konnten (siehe oben). Dabei nahmen wir an, dass ein in der Intensität andauernder Schmerzreiz eher jene Prozesse des ZNS aktiviert, die bei der affektiv-motivationalen Verarbeitung von chronischen Schmerzen von Bedeutung sind.

Die Hypothese war, dass Patienten mit Fibromyalgie eine gegenüber gesunden Kontrollen veränderte Aktivität und Adaptation des medialen, für die affektiv-motivationale Schmerzkomponente verantwortlichen, Schmerzsystems aufweisen.

### **3. Material und Methoden**

Zur Darstellung der in der vorliegenden Studie angewandten Verfahren wird im folgenden Abschnitt die Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT), ihre physikalischen und physiologischen Grundlagen und die aktuell gebräuchlichen Auswertungsverfahren der gewonnen Datensätze erläutert. Für weitergehende Erläuterungen sei auf die einschlägige Literatur verwiesen (106;163;172-174;209;210). Anschließend wird das in der vorliegenden Studie verwendete Studiendesign dargestellt.

#### **3.1. Bildgebung mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT)**

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (funktionelle Kernspintomografie) hat im letzten Jahrzehnt kontinuierlich an Bedeutung gewonnen und dient der Darstellung funktioneller Prozesse und Zusammenhänge im menschlichen Gehirn. Allerdings ist es mit ihr nicht möglich die neuronale Aktivität direkt zu messen bzw. darzustellen, sondern nur die damit einhergehende vaskuläre Reaktion (siehe unten).

Trotz dieses Mankos, weist die fMRT einige bedeutsame Vorteile auf: Zum einen ist sie nicht invasiv. Sie kann mit einer hohen räumlichen Auflösung aufwarten (74) und es ist nicht notwendig ein exogenes Kontrastmittel zu applizieren. Insbesondere ist der Patient durch die fMRT keiner radioaktiven Strahlung ausgesetzt, wie z.B. bei der Positronenemissionstomografie (PET).

#### **3.2. Geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)**

1946 entdeckten Bloch (26) und Purcell et al. (160) unabhängig voneinander das Phänomen der magnetischen Kernresonanz. 1973 wurde dieses Prinzip zeitgleich durch zwei Arbeitsgruppen zur Ortskodierung in einem soliden Körper eingesetzt (119;124). Im Jahr 1977 konnte diese Technik erstmals zur Darstellung des menschlichen Thorax in vivo eingesetzt werden (53). Zu Beginn der neunziger Jahre wurde von Ogawa et al.

(142) die Entdeckung gemacht, dass es möglich ist paramagnetisches deoxygeniertes Hämoglobin als endogenes Kontrastmittel der MRT zu verwenden. Seitdem hat sich die MRT als Verfahren zur Beantwortung funktioneller Fragestellungen bewährt.

### 3.2.1. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomografie (MRT)

Die Grundlage der MRT ist das Resonanzphänomen. Die MRT benötigt Atomkerne, die ein Kernmoment  $m$  aufweisen. Ein solches Kernmoment findet sich bei allen Atomen mit einer ungeraden Nukleonenzahl im Atomkern. In der MRT werden vor allem Isotope des Wasserstoffatoms ( $^1\text{H}$ ) zur Bilderzeugung verwendet. Es weist eine ungerade Nukleonenzahl auf und besitzt das größte magnetische Kernmoment. Zudem ist es im menschlichen Körper als Bestandteil des Wassermoleküls aber auch anderer Moleküle (Lipide, Proteine, usw.) ubiquitär in hoher Dichte vorhanden. Wasserstoffatome kennzeichnen sich durch ein einzelnes, positiv geladenes Proton im Kern, um das ein kreisendes, negativ geladenes Elektron eine Hülle bildet. Es sind die Eigenschaften des Protons, die für die funktionelle Bildgebung von herausragender Bedeutung sind. Neben seiner positiven elektrischen Ladung weist das Proton noch einen Spin auf. Ein Spin (engl. „spin“ = drehen, Drall) ist ein inhärenter Eigendrehimpuls des Protons, welcher mit einem magnetischen Moment assoziiert ist. Im feldfreien Raum sind die magnetische Momente ungeordnet und neutralisieren sich gegenseitig.

Wird nun ein äußeres Magnetfeld angelegt, so richten sich die magnetischen Momente der Protonen entlang der äußeren Magnetfeldlinien aus. Durch magnetische Interaktionen zwischen diesen Momenten und dem äußeren Magnetfeld, kommt es zu einer Präzession (Auslenkung), die sich proportional zur angelegten Magnetfeldstärke verhält. Sie kann mit Hilfe der Larmorgleichung beschrieben werden:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

$\omega_0$  = Larmorfrequenz in Megahertz [MHz]

$\gamma$  = für jedes Element typisches und konstantes gyromagnetische Verhältnis (Protonen:  $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$ )

$B_0$  = Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

Die Spins der Protonen richten sich entweder parallel, in Richtung der Magnetfeldlinien oder antiparallel, entgegen der Richtung der Magnetfeldlinien aus. Die parallele

Ausrichtung ist energetisch geringfügig günstiger, wodurch diese leicht überwiegt. Die einzelnen Magnetvektoren aller Spins addieren sich und es baut sich eine Längsmagnetisierung entlang des äußeren Magnetfeldes auf. Mit Hilfe einer elektromagnetischen Welle kann in dieses System Energie eingebracht werden. Da die magnetische Ausrichtung der Protonen nur unter Resonanzbedingungen geändert werden kann, muss die Frequenz der elektromagnetischen Welle genau der Larmorfrequenz entsprechen. Durch Einspeisung eines Hochfrequenzimpulses, dessen Frequenzband die entsprechende Frequenz enthält, können die magnetischen Momente der Protonen und mit ihnen die Längsmagnetisierung in Relation zum angelegten Magnetfeld verändert werden. Es resultiert eine Transversalmagnetisierung. Alle Spins sind nun in Phase (Phase =  $0^\circ$ ) und rotieren synchron um ihre magnetische Achse. Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses relaxieren die Protonen allmählich wieder und ihre magnetischen Momente nehmen die alte Richtung wieder ein, ausgerichtet am äußeren Magnetfeld. Hierbei wird elektromagnetische Strahlung mit der Larmorfrequenz emittiert, die mit Hilfe einer Spule gemessen werden kann (Freie Induktionszerfall; FID). Zwei Vorgänge führen dazu, dass der stabile Ausgangszustand, vorgegeben durch das äußere Magnetfeld, wieder eingenommen wird. Die Spin-Gitter-Wechselwirkung und die Spin-Spin-Wechselwirkung:

Die Spin-Gitter-Wechselwirkung entsteht durch das langsame Zurückkippen der Spins in Längsrichtung. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs ist definiert als die Zeit nach einem Anregungsimpuls, nach der sich ca. 64 % der Längsmagnetisierung wieder aufgebaut hat (T1-Relaxation oder auch longitudinale Relaxation) und dauert etwa 100 bis 2000 Millisekunden.

Die Spin-Spin-Wechselwirkung ist durch die Dephasierung der Spins gekennzeichnet. Sie kommt durch Wechselwirkungen zwischen den Spins zustande. Die Zeitkonstante dieses Vorgangs ist definiert als die Zeit nach der Anregung nach der noch ca. 37% der transversalen Magnetisierung vorhanden ist (T2-Relaxation oder auch transversale Relaxation) und dauert etwa 10 bis 1000 Millisekunden. Durch lokale Feldinhomogenitäten kommt es in physiologischen Geweben zu einer schnelleren Transversalrelaxation. Die resultierende Zeitkonstante wird T2\* genannt. Das wesentliche Prinzip des Bildkontrastes in der Kernspintomografie beruht auf dem Phänomen, dass sich Protonen in verschiedenen Gewebetypen, unterschiedlich schnell

wieder nach dem umgebenden Magnetfeld ausrichten.

Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt und bestimmt wesentlich den T1-Kontrast. Ist die Repetitionszeit kurz werden entsprechende Bilder „T1-gewichtet“ genannt.

Die Zeit, die zwischen Anregung und Messung des MR-Signals verstreicht wird Echozeit (TE) genannt und bestimmt maßgeblich den T2-Kontrast. Ist die Echozeit lang, werden die Bilder „T2-gewichtet“ genannt.

In der MRT-Bildgebung wird das MR-Signal aus kleinen definierten Volumina, den sogenannten „Voxeln“ gemessen. Zur Bildrekonstruktion müssen die exakten Ortsinformationen zu den Antwortsignalen aus allen Voxeln vorliegen. Drei Vorgänge sind dabei von Bedeutung:

- *Selektive Anregung einer Probenschicht:*

Durch Erzeugung eines gradienten Magnetfeldes ist man in der Lage im menschlichen Körper Schichten zu untersuchen, in denen die Spins der Protonen mit einer spezifischen Frequenz präzedieren (entsprechend der Magnetfeldstärke). Mit einem angepassten Hochfrequenzimpuls kann eben diese Schicht selektiv angeregt werden.

- *Frequenzkodierung:*

Es wird nun ein Frequenzkodierungsgradient entlang einer Raumrichtung der Schicht (z.B. der x-Richtung) hinzugeschaltet. Dadurch präzedieren die Spins, dem Magnetfeldgradienten entsprechend, unterschiedlich schnell und emittieren dabei elektromagnetische Strahlung mit unterschiedlichen Frequenzen. Mittels einer Fourier-Analyse kann das MR-Signal in seine Frequenzanteile zerlegt werden und so Abschnitten entlang der Gradientenrichtung zugeordnet werden.

- *Phasenkodierung:*

Noch vor der Schaltung des Frequenzkodierungsgradienten wird ein weiterer Gradient senkrecht zur Raumrichtung der Frequenzkodierung geschaltet. Dies führt dazu, dass in bestimmten Schichtanteilen eine höhere Larmorfrequenz vorliegt und die Spins in unterschiedlichen Geschwindigkeiten präzedieren. Dabei gilt: Je größer der Gradient und seine Dauer, desto größer der resultierende Phasenvorsprung. Nach Abschaltung des Phasenkodierungsgradienten präzedieren alle Spins wieder mit der gleichen Frequenz. Der

resultierte Phasenvorsprung bleibt jedoch erhalten. Jede Zeile einer Schicht ist nun durch ihre charakteristische Phase identifizierbar. Das gemessene MR-Signal stellt jedoch ein Summensignal mit einer überlagerten Phase dar und mit einer Messung sind nicht alle Phasenanteile rekonstruierbar. Daher muss die Phasenkodierung immer wieder mit variierten Phasenkodiergradienten wiederholt werden. Mittels einer Fourier-Analyse kann dann die Phasenaufteilung berechnet werden.

Die erhaltenen Messdaten liegen zunächst in einem mathematischen Rohdatenraum vor, dem sogenannten K-Raum. Im K-Raum wird die Frequenzrichtung in der x-Achse abgebildet, die Vertikale zeigt die Phasenrichtung an. Jeder Zeile des K-Raumes entspricht eine Messung. Das Zentrum des K-Raumes enthält vornehmlich die Rauminformationen, während die Peripherie die Kontrastinformationen enthält. Mittels einer Fouriertransformation wird aus dem K-Raum ein einheitlicher, anatomisch korrekter Datensatz errechnet, das fertige MRT-Bild.

### **3.2.2. Physiologische Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT)-neurovaskuläre Kopplung**

Neuronale Aktivität ist an den Verbrauch von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) gebunden. Das meiste ATP verbrauchen die Neuronen für den Stoffwechsel der postsynaptischen Zellmembranen, für die Aktionspotenzialgenerierung und die Herstellung des Ruhemembranpotentials (13). Grundlage der ATP-gewinnung in menschlichen Zellen und damit Neuronen ist die Zellatmung und Glykolyse. Für diese Prozesse wird dem Gehirn über das vaskuläre System chemische Energie in Form von Glukose und Sauerstoff zugeführt. Da das Gehirn über keine ausreichenden Glukosespeicher verfügt, besteht eine bedarfsgerechte Regulation der lokalen Hirndurchblutung (115;204). Sauerstoff wird im Blut an das Hämoglobinmolekül gebunden transportiert. Oxygeniertes Blut (Oxyhämoglobin) enthält viel Sauerstoff, den es an die Umgebung abgibt, wobei es deoxygeniert wird (Deoxyhämoglobin). Das Hämoglobin im Arteriengeflecht ist fast vollständig oxygeniert, wohingegen das Kapillarbett und Venengeflecht Mischblut mit oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin führt. Eine lokale Verstärkung der neuronalen, synaptischen Aktivität

bedingt einen starken Anstieg des Sauerstoffverbrauchs. Unmittelbar kommt es zu einer erhöhten Rate an deoxygeniertem Hämoglobin im Kapillarbett und damit zu einer anfänglichen Senkung der relativen Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin (initial dip) (38). Wie und in welchem Maße die Freisetzung von Metaboliten wie  $K^+$ , NO und Glutamat und Adenosindiphosphat (ADP) oder zelluläre bzw. neuronale Steuerungsmechanismen an der Regulation der neurovaskulären Kopplung beteiligt sind, ist bis heute nicht geklärt und Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen (167). Im Rahmen der neurovaskulären Reaktion kommt es schließlich zu einem ausgeprägten lokalen Überschuss von Oxyhämoglobin, der zum einen durch eine starke Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF = regional Cerebral Blood Flow) und zum anderen durch einen Anstieg des durchgesetzten Blutvolumens (rCBV = regional Cerebral Blood Volume) bedingt ist (73). Durch den erhöhten rCBF wird das Deoxyhämoglobin aus dem Kapillarbett und aus dem zugehörigen Venensystem ausgewaschen und es resultiert ein Abfall der lokalen, relativen Deoxyhämoglobinkonzentration.

### **3.2.3. Physikalische Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT)-BOLD (Blood-Oxygenation-Level-Dependent)-Kontrast**

Der BOLD (Blood-Oxygenation-Level-Dependent)-Kontrast (142) erlaubt die Messung der oben geschilderten hämodynamischen Reaktion. Pauling und Coryell konnten nachweisen, dass die magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin sich in Abhängigkeit von seinem Oxygenierungsgrad verändern (146). Bei der fMRT macht man sich diese unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin zur Erzeugung des Bildkontrasts zu Nutze. Dabei fungiert das Oxyhämoglobin wie ein endogenes intravaskuläres Kontrastmittel (141;143). Die magnetische Suszeptibilität von Oxyhämoglobin liegt im Bereich des umgebenden Hirngewebes, während die von Deoxyhämoglobin geringfügig höher ist. Das paramagnetische Deoxyhämoglobin verhält sich wie ein sehr kleiner Magnet. Es erzeugt Feldinhomogenitäten, die eine lokale Veränderung des MR-Signals bedingen. Da das Hämoglobin an die Erythrozyten gebunden transportiert wird, sind die resultierenden

Feldinhomogenitäten nur im intravaskulären Raum lokalisiert. Unter Ruhebedingungen liegt ein lokaler Signalabfall in suszeptibilitätssensitiven T2\*-Sequenzen zwischen Gefäßen und Hirngewebe vor (31;192). Im Rahmen der neurovaskulären Kopplung kommt es zu einem Überschuss an diamagnetischem Oxyhämoglobin im aktivierten Areal (siehe oben). Es erfolgt eine messbare Signalzunahme und der durch das Deoxyhämoglobin bedingte Suszeptibilitätsabfall zwischen Hirngewebe und Blutgefäßen homogenisiert sich. Diese indirekt messbare Zunahme der Signalintensität bei neuronaler Aktivität stellt die Grundlage der fMRT dar.

#### **3.2.4. Echoplanare Bildgebung (Echo-Planar-Imaging, EPI)**

Für die funktionellen Messungen dieser Arbeit wurde eine T2-gewichtete echoplanare Sequenz eingesetzt. Die EPI-Sequenz macht es möglich, eine Schicht in weniger als 0,1 Sekunden auszulesen (125). Dies geschieht mit Hilfe sehr schnell geschalteter Gradienten. Nach einem einzigen Hochfrequenzimpuls können alle Daten zur Rekonstruktion einer Schicht gewonnen werden. Da nur eine Anregung pro Schicht stattfinden muss, ist die Messdauer im Vergleich zu konventionellen Sequenzen sehr kurz und die Gefahr von Bewegungsartefakten innerhalb eines Scans gering. Weiterhin erlaubt es die kurze Messzeit mehr Messungen pro Zeiteinheit durchzuführen, was die statistische Sicherheit erhöht. Echoplanare Bildgebungssequenzen sind damit gut für funktionelle Messungen geeignet. Allerdings geht die hohe Geschwindigkeit der Messungen mit einer niedrigeren Auflösung einher, die mit 64\*64 bis 128\*128 Pixel eher gering ist. Des Weiteren führt das schnelle Umschalten der Gradienten zu einer starken Lautstärkebelastung der Probanden.

#### **3.2.5. Datenanalyse für die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)**

Nach der Datenaquisition müssen noch in den Datensätzen enthaltene, unerwünschte Signalanteile durch mathematische Operation eliminiert werden. Desweiteren müssen Kopfbewegungsartefakte detektiert und entfernt werden und eine zeitliche Korrektur der

Schichtaquisition erfolgen.

- *Korrektur von Kopfbewegungen („Realignment“):*

Trotz sorgfältiger Positionierung und Lagerung des Patientenkopfes können Kopfbewegungen des Patienten nur vermindert, jedoch nicht verhindert werden. Die Qualität der gewonnenen fMRT-Datensätze kann durch Bewegungsartefakte jedoch erheblich beeinträchtigt werden, weswegen eine Korrektur erfolgen muss. Kopfbewegungen können sich in 6 verschiedene Bewegungsrichtungen vollziehen, die durch 6 Verschieden Paramater beschrieben werden können: 3 Translationsparameter (Verschiebung in den 3 Raumdimensionen) und 3 Rotationsparameter (Rotation um die drei Raumachsen). Die Korrektur erfolgt, in dem ein Referenzvolumen bestimmt wird und anschließend alle anderen Volumina an dieses räumlich orientiert werden (Rigid-body-Transformation) (76;107).
- *Räumliche Normalisierung („Normalization“):*

Obwohl der grundsätzliche Aufbau aller menschlichen Gehirne ähnlich ist, gibt es doch erhebliche interindividuelle Unterschiede. Die Normalisierung dient dazu, identische makroanatomische Strukturen verschiedener Probandengehirne abzugleichen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Dazu werden Transformationen verwendet, welche die Abstandsquadrate zwischen einem Bild und einem Referenzbild, dem sogenannten „Template“ oder Schablone, minimieren (12). Diese normalisierten Daten erlauben eine Analyse der Gruppen auf Voxelbasis, da sich nun die Gehirne der Probanden räumlich weitgehend entsprechen.
- *Räumliche Glättung („Smoothing“):*

Durch die räumliche Glättung können zufällige Messfehler, die ein Voxel betreffen können, verringert werden. Dazu wird die Signalstärke eines jeden Voxels mit der der Nachbarvoxeln verrechnet. Dabei wird die Gewichtung eines jeden Voxels durch eine Gaußverteilung bestimmt, wodurch die Signalintensitäten der Voxel eher einer Normalverteilung angenähert werden. Räumliche Glättung kann die Sensitivität der anschließenden statistischen Datenanalyse erhöhen. Des Weiteren kann sich durch diesen Verarbeitungsschritt die Vergleichbarkeit der Probandengehirne verbessert

werden, da aus der Normalisierung der EPI-Bilder niemals eine hundertprozentige Übereinstimmung resultiert.

### **3.2.6. Beschreibung der Bildaquisition**

Zur Erstellung der magnetresonanztomografischen Aufnahmen wurde ein 3 Tesla Scanner (Gyrosan, Philips, Best, NL) und eine Standard Kopfspule verwendet. Bevor die fMRT-Bilder aufgenommen wurden, wurden T1-gewichtete anatomische Spin-Echo-Aufnahmen angefertigt (TR = 480 ms; TE = 15 ms; Flip-Winkel 90°; Matrix-Dimensionen: 256\*256; FOV = 210 mm; 36 Schichten). Diese Aufnahmen wurden vornehmlich erstellt, um Veränderungen der Probandengehirne (z.B.: Hydrozephalus) auszuschließen, die die Schmerzverarbeitung stören könnten. Für jeden Probanden wurde 312 echo-planare Volumen (EPI) erstellt (TR = 5 s; TE = 35 ms; Matrix-Dimensionen: 64\*64; FOV = 210 mm; 36 transversale, zur Verbindungslinie zwischen vorderer und hinterer Kommissur (AC-PC-Linie) parallelisierte Schichten; Scan-Zeit = 3,4 s; Schichtdicke: 3,6 mm; Pixel-Größe = 3,6\*3,6 mm).

### **3.2.1. Experimentelles Paradigma**

### **3.2.2. Beschreibung der Entwicklung des Paradigmas**

Der Grundgedanke der fMRT ist es, unterschiedliche psychophysiologische Zustände durch geeignete Reize herzustellen und die daraus resultierenden Aktivitätsveränderungen im Gehirn, im Sinne von BOLD-Signalen-Veränderungen, aufzuzeichnen. Dadurch sollen Hinweise auf die Anatomie und Physiologie funktioneller Areale und Netzwerke erhalten werden. Bezüglich der experimentellen Bedingungen unterscheidet man zwei Standardansätze, die sich in der zeitlichen Abfolge der Reize unterscheiden:

- *Blockdesign:*

Beim Blockdesign wechseln sich Stimulationsblöcke in denen ein definierter

Stimulus gesetzt wird und Ruhephasen in denen kein Reiz gesetzt wird („Baseline“) wiederholt ab. Vorteil eines solchen Designs ist ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis mit nachfolgenden ausreichenden Effektstärken, durch die Wiederholung des Wechsels zwischen Ruhe und Stimulus.

- *Ereigniskorreliertes Design:*

Das Ereigniskorrelierte (event-related) Design ist charakterisiert durch einen kurzen, wenige Sekunden andauernden Stimulus, der wiederholt im Zeitverlauf eines Experiments gesetzt wird. Jeweils zeitlich zum Stimulationsbeginn versetzt, wird die Gehirnaktivität ermittelt. Durch die Repetition des Stimulus und die zeitliche Verschiebung des Messbeginns zum Stimulusbeginn kann durch ein solches Design ein zeitlicher Ablauf des BOLD-Signal Veränderung durch den Stimulusreiz ermittelt werden.

Das Paradigma der vorliegenden Arbeit versucht eine Kombination beider unterschiedlicher Messdesigns. Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1) ausgeführt erscheint bei der Erforschung der zentralen Schmerzverarbeitung bei einem chronischen Schmerzsyndrom die Anwendung eines Block-Designs fragwürdig. Auch ist die für die beiden o.g. klassischen Paradigmen der Stimulation eine Wiederholung der Reizapplikation notwendig, d.h. der Reiz, in unserem Falle ein Schmerz, würde über den Zeitraum des Experiments wiederholt kurzzeitig appliziert und beendet. Grundlegende Idee der vorliegenden Studie war es, dass eine längerfristige Schmerzreizung über mehrere Minuten, die in ihrem zeitlichen Ablauf einem physiologischen Mechanismus folgt, zur Klärung einer aberanten zentralen Schmerzverarbeitung bei chronischem Schmerzpatientem aussagekräftiger ist, als eine repetitive Stimulation.

Mithilfe einer Inzision am Unterarm wurde daher ein einmaliger Schmerzreiz („single-event“) gesetzt, der typischerweise über einen längeren Zeitraum (10-30 Minuten anhält. Hierbei kann ein relativ typischer Verlauf des Schmerzes über die Zeit angenommen werden. Dieser wird unmittelbar nach der Inzision rasch ansteigen, seinen Höhepunkt erreichen im weiteren Verlauf langsam wieder abklingen. Dabei sind sowohl die physiologische Schmerzperzeption und -verarbeitung von Interesse, als auch adaptive Prozesse im Zeitverlauf der Schmerzverarbeitung mit Schwerpunkt auf dem medialen Schmerzsystem bzw. dem affektiv-motivationalen System. Um die

Gehirnaktivität (bzw. BOLD-signal Veränderungen) in Bezug auf den Schmerzreiz zu ermitteln, wurde diese während zeitlich definierter Blöcke gemessen (siehe 4.4.2). Somit kann das Paradigma der vorliegenden Arbeit als Kombination eines klassischen Block-Designs mit einem Event-related-Design verstanden werden.

### **3.2.3. Beschreibung der Messzeitpunkte**

Insgesamt waren 4 Messblöcke ("Sessions") vorgesehen (siehe Abbildung 1 weiter unten). Die erste Session (5 Minuten Dauer = 60 Scans) wurde vor der Schmerzreizung durchgeführt und wurde als Baseline verwendet. Die Inzision wurde 1 Minute (dies entspricht ca. 12 Scans) nach Beginn der zweiten Session (11 Minuten = 132 Scans) ausgeführt. Die dritte und vierte Session (jeweils 4 Minuten = 60 Scans) wurden 25 und 45 Minuten nach der Inzision durchgeführt. Zwischen den Sessions lag jeweils 1 Pause. Die 1. Pause zwischen Session 1 und 2 dauerte 5 Minuten, die 2. und 3. Pause dauerte jeweils 15 Minuten.

### **3.2.4. Beschreibung des Skalpells und der Inzision**

Das Modell der Schmerzreizung mittels einer Inzision wurde analog zu Kawamata et al. (109) durchgeführt. Da im Bereich des Magnetresonanztomografen ein metallisches und damit ferromagnetisches Skalpell herkömmlicher Bauart nicht verwendet werden kann, wurde ein nicht magnetisches Keramikskalpell der Firma SLG-Ceramic (Bernau, Deutschland) eingesetzt. Der Schnitt wurde 4 mm lang und 5 bis 7 mm tief in die Innenseite des rechten Unterarms gesetzt. Dabei war darauf zu achten, mit dem Skalpell erst 5 bis 7 Millimeter lang in die Unterarmmuskulatur einzudringen, um dann in einer gleichmäßigen Schnittführung eine Wunde von 4 bis 5 Millimeter Länge zu erzeugen. Die numerische Ratingskala (numeric rating scale = NRS) wurde sowohl vor, als auch nach der ersten Messung, während der Inzision und 10, 20, 30, 40 und 50 Minuten nach der Inzision abgefragt. Die Kurzform des McGill-Pain-Questionnaire wurde vor der ersten Messung und nach 15, 35 und 55 Minuten nach der Inzision evaluiert. Die aus den funktionellen Messungen akquirierten Daten wurden mit dem auf der MATLAB-

Umgebung basierenden Programm SPM 5 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>) ausgewertet.

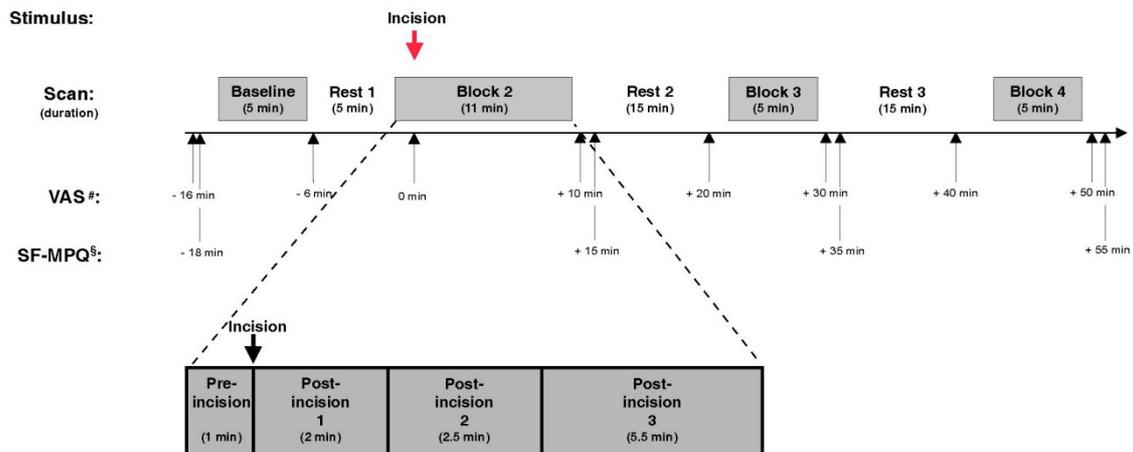


Abbildung 1: Synopsis des Studiendesigns.

Während der ca. 70-minütigen Messdauer wurden insgesamt 4 Messblöcke durchgeführt (Baseline, Block 2-4). Zwischen dem ersten und 2. Block lag eine 5minütige messfreie Unterbrechung, zwischen den anderen Blöcken jeweils eine 15minütige messfreie Unterbrechung. Für die nachfolgende Datenanalyse wurde der 2. Block in 4 Phasen geteilt (Preincision, Postincision 1-3). Nach dem 12. Scan wurde die Inzision durchgeführt.

# Die Schmerzstärke wurde mit Hilfe der NRS während des dargestellten Messzeitraums 4mal erfasst. Die Schmerzstärke während der Inzision wurde mittels der NRS nach Abschluß des 2. Messblocks evaluiert.

§Die Probanden sollten den Schmerz zum Zeitpunkt der Inzision mit Hilfe des McGill-Pain-Questionnaire (SF-MPQ) bewerten.

### 3.3. Beschreibung der Datenanalyse

Es wurden die im Programm etablierten und eingesetzten Standardroutinen und Schablonen für die Vorverarbeitung (Realignment, Normalization, Smoothing) der fMRT-Daten verwendet. Die Voxel-Größe betrug nach der räumlichen Normalisierung  $2*2*2 \text{ cm}^3$ . Für die räumliche Glättung wurde ein isotroper Gausscher Kernel mit 8 mm verwendet.

#### 3.3.1. Beschreibung der „First-Level-Analysis“

Nach der Vorverarbeitung wurden die Daten auf der individuellen Ebene des Patienten bzw. Probanden verarbeitet. Die erste Session (Block 1) wurde als „Baseline“ definiert. Die zweite Session (Block 2) wurde in 4 Teile geteilt. Der erste Teil (Preincision)

bestand aus den 12 Scans in der ersten Minute vor der Inzision. Die 3 nachfolgenden Teile bestanden aus 24 (Postincision 1), 30 (Postincision 2), und 66 (Postincision 3) Scans (siehe Abbildung 2).

Die Daten aus den einzelnen Sessions wurden in ein Gesamtmodell übertragen und miteinander skaliert, da durch die Messpausen zwischen den einzelnen Sessions die EPI-Reihe unterbrochen wurde. Die Parameter aus der Bewegungskorrektur gingen zusätzlich als Regressoren in die Berechnung des Modells mit ein, um falsch positive Aktivierungen durch Bewegungsartefakte ausschließen zu können. Mit der Standardroutine in SPM5 wurden für jeden Teilnehmer der Studie 6 BOLD-Signal-Kontraste (Präinzision, Postinzision 1, Postinzision 2, Postinzision 3, Block 3 und Block 4) als t-Kontraste von den jeweiligen BOLD-Signal-Veränderungen innerhalb der Blöcke zur Baseline definiert. Hierbei zeigte sich, dass für die Kontraste Block 3 und 4 keine ausreichenden Aktivierungsunterschiede zur Baseline mehr nachzuweisen waren. Daher wurden diese in die nachfolgenden Auswertungen nicht mehr einbezogen.

### **3.3.2. Beschreibung der „Second-Level-Analysis“**

Es wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, bei der die Interaktion der beiden Hauptfaktoren, die Gruppe (Probanden und Patienten) und die Zeit (Präinzision, Postinzision 1, Postinzision 2, Postinzision 3), ermittelt wurden. Da sich die Gruppen im HADS und im Grad der Ängstlichkeit vor der Inzision signifikant unterschieden, wurden diese Variablen im Modell als Störvariablen berücksichtigt.

Hypothesengeleitet standen die Unterschiede von Probanden und Patienten bezüglich des Ausmaßes der Aktivierung des medialen Schmerzsystems und der Amygdala im Fokus des Interesses. Daher definierten Regions Of Interest (ROI). Dies bedeutet, dass sich die Auswertung der funktionellen Daten nicht mehr auf das Gesamtgehirn bezieht, sondern „nur“ noch auf die vorabdefinierten Gehirngebiete (der zinguläre Kortex, die Inselregion, der präfrontale Kortex und die Amygdala). Sollten sich hierbei Aktivierungen in diesen ROIs nachweisen lassen, kann mit hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass diese nicht zufällig sind. Hierbei wurde die ROI-Maske mit dem SPM-Werkzeug „WFU-Picketatlas“ erstellt. Alle ROIs wurden um den Faktor 1 vergrößert, um nicht zu inklusiv zu sein. Für die statistische Auswertung wurde ein

unkorrigierter p-Wert von  $\leq 0,001$  verwendet.

Die nachfolgende anatomische Zuordnung der ROIs wurde mit dem SPM-Werkzeug „AAL“ (Anatomical Automatic Labeling) (198) durchgeführt.

### **3.3.3. Beschreibung der prozentualen Signalschwankungen (PSC, Percent of Signal Changes)**

In Gehirnregionen, in denen sich die Aktivierungsmuster von Probanden und Patienten unterschieden, waren wir insbesondere an zeitlichen BOLD-Signalveränderungen während der Stimulation interessiert. Um dies Darzustellen wurden die prozentualen Signalschwankungen zwischen den Stimulationsblöcken (Preincision und Postincision 1-3) und der Baseline für Patienten und Kontrollen mit Hilfe des SPM-Werkzeugs „MarsBar“ ermittelt. Mit Hilfe dieser Ergebnisse können unterschiedliche Grade der Gehirnaktivität zwischen den beiden Gruppen dargestellt werden. Dafür wurden die mit der Kovarianzanalyse ermittelten Aktivierungsmuster genutzt, um spezifische ROIs zu erzeugen. Übereinstimmend mit diesen ROIs wurden die durchschnittlichen Signalintensitäten der nicht für das Model vorverarbeiteten fMRT-Daten für jeden Teilnehmer und jede Kondition in jeder ROI mit einer für jeden Block spezifischen Gewichtung bewertet.

*Berechnung der PSCs:*

$$\frac{ROI_{\text{activation Condition}} - ROI_{\text{activation Baseline}}}{ROI_{\text{activation Baseline}}} * 100$$

Die PSCs wurden in SPSS transferiert und anschließend Balkendiagramme erstellt, um Unterschiede der Aktivierung zwischen beiden Gruppen im Zeitverlauf darzustellen.

### **3.3.4. Beschreibung des Patienten-und Kontrollkollektivs**

Die gesamte Studie, die Auswahl der Probanden und Kontrollen, die Durchführung des

Studiendesigns als auch die Auswertung der Daten wurde am Universitätsklinikum Münster durchgeführt. Für die Studie wurden 17 weibliche Patienten und 17 weibliche, gesunde Kontrollen rekrutiert. Die Patientinnen wurden aus dem Patientenkollektiv der rheumatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Münster und durch Anzeigen in lokalen Printmedien rekrutiert. Die Diagnose der Fibromyalgie wurde durch einen erfahrenen Rheumatologen (Prof. (APL) Dr. med. M. Gaubitz, Medizinische Klinik und Poliklinik B der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster) gestellt und andere Ursachen (Rheumatische oder endokrinologische Störungen) für den chronisch ausgebreiteten Schmerz ausgeschlossen. Zu Studienbeginn und während der Studiendurchführung erfüllten alle Patienten die ACR-Kriterien und wiesen Beschwerden im Sinne einer primären Fibromyalgie auf. Die Kontrollen wurden vom Personal des Universitätsklinikums oder ebenfalls durch Anzeigen in den lokalen Printmedien rekrutiert. Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren für die Kontrollen chronische Schmerzerkrankungen und das Vorhandensein einer oder mehrerer psychiatrischer Diagnosen. Patienten und Kontrollen wurden aufgefordert jegliche Medikation, die die Schmerzwahrnehmung oder Gehirnaktivität beeinflussen könnte (z.B. ASS oder Amitriptylin), 48 Stunden vor Beginn der Messung zu pausieren. Beide Gruppen wurden hinsichtlich des Versuchsablaufs, als auch bezüglich möglicher Risiken (Blutung, Entzündung, usw.) informiert und aufgeklärt. Alle Probanden konnten das Experiment jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen. Die Studie entspricht den Vorgaben der Deklaration von Helsinki von 1964 und wurde von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität genehmigt.

### **3.3.5. Psychometrische Fragebögen und visuelle Analogskala (VAS)**

Alle Probanden der Studie wurden gebeten, standardisierte und validierte Fragebögen zu definierten klinischen Merkmalen auszufüllen.

- Der *Pain Disability Index (PDI)* dient zur Bewertung der Behinderung durch chronische Schmerzen im Alltag in 7 definierten Lebensbereichen. Dies geschieht mit Hilfe einer Schweregradskala, die von „0“, für keine Behinderung bis „10“, für schwerste Behinderung reicht. Diese Lebensbereiche sind:

familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf, Sexualeben, Selbstversorgung und lebensnotwendige Tätigkeiten (187).

- Der „*Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)*“ ist ein Fragebogen zur Einschätzung funktioneller Einschränkungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. So müssen die Probanden z. B. angeben, wie weit die Wegstrecke ist, die sie noch zurücklegen können, ohne Schmerzen zu empfinden (118).
- Der „*Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*“ ist ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität bei Patienten in den zurückliegenden 14 Tagen. 14 Items stellen die Grundlage für je eine Angst- und eine Depressivitäts-Subskala dar (227).
- Die *Kurzform des „McGill-Pain-Questionnaire (SF-MPQ)“* untersucht die subjektive Art der Schmerzwahrnehmung. Seine 15 Schmerz Aspekte können in 11 sensorische Aspekte und 4 affektive Aspekte unterteilt werden. Diesen Schmerz Aspekten werden auf einer Intensitätsskala Schweregrade von „0“, für keine Schmerzen bis „3“, für schwere Schmerzen zugeordnet (128).
- Mit Hilfe der *visuellen Analogskala (VAS)* sollten die Patienten ihre Ängstlichkeit sowohl vor, als auch nach der Messung auf einer intervallskalierten visuellen Skala von 0 bis 100 bewerten. Dabei stand „0“ für gar nicht ängstlich und „100“ für extrem ängstlich.
- Analog zur VAS sollten die Patienten den während des Experiments wahrgenommenen Schmerz („experimenteller Schmerz“) verbal mit Hilfe einer intervallskalierten numerischen Stufenskala („*numerical rating scale = NRS*“) bewerten. Dabei repräsentierte „0“ gar keinen Schmerz und „100“ den stärksten vorstellbaren Schmerz. Die Patienten wurden angewiesen möglichst nur den durch das Experiment verursachten Schmerz zu nennen. Die Erhebung des individuellen Schmerzerlebens erfolgte im Verlauf des Experiments achtmal (siehe Abbildung 1).

Die aus den Fragebögen gewonnen psychometrischen Daten wurden mit SPSS 13.0 ausgewertet (SPSS Inc. 233 S. Wacker Drive, 11th floor, Chicago, IL 60606-6307, USA). Patienten und Kontrollen wurden bei Intervallskalierten Niveaus der Fragebögenskalen und der Annahme gleicher Varianzen zwischen den Gruppen mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben nach Student verglichen. Der Unterschied in

den beiden Gruppen bezüglich der Variable „experimenteller Schmerz“ (NRS) wurden mittels einer Kovarianzanalyse mit Meßwiederholung (Allgemeines lineares Modell (ALM)) ausgewertet. Hierbei definierte sich der Faktor „Gruppe“ 2-stufig (Patienten, Gesunde), der Faktor „Meßwiederholung / Zeit“ 7-stufig. Geprüft wurde hierbei auf Unterschiede für die Interaktion zwischen beiden Faktoren.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Demografische und klinische Charakteristika der Probandenkollektive (Patienten mit Fibromyalgie und gesunde Kontrollen)

#### 4.1.1. Lebensalter der Probandenkollektive

Die Patienten waren im Durchschnitt 52,5 Jahre alt (Standardabweichung (SA) = 7,9 Jahre). Die Kontrollen waren durchschnittlich 48,6 Jahre alt (SA = 8,9 Jahre). Hinsichtlich des Alters unterschieden sich Patienten und Kontrollen nicht signifikant voneinander (T-Wert = 1,1;  $p = 0,29$ ).

#### 4.1.2. Ergebnisse des Pain Disability Index (PDI)

Den subjektiven Einfluss der chronischen Schmerzen auf einzelne Lebensbereiche wurde mittels des PDI ermittelt (siehe oben).

Dabei zeigte sich ein erheblicher Unterschied der Beeinträchtigung von Patienten und Kontrollen (T-Wert = 7,3,  $p < 0,001$ ). Die Patienten wiesen, bedingt durch die chronischen Schmerzen, eine erhöhte subjektive Behinderung auf (PDI Score =  $26,4 \pm 13,4$ ). Die Kontrollen wiesen eine geringere Behinderung auf (PDI Score =  $1,4 \pm 4,4$ ).

#### 4.1.3. Ergebnisse des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH)

Die subjektive Funktionskapazität von Alltagstätigkeiten beim Vorliegen einer Schmerzerkrankung wurde mittels des FFbH ermittelt (siehe oben).

Die Patienten gaben eine prozentuale Funktionskapazität von 70,2 Prozent an (SA = 17,3). Die Kontrollen wiesen eine prozentuale Funktionskapazität von 97,4 Prozent auf (SA = 4,3). Damit unterschieden sich die Patienten hinsichtlich ihrer Funktionskapazität signifikant von den Kontrollen (T-Wert = -6,3,  $p < 0,001$ ).

#### 4.1.4. Messung der Ängstlichkeit mittels visueller Analogskala (VAS)

Die Ängstlichkeit wurde mittels der VAS vor und nach der Messung ermittelt (siehe oben).

- *Ängstlichkeit vor der Messung:*  
Vor der Messung lag der Angstwert des Patientkollektivs auf der intervallskalierten Skala von 0 bis 100 bei 32,5 (SA = 25,5). Die Kontrollgruppe wies zu diesem Zeitpunkt einen Angstwert von 10,9 (SA = 15,0) auf. Dies ist ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ängstlichkeit zwischen Patienten und Kontrollen bei einem T-Wert von 3,0 ( $p < 0,005$ ).
- *Ängstlichkeit nach der Messung:*  
Nach der Messung lag die Patientengruppe bei einem Angstwert von 9,4 (SA = 20,5). Die Kontrollgruppe wies im Anschluss an die Messung noch einen Angstwert von 0,6 (SA = 2,4) auf. Damit unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der Ängstlichkeit zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant (T-Wert = 1,8;  $p = 0,09$ ) voneinander.

#### 4.1.5. Ergebnisse des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität wurde bei den Probanden der HADS-Fragebogen eingesetzt (siehe oben). Die Patientengruppe wies einen HADS-Score von 21,2 (SA = 7,9) auf. Die Kontrollgruppe wies einen HADS-Score von 9,7 (SA = 4,0) auf. Das Patientenkollektiv unterschied sich damit signifikant von der Kontrollgruppe (T-Wert = 5,4,  $p < 0,001$ ).

#### 4.1.6. Messung der subjektiven, experimentellen Schmerzstärke mittels der numerischen Stufenskala (NRS)

Um den während des Zeitverlaufs des Experiments wahrgenommen subjektiven

Schmerz im Bereich der Inzision zu messen, setzten wir zu bestimmten Zeitpunkten eine verbale numerische Stufenskala (siehe oben) ein.

- *Schmerzstärke vor der Inzision:*

Die Patienten wiesen zu den beiden Messzeitpunkten vor der Inzision eine Schmerzstärke von  $4,71 \pm 9,4$  (-16 min) und  $7,65 \pm 18,6$  (-6 min) auf. Die Kontrollen wiesen zu diesen Zeitpunkten eine Schmerzstärke von  $0,59 \pm 2,4$  (-16 min) und  $0,59 \pm 2,5$  (-6 min). Damit unterschieden sich die beiden Gruppen des Probandenkollektivs hinsichtlich der Schmerzstärke vor der Inzision nicht signifikant voneinander (T-Wert = 1,7 (-16 min) und T-Wert = 1,6 (-6 min);  $p = 0,09$  (-16 min) und  $p = 0,13$  (-6 min)).

- *Subjektive Schmerzstärke während der Inzision:*

Während der Inzision wiesen die Patienten eine durchschnittliche Schmerzstärke von 73,24 (SA = 24,6) auf. Die Kontrollen gaben zu diesem Zeitpunkt eine durchschnittliche Schmerzstärke von 42,47 (SA = 18,6) an. Die Patienten gaben damit signifikant höhere Schmerzwerte während der Inzision an, als die gesunden Kontrollen (T-Wert = 4,1 bei  $p < 0,001$ ).

- *Subjektive Schmerzstärke nach der Inzision:*

Nach 10 Minuten nach Setzen der Inzision war die Schmerzstärke sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollen rückgängig. Zu diesem Zeitpunkt lag die Schmerzstärke bei den Patienten bei 29,71 (SA = 22,5) und bei den Kontrollen bei 8,12 (SA = 9,7) (T-Wert = 3,6;  $p = 0,001$ ). Nach 20 Minuten nach der Inzision konnte sowohl bei den Patienten, als auch bei den Kontrollen eine moderate Zunahme der Schmerzstärke verzeichnet werden. So lag die Schmerzstärke bei den Patienten zu diesem Zeitpunkt bei 37,65 (SA = 25,6) und bei den Kontrollen bei 10,24 (SA = 10,8) (T-Wert = 4,0;  $p < 0,001$ ). Ab diesem Zeitpunkt nahm die Schmerzstärke bei Patienten und Kontrollen wieder kontinuierlich ab (siehe Tabelle 1) und lag nach 50 Minuten nach der Inzision bei den Patienten bei 24,59 (SA = 23,6) und bei den Kontrollen bei 4,19 (SA = 8,1) (T-Wert = 3,4;  $p = 0,002$ ). Im gesamten Zeitverlauf der Messung lag die Schmerzstärke bei den Patienten signifikant über der der Kontrollen (siehe Tabelle 1).

#### 4.1.7. Ergebnisse der Kurzform der deutschen Version des McGill-Pain-Questionnaire (SF-MPQ)

Um unterschiedliche Schmerz Aspekte in Beziehung zu Schmerzintensität zu stellen, wurde die Kurzform des MPQ verwendet.

- „*SF-MPQ Sensory*“:

Bei den sensorischen Schmerz Aspekten wies die Patientengruppe einen Score von 8,34 (SA = 6,0) und die Kontrollgruppe eine Score von 3,94 (SA = 5,1) auf. Damit unterschieden sich die Gruppen signifikant in der Bewertung der sensorisch klassifizierten Schmerz Aspekten des SF-MPQ mit einem T-Wert von 2,2 ( $p = 0,032$ ).

- „*SF-MPQ Affective*“:

Bei den affektiven Schmerz Aspekten wies die Patientengruppe einen Score von 2,59 (SA = 3,5) und die Kontrollgruppe eine Score von 0,35 (SA = 0,8) auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich damit signifikant in der Bewertung der affektiven Schmerz Aspekten des SF-MPQ mit einem T-Wert von 2,5 ( $p = 0,016$ ).

Variable	Patienten		Kontrollen		T-Wert	p-Wert
Alter (Jahre)	52,6	± 7,9	49,5	± 8,9	1,1	0,29
PDI Score	26,4	± 13,4	1,4	± 4,4	7,3	<0,001
FFbH (% Funktionskapazität)	70,2	± 17,3	97,4	± 4,3	-6,3	<0,001
Ängstlichkeit vor Messung (VAS)	32,5	± 25,5	10,9	± 15,0	3,0	0,005
Ängstlichkeit nach Messung (VAS)	9,4	± 20,5	0,6	± 2,4	1,8	0,09
HADS	21,2	± 7,9	9,7	± 4,0	5,4	<0,001
Experimenteller Schmerz (NRS)						
1. Präinzision (-16 min)	4,71	± 9,4	0,59	± 2,4	1,7	0,09
2. Präinzision (-6 min)	7,65	± 18,6	0,59	± 2,5	1,6	0,13
Inzision (0 min)	73,24	± 24,6	42,47	± 18,6	4,1	<0,001
1. Postinzision (+10 min)	29,71	± 22,5	8,12	± 9,7	3,6	0,001
2. Postinzision (+20 min)	37,65	± 25,6	10,24	± 10,8	4,0	<0,001

3. Postinzision	(+30 min)	33,41	±	27,8	9,53	±	11,9	3,3	0,003
4. Postinzision	(+40 min)	29,00	±	23,2	6,35	±	11,1	3,6	0,001
5. Postinzision	(+50 min)	24,59	±	23,6	4,186	±	8,1	3,4	0,002
GLM (Zeit x Gruppe): F score (Pillai's trace) = 3,02									0,02
SF-MPQ Sensorisch		8,34	±	6,0	3,94	±	5,1	2,2	0,032
SF-MPQ Affektiv		2,59	±	3,5	0,35	±	0,8	2,5	0,016

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika von Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen†.

† = Durchschnittswerte ± Standardabweichung (SA), p-zweiseitig (T-Test nach Student);

PDI = Pain Disability Index; FFbH = Hannover Functional Ability Questionnaire; HADS = Hospital Depression and Anxiety Scale; STAI = Spielberger Trait Anxiety Inventar; NRS = Numeric Rating Scale; VAS = Visuelle Analog Skala, GLM = Generalisiertes Lineares Model, SF-MPQ = Kurzform des McGill Pain Questionnaire.

#### **4.2. BOLD-Signalveränderungen der Probandenkollektive (Patienten mit Fibromyalgie und gesunde Kontrollen, Interaktion von „Gruppe x Zeit“)**

Die Patienten und die Kontrollen zeigten im Verlauf der Schmerzstimulation (Gruppe x Zeit) ein unterschiedliches Muster von BOLD-Signalveränderungen in neuroanatomischen Strukturen, denen eine Rolle im schmerzverarbeitenden Systems zugeschrieben wird (siehe Tabelle 2).

Während des Zeitverlaufs der Messung konnten im Bereich des vorderen (BA 24,  $p = 0,003$ ), als auch im Bereich des mittleren zingulären Kortex (BA 32,  $p = 0,001$ ) abweichende Aktivierungen bei den Fibromyalgiepatienten und den gesunden Probanden beobachtet werden.

Weitere unterschiedliche Aktivierungen bei Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen konnten in der Zeitspanne der Messung im Bereich des mittleren frontalen Kortex (BA 8,  $p = 0,001$ ), des supplementär motorischen Areals (SMA,  $p = 0,003$ ) und im Bereich des rechten ( $p = 0,001$ ) und zentralen ( $p = 0,003$ ) Thalamus registriert werden.

Eine weiterer Aktivitätsunterschied, der im Bereich der rechten Amygdala ( $p = 0,005$ ) lokalisiert war, erreichte nicht das nötige Voxelschwellenniveau von 10 Voxeln (Voxelgröße  $k = 4$ )

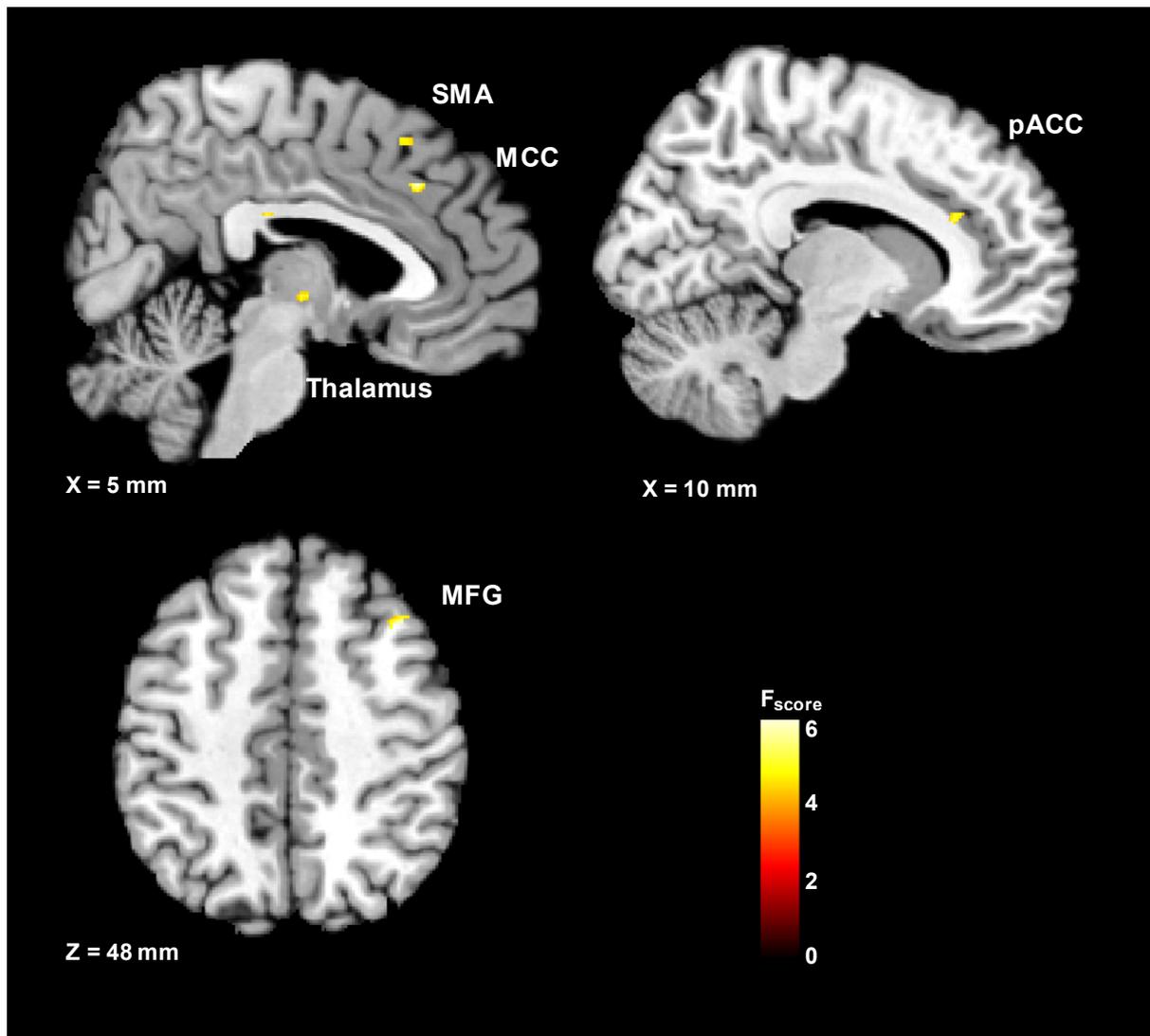


Abbildung 2: Graphische Darstellung der BOLD-Signalunterschiede zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen.

2-faktorielles Design, Interaktionen von Gruppe und Zeit, HADS und Ängstlichkeit vor der Messung als Kovariablen. Die Aktivierungen wurden Schichten des colin27T1\_seg template von SPM5 überlagert.

Aktivierte Regionen	Seite	BA	Koordinaten			k	Z	p
			x	y	z			
mittlere frontale Kortex	rechts	8	36	18	48	18	3,21	0,001
supplementär motorisches Areal (SMA)	rechts	-	6	18	54	15	2,77	0,003
mittlere zinguläre Kortex (MCC)	rechts	32	4	24	40	20	3,13	0,001
anteriore zinguläre Kortex (ACC)	rechts	24	10	24	24	11	2,79	0,003
Thalamus	rechts	-	20	-18	12	11	2,98	0,001
Thalamus	-	-	0	-14	2	21	2,82	0,003
Amygdala	rechts	-	28	2	-26	4	2,55	0,005

Tabelle 2: BOLD-Signalveränderungen (Zweifaktorielles Studiendesign (Gruppe x Zeit). Der HADS und die Ängstlichkeit vor der Messung wurden als Kovariablen berücksichtigt, p unkorrigiert  $\leq 0,01$ ; Clustergröße  $\geq 10$  voxels) †  
† x y z = Koordinaten des Standard MNI Brain von SPM5; k = Clustergröße der zusammenhängenden Voxel; Z = Z-Score.

#### **4.2.1. Prozentuale Signalveränderungen (PSC) der Probandenkollektive (Patienten mit Fibromyalgie und gesunde Kontrollen)**

Die Fibromyalgiepatienten und die gesunden Kontrollen zeigten während der Schmerzstimulation unterschiedliche PSCs in den Hirnregionen, die sich auch im Zeitverlauf der Messung in ihrem BOLD-Signal unterschieden (siehe Tabelle 2).

Im Vergleich zur Ruhebedingung (Baseline) zeigten alle Patienten im Verlauf der Schmerzstimulation eine höhere Aktivität im Bereich des mittleren zingulären Kortex (MCC; BA 32) des vorderen zingulären Kortex (ACC; BA 24), des mittleren frontalen Kortex, des supplementär motorischen Kortex (SMA) und des rechten Thalamus.

Dagegen konnte im Bereich des zweiten Thalamus-Clusters eine Reduzierung der PSCs bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen festgestellt werden. Diese Reduzierung war sowohl vor, als auch nach der Schmerzstimulation zu beobachten.

Die Effektgröße (Cohens d) der PSC-Unterschiede zwischen den beiden Gruppen lag durchschnittlich bei 0,32 (Spannweite 0,04 bis 0,89). Mittlere und stärkere Effektgrößen ( $d \geq 0,5$ ) konnten im Bereich des mittleren cingulären Kortex (MCC, Postinzision 2 und 3), des mittleren frontalen Kortex (Postinzision 3), des supplementär motorischen Kortex (Postinzision 1) gezeigt werden

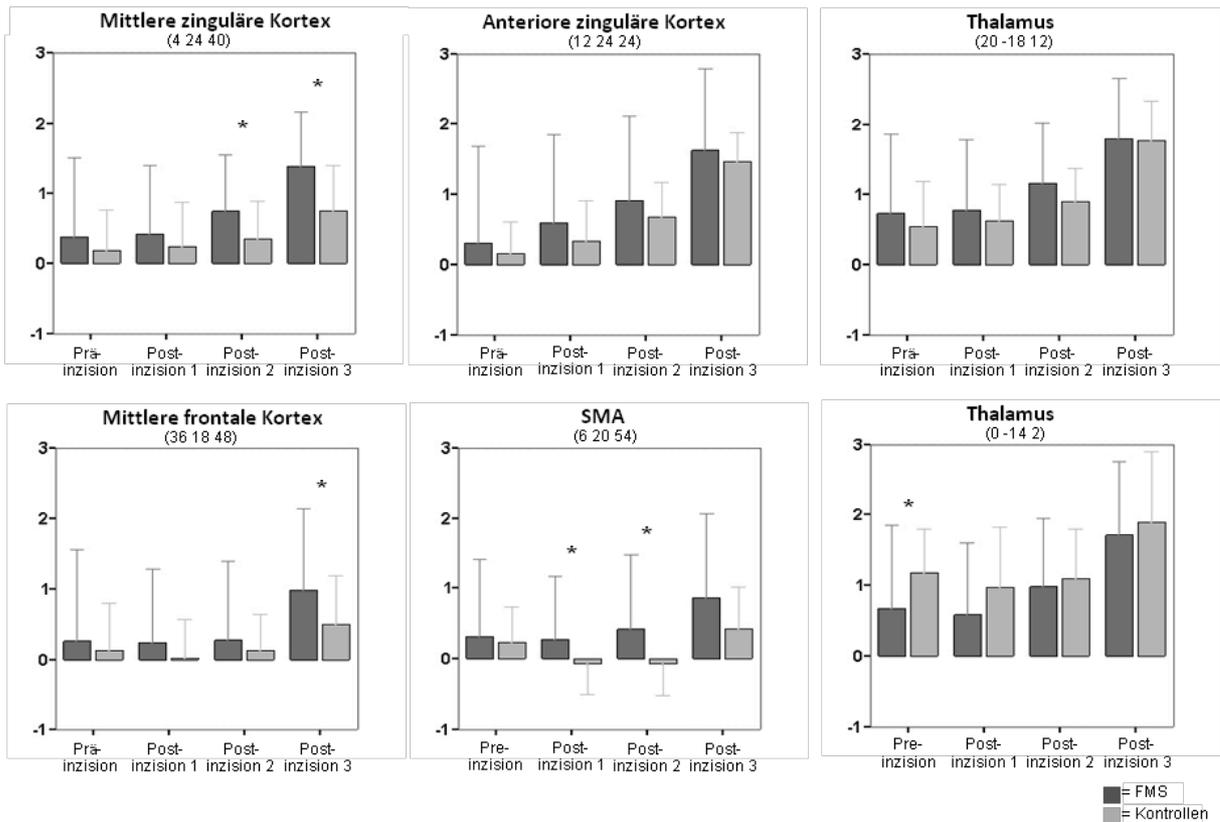


Abbildung 3: Übersicht über das Ausmaß der PSCs im Vergleich zur Ruhebedingung (Baseline) zu Block 1 (Stimulationsbedingung) im Bereich von ANCOVA „positiven“ Clustern bei Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen.

Die Höhe der Balken gibt die Durchschnittswerte an, die Höhe der Fehlerbalken die Standardabweichung. Abbildung 3 ist nicht für statistische Zwecke bestimmt, sondern soll einen visuellen Eindruck der Unterschiede der Aktivierungen der beiden Gruppen (FMS und Kontrollen) während des Zeitverlaufs der Messung geben. \* = für diese Konditionen konnte eine mittlere oder größere Effektgröße (Cohens'  $d \geq 0,50$ ) der BOLD-Signalveränderungen zwischen den beiden Gruppen aufgezeichnet werden.

## 5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, Unterschiede zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen in der Aktivierung von Gehirnregion nachzuweisen, die an der Schmerzverarbeitung im Allgemeinen und insbesondere an der Verarbeitung der affektiven Schmerzkomponente beteiligt sind. Dazu wurde, wie oben dargestellt, mit einem akuten, aber tonischen Schmerzreiz ein länger andauernder Schmerz etabliert, der als ein Resultat von peripherer und zentraler Sensitivierung (siehe oben) gedeutet werden kann.

### 5.1. Übersicht über die Ergebnisse der vorliegenden Studie

Die Fibromyalgia-Patienten zeigten in der vorliegenden Studie im Vergleich zu gesunden Kontrollen Unterschiede hinsichtlich der Schmerzstärke (NRS) im zeitlichen Verlauf des experimentellen Schmerzreizes. Darüber hinaus zeigten Patienten mit einem FMS stärkere und zeitlich differente Aktivierungen in nachfolgend genannten Bereichen des ZNS:

- frontaler Kortex,
- zingulärer Kortex (MCC und ACC),
- supplementärmotorisches Areal (SMA),
- Thalamus (beidseits),
- Amygdala (siehe auch Abbildung 3 und Tabelle 2).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass

- bei den Fibromyalgiepatienten während der Schmerzstimulation höhere Schmerzzraten auftraten und
- Unterschiede im Aktivierungsmuster von Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen in Strukturen des zentralen Schmerznetzwerkes vorliegen (siehe Abbildung 3).

## **5.2. Aktivität des anterioren zingulären Kortex (ACC), Aufmerksamkeit und subjektives Leiden**

Während der experimentellen Schmerzreizung zeigte sich bei den Fibromyalgiepatienten eine vermehrte Aktivität im Bereich des ACC sowohl im Vergleich zur Ruhebedingung (Baseline), als auch im unmittelbaren Vergleich zu den gesunden Kontrollen (siehe Abbildung 3).

Auch in vielen anderen Bildgebungsstudien fand sich während schmerzhafter Stimulation eine höchst konsistente Aktivierung des zingulären Kortex (9;153). Diese Aktivitätsveränderungen wurden meist im Sinne einer Beteiligung des ACC an der affektiv-motivationalen aber auch an der kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente gedeutet.

In verschiedenen Arbeiten korrelierte die subjektiv empfundene Unangenehmheit eines experimentellen Schmerzreizes signifikant mit der Aktivität im Bereich des ACC (162;193). Bei Patienten, die unter Phantomschmerzen litten, konnten durch Hypnose Schmerzen in der amputierten Gliedmaße ausgelöst werden (215). Interessanterweise war die dabei subjektiv empfundene Schmerzstärke positiv mit der Aktivität im Bereich des hinteren und vorderen ACC assoziiert.

In der vorliegenden Studie waren alle Probanden dazu angehalten den experimentellen Schmerzreiz (Inzision) mit Hilfe der NRS zu bewerten. Es kann vermutet werden, dass diese Bewertung sowohl eine Aufmerksamkeitsleistung als auch das Zusammenwirken von sensorisch-diskriminativer und kognitiv-evaluativer Schmerzkomponente erfordert. Davis et al. (56) konnten unterschiedliche Aktivierungsmuster des ACC bei Aufmerksamkeitsprozessen und bei der Schmerzverarbeitung nachweisen. Dabei fanden sie schmerzbedingte Aktivierungen im Bereich des hinteren ACC, während aufmerksamkeitsbezogene Aktivierungen meist superior und anterior dazu lagen teilweise aber auch in der Grenzregion zum SMA. Schmerzbezogene Aufmerksamkeitsprozesse scheinen einen wesentlichen Einfluss auf die Schmerzperzeption auszuüben und können als Hinweis auf eine kognitive Modulation der Schmerzperzeption angesehen werden. So kann die Schmerzwahrnehmung wesentlich durch Antizipation (siehe unten) aber auch durch Ablenkung moduliert werden. Einige Autoren konnten eine Beteiligung des ACC und des orbitofrontalen Kortex an der Aufmerksamkeitssteuerung während schmerzhafter Stimulation

nachweisen (15;152;201). Die Ablenkung vom Schmerzreiz führte dabei bemerkenswerterweise auch zu niedrigeren Schmerzraten (201). Dagegen konnte in einer anderen Arbeit eine signifikant größere schmerzbedingte Aktivität im Bereich des ACC (BA 32) nachgewiesen werden, wenn die Probanden ihre Aufmerksamkeit auf die Unangenehmheit eines experimentellen Schmerzreizes konzentrierten, anstatt auf seine Lokalisierung (114). In diesem Zusammenhang vermuten die Autoren, dass der ACC dann eine höhere Aktivität aufweist, wenn ein experimenteller Schmerzreiz besonders aversiv besetzt ist.

Auch andere Arbeiten zur Schmerzverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten konnten veränderte Aktivierungsmuster im Bereich des ACC nachweisen.

Bei Cook et al. (48) unterschied die Aktivität im Bereich des ACC während schmerzhafter Stimulation Fibromyalgiepatienten und gesunde Kontrollen sogar am stärksten voneinander.

Dagegen konnten Gracely et al. (84) eine stärkere Aktivität des ACC bei Fibromyalgiepatienten nur unter der Bedingung einer niedrig intensiven Druckschmerzstimulation finden. Bei hoher Druckschmerzstimulation zeigte sich sogar eine Tendenz zu einer stärkeren Aktivität des ACC bei den Kontrollen im Vergleich zu den Fibromyalgiepatienten. Die Autoren deuteten diese Befunde als einen Hinweis auf eine durch Adaptation abgestumpfte affektive Ansprechbarkeit der Fibromyalgiepatienten auf schmerzhafte Stimulation als direkte Folge der chronischen Schmerzerkrankung. Gleichzeitig schränkten die Autoren jedoch ein, dass der von Ihnen verwendete kurze, nur mittel bis starke Schmerzreiz gegebenenfalls nicht ausreichend war, um unter diesen Voraussetzungen eine stärkere emotionale Reaktion der Patienten zu provozieren.

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die unter chronisch-rheumatischen Knieschmerzen litten, fand sich indessen eine erhöhte Aktivität des zingulären Kortex (113). Dies wurde als Hinweis auf eine verstärkte affektive Verarbeitung bei den chronischen Schmerzpatienten interpretiert.

Die oben vorgestellten Aktivierungen weisen Übereinstimmungen mit dem Aktivierungsmuster in der vorliegenden Studie während schmerzhafter Stimulation auf. Die durchgehend stärkere Aktivierung während der experimentellen Schmerzreizung in den Arealen des zingulären Kortex (ACC und MCC) könnte als ein Hinweis auf eine

verstärkte affektive Komponente der Schmerzverarbeitung bei den Fibromyalgiepatienten interpretiert werden. Letztlich könnte es, wie oben dargestellt, für ein größeres subjektives Leiden der Patienten durch einen prinzipiell gleich starken Schmerzstimulus sprechen.

Diese Vermutung geht Hand in Hand mit der Beobachtung, dass die Patienten den experimentellen Schmerzreiz insgesamt als ein emotional deutlich negativer gefärbtes Erlebnis bewerteten, als die gesunden Kontrollen. Dies zeigt sich insbesondere an dem eindeutig größeren Ausmaß der affektiven Komponente des Schmerzes bei Patienten (SF-MPQ =  $2,59 \pm 3,5$  versus  $0,35 \pm 0,8$ ; siehe Tabelle 1).

Ferner könnte, wie oben dargestellt, die größere Aktivität im Bereich des ACC zumindest teilweise darin begründet sein, dass der experimentelle Schmerzreiz bei den Fibromyalgiepatienten aversiver wahrgenommen wurde, als von den gesunden Kontrollen und dass dies mit einer stärkeren aufmerksamkeitsbezogenen Aktivität des ACC vergesellschaftet war.

Der ACC stellt ein zytoarchitektonisch und funktionell äußerst heterogenes kortikales Areal dar, das wahrscheinlich an fast allen Schmerzkomponenten, zumindest teilweise, beteiligt ist (32). Daher ist weitere Forschung notwendig, um das Verständnis der unterschiedlichen Funktionen des zingulären Kortex zu erhöhen und Veränderungen des Aktivierungsmusters des zingulären Kortex in ein pathogenetisches Modell der Fibromyalgie einzuordnen.

### **5.3. Aktivität des supplementärmotorischen Areals (SMA) und C-Faseraktivität**

Auch das supplementärmotorische Areal (SMA) wies bei den Fibromyalgiepatienten im Verlauf des experimentellen Schmerzes eine stärkere Aktivierung auf. Wie oben bereits dargestellt, zeigte sich in funktionellen Bildgebungsstudien eine sehr konsistente Aktivierung dieses Areals während schmerzhafter Stimulation.

Bei einer Verletzung, wie z.B. bei der in der vorliegenden Studie durchgeführten Inzision, werden sowohl die C-Fasern, als auch die A $\delta$ -Fasern stimuliert (157). Während die A $\delta$ -Faserstimulation der unmittelbaren Reaktion auf einen Schmerzreiz zu dienen scheint (z.B. im Sinne einer schnellen Rückzugsbewegung), dient die

langsamere C-Faserstimulation wahrscheinlich eher dazu, länger andauernde affektive, aufmerksamkeits- und verhaltensbezogene Reaktionen auf einen Schmerzreiz zu induziert (208).

Qiu et al. (161) konnten zeigen, dass bei C-Faserstimulation die Aktivität in einer Region des präSMA signifikant stärker ausfiel, als bei A $\delta$ -Faserstimulation. Bemerkenswerterweise handelt es sich bei dieser Region im Bereich des präSMA um fast die gleiche Region, die sich auch in der vorliegenden Arbeit während des experimentellen Schmerzreizes mit einer verstärkten Aktivität präsentierte. Dagegen zeigte sich bei Staud et al. (183) bei C-Faserstimulation eine Aktivitätserhöhung im Bereich des ACC, der Insula, des PFC und des SMA, jedoch keine Aktivierung des präSMA. Picard und Strick (154) schlossen aus den Ergebnissen mehrerer Arbeiten zum funktionellen Aufbau des SMA, dass die präsupplementärmotorische Region (präSMA) funktionell eher zum (prä)frontalen Kortex gerechnet werden muss. Der frontale Kortex soll u.a. an der emotionalen, kognitiven und interozeptiven Schmerzverarbeitung beteiligt sein und eine Rolle in der netzwerkübergreifenden Koordination der Schmerzperzeption inne haben (196).

Da die Aktivierung des präSMA bei den Fibromyalgiepatienten stärker ausfiel als bei den gesunden Kontrollen, könnte dies als Ausdruck einer gesteigerten C-Faseraktivität bei Patienten mit Fibromyalgie betrachtet werden. Eine solche gesteigerte C-Faseraktivität könnte zum einen Ausdruck einer Verstärkung der C-Faseraktivität selbst oder auch einer geminderten Hemmung der C-Faseraktivität sein.

Die in der vorliegenden Studie aufgetretenen zeitlichen Unterschiede zwischen den Fibromyalgiepatienten und den gesunden Kontrollen in der Aktivität des SMA, fügen sich mit den anderen Befunden in das Bild einer abweichenden Funktion kortikaler und subkortikaler Areale bei der Schmerzperzeption ein. Allerdings ist weitere Grundlagenforschung nötig, um die Rolle, die das SMA in der Pathophysiologie der Fibromyalgie spielt, weiter zu spezifizieren.

#### **5.4. Aktivität und chronische Hemmung der Thalami**

Bei den Fibromyalgiepatienten in unsere Studie zeigte sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine geringfügig stärkere Aktivierung im Bereich des rechten

Thalamus, bei einer tendenziell geringeren Aktivität im Bereich des zentralen Thalamus (siehe Abbildung 3).

Bei chronischen Schmerzpatienten scheint sich durch die andauernde, schmerzhafte Stimulation der thalamische Blutfluß zu erniedrigen, um sich nach dem Nachlassen eines schmerzhaften Stimulus durch Analgesie wieder zu normalisieren (62;100). Auch bei Patienten mit Fibromyalgie konnten ähnlich Befunde erhoben werden. Gracely et al. (84) beschrieben in einer Studie bei gesunden Kontrollen eine Aktivierung des Thalamus durch schmerzhafte Stimulation, die allerdings nicht bei Fibromyalgiepatienten beobachtet werden konnte. Dieses Ergebnis wurde als Inhibition der thalamischen Aktivität bei Fibromyalgiepatienten durch die anhaltende afferente Schmerzstimulation gewertet. Cook et al. (48) konnten in einer Studie ähnliche Reaktionen darstellen, was die Konsistenz dieser Befunde weiter erhärtet.

Diese Ergebnisse decken sich zumindest partiell mit den Befunden in der vorliegenden Studie. Zwar zeigte sich während des Experiments im Bereich des zentralen Thalamus eine Aktivitätszunahme im Vergleich zur Ruhebedingung (Baseline), trotzdem war diese Region die einzige, die sich im Vergleich zu den gesunden Probanden mit einer durchgehend geringeren Aktivität bei den Fibromyalgiepatienten präsentierte. Die Unterschiede in der Aktivität des zentralen Thalamus zwischen den beiden Probandenkollektiven könnten, wie oben dargestellt, eine Konsequenz der chronischen Stimulation bei chronischen Schmerzpatienten darstellen und letztlich auf Mechanismen der neuronalen Plastizität beruhen.

Eine mögliche Erklärung für die Aktivität im Bereich des rechten Thalamusclusters, könnte darin begründet liegen, dass es sich hier um Aktivität handelte, die im Rahmen der sensorisch-diskriminativen Schmerzverarbeitung auftrat und somit die Funktion des Thalamus als Relay für die Schmerzperzeption widerspiegelt.

Ob die Unterschiede in der thalamischen Aktivität zwischen der vorliegenden Studie und den oben genannten Studien durch das anders geartete Studiendesign (phasischer vs. tonischer Schmerzreiz) begründet ist, kann zwar gemutmaßt werden, ist allerdings nur durch weitergehende Erforschung der Schmerzverarbeitung bei gesunden und chronischen Schmerzpatienten zu klären.

### **5.5. Antizipation des experimentellen Schmerzreizes und Katastrophisieren**

Bemerkenswerterweise waren Unterschiede im Aktivierungsmuster bei Patienten und gesunden Kontrollen im Bereich der oben genannten Schmerzverarbeitungszentren schon zu einem Zeitpunkt nachweisbar, als noch gar keine Schmerzstimulation erfolgt war (siehe Abbildung 3). Diese Befunde können als ein Hinweis auf eine verstärkte antizipatorische Aktivität der Patienten gedeutet werden

Normalerweise kann die Antizipation schmerzhafter Reize als im höchsten Maße sinnvolle Anpassung an die Umwelt verstanden werden: Ein Kind lernt, dass die Berührung einer heißen Herdplatte Schmerzen verursacht und entwickelt ein Vermeidungsverhalten. Bei chronischen Schmerzpatienten kann die Antizipation schmerzhafter Reize jedoch maladaptiv werden und z.B. zu gesteigertem Vermeidungsverhalten und Ängstlichkeit führen (196).

In einer ganzen Reihe von Studien zur Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgiepatienten konnten Hinweise auf eine verstärkte antizipatorische Aktivität gefunden werden (48;84;151). So bewerteten Cook et al. (48) eine auffallend verstärkte Aktivität von Fibromyalgiepatienten während nicht-schmerzhafter Wärmestimulation im Bereich des präfrontalen Kortex (PFC), des supplementärmotorischen Areals (SMA) und des zingulären Kortex als Ausdruck einer vermehrten Antizipation und Aufmerksamkeitsleistung der Patienten. Dabei scheint insbesondere die Neuheit des dargebotenen Schmerzreizes eine wichtige Rolle zu spielen. Hsieh et al. (101) konnten zeigen, dass sich bei neuen und unbekanntem Schmerzreizen eine Aktivitätssteigerung im Bereich des ACC, des orbitofrontalen Kortex und des PAG einstellte, während sich bei vorhersagbaren Schmerzreizen eine Minderung der Aktivität in diesen Strukturen ergab. Ferner scheint das Ausmaß der Antizipation positiv mit der empfundenen Schmerzstärke korreliert zu sein (68), was auf eine intensive Wechselwirkung von Antizipation und Schmerzperzeption schließen lässt. In diesem Zusammenhang scheint auch das dysfunktionale Verhaltensmuster des Katastrophisierens von Bedeutung zu sein, da es eine gesteigerte Aufmerksamkeit und eine verstärkte emotionale Reaktion auf schmerzhafte Reize bedingt und so einen starken Einfluss auf die Schmerzperzeption ausüben kann (214). Es zeigte sich, dass bei Fibromyalgiepatienten unabhängig von einer bestehenden Depression, eine signifikante Beziehung zwischen

Katastrophisieren und der Aktivierung von Gehirnarealen besteht, die auch an der Antizipation und Aufmerksamkeitssteuerung von schmerzhaften Reizen beteiligt sind (83).

Unter Berücksichtigung der oben angegebenen Befunde und der Ergebnisse der vorliegenden Studie kann stark vermutet werden, dass bei Fibromyalgiepatienten eine verstärkte Antizipation von schmerzhaften Reizen besteht und dass diese verstärkte Antizipation ein wesentlicher kognitiver Faktor zumindest in Subgruppen von Fibromyalgiepatienten darstellt.

### **5.6. Deszendierende antinozizeptive Hemmung**

Wie bereits oben ausgeführt wird die zentrale Sensitivierung als ein Hauptfaktor in der Ätiopathogenese der Fibromyalgie diskutiert. In diesem Zusammenhang werden Veränderungen im Bereich der deszendierenden Hemmung, vornehmlich im Bereich des Hirnstamms, als ein möglicher Faktor für die Entwicklung chronischer Schmerzerkrankungen durch eine zentrale Sensitivierung diskutiert (226).

Schmerzareale des vorderen zingulären Kortex (ACC), des präfrontalen Kortex (PFC), des Hypothalamus, der Insula und der Amygdala sowie ihre Verbindungen zum periaquäduktalen Grau (PAG) und von dort zu den Hinterhornneuronen des Rückenmarks scheinen wesentlich an der Modulation der Schmerzperzeption beteiligt zu sein (196).

In diesem Zusammenhang stellt sich Frage, ob die oben genannten Strukturen über affektive und kognitive Faktoren (Hypervigilanz, Aufmerksamkeit, Antizipation, Katastrophisieren, Angst und Depressivität) die Schmerzstärke durch Einflussnahme auf die Aktivität der deszendierenden antinozizeptiven Hemmung wesentlich beeinflussen können (195) und ob diese Strukturen und Faktoren zumindest teilweise an der Entwicklung und Erhaltung der Fibromyalgie beteiligt sind.

Petrovic et al. (150) konnten in einer PET-Studie nachweisen, dass die Opioidanalgesie und die Placeboanalgesie gemeinsame neuronale Mechanismen und Strukturen teilen, wobei besonders der ACC an beiden Phänomenen wesentlich beteiligt zu sein scheint. Tatsächlich fanden sich im Bereich des rACC beträchtliche Konzentrationen von Opioid-Rezeptoren (216) und durch den Opioid-Antagonisten Naloxon scheinen die

Effekte der Placeboanalgesie antagonisierbar zu sein (18). Neben dem rACC scheinen an der Placeboanalgesie auch subkortikale Strukturen, wie die Amygdala und das PAG beteiligt zu sein (25). Lorenz et al. (122) stellten in einer eigenen PET-Studie die Vermutung auf, dass der dorsolaterale Anteil des präfrontalen Kortex (DLPFC) eine aktive Kontrolle der Schmerzperzeption über die Modulation kortikokortikaler und kortikosubkortikaler Verbindungen ausübt. Wager et al. (207) fanden während Placeboanalgesie eine verringerte Aktivität in schmerzverarbeitenden Arealen, darunter den ACC, im Zusammenhang mit einer erhöhten Aktivität des präfrontalen Kortex während der Antizipationsphase. Dagegen zeigte sich bei Petrovic et al. (150) und Bingel et al. (25) eine Aktivitätszunahme des ACC und des PFC während der Placeboanalgesie. Zudem scheint eine inverse Beziehung zwischen der Aktivität des PFC sowie des rACC und den angegebenen Schmerzraten zu bestehen (110;122).

Unabhängig vom Muster der Aktivierung scheint eine wesentliche Rolle des ACC und des frontalen Kortex bei der Modulation der Schmerzperzeption durch kognitive und affektive Faktoren reproduzierbar zu sein.

In der vorliegenden Studie zeigten sich im Verlauf der Stimulation bei den Fibromyalgiepatienten vornehmlich stärkere Aktivierungen von Anteilen des ACC und des mittleren frontalen Kortex im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

Die Möglichkeit, dass diese Unterschiede in der Aktivitätsstärke des zingulofrontalen Kortex zwischen Patienten und Kontrollen lediglich auf eine verstärkte Schmerzstimulation auf peripherer Ebene zurückzuführen sein könnten, ist eher unwahrscheinlich, da die Aktivität schon zu einem Zeitpunkt vermehrt war, wo noch keine Stimulation erfolgt war (siehe Antizipation).

In der Zusammenschau der oben angegebenen Befunde und der Ergebnisse der vorliegenden Studie ergeben sich Hinweise darauf, dass der ACC, der frontale Kortex sowie die genannten subkortikalen Strukturen an der kognitiven und affektiven Schmerzmodulation wesentlich beteiligt sind und dass während der Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgiepatienten funktionelle Veränderungen in diesen Strukturen nachweisbar sind.

Daher können die Befunde der vorliegenden Studie als weitere Stütze für die Hypothese eines dysfunktionalen Schmerzverarbeitungssystems bei Fibromyalgiepatienten angesehen werden und es kann insbesondere angenommen werden, dass funktionelle

Veränderungen dieses Systems eine entscheidende Rolle in der Ätiologie und der Pathophysiologie der Fibromyalgie spielen.

### **5.7. Limitierung der Ergebnisse**

Nach unserem Wissen, ist es das erste Mal, dass eine fMRT-Studie mit einem einzelnen aber tonisch anhaltenden Schmerzstimulus bei Patienten mit chronischen Schmerzen und insbesondere bei Patienten mit Fibromyalgie durchgeführt wurde und dass dieser tonische Schmerzstimulus mit Veränderungen des BOLD-Signals korreliert werden konnte.

Das unterschiedliche Aktivierungsmuster zwischen Patienten und Kontrollen in der Aktivierung des zingulofrontalen Kortex, der Thalami, des supplementärmotorischen Kortex (SMA) und der Amygdala vor, während und nach der Inzision bzw. vor und während des tonischen Schmerzstimulus, kann nur durch die Berücksichtigung unseres neuen Stimulationsmodells, hinreichend beurteilt werden.

Entzündliche, traumatische, neuropathische Zustände und Zustände chronischer Schmerzen, wie die Fibromyalgie, weisen als gemeinsamen Nenner die Phänomene der zentralen Sensitivierung (siehe oben) auf. Bei einer Inzision der Haut zeigen sich bei allen Menschen, unabhängig ob eine chronische Schmerzerkrankung vorbesteht oder nicht, diese Phänomene. Daher scheint die kontrollierte Erzeugung einer Hautinzision bei Fibromyalgiepatienten ein probates Mittel darzustellen, um die pathophysiologischen Mechanismen der Fibromyalgie und bestehende Überlappungen mit der zentralen Sensitivierung im Modell zu erforschen.

Häufig kamen und kommen zur Erforschung der Fibromyalgie und anderer chronischer Schmerzzustände Studien zum Einsatz, deren Design eine repetitive Schmerzstimulation vorsieht. Dagegen erhofften wir mit unserem Ansatz subtile Reaktionen des menschlichen Gehirns auf eine schmerzhafteste Stimulation abbilden zu können, die sich bei schneller Wiederholung des Schmerzstimulus gegebenenfalls erst gar nicht einstellen (können).

Der Preis für die Abbildung der subtilen Reaktion auf einen tonischen Stimulus liegt erwartungsgemäß in einer Abnahme der Signalstärke der Stimulationsbedingung im Vergleich zur Ruhebedingung („Baseline“). Letztlich kann es damit zur

Verschlechterung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses kommen. Um dem Risiko falsch positiver Ergebnisse entgegenzuwirken, führten wir eine ROI-Analyse (siehe oben) durch und zogen nur Regionen in unsere Betrachtung mit ein, denen erfahrungsgemäß eine große Bedeutung in der Schmerzverarbeitung zukommt. Da wir Unterschiede in der Aktivität zwischen Patienten und Kontrollen in Regionen fanden, die in die ROI-Analyse miteinbezogen waren, ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich nur um zufällige Ergebnisse handeln könnte gering.

Des Weiteren wurde die Validität der vorliegenden Ergebnisse durch eine post-hoc Analyse der PSCs zwischen der Ruhebedingung (Baseline) und der Stimulationsbedingung gestützt. Mit Effektgrößen bis zu 0,89 (Cohens´d) zeigte sich, dass deutliche Unterschiede zwischen den Fibromyalgiepatienten und den gesunden Kontrollen bestanden.

Eine zusätzliche Begrenzung der vorliegenden Studie könnte dadurch bedingt sein, dass sich die Patienten- und Kontrollgruppe hinsichtlich affektiver Faktoren wie Angst und Depressivität unterschieden. Es besteht damit die Gefahr, dass unsere Ergebnisse lediglich das Vorhandensein von Angst und Depression bei den Fibromyalgiepatienten, im Sinne eines Epiphänomens anzeigen. Um diese Wahrscheinlichkeit zu minimieren, wurde der HADS-Score (siehe oben) als Störvariable in unser Modell integriert. Somit ist die Möglichkeit, dass unsere Ergebnisse nur auf Abweichungen bezüglich affektiver Faktoren gründen gering.

### **5.8. 5.8. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Unsere Ergebnisse zeigen die Bedeutung einer zentralen Verarbeitungsstörung im Bereich des medialen (für die affektiv-motivationale Schmerzkomponente verantwortlichen Schmerzsystems des ZNS) für die Pathophysiologie der Fibromyalgie. Insbesondere war es durch den Ansatz der vorliegenden Studie möglich zu zeigen, dass bei der Fibromyalgie affektive Faktoren für den Übergang von einem akuten in einen chronischen Schmerzzustand von wesentlicher Bedeutung sein könnten. Dies bietet möglicherweise eine Erklärung dafür, warum Fibromyalgiepatienten stärker von kognitiven Therapieansätzen profitieren, als von einer alleinigen und klassischen Pharmakotherapie der Schmerzsymptomatik (97;203)

Zusammengefasst können die Befunde der vorliegenden Studie, in der Synopse mit den Befunden der oben angegebenen Arbeiten, als Anzeichen einer veränderten Schmerzverarbeitung bei Fibromyalgiepatienten auf der Ebene des zentralen Nervensystems und insbesondere der an der affektiven Schmerzkomponente beteiligten Strukturen des medialen Schmerzsystems, verstanden werden.

## 6. Anhang

### 6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Synopsis des Studiendesigns. ....	35
Abbildung 2: Graphische Darstellung der BOLD-Signalunterschiede zwischen Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen.....	46
Abbildung 3: Übersicht über das Ausmaß der PSCs im Vergleich zur Ruhebedingung (Baseline) zu Block 1 (Stimulationsbedingung) im Bereich von ANCOVA „positiven“ Clustern bei Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen. ....	48

### 6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika von Fibromyalgiepatienten und gesunden Kontrollen.....	45
Tabelle 2: BOLD-Signalveränderungen (Zweifaktorielles Studiendesign (Gruppe x Zeit). ....	47

## **7. Lebenslauf**

## 8. Literaturverzeichnis

- (1) Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Alexander RW, Triana-Alexander M, Martin MY, Alberts KR. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 1996 March;39(3):436-45.
- (2) Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, Mintun MA, Winter PM, Firestone LL. Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1997 January;84(1):120-6.
- (3) Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996 December;68(2-3):363-8.
- (4) Albe-Fessard D, Berkley KJ, Kruger L, Ralston HJ, III, Willis WD, Jr. Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res* 1985 August;356(3):217-96.
- (5) Alfici S, Sigal M, Landau M. Primary fibromyalgia syndrome--a variant of depressive disorder? *Psychother Psychosom* 1989;51(3):156-61.
- (6) Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry* 2000 August;15(5):295-301.
- (7) Anderberg UM, Uvnas-Moberg K. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol* 2000 December;59(6):373-9.
- (8) Andersson JL, Lilja A, Hartvig P, Langstrom B, Gordh T, Handwerker H, Torebjork E. Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1997 November;117(2):192-9.

## Literaturverzeichnis

- (9) Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005 August;9(4):463-84.
- (10) Arienzo D, Babiloni C, Ferretti A, Caulo M, Del GC, Tartaro A, Rossini PM, Romani GL. Somatotopy of anterior cingulate cortex (ACC) and supplementary motor area (SMA) for electric stimulation of the median and tibial nerves: an fMRI study. *Neuroimage* 2006 November 1;33(2):700-5.
- (11) Arnold LM, Keck PE, Jr., Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000 March;41(2):104-13.
- (12) Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 1999;7(4):254-66.
- (13) Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001 October;21(10):1133-45.
- (14) Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003 November 10;163(20):2433-45.
- (15) Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 2002 February;125(Pt 2):310-9.
- (16) Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309-38.
- (17) Berra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron* 2001 December 6;32(5):927-46.
- (18) Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci* 1999 May 1;19(9):3639-48.
- (19) Bennett RM. Physical fitness and muscle metabolism in the fibromyalgia

- syndrome: an overview. *J Rheumatol Suppl* 1989 November;19:28-9.
- (20) Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, Specht D. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989 April;32(4):454-60.
- (21) Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003 May;114(7):537-45.
- (22) Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract* 2007 September;61(9):1498-508.
- (23) Bernard JF, Huang GF, Besson JM. Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 1992 August;68(2):551-69.
- (24) Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for Pain -A Sensory-Limbic Disconnection Syndrome. *Annals of Neurology* 1988 July;24(1):41-9.
- (25) Bingel U, Lorenz J, Schoell E, Weiller C, Buchel C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 2006 January;120(1-2):8-15.
- (26) Bloch F. Nuclear Induction. *Physical Review* 1946;70(7-8):460-74.
- (27) Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Büchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002 June;125(Pt 6):1326-36.
- (28) BOWSHER D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain* 1957 December;80(4):606-22.

- (29) Bradley LA, Prokop CK, Margolis R, Gentry WD. Multivariate analyses of the MMPI profiles of low back pain patients. *J Behav Med* 1978 September;1(3):253-72.
- (30) Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994 June;21(6):1113-7.
- (31) Brooks RA, Di CG. Magnetic resonance imaging of stationary blood: a review. *Med Phys* 1987 November;14(6):903-13.
- (32) Büchel C, Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C. Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2002 February 1;22(3):970-6.
- (33) Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 July 6;96(14):7705-9.
- (34) Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997 May;24(5):941-4.
- (35) Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996 December;26(3):605-11.
- (36) Buskila D, Neumann L, Odes LR, Schleifer E, Depsames R, bu-Shakra M. The prevalence of musculoskeletal pain and fibromyalgia in patients hospitalized on internal medicine wards. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2001 June;30(6):411-7.
- (37) Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):218.
- (38) Buxton RB. The elusive initial dip. *Neuroimage* 2001 June;13(6 Pt 1):953-8.

## Literaturverzeichnis

- (39) Callahan LF, Smith WJ, Pincus T. Self-report questionnaires in five rheumatic diseases: comparisons of health status constructs and associations with formal education level. *Arthritis Care Res* 1989 December;2(4):122-31.
- (40) Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994 February;71(2):802-7.
- (41) Celiker R, Borman P, Oktem F, Gokce-Kutsal Y, Basgoze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. *Clin Rheumatol* 1997 March;16(2):179-84.
- (42) Cervero F, Shouenborg J, Sjolund BH, Waddell PJ. Cutaneous inputs to dorsal horn neurones in adult rats treated at birth with capsaicin. *Brain Res* 1984 May 28;301(1):47-57.
- (43) Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994 July;14(7):4095-108.
- (44) Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000 February;29(4):217-27.
- (45) Conrad I. [Diagnosis and clinical signs of fibromyalgia]. *Schmerz* 2003 December;17(6):464-74.
- (46) Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD. Prolonged C-fibre mediated facilitation of the flexion reflex in the rat is not due to changes in afferent terminal or motoneurone excitability. *Neurosci Lett* 1986 September 25;70(1):91-6.
- (47) Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* 1987 January 8;325(7000):151-3.

## Literaturverzeichnis

- (48) Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004 February;31(2):364-78.
- (49) Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996 November 21;384(6606):258-60.
- (50) Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron* 2002 February 14;33(4):653-63.
- (51) Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996 May;10(2):365-78.
- (52) Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994 November;37(11):1583-92.
- (53) Damadian R, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol Chem Phys* 1977;9(1):97-100, 108.
- (54) Daum I, Braun C, Riesch G, Miltner W, Ackermann H, Schugens MM, Birbaumer N. Pain-related cerebral potentials in patients with frontal or parietal lobe lesions. *Neurosci Lett* 1995 September 8;197(2):137-40.
- (55) Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987 October 27;424(2):402-6.
- (56) Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain-and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997 June;77(6):3370-80.
- (57) Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:353-75.

## Literaturverzeichnis

- (58) Derbyshire SW. Exploring the pain "neuromatrix". *Curr Rev Pain* 2000;4(6):467-77.
- (59) Derbyshire SW, Jones AK. Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain* 1998 May;76(1-2):127-35.
- (60) Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997 December;73(3):431-45.
- (61) Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995 February;118 ( Pt 1):279-306.
- (62) Di Piero V, Jones AK, Iannotti F, Powell M, Perani D, Lenzi GL, Frackowiak RS. Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain* 1991 July;46(1):9-12.
- (63) Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987 August;26(8):1235-8.
- (64) Egle UT, Ecker-Egle ML, Nickel R, Van HB. [Fibromyalgia as a dysfunction of the central pain and stress response]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2004 March;54(3-4):137-47.
- (65) Egle UT, Van HB. [Fibromyalgia: a stress induced pain illness?]. *Schmerz* 2006 April;20(2):99-100.
- (66) Eide PK, Hole K. Interactions between serotonin and substance P in the spinal regulation of nociception. *Brain Res* 1991 June 7;550(2):225-30.
- (67) Ercolani M, Trombini G, Chattat R, Cervini C, Piergiacomi G, Salaffi F, Zeni S, Marcolongo R. Fibromyalgic syndrome: depression and abnormal illness behavior. Multicenter investigation. *Psychother Psychosom* 1994;61(3-4):178-86.

## Literaturverzeichnis

- (68) Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain* 2007 March;128(1-2):101-10.
- (69) Fanselow MS, Gale GD. The amygdala, fear, and memory. *Amygdala in Brain Function: Basic and Clinical Approaches* 2003;985:125-34.
- (70) Farber L, Stratz TH, Bruckle W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J, Kotter I, Zoller B, Peter HH, Neeck G, Welzel D, Muller W. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001;21(1):1-13.
- (71) Folkman S. Personal control and stress and coping processes: a theoretical analysis. *J Pers Soc Psychol* 1984 April;46(4):839-52.
- (72) FOLTZ EL, WHITE LE, Jr. Pain "relief" by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 1962 February;19:89-100.
- (73) Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986 February;83(4):1140-4.
- (74) Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W. Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med* 1993 January;29(1):139-44.
- (75) Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E. The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport* 1999 February 25;10(3):453-9.
- (76) Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996 March;35(3):346-55.
- (77) Gaston-Johansson F, Gustafsson M, Felldin R, Sanne H. A comparative study of feelings, attitudes and behaviors of patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med* 1990;31(8):941-7.

## Literaturverzeichnis

- (78) Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004 January;27(8):729-37.
- (79) Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 May;28(2):389-404.
- (80) Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005 May;52(5):1577-84.
- (81) Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003 October;48(10):2916-22.
- (82) Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996 November;39(11):1852-9.
- (83) Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004 April;127(Pt 4):835-43.
- (84) Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002 May;46(5):1333-43.
- (85) Gragl G, Finke B, Schattner S, Gierer P, Mittlmeier T, Vollmar B. Continuous intra-arterial application of substance P induces signs and symptoms of experimental complex regional pain syndrome (CRPS) such as edema, inflammation and mechanical pain but no thermal pain. *Neuroscience* 2007 September 7;148(3):757-65.
- (86) Gralow I. [Fibromyalgia--is it a disease?--contra]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004 June 4;129(23):1337.

## Literaturverzeichnis

- (87) Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. *J Rheumatol* 1994 March;21(3):523-9.
- (88) Greenspan JD, Winfield JA. Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain* 1992 July;50(1):29-39.
- (89) Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1993 March;20(3):469-74.
- (90) Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998 July;25(7):1374-81.
- (91) Gupta A, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Macfarlane GJ, Chiu YH, Nicholl B, McBeth J. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology* 2007 April;46(4):666-71.
- (92) Haack M, Mullington JM. Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain* 2005 December 15;119(1-3):56-64.
- (93) Hamilton NA, Catley D, Karlson C. Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychol* 2007 May;26(3):288-95.
- (94) Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2000 November;43(11):2493-500.
- (95) Hauser W, Zimmer C, Felde E, Kollner V. [What are the key symptoms of fibromyalgia? : Results of a survey of the German Fibromyalgia Association.]. *Schmerz* 2007 December 21.
- (96) Helmstetter FJ, Tershner SA, Poore LH, Bellgowan PS. Antinociception

## Literaturverzeichnis

following opioid stimulation of the basolateral amygdala is expressed through the periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *Brain Res* 1998 January 1;779(1-2):104-18.

- (97) Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007 March 17;369(9565):946-55.
- (98) Henriksson C, Liedberg G. Factors of importance for work disability in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2000 May;27(5):1271-6.
- (99) Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000 June;61(2):169-203.
- (100) 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 November;63(2):225-36.
- (101) Hsieh JC, Stone-Elander S, Ingvar M. Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 1999 February 26;262(1):61-4.
- (102) Hudson JI, Arnold LM, Keck PE, Jr., Auchenbach MB, Pope HG, Jr. Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2004 December 1;56(11):884-91.
- (103) Hudson JI, Pope HG, Jr. The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. *Rheum Dis Clin North Am* 1996 May;22(2):285-303.
- (104) Hunt IM, Silman AJ, Benjamin S, McBeth J, Macfarlane GJ. The prevalence and associated features of chronic widespread pain in the community using the 'Manchester' definition of chronic widespread pain. *Rheumatology (Oxford)* 1999 March;38(3):275-9.
- (105) Hurt RW, Ballantine HT, Jr. Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: a report on 68 cases. *Clin Neurosurg* 1974;21:334-51.

## Literaturverzeichnis

- (106) Jänke L. Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften. 1 ed. Kohlhammer; 2005.
- (107) Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002 October;17(2):825-41.
- (108) Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:67.
- (109) Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka Y, Kawamata T, Omote K, Namiki A. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology* 2002 September;97(3):550-9.
- (110) Kong J, Gollub RL, Rosman IS, Webb JM, Vangel MG, Kirsch I, Kaptchuk TJ. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2006 January 11;26(2):381-8.
- (111) Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA, Brown MB, Crofford LJ. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000 June;27(6):1526-30.
- (112) Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997 March;70(1):41-51.
- (113) Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, Boyle Y, El-Dereby W, Jones AK. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007 April;56(4):1345-54.
- (114) Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SW, Frackowiak RS, Friston KJ, Jones AK. Attention to pain localization and

- unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci* 2005 June;21(11):3133-42.
- (115) Kuschinsky W. Physiology of cerebral blood flow and metabolism. *Arzneimittelforschung* 1991 March;41(3A):284-8.
- (116) Labar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 1998 May;20(5):937-45.
- (117) Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997 September;13(3):189-96.
- (118) Lautenschlager J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Bruckle W, Zeidler H. [Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire]. *Z Rheumatol* 1997 May;56(3):144-55.
- (119) Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions -Examples Employing Nuclear Magnetic-Resonance. *Nature* 1973;242(5394):190-1.
- (120) Lazarus RS. *Stress, Appraisal, and Coping*. 1984. Springer New York, Folkmann, editor. 1984.  
Ref Type: Generic
- (121) Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 1999 January;79(1):75-82.
- (122) Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003 May;126(Pt 5):1079-91.
- (123) Macfarlane GJ, Thomas E, Papageorgiou AC, Schollum J, Croft PR, Silman AJ. The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic? *J Rheumatol* 1996 September;23(9):1617-20.

## Literaturverzeichnis

- (124) Mansfield P, Grannell PK. Nmr Diffraction in Solids. *Journal of Physics C-Solid State Physics* 1973;6(22):L422-L426.
- (125) Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977 March;50(591):188-94.
- (126) McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5):R992-R1000.
- (127) McBeth J, Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2001 April;3(2):157-64.
- (128) Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987 August;30(2):191-7.
- (129) Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: Kenshalo DR, editor. *The skin senses*. Springfield, IL: CC Thomas; 1968. p. 423-39.
- (130) Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966 November;16(3):316-32.
- (131) Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia--the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000;113:24-9.
- (132) Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976 January;38(1):35-44.
- (133) Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975 July;37(4):341-51.
- (134) Muller W, Lautenschlager J. [Generalized tendomyopathy. I: Clinical aspects,

- follow-up and differential diagnosis]. *Z Rheumatol* 1990 January;49(1):11-21.
- (135) Murphy RM, Zemlan FP. Differential effects of substance P on serotonin-modulated spinal nociceptive reflexes. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(1):118-21.
- (136) Nachev P, Wydell H, O'Neill K, Husain M, Kennard C. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action. *Neuroimage* 2007;36 Suppl 2:T155-T163.
- (137) Neugebauer V, Li W. Processing of nociceptive mechanical and thermal information in central amygdala neurons with knee-joint input. *J Neurophysiol* 2002 January;87(1):103-12.
- (138) O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000 September;15(9):659-66.
- (139) Offenbacher M, Bondy B, de JS, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999 November;42(11):2482-8.
- (140) Ofluoglu D, Berker N, Guven Z, Canbulat N, Yilmaz IT, Kayhan O. Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005 September;24(5):490-2.
- (141) Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med* 1990 October;16(1):9-18.
- (142) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990 December;87(24):9868-72.
- (143) Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in

- magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990 April;14(1):68-78.
- (144) Older SA, Battafarano DF, Danning CL, Ward JA, Grady EP, Derman S, Russell IJ. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *J Rheumatol* 1998 June;25(6):1180-6.
- (145) Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001 November;31(8):1331-45.
- (146) Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1936 April;22(4):210-6.
- (147) Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989 January;70(1):61-3.
- (148) Petrovic P, Carlsson K, Petersson KM, Hansson P, Ingvar M. Context-dependent deactivation of the amygdala during pain. *J Cogn Neurosci* 2004 September;16(7):1289-301.
- (149) Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, Petersson KM, Hansson P. A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 1999 December;83(3):459-70.
- (150) Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia--imaging a shared neuronal network. *Science* 2002 March 1;295(5560):1737-40.
- (151) Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 2003 October;105(3):403-13.
- (152) Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguiere F, Michel D, Laurent B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999 September;122 (

Pt 9):1765-80.

- (153) Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000 October;30(5):263-88.
- (154) Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 2001 December;11(6):663-72.
- (155) Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A. Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. *Pain* 1999 May;81(1-2):211-4.
- (156) Ploner M, Schnitzler A. [Cortical representation of pain]. *Nervenarzt* 2004 October;75(10):962-9.
- (157) Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of Adelta-and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002 February;87(2):721-31.
- (158) Pongratz DE, Spath M. Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998;57 Suppl 2:47-51.
- (159) Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002 June;25(6):319-25.
- (160) Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in A Solid. *Physical Review* 1946;69(1-2):37-8.
- (161) Qiu Y, Noguchi Y, Honda M, Nakata H, Tamura Y, Tanaka S, Sadato N, Wang X, Inui K, Kakigi R. Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex* 2006 September;16(9):1289-95.
- (162) Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997 August 15;277(5328):968-71.

## Literaturverzeichnis

- (163) Reiser M, Semmler W. Magnetresonanztomographie. 3 ed. Springer Berlin Heidelberg; 2002.
- (164) Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969 April 25;164(878):444-5.
- (165) Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Claxton AJ. Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims. *J Rheumatol* 2003 June;30(6):1318-25.
- (166) Roozendaal B, Koolhaas JM, Bohus B. The role of the central amygdala in stress and adaption. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997;640:51-4.
- (167) Rosengarten B, Kaps M. Kombinierte EEG-und Doppler-Methode zur Bestimmung der neurovaskulären Kopplung am visuellen Kortex des Menschen. *Klinische Neurophysiologie* 2007;38:128-35.
- (168) Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994 November;37(11):1593-601.
- (169) Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992 May;35(5):550-6.
- (170) Sandkuhler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000 November;88(2):113-8.
- (171) Scarinci IC, Donald-Haile J, Bradley LA, Richter JE. Altered pain perception and psychosocial features among women with gastrointestinal disorders and history of abuse: a preliminary model. *Am J Med* 1994 August;97(2):108-18.
- (172) Schad LR. Functional magnetic resonance tomography (fMRI). 1: Basic principles and measuring techniques. *Radiologe* 2002 August;42(8):659-66.

## Literaturverzeichnis

- (173) Schick F. The bases of magnetic resonance tomography. *Radiologe* 2007 May;47(5 Suppl):S7-S26.
- (174) Schneider F, Fink RG. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2007. Springer Berlin Heidelberg.  
Ref Type: Generic
- (175) Schochat T, Beckmann C. [Sociodemographic characteristics, risk factors and reproductive history in subjects with fibromyalgia--results of a population-based case-control study]. *Z Rheumatol* 2003 February;62(1):46-59.
- (176) Sharma HS, Nyberg F, Olsson Y, Dey PK. Alteration of substance P after trauma to the spinal cord: an experimental study in the rat. *Neuroscience* 1990;38(1):205-12.
- (177) Shaver JL, Lentz M, Landis CA, Heitkemper MM, Buchwald DS, Woods NF. Sleep, psychological distress, and stress arousal in women with fibromyalgia. *Res Nurs Health* 1997 June;20(3):247-57.
- (178) Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, Zerbini CA, de LC, Jolesz F. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994 June;37(6):794-800.
- (179) Soper WY, Melzack R. Stimulation-produced analgesia: evidence for somatotopic organization in the midbrain. *Brain Res* 1982 November 18;251(2):301-11.
- (180) Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):208.
- (181) Staud R. Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Curr Rheumatol Rep* 2002 August;4(4):299-305.
- (182) Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ, Jr. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in

- normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003 March;102(1-2):87-95.
- (183) Staud R, Craggs JG, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 2007 May;129(1-2):130-42.
- (184) Staud R, Price DD, Robinson ME, Mauderli AP, Vierck CJ. Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls  
1. *Pain* 2004 August;110(3):689-96.
- (185) Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001 March;91(1-2):165-75.
- (186) Sumner P, Nachev P, Morris P, Peters AM, Jackson SR, Kennard C, Husain M. Human medial frontal cortex mediates unconscious inhibition of voluntary action. *Neuron* 2007 June 7;54(5):697-711.
- (187) Tait RC, Pollard CA, Margolis RB, Duckro PN, Krause SJ. The Pain Disability Index: psychometric and validity data. *Arch Phys Med Rehabil* 1987 July;68(7):438-41.
- (188) Tesch-Römer C CS GS. *Psychologie der Bewältigung*. 1997. Weinheim, Psychologie Verlags Union.  
Ref Type: Generic
- (189) Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 2007 February;62(2):145-51.
- (190) Thieme K. [Neuroendocrine changes and maladaptations in fibromyalgia. Etiopathogenetic findings]. *Orthopade* 2004 May;33(5):576-82.
- (191) Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H. Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum* 2003 June 15;49(3):314-20.

- (192) Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 1982 February 2;714(2):265-70.
- (193) Tolle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Zieglgansberger W, Willoch F, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 1999 January;45(1):40-7.
- (194) Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000 April;43(4):872-80.
- (195) Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005 August;15(4):478-87.
- (196) Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007 August 2;55(3):377-91.
- (197) Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Differential responses by psychosocial subgroups of fibromyalgia syndrome patients to an interdisciplinary treatment. *Arthritis Care Res* 1998 October;11(5):397-404.
- (198) Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002 January;15(1):273-89.
- (199) Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988 January;32(1):21-6.
- (200) Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1989

November;16(11):1460-5.

- (201) Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 2004 June;109(3):399-408.
- (202) Van HB, Egle UT. Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom* 2004 September;73(5):267-75.
- (203) van KS, Effting M, Kraaimaat FW, van LW, van HT, Cats H, van Riel PL, de Jong AJ, Haverman JF, Evers AW. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Ann Rheum Dis* 2007 May;66(5):571-81.
- (204) Villringer A, Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995;7(3):240-76.
- (205) Vogt BA, Pandya DN. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987 August 8;262(2):271-89.
- (206) Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL. Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol* 1987 August 8;262(2):256-70.
- (207) Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004 February 20;303(5661):1162-7.
- (208) Wall PD. On the relation of injury to pain. The John J. Bonica lecture. *Pain* 1979 June;6(3):253-64.
- (209) Walter H. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Schattauer; 2004.
- (210) Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? 4 ed. Springer

Berlin Heidelberg; 2007.

- (211) White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2002 June 15;47(3):260-5.
- (212) Wiech K, Preissl H, Birbaumer N. Neural networks and pain processing. New insights from imaging techniques. *Anaesthesist* 2001 January;50(1):2-12.
- (213) Wigers SH. Fibromyalgia outcome: the predictive values of symptom duration, physical activity, disability pension, and critical life events--a 4.5 year prospective study. *J Psychosom Res* 1996 September;41(3):235-43.
- (214) Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8(6):224.
- (215) Willoch F, Rosen G, Tolle TR, Oye I, Wester HJ, Berner N, Schwaiger M, Bartenstein P. Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol* 2000 December;48(6):842-9.
- (216) Willoch F, Tolle TR, Wester HJ, Munz F, Petzold A, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P. Central pain after pontine infarction is associated with changes in opioid receptor binding: a PET study with <sup>11</sup>C-diprenorphine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999 April;20(4):686-90.
- (217) Wolfe F. The clinical syndrome of fibrositis. *Am J Med* 1986 September 29;81(3A):7-14.
- (218) Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum* 1997 September;40(9):1571-9.

## Literaturverzeichnis

- (219) Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995 January;38(1):19-28.
- (220) Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997 March;24(3):555-9.
- (221) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, . The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990 February;33(2):160-72.
- (222) Woolf CJ, King AE. Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1990 August;10(8):2717-26.
- (223) Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991 March;44(3):293-9.
- (224) Yaksh TL, Yeung JC, Rudy TA. Systematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal gray. *Brain Res* 1976 September 10;114(1):83-103.
- (225) Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981 August;11(1):151-71.
- (226) Zambreanu L, Wise RG, Brooks JC, Iannetti GD, Tracey I. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain* 2005 April;114(3):397-407.
- (227) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta*

## Literaturverzeichnis

Psychiatr Scand 1983 June;67(6):361-70.

## Danksagung

### **9. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Heuft für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas und für das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Markus Burgmer danke ich herzlich für die große Geduld und seine kostbare Zeit. Frau Prof. Dr. rer. nat. Dr.med. Bettina Pfeiderer danke ich für Ihre große Hilfe bei der Datenaquisition. Bei meinen Eltern möchte ich mich für ihre große und geduldige Unterstützung bedanken, derer ich mir immer sicher sein konnte.

Ohne meine Freundin, Frau Liz Vandivinit, wäre diese Arbeit sicher nicht was sie ist. Bei ihr möchte ich mich insbesondere für ihren moralischen Beistand bedanken.