

Aus dem  
Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser

**Diffusion Tensor Bildgebung  
zur Erfassung von Veränderungen der Anisotropie im  
Zentralnervensystem bei Patienten mit dem Fibromyalgiesyndrom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Benedikt Zirngibl  
aus Zwiesel

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Eva Meisenzahl

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Lutz

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2009

**Für meine Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b> .....	<b>4</b>
2.1	Magnetresonanztomographie (MRT) .....	4
2.2	Diffusion Tensor Imaging (DTI) .....	8
2.2.1	Einführung .....	8
2.2.2	Grundlagen der Diffusion mit Diffusionsverhalten im Gehirn .....	8
2.2.3	Diffusion Weighted Imaging (DWI) .....	11
2.2.4	Diffusion Tensor Imaging (DTI) .....	12
2.2.5	Anwendungen der DTI .....	15
2.3	Fibromyalgiesyndrom (FMS) .....	16
2.3.1	Epidemiologie .....	17
2.3.2	Symptome .....	17
2.3.3	Diagnose .....	18
2.3.4	Therapie .....	20
2.3.5	Pathophysiologische Ansätze .....	21
2.4	Beteiligte Gehirnstrukturen bei der Verarbeitung von Stress und Schmerz .....	24
2.4.1	Das nozizeptive System .....	25
2.4.2	Stressverarbeitung und/-regulierung .....	26
2.4.3	Untersuchte Hirnareale .....	28
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>35</b>
3.1	Ethische Aspekte .....	35
3.2	Patientenkollektiv und Probanden .....	35
3.3	Experimentelle Untersuchungsbedingungen und /-planung .....	36
3.4	Kernspintomographische Datenakquisition .....	36
3.4.1	T1-gewichtete MRT-Sequenzen .....	37
3.4.2	Diffusionsgewichtete Spinecho-EPI-Sequenz .....	37
3.5	Nachbearbeitung mit IDL und MATLAB .....	37
3.6	Bildanalyse mit MRICro .....	38
3.7	Statistik mit Med Calc .....	44
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>45</b>
4.1	Vergleich der Anisotropiewerte beider Hemisphären der FMS-Patienten .....	45
4.2	Vergleich der Anisotropiewerte zwischen gesunden Probanden und Patienten .....	52
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>79</b>
8.1	Abbildungsverzeichnis .....	79
8.2	Tabellenverzeichnis .....	82
8.3	Abkürzungsverzeichnis .....	83
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>85</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>86</b>

# 1 Einleitung

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) verursacht einen Großteil der klinischen und wirtschaftlichen Gemeinkosten aller chronischen Schmerzsyndrome (Berman and Swyers 1997; Robinson, Birnbaum et al. 2003). Die Prävalenz des FMS in der Bevölkerung westlicher Industriestaaten ist hoch, wobei hauptsächlich Frauen davon betroffen sind (Russell 1987; Wolfe, Smythe et al. 1990). Es zählt zu einer Gruppe von funktionellen somatischen Syndromen, die durch chronische ausgedehnte Schmerzen charakterisiert sind und meist von funktionellen Störungen in verschiedenen Organsystemen (z.B. Schwindel, Übelkeit, periphere Ödeme) sowie von Schlafstörungen, Gedächtnisstörungen, vermehrter Ängstlichkeit, Müdigkeit und Erschöpfung begleitet sind (Henningsen, Zipfel et al. 2007).

Die Pathophysiologie ist bis heute nur unzureichend geklärt. Fehlende objektivierbare diagnostische Möglichkeiten, das Zusammenspiel der vielfältigen Symptome, welches die Lebensqualität der Betroffenen in höchstem Maße einschränkt, sowie fehlende effektive kausale Therapiemöglichkeiten erfordern dringend ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge und Veränderungen beim FMS. Oftmals wird die Ursache im muskuloskelettalen Bereich oder aber auch einzig allein als körperlicher Ausdruck einer psychischen Störung gesehen (von Arnim 2002). In letzter Zeit gibt es jedoch immer mehr Hinweise darauf, dass das FMS mit Funktionsveränderungen des Zentralnervensystems (ZNS), einschließlich der Verarbeitung von Schmerz, Sinneswahrnehmungen und Stress assoziiert ist (Okifuji and Turk 2002; Gracely, Geisser et al. 2004; Gupta and Silman 2004; Williams and Gracely 2006). Zu diesen Erkenntnissen haben verschiedene medizinische Bildgebungsmethoden, wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), die Single Photonen Emissions Computertomographie (SPECT) oder auch die Positronen Emissions Tomographie (PET) beigetragen (Mountz, Bradley et al. 1995; Pillemer, Bradley et al. 1997). Diese, für die Hirnforschung inzwischen unentbehrlichen, Techniken liefern Informationen über die funktionelle Einteilung des Gehirns. Dabei ist allerdings keine direkte Aussage über die neuronalen Verbindungen der einzelnen Hirnregionen untereinander möglich. Ein neueres Verfahren, mit dem die Erforschung von feinmorphologischen Auffälligkeiten neurologischer Netzwerke möglich geworden ist, stellt eine Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) dar, die sogenannte Diffusion Tensor Bildgebung (engl. Diffusion Tensor Imaging, DTI). Diese basiert auf den verschiedenen Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen in Abhängigkeit von der umgebenden Gewebestruktur. Im Falle des Gehirns sind das die graue Substanz (Ansammlungen von

Nervenzellkörpern) und die weiße Substanz (Nervenzellfortsätze und Gliagewebe). In den Zellkörpern, die großenteils aus Zellorganellen bestehen, werden die Wassermoleküle in ihrer Beweglichkeit nur wenig eingeschränkt. Die Diffusion ist in alle Richtungen annähernd gleich stark und wird als isotrop bezeichnet (Basser 1995; Taylor, Hsu et al. 2004). In den teils myelinisierten Axonen und Dendriten, die die Nervenfortsätze bilden, behindern z.B. Basalmembranen und Zellwände die Diffusion stark, so dass die Hauptdiffusionsrichtung entlang des Faserverlaufs verläuft. Diese Richtungsabhängigkeit der Wasserdiffusion wird Anisotropie genannt (Le Bihan, Breton et al. 1986). Durch die Messung der Wasserdiffusion kann die DTI so gut den Verlauf und die Integrität (Beschaffenheit) der zerebralen Faserverbindungen innerhalb der weißen Substanz in vivo bestimmen und bildlich darstellen (Basser and Jones 2002; Kubicki, Westin et al. 2002). Anhand von tierexperimentellen Studien, DWI-/ und DTI-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass aufgrund neuronaler Hyperaktivität, Einwirken von chronischem Stress oder auch demyelinisierender Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer) Veränderungen der mikroarchitektonischen Gehirnmorphologie entstehen und dadurch in den betroffenen Hirnregionen eine Änderung der messbaren Anisotropie vorliegt (Magarinos, Verdugo et al. 1997; Hanyu, Asano et al. 1999; Guo, Jewells et al. 2001; McEwen and Magarinos 2001; Sykova 2004; Sykova 2005). Solche mikrostrukturellen Veränderungen konnten auch in zahlreichen Studien mit bildgebenden Verfahren beim FMS, verschiedenen anderen stressassoziierten Erkrankungen und chronischen Schmerzsyndromen in bestimmten Hirnstrukturen nachgewiesen werden (Gilbertson, Shenton et al. 2002; Okada, Tanaka et al. 2004; Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2005; Sundgren, Petrou et al. 2007). Betroffen sind z.B. Areale, die für die Verarbeitung von Schmerzen und sensorischem Input, der Stress-Antwort, Verarbeitung emotionaler Reaktionen und der Selbstwahrnehmung sowie des Gedächtnisses verantwortlich gemacht werden (McEwen and Magarinos 2001; Gilbertson, Shenton et al. 2002; Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2005; Hadjipavlou, Dunckley et al. 2006; Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2006; Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007; Sundgren, Petrou et al. 2007).

Neben den bisher eingesetzten funktionellen Bildgebungsmethoden (fMRT, PET), scheint die DTI eine geeignete und vielversprechende Methode zu sein, auch bei FMS-Patienten zerebrale Veränderungen aufzuzeigen und könnte dadurch zukünftig eine objektivierbare Diagnostik darstellen.

Ziel der Studie war es deshalb, mittels DTI mikrostrukturelle Veränderungen in ausgewählten Hirnstrukturen nachzuweisen, welche bei der zerebralen Verarbeitung von Stress und Schmerz bei FMS-Patienten beteiligt sein sollen.

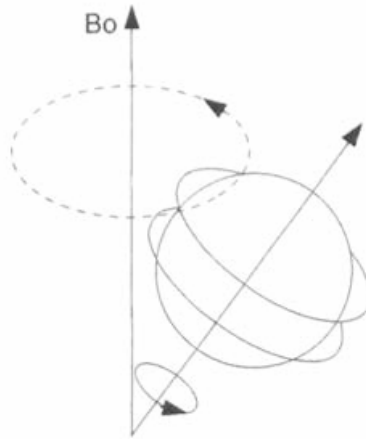
## 2 Grundlagen

### 2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Den Grundstock für die MRT haben in den späten 1940er Jahren unabhängig voneinander die Physiker Felix Bloch (Stanford, USA) und Edward Purcell (Harvard, USA) durch die Entdeckung der Kernmagnetresonanz gelegt. Anfangs wurde diese Methode in der Chemie und der Physik angewandt. Erst gegen Ende der 60er Jahre waren die Verfahren so weit entwickelt, dass damit begonnen werden konnte Lebewesen abzubilden. Als erstem gelang das Paul Lauterbur, der 1974 eine lebende Maus zweidimensional abbildete. Peter Mansfield sollte schließlich 1977 die erste kernspintomographische Darstellung eines Menschen gelingen. Beide wurden dafür 2003 gemeinsam mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Seit Anfang der 80er Jahre ist die Kernspintomographie ein fester Bestandteil im klinischen Alltag und zählt inzwischen zur etablierten Routinediagnostik in der Medizin.

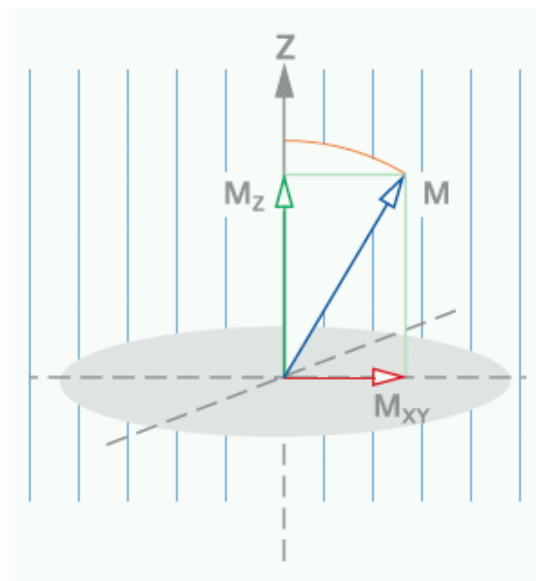
Die Grundlage der MRT bildet der als Kernspin bezeichnete Eigendrehimpuls von Wasserstoffatomkernen in lebenden Geweben (Reiser 2002). Diese Kerne bestehen jeweils aus einem einzigen positiv geladenem Proton, welches durch die Rotation einen kreisförmigen elektrischen Strom und in der Folge ein magnetisches Dipolmoment erzeugt. Im feldfreien Raum sind die magnetischen Momente aller Wasserstoffprotonen ungeordnet, so dass sich die Gesamtwirkung nach außen neutralisiert. Wirkt ein äußeres Magnetfeld  $B_0$  (Einheit Tesla) auf die Wasserstoffkerne ein, richten sich die Spinachsen parallel oder antiparallel zu diesem aus. Dabei liegt die energetisch günstigere parallele Ausrichtung in der Überzahl. Die Magnetachse des Wasserstoffkerns führt zusätzlich eine Rotationsbewegung um die Achse des äußeren angelegten Magnetfeldes aus, die sogenannte Präzessionsbewegung, welche mit einer zur Stärke des Magnetfeldes proportionalen Frequenz, der Larmorfrequenz rotiert (Reiser 2002).





**Abbildung 1:** Darstellung der Präzessionsbewegung eines Atomkerns um ein äußeres Magnetfeld  $B_0$

Dadurch ergibt sich für die Gesamtheit aller Spins eine makroskopische Kernmagnetisierung  $M$  parallel zur Achse des Magnetfeldes  $B_0$ . Durch kurzzeitiges Anlegen eines senkrecht zum statischen Magnetfeld  $B_0$  ausgerichteten elektromagnetischen Hochfrequenzimpulses HF, kann die Ausrichtung der makroskopischen Kernmagnetisierung aus dem Gleichgewicht gebracht werden. Die höchste Energiezufuhr wird dabei durch einen HF-Impuls mit der Larmorfrequenz erzielt. Durch diese Anregung des Kernspinsystems bewegt sich die Präzessionsrichtung der einzelnen Kerne immer weiter von der Hauptachse des Magnetfeldes  $B_0$  weg, und führt so zu einer Abnahme der Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  und der Entstehung einer Quermagnetisierung  $M_{xy}$  (Reiser 2002).



**Abbildung 2:** Darstellung des Magnetisierungsvektors  $M$  eines angeregten Kernspinsystems. Dieser wird durch den Summenvektor der Longitudinalmagnetisierung ( $M_z$ ) und der Quermagnetisierung ( $M_{xy}$ ) gebildet. Das angelegte externe Magnetfeld  $B_0$  (hier nicht eingezeichnet) läuft parallel zur Z-Achse.

Nach Abschalten des HF-Impulses fallen die Spins unter Abgabe der zuvor zugeführten Energie als elektromagnetische Wellen wieder in den Gleichgewichtszustand zurück. Diese Energieabgabe wird Magnetresonanz genannt und kann mit Empfangsspulen detektiert werden. Der Vorgang wird als Relaxation bezeichnet. Die Quermagnetisierung  $M_{xy}$  bildet sich zurück, die Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  wird wieder hergestellt. Dabei nennt man die Zeit, die vergeht bis 63 % der Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind, Längsrelaxationszeit  $T_1$  (Reiser 2002). Sie sagt also etwas darüber aus, wie schnell die Spins nach Anregung durch den HF-Impuls wieder in ihren ursprünglichen Gleichgewichtszustand zurückfallen und wieder erneut angeregt werden können. Im menschlichen Gewebe betragen  $T_1$ -Relaxationszeiten zwischen 100 und 2000 ms. Die Querrelaxationszeit  $T_2$  (10-1000ms) meint hingegen die Zeit, in der die Quermagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes abfällt, also wie schnell das Magnetresonanzsignal wieder abklingt (Reiser 2002). Diese Zeiten sind abhängig von der molekularen Umgebung der Protonen (der chemischen Bindung des Wasserstoffs) im menschlichen Gewebe. So lassen z.B.  $T_1$ -gewichtete Aufnahmen Fett hell und Wasser dunkel erscheinen. In den  $T_2$ -gewichteten Aufnahmen ist es umgekehrt (Reiser 2002). Um schließlich die Signale den einzelnen Volumenelementen der Gewebe zuordnen zu können, müssen zu dem statischen Magnetfeld  $B_0$  abgestufte Magnetfelder, sog. Gradientenfelder angelegt werden, die eine Ortskodierung erzeugen. Dabei sorgt der Schichtselektionsgradient, welcher die gleiche Magnetfeldrichtung wie  $B_0$  hat, dafür, dass nur eine einzelne Schicht des Körpers die entsprechende Larmofrequenz besitzt, und somit nur die Kernspins dieser Schicht ausgelenkt werden können. Nach dieser Anregung wird ein zweiter Gradient, der Phasenkodiergradient, quer zum ersten in der X-Richtung kurzzeitig eingeschaltet und verursacht eine kontrollierte Dephasierung der Kernspins, so dass die Präzession der Spins in jeder Bildzeile eine andere Phasenlage hat. Den dritten Gradienten (Auslesegradient) schaltet man während der Datenaufnahme senkrecht zu den anderen, wodurch bewirkt wird, dass die Kernspins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben und somit eine andere Larmofrequenz senden (Reiser 2002). Dadurch ergibt sich eine Ortskodierung. Das bei einer bestimmten Larmofrequenz gemessene Signal entspricht somit der Protonendichte an dem jeweiligen Ort. Diese, aus einer Kombination von Frequenz- und Phasenkodierungen zusammengesetzten, Signale kann der Computer schließlich in ein MR-Bild mit Hilfe der Fourier-Transformation auflösen. Bei jeder kernspintomographischen Bildgebung wird immer eine genau festgelegte Abfolge von Hochfrequenzimpulsen in Kombination mit Gradientenschaltungen und Datenmessungen durch die sogenannten Sequenzen bestimmt (Reiser 2002).

In dieser Studie wurden zuerst mittels einer sogenannten Gradienten-Echo-Sequenz hochauflösende anatomische Bilddatensätze erzeugt. Dafür wurde eine T1-gewichtete MPRAGE (Multi Planar Rapid Akquisition Gradient Echo) Sequenz verwendet (Stahl, Dietrich et al. 2003). Dabei wird zur Rephasierung der Transversalmagnetisierung ein Resonanzsignal durch Umkehr der Gradienten erzeugt. Anders als bei einer Spin-Echo-Sequenz wird kein 180°-Refokussierungspuls zwischen dem 90°-Anregungsimpuls und der Datenauslese geschaltet. Stattdessen wird die refokussierende Wirkung des Frequenzkodiergradienten genutzt um das Echo zu erzeugen. Extrem kurze Messzeiten werden durch eine Verringerung der Relaxationszeit durch sehr kleine (deutlich unter 90°) Anregungswinkel (Flipwinkel) ermöglicht. Darunter versteht man den Winkel, um den die Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  aus ihrer ursprünglichen Richtung gelenkt wird. Als Ergebnis erhält man bei sehr kurzen Messzeiten eine hohe Signalintensität. Die Transversalmagnetisierung wird durch Anlegen eines 180°-Impulses vor Kleinwinkelanregung und Datenaquisition vollständig umgekehrt. Dadurch kann sie während der Gradientenmessung relaxieren und eine bessere T1-Kontrastierung wird erzielt. Mittels zweier Phasenkodiergradienten und einem Frequenzkodiergradienten erfolgt dann die Ortskodierung. Bei der MPRAGE-Sequenz werden 3D-Messungen erzeugt. Hierbei wird das gesamte Volumen mit allen Schichten gleichzeitig angeregt und ortskodiert und man erhält extrem dünne, unmittelbar aufeinander folgende Schichten. Vorteile der MPRAGE-Sequenz sind also kürzere Messzeiten in Verbindung mit einer 3D-Messung, welche eine sehr hohe örtliche Auflösung liefert (Reiser 2002).

Anschließend wurden diffusionsgewichtete Datensätzen mit einer sogenannten Echo-Planar-Imaging (EPI) Sequenz erstellt. Eine EPI-Sequenz ist eine Gradientenecho-Bildgebung mit noch schnelleren Aquisitionszeiten, da hierbei nach einer Schichtanregung gleich mehrere Bildzeilen aufgenommen werden können. Durch gleichmäßig wechselndes Schalten eines Frequenzgradienten wird ein ganzer Echozug erzeugt, welcher sich aus bis zu 128 Echos zusammensetzen kann. EPI-Sequenzen besitzen also eine noch kürzere Aufnahmezeit und sind aufgrund dieser schnellen Aufnahmegeschwindigkeit extrem unanfällig gegenüber Bewegungsartefakten und besonders gut dafür geeignet, mehrere Diffusionsrichtungen in kurzer Zeit aufzunehmen. Deshalb eignen sie sich am besten zur Erzeugung von diffusionsgewichteten Datensätzen (Basser and Jones 2002; Reiser 2002).

## **2.2 Diffusion Tensor Imaging (DTI)**

### **2.2.1 Einführung**

Auf der MRT basierend baut die diffusionsgewichtete Bildgebung (engl. Diffusion Weighted Imaging, DWI) auf (Le Bihan 1986). Im klinischen Alltag wird die DWI z.B. bereits zur Frühdiagnostik von ischämischen Ereignissen im ZNS erfolgreich angewandt. Die Diffusion Tensor Imaging (DTI) ist wiederum eine Weiterentwicklung der DWI und wurde 1994 von Basser et al. entwickelt (Basser, Mattiello et al. 1994; Basser, Mattiello et al. 1994). DTI-Messungen sind deutlich zeitintensiver als reine MRT-Messungen und erzeugen größere Datenmengen, da pro Volumenelement (Voxel) nicht nur ein einzelner Zahlenwert erfasst, sondern ein kompletter Tensor (3x3-Matrix) berechnet wird. Dieser Tensor beschreibt die unterschiedlichen Aspekte des Diffusionsverhaltens von Wassermolekülen in der jeweiligen Gewebestruktur und ermöglicht somit eine Differenzierung der Molekülbewegungen in mehreren Raumrichtungen (Basser 1995). Die Nachverarbeitung der umfangreichen Daten gelingt schließlich mittels verschiedener Software-Techniken. Mittels der DTI kann so der Verlauf und die Integrität (Beschaffenheit) der zerebralen Faserverbindungen innerhalb der weißen Substanz in vivo bestimmt und bildlich dargestellt werden (Basser and Jones 2002; Kubicki, Westin et al. 2002). Bis dato wird sie in erster Linie in der neurologischen und psychiatrischen Forschung zur Untersuchung des Gehirns eingesetzt.

### **2.2.2 Grundlagen der Diffusion mit Diffusionsverhalten im Gehirn**

Diffusion ist ein physikalischer Prozess, der zur Bewegung eines Stoffes vom Ort seiner höheren zum Ort seiner niedrigeren Konzentration führt. Grundlage dafür bildet die sogenannte Brownsche Molekularbewegung, benannt nach dem schottischen Botaniker Robert Brown. Dieser entdeckte 1827, dass schwebende Teilchen, z.B. Latexteilchen in Flüssigkeiten, Fettteilchen in der Milch oder Rauchteilchen in der Luft merkwürdige Zitterbewegungen vollführen, ohne dass dafür eine äußere Ursache erkennbar wäre. Die beobachteten Teilchen bewegen sich dabei regel- und ziellos durch das jeweilige Medium.

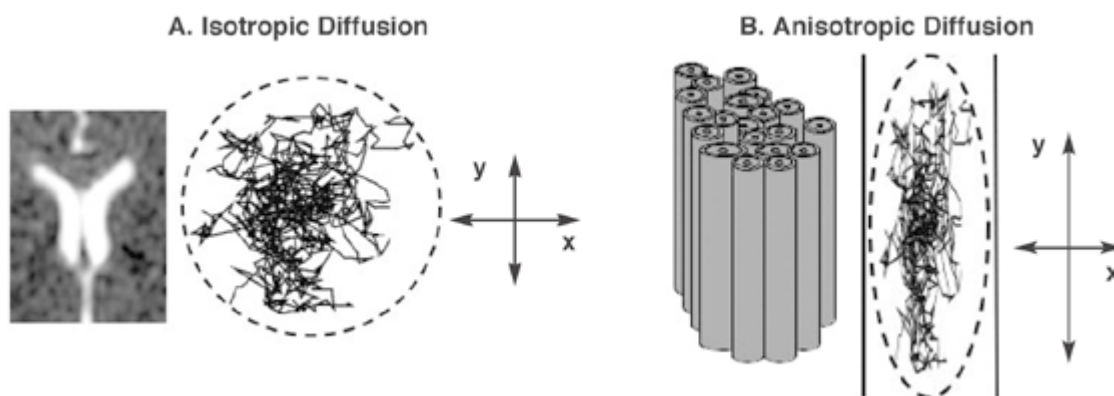
Eine Erklärung dieses sonderbaren Phänomens konnte R. Brown nicht geben. Erst 1905 konnte Albert Einstein die Brownsche Bewegung der Schwebeteilchen und die anderen Diffusionsphänomene wissenschaftlich erklären (Einstein 1905).

Albert Einstein erkannte, dass die Brownsche Bewegung eine Folge der unregelmäßigen Stöße der sich ständig bewegenden Atome und Moleküle ist. Diese Teilchenbewegung erfolgt

auf Grund der thermischen Energie der Teilchen. Anzahl, Stärke und Richtung der stoßenden Moleküle ändern sich ständig, so dass eine beobachtete zufällige Zick-Zack-Bewegung entsteht.

In einer Flüssigkeit mit einem Konzentrationsgradienten erfolgt die freie Diffusion nach den sogenannten Fickschen Diffusionsgesetzen (Brown 2006). Am Ort der höherer Konzentration des Teilchens erfolgen Zusammenstöße wesentlich häufiger als an Orten niedrigerer Konzentration, so dass die Teilchen, die in Richtung der niedrigeren Konzentration befördert werden, dort weniger Rückstöße erfahren und sich dadurch allmählich ein Gleichgewicht einstellt. Die Teilchen folgen also dem Konzentrationsgradienten bis dieser ausgeglichen ist.

Die Diffusion von Teilchen in einer Flüssigkeit wird durch das Molekulargewicht, intermolekulare Interaktionen und die Temperatur beeinflusst. In einer reinen Flüssigkeit, in der die Diffusion von Teilchen durch nichts behindert wird, kann diese gleichmäßig in alle Richtungen erfolgen. Diese Richtungsunabhängigkeit wird Isotropie genannt (Abb. 3A). Wird die Diffusion hingegen durch Barrieren und Begrenzungen beeinträchtigt und beeinflusst, spricht man von Anisotropie (Abb. 3B).



**Abbildung 3:** Beide Abbildungen zeigen die zufällige Bewegung eines einzelnen Wassermoleküls aufgrund von Diffusion. Links ist isotrope Diffusion dargestellt (z.B. im Liquor cerebrospinalis eines Hirnventrikels). Rechts wird das Molekül durch vertikale Begrenzungen in seiner Diffusion eingeschränkt, es liegt anisotrope Diffusion vor (z.B. in Nervenfasern der weißen Hirnsubstanz). Die Diffusion ist in der Y-Richtung größer als in der X-Richtung (Beaulieu 2002).

Dies wird am Beispiel des Sellerie deutlich. Im hohlen Kern, dem Parenchym des Sellerie, herrscht Isotropie, die Diffusion von Wasser kann dort fast ungehindert in alle Richtungen erfolgen. Wohingegen Wasser in den Stängeln, welche aus längsgerichteten Fasern bestehen, v.a. in deren Richtungsverlauf parallel zu diesen diffundieren kann und somit Anisotropie vorliegt (Beaulieu 2002). So wird auch die Bewegungsfreiheit von diffundierenden

Wassermolekülen in den unterschiedlichen Bereichen des Gehirns durch die jeweilige zugrunde liegende Mikrostruktur, bestehend aus zahlreichen Barrieren und verschiedenen Kompartimenten, wie dem Intrazellulär-/ und Extrazellulärraum, Neuronen, Gliazellen und Axonen mehr oder weniger stark beeinflusst.

Bereits 1987 konnte ein variierendes Diffusionsverhalten in den verschiedenen Bereichen des menschlichen Gehirns nachgewiesen werden (Thomsen, Henriksen et al. 1987). In ersten systematischen Studien über Anisotropie im Nervensystem konnte gezeigt werden, dass Wasserdiffusion in weißer Hirnsubstanz und im Rückenmark von Katzen stark anisotrop und in der grauen Substanz isotrop ist (Moseley, Cohen et al. 1990). Die Pioniere der diffusionsgewichteten MRT Denis Le Bihan und Michael Moseley führten das u.a. darauf zurück, dass Wasser in der weißen nervenfaserreichen Substanz den Weg des geringsten Widerstandes nimmt und demzufolge ähnlich wie im o.g. Modell des Sellerie, am einfachsten entlang des Faserverlaufs der Nerven diffundiert (Moseley, Wendland et al. 1991). Man beobachtete also, dass die Diffusion entlang der Ausrichtung der Myelinscheiden in Nervenfasern leichter von Statten geht, als senkrecht zu diesen. Anfangs wurden dafür die Myelinscheiden der Nerven verantwortlich gemacht (Thomsen, Henriksen et al. 1987; Moseley, Cohen et al. 1990). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Myelinscheiden nicht die Hauptursache für Anisotropie innerhalb einer Nervenfasern sind. Denn daraus müsste sich dann schlussfolgern lassen, dass man in nicht-myelinisierten Nervenfasern isotrope Diffusion findet. Das konnten 1994 Beaulieu und Allen widerlegen, indem sie das Diffusionsverhalten im nicht-myelinisierten Nervus Olfactorius mit dem des mit Schwann-Zellen myelinisierten Nervus Trigemini und dem mit Oligodendrozyten myelinisierten Nervus Opticus des Hornhechtes verglichen (Beaulieu and Allen 1994). Sie fanden heraus, dass das Diffusionsverhalten in allen drei Nerven etwa gleich ist. Die Myelinscheiden stellen also nicht die Hauptursache für eine anisotrope Diffusion dar. Gulani et al fanden heraus, dass sie lediglich den Grad der Diffusion beeinflussen (Gulani, Webb et al. 2001). Vielmehr machten sie die Zellmembranen für die Anisotropie verantwortlich. Auch der strukturelle Aufbau der weißen Substanz, wie die Dichte der Neuroglia und der Fasern sowie deren Durchmesser und v.a. der architektonische Aufbau haben Einfluß auf den Grad der Anisotropie. Dieser unterschiedliche Aufbau wurde 1996 mitunter für das entdeckte variierende Diffusionsverhalten innerhalb der weißen Substanz verantwortlich gemacht (Pierpaoli, Jezzard et al. 1996). Die primäre Determinante der anisotropen Diffusion von Wasser in der weißen Hirnsubstanz stellen aber die intakten Membranen der zahlreichen

Axone dar, da sie die Hauptbarriere für eine senkrecht zur Faserrichtung verlaufende Diffusion sind (Beaulieu 2002).

### **2.2.3 Diffusion Weighted Imaging (DWI)**

Bereits 1950 konnten Auswirkungen von Diffusionsvorgängen auf kernspintomographische Signale nachgewiesen werden (Hahn 1950). 1954 wurde dann die Grundlage der diffusionsgewichteten MRT von Carr und Purcell beschrieben (Carr 1954). Nach jahrelanger Weiterentwicklung der Techniken hatte schließlich LeBihan erstmals 1986 die DWI an menschlichen Gehirnen angewandt und darüber berichtet (Le Bihan, Breton et al. 1986). Durch die Entwicklung der DWI ist es möglich geworden, die Bewegung der Wassermoleküle zu bestimmen, räumlich darzustellen und schließlich dadurch Informationen über die Beschaffenheit der weißen Hirnsubstanz zu erhalten. Die unterschiedlichen Diffusionsverhältnisse von Wasser im komplex aufgebauten ZNS werden dabei durch einen Diffusions-Koeffizienten  $D$  beschrieben. Im Liquor cerebrospinalis kann Wasser in allen 3 Raumrichtungen frei diffundieren. Da im gesamten Gehirn aber zahlreiche Diffusionsbarrieren vorliegen, spricht man hier zusammenfassend von einem apparent diffusion coefficient (ADC), einem „scheinbaren“ Diffusions-Koeffizienten. Um den ADC von Wasser in Geweben bestimmen zu können, müssen während der MRT-Messung zusätzlich diffusionssensitive Gradienten in bis zu drei verschiedenen Raumrichtungen geschaltet werden (Le Bihan, Breton et al. 1986). Durch die Bewegung bzw. Diffusion der Wassermoleküle wird eine Randomisierung der Spinphase verursacht und dadurch eine Abschwächung des empfangenen Signals ausgelöst. Die Größe des Signalverlustes ermöglicht so eine quantitative Messung der Diffusion in der Gradientenrichtung. Somit kann der ADC für jedes Voxel berechnet und eine ADC-Karte angefertigt werden. Dadurch können die einzelnen Schichten des Hirngewebes dargestellt werden, und mittels der verschiedenen Helligkeitsabstufungen der Voxel, welche von der Größe des ADC abhängen, die unterschiedlichen Strukturen abgegrenzt und Veränderungen festgestellt werden.

In der Klinik hat sich die DWI bereits in der Schlaganfalldiagnostik etabliert, in der sie seit Anfang der 90er Jahre erfolgreich eingesetzt wird (Warach, Chien et al. 1992). In Gehirnen von Katzen entdeckte man, dass die Wasserdiffusion bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt des ischämischen Ereignisses in den betroffenen Arealen abfällt (Moseley, Cohen et al. 1990). Die exakten Mechanismen dieser Diffusionseinschränkung sind noch nicht ganz geklärt. Diskutiert werden Änderungen der Membranpermeabilität, eine Verkleinerung des

extrazellulären Raumes mit einer dadurch verursachten Behinderung der Diffusionsfreiheit der Wassermoleküle und eine Zunahme des intrazellulären Raumes, in dem eine stark beeinträchtigte Diffusion vorliegt (Le Bihan, Mangin et al. 2001). Diese Eigenschaft ermöglicht es, bei Patienten mit einem potentiellen Schlaganfall, die Ischämie in einem sehr viel früheren Stadium als mit den herkömmlichen T1-/ und T2-Sequenzen zu erkennen und entsprechend therapieren zu können.

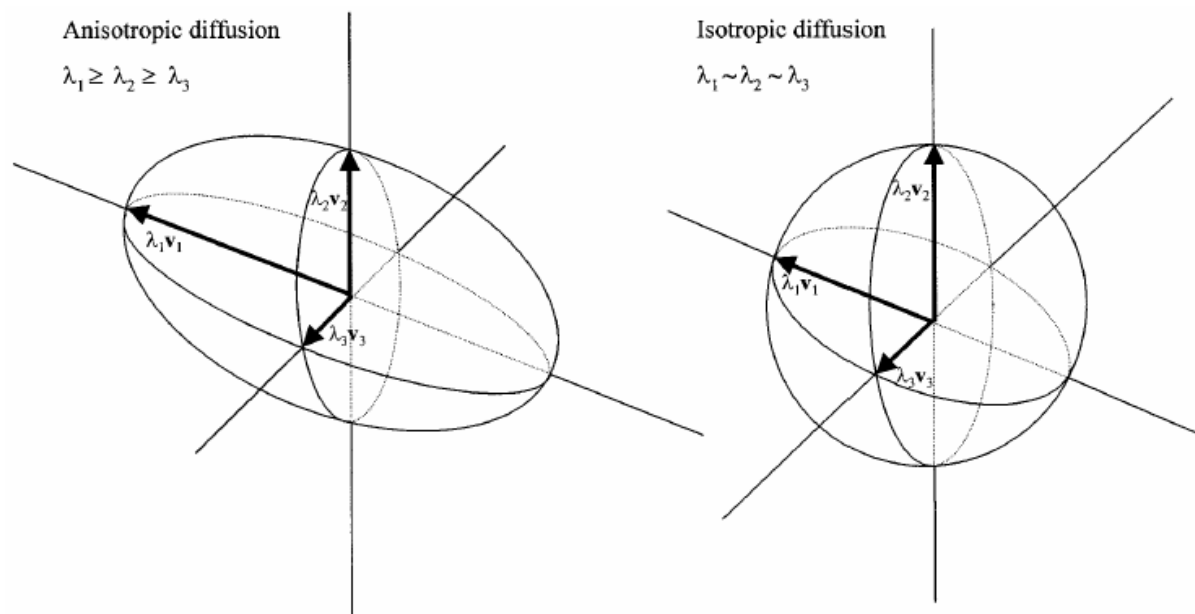
#### **2.2.4 Diffusion Tensor Imaging (DTI)**

Ein Nachteil der DWI ist, dass die Diffusion immer nur in einer Gradientenrichtung und somit in nur einer Raumrichtung gemessen werden kann. Das ist für isotrope Medien, in denen die Diffusion entlang der drei Hauptachsen gleich ist, ausreichend. Um aber anisotrope Diffusion messen zu können, muss diese räumlich dargestellt werden.

Dies gelingt mit Hilfe der von Basser et al. 1994 entwickelten DTI, einer Weiterentwicklung der bekannten DWI. Dabei können mittels eines sogenannten Tensors, einer symmetrischen 3x3-Matrix, die Molekülbewegungen in sämtlichen Richtungen und die Korrelation zwischen diesen Richtungen beschrieben werden (Basser 1995). Dieses mathematische Konstrukt, das benutzt wird, um Diffusion zu beschreiben, kann man sich bildlich als Ellipsoid vorstellen. Die drei Hauptachsen stellen die sogenannten Eigenvektoren  $v_1$ ,  $v_2$  und  $v_3$  dar, welche die Länge  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  und  $\lambda_3$ , die sogenannten Eigenwerte, besitzen. Bei der DTI wird für jedes Voxel ein solcher Tensor berechnet, der die Diffusion in allen drei Dimensionen des Raums darstellt. Hierbei wird die längste Hauptachse (der längste Eigenvektor) des Diffusionsellipsoids durch den jeweiligen Wert und die jeweilige Richtung der größten Diffusion im dazugehörigen Voxel repräsentiert, die kürzeste durch den Wert und die Richtung der geringsten Diffusion (Kubicki, Westin et al. 2002). So ergeben die drei Eigenvektoren in Medien, in denen die Diffusion von Wasser frei und damit die Eigenwerte in allen drei Raumrichtungen gleich sind, eine Kugel (Abb. 4 rechts). Dies ist z.B. im Liquor cerebrospinalis der Fall. In Geweben mit einer streng ausgerichteten Struktur, wie z.B. myelinisierte Nervenfasern in der weißen Hirnsubstanz, existiert eine Richtung, nämlich entlang des Axons, in der Wasser am besten entlang diffundieren kann und deshalb den höchsten Diffusionskoeffizienten aufweist. Diese stellt den längsten Eigenvektor dar und entspricht der Faserrichtung. Entlang der anderen Richtungen, wie z.B. senkrecht zum Faserverlauf existieren niedrigere Diffusionswerte und somit ergibt sich für das Voxel das Bild eines Ellipsoids (Abb. 4 links) (Taylor, Hsu et al. 2004). Obwohl das Gewebe in



Wirklichkeit viel komplexer aufgebaut ist und die Nervenfasern nicht nur in eine einzige Richtung verlaufen, hat sich dieses Modell als nützlich erwiesen, um die Besonderheiten und Eigenschaften von Geweben mit ausgerichteter Struktur, wie eben der weißen Hirnsubstanz, zu beschreiben (Basser and Pierpaoli 1996).



**Abbildung 4:** links: anisotrope Diffusion, dargestellt als Ellipsoid im dreidimensionalen Raum  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ ; rechts: isotrope Diffusion, dargestellt als Kugel  $\lambda_1 \sim \lambda_2 \sim \lambda_3$  (Melhem, Mori et al. 2002).

Um schließlich einen kompletten Diffusionstensor berechnen zu können, werden zu einer nicht diffusionsgewichteten Messung diffusionsensitive Gradienten in mindestens sechs nicht kollinearen Richtungen benötigt (Basser and Pierpaoli 1998). Dies gelingt mittels diffusionsensitiven MRT-Puls-Sequenzen, wie der Echo Planar Imaging (EPI) (Stehling, Turner et al. 1991). Diese fand auch bei unseren DTI-Messungen Anwendung. Mit den somit erhaltenen Daten können dann die Tensorkomponenten, Eigenvektoren und Eigenwerte der Tensormatrix berechnet und damit die Hauptdiffusionsrichtung mit dem höchsten Diffusionskoeffizienten des jeweiligen Voxels bestimmt werden. Sind alle Parameter bekannt, lässt sich damit die Anisotropie bzw. das Diffusionsellipsoid visualisieren.

Dabei wird die Form des Ellipsoids durch den Grad der Anisotropie dargestellt. Dazu müssen die erhaltenen Richtungswerte letztendlich in skalare Indizes umgerechnet werden. Die meisten Autoren benutzen die sogenannte fraktionelle Anisotropie (FA), aufgrund ihrer einfachen Skalierung, da sie nur Werte zwischen 0 (=Isotropie) und 1 (Anisotropie) annehmen kann (Taylor, Hsu et al. 2004). Die FA repräsentiert das Verhältnis der anisotropen Komponenten des Diffusionstensors zum gesamten Diffusionstensor.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(D1 - D)^2 + (D2 - D)^2 + (D3 - D)^2}{D1^2 + D2^2 + D3^2}}$$

Ein weiterer invarianter Index, der häufig verwendet wird, ist die relative Anisotropie (RA). Sie ist das Verhältnis der Standardabweichung der Eigenwerte zu ihrem Mittelwert. Die Werte der relativen Anisotropie liegen zwischen 0 (Isotropie) und  $\sqrt{2}$  (vollständige Anisotropie) (Stahl, Dietrich et al. 2003).

$$RA = \sqrt{\frac{1}{3}} \sqrt{\frac{(D1 - D)^2 + (D2 - D)^2 + (D3 - D)^2}{D^2}}$$

Zur Darstellung von Schnittbildern wird dann eine FA-/ und RA-Karte erstellt, wobei die Diffusions-Tensoren auf Grauwerte reduziert werden. Die Ergebnisse sehen schließlich Bildern der konventionellen MRT ähnlich. In der weißen Substanz, z.B. dem Corpus Callosum, findet man sehr hohe RA-/ und FA-Werte, da hier die Diffusion durch die Myelinummantelungen der Axone, die Membrandichte und den einseitig ausgerichteten Verlauf der Nervenfasern sehr stark beeinträchtigt wird. Bei unseren DTI-Messungen wurden diese FA und RA berechnet und ausgewertet.

Zusätzlich kann noch die Orientierung des Ellipsoids mittels der Vektorrepräsentation visualisiert werden, wobei die Orientierung durch die Eigenvektoren beschrieben wird. Die Richtung des größten Diffusions-Koeffizienten wird dabei als Farbwert kodiert. Jede der drei Achsen bekommt eine der Grundfarben rot, grün und blau zugeordnet. Als Ergebnis erhält man farbkodierte Datensätze („color coded map“), an denen die Hauptrichtung der Wasserdiffusion und folglich die Richtung der Faserläufe abgelesen werden kann. Diese Methode fand in unserer Studie allerdings keine Anwendung.

Die DTI ermöglicht somit die in vivo Darstellung des Verlaufs und der Integrität von Nervenfasern am menschlichen Gehirn. In der weißen Substanz kann mittels der Anisotropie die Integrität der Faserbahnen und somit die Konnektivität im Gehirn untersucht werden. Somit können bei den verschiedensten neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen

mikrostrukturelle zerebrale Veränderungen der grauen und weißen Substanz festgestellt und Einblicke in deren Pathogenese gegeben werden.

### **2.2.5 Anwendungen der DTI**

Die DTI wird hauptsächlich noch in der Forschung, v.a. bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen angewandt, bei denen sich die Integrität oder Konnektivität der Nervenfasern im Vergleich zum gesunden Hirngewebe verändert. Zahlreiche Studien haben sich mit der entzündlichen Nervenerkrankung Multiple Sklerose (MS) beschäftigt (Larsson, Thomsen et al. 1992; Filippi, Cercignani et al. 2001; Guo, Jewells et al. 2001). Bereits vor mehreren Jahren konnte gezeigt werden, dass in durch Demyelinisierung entstandenen Läsionen, die mit T2-gewichteten Aufnahmen darstellbar sind, höhere Diffusionskoeffizienten vorliegen als in intakter weißer Hirnsubstanz (Larsson, Thomsen et al. 1992). Als Ursache dafür werden entweder die Zerstörung und Beseitigung von streng ausgerichteten zellulären Strukturen wie Axone oder deren Ersatz durch amorphe Gliazellen angesehen (Horsfield and Jones 2002). Mit Hilfe der DTI können bei MS-Patienten Läsionen in verschiedenen Regionen der weißen Substanz deutlich früher aufgezeigt werden, als das bisher mit herkömmlichen MRT Sequenzen möglich war (Guo, Jewells et al. 2001).

Auch Patienten mit Morbus Alzheimer, einer fortschreitenden Demenzerkrankung, die v.a. die graue Hirnsubstanz betrifft und mit einer Großhirnrindentrophie einhergeht, wurden mit DTI untersucht. Dabei wurde z.B. Diffusion im Corpus callosum gemessen. Im Vergleich mit gesunden Probanden konnten bei den Alzheimerpatienten niedrigere Anisotropiewerte im Genu und im Splenium des Corpus callosum nachgewiesen werden, was entweder auf den Verlust von Axonen oder eine Demyelinisierung in diesen Gebieten zurückgeführt wird (Hanyu, Asano et al. 1999).

Bei Patienten, die unter Schizophrenie leiden, konnten Diffusionsveränderungen und Anisotropieunterschiede in mehreren Hirnregionen des präfrontalen Kortex aufgezeigt werden (Agartz, Andersson et al. 2001). Die Hypothese der frontoparietalen und frontotemporalen Diskonnektivität bei der Schizophrenie konnte durch nachgewiesene Anisotropieveränderungen im Fasciculus arcuatus und im Fasciculus uncinatus bekräftigt werden. Auch eine globale Verringerung der FA in der weißen Substanz wurde beobachtet (Ardekani, Nierenberg et al. 2003).

Des Weiteren wurden DTI-Untersuchungen an Patienten mit Gehirntumoren, Epilepsie, Schädelhirntraumen, Alkoholabhängigkeit und auch HIV-Infektionen durchgeführt (Hanyu, Asano et al. 1999).

Anhand von experimentellen Studien und DWI-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch Veränderungen der mikroarchitektonischen Gehirnmorphologie, als Folge von neuronaler Hyperaktivität und Einwirken von chronischem Stress, eine Änderung der messbaren Anisotropie in den betroffenen Hirnregionen zur Folge haben können (Magarinos, Verdugo et al. 1997; Hanyu, Asano et al. 1999; Guo, Jewells et al. 2001; McEwen and Magarinos 2001; Sykova 2004; Sykova 2005). Solche mikrostrukturellen Veränderungen konnten auch in zahlreichen Studien mit bildgebenden Verfahren beim FMS, anderen stressassoziierten Erkrankungen und chronischen Schmerzsyndromen in jenen Hirnstrukturen nachgewiesen werden, welche z.B. in die Verarbeitung von Schmerzen und sensorischen Input, der Stress-Antwort, Verarbeitung emotionaler Reaktionen und der Selbstwahrnehmung sowie des Gedächtnisses verwickelt sind (Gilbertson, Shenton et al. 2002; Okada, Tanaka et al. 2004; Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2005; Hadjipavlou, Dunckley et al. 2006; Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2006; Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007; Sundgren, Petrou et al. 2007). Deshalb scheint die DTI eine geeignete Methode zu sein, auch bei Erkrankungen wie dem FMS, zerebrale Veränderungen bei den betroffenen Patienten aufzuzeigen und könnte dadurch zukünftig eine objektivierbare Diagnostik darstellen.

### **2.3 Fibromyalgiesyndrom (FMS)**

Das Fibromyalgiesyndrom (FMS) verursacht einen Großteil der klinischen und wirtschaftlichen Gemeinkosten aller chronischen Schmerzsyndrome (Berman and Swyers 1997; Robinson, Birnbaum et al. 2003). Es gehört zu einer Gruppe von funktionellen somatischen Syndromen, die durch verschiedene Symptome wie Müdigkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, diffuse muskuloskelettale Schmerzen, eine herabgesetzte Schmerzschwelle, vermehrte Ängstlichkeit und vegetativfunktionelle Beschwerden charakterisiert sind (Henningsen, Zipfel et al. 2007). Die Diagnosestellung wird durch fehlende Befunde bildgebender Verfahren, biochemisch repräsentative Laborparameter oder histologische Befunde erschwert, so dass sie einzig anhand der Klinik erfolgt. Die früheren Begriffe für das FMS waren „polytope Insertionstendinopathie“, „Fibrositis“, „generalisierte Tendomyopathie“ und „Weichteilrheumatismus“. Wobei tatsächlich keinerlei entzündliches Geschehen abläuft. Hench ersetzte diese Begriffe 1976 durch das bis heute gebräuchliche

Wort „Fibromyalgie“ (M79.09 im ICD-10). Da es sich vielmehr um eine Beschreibung klinischer Symptome als um ein Krankheitsbild im engeren Sinne handelt, wird in dieser Arbeit der allgemein gebräuchliche Begriff "Fibromyalgiesyndrom“ verwendet (Masi and Yunus 1986).

### **2.3.1 Epidemiologie**

Die Prävalenz des FMS in der Bevölkerung in Industrieländern liegt bei 2 bis 3 % (Wolfe, Smythe et al. 1990). In der Kindheit trifft es beide Geschlechter gleich häufig, wobei es hier eher selten auftritt. Im Erwachsenenalter sind sechs mal mehr Frauen als Männer davon betroffen (Russell 1987). Die Erkrankung beginnt im allgemeinen gegen Ende 20 und ist mit etwa Mitte 30 voll entwickelt. Der Krankheitsverlauf erstreckt sich meistens über Jahrzehnte. Anfangs bleibt die Diagnose häufig unentdeckt, so dass von den Betroffenen meist zahlreiche frustrane Arztbesuche durchgemacht werden, bis die Erstdiagnose dann oft erst im Alter zwischen 34 und 53 Jahren gestellt werden kann (Krsnich-Shriwise 1997). In den rheumatologischen Praxen zählt das FMS zu den am häufigsten gestellten Diagnosen (White, Speechley et al. 1995).

### **2.3.2 Symptome**

Bei dem FMS handelt es sich um eine chronische, nicht entzündliche Schmerzkrankheit mit bisher ungeklärter Ätiologie und Pathogenese. Die Hauptsymptome sind muskuloskelettale Schmerzen in allen Körperbereichen, insbesondere bei Belastung, allgemeine Schwäche, neurologische Störungen, Konzentrationsstörungen, Schlafstörungen mit unerholbarem Schlaf, chronische Erschöpfung („Fatigue-Syndrom“), tiefgreifende psychische und vegetative Funktionsstörungen, erhöhte Ängstlichkeit sowie erheblich verringerte geistige und körperliche Leistungsfähigkeit (Wolfe 1989). Nach körperlichen, geistigen sowie emotionalen Belastungen leiden die Betroffenen unter unnatürlich langen Erholungsphasen. Die in ihrer Schmerzintensität von moderat bis stark variierenden und oft als brennend ausstrahlend oder auch als nagend beschriebenen Schmerzen breiten sich mit der Zeit über den ganzen Körper aus (Goldenberg 1994). Die Krankheit verschlimmert sich bei Kälte und Nässe und ist somit auch einer jahreszeitlichen Schwankung unterworfen mit Häufigkeitsgipfeln im Frühjahr und Herbst (Bruckle, Lautenschlager et al. 1991). Bis sich das Vollbild der Erkrankung herausgebildet hat, dauert es durchschnittlich sieben bis acht Jahre. Ein hoher Leidensdruck mit massiver Einschränkung in der Lebensqualität der Patienten ist typisch.

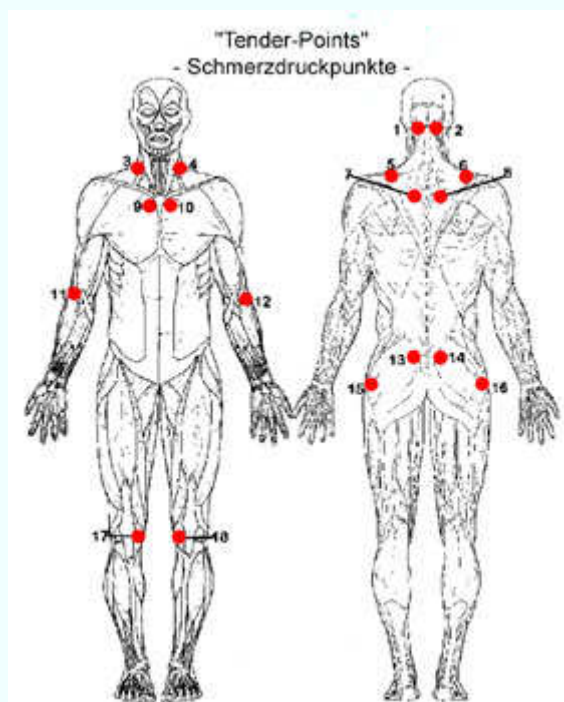
### 2.3.3 Diagnose

Leider fehlen bislang zuverlässige bildgebende Verfahren, repräsentative Laborwerte und histologisch verwertbare Befunde, mit der die Diagnosestellung eines FMS möglich wäre. Eine sichere Diagnose kann somit letztendlich nicht immer gestellt werden. Man muß sie als eine Ausschlussdiagnose betrachten. Eine weitgreifende Diagnostik in den verschiedensten Fachdisziplinen bleibt erfolglos und gibt somit bereits erste Hinweise auf das FMS. Hat man den Verdacht auf ein vorliegendes FMS, werden meist so genannte „Tender Points“ zur Differentialdiagnose zur Hilfe genommen. Darunter versteht man eine erhöhte Druckempfindlichkeit an genau festgelegten Punkten des Bewegungsapparates, welche v.a. an den Übergangsstellen der Muskeln in die Sehnen und an den Sehnenansatzstellen, sowie entlang der Muskeln, Sehnen und der Sehnenscheiden lokalisiert sind (Muller and Lautenschlager 1990). Die 1990 vom ACR (American College of Rheumatology) aufgestellten Klassifikationskriterien werden bis heute zur Diagnosestellung verwendet (Wolfe, Smythe et al. 1990):

A. Spontane Schmerzen in der Muskulatur, im Verlauf von Sehnen und Sehnenansätzen, die über mindestens drei Monate an drei verschiedenen Körperregionen vorhanden sind.

B. Druckschmerz an mindestens 11 der 18 „Tender Points“, wobei definitionsgemäß schon ein Daumendruck von maximal  $4 \text{ kg/cm}^2$  vom Patienten als schmerzhaft empfunden werden muss (Wolfe, Smythe et al. 1990). Die Punkte werden jeweils an der linken und der rechten Körperhälfte getestet (Abb. 5):

1. Die suboccipitalen Ansätze der Trapeziusmuskulatur (Punkte 1 und 2)
2. Zwischen den Querfortsätze der HWK 5 bis 7 (Punkte 3 und 4)
3. Mitte des Oberrandes des Musculus trapezius (Punkte 5 und 6)
4. Mittlerer Anteil des Musculus supraspinatus oberhalb der Skapula (Punkte 7 und 8)
5. Costochondrale Übergangszone der zweiten Rippe (Punkte 9 und 10)
6. Ca. zwei Zentimeter distal des Epicondylus lateralis humeri (Punkte 11 und 12)
7. Oberer äußerer Quadrant des Musculus gluteus (Punkte 13 und 14)
8. Posterior der Prominentia trochanterica des Trochanter major (Punkte 15 und 16)
9. Am medial gelegenen Fettpolster proximal des Kniegelenkspaltes (Punkte 17 und 18)



**Abbildung 5:** Lokalisation der „Tender Points“

C. Begleitsymptome wie Erschöpfung, Morgensteifigkeit und Schwellungsgefühl in Gelenknähe, Schlafstörungen, Gefühlsstörungen bis hin zum Restless-Legs-Syndrom, Reizdarm, Reizmagen, Reizblase, Kälteempfindlichkeit, Raynaud-Finger, Kopfschmerzen, Schwindel, vegetatives Schwitzen, nervöse Herzbeschwerden u.ä.

Die „Tender Points“ lassen auf eine Schmerzverarbeitungsstörung mit herabgesetzter Schmerzschwelle schließen (Russell 1998), da sie bei gesunden Personen keinen entsprechenden Schmerz auslösen. Die Auswahl der Punkte erfolgte willkürlich und repräsentiert gut zu untersuchende Körperstellen. Daneben können natürlich auch zahlreiche andere Stellen schmerzhaft sein und einige der „Tender Points“ als nicht schmerzhaft empfunden werden. Im klinischen Alltag wurden v.a. früher auch so genannte Kontrollpunkte bzw. Placebopunkte, wie z.B. am distalen Unterarm, an der Stirn oder am Wadenbeinköpfchen getestet, an denen die Patienten normalerweise keine Schmerzen empfinden sollen. Heute weiß man aber, dass aufgrund der allgemeinen Schmerzverarbeitungsstörung bei diesen Patienten diese Punkte häufig dennoch schmerzhaft und deshalb wenig aussagekräftig sind und somit kein Ausschlußkriterium mehr für die Diagnose des FMS darstellen. Die Diagnosestellung einer FMS basiert somit auf subjektiven

Beschwerden in multiplen Schmerzregionen und dem Austesten der „Tender Points“. Obwohl viele Patienten, die von den untersuchenden Ärzten oftmals für Simulanten gehalten werden, die Ursache ihrer Beschwerden organisch begründet sehen (von Arnim 2002), trifft dies nicht zu.

### **2.3.4 Therapie**

Die Therapie des FMS gestaltet sich schwierig, da sie eine vielschichtige Erkrankung ist, an der zahlreiche Körpersysteme beteiligt, deren pathophysiologischen Vorgänge noch unklar sind und deswegen eine kausale Therapie nicht bekannt ist. Eine sinnvolle Therapie kann nur multidisziplinär erfolgen, mit dem Schwerpunkt auf aktiver Teilnahme und Mitwirkung seitens des Patienten, medikamentöser Therapie, kognitiver Verhaltenstherapie und physikalischer Anwendungen (Bennett 1996; McCain 1996; Offenbacher and Stucki 2000). Eine ausführliche Aufklärung und intensive Patientenführung durch den behandelnden Arzt ist wichtig (Muller and Lautenschlager 1990). Bisher gibt es leider kein Medikament, das durch alleinige Verabreichung alle Symptome effektiv kontrollieren könnte, weswegen eine vernünftige Kombination von verschiedenen Medikamenten oftmals erforderlich ist. Das FMS gilt derzeit noch als nicht heilbar. Die meisten Therapieansätze versprechen Linderung bis hin zu einer wesentlichen Besserung, so dass die symptomatische Therapie das Ziel sein sollte (Patkar, Bilal et al. 2003).

Mit Hilfe der medikamentösen Therapie kann hauptsächlich auf die Symptome Schmerz, chronische Müdigkeit mit Schlafstörung und die depressive Komponente des FMS eingewirkt werden. Da man bei der Krankheit u.a. von einem pathologischen Serotoninmetabolismus ausgeht (Russell, Vaeroy et al. 1992; Ernberg, Voog et al. 2000; Legangneux, Mora et al. 2001), ist zur Zeit der 5-HT<sub>2</sub>-Antagonist Amytriptylin der Goldstandard in der medikamentösen Therapie, auch wenn nur ca. 30 % der Betroffenen davon profitieren. Das trizyklische Antidepressivum wirkt sich dabei positiv auf die Anhebung der Schmerzschwelle und die Schlafstörungen aus. Zusätzlich kann Fluoxetin als Kombinationspräparat zu einer Reduktion der Beschwerden verhelfen (Goldenberg, Felson et al. 1986; Jaeschke, Adachi et al. 1991; Lautenschlager 2000). Des weiteren können 5-HT<sub>3</sub> Rezeptorantagonisten wie Odansetron oder Tropisetron verabreicht werden. Sie haben sowohl einen positiven Effekt auf die Schmerzsymptomatik als auch auf die vegetativfunktionellen Beschwerden. Nicht-steroidale Antirheumatika wie Paracetamol oder Ibuprofen konnten hingegen keine schmerzlindernde Wirkung erzielen (Yunus, Masi et al. 1989; Hrycaj, Stratz et al. 1996;



Stratz, Farber et al. 2001), wohingegen Tramadol als starkes zentrales Opioid bei Patienten mit ausgeprägter Schmerzsymptomatik erfolgreich verabreicht werden kann (Biasi, Manca et al. 1998). Wie bereits erwähnt, muss die Therapie des FMS multidisziplinär erfolgen. So haben sich physikalische Anwendungen wie Wärmetherapien, Kryotherapien oder auch Massagen bewährt. Außerdem können lokale Injektionen an Triggerpunkten, Akupunktur, Biofeedback und TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation) die Beschwerden lindern (Offenbacher and Stucki 2000). Auch durch Steigerung des Ausdauervermögens kann das allgemeine Wohlbefinden, die psychische Verfassung sowie natürlich die körperliche Leistungsfähigkeit verbessert und die Schmerzschwelle angehoben werden (Wigers, Stiles et al. 1996; Gowans, deHueck et al. 2001; Offenbacher, Schwarz et al. 2001).

### **2.3.5 Pathophysiologische Ansätze**

Obwohl das FMS meistens in einem muskuloskelettalen Ursprung, und von manchen auch allein als körperlichen Ausdruck einer psychischen Störung bedingt gesehen wird, gibt es in Studien über funktionelle Bildgebung von menschlichen Gehirnen zunehmend Hinweise darauf, dass das FMS mit Funktionsveränderungen des ZNS, einschließlich der Sinnes- und der Schmerzverarbeitung, assoziiert sein könnte (Gracely, Geisser et al. 2004; Williams and Gracely 2006). So empfinden z.B. Patienten mit FMS und gesunde Vergleichsprobanden sensorische Stimulationen (elektrische, mechanische und thermische) generell in der gleichen Intensität. Jedoch ist der Grad der Intensität, ab dem diese Stimuli subjektiv als unangenehm oder schmerzhaft (Schmerzschwelle) empfunden werden, bei den FMS-Patienten niedriger (Lautenbacher, Rollman et al. 1994). Mit Hilfe von funktioneller neuronaler Bildgebung wie der PET oder der fMRT lassen sich Mechanismen, die in die Verarbeitung von Schmerz verwickelt sind, sehr gut untersuchen. Dadurch konnten eine Gruppe von Gehirnstrukturen aufgezeigt werden, in denen während schmerzhafter Konditionen (thermische, elektrische, mechanische und chemische Stimuli) erhöhter regionaler zerebraler Blutfluss (rCBF) vorliegt (Brooks and Tracey 2005). Diese Strukturen sind in die Verarbeitung von Empfindungen, Bewegungen und Wahrnehmungen sowie Emotionen eingebunden (Jones, Brown et al. 1991). In Versuchen fand man heraus, dass bei FMS-Patienten die Verabreichung eines leichten Schmerzreizes (Druck) qualitativ und quantitativ gleiche subjektive Schmerzempfindungen und zerebrale Antworten im fMRT hervor ruft, wie die Verabreichung von mindestens des doppelten Druckes bei gesunden Kontrollprobanden. Solche Aktivierungen konnten z.B. im kontralateralen primären und sekundären sensorischen Kortex beobachtet werden. Des Weiteren stellte man fest, dass die Verabreichung von leichtem, nicht schmerzhaftem Druck

bei gesunden Probanden lediglich in zwei Arealen signifikante Aktivierungen erzeugt, jedoch bei den FMS-Patienten gleich zwölf aktivierte Strukturen sichtbar werden. Mit Hilfe der SPECT konnten bei FMS Patienten im Hypothalamus und Nucleus caudatus Areale mit vermindertem regionalen zerebralen Blutfluß gezeigt werden. Dies bedeutet eine geringere Aktivität und könnte auf eine herabgesetzte Hemmung der Schmerzweiterleitung in diesen Hirnstrukturen hinweisen (Mountz, Bradley et al. 1995; Pillemer, Bradley et al. 1997). Inzwischen ist auch klar, dass lang anhaltende schmerzhafte Stimulationen oder Schädigungen des Nervensystems zu dauerhaften Veränderungen und zu einer neuronalen Übererregbarkeit sowie Sensibilisierung des Nervensystems führen können. Diese zentrale Sensibilisierung von Neuronen spielt bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen und zentral bedingter Allodynie bei verschiedensten Schmerzzuständen, wie z.B. auch dem FMS, eine wichtige Rolle (Jensen, Gottrup et al. 2001).

Dies alles lässt darauf schließen, dass beim FMS ein tatsächlich verändertes physiologisches Verarbeiten von Schmerzreizen in verschiedenen Hirnstrukturen vorliegt und daraus eine generalisierte herabgesetzte Schmerzschwelle aufgrund einer zentralen Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit resultiert (Gracely, Petzke et al. 2002). Eine erkennbare periphere Quelle oder Schädigung von peripheren Nerven liegt hierbei nicht vor (Desmeules, Cedraschi et al. 2003).

Eine mögliche Ursache für die veränderte zentrale Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung stellen die beteiligten Neurotransmitter dar. An der zentralen Schmerzverarbeitung beteiligte Neuropeptide sind z.B. Substanz P und Serotonin (Herpfer and Lieb 2003). Im ZNS sind Substanz P enthaltende Neurone in verschiedenen neuronalen Netzwerken vertreten. Sie kommen u.a. auf Hinterhornebene, wo sie als Schmerzverstärker fungieren, als auch im limbischen System, wie der Amygdala und dem Hippocampus vor. Im Liquor von FMS-Patienten konnten dabei wiederholt erhöhte Konzentrationen dieses Neuropeptids gemessen werden (Vaeroy, Helle et al. 1988; Russell, Orr et al. 1994; Herpfer and Lieb 2003). Für den Neurotransmitter Serotonin wurden bei FMS-Patienten ebenso wie bei Patienten mit Depressionen erniedrigte Serumkonzentrationen nachgewiesen (Grahame-Smith 1992; Stratz, Samborski et al. 1993).

Des Weiteren stellte man Veränderungen im neuroendokrinen System fest, wobei v.a. das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-System Auffälligkeiten erkennen lässt. Dieses stellt im menschlichen Körper die zentrale Achse der Verarbeitung und Regulation von Stress dar. Zahlreiche Studien lassen darauf schließen, dass das FMS eine stressbedingte

Störung darstellt. Tian et al. beobachteten die Entwicklung eines FMS im weiteren Verlauf nach einer schwerwiegenden organischen Krankheit (schweres akutes Atemwegssyndrom) (Tian, Zeng et al. 2006) und McLean et al. konnten selbiges nach einem schweren Motorradunfall nachweisen (McLean, Williams et al. 2005). Insbesondere aber stressige, traumatische Lebensereignisse in frühen Entwicklungsphasen des Menschen, wie z.B. kindlicher sexueller Missbrauch oder der Verlust eines Elternteils, verändern schon frühzeitig die Grundeinstellungen der Stressantwort derart, dass die Betroffenen später besonders anfällig gegenüber Stress und der Ausbildung stressassoziierter Störungen wie z.B. dem FMS sind. So berichten viele Patienten, die bereits unter dem FMS leiden, dass Stress einen aggravierenden Faktor der Symptome darstellt (Okifuji and Turk 2002). Die genauen Zusammenhänge zwischen den Veränderungen im HHN-System als Reaktion auf Stress und dem FMS, sowie die Frage ob es sich beim FMS um eine Über-/ oder Unterfunktion des HHN-Systems handelt, sind jedoch noch nicht geklärt (Gupta and Silman 2004; Van Houdenhove and Egle 2004).

Bei der Verarbeitung und Regulierung von Stress auf zerebraler Ebene spielen vor allem Areale des sogenannten limbischen Systems eine zentrale Rolle. Dazu zählen u.a. der Hippocampus, die Amygdala, der Gyrus cinguli sowie der paraventriculäre Nucleus des Hypothalamus (Herman and Cullinan 1997). Die mikrostrukturellen Auswirkungen der Kortikosteroide, welche als Stresshormone am Ende der HHN-Achse stehen und u.a. an den genannten zerebralen Strukturen wirken, lassen sich deshalb an diesen besonders gut untersuchen. So konnte man z.B. in Tierversuchen an Mäusen, welche anhaltendem Stress ausgesetzt wurden, verschiedene morphologische Umbauprozesse in an der Stressverarbeitung beteiligten Hirnstrukturen nachweisen. Es zeigte sich z.B. eine Dendritenatrophie im Hippocampus und eine Dendritenvermehrung in der Amygdala. Des Weiteren waren Änderungen in der Zusammensetzung von beteiligten Synapsen, eine Erhöhung der Mitochondriendichte sowie Erhöhung der Dichte und Anzahl von mit Neurotransmittern gefüllten Transportvesikeln auffällig. Sogar Störungen in der neuronalen Regeneration bis hin zum vollständigen Verlust von Neuronen waren Resultate der erhöhten neuronalen Aktivität als Folge einer anhaltenden Reizüberflutung (Magarinos and McEwen 1995; Magarinos, Verdugo et al. 1997; McEwen and Magarinos 2001; Sykova 2004). Dass Veränderungen der mikroarchitektonischen Morphologie des Hirngewebes, z.B. als Folge von anhaltender neuronaler Aktivität, Freisetzung von Hormonen oder zahlreichen anderen pathologischen Zuständen, die Diffusionseigenschaften in diesem beeinflussen, wurde bereits an experimentellen in vivo-Studien als auch mit Hilfe der DWI von Sykova (Sykova, Mazel

et al. 1998; Sykova 2004) bewiesen. So haben etwa strukturelle Veränderungen wie Astrogliose, Neugliederung von Astrozyten und ein Substanzverlust von extrazellulärer Matrix eine signifikante Erniedrigung des Extrazellulärraumes sowie einen Anstieg von Diffusionsbarrieren und damit der Anisotropie zur Folge (Sykova 2005). Dies wurde während der Laktationsphase und nach neuronaler Aktivität beobachtet. Denn aufgrund von transmembranen Ionenflüssen, begleitet von Wasserverschiebungen und Zellschwellung während neuronaler Aktivität, verändert sich die Zusammensetzung des Extrazellulärraumes dergestalt, dass die Anisotropie ansteigt (Sykova 2005). Eine Verringerung der Anisotropie im gealterten Hippocampus von Mäusen wurde u.a. auf die Demyelinisierung, neuronalen Verlust und eine verringerte Anzahl von Synapsen als Folge des Alterns zurückgeführt (Sykova 2004).

Die genannten zerebralen Vorgänge und Umstrukturierungsprozesse auf zellulärer Ebene, welche sich bei Patienten mit dem FMS abspielen, bedingen also eine Änderung des Diffusionsverhaltens und somit der messbaren Anisotropie im menschlichen ZNS. Durch die in vivo Messdaten der Anisotropie mittels der DTI, scheint diese das ideale bildgebende Verfahren zu sein, um das Diffusionsverhalten und die Anisotropie in den beim FMS betroffenen Hirnstrukturen darzustellen und somit ein tieferes Verständnis über die pathophysiologischen Vorgänge zu erhalten.

## **2.4 Beteiligte Gehirnstrukturen bei der Verarbeitung von Stress und Schmerz**

Bereits die Heterogenität mit der Symptomenvielfalt des FMS, die von chronischen ausgedehnten Schmerzen, oftmals von funktionellen Störungen in verschiedenen Organsystemen begleitet (z.B. Schwindel, Übelkeit, periphere Ödeme), über Schlafstörungen, Angstzustände, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bis zu Erschöpfungszuständen, Depressionen, vermehrter Müdigkeit und anderen stressbedingten Symptomen reichen (Henningsen, Zipfel et al. 2007), macht deutlich, dass beim FMS Veränderungen in mehreren Systemen und Strukturen des ZNS vorliegen müssen. In zahlreichen Studien über bildgebende Verfahren konnte bereits gezeigt werden, dass bei Syndromen wie dem FMS, anderen stressassoziierten Erkrankungen und chronischen Schmerzsyndromen solche Hirnstrukturen von Veränderungen betroffen sind, welche z.B. in die Verarbeitung von Schmerzen und sensorischen Input, der Stress-Antwort, Verarbeitung emotionaler Reaktionen und der Selbstwahrnehmung sowie des Gedächtnisses verwickelt sind (Gilbertson, Shenton et al.

2002; Okada, Tanaka et al. 2004; Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2005; Hadjipavlou, Dunckley et al. 2006; Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2006; Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007; Sundgren, Petrou et al. 2007).

### **2.4.1 Das nozizeptive System**

Das nozizeptive System ist ein Warnsystem, das den Körper vor akuten oder unmittelbar bevorstehenden Schädigungen alarmiert. Es ist ein eigenständiges sensorisches System, welches sich aus untereinander in Verbindung stehenden peripheren sensorischen Nervenfasern, zahlreichen spinalen Bahnen und einem komplexen Zusammenspiel multipler Hirnregionen zusammensetzt. Die Schmerzempfindung wird nach peripherer nozizeptiver Stimulation durch zentrale Verarbeitung unter Beteiligung dieser verschiedenen Hirnstrukturen erzeugt. Neurone des Rückenmarkhinterhorns erhalten hierbei von schnellen A $\delta$ -Fasern und langsamen C-Fasern des peripheren Nerven ihre primär afferenten nozizeptiven Eingänge. Anschließend steigen diese Neurone über drei primäre kontralaterale spinale Bahnen auf und projizieren schließlich zum Thalamus und der *Formatio reticularis*. Dabei bildet der *Tractus spinothalamicus* den größten Tractus und liefert den Thalamuskernen sowie dem primären (S1) und dem sekundären (S2) somatosensorischen Kortex nozizeptive Informationen. Das Erleben von Schmerz wird als multidimensional bezeichnet, wobei man den Gesamteindruck in sensorisch-diskriminative, affektiv-motivationale und kognitive Teilkonstituenten auflösen kann. Den somatosensorischen Kortexanteilen und spezifischen Thalamuskernen werden die sensorisch-diskriminative Dimension zugeschrieben (Sawamoto, Honda et al. 2000; Förstl et al. 2006). Die emotionale Komponente des Schmerzes wird in limbischen Strukturen unter Einbeziehung von frontalen Hirnrindenanteilen verarbeitet. Die kognitiven Dimensionen werden durch Verarbeitung in frontalen und assoziativen Hirnrindenarealen beigesteuert. Spinothalamische Bahnen erleichtern den nozizeptiven Input zum insulären Kortex, welcher wiederum Verbindungen zur Amygdala, dem präfrontalen Kortex und dem anterioren cingulären Kortex hat. Dadurch wird ein komplexes Netzwerk zur Verarbeitung der affektiven und kognitiven Dimensionen der Nozizeption gebildet (Coghill, Sang et al. 1999; Treede, Kenshalo et al. 1999; Förstl et al. 2006). Dabei kristallisierten sich sechs Hirnstrukturen heraus, für die rückblickend auf die gesamte Studienlage durchgehend bei gesunden Probanden, z.B. mit Hilfe von fMRT und PET eine signifikante Aktivierung während nozizeptiver Stimulation nachgewiesen werden konnte. Diese sind der Thalamus, der S1 und S2, der anteriore cinguläre Kortex, der präfrontale Kortex und der insuläre Kortex (Apkarian, Bushnell et al. 2005; Tracey 2005). An chronischen Rückenschmerzpatienten

wurden verschiedene der genannten Strukturen mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) untersucht. Dabei zeigte sich u.a. eine Abnahme der grauen Substanz des rechten somatosensorischen Kortex sowie des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex, wohingegen im linken posterioren Thalamus eine Zunahme der grauen Substanz auffällig war. Auch eine Abnahme der grauen Substanz des linken dorsalen Thalamus und eine Zunahme der grauen Substanz im linken orbitofrontalen Kortex konnte mittels VBM nachgewiesen werden (Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007). Mit der gleichen Methode konnte eine Abnahme der grauen Substanz u.a. beidseits im Gyrus cinguli, im linken insulären Kortex und im medialen frontalen Kortex gezeigt werden (Kuchinad, Schweinhardt et al. 2007). Zwei Studien benutzten SPECT und untersuchten den regionalen zerebralen Blutfluß (rCBF) an FMS-Patienten und stellten dabei einen verminderten rCBF im Thalamus fest (Mountz, Bradley et al. 1995; Kwiatek, Barnden et al. 2000). Auch eine Abnahme der Anisotropie im rechten Thalamus wurde mittels DTI bei FMS-Patienten nachgewiesen (Sundgren, Petrou et al. 2007).

#### **2.4.2 Stressverarbeitung und/-regulierung**

Stress stellt für den Menschen eine Art echter oder empfundener Bedrohung dar, welche eine kompensatorische Reaktion erfordert, um die Hömöostase aufrecht zu erhalten. Dabei unterscheidet man zwei Arten von Stress-Antworten. Zum einen die schnelle „Fight or Flight“-Antwort, welche das sympatho-adrenale System mit u.a. der Freisetzung von Katecholaminen aktiviert. Und zum anderen das langsamer reagierende Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN) -System welches das sympatho-adrenale System über die Ausschüttung von Glucokortikoiden ergänzt. Trotz des Zusammenspiels dieser beiden komplexen Stressregulierungssysteme kann langanhaltender oder auch extremer Stress die Plastizität des Gehirns derart beeinflussen, dass das Gehirn nicht mehr in der Lage ist, weiterfolgende Stressoren in adäquater Art und Weise zu regulieren und folglich die Anfälligkeit für Depressionen, vermehrte Ängstlichkeit und stressassoziierte Erkrankungen erhöht ist. Auch systemische Effekte wie Myopathie, Müdigkeit, Hypertonus oder auch Immunsuppression könnten Folgen einer Dysregulation der HHN-Achse darstellen (Radley and Morrison 2005). Wichtige Hirnstrukturen, die in die Verarbeitung und Regulierung von Stress verwickelt sind, stellen der Hippocampus, die Amydala und der Gyrus cinguli (als Teil des medialen präfrontalen Kortex) dar (Herman and Cullinan 1997). Diese bilden zusammen mit anderen zerebralen Strukturen das limbische System. Alle drei genannten Strukturen spielen auf neuroendokriner Ebene bei dem Vorgang der „konditionierten Angst-Antwort“

eine zentrale Rolle (Brewin 2001). Dem Hippocampus werden wichtige Funktionen im Prozess des Lernens, des Gedächtnisses und der Erinnerungsbildung mit den dazugehörigen emotionalen Assoziationen zugeschrieben. Des weiteren übernimmt er eine zentrale Rolle bei der Regulation von Stress, indem er die Ausschüttung endokriner Botenstoffe wie Kortikosteroide und Adrenalin über das HHN-System und über das vegetative Nervensystem beeinflusst (Jacobson and Sapolsky 1991; Eichenbaum, Otto et al. 1992). Aufgrund der großen Zahl an Glucokortikoidrezeptoren stellt er einen bevorzugten Wirkungsort von Glucokortikoiden und Stress dar, wodurch eine negative Feedback-Regulation der HHN-Achse möglich ist. In Tierversuchen an Mäusen konnte gezeigt werden, dass das Einwirken von akutem und chronischem Stress zu strukturellen Veränderungen, wie Dendritenatrophie, Verlust von Neuronen und Veränderungen in der neuronalen Regeneration, Gliose sowie Atrophie von Perikaria in bestimmten Hippocampusregionen führt (Sapolsky, Krey et al. 1986; Magarinos and McEwen 1995; McEwen and Chattarji 2004). Auch am Hippocampus von Patienten, die unter der posttraumatischen Belastungsstörung (engl. Posttraumatic Stress Disorder, PTSD) leiden, waren Veränderungen feststellbar. So wurde mittels MRT eine Volumenabnahme des Hippocampus bei Kriegsveteranen, Personen nach sexuellem Kindesmißbrauch und bei Vergewaltigungsopfern mit jeweils diagnostiziertem PTSD nachgewiesen (Stein, Koverola et al. 1997; Gilbertson, Shenton et al. 2002; Villarreal, Hamilton et al. 2002). Der mediale präfrontale Kortex, welcher u.a. den Gyrus cinguli anterior beinhaltet, fungiert ebenso wie der Hippocampus als eine Schnittstelle zwischen limbischen und kortikalen Strukturen (Groenewegen and Uylings 2000) und reguliert die stressinduzierte Aktivität des HHN-Systems (Spencer, Buller et al. 2005). In jüngsten Studien konnte auch eine Beziehung zwischen funktionellen Veränderungen im medialen präfrontalen Kortex und Depressionen nachgewiesen werden (Botteron, Raichle et al. 2002). Dass langhaltig einwirkender Stress morphologische Veränderungen in dieser Hirnregion verursacht, konnte bereits in Tierversuchen gezeigt werden. An Stress ausgesetzten Mäusen verringerte sich die Dendritendichte und Dendritenlänge im Gyrus cinguli anterior, ähnlich wie es auch für den Hippocampus nachgewiesen wurde (Radley and Morrison 2005). Der Amygdala, als Teil des limbischen Systems, wird eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Konditionierung von Angst sowie der Verarbeitung und Speicherung emotionaler Erinnerungen und der Analyse möglicher Bedrohungen zugeschrieben (Davis 1992). Dabei ist sie in die Regulierung der Stressantwort über eine Aktivierung des HHN-Systems involviert (Herman and Cullinan 1997). Im Gegensatz zu den beiden o.g. an der Stressantwort beteiligten Hirnstrukturen, hat chronischer Stress bei Mäusen jedoch eine Hypertrophie der Amygdala-Neurone mit

Zunahme der Dendritenlänge und Vermehrung von Dendritenverzweigung und /-aussprossung zur Folge (Vyas, Mitra et al. 2002). Mit der stressinduzierten strukturellen Plastizität der Amygdala nimmt auch die Ausprägung der Bereitschaft zu Angst und ängstlichen Verhaltensweisen im Sinne einer „pavlovschen“ Konditionierung der Amygdala zu. Der Amygdala wird auch das Wiederaufarbeiten und Verarbeiten von traumatischen angstauslösenden Erlebnissen zugeschrieben (LeDoux 2000; Rauch, Shin et al. 2006). So konnte bei unter PTSD leidenden Kriegsveteranen, welche Kriegsgeräuschen ausgesetzt wurden, eine Aktivierung der Amygdala mittels fMRT festgestellt werden (LaBar, Gatenby et al. 1998). Bei PTSD-Patienten konnte mit der gleichen Methode auch eine verminderte Aktivität während emotional relevanter Stimuli im Gyrus cinguli anterior beobachtet werden (Shin, Whalen et al. 2001). Der Gyrus cinguli anterior als Teil des medialen präfrontalen Kortex hat normalerweise eine hemmende Wirkung auf Hirnregionen wie die Amygdala, die in die erlernte Antwort und Reaktion auf Angst verwickelt sind. Folglich ist anzunehmen, dass bei PTSD-Patienten zumindest teilweise typische Symptome, wie vermehrte Erregung und Angstzustände nach Konfrontation mit emotionalen Stimuli, durch die resultierende verminderte Hemmung der Amygdala verursacht werden (Shin, Whalen et al. 2001).

### **2.4.3 Untersuchte Hirnareale**

Im folgenden sollen einige wichtige Gehirnstrukturen, die nach o.g. Studienlage und dem allgemeinen Wissensstand in die Verarbeitung von Schmerz und Stress involviert sind, und bei denen eine mittels DTI messbare Änderung der Anisotropie bei unserem Patientengut zu erwarten war, näher erläutert werden.

#### **Thalamus:**

Der Thalamus ist das größte und bedeutendste Glied des Mittelhirns und liegt beidseits in dessen Zentrum. Er wird zu den komplexesten Gebilden des ZNS gezählt und oft als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet. Medial bildet er jeweils die Begrenzung des dritten Ventrikels. Lateral grenzt er an die Capsula interna an. Dorsal sitzt ihm der Epithalamus auf, der sich v.a. aus der Epiphyse, den Habenulae und der Area pretectalis zusammensetzt. Rostroventral des Thalamus befindet sich der den Boden des dritten Ventrikels begrenzende Hypothalamus. Der Thalamus ist bohnenförmig und ca. 3x1,5x1,5 cm groß. Er setzt sich aus zahlreichen Einzelkernen zusammen, welche untereinander durch Assoziationsfasern in Verbindung stehen. Fast alle sensorischen und sensiblen Bahnen projizieren jeweils zum kontralateralen Thalamus. Von dort aus werden sie dann über die Capsula interna zur Großhirnrinde



weitergeleitet. Es gibt spezifische und unspezifische Thalamuskern. Die spezifischen Kerne stehen in intensiver wechselseitiger Verbindung mit jeweils für sie spezifische Großhirnrindenareale (wie z.B. den primären somatosensorischen Kortex oder den motorischen Kortex), wo die entsprechenden Sinnenswahrnehmungen dann in das Bewusstsein umgesetzt werden. Der Thalamus fungiert hierbei als ein entscheidendes Relais und Filter zwischen spinalen und kortikalen Strukturen. Alle eingehenden Informationen aus dem Körper und den Sinnesorganen werden von ihm integratorisch verarbeitet. Dabei geschieht eine selektive Auslese der Sinnesinformationen, indem entschieden wird, welche Informationen aktuell wichtig sind und zur bewussten Wahrnehmung an den Kortex weitergeleitet werden müssen, und welche aussortiert werden können, um eine Reizüberflutung des Kortex zu verhindern. Gesteuert wird diese selektive Auslese durch efferente Verbindungsfasern von den unspezifischen Thalamuskernen, welche ihren Input wiederum von anderen Hirnarealen, wie der Formatio reticularis, den Basalganglien und dem Kleinhirn bekommen. In den spezifischen Thalamuskernen werden verschiedene Gruppen von Kernen unterschieden. Besonders relevante Kerne und dazugehörige Projektionsziele sind z.B. der Nucleus anterior und die prämotorische Rinde, der Nucleus ventralis lateralis und die motorische (präcentrale) Rinde oder aber auch die Nuclei anteriores, welche mit dem limbischen System (Gyrus cinguli und Hippocampus) in Verbindung stehen (Trepel 1999).

Den lateralen Kerngebieten des Thalamus, einschließlich des Nucleus ventrolateralis, wird die Feststellung der Schmerzintensität zugeordnet. Wohingegen die medialen Kerne, einschließlich des Nucleus mediodorsalis für die Verschlüsselung der emotionalen Aspekte des Schmerzes verantwortlich gemacht werden. In unserer Studie wurden die ROI vorzugsweise in den posterioren Thalamus (vorzugsweise in den lateralen und dorsalen posterioren Nucleus und das Pulvinar) platziert, da dieser nozizeptive, thermorezeptive und Druckempfindungen zum primären somatosensorischen Kortex als Teil des Gyrus postcentralis projiziert. (Trepel 1999; Craig, Chen et al. 2000; Critchley, Wiens et al. 2004; Singer, Seymour et al. 2004; Brooks and Tracey 2005; Ota, Obata et al. 2007; Sundgren, Petrou et al. 2007)

### **Gyrus postcentralis (Primärer somatosensorischer Kortex) mit Tractus thalamocorticalis:**

Der Gyrus postcentralis ist der hinter dem Sulcus centralis gelegene Gyrus des Parietallappens des Großhirns. Er erstreckt sich von medial über die Fissura longitudinalis bis hinunter zum

Sulcus lateralis. Ihm werden nach der Einteilung von Brodmann die Areale 1, 2 und 3 zugeordnet. Über die im Rückenmark aufsteigenden prothopathischen und epikritischen Bahnen, welche im Thalamus verschaltet werden und schließlich als Tractus thalamocorticalis den Gyrus postcentralis erreichen, erhält dieser in somatotoper Gliederung die Informationen aus der Peripherie. Die prothopathische Bahn vermittelt Schmerz, Temperatur sowie grobe Tast-/ und Druckempfindungen, welche aus der kontralateralen Peripherie an den jeweiligen Sinnesrezeptoren entstehen. Die epikritische Bahn ist für die Übermittlung und Wahrnehmung der feinen Tastempfindung und der Propriozeption verantwortlich. Im Gyrus postcentralis erfolgt die örtliche Zuordnung und Differenzierung von Intensität und Art der verschiedenen Sinneswahrnehmungen (Trepel 1999).

### **Gyrus frontalis superior:**

Der Frontallappen besteht aus drei Gyri. Der oberste ist der Gyrus frontalis superior. Der Gyrus frontalis medius liegt direkt darunter und grenzt sich durch den Sulcus frontalis superior vom diesem ab. Der Sulcus frontalis inferior grenzt wiederum den unter dem Gyrus frontalis medius liegenden Gyrus frontalis inferior ab. Unmittelbar vor dem Sulcus centralis liegt als Teil des Frontallappens noch der Gyrus präcentralis. Unter dem präfrontalen Kortex versteht man den gesamten vorderen Teil des Frontallappens, der rostral des Gyrus präcentralis liegt. Er steht in enger afferenter und efferenter Verbindung mit den sensorischen Assoziationsgebieten des Kortex, mit subcorticalen Strukturen des limbischen Systems und mit den Basalganglien. Die eingehenden sensorischen Informationen werden empfangen und mit Gedächtnisinhalten und emotionalen Bewertungen aus dem limbischen System integriert. Daraus resultieren schließlich Handlungen. Deshalb fungiert der präfrontale Kortex auch als oberstes Kontrollzentrum für eine situationsangepasste Handlungssteuerung. Zusätzlich reguliert er emotionale Prozesse und spielt eine wichtige Rolle in der Schmerzwahrnehmung und -beurteilung sowie der Modulation der Aktivität im endogenen Schmerzunterdrückungssystem (Trepel 1999; Fulbright, Troche et al. 2001; Weiss 2007). In fMRT-Studien konnte gezeigt werden, dass der rechte Gyrus frontalis superior durch die affektiven Komponenten des Schmerzes aktiviert wird (Fulbright, Troche et al. 2001). Zusätzlich werden Teile des rechten Gyrus frontalis superior mit der emotionalen Selbstregulation (Beauregard, Levesque et al. 2001) und dem sogenannten „Pain Catastrophizing“ (Gracely, Geisser et al. 2004) beim FMS in Verbindung gebracht. Dabei ist

„Pain Catastrophizing“ als das unerträgliche, schreckliche und entsetzliche Erleben von Schmerz definiert und spielt eine wichtige Rolle bei der Chronifizierung von Schmerz.

### **Das limbische System mit Hippocampus, Amygdala und Gyrus cinguli anterior:**

Das limbische System stellt einen Ring von Geweben auf der medialen Seite der Großhirnhemisphären dar, der sich wie ein Saum (lat. limbus) um das Corpus callosum, das Zwischenhirn und die Basalganglien legt. Hauptsächlich besteht es aus phylogenetisch alten Gehirnstrukturen, die vom Allokortex (Paleokortex und Archikortex) abstammen. Dabei können die Regionen, die das limbische System bilden, in einen inneren und einen äußeren Bogen aufgeteilt werden. Der innere Bogen liegt unterhalb des Corpus callosum und besteht hauptsächlich aus dem Fornix, der die im Temporallappen gelegene Hippocampusformation mit den im Zwischenhirn gelegenen Corpus mammilaria verbindet. Oberhalb des Corpus Callosum verläuft der äußere Bogen. Dieser besteht größtenteils aus dem Gyrus cinguli, der in den Gyrus hippocampi übergeht und dem sich in den Gyrus dentatus fortsetzenden Indusium griseum. Weitere wichtige Strukturen sind die Amygdala, die Regio enthorinalis und /-septalis sowie der Kortex piriformis und Thalamusanteile. Bei der Beschreibung des limbischen Systems geht es allerdings weniger um die Topographie der genannten Areale, als vielmehr um das gesamte System, welches durch die in funktioneller Beziehung zueinander stehenden Strukturen gebildet wird. Dieses komplexe System stellt für den Menschen eine zentrale Funktionseinheit für die Verarbeitung von Emotionen, der Entstehung von Triebverhalten und für intellektuelle Leistungen dar.

Im folgenden wird noch auf die Strukturen des limbischen Systems näher eingegangen, die für unsere Studie interessant waren und untersucht wurden. Dazu zählen der Hippocampus, die Amygdala und der Gyrus cinguli anterior.

### **Hippocampus:**

Der Hauptteil des paarig angelegten Hippocampus ist an der medialen Wand des Seitenventrikelunterhorns im Temporallappen gelegen. Die gesamte Hippocampusformation setzt sich aus dem Cornu ammonis, dem Gyrus dentatus sowie dem Subiculum und dem entorhinalen Kortex zusammen (Dudel 2005). Im anterioren Anteil bildet er eine tatzenähnliche Struktur, das Pes hippocampi. Der Kopf liegt caudal der Amygdala, getrennt durch den Recessus uncalis des Unterhorns des Seitenventrikels. Nach dorsocranial setzt sich der Hippocampus in den Fornix fort, ein Faserbündel, das größtenteils Efferenzen der hippocampalen Formation führt und unter dem Corpus Callosum liegt. Dieser läuft nach

ventral über dem dritten Ventrikel weiter und endet schließlich in den Corpora mammilaria. Dem Hippocampus werden somatische, motorische, visuelle, auditorische und olfaktorische Impulse über den Gyrus hippocampalis von der Amygdala, den neokortikalen Assoziationszentren und dem Riechhirn zugeführt. Außerdem erhält er Afferenzen vom Thalamus, dem Gyrus cinguli und dem Septum. Die Efferenzen laufen via Fornix in Richtung der Corpora mammilaria und zweigen dabei zum Septum, dem Hypothalamus und der Amygdala ab. Ein wichtiger Neuronenkreis des limbischen Systems ist der Papez-Neuronenkreis. In diesem verlaufen vom Hippocampus ausgehend Efferenzen über den Fornix zu den Corpora mammilaria, dann zum Nucleus anterior des Thalamus und weiter zum Gyrus cinguli. Von dort aus verlaufen Fasern zurück zum Hippocampus. Mit den komplexen Verbindungen und Vernetzungen all dieser Strukturen spielt er eine entscheidende Rolle für die Gedächtniskonsolidierung, bei der die Gedächtnisinhalte aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis überführt werden. Er nimmt wichtige Funktionen im Prozess des Lernens, des Gedächtnisses und der Erinnerungsbildung mit den dazugehörigen emotionalen Assoziationen ein. Des weiteren übernimmt er, wie bereits oben beschrieben, eine zentrale Rolle bei der Regulation von Stress.

### **Amygdala:**

Die paarig auftretende Amygdala (Corpus Amygdala; Mandelkern) stellt eine Masse von grauer Substanz dar, die im oberen Teil des Temporallappens medial des Unterhorns des Seitenventrikels liegt. Rostral befindet sie sich auf Höhe des Nucleus caudatus. Die komplexe Struktur besteht aus 13 Einzelkernen, die funktionell in zwei Hauptabschnitte eingeteilt werden können. Der Nucleus basalis und der Nucleus lateralis bilden den Assoziationsabschnitt, der Nucleus centralis und medialis sowie der olfaktorische Komplex den visceral-kortikalen Abschnitt (Mega, Cummings et al. 1997). Die eingehenden Afferenzen zur Amygdala sind bereits in sensorischen, auditorischen und sekundär visuellen Gebieten der Grohirnrinde verarbeitet und zusätzlich auf thalamischer Ebene verschaltet. Bis auf den Geruchssinn, der ohne thalamische Verschaltung über den Bulbus olfactorius direkt zum medialen Abschnitt Verbindung hat, laufen die Afferenzen hauptsächlich zum basolateralen Kernkomplex. Die Amygdala gibt zahlreiche Efferenzen ab durch die emotionale autonome Reaktionen und emotionales Handeln entstehen. Über die Area entorhinalis steht sie z.B. mit der Hippocampusformation in Verbindung, das mediale Vorderhirnbündel mit der Formatio reticularis und über das Striatum bestehen mit dem Frontalhirn reziproke Verbindungen. Über die Striae terminalis bestehen Verbindungen zu den medialen und vorderen Hypothalamuskernen. Über den Nucleus paraventricularis des

Hypothalamus wird die ACTH-Ausschüttung in der Hypophyse aktiviert, Bahnen zum mittleren Hypothalamus aktivieren den Sympathikus. Somit nimmt die Amygdala eine wichtige Rolle in der Stressantwort ein. Die Amygdala besitzt noch zahlreiche weitere komplexe, auch intraamygdaläre Verbindungen und spielt eine wichtige Rolle bei der emotionalen Verarbeitung vegetativer Parameter und bei der Steuerung von Angst und Wutverhalten (Trepel 1999; Kandel 2000; Dudel 2005).

### **Gyrus cinguli anterior:**

Als Teil des medialen frontalen Kortex verläuft der Gyrus cinguli gürtelförmig oberhalb des Corpus callosum. Anterior beginnt er im subgenualen Bereich und geht dorsal in den Gyrus parahippocampalis über. Vom Neokortex wird er durch den Sulcus cinguli abgegrenzt. Er wird in einen vorderen Teil, den Gyrus cinguli anterior, und einen hinteren Teil, den Gyrus cinguli posterior eingeteilt. Der hintere Teil hat keine bekannten Funktionen bzgl. des limbischen Systems. Der Gyrus cinguli anterior stellt hingegen ein wichtiges limbisches Integrationszentrum dar. Er hat komplexe reziproke Verbindungen u.a. zum orbitofrontalen, entorhinalen und präfrontalen Kortex, zur Amygdala und Hippocampus sowie zu den limbischen Thalamus- und Hirnstammkernen. Die Efferenzen ziehen des Weiteren zum motorischen und prämotorischen Kortex, den Basalganglien, Colliculus superior und dem Kleinhirn. Die dorsalen Anteile üben eine kognitive Funktion im Zusammenhang mit Fehlererkennung und /-korrektur sowie der Aufmerksamkeit aus (Gehring and Knight 2000). Die frontalen und ventralen Anteile haben hauptsächlich limbische Funktionen (Bush, Luu et al. 2000), wie den affektiven und emotionalen Bestandteil der Schmerzwahrnehmung (Price 2000), die emotionale Erwartungshaltung und Risikoabschätzung sowie Belohnungs- und Bestrafungswahrnehmung (Förstl et al. 2006).

### **Gyrus temporalis superior:**

Um schließlich noch zu überprüfen, ob bei einer stressassoziierten Krankheit wie dem FMS, mikrostrukturelle Veränderungen auch in solchen Hirnstrukturen ablaufen, welche nicht an der Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung von Stress beteiligt sind, wurde als Kontrollareal der Gyrus temporalis superior gewählt. Dieser liegt beidseits im Temporallappen und wird dort durch den Sulcus lateralis, den Sulcus temporalis superior sowie den Sulcus parietooccipitalis begrenzt. Die vordere Begrenzung bildet der Temporalpol. Nach medial reicht er bis zur Inselregion und weist an seiner Oberfläche transversal verlaufende Querwindungen auf, die Gyri temporales transversi oder Heschl-

Querwindungen. Funktional gesehen ist der Gyrus temporalis superior ein Teil des heteromodalen assoziativen kortikalen Netzwerkes und beinhaltet im Heschl'schen Gyrus (Brodmann Areal 41) die primäre Hörrinde mitsamt Anteilen des unimodalen und heteromodalen auditiven assoziativen Hörareals (Brodmann 22 und 42) (Duus 1995).

In die Verarbeitung von Stress oder Schmerz ist er nicht involviert.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Ethische Aspekte**

Die Studie wurde von der Ehtikkommission der LMU München untersucht und genehmigt (Protokoll Nr. 348/02). Anschließend fand die Durchführung im Einklang und nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1964 und deren Novellierungen von Tokio (1975) und Hongkong (1989) statt. Alle untersuchten Personen wurden vor der MRT-Untersuchung anhand standardisierter Aufklärungsbögen ausführlich über den Ablauf der Untersuchung und über sämtliche damit verbundenen Risiken aufgeklärt und über die Zielsetzung der Studie informiert. Danach wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Teilnahme an der Studie, die sowohl für die Patienten als auch für die gesunden Probanden auf freiwilliger Basis ablief, wurde nicht honoriert.

### **3.2 Patientenkollektiv und Probanden**

In dem Zeitraum 2004 bis 2005 wurden 31 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren ( $\pm 8$  Jahre) untersucht. Bei allen 31 Patientinnen war bereits die Diagnose eines FMS anhand der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) gestellt worden (Wolfe, Smythe et al. 1990). Das gesunde Vergleichskollektiv setzte sich aus 30 weiblichen Probanden zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre ( $\pm 7$  Jahre). Die Untersuchungen fanden im Zeitraum von 2005 bis 2006 statt. Alle Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt klinisch gesund. Neurologische und psychiatrische Störungen sowie akute und chronische Schmerzsyndrome die eventuell einen Einfluss auf das Ergebnis hätten haben können, wurden durch eine ausführliche Anamnese ausgeschlossen. Ebenso bestand bei keiner der Probandinnen die Diagnose eines FMS, noch konnten in der Anamnese ähnliche Symptome eruiert werden. Ausschlusskriterien für beide Kollektive beinhalteten Alter unter 18 Jahre, Linkshändigkeit, Rauchen, Drogenkonsum, Schwangerschaft und Stillen, Körpergewicht über oder unter 20 % des Normalen, schwere und chronische Komorbiditäten (z.B. Tuberkulose, Gastro-/ oder Duodenalulcera, Morbus Cushing, Osteoporose, Hypertonus, Psychosen, Glaukom, Diabetes Mellitus, Thrombophilie, aktive oder chronische bakterielle und virale Infektionen, Hypothyreose, Leberzirrhose), die Einnahme von Antikonvulsiva und Antidepressiva innerhalb von 3 Monaten vor dem Untersuchungszeitpunkt (Nicht-steroidale Anti-Rheumatika waren bis zum Abend vor dem Untersuchungstag erlaubt) und psychiatrische Erkrankungen nach dem DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders/Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen), u.a. die Major Depression. In der konventionellen MRT-Untersuchung zeigte keine der 61 untersuchten Frauen einen pathologischen Befund. Bei keiner der 61 untersuchten Frauen bestanden Kontraindikationen (wie z.B. ein einliegender Herzschrittmacher o.ä.) für die Durchführung der MRT-Untersuchung.

### **3.3 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und /-planung**

Die Untersuchungen der Studie fanden in der Abteilung für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern statt und wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen („Avanto“, Siemens Medical Systems, Erlangen Germany) durchgeführt. Vor jeder Untersuchung wurde nach ausführlicher fachärztlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmerinnen eingeholt. Anschließend mussten die Teilnehmerinnen für die Dauer der Datenakquisition von etwa 16 Minuten unter permanenter Aufsicht in dem Magnetresonanztomographen liegen. Durch einen Druckknopf konnten sie jederzeit Kontakt zu dem Untersuchungsteam herstellen. Jede Studienteilnehmerin wurde ein einziges mal mit dem o.g. Kernspintomographen untersucht.

### **3.4 Kernspintomographische Datenakquisition**

Für die Erhebung der Daten wurde eine neuartige 8-Kanal-Phased-Array-Kopfspule verwendet. Aufgrund deren kleineren Innendurchmessers (24 cm) erhält man damit im Vergleich zu herkömmlichen Kopfspulen (26 cm) ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis, da ein kleinerer Innendurchmesser mit einem besseren Füllfaktor einher geht. Um die Messdaten auch noch möglichst verzerrungsfrei zu akquirieren fand in dieser Studie zusätzlich noch eine parallele Bildgebung Anwendung. Aufgrund von kürzeren Echozeiten erhält man damit bei der DTI Bilder mit erheblich geringeren suszeptibilitätsbedingten Verzerrungen. Des weiteren kann durch die Verringerung des Echozuges die Aufnahme von späten Echos verhindert werden. Dabei wird die parallele Bildgebung über 8 parallele Empfangskanäle generiert mit einer maximalen Gradientenstärke von 40 mT/m und einer maximalen Slew-Rate von 200 mT/m.



### 3.4.1 T1-gewichtete MRT-Sequenzen

Zuerst wurde ein hochauflösender anatomischer Referenzbilddatensatz erstellt, welcher später mit dem unten beschriebenen DTI-Datensatz fusioniert wurde. Dazu wurde eine sagittale 3D T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) mit einer Ortsauflösung von 1,1 x 1,1 x 1,1 mm akquiriert (TR 1570 ms, TE 3,9 ms, TI 800 ms). Es wurden 160 sagittale Schichten mit einer Matrix von 256x256 und einem Field of View (FOV) von 270x270 mm erstellt. Die Messzeit betrug 6:42 min.

### 3.4.2 Diffusionsgewichtete Spinecho-EPI-Sequenz

Die diffusionsgewichteten Messungen von 7:44 min Dauer wurden mit einer Spinecho-EPI-Sequenz (TR 6000 ms, TE 71 ms) und Diffusionsgradienten in 6 Raumrichtungen durchgeführt. Die b-Werte betragen 0 und 1000 s/mm<sup>3</sup>. Folgende Parameter wurden akquiriert: eine Matrix von 128x128, Field of View (FOV) von 230 x 230 mm, Voxelgröße von 1,8x1,8x3,6 mm, 36 Schichten (Schichtführung parallel zum Temporallappen, schrägaxial) und 10 Mittelungen.

## 3.5 Nachbearbeitung mit IDL und MATLAB

Die Nachbearbeitung erfolgte mit einer an unserem Institut entwickelten Software, welche auf der IDL (Interactive Data Language, Version 5.4, Research Systems Inc., Colorado, USA) basiert. Damit wurden zuerst aus jeder aufgenommenen Schicht der diffusionsgewichteten Spinecho-EPI-Sequenz die Werte für die relative Anisotropie (RA) und die fraktionelle Anisotropie (FA) für jedes Voxel berechnet. Anschließend erfolgte die jeweilige Umwandlung dieser sowie der T2-gewichteten DTI- Datensätze (diejenigen der EPI-Sequenz mit dem b-Wert 0) und der MPRAGE-Bilder in einen 3D-Volumendatensatz des Analyseformats. Dann wurden die T2-gewichteten Datensätze mittels der Koregistrierungsalgorithmen, die im SPM99-Softwarepaket (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Departement of Cognitive Neurology, University College of London, London, UK; als Erweiterung der Programmiersprache MATLAB, Version 5.3, The Math Works Inc., Michigan, USA) angeboten werden, auf die Auflösung der jeweils entsprechenden MPRAGE-Bilder interpoliert. Daraus ergaben sich Transformationsparameter, welche auf die ADC, RA und FA Datensätze angewendet wurden. Um eine Vergleichbarkeit bei der Auswertung mittels eines bestimmten Satzes an ROI zu gewährleisten, wurden die anatomischen

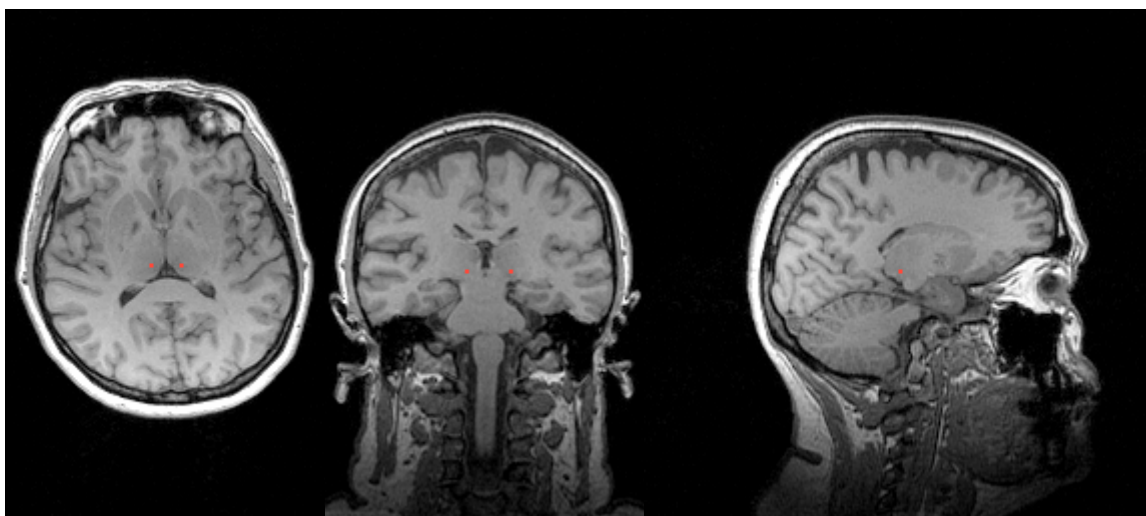
MPRAGE-Datensätze mittels des SPM99-Softwarepakets normalisiert und in das stereotaktische Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux („Talairach-Raum“) transformiert (Stahl, Dietrich et al. 2003). Die dadurch erhaltenen Transformationsparameter wurden wiederum auf die koregistrierten DTI-Datensätze angewendet. Die Algorithmen des SPM99-Softwarepakets zur Koregistrierung und Normalisierung minimieren die Summe der quadratischen Abstände zwischen zwei Bildern mittels nichtlinearer räumlicher Transformation sowie Transformation der Voxelintensitätswerte (Stahl, Dietrich et al. 2003).

### 3.6 Bildanalyse mit MRICro

Im nächsten Schritt mussten nun die RA-/ und FA-Werte in den verschiedenen Hirnarealen berechnet werden. Dazu wurden mittels des Softwarepakets MRICro<sup>®</sup> (Version 1.36) in den axialen Gehirnschichten ROI in allen zwölf Arealen beider Hemisphären manuell eingetragen. Eine genaue Verifizierung der Strukturen konnte zusätzlich mit Hilfe der frontalen und sagittalen Schnittführung überprüft werden.

#### Thalamus:

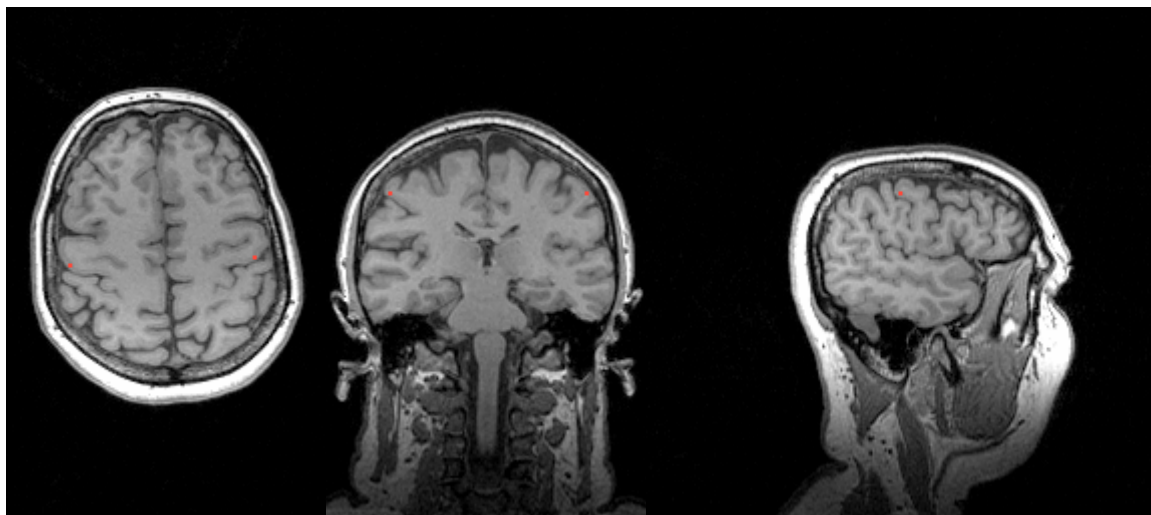
Direkt medial des dorsalen Endes der Capsula interna und lateral des gut sichtbaren III. Ventrikels gelegen wurden in drei aufeinander folgenden Schichten jeweils vier ROI (vier Voxel) in den Nucleus posterior des Thalamus eingetragen.



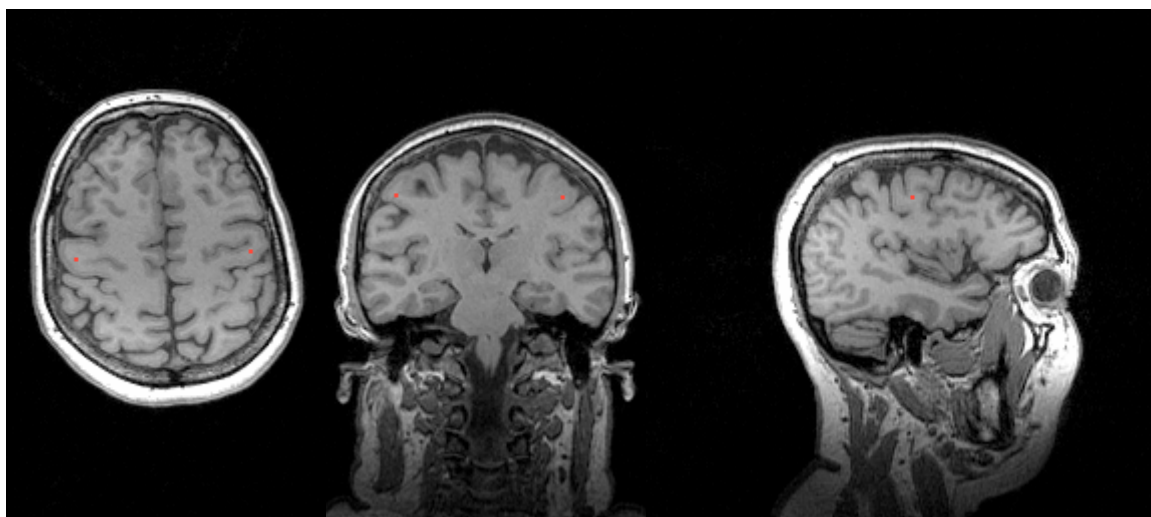
**Abbildung 6:** Regions of interest (ROI) im Thalamus in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen.

Gyrus postcentralis (graue Substanz) und Tractus thalamocorticalis (weiße Substanz):

Hier wurden fünf mal jeweils vier ROI in etwa jeder achten Schicht im Verlauf des Gyrus postcentralis (graue Substanz) und des Tractus thalamocorticalis (weiße Substanz) gesetzt.



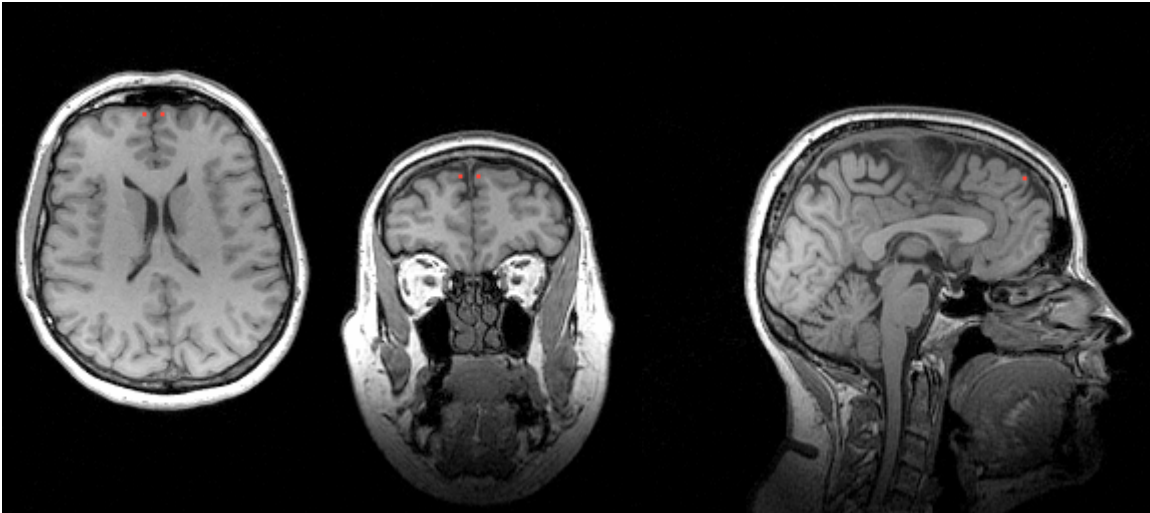
**Abbildung 7:** Regions of interest (ROI) im Gyrus postcentralis (graue Substanz) in den anatomischen MP-RAGE-Datensätzen.



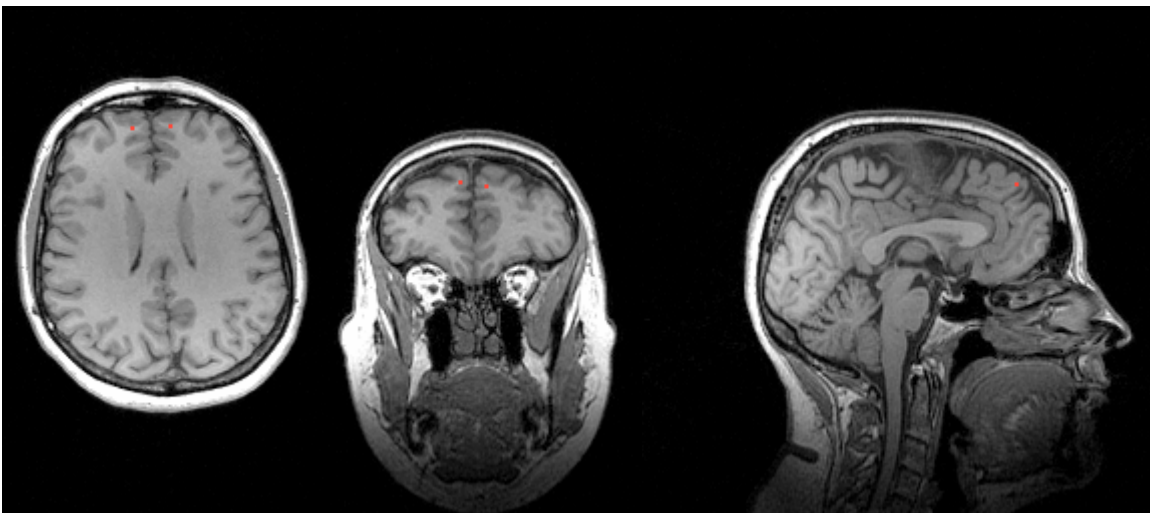
**Abbildung 8:** Regions of interest (ROI) im Tractus thalamocorticalis des Gyrus postcentralis (weiße Substanz) in den anatomischen MP-RAGE-Datensätzen.

Gyrus frontalis superior:

In der grauen und weißen Substanz des Gyrus frontalis superior cranial beginnend, das Cornu frontale des Ventriculus lateralis sichtbar, wurden in jeder zweiten, insgesamt in vier Schichten jeweils vier ROI eingetragen:



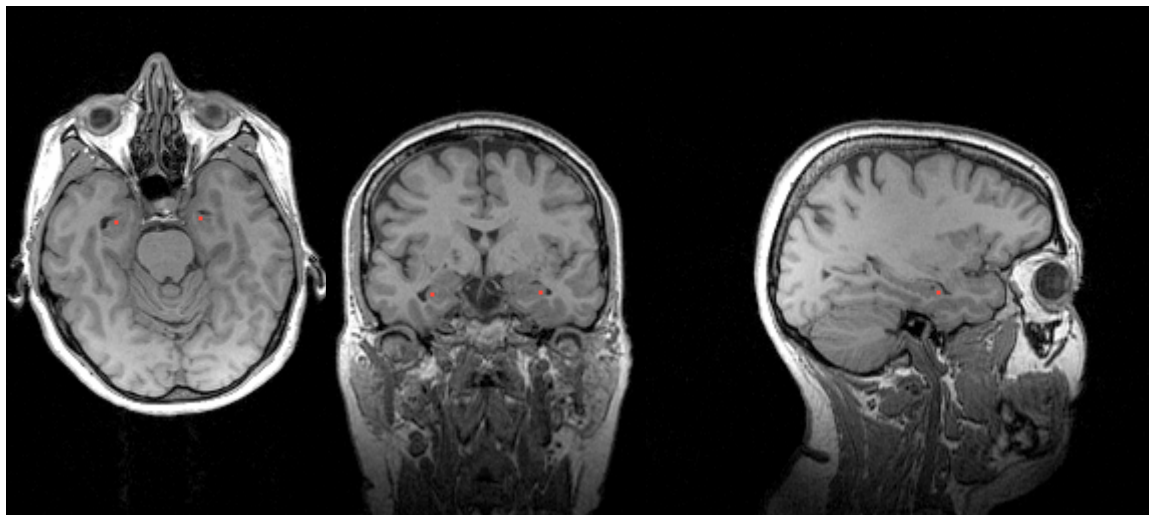
**Abbildung 9:** Regions of interest (ROI) im Gyrus frontalis superior (graue Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen.



**Abbildung 10:** Regions of interest (ROI) im Gyrus frontalis superior (weiße Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen.

### Hippocampus:

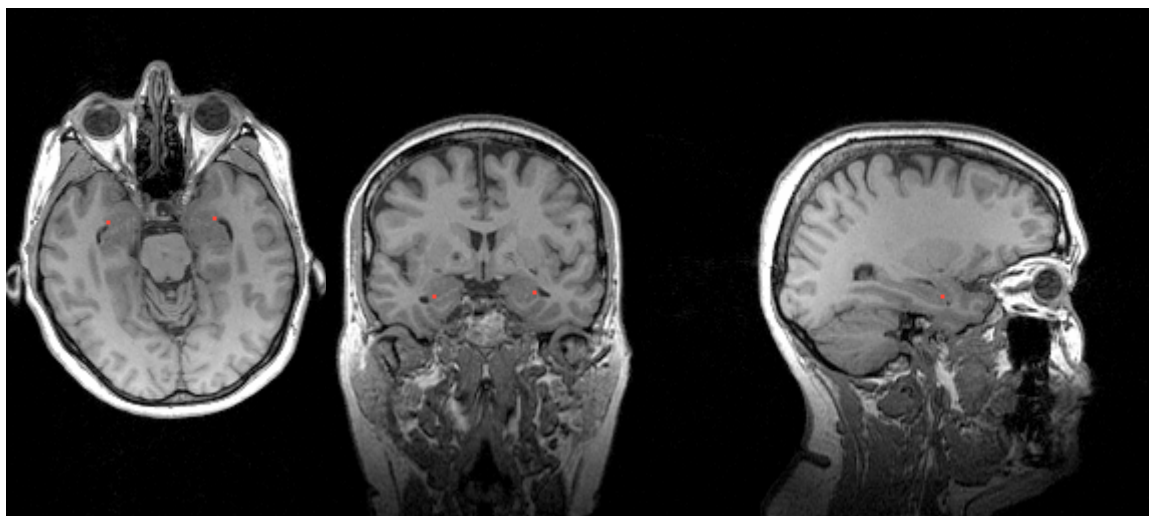
Die caudalste Schicht wurde auf Höhe der sicheren Darstellung des Cornu temporale des Ventriculus lateralis gewählt. Im direkt dorsal davon liegenden Hippocampus wurden immer jeweils vier ROI in vier nach cranial aufeinander folgenden Schichten eingetragen.



**Abbildung 11:** Regions of interest (ROI) im Hippocampus in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen.

### Amygdala:

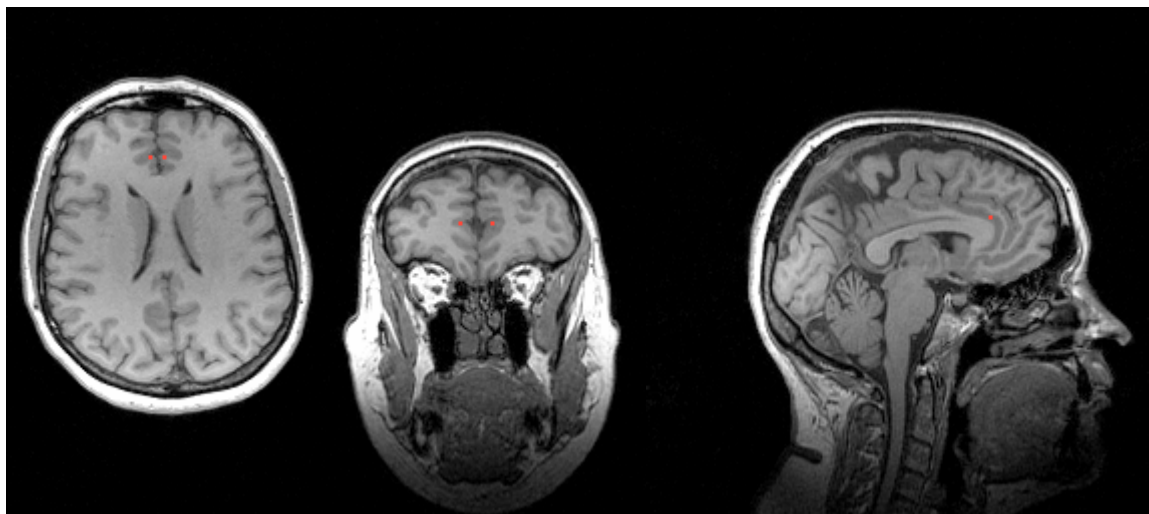
Unmittelbar rostral des Hippocampus liegend wurden jeweils vier ROI in vier nach cranial aufeinander folgenden Schichten in die Amygdala eingetragen.



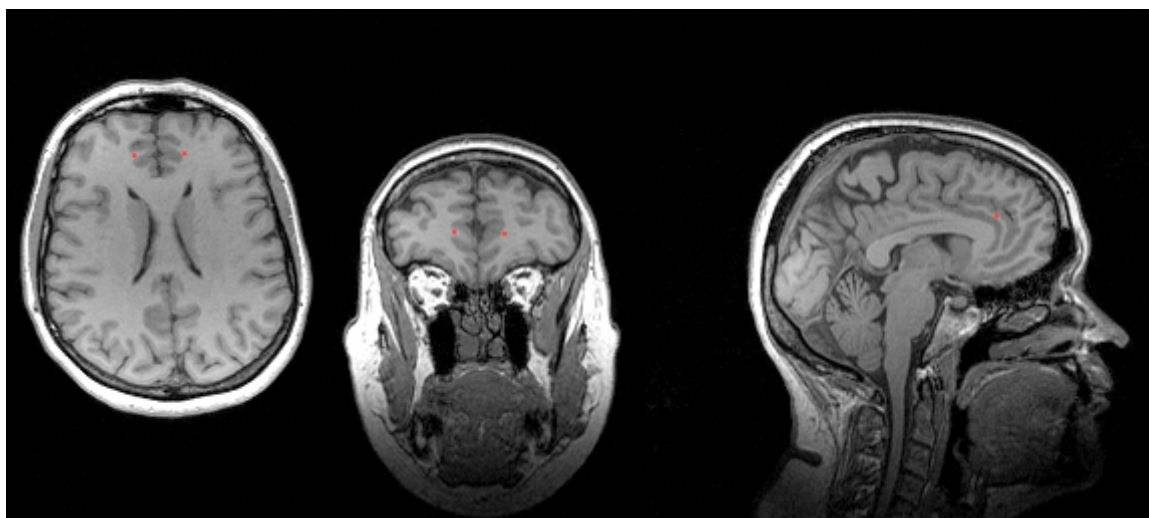
**Abbildung 12:** Regions of interest (ROI) in der Amygdala in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen.

Gyrus cinguli anterior:

Für die Platzierungen der ROI in der grauen und weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior im Frontallappen wurde die caudalste Schicht so gewählt, dass das Cornu frontale des Ventriculus lateralis bereits gut sichtbar war. In jeder zweiten nach cranial aufeinander folgenden Schicht wurden jeweils vier ROI in insgesamt sechs Schichten markiert.



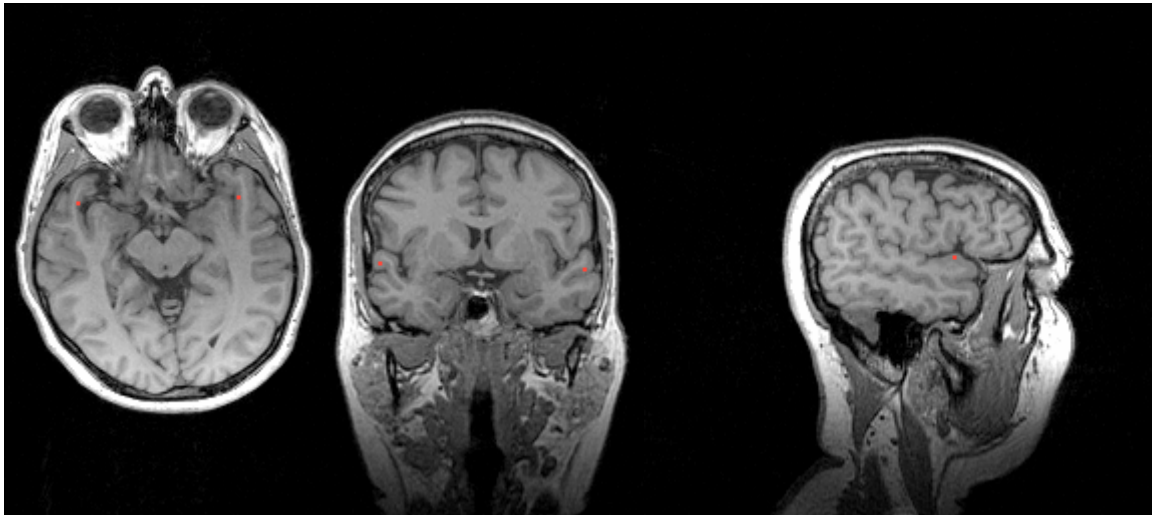
**Abbildung 13:** Regions of interest (ROI) im Gyrus cinguli anterior (graue Substanz) in den anatomischen MP-RAGE-Datensätzen.



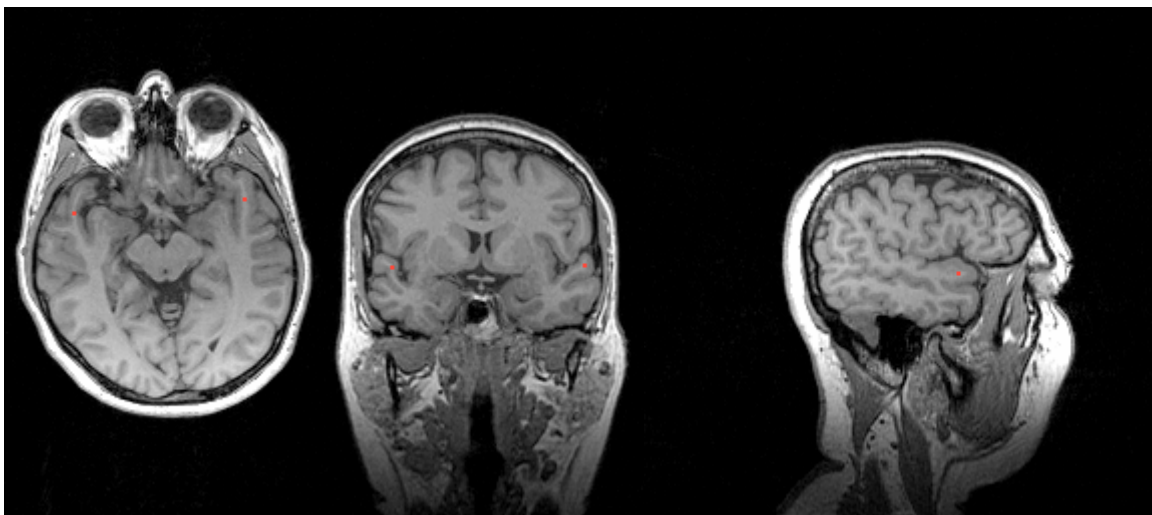
**Abbildung 14:** Regions of interest (ROI) im Gyrus cinguli anterior (weiße Substanz) in den anatomischen MP-RAGE-Datensätzen.

Gyrus temporalis superior:

Hier wurden in die weiße und graue Substanz in vier direkt aufeinander folgenden Schichten je vier ROI eingetragen.

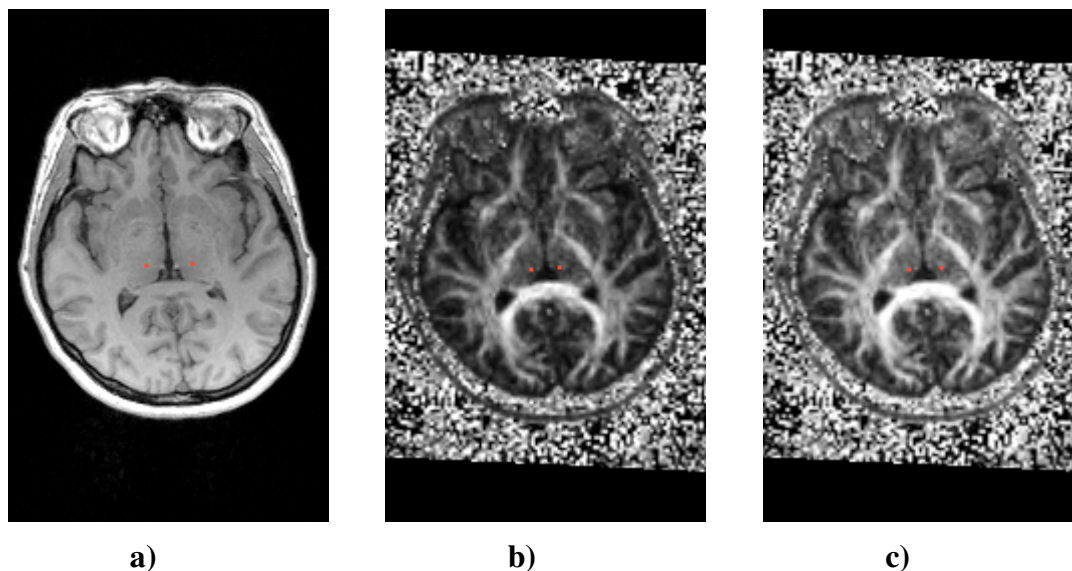


**Abbildung 15:** Regions of interest (ROI) im Gyrus temporalis superior (graue Substanz) in den anatomischen MP-RAGE-Datensätzen.



**Abbildung 16:** Regions of interest (ROI) im Gyrus temporalis superior (weiße Substanz) in den anatomischen MP-RAGE-Datensätzen.

Anschließend wurden die ROI auf die RA und FA Datensätze der einzelnen Personen transformiert und ein Mittelwert mit Standardabweichung (SD) sowie Maximal-/ und Minimalwert berechnet.



**Abbildung 17:** a) Anatomie MPRAGE-Datensatz, b) Relative Anisotropie (RA)-Datensatz, c) Fraktionelle Anisotropie (FA)-Datensatz; Beispiel von eingetragenen ROI im Thalamus

### 3.7 Statistik mit Med Calc

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit dem Software Programm MedCalc<sup>®</sup> (Version 7.3.0.1)

Sämtliche gemittelten RA-/ und FA-Werte der einzelnen Hirnregionen wurden zuerst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Bei einem Wert größer 0,05 wurden die Werte als normalverteilt angesehen.

Um zu testen, ob die Anisotropiewerte der beiden Hemisphären im direkten Vergleich signifikante Unterschiede aufweisen, wurde anschließend bei normalverteilten Zahlenwerten der paarige t-Test, bei nicht normalverteilten der paarige Wilcoxon-Test angewendet.

Um signifikante Unterschiede zwischen den FA und RA-Werten der beiden Kollektive nachzuweisen, warden wir bei Normalverteilung den unpaarigen t-Test an, und bei den nicht normalverteilten Zahlenwerten den unpaarigen Wilcoxon-Test (verteilungsunabhängiger Mann-Whitney-U-Test).

Werte kleiner 0,05 wiesen einen signifikanten Unterschied auf.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Vergleich der Anisotropiewerte beider Hemisphären der FMS-Patienten

Da in mehreren Studien mittels fMRT seitenindifferente Messergebnisse aufgezeigt werden konnten (s.o.), erfolgte in dieser Arbeit eine getrennte Auswertung der beiden Hemisphären. Dabei sollte untersucht werden, ob es Unterschiede in den gemessenen Anisotropiewerten (relative Anisotropie=RA und fraktionelle Anisotropie=FA) zwischen den beiden Hemisphären der 31 Patienten gibt.

Sämtliche gemittelten Anisotropiewerte der Hirnregionen der 31 Patienten wurden zuerst auf Normalverteilung überprüft und konnten diese ohne Ausnahme aufzeigen ( $p > 0,05$ ).

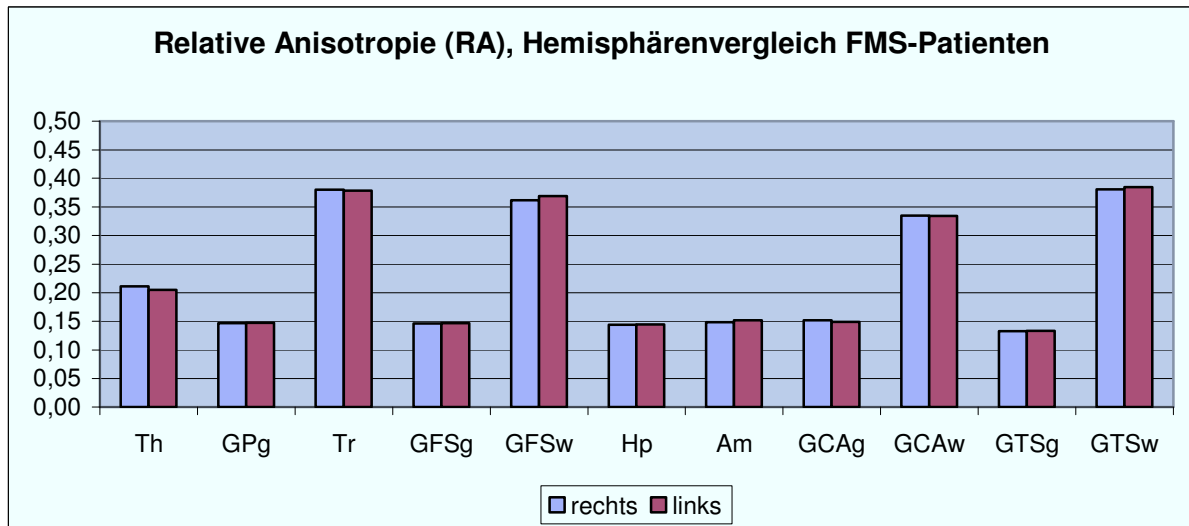
Im Hemisphärenvergleich ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse für die einzelnen Regionen zusammengefaßt.

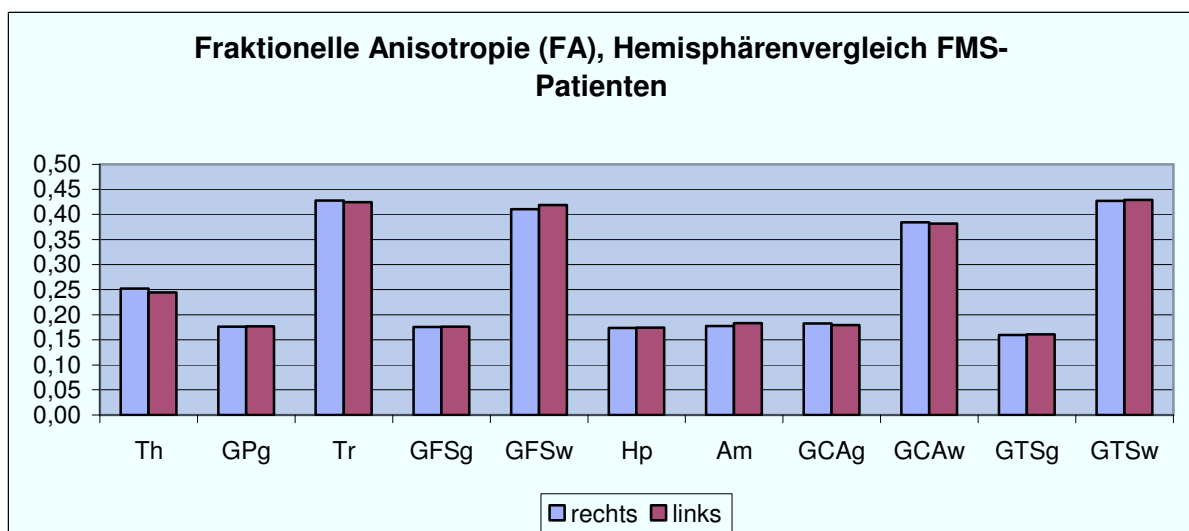
FMS-Patienten: Vergleich der RA und FA rechte und linke Hemisphäre						
Region	RA			FA		
	rechts	links	p-Wert	rechts	links	p-Wert
<b>Thalamus</b>	0,2115	0,2049	0,154	0,2519	0,2441	0,131
<b>Gyrus postcentralis (grau)</b>	0,1467	0,1474	0,662	0,1763	0,1771	0,683
<b>Tractus thalamocorticalis</b>	0,3801	0,3784	0,775	0,4276	0,4244	0,594
<b>Gyrus frontalis superior (grau)</b>	0,1461	0,1467	0,766	0,1758	0,1761	0,894
<b>Gyrus frontalis superior (weiß)</b>	0,3620	0,3691	0,301	0,4105	0,4188	0,217
<b>Hippocampus</b>	0,1439	0,1445	0,832	0,1735	0,1743	0,824
<b>Amygdala</b>	0,1483	0,1517	0,182	0,1776	0,1829	0,154
<b>Gyrus cinguli anterior (grau)</b>	0,1515	0,1488	0,153	0,1824	0,1791	0,143
<b>Gyrus cinguli anterior (weiß)</b>	0,3350	0,3343	0,913	0,3841	0,3818	0,727
<b>Gyrus temporalis superior (grau)</b>	0,1325	0,1331	0,738	0,1598	0,1609	0,634
<b>Gyrus temporalis superior (weiß)</b>	0,3808	0,3846	0,716	0,4271	0,4288	0,858
Mittelwerte der relativen (RA) und fraktionellen (FA) Anisotropie mit Signifikanztestwert p						

**Tabelle 1:** Anisotropievergleich rechte und linke Hemisphäre der FMS-Patienten. Kein signifikanter Unterschied.

In den Abbildungen 18 und 19 sind die Anisotropiewerte des Hemisphärenvergleichs als Diagramme dargestellt:



**Abbildung 18:** Relative Anisotropie (RA) im Vergleich der rechten und linken Hemisphäre der FMS-Patienten. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen. (Th=Thalamus, GPg=Gyrus postcentralis grau, Tr=Tractus thalamocorticalis, GFSg=Gyrus frontalis superior grau, GFSw=Gyrus frontalis superior weiß, Hp=Hippocampus, Am=Amygdala, GCAg=Gyrus cinguli anterior grau, GCAw=Gyrus cinguli anterior weiß, GTSg=Gyrus temporalis superior grau, GTSw=Gyrus temporalis superior weiß)



**Abbildung 19:** Fraktionelle Anisotropie (FA) im Vergleich der rechten und linken Hemisphäre der FMS-Patienten. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen. (Th=Thalamus, GPg=Gyrus postcentralis grau, Tr=Tractus thalamocorticalis, GFSg=Gyrus frontalis superior grau, GFSw=Gyrus frontalis superior weiß, Hp=Hippocampus, Am=Amygdala, GCAg=Gyrus cinguli anterior grau, GCAw=Gyrus cinguli anterior weiß, GTSg=Gyrus temporalis superior grau, GTSw=Gyrus temporalis superior weiß)

Im folgenden sind die Ergebnisse detailliert für jede einzelne Region separat beschrieben.

(SD=Standardabweichung, p=Signifikanztestwert):

### **Thalamus:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,2115 (SD=0,0383) und waren mit  $p=0,825$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,2519 (SD=0,0419) und waren mit  $p=0,909$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,2049 (SD=0,0387) und waren mit  $p=0,877$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,2441 (SD=0,00437) und waren mit  $p=0,883$  normalverteilt.

#### Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,154$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,131$ ) nachgewiesen werden.

### **Graue Substanz des Gyrus postcentralis:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1467 (SD=0,007939) und waren mit  $p=0,995$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1763 (SD=0,009238) und waren mit  $p=0,996$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1474 (SD=0,01073) und waren mit  $p=0,878$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1771 (SD=0,01263) und waren mit  $p=0,816$  normalverteilt.

#### Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,662$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,683$ ) nachgewiesen werden.

**Tractus thalamocorticalis:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3801 (SD=0,04161) und waren mit  $p=0,763$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,4276 (SD=0,04221) und waren mit  $p=0,829$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3784 (SD=0,04171) und waren mit  $p=0,562$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,4244 (SD=0,04082) und waren mit  $p=0,734$  normalverteilt.

Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,775$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,594$ ) nachgewiesen werden.

**Graue Substanz des Gyrus frontalis superior:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1461 (SD=0,009144) und waren mit  $p=0,931$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1758 (SD=0,01044) und waren mit  $p=0,997$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1467 (SD=0,01088) und waren mit  $p=0,731$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1761 (SD=0,01265) und waren mit  $p=0,671$  normalverteilt.

Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,766$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,894$ ) nachgewiesen werden.

**Weißer Substanz des Gyrus frontalis superior:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3620 (SD=0,04063) und waren mit  $p=0,862$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,4105 (SD=0,03986) und waren mit  $p=0,876$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3691 (SD=0,0283) und waren mit  $p=0,845$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,4188 (SD=0,02811) und waren mit  $p=0,729$  normalverteilt.

Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,301$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,217$ ) nachgewiesen werden.

**Hippocampus:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1439 (SD=0,0139) und waren mit  $p=0,566$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1735 (SD=0,0162) und waren mit  $p=0,638$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1445 (SD=0,0137) und waren mit  $p=0,674$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1743 (SD=0,0160) und waren mit  $p=0,694$  normalverteilt.

Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,832$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,824$ ) nachgewiesen werden.

**Amygdala:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1483 (SD=0,009242) und waren mit  $p=0,744$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1776 (SD=0,01528) und waren mit  $p=0,309$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1517 (SD=0,0131) und waren mit  $p=0,705$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1829 (SD=0,01548) und waren mit  $p=0,923$  normalverteilt.

Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,182$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,154$ ) nachgewiesen werden.

**Graue Substanz des Gyrus cinguli anterior:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1515 ( $SD=0,01185$ ) und waren mit  $p=0,522$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1824 ( $SD=0,01378$ ) und waren mit  $p=0,622$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1488 ( $SD=0,008777$ ) und waren mit  $p=0,803$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1791 ( $SD=0,01024$ ) und waren mit  $p=0,831$  normalverteilt.

Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,153$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,143$ ) nachgewiesen werden.

**Weißer Substanz des Gyrus cinguli anterior:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3350 ( $SD=0,02828$ ) und waren mit  $p=0,706$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3841 ( $SD=0,02935$ ) und waren mit  $p=0,343$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3343 ( $SD=0,03219$ ) und waren mit  $p=0,987$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3818 ( $SD=0,03197$ ) und waren mit  $p=0,113$  normalverteilt.

Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,913$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,727$ ) nachgewiesen werden.

### **Graue Substanz des Gyrus temporalis superior:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1325 ( $SD=0,009885$ ) und waren mit  $p=0,278$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1598 ( $SD=0,01201$ ) und waren mit  $p=0,299$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1331 ( $SD=0,009833$ ) und waren mit  $p=0,506$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,1609 ( $SD=0,01133$ ) und waren mit  $p=0,389$  normalverteilt.

#### Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,738$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,634$ ) nachgewiesen werden.

### **Weißer Substanz des Gyrus temporalis superior:**

Rechte Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3808 ( $SD=0,04029$ ) und waren mit  $p=0,0868$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,4271 ( $SD=0,03779$ ) und waren mit  $p=0,955$  normalverteilt.

Linke Hemisphäre: Die 31 gemessenen RA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,3846 ( $SD=0,06112$ ) und waren mit  $p=1,000$  normalverteilt. Die 31 gemessenen FA-Werte ergaben einen Mittelwert von 0,4288 ( $SD=0,05749$ ) und waren mit  $p=0,982$  normalverteilt.

#### Vergleich beider Hemisphären:

Im Vergleich der RA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,716$ ) nachgewiesen werden.

Im Vergleich der FA-Werte der beiden Hemisphären konnte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,858$ ) nachgewiesen werden.

## 4.2 Vergleich der Anisotropiewerte zwischen gesunden Probanden und Patienten

Im Anschluß an den Hemisphärenvergleich wurden die FA-/ und RA-Werte sämtlicher Hirnareale der 31 FMS-Patienten mit denen der 30 gesunden Probanden verglichen.

Dabei zeigten sich bei den FMS-Patienten in folgenden Strukturen rechts sowie links **signifikant ( $p < 0,05$ ) höhere RA-/ und FA-Werte** als bei den gesunden Probanden: Amygdala, Hippocampus, graue und weiße Substanz des Gyrus cinguli anterior, graue und weiße Substanz des Gyrus frontalis superior und graue Substanz des Gyrus postcentralis.

**Signifikant ( $p < 0,05$ ) niedrigere RA-/ und FA-Werte** konnten hingegen bilateral im Thalamus und im Tractus thalamocorticalis des Patientenkollektivs nachgewiesen werden

**Keinen signifikanten ( $p > 0,05$ ) Unterschied** ergaben die Vergleichsmessungen bilateral in der grauen und weißen Substanz des Gyrus temporalis superior.

Zusammengefaßt sind die o.g. Ergebnisse in Tabelle 2 und 3 dargestellt:

Vergleich der Relativen Anisotropie (RA) von FMS und gesunden Probanden						
Region	rechts			links		
	FMS	Gesunde	p-Wert	FMS	Gesunde	p-Wert
<b>Thalamus</b>	0,2115	0,2996	$p < 0,0001$	0,2049	0,2932	$p < 0,0001$
<b>Gyrus postcentralis (grau)</b>	0,1467	0,1326	$p < 0,0001$	0,1474	0,1326	$p < 0,0001$
<b>Tractus thalamocorticalis</b>	0,3801	0,4439	$p < 0,0001$	0,3784	0,4419	$p < 0,0001$
<b>Gyrus frontalis superior (grau)</b>	0,1461	0,1311	$p < 0,0001$	0,1467	0,1305	$p < 0,0001$
<b>Gyrus frontalis superior (weiß)</b>	0,3620	0,3328	$p = 0,0025$	0,3691	0,3221	$p < 0,0001$
<b>Hippocampus</b>	0,1439	0,1285	$p < 0,0001$	0,1445	0,1292	$p < 0,0001$
<b>Amygdala</b>	0,1483	0,1290	$p < 0,0001$	0,1517	0,1290	$p < 0,0001$
<b>Gyrus cinguli anterior (grau)</b>	0,1515	0,1291	$p < 0,0001$	0,1488	0,1300	$p < 0,0001$
<b>Gyrus cinguli anterior (weiß)</b>	0,3350	0,3169	$p = 0,0193$	0,3343	0,3118	$p = 0,011$
<b>Gyrus temporalis superior (grau)</b>	0,1325	0,1335	$p = 0,6617$	0,1331	0,1328	$p = 0,8715$
<b>Gyrus temporalis superior (weiß)</b>	0,3808	0,3634	$p = 0,1075$	0,3846	0,3610	$p = 0,0702$
<b>Mittelwerte der RA mit Signifikanztestwert p</b>						

**Tabelle 2:** Relative Anisotropie (RA) im Vergleich der FMS-Patienten mit den gesunden Probanden



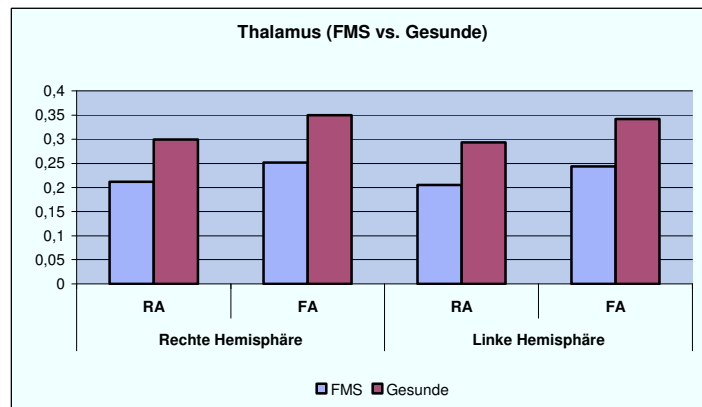
Vergleich der Fraktionellen Anisotropie (FA) von FMS und gesunden Probanden						
Region	Rechts			links		
	FMS	Gesunde	p-Wert	FMS	Gesunde	p-Wert
<b>Thalamus</b>	0,2519	0,3494	p<0,0001	0,2441	0,3418	p<0,0001
<b>Gyrus postcentralis (grau)</b>	0,1763	0,1600	p<0,0001	0,1771	0,1601	p<0,0001
<b>Tractus thalamocorticalis</b>	0,4276	0,4890	p<0,0001	0,4244	0,4851	p<0,0001
<b>Gyrus frontalis superior (grau)</b>	0,1758	0,1580	p<0,0001	0,1761	0,1575	p<0,0001
<b>Gyrus frontalis superior (weiß)</b>	0,4105	0,3814	p=0,0026	0,4188	0,3711	p<0,0001
<b>Hippocampus</b>	0,1735	0,1557	p<0,0001	0,1743	0,1566	p<0,0001
<b>Amygdala</b>	0,1776	0,1563	p<0,0001	0,1829	0,1565	p<0,0001
<b>Gyrus cinguli anterior (grau)</b>	0,1824	0,1566	p<0,0001	0,1791	0,1574	p<0,0001
<b>Gyrus cinguli anterior (weiß)</b>	0,3841	0,3641	p=0,0145	0,3818	0,3595	p=0,0137
<b>Gyrus temporalis superior (grau)</b>	0,1598	0,1605	p=0,7897	0,1609	0,1605	p=0,8830
<b>Gyrus temporalis superior (weiß)</b>	0,4271	0,4122	p=0,1495	0,4288	0,4106	p=0,1398
<b>Mittelwerte der FA mit Signifikanztestwert p</b>						

**Tabelle 3:** Fraktionelle Anisotropie (FA) im Vergleich der FMS-Patienten mit den gesunden Probanden

Um die Ergebnisse besser zuordnen zu können, sollen diese im folgenden noch detailliert für jede einzelne Region separat beschrieben und in den jeweils dazugehörigen Abbildungen 20-30 graphisch dargestellt werden:

### Thalamus:

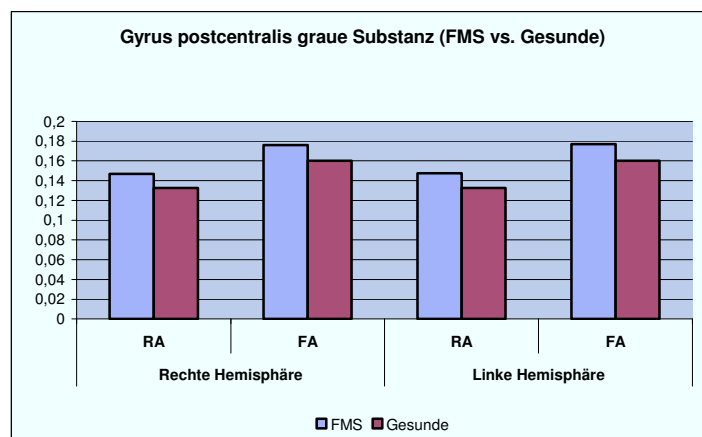
Sämtliche gemessenen Anisotropiewerte (RA-/ und FA-Werte der rechten und linken Hemisphäre) des Thalamus der Patienten zeigten mit jeweils  $p < 0,0001$  **signifikant niedrigere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs.



**Abbildung 20:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken Hemisphäre des Thalamus. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

### Graue Substanz des Gyrus postcentralis:

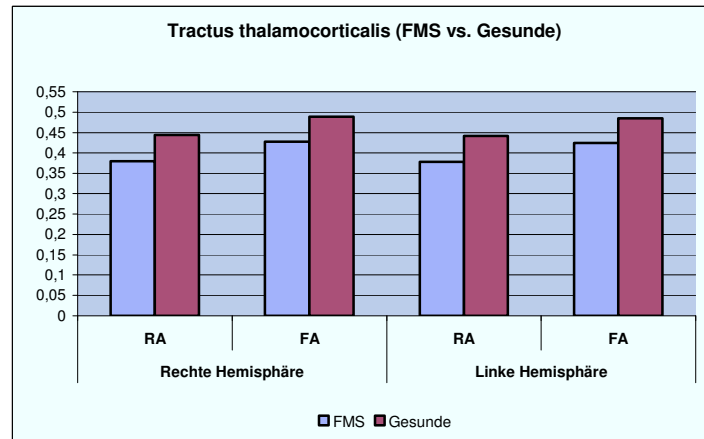
Sämtliche gemessenen Anisotropiewerte (RA-/ und FA-Werte der rechten und linken Hemisphäre) der grauen Substanz des Gyrus postcentralis der Patienten zeigten mit jeweils  $p < 0,0001$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs.



**Abbildung 21:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken Hemisphäre der grauen Substanz des Gyrus postcentralis. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

### Tractus thalamocorticalis (weiße Substanz des Gyrus postcentralis):

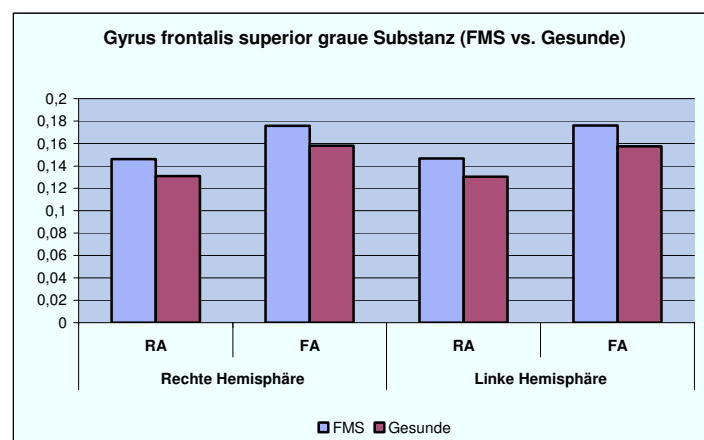
Sämtliche gemessenen Anisotropiewerte (RA-/ und FA-Werte der rechten und linken Hemisphäre) des Tractus thalamocorticalis der Patienten zeigten mit jeweils  $p < 0,0001$  **signifikant niedrigere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs.



**Abbildung 22:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte des rechten und linken Tractus thalamocorticalis. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

### Graue Substanz des Gyrus frontalis superior:

Sämtliche gemessenen Anisotropiewerte (RA-/ und FA-Werte der rechten und linken Hemisphäre) der grauen Substanz des Gyrus frontalis superior der Patienten zeigten mit jeweils  $p < 0,0001$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs.



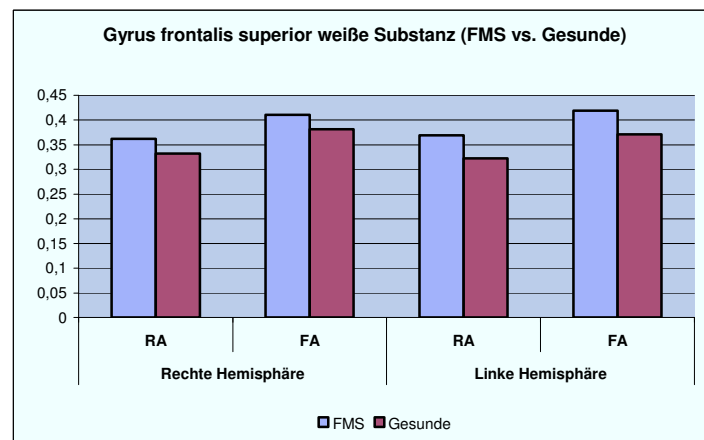
**Abbildung 23:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken grauen Substanz des Gyrus frontalis superior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

### Weißer Substanz des Gyrus frontalis superior:

Die RA-Werte der rechten weißen Substanz des Gyrus frontalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,0025$  **signifikant höhere** Werte als die der gesunden Probanden auf.

Die FA-Werte der rechten weißen Substanz des Gyrus frontalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,0026$  **signifikant höhere** Werte als die der gesunden Probanden auf.

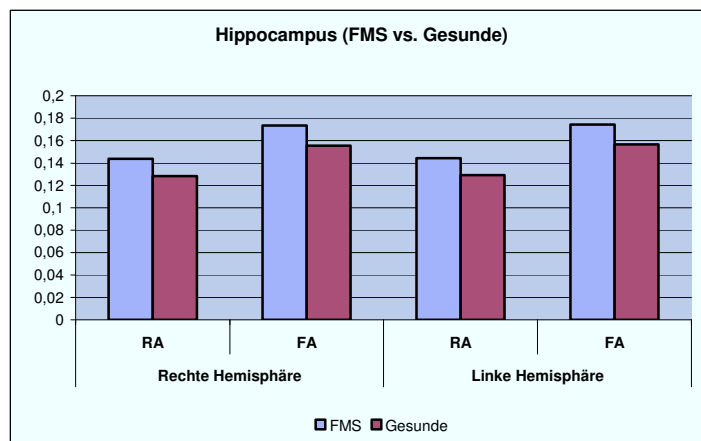
Die RA-/ und FA-Werte der linken weißen Substanz des Gyrus frontalis superior der Patienten wiesen jeweils mit  $p<0,0001$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs auf.



**Abbildung 24:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken weißen Substanz des Gyrus frontalis superior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

### Hippocampus:

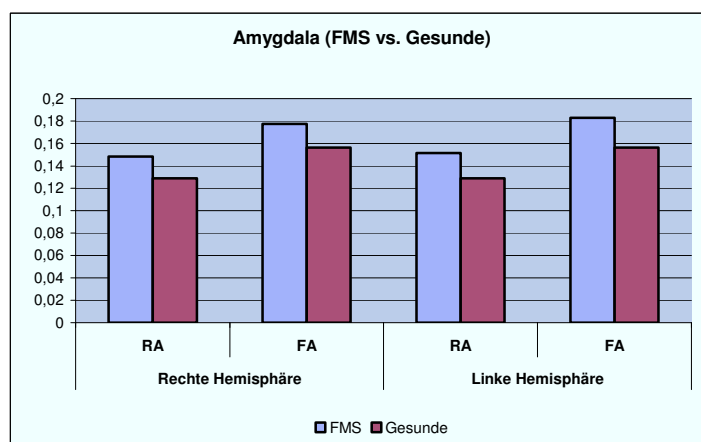
Sämtliche gemessenen Anisotropiewerte (RA-/ und FA-Werte der rechten und linken Hemisphäre) des Hippocampus der Patienten zeigten mit jeweils  $p < 0,0001$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs.



**Abbildung 25:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte des rechten und linken Hippocampus. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

### Amygdala:

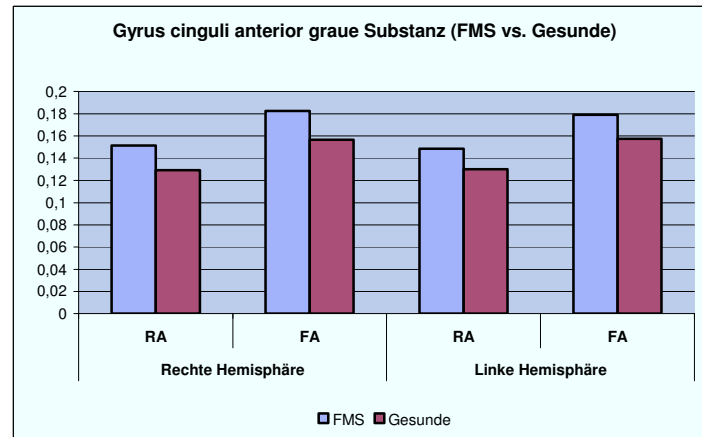
Sämtliche gemessenen Anisotropiewerte (RA-/ und FA-Werte der linken und rechten Hemisphäre) der Amygdala der Patienten zeigten mit jeweils  $p < 0,0001$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs.



**Abbildung 26:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken Amygdala. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

### Graue Substanz des Gyrus cinguli anterior:

Sämtliche gemessenen Anisotropiewerte (RA-/ und FA-Werte der rechten und linken Hemisphäre) der grauen Substanz des Gyrus cinguli anterior der Patienten zeigten mit jeweils  $p < 0,0001$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs.



**Abbildung 27:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken grauen Substanz des Gyrus cinguli anterior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

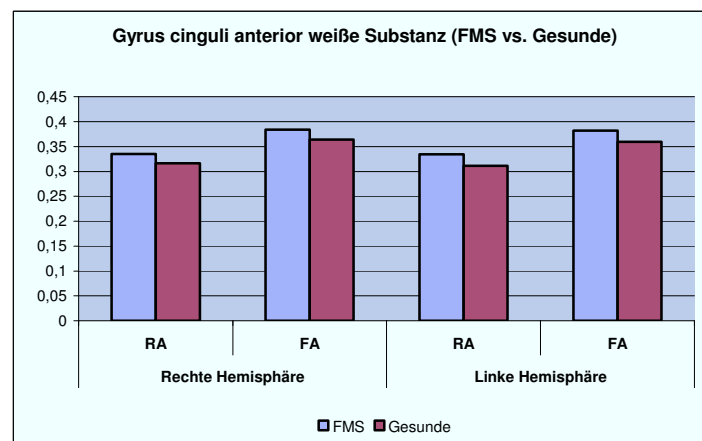
### Weißer Substanz des Gyrus cinguli anterior:

Die RA-Werte der rechten weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior der Patienten wiesen mit  $p=0,0193$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die FA-Werte der rechten weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior der Patienten wiesen mit  $p=0,0145$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die RA-Werte der linken weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior der Patienten wiesen mit  $p=0,0110$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die FA-Werte der linken weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior der Patienten wiesen mit  $p=0,0137$  **signifikant höhere** Werte als die des gesunden Vergleichskollektivs auf.



**Abbildung 28:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

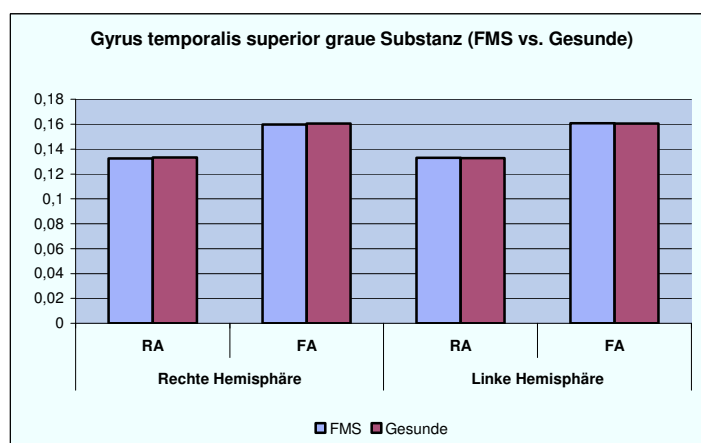
### Graue Substanz des Gyrus temporalis superior:

Die RA-Werte der rechten grauen Substanz des Gyrus temporalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,6617$  **keinen signifikanten Unterschied** im Vergleich zu denen des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die FA-Werte der rechten grauen Substanz des Gyrus temporalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,7897$  **keinen signifikanten Unterschied** im Vergleich zu denen des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die RA-Werte der linken grauen Substanz des Gyrus temporalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,8715$  **keinen signifikanten Unterschied** im Vergleich zu denen des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die FA-Werte der linken grauen Substanz des Gyrus temporalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,8830$  **keinen signifikanten Unterschied** im Vergleich zu denen des gesunden Vergleichskollektivs auf.



**Abbildung 29:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken grauen Substanz des Gyrus temporalis superior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.



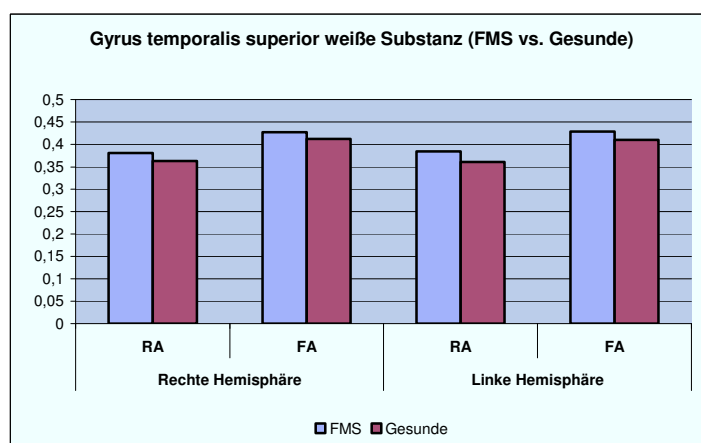
### Weißer Substanz des Gyrus temporalis superior:

Die RA-Werte der rechten weißen Substanz des Gyrus temporalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,1075$  **keinen signifikanten Unterschied** im Vergleich zu denen des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die FA-Werte der rechten weißen Substanz des Gyrus temporalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,1495$  **keinen signifikanten Unterschied** im Vergleich zu denen des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die RA-Werte der linken weißen Substanz des Gyrus temporalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,0702$  **keinen signifikanten Unterschied** im Vergleich zu denen des gesunden Vergleichskollektivs auf.

Die FA-Werte der linken weißen Substanz des Gyrus temporalis superior der Patienten wiesen mit  $p=0,1398$  **keinen signifikanten Unterschied** im Vergleich zu denen des gesunden Vergleichskollektivs auf.



**Abbildung 30:** Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken weißen Substanz des Gyrus temporalis superior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.

## 5 Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie konnten die Hypothese bestätigen, dass das FMS mit signifikanten Veränderungen der zerebralen Mikrostruktur in Hirnarealen einhergeht, die mit den Hautsymptomen des FMS wie chronischen, ausgedehnten Schmerzen, der Verarbeitung von peripherem und zentralem sensorischen Input, affektiven Störungen und Ermüdungserscheinungen in Zusammenhang stehen. Des Weiteren konnten wir keine Veränderungen im mikrostrukturellen Gewebe des primären auditorischen Kortex (Gyrus temporalis superior) feststellen, von dem bisher auch keine Funktion in der Verarbeitung von Stress oder Schmerz bekannt ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass in den Gehirnen der FMS-Patienten spezifische, mit deren Symptomatologie in Zusammenhang stehende, morphologische Veränderungen vorliegen.

Die Hauptbeschwerden der FMS-Patienten sind chronische, ausgedehnte Schmerzen und eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit (Wolfe, Smythe et al. 1990). Obwohl zur klinischen Diagnosestellung des FMS elf von den 18 Tender-Points druckschmerzhaft sein müssen, geht die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Druck beim FMS über diese 18 Punkte hinaus und bezieht den gesamten Körper des Patienten mit ein (Croft, Schollum et al. 1994; Gracely, Grant et al. 2003). Mehrere psycho-physikalische Studien haben gezeigt, dass FMS-Patienten Sinnesstimulationen (thermisch, elektrisch oder mechanisch) mit derselben Intensität (Empfindungsschwelle) wie die gesunden Kontrollpersonen empfinden. Jedoch liegt bei den FMS-Patienten der Punkt, ab dem die Stimuli als unangenehm oder schmerzhaft empfunden werden, die sog. Schmerzwahrnehmungsschwelle, deutlich niedriger (Gibson, Littlejohn et al. 1994; Kosek, Ekholm et al. 1996; Geisser, Casey et al. 2003). Eine Studie über fMRT bei FMS-Patienten hat gezeigt, dass die Verabreichung von leichtem Druck die gleichen subjektiven Schmerzempfindungen und Gehirnaktivitäten auslöst, die qualitativ und quantitativ der doppelten Druckverabreichung bei gesunden Personen entspricht (Gracely, Petzke et al. 2002). Diese Forschungsergebnisse von klinischen und anderen Studien über bildgebende Verfahren konnten durch viele Ergebnisse unserer Studie untermauert werden.

Im primären somatosensorischen Kortex (S1), als Teil des Gyrus postcentralis, welcher den Hauptteil der thalamocorticalen Projektionsfasern der sensorischen Inputfelder erhält, konnten bilaterale und signifikante Erhöhungen der FA- und RA-Werte nachgewiesen werden. Jedoch zeigten sich im Gegensatz dazu signifikant niedrigere FA- und RA-Werte in der rechten und linken Thalamusregion. Diese Ergebnisse stimmen zum Teil mit zwei kürzlich veröffentlichten Studien überein. In der ersten Studie zeigte sich mit Hilfe der DTI eine

Verringerung der FA-Werte des rechten Thalamus von Patienten mit dem FMS (Sundgren, Petrou et al. 2007). Die zweite Studie konnte mittels Voxel basierter Morphometrie (VBM) eine Verringerung der grauen Substanz im linken posterioren Thalamus bei FMS-Patienten nachweisen (Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007). Eine mögliche Erklärung für die Abweichungen dieser Ergebnisse von den Ergebnissen unserer Studie könnte die unterschiedliche Lokalisation der ROI innerhalb des Thalamus darstellen. Man nimmt an, dass die lateralen Strukturen des Thalamus, einschließlich des Nucleus ventralis posterolateralis, die Schmerzintensität feststellen, wohingegen die medialen Strukturen, einschließlich des Nucleus mediodorsalis, für die Verschlüsselung der emotionalen Aspekte des Schmerzes verantwortlich gemacht werden (Craig, Chen et al. 2000; Critchley, Wiens et al. 2004; Singer, Seymour et al. 2004; Brooks and Tracey 2005; Sundgren, Petrou et al. 2007). In unserer Studie wurden die ROI vorzugsweise in den posterioren Thalamusstrukturen (vorzugsweise in den lateralen und dorsal posterioren Nucleus und das Pulvinar) platziert, da diese nozizeptive, thermorezeptive und Druckempfindungen zum S1 projizieren. Die exakte Abgrenzung der posterioren Thalamusstrukturen gelang uns, indem wir anatomische Merkmale benutzten, die mit Hilfe der hoch auflösenden anatomischen 3D-Datensätze dargestellt werden konnten. Diese Grenzmarkierungen wurden bereits in früheren DTI-Studien erfolgreich verwendet (Ota, Obata et al. 2007). Ungeachtet der Platzierungen der ROI innerhalb des Thalamus sprechen die verringerten FA- und RA-Werte wahrscheinlich für funktionelle Veränderungen. Der Thalamus dient als ein entscheidendes Relais und Filter zwischen spinalen und corticalen Strukturen. Man könnte annehmen, dass Funktionsstörungen des Thalamus zu einem vermehrten Input von „ungefilterten“ sensorischen Informationen zum S1 führen. Dies könnte in letzterem wiederum zu einem Anstieg der FA und RA führen, was wahrscheinlich auf eine vermehrte Plastizität im Gewebe hindeuten würde. Denn in experimentellen Untersuchungen entdeckte man, dass aufgrund von transmembranen Ionenflüssen, begleitet von Wasserverschiebungen und Zellschwellung während neuronaler Aktivität, sich die Zusammensetzung des Extrazellulärspaces dergestalt verändert, dass auch die Anisotropie ansteigt (Sykova 2005). Deshalb könnten erhöhte Anisotropie-Werte in diesem Gebiet auf eine neuronale Hyperaktivität hinweisen. Das könnte auch dazu führen, dass bei körperlicher Aktivität somatosensorische Afferenzen verstärkt wahrgenommen werden und dadurch das Ausmaß der körperlichen Aktivität eingeschränkt wird, wie man es für gewöhnlich bei FMS-Patienten sieht (de Gier, Peters et al. 2003; Kop, Lyden et al. 2005).

Erhöhte FA- und RA-Werte konnten auch beidseitig in der weißen und grauen Substanz des Gyrus frontalis superior des Patientenkollektivs nachgewiesen werden. In Studien über fMRT

konnte gezeigt werden, dass der rechte Gyrus frontalis superior durch die affektiven Komponenten des Schmerzes aktiviert wird (Fulbright, Troche et al. 2001). Zusätzlich werden Teile des rechten Gyrus frontalis superior mit der emotionalen Selbstregulation (Beauregard, Levesque et al. 2001) und dem sogenannten „Pain Catastrophizing“ (Gracely, Geisser et al. 2004) beim FMS in Verbindung gebracht. Dabei ist „Pain Catastrophizing“ als das unerträgliche, schreckliche und entsetzliche Erleben von Schmerz definiert. Zusätzlich spielt es eine wichtige Rolle bei der Chronifizierung von Schmerz. Neben den ausgedehnten Schmerzen sind eine lähmende Müdigkeit und unerholsamer Schlaf die hervorstechenden Merkmale des FMS (Mease, Arnold et al. 2007). Damit zeigt sich eine beträchtliche Überlappung mit einer anderen weit verbreiteten stressassoziierten Störung, dem Chronic Fatigue Syndrom (CFS). Obwohl bildgebende Verfahren bisher selten zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen objektiven bildgebenden Daten von Gehirnen und subjektiven Berichten über Müdigkeit angewandt wurden, gibt es einige wenige Berichte, die Unterschiede in der Morphologie der Gehirne zwischen unter chronischer Müdigkeit leidenden Patienten und normalen Kontrollpersonen beschreiben (Okada, Tanaka et al. 2004; de Lange, Kalkman et al. 2005). In einer kürzlich veröffentlichten Studie, bei der Patienten mit dem CFS mit fMRT untersucht wurden, konnten signifikante Aktivitätssteigerungen im Gyrus cinguli und in Frontalhirn-Bereichen während einer ermüdenden kognitiven Aufgabenstellung nachgewiesen werden (Cook, O'Connor et al. 2007). So konnten auch in unserer Studie in der grauen und weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior und des Gyrus frontalis superior erhöhte FA- und RA-Werte nachgewiesen werden, was sich erneut durch die neuronale Hyperaktivität erklären lassen würde. Zusätzlich werden dem Lobus frontalis medialis, einschließlich des Gyrus frontalis superior und des Gyrus cinguli, die Wahrnehmung und Verarbeitung des eigenen Ichs mit der emotionalen Beurteilung zugeschrieben (Seitz, Nickel et al. 2006). Das könnte darauf hindeuten, dass Patienten mit morphologischen Veränderungen in diesen Hirnarealen körperlichen Veränderungen und Symptomen, einschließlich Müdigkeit und Schmerz, mehr Beachtung schenken und auf körperliche Symptome verstärkt emotional reagieren. Eine Tendenz, die üblicherweise bei Patienten mit dem FMS beobachtet wird (von Arnim 2002).

Patienten mit dem FMS zeigen unterschiedliche Ausprägungen der möglichen komorbiden Symptome Angst und Depression, welche von den psycho-sozialen Eigenschaften der Patienten abhängen (Thieme, Turk et al. 2004). Unser Patientenkollektiv zeigte bilaterale mikrostrukturelle Veränderungen in der Amygdala, ein entscheidendes Hirnareal für die Verarbeitung von Angst und Emotionen (Schulkin 2006). Eine jüngst veröffentlichte Studie

über Positronen Emissions Tomographie (PET) konnte eine Hypermetabolisierung im rechten Gyrus cinguli anterior von Trägern eines funktionsfähigen Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransporter (5-HTTLPR)-Gens (SLC6A4) nachweisen. Dieser Polymorphismus wird mit einer abnormen Ängstlichkeit und affektivem Unwohlsein bei Individuen in Verbindung gebracht, die das „S“-Allel tragen. Außerdem wurde nachgewiesen, dass er die Interaktion zwischen der Amygdala und dem Gyrus cinguli in gesunden Probanden entscheidend beeinflusst (Pezawas, Meyer-Lindenberg et al. 2005). 5-HTTLPR fungiert als ein klassischer prädispositionierender Faktor für affektive Störungen, indem er die funktionelle Reaktivität der menschlichen Amygdala im Zusammenhang mit stressigen Lebenserfahrungen beeinflusst (Hariri, Drabant et al. 2005). In mindestens zwei Studien konnte nachgewiesen werden, dass der 5-HTTLPR-Polymorphismus auch in Patienten mit dem FMS zu finden ist (Offenbaecher, Bondy et al. 1999; Cohen, Buskila et al. 2002). Obwohl wir unsere Patienten nicht in Hinsicht auf diesen Polymorphismus getestet haben, deutet unsere Studie darauf hin, dass extrem stressige Lebenserfahrungen bei gleichzeitigem Vorhandensein von genetisch bedingten Veränderungen in der 5-HT-Neurotransmission zu strukturellen Veränderungen in Gehirnarealen, die für die Regulation bei der Angst- und Stressantwort entscheidend sind, führen können. Die bedeutende Rolle von den morphologischen Veränderungen im Gyrus cinguli anterior bei stressassoziierten Störungen wurde jüngst in einer Studie über DTI-Anwendung bei Patienten mit PTSD beschrieben (Abe, Yamasue et al. 2006). Patienten mit PTSD hatten, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, signifikant höhere FA-Werte im rechten Gyrus cinguli anterior und die Ausprägung der PTSD-Symptome neigte sogar dazu, mit der Höhe der FA-Werte in diesem Hirnareal zu korrelieren. PTSD-Symptome als Komorbidität waren häufig in unserem Patientengut anzutreffen, was erneut auf eine beträchtliche Überlappung in der Symptomatologie bei den stressassoziierten Störungen schließen lässt (Roy-Byrne, Smith et al. 2004). Unsere Patienten hatten ebenso strukturelle Veränderungen in der Amygdala, was auf eine Hyperaktivität in dieser Region hindeutet, die ebenfalls bei Patienten mit PTSD nachgewiesen werden konnte (Gilboa, Shalev et al. 2004). fMRT-Studien bei PTSD konnten einen direkten Einfluss der Amygdala auf die frontomedialen Regionen nachweisen, insbesondere auf den Gyrus cinguli anterior (Gilboa, Shalev et al. 2004). PTSD wurde auch als eine Störung beschrieben, bei der insbesondere die Amygdala und der Hippocampus eine wichtige Rolle beim Verschlüsseln und Wiederabrufen von traumatischen Erinnerungen spielen (Rauch, Shin et al. 2006). Mikrostrukturelle Veränderungen in diesen beiden Hirnarealen wurden sowohl bei PTSD-Patienten (Gilbertson, Shenton et al. 2002; Karl, Schaefer et al. 2006) als auch in unserer

Studie gefunden. Der Thalamus ist eine weitere wichtige Struktur, für die eine Beteiligung in PTSD und FMS belegt ist. Während des Wiederaufarbeitens von traumatischen Ereignissen konnte eine Deaktivierung dieses Hirngebietes bei Patienten mit PTSD mittels fMRT aufgezeigt werden (Lanius, Williamson et al. 2001; Lanius, Williamson et al. 2003). Außerdem wurde das erstmalige Auftreten eines PTSD nach einem Thalamusinfarkt beschrieben (Duggal 2002). Dass der Thalamus beim FMS eine wichtige Rolle einnimmt, konnte bereits in zahlreichen anderen Studien über bildgebende Verfahren gezeigt werden. So konnten eine Abnahme der grauen Substanz im linken dorsalen Thalamus (Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007), eine Abnahme des regionalen zerebralen Blutflusses mittels SPECT (Mountz, Bradley et al. 1995; Kwiatek, Barnden et al. 2000) im rechten Thalamus und signifikant niedrigere FA-Werte im rechten Thalamus bei Messungen mittels DTI (Sundgren, Petrou et al. 2007) nachgewiesen werden. Bei unseren Patienten konnte die Abnahme der FA und RA in beiden Hemisphären gemessen werden, wobei der posteriore Thalamus die einzige Region neben dem Tractus thalamocorticalis mit einer signifikanten Reduktion der FA und RA war, wohingegen alle anderen ROI einen Anstieg der FA und RA zeigten.

Diese Erkenntnisse aus Studien über PTSD und FMS deuten auf eine strukturelle Reorganisierung des Gehirns hin. Möglicherweise durch einen anhaltenden nozizeptiven Input (Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007) oder dem schwerwiegenden Einwirken von Stress (Ichise, Vines et al. 2006; Stoeter, Bauermann et al. 2007).

Zusammenfassend muss man feststellen, dass sowohl in unserer Studie als auch von anderen Forschungsgruppen, welche die unterschiedlichsten Methoden der bildgebenden Gehirndarstellung an den verschiedensten stressassoziierten Störungen angewandt haben, vergleichbare strukturelle Veränderungen in zahlreichen Hirnarealen einschließlich des Thalamus, des Gyrus frontalis superior, des Gyrus cinguli anterior des Tractus thalamocorticalis, des Hippocampus und der Amygdala nachgewiesen werden konnten.

All diese Areale sind aktiv an der Schmerz- und Sinneswahrnehmung, Wahrnehmung des eigenen Ichs, das Bewusstsein über den eigenen Körper, die Koordination der eingehenden Sinneseindrücke mit Emotionen einschließlich der emotionalen Antwort auf Schmerz, die Regulation von Angst und Angstzuständen und das Verarbeiten und Wiederaufarbeiten von traumatischen Erinnerungen beteiligt. Obwohl bei unseren Untersuchungen im Vergleich zu anderen Studien Abweichungen bezüglich der genauen Platzierung der ROI bestehen, deuten unsere Forschungsergebnisse darauf hin, dass die komplexen Neuromatrizen von Stress und Schmerz in diesen Hirnarealen überlappen. Das könnte dazu beitragen, auf einer

mikrostrukturellen Ebene des Gehirns zu erklären, warum eine anhaltende Aktivierung des Stressregulations-Systems mit seinen komplexen, fein abgestimmten Wechselbeziehungen chronische Schmerzen entstehen lassen kann.

Einige Limitationen sollen allerdings nicht unerwähnt bleiben. Obwohl wir eine beachtliche Zahl an Probanden in unsere Studie eingeschlossen haben, hätte es aufgrund der Verschiedenartigkeit der Symptomausprägung beim FMS ein noch viel größeres Patientengut erfordert, um Analysen von Untergruppen des Patientenkollektivs (z.B. Patienten mit stark und weniger stark ausgeprägter Stresskomponente) erstellen zu können.

Ein anderer zu diskutierender Gesichtspunkt ist die gleichzeitige Einnahme von Schmerzmedikation. Obwohl wir Patienten, die Antidepressiva oder Antikonvulsiva zur Zeit der Studienuntersuchung eingenommen hatten, von der Studie ausgeschlossen haben, ist eine dauerhafte Abstinenz gegenüber Schmerzmitteln bei chronischen Schmerzpatienten nur schwer umsetzbar und ethisch nicht vertretbar. Deswegen können wir nicht ausschließen, dass einige der mikrostrukturellen Veränderungen, die man bei den FMS-Patienten festgestellt hat, durch die anhaltende Exposition gegenüber nicht-steroidalen Antirheumatika verursacht sind, auch wenn ein solcher Effekt in der Literatur nur wenig beschrieben ist. Des Weiteren führt chronischer Schmerz selbst zu einer bewegungsarmen Lebensweise und die Veränderungen der Gehirnmorphologie könnte durch das Fehlen der körperlichen Aktivität verursacht sein (Carmelli, Swan et al. 1999). Darüber hinaus sind die neurobiologischen Grundlagen und funktionellen Konsequenzen der unterschiedlichen Anisotropiewerte zwischen den FMS-Patienten und den gesunden Kontrollprobanden alles andere als klar. Wir haben zahlreiche Hirnareale mit erhöhter FA und RA in der weißen und grauen Substanz entdeckt, was darauf hindeuten könnte, dass die Veränderungen in der Zytoarchitektur durch persistierende funktionelle Aktivierung bedingt sind. In experimentellen Untersuchungen zeigte sich, dass funktionelle neuronale Aktivierung einen transmembranösen Ionenfluss verursacht, begleitet von intra-/ und extrazellulären Wasserverschiebungen sowie Zellschwellung. Das führt zu Veränderungen im Gliavolumen und dynamischen Schwankungen des extrazellulären Volumens. Man hat herausgefunden, dass diese Veränderungen einen Anstieg der Anisotropie und eine begleitende Verringerung des ADC bewirken (Sykova 2005). In anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei Ratten, die unter dem längerfristigen Einfluss von Stress stehen, die Verzweigung der Dendriten in Neuronen des Hippocampus abnehmen (Magarinos and McEwen 1995). Das kann zu einem Anstieg des ADC und zu einer Verringerung der Anisotropie führen.

Die beobachteten Veränderungen in der Mikrostruktur des Gehirns könnten durch den Zustand des chronischen Schmerzes an sich bedingt sein oder das Ergebnis von anhaltendem und schlecht kontrolliertem nozizeptiven Input sein. Sie könnten aber auch durch ein früher (z.B. in der Kindheit) durchgemachtes massives Stresserlebnis verursacht sein und somit der Entwicklung des chronischen Schmerzes vorausgehen.

Unbeachtet der Ursache und exakten neurobiologischen Konsequenz der beobachteten Veränderungen in der Gehirnmorphologie liefert die DTI Beweise für Veränderungen im Mikrokreislauf des Gehirns und könnte folglich als eine neuartige diagnostische Möglichkeit für das FMS und wahrscheinlich andere funktionell bedingte somatische Syndrome dienen. Das könnte auch dazu beitragen, die ewige Debatte bezüglich der Legitimation des FMS zu lösen (Bohr 1995; Hadler 1996; Hadler 1997).



## 6 Zusammenfassung

Das FMS ist ein chronisches Schmerzsyndrom, das durch eine Kombination von Symptomen wie chronische ausgedehnte Schmerzen, Gedächtnisstörungen, vermehrte Ängstlichkeit und Müdigkeit charakterisiert ist. Obwohl die Ursache des FMS lange Zeit muskuloskelettal und teilweise sogar rein psychisch bedingt gesehen wurde, gibt es in Studien über funktionelle Bildgebung von menschlichen Gehirnen zunehmende Hinweise darauf, dass das FMS mit Funktionsveränderungen des ZNS, einschließlich der Schmerz- und Sinnesverarbeitung sowie der Verarbeitung von Stress assoziiert ist. So zeigten sich beim FMS, und auch anderen stressassoziierten Erkrankungen und chronischen Schmerzsyndromen, mikrostrukturelle Veränderungen in jenen Hirnstrukturen, welche z.B. in die Verarbeitung von Schmerzen und sensorischem Input, der Stress-Antwort, Verarbeitung emotionaler Reaktionen und der Selbstwahrnehmung sowie des Gedächtnisses verwickelt sind. Durch die DTI, eine Weiterentwicklung der MRT, ist die Erforschung solcher feinmorphologischer Auffälligkeiten neuronaler Netzwerke möglich geworden. In dieser Studie wurden dazu 30 gesunde weibliche Probanden und 31 weibliche FMS-Patienten mittels DTI untersucht. Dabei wurde die Anisotropie in mehreren ausgewählten Hirnregionen, welche in die Verarbeitung von Schmerzen und Stress involviert sind, jeweils beider Kollektive gemessen und gegeneinander auf signifikante Unterschiede getestet. Wir haben dabei angenommen, dass erhöhte Anisotropiewerte eine durch Plastizität ausgelöste erhöhte Komplexität des mikrostrukturellen Hirngewebes bedeuten. Die DTI konnte eindruckliche Veränderungen in der Morphologie des Gehirns von FMS-Patienten nachweisen. Niedrigere Anisotropiewerte zeigten sich bilateral im Thalamus und dem Tractus thalamocorticalis. Erhöhte Anisotropiewerte waren hingegen jeweils bilateral in der grauen Substanz des Gyrus postcentralis, in der grauen und weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior, in der grauen und weißen Substanz des Gyrus frontalis superior sowie im Hippocampus und der Amygdala auffällig. Im Hemisphärenvergleich waren in den untersuchten Hirnregionen keine signifikanten Unterschiede feststellbar. In der grauen und weißen Substanz des Gyrus temporalis superior, eine Hirnstruktur, welche nicht in die Verarbeitung von Stress oder Schmerzen involviert ist, waren keine Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven nachweisbar. Die DTI ermöglicht eine Visualisierung mikrostruktureller Veränderungen neuronaler Netzwerke, die die sensorisch-diskriminative und affektiv-motivationelle Komponente des Schmerzes sowie Angst und Stress-Antwort regulieren. Dadurch scheint die DTI eine geeignete Methode zu sein, beim FMS und wahrscheinlich auch bei anderen

chronischen Schmerzsyndromen und stressassoziierten Erkrankungen, zerebrale Veränderungen aufzuzeigen und könnte dadurch zukünftig eine objektivierbare Diagnostik darstellen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abe, O., H. Yamasue, et al. (2006). "Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress disorder due to terrorism." *Psychiatry Res* **146**(3): 231-42.
- Agartz, I., J. L. Andersson, et al. (2001). "Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study." *Neuroreport* **12**(10): 2251-4.
- Apkarian, A. V., M. C. Bushnell, et al. (2005). "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." *Eur J Pain* **9**(4): 463-84.
- Ardekani, B. A., J. Nierenberg, et al. (2003). "MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia." *Neuroreport* **14**(16): 2025-9.
- Basser, P. J. (1995). "Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images." *NMR Biomed* **8**(7-8): 333-44.
- Basser, P. J. and D. K. Jones (2002). "Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review." *NMR Biomed* **15**(7-8): 456-67.
- Basser, P. J., J. Mattiello, et al. (1994). "Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo." *J Magn Reson B* **103**(3): 247-54.
- Basser, P. J., J. Mattiello, et al. (1994). "MR diffusion tensor spectroscopy and imaging." *Biophys J* **66**(1): 259-67.
- Basser, P. J. and C. Pierpaoli (1996). "Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI." *J Magn Reson B* **111**(3): 209-19.
- Basser, P. J. and C. Pierpaoli (1998). "A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images." *Magn Reson Med* **39**(6): 928-34.
- Beaulieu, C. (2002). "The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review." *NMR Biomed* **15**(7-8): 435-55.
- Beaulieu, C. and P. S. Allen (1994). "Determinants of anisotropic water diffusion in nerves." *Magn Reson Med* **31**(4): 394-400.
- Beauregard, M., J. Levesque, et al. (2001). "Neural correlates of conscious self-regulation of emotion." *J Neurosci* **21**(18): RC165.
- Bennett, R. M. (1996). "Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients." *Rheum Dis Clin North Am* **22**(2): 351-67.
- Berman, B. M. and J. P. Swyers (1997). "Establishing a research agenda for investigating alternative medical interventions for chronic pain." *Prim Care* **24**(4): 743-58.
- Biasi, G., S. Manca, et al. (1998). "Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo." *Int J Clin Pharmacol Res* **18**(1): 13-9.
- Bohr, T. W. (1995). "Fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome. Do they exist?" *Neurol Clin* **13**(2): 365-84.
- Botteron, K. N., M. E. Raichle, et al. (2002). "Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression." *Biol Psychiatry* **51**(4): 342-4.
- Brewin, C. R. (2001). "A cognitive neuroscience account of posttraumatic stress disorder and its treatment." *Behav Res Ther* **39**(4): 373-93.
- Brooks, J. and I. Tracey (2005). "From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways." *J Anat* **207**(1): 19-33.
- Brown, L., Bursten (2006). "Chemie: Die zentrale Wissenschaft".
- Bruckle, W., J. Lautenschlager, et al. (1991). "[The course and topography of pain in generalized tendomyopathies]." *Z Rheumatol* **50 Suppl 1**: 19-28.
- Bush, G., P. Luu, et al. (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." *Trends Cogn Sci* **4**(6): 215-222.
- Carmelli, D., G. E. Swan, et al. (1999). "Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins." *Neurology* **52**(6): 1119-24.

- Carr, H., Purcell EM. (1954). "Effects of Diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments." Phys Rev.(94): 630-639.
- Coghill, R. C., C. N. Sang, et al. (1999). "Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism." J Neurophysiol **82**(4): 1934-43.
- Cohen, H., D. Buskila, et al. (2002). "Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits." Arthritis Rheum **46**(3): 845-7.
- Cook, D. B., P. J. O'Connor, et al. (2007). "Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls." Neuroimage **36**(1): 108-22.
- Craig, A. D., K. Chen, et al. (2000). "Thermosensory activation of insular cortex." Nat Neurosci **3**(2): 184-90.
- Critchley, H. D., S. Wiens, et al. (2004). "Neural systems supporting interoceptive awareness." Nat Neurosci **7**(2): 189-95.
- Croft, P., J. Schollum, et al. (1994). "Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia." Bmj **309**(6956): 696-9.
- Davis, M. (1992). "The role of the amygdala in fear and anxiety." Annu Rev Neurosci **15**: 353-75.
- de Gier, M., M. L. Peters, et al. (2003). "Fear of pain, physical performance, and attentional processes in patients with fibromyalgia." Pain **104**(1-2): 121-30.
- de Lange, F. P., J. S. Kalkman, et al. (2005). "Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome." Neuroimage **26**(3): 777-81.
- Desmeules, J. A., C. Cedraschi, et al. (2003). "Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia." Arthritis Rheum **48**(5): 1420-9.
- Dudel, J. M., R., Schmidt, R.F. (2005). "Neurowissenschaft. Vom Molekül zur Kognition." Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- Duggal, H. S. (2002). "New-onset PTSD after thalamic infarct." Am J Psychiatry **159**(12): 2113-4.
- Duus, P. (1995). "Neurologisch-topische Diagnostik.1995; ." 6. Auflage. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York.
- Eichenbaum, H., T. Otto, et al. (1992). "The hippocampus--what does it do?" Behav Neural Biol **57**(1): 2-36.
- Einstein, A. (1905). "Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen." Annals of Physics(322): 549-560.
- Ernberg, M., U. Voog, et al. (2000). "Plasma and serum serotonin levels and their relationship to orofacial pain and anxiety in fibromyalgia." J Orofac Pain **14**(1): 37-46.
- Filippi, M., M. Cercignani, et al. (2001). "Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis." Neurology **56**(3): 304-11.
- Förstl et al., H., Roth (2006). "Neurobiologie psychischer Störungen." Springer.
- Fulbright, R. K., C. J. Troche, et al. (2001). "Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain." AJR Am J Roentgenol **177**(5): 1205-10.
- Gehring, W. J. and R. T. Knight (2000). "Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring." Nat Neurosci **3**(5): 516-20.
- Geisser, M. E., K. L. Casey, et al. (2003). "Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing." Pain **102**(3): 243-50.
- Gibson, S. J., G. O. Littlejohn, et al. (1994). "Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome." Pain **58**(2): 185-93.

- Gilbertson, M. W., M. E. Shenton, et al. (2002). "Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma." Nat Neurosci **5**(11): 1242-7.
- Gilboa, A., A. Y. Shalev, et al. (2004). "Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder." Biol Psychiatry **55**(3): 263-72.
- Goldenberg, D. L. (1994). "Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome." Curr Opin Rheumatol **6**(2): 223-33.
- Goldenberg, D. L., D. T. Felson, et al. (1986). "A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia." Arthritis Rheum **29**(11): 1371-7.
- Gowans, S. E., A. deHueck, et al. (2001). "Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia." Arthritis Rheum **45**(6): 519-29.
- Gracely, R. H., M. E. Geisser, et al. (2004). "Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia." Brain **127**(Pt 4): 835-43.
- Gracely, R. H., M. A. Grant, et al. (2003). "Evoked pain measures in fibromyalgia." Best Pract Res Clin Rheumatol **17**(4): 593-609.
- Gracely, R. H., F. Petzke, et al. (2002). "Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia." Arthritis Rheum **46**(5): 1333-43.
- Grahame-Smith, D. G. (1992). "Serotonin in affective disorders." Int Clin Psychopharmacol **6 Suppl 4**: 5-13.
- Groenewegen, H. J. and H. B. Uylings (2000). "The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information." Prog Brain Res **126**: 3-28.
- Gulani, V., A. G. Webb, et al. (2001). "Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords." Magn Reson Med **45**(2): 191-5.
- Guo, A. C., V. L. Jewells, et al. (2001). "Analysis of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging." AJNR Am J Neuroradiol **22**(10): 1893-900.
- Gupta, A. and A. J. Silman (2004). "Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link." Arthritis Res Ther **6**(3): 98-106.
- Hadjipavlou, G., P. Duncley, et al. (2006). "Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls." Pain **123**(1-2): 169-78.
- Hadler, N. M. (1996). "If you have to prove you are ill, you can't get well. The object lesson of fibromyalgia." Spine **21**(20): 2397-400.
- Hadler, N. M. (1997). "Fibromyalgia: La Maladie est Morte. Vive le Malade!" J Rheumatol **24**(7): 1250-1; discussion 1252.
- Hahn (1950). "Spin echoes." Phys Rev.(80): 580-593.
- Hanyu, H., T. Asano, et al. (1999). "Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the corpus callosum in Alzheimer's disease." J Neurol Sci **167**(1): 37-44.
- Hariri, A. R., E. M. Drabant, et al. (2005). "A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala." Arch Gen Psychiatry **62**(2): 146-52.
- Henningsen, P., S. Zipfel, et al. (2007). "Management of functional somatic syndromes." Lancet **369**(9565): 946-55.
- Herman, J. P. and W. E. Cullinan (1997). "Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis." Trends Neurosci **20**(2): 78-84.
- Herpfer, I. and K. Lieb (2003). "Substance P and Substance P receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of affective disorders." World J Biol Psychiatry **4**(2): 56-63.
- Horsfield, M. A. and D. K. Jones (2002). "Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review." NMR Biomed **15**(7-8): 570-7.

- Hrycaj, P., T. Stratz, et al. (1996). "Pathogenetic aspects of responsiveness to ondansetron (5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist) in patients with primary fibromyalgia syndrome--a preliminary study." J Rheumatol **23**(8): 1418-23.
- Ichise, M., D. C. Vines, et al. (2006). "Effects of early life stress on [11C]DASB positron emission tomography imaging of serotonin transporters in adolescent peer- and mother-reared rhesus monkeys." J Neurosci **26**(17): 4638-43.
- Jacobson, L. and R. Sapolsky (1991). "The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis." Endocr Rev **12**(2): 118-34.
- Jaeschke, R., J. Adachi, et al. (1991). "Clinical usefulness of amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials." J Rheumatol **18**(3): 447-51.
- Jensen, T. S., H. Gottrup, et al. (2001). "Has basic research contributed to chronic pain treatment?" Acta Anaesthesiol Scand **45**(9): 1128-35.
- Jones, A. K., W. D. Brown, et al. (1991). "Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography." Proc Biol Sci **244**(1309): 39-44.
- Kandel, S. J. H., Jessell T. M. , (2000). "Principles of Neural Science." McGraw-Hill Medical 4 edition.
- Karl, A., M. Schaefer, et al. (2006). "A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD." Neurosci Biobehav Rev **30**(7): 1004-31.
- Kop, W. J., A. Lyden, et al. (2005). "Ambulatory monitoring of physical activity and symptoms in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome." Arthritis Rheum **52**(1): 296-303.
- Kosek, E., J. Ekholm, et al. (1996). "Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms." Pain **68**(2-3): 375-83.
- Krsnich-Shriwise, S. (1997). "Fibromyalgia syndrome: an overview." Phys Ther **77**(1): 68-75.
- Kubicki, M., C. F. Westin, et al. (2002). "Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders." Harv Rev Psychiatry **10**(6): 324-36.
- Kuchinad, A., P. Schweinhardt, et al. (2007). "Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?" J Neurosci **27**(15): 4004-7.
- Kwiatk, R., L. Barnden, et al. (2000). "Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami." Arthritis Rheum **43**(12): 2823-33.
- LaBar, K. S., J. C. Gatenby, et al. (1998). "Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study." Neuron **20**(5): 937-45.
- Lanius, R. A., P. C. Williamson, et al. (2001). "Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation." Am J Psychiatry **158**(11): 1920-2.
- Lanius, R. A., P. C. Williamson, et al. (2003). "Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation." Biol Psychiatry **53**(3): 204-10.
- Larsson, H. B., C. Thomsen, et al. (1992). "In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis." Magn Reson Imaging **10**(1): 7-12.
- Lautenbacher, S., G. B. Rollman, et al. (1994). "Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia." Pain **59**(1): 45-53.
- Lautenschlager, J. (2000). "Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome." Scand J Rheumatol Suppl **113**: 32-6.
- Le Bihan , B. E., Lallemand D., Grenier P., Cabanis E., Laval-Jeantet M. (1986). "MR imaging in intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders." Radiology **162**(2): 401-407.
- Le Bihan, D., E. Breton, et al. (1986). "MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders." Radiology **161**(2): 401-7.

- Le Bihan, D., J. F. Mangin, et al. (2001). "Diffusion tensor imaging: concepts and applications." J Magn Reson Imaging **13**(4): 534-46.
- LeDoux, J. E. (2000). "Emotion circuits in the brain." Annu Rev Neurosci **23**: 155-84.
- Legangneux, E., J. J. Mora, et al. (2001). "Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome." Rheumatology (Oxford) **40**(3): 290-6.
- Magarinos, A. M. and B. S. McEwen (1995). "Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors." Neuroscience **69**(1): 89-98.
- Magarinos, A. M., J. M. Verdugo, et al. (1997). "Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(25): 14002-8.
- Masi, A. T. and M. B. Yunus (1986). "Concepts of illness in populations as applied to fibromyalgia syndromes." Am J Med **81**(3A): 19-25.
- McCain, G. A. (1996). "A cost-effective approach to the diagnosis and treatment of fibromyalgia." Rheum Dis Clin North Am **22**(2): 323-49.
- McEwen, B. S. and S. Chattarji (2004). "Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine." Eur Neuropsychopharmacol **14 Suppl 5**: S497-502.
- McEwen, B. S. and A. M. Magarinos (2001). "Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders." Hum Psychopharmacol **16**(S1): S7-S19.
- McLean, S. A., D. A. Williams, et al. (2005). "Fibromyalgia after motor vehicle collision: evidence and implications." Traffic Inj Prev **6**(2): 97-104.
- Mease, P., L. M. Arnold, et al. (2007). "Fibromyalgia syndrome." J Rheumatol **34**(6): 1415-25.
- Mega, M. S., J. L. Cummings, et al. (1997). "The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **9**(3): 315-30.
- Melhem, E. R., S. Mori, et al. (2002). "Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography." AJR Am J Roentgenol **178**(1): 3-16.
- Moseley, M. E., Y. Cohen, et al. (1990). "Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system." Radiology **176**(2): 439-45.
- Moseley, M. E., Y. Cohen, et al. (1990). "Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy." Magn Reson Med **14**(2): 330-46.
- Moseley, M. E., M. F. Wendland, et al. (1991). "Magnetic resonance imaging of diffusion and perfusion." Top Magn Reson Imaging **3**(3): 50-67.
- Mountz, J. M., L. A. Bradley, et al. (1995). "Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels." Arthritis Rheum **38**(7): 926-38.
- Muller, W. and J. Lautenschlager (1990). "[Generalized tendomyopathy. I: Clinical aspects, follow-up and differential diagnosis]." Z Rheumatol **49**(1): 11-21.
- Offenbacher, M., M. Schwarz, et al. (2001). "[Fewer problems with fibromyalgia patients. Prescriptions in therapy frustration]." MMW Fortschr Med **143**(48): 43-6.
- Offenbacher, M. and G. Stucki (2000). "Physical therapy in the treatment of fibromyalgia." Scand J Rheumatol Suppl **113**: 78-85.
- Offenbacher, M., B. Bondy, et al. (1999). "Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region." Arthritis Rheum **42**(11): 2482-8.
- Okada, T., M. Tanaka, et al. (2004). "Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome." BMC Neurol **4**(1): 14.

- Okifuji, A. and D. C. Turk (2002). "Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome." *Appl Psychophysiol Biofeedback* **27**(2): 129-41.
- Ota, M., T. Obata, et al. (2007). "Laterality and aging of thalamic subregions measured by diffusion tensor imaging." *Neuroreport* **18**(10): 1071-5.
- Patkar, A. A., L. Bilal, et al. (2003). "Management of fibromyalgia." *Curr Psychiatry Rep* **5**(3): 218-24.
- Pezawas, L., A. Meyer-Lindenberg, et al. (2005). "5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression." *Nat Neurosci* **8**(6): 828-34.
- Pierpaoli, C., P. Jezzard, et al. (1996). "Diffusion tensor MR imaging of the human brain." *Radiology* **201**(3): 637-48.
- Pillemer, S. R., L. A. Bradley, et al. (1997). "The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia." *Arthritis Rheum* **40**(11): 1928-39.
- Price, D. D. (2000). "Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain." *Science* **288**(5472): 1769-72.
- Radley, J. J. and J. H. Morrison (2005). "Repeated stress and structural plasticity in the brain." *Ageing Res Rev* **4**(2): 271-87.
- Rauch, S. L., L. M. Shin, et al. (2006). "Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future." *Biol Psychiatry* **60**(4): 376-82.
- Reiser, M., Semmler W (2002). "Magnetresonanztomographie." (Springer, Berlin, Heidelberg, New York).
- Robinson, R. L., H. G. Birnbaum, et al. (2003). "Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims." *J Rheumatol* **30**(6): 1318-25.
- Roy-Byrne, P., W. R. Smith, et al. (2004). "Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and chronic fatigue." *Psychol Med* **34**(2): 363-8.
- Russell, I. J. (1987). "Fibromyalgia Syndrome. Diagnosis, Pathogenesis, and Management." *Phys Med Rehabil Clin N Am*:(8(1)): 213-26.
- Russell, I. J. (1998). "Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia." *Z Rheumatol* **57 Suppl 2**: 63-6.
- Russell, I. J., M. D. Orr, et al. (1994). "Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome." *Arthritis Rheum* **37**(11): 1593-601.
- Russell, I. J., H. Vaeroy, et al. (1992). "Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* **35**(5): 550-6.
- Sapolsky, R. M., L. C. Krey, et al. (1986). "The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis." *Endocr Rev* **7**(3): 284-301.
- Sawamoto, N., M. Honda, et al. (2000). "Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study." *J Neurosci* **20**(19): 7438-45.
- Schmidt-Wilcke, T., E. Leinisch, et al. (2006). "Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients." *Pain* **125**(1-2): 89-97.
- Schmidt-Wilcke, T., E. Leinisch, et al. (2005). "Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache." *Neurology* **65**(9): 1483-6.
- Schmidt-Wilcke, T., R. Luerding, et al. (2007). "Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study." *Pain* **132 Suppl 1**: S109-16.
- Schulkin, J. (2006). "Angst and the amygdala." *Dialogues Clin Neurosci* **8**(4): 407-16.



- Seitz, R. J., J. Nickel, et al. (2006). "Functional modularity of the medial prefrontal cortex: involvement in human empathy." *Neuropsychology* **20**(6): 743-51.
- Shin, L. M., P. J. Whalen, et al. (2001). "An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder." *Biol Psychiatry* **50**(12): 932-42.
- Singer, T., B. Seymour, et al. (2004). "Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain." *Science* **303**(5661): 1157-62.
- Spencer, S. J., K. M. Buller, et al. (2005). "Medial prefrontal cortex control of the paraventricular hypothalamic nucleus response to psychological stress: possible role of the bed nucleus of the stria terminalis." *J Comp Neurol* **481**(4): 363-76.
- Stahl, R., O. Dietrich, et al. (2003). "[Assessment of axonal degeneration on Alzheimer's disease with diffusion tensor MRI]." *Radiologe* **43**(7): 566-75.
- Stehling, M. K., R. Turner, et al. (1991). "Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second." *Science* **254**(5028): 43-50.
- Stein, M. B., C. Koverola, et al. (1997). "Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse." *Psychol Med* **27**(4): 951-9.
- Stoeter, P., T. Bauermann, et al. (2007). "Cerebral activation in patients with somatoform pain disorder exposed to pain and stress: an fMRI study." *Neuroimage* **36**(2): 418-30.
- Stratz, T., L. Farber, et al. (2001). "Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration." *Drugs Exp Clin Res* **27**(3): 113-8.
- Stratz, T., W. Samborski, et al. (1993). "[Serotonin concentration in serum of patients with generalized tendomyopathy (fibromyalgia) and chronic polyarthritis]." *Med Klin (Munich)* **88**(8): 458-62.
- Sundgren, P. C., M. Petrou, et al. (2007). "Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging in fibromyalgia patients: a prospective study of whole brain diffusivity, apparent diffusion coefficient, and fraction anisotropy in different regions of the brain and correlation with symptom severity." *Acad Radiol* **14**(7): 839-46.
- Sykova, E. (2004). "Diffusion properties of the brain in health and disease." *Neurochem Int* **45**(4): 453-66.
- Sykova, E. (2005). "Glia and volume transmission during physiological and pathological states." *J Neural Transm* **112**(1): 137-47.
- Sykova, E., T. Mazel, et al. (1998). "Diffusion constraints and neuron-glia interaction during aging." *Exp Gerontol* **33**(7-8): 837-51.
- Taylor, W. D., E. Hsu, et al. (2004). "Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research." *Biol Psychiatry* **55**(3): 201-7.
- Thieme, K., D. C. Turk, et al. (2004). "Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables." *Psychosom Med* **66**(6): 837-44.
- Thomsen, C., O. Henriksen, et al. (1987). "In vivo measurement of water self diffusion in the human brain by magnetic resonance imaging." *Acta Radiol* **28**(3): 353-61.
- Tian, X. P., X. F. Zeng, et al. (2006). "Fibromyalgia after severe acute respiratory syndrome: a case report." *Chin Med J (Engl)* **119**(10): 875-7.
- Tracey, I. (2005). "Nociceptive processing in the human brain." *Curr Opin Neurobiol* **15**(4): 478-87.
- Trede, R. D., D. R. Kenshalo, et al. (1999). "The cortical representation of pain." *Pain* **79**(2-3): 105-11.
- Trepel (1999). "Neuroanatomie. Struktur und Funktion." *Urban und Fischer*(2. Auflage).
- Vaeroy, H., R. Helle, et al. (1988). "Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis." *Pain* **32**(1): 21-6.
- Van Houdenhove, B. and U. T. Egle (2004). "Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together." *Psychother Psychosom* **73**(5): 267-75.

- Villareal, G., D. A. Hamilton, et al. (2002). "Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder." Biol Psychiatry **52**(2): 119-25.
- von Arnim, A. (2002). "Fibromyalgie-Syndrom - körperlicher Ausdruck einer psychischen Störung?" 37.
- Kongress der Ärztekammer Nordwürttemberg, Stuttgart, 1.-3. Februar 2002. Ref Type: Report.
- Vyas, A., R. Mitra, et al. (2002). "Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons." J Neurosci **22**(15): 6810-8.
- Warach, S., D. Chien, et al. (1992). "Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke." Neurology **42**(9): 1717-23.
- Weiss, M. W. H. R. (2007). "Zentralnervöse nozizeptive Verarbeitung: Netzwerke, Schmerz und Reorganisation." (45): 38-44.
- White, K. P., M. Speechley, et al. (1995). "Fibromyalgia in rheumatology practice: a survey of Canadian rheumatologists." J Rheumatol **22**(4): 722-6.
- Wigers, S. H., T. C. Stiles, et al. (1996). "Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study." Scand J Rheumatol **25**(2): 77-86.
- Williams, D. A. and R. H. Gracely (2006). "Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia." Arthritis Res Ther **8**(6): 224.
- Wolfe, F. (1989). "Fibromyalgia: the clinical syndrome." Rheum Dis Clin North Am **15**(1): 1-18.
- Wolfe, F., H. A. Smythe, et al. (1990). "The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee." Arthritis Rheum **33**(2): 160-72.
- Yunus, M. B., A. T. Masi, et al. (1989). "Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial." J Rheumatol **16**(4): 527-32.

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Präzessionsbewegung eines Atomkerns um ein äußeres Magnetfeld $B_0$ .....	5
Abbildung 2: Darstellung des Magnetisierungsvektors $M$ eines angeregten Kernspinsystems. Dieser wird durch den Summenvektor der Longitudinalmagnetisierung ( $M_z$ ) und der Quermagnetisierung ( $M_{xy}$ ) gebildet. Das angelegte externe Magnetfeld $B_0$ (hier nicht eingezeichnet) läuft parallel zur Z-Achse. ....	5
Abbildung 3: Beide Abbildungen zeigen die zufällige Bewegung eines einzelnen Wassermoleküls aufgrund von Diffusion. Links ist isotrope Diffusion dargestellt (z.B. im Liquor cerebrosppinalis eines Hirnventrikels). Rechts wird das Molekül durch vertikale Begrenzungen in seiner Diffusion eingeschränkt, es liegt anisotrope Diffusion vor (z.B. in Nervenfasern der weißen Hirnsubstanz). Die Diffusion ist in der Y-Richtung größer als in der X-Richtung (Beaulieu 2002). ....	9
Abbildung 4: links: anisotrope Diffusion, dargestellt als Ellipsoid im dreidimensionalen Raum $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ ; rechts: isotrope Diffusion, dargestellt als Kugel $\lambda_1 \sim \lambda_2 \sim \lambda_3$ (Melhem, Mori et al. 2002).....	13
Abbildung 5: Lokalisation der „Tender Points“ .....	19
Abbildung 6: Regions of interest (ROI) im Thalamus in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen. ....	38
Abbildung 7: Regions of interest (ROI) im Gyrus postcentralis (graue Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen. ....	39
Abbildung 8: Regions of interest (ROI) im Tractus thalamocorticalis des Gyrus postcentralis (weiße Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen.....	39
Abbildung 9: Regions of interest (ROI) im Gyrus frontalis superior (graue Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen. ....	40
Abbildung 10: Regions of interest (ROI) im Gyrus frontalis superior (weiße Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen. ....	40
Abbildung 11: Regions of interest (ROI) im Hippocampus in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen. ....	41
Abbildung 12: Regions of interest (ROI) in der Amygdala in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen. ....	41
Abbildung 13: Regions of interest (ROI) im Gyrus cinguli anterior (graue Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen. ....	42
Abbildung 14: Regions of interest (ROI) im Gyrus cinguli anterior (weiße Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen. ....	42

Abbildung 15: Regions of interest (ROI) im Gyrus temporalis superior (graue Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen.....	43
Abbildung 16: Regions of interest (ROI) im Gyrus temporalis superior (weiße Substanz) in den anatomischen MPRAGE-Datensätzen.....	43
Abbildung 17: a) Anatomie MPRAGE-Datensatz, b) Relative Anisotropie (RA)-Datensatz, c) Fraktionelle Anisotropie (FA)-Datensatz; Beispiel von eingetragenen ROI im Thalamus .....	44
Abbildung 18: Relative Anisotropie (RA) im Vergleich der rechten und linken Hemisphäre der FMS-Patienten. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen. (Th=Thalamus, GPg=Gyrus postcentralis grau, Tr=Tractus thalamocorticalis, GFSg=Gyrus frontalis superior grau, GFSw=Gyrus frontalis superior weiß, Hp=Hippocampus, Am=Amygdala, GCAG=Gyrus cinguli anterior grau, GCAw=Gyrus cinguli anterior weiß, GTSg=Gyrus temporalis superior grau, GTSw=Gyrus temporalis superior weiß) .....	46
Abbildung 19: Fraktionelle Anisotropie (FA) im Vergleich der rechten und linken Hemisphäre der FMS-Patienten. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen. (Th=Thalamus, GPg=Gyrus postcentralis grau, Tr=Tractus thalamocorticalis, GFSg=Gyrus frontalis superior grau, GFSw=Gyrus frontalis superior weiß, Hp=Hippocampus, Am=Amygdala, GCAG=Gyrus cinguli anterior grau, GCAw=Gyrus cinguli anterior weiß, GTSg=Gyrus temporalis superior grau, GTSw=Gyrus temporalis superior weiß).....	46
Abbildung 20: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken Hemisphäre des Thalamus. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.....	54
Abbildung 21: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken Hemisphäre der grauen Substanz des Gyrus postcentralis. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen. ....	54
Abbildung 22: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte des rechten und linken Tractus thalamocorticalis. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen. ....	55
Abbildung 23: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken grauen Substanz des Gyrus frontalis superior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.....	55
Abbildung 24: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken weißen Substanz des Gyrus frontalis superior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.....	56
Abbildung 25: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte des rechten und linken Hippocampus. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.....	57
Abbildung 26: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken Amygdala. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.....	57
Abbildung 27: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken grauen Substanz des Gyrus cinguli anterior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen.....	58

Abbildung 28: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken weißen Substanz des Gyrus cinguli anterior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen..... 59

Abbildung 29: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken grauen Substanz des Gyrus temporalis superior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen. ... 60

Abbildung 30: Gruppenvergleich der Anisotropiewerte der rechten und linken weißen Substanz des Gyrus temporalis superior. Dargestellt sind die Mittelwerte als Säulen. ... 61

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anisotropievergleich rechte und linke Hemisphäre der FMS-Patienten. Kein signifikanter Unterschied. ....	45
Tabelle 2: Relative Anisotropie (RA) im Vergleich der FMS-Patienten mit den gesunden Probanden.....	52
Tabelle 3: Fraktionelle Anisotropie (FA) im Vergleich der FMS-Patienten mit den gesunden Probanden.....	53

### 8.3 Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

ACR: American College of Rheumatology

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

Am: Amygdala

$B_0$ : „äußeres“ Magnetfeld, das von der supraleitenden Spule des Tomographen erzeugt wird

CFS: Chronic Fatigue Syndrom

CT: Computertomographie

D: Diffusionskoeffizient

DTI: engl. Diffusion Tensor Imaging, Diffusion Tensor Bildgebung

DWI: engl. Diffusion Weighted Imaging, Diffusionsgewichtete Bildgebung

EPI: Echo Planar Imaging

FA: Fraktionelle Anisotropie

fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie

FMS: Fibromyalgiesyndrom

FOV: Field of View

GCAg: Gyrus cinguli anterior grau

GCAw: Gyrus cinguli anterior weiß

GFSg: Gyrus frontalis superior grau

GFSw: Gyrus frontalis superior weiß,

GPg: Gyrus postcentralis grau

GTSg: Gyrus temporalis superior grau

GTSw: Gyrus temporalis superior weiß

HF: Hochfrequenzimpuls

HHN: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren

Hp: Hippocampus

MPRAGE: Multi Planar Rapid Akquisition Gradient Echo

ms: Millisekunde

MR: Magnetresonanz

MRT: Magnetresonanztomographie

MS: Multiple Sklerose

$M_{xy}$ : Transversalmagnetisierung

$M_z$ : Longitudinalmagnetisierung

PET: Positronen Emissions Tomographie

PTSD: engl. Posttraumatic Stress Disorder, Posttraumatische Belastungsstörung

RA: Relative Anisotropie

rCBF: engl. regional cerebral blood flow, regionaler zerebraler Blutfluß

ROI: Regions of Interest

SPECT: Single Photonen Emissions Computertomographie

T1: Longitudinale Relaxationszeit

T2: Transversale Relaxationszeit

TE: Echozeit

Th: Thalamus

Tr: Tractus thalamocorticalis

TR: Relaxationszeit

VBM: Voxel basierte Morphometrie

Voxel: Dreidimensionales Bilddatensatzelement

vs: versus

ZNS: Zentralnervensystem



## 9 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der technischen Voraussetzungen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Jürgen Lutz, für die fortdauernd intensive Betreuung, die stets gute, enge und produktive Zusammenarbeit und dafür, dass er mir, wann immer es nötig war, für meine Rückfragen zur Verfügung stand.

Des weiteren danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. Lorenz Jäger und Herrn Prof. Dr. med. Gustav Schelling für die hervorragende Zusammenarbeit, Bereitstellung ihres Wissens und Rekrutierung der Patienten.

Herrn Dr. med. Robert Stahl möchte ich für die Hilfe bei Problemen mit der EDV sowie für die Umsetzbarkeit der methodischen Grundlagen in ein anwendbares Auswerteverfahren danken.

Ein ganz spezieller Dank gilt natürlich meinen Eltern Dr. med. Kathrin Zirngibl und Dr. med. Hans-Georg Zirngibl, meiner Großmutter Ursula Zirngibl und meiner Freundin Julia Schreiner, durch deren durchgehende Unterstützung und Motivation die Fertigstellung dieser Arbeit möglich gemacht wurde.

## 10 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

---

- Geburtsdatum/-ort: 02.05.1979 in Zwiesel
- Anschrift: Konradweg 15  
84034 Landshut
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Konfession: römisch-katholisch
- Familienstand: ledig

### SCHULISCHE AUSBILDUNG

---

1985 – 1989	Karl-Heiß-Grundschule; Landshut
1989 – 1998	math.-naturwiss. Hans-Leinberger-Gymnasium; Landshut
06/1998	Abschluss Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

### ZIVILDIENTST

---

07/1998 – 07/1999	Operationstrakt-Assistent mit gleichzeitiger Ableistung eines 60-tägigen Krankenpflegepraktikums; Klinikum Landshut
-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

---

05/2000	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München
03/2002	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
04/2002	Wechsel an die medizinische Fakultät der Technischen Universität (TU) München
03/2003	1. Staatsexamen
10/2003 – 02/2004	Co-Assistent im Kurs für makroskopische Anatomie am Anatomischen Institut der LMU München, Prof. Dr. R. Putz
03/2005	2. Staatsexamen
04/2005 – 08/2005	1. Terial des Praktischen Jahres: Innere Medizin Abteilung für Rheumatologie; Krankenhaus München-Bogenhausen
08/2005 – 12/2005	2. Terial des Praktischen Jahres: Anästhesie (Wahlfach)

- |                   |                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | 1. Hälfte: Klinikum rechts der Isar München                                                                                                                                                          |
|                   | 2. Hälfte: Royal North Shore Hospital in Sydney, Australien                                                                                                                                          |
| 12/2005 – 03/2006 | 3. Tertial des Praktischen Jahres: Chirurgie<br>Rotation zwischen den Abteilungen für Unfallchirurgie,<br>Orthopädie, Viszeralchirurgie und plastische Chirurgie;<br>Krankenhaus München-Bogenhausen |
| 04/2006           | 3. Staatsexamen                                                                                                                                                                                      |

### Berufliche Tätigkeit

---

- |              |                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| seit 05/2006 | Assistenzarzt in der Abteilung für Orthopädie und<br>Unfallchirurgie; Klinikum Landshut |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|