

Funktionelle Magnetresonanztomographie zur  
Darstellung zerebraler Aktivierungen  
bei thermischen Schmerzreizen ohne Medikation  
sowie nach Gabe von Remifentanyl und Metamizol



Philipp Prahs

Aus dem Institut für Klinische Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

**Funktionelle Magnetresonanztomographie zur  
Darstellung zerebraler Aktivierungen  
bei thermischen Schmerzreizen ohne Medikation  
sowie nach Gabe von Remifentanyl und Metamizol**

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

vorgelegt von  
Philipp Prahs  
aus München  
2004

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Adelsberger  
Prof. Dr. R. Rupprecht

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. G. Leinsinger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 4. November 2004

# Zusammenfassung

**ZIEL** Thema der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der zerebralen Schmerzverarbeitung. Mit der Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie sollten Kortextareale lokalisiert werden, die bei thermischer Schmerzreizung am linken Vorfuß eine Aktivitätszunahme zeigen. Ziel war es, diese unter standardisierten Bedingungen reproduzierbar nachzuweisen und damit die Voraussetzung zu schaffen, Veränderungen dieser Aktivierungen bei Sauerstoff- und Analgetikagabe zu erfassen.

**METHODIK** Zunächst wurden die physikalischen Grundlagen der Bilderzeugung mittels Magnetresonanztomographie vorgestellt. Dabei wurde insbesondere auf die funktionelle Bildgebung und die zugrunde liegende Physiologie eingegangen.

Im speziellen Methodikteil wurden das untersuchte Kollektiv (6 gesunde Probanden) und der Versuchsablauf beschrieben. An einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen wurden mit Hilfe von  $T2^*$ -gewichteten Sequenzen funktionelle Bilddaten der Probandengehirne bei schmerzhafter und neutraler thermischer Stimulation am linken Fußrücken aufgezeichnet. An vier der Probanden wurden diese Messungen jeweils viermal wiederholt, um schmerzspezifische zerebrale Aktivierungen zu erfassen und deren intra- und interindividuelle Variabilität zu überprüfen.

Im Anschluss wurden diese funktionellen Messungen an allen Probanden ohne und mit Gabe von Sauerstoff durchgeführt, um einen denkbaren negativen Effekt der bei Analgetikagabe erforderlichen Sauerstoffapplikation auf die Darstellung der zerebralen Aktivierungen auszuschließen.

Damit waren die Voraussetzungen geschaffen, die Auswirkungen von Schmerzmedikamenten auf die zerebrale Aktivität bei Schmerzreizen zu untersuchen. In einem Pilotversuch wurde die beschriebene Messmethodik bei drei Probanden unter Gabe von Remifentanyl, Metamizol und Kochsalzlösung in randomisierter Abfolge eingesetzt.

Die Auswertung der funktionellen Bilddaten erfolgte anhand des General Linear Model (Softwarepaket FSL). Hiermit konnten sowohl individuelle zerebrale Aktivierungen erfasst, als auch Gruppenanalysen durchgeführt werden.

**ERGEBNISSE** Bei den Experimenten zur Lokalisation der zerebralen Aktivierungen konnten bei schmerzhafter Stimulation aktivierte Areale am häufigsten im frontalen Operculum und benachbarten Inselkortex, im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Gyrus frontalis medius, im anterioren Cingulum und im parietalen Operculum/SII Kortex nachgewiesen

werden. Weniger häufig konnten Aktivierungen im primären somatosensorischen Kortex, im Thalamus, im Temporallappen, in den Basalganglien und im Hirnstamm nachgewiesen werden. Diese waren meist beidseits vorhanden, zeigten jedoch eine Betonung der kontralateral zur stimulierten Körperhälfte gelegenen Hirnhemisphäre. Im Vergleich mit der Neutralmessung stellten sich die aktivierten Areale im frontalen Operculum und der vorderen Inselregion, im anterioren Cingulum und in den Basalganglien als schmerzspezifisch dar. Die Aktivierungen im parietalen Operculum/SII Kortex konnten erst bei niedrigerem Signifikanzniveau nachgewiesen werden.

Der interindividuelle Vergleich zeigte bei zwei der Probanden eine gute Übereinstimmung mit den zerebralen Aktivierungen der Gesamtgruppe. Zwei weitere Probanden wiesen jedoch ein deutlich unterschiedliches Aktivierungsmuster auf. Bei der intraindividuellen Analyse zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit der aktivierten Areale.

Bei den Experimenten mit Sauerstoffgabe konnte ein negativer Effekt auf die Darstellung der zerebralen Aktivierungen ausgeschlossen werden.

Bei Gabe von Remifentanyl konnte der aus der klinischen Erfahrung bekannte ausgeprägte analgetische Effekt der Substanz beobachtet werden. In der funktionellen MRT ließen sich nach Gabe von Remifentanyl keine zerebralen schmerzspezifischen Aktivierungen darstellen. Allerdings ergaben Kontrollmessungen bei visueller Stimulation ebenfalls eine Abnahme der zerebralen Aktivierungen.

Bei Gabe von Metamizol konnte unter den gewählten Versuchsbedingungen kein analgetischer Effekt registriert werden. Als Erklärung kommt einerseits die niedrig gewählte Dosierung, andererseits die Pharmakokinetik der Substanz in Betracht. Eine Änderung des zerebralen Aktivierungsmusters konnte bei den drei untersuchten Probanden nicht objektiviert werden.

**SCHLUSSFOLGERUNG** Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie war es möglich, durch Schmerzreize ausgelöste zerebrale Aktivierungen darzustellen. Diese Daten können als Grundlage für weitere Experimente mit schmerzmodulierenden Medikamenten dienen. Die gewählten Rahmenbedingungen der fMRT-Messungen gewährleisteten die notwendige Sicherheit der Probanden während der Applikation von Schmerzmedikamenten, ohne die Darstellbarkeit der zerebralen Aktivierungen zu beeinträchtigen. Aussagen über die Wirkung von opioidartigen und nichtopioidartigen Analgetika müssen jedoch noch an einer größeren Gruppe von Probanden evaluiert werden.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Allgemeines . . . . .	5
1.2	Funktionelle Bildgebung zur Darstellung zentraler Schmerzareale . . . . .	6
1.3	Fragestellung . . . . .	8
1.3.1	Lokalisation und Variabilität der Schmerzareale . . . . .	8
1.3.2	Einfluss von Sauerstoffgabe . . . . .	9
1.3.3	Einfluss von schmerzmodulierenden Substanzen . . . . .	9
<b>2</b>	<b>Methodische Grundlagen</b>	<b>10</b>
2.1	Physikalische Grundlagen der magnetischen Kernresonanz . . . . .	10
2.1.1	Kernspin und magnetisches Moment . . . . .	11
2.1.2	Atomkerne im äußeren Magnetfeld . . . . .	12
2.1.3	Makroskopische Magnetisierung . . . . .	14
2.1.4	Relaxation . . . . .	14
2.1.5	Magnetische Suszeptibilität . . . . .	16
2.1.6	BOLD-Kontrast . . . . .	17
2.1.7	Magnetresonanztomograph und Bilderzeugung . . . . .	17
2.2	Physiologische Grundlagen der fMRT . . . . .	22

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	2
2.2.1 Zerebraler Blutfluss . . . . .	22
2.2.2 Zerebraler Sauerstoffverbrauch . . . . .	22
2.2.3 Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie . . . . .	23
<b>3 Spezielle Untersuchungstechnik</b>	<b>25</b>
3.1 Probanden . . . . .	25
3.2 Paradigmen . . . . .	26
3.2.1 Schmerzapplikation . . . . .	26
3.2.2 Neutralmessung . . . . .	28
3.2.3 Visuelle Stimulation . . . . .	29
3.3 Lagerung im MRT-Gerät . . . . .	29
3.4 Versuchsablauf . . . . .	30
3.4.1 Lokalisation zerebraler Aktivierungen . . . . .	30
3.4.2 Messungen mit Sauerstoffgabe . . . . .	31
3.4.3 Messungen mit Substanzapplikation . . . . .	31
3.5 Sequenzprotokoll . . . . .	32
3.5.1 Funktionelle Messungen . . . . .	33
3.5.2 Strukturelle Messungen . . . . .	33
<b>4 Datenauswertung</b>	<b>35</b>
4.1 Konvertierung der Bilddaten . . . . .	36
4.2 Auswertung durch Kreuzkorrelation . . . . .	36
4.2.1 Theorie der Kreuzkorrelation . . . . .	36
4.2.2 Visualisierung der Ergebnisse . . . . .	38
4.2.3 Quantitative Analyse durch ROIs . . . . .	39

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	3
4.3 Auswertung anhand des General Linear Model . . . . .	39
4.3.1 Theorie des GLM . . . . .	40
4.3.2 Formulierung in Matrizenform . . . . .	44
4.3.3 Verallgemeinerung auf mehrere erklärende Variablen . . . . .	46
4.3.4 Kontraste . . . . .	47
4.3.5 Darstellung und Korrektur der Ergebnisse . . . . .	48
4.3.6 Mehrstufige Auswertung mit FLAME . . . . .	49
4.3.7 Normalisierung . . . . .	50
4.3.8 Konkrete Anwendung in dieser Studie . . . . .	51
4.3.9 Vorverarbeitung der Bilddaten . . . . .	52
4.3.10 Verwendete Software . . . . .	54
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>55</b>
5.1 Lokalisation der zerebralen Aktivierungen . . . . .	55
5.1.1 Gruppenanalyse . . . . .	55
5.1.2 Inter- und intraindividuelle Analyse . . . . .	72
5.1.3 Analyse der hemisphärischen Lateralisation bei Schmerzstimulation	86
5.2 Einfluss der Sauerstoffgabe auf die zerebralen Aktivierungen . . . . .	88
5.2.1 Aktivierungen bei visueller Stimulation vor und nach Sauerstoffgabe	88
5.2.2 Aktivierungen bei Schmerzstimulation vor und mit Sauerstoffgabe .	93
5.3 Einfluss von Schmerzmedikamenten auf die zerebralen Aktivierungen . . .	96
5.3.1 Ergebnisse bei visueller Stimulation unter Substanzgabe . . . . .	98
5.3.2 Ergebnisse bei schmerzhafter Stimulation unter Substanzgabe . . .	102
<b>6 Diskussion</b>	<b>104</b>

6.1	Messmethodik und Datenauswertung . . . . .	104
6.2	Lokalisierung zerebraler Aktivierungen . . . . .	106
6.2.1	Operculoinsularer Kortex und SII . . . . .	106
6.2.2	Primärer somatosensorischer Kortex . . . . .	110
6.2.3	Anteriores Cingulum . . . . .	111
6.2.4	Thalamus . . . . .	112
6.2.5	Basalganglien . . . . .	113
6.2.6	Nucleus ruber und Hirnstamm . . . . .	113
6.2.7	Temporallappen . . . . .	114
6.2.8	Frontallappen . . . . .	114
6.3	Inter- und intraindividuelle Unterschiede . . . . .	115
6.4	Hemisphärische Dominanz bei der Schmerzverarbeitung . . . . .	116
6.5	Einfluss von Sauerstoff . . . . .	118
6.6	Schmerzmodulierende Substanzen . . . . .	120
6.6.1	Remifentanyl . . . . .	120
6.6.2	Metamizol . . . . .	121
6.7	Schlussfolgerung . . . . .	121
<b>A</b>	<b>Brodman-Areale</b>	<b>122</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>123</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>135</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>136</b>

# Kapitel 1

## Einleitung

### 1.1 Allgemeines

Die Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerzreizen ist ein evolutionsgeschichtlich sehr altes und weit verbreitetes Konzept. Es kann im Tierreich bei vielen Arten beobachtet werden. Durch Schutzreflexe und Lernvorgänge wird versucht, die Situation zu vermeiden, die den nozizeptiven Reiz auslöst. Somit werden für das Individuum schädliche Einflüsse minimiert und es entsteht ein Selektionsvorteil.

Während im Tierreich indirekt aus dem Verhalten und vegetativen Reaktionen auf das Ausmaß des Schmerzreizes geschlossen werden kann, besitzt der Mensch zusätzlich die Möglichkeit mit Hilfe der Sprache das Schmerzerlebnis zu beschreiben. Dennoch bleibt die Wahrnehmung von Schmerz ein rein subjektives Erleben, das allein der Wahrnehmende erfährt. Selbst bei Wiederherstellung identischer physikalischer Gegebenheiten, die zunächst als schmerzhaft empfunden werden, kann dieselbe Person den Charakter und die Intensität des Schmerzreizes unterschiedlich wahrnehmen. Damit entzieht sich die Schmerzwahrnehmung einer objektiven Beschreibung. Dies ist aus naturwissenschaftlicher Sicht umso unbefriedigender, da das Schmerzerleben des Menschen und dessen Beeinflussung einen zentralen Aspekt des ärztlichen Handelns darstellt.

Mit der Erforschung der Mechanismen der zerebralen Schmerzverarbeitung wäre eine Objektivierung des individuellen Schmerzerlebnisses möglich und es könnte gezielter nach Maßnahmen zu dessen Beeinflussung gesucht werden. Trotz angestrebter Forschung auf diesem Gebiet ist das Wissen um die Lokalisation und die Mechanismen der zentralen

Schmerzverarbeitung noch sehr lückenhaft.

Die zu deren Aufklärung eingesetzte Methodik beschränkte sich zunächst auf Beobachtungen von Patienten mit zerebralen Läsionen und deren Auswirkungen [52, 42, 60]. Mit invasiven Verfahren zur direkten elektrischen Stimulation des Kortex konnten Experimente zur Erzeugung oder Unterdrückung von Schmerzempfindungen durchgeführt werden. Die Möglichkeiten derartiger Studien waren verfahrensbedingt begrenzt, deren Ergebnisse uneinheitlich [81, 67, 47].

An Tieren durchgeführte experimentelle Studien geben Hinweise auf eine Beteiligung des primären [59] und [90] sekundären somatosensorischen Kortex, sowie Teilen des Frontalhirns [105]. Teils erhebliche Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies lassen eine Übertragung der Resultate auf den Menschen jedoch fragwürdig erscheinen.

## 1.2 Funktionelle Bildgebung zur Darstellung zentraler Schmerzareale

Mit der Entwicklung von modernen bildgebenden Verfahren wurde die direkte, nichtinvasive Darstellung der Anatomie des menschlichen Gehirns sowie von Teilaspekten dessen Funktion (*funktionelle Bildgebung*) ermöglicht.

Die Positronenemissionstomographie (*PET*) ist mit Hilfe eines radioaktiven Tracermoleküls in der Lage, aktivierte Hirnregionen anhand ihrer regionalen Durchblutung darzustellen. Durch die relativ frühe Verfügbarkeit dieser Methode kann heute auf eine große Zahl an Studien zurückgegriffen werden. Dabei zeigten sich in Abhängigkeit vom Studiendesign unterschiedliche aktivierte zerebrale Areale bei schmerzhafter Stimulation. Am häufigsten fanden sich aktivierte Kortexareale im anterioren cingulären Kortex, im präfrontalen Kortex, in vorderen Inselarealen, in primären (SI) und sekundären (SII) somatosensorischen Arealen, im Thalamus und in cerebellären Arealen (Literaturstellen in Tabelle 1.1).

Mit der Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie (*fMRT*) eröffneten sich neue Möglichkeiten zur weiteren Aufklärung der Mechanismen der zentralen Schmerzwahrnehmung. Zum einen entfiel damit die Notwendigkeit, den Probanden radioaktive Substanzen zu injizieren, was wiederholte Messungen ohne Strahlenbelastung ermöglichte. Zum anderen bot die neue Methode eine größere sowohl räumliche, vor allem aber auch zeitliche Auflösung der gewonnenen Messdaten.

Jahr	Autoren	Methode	Stimulations- Seite	Ort	Anz. Prob.
PET					
1994	Casey et al. [23]	Hitze	L	Unterarm	9
1994	Coghill et al. [28]	Hitze	L	Unterarm	9
1996	Casey et al. [24]	Hitze/Kälte	L	Unterarm	3 × 9
1996	Hsieh et al. [54]	Ethanol s.c.	R	Oberarm	4
1996	Vogt et al. [106]	Hitze	L	Handrücken	7
1997	Rainville et al. [88]	Hitze (Wasserbad)	L	Hand	8
1997	Derbyshire et al. [37]	CO <sub>2</sub> -Laser	R	Handrücken	12
1997	Xu et al. [113]	CO <sub>2</sub> -Laser	L	Hand/Fuß	6
1997	Svensson et al. [99]	CO <sub>2</sub> -Laser, elektrisch	L	Unterarm	11
1997	Adler et al. [1]	Hitze	L	Unterarm	9
1997	Andersson et al. [2]	Hitze	R	Hand/Fuß	6
1997	Aziz et al. [5]	Dehnung	-	Ösophagus	8
1997	Silverman et al. [96]	Dehnung	-	Rektal	6
1998	Iadarola et al. [55]	Capsaicin, Allodynie	L	Unterarm	13
1998	May et al. [72]	Capsaicin, Allodynie	R	Kopf	7
1998	Paulson et al. [80]	Hitze	L	Unterarm	20
1999	Coghill et al. [27]	Hitze	R	Oberarm	16
1999	Peyron et al. [84]	Hitze	bds.	Handrücken	12
fMRT					
1997	Davis et al. [36]	elektrisch	R	N. medianus	10
1999	Baciu et al. [6]	Dehnung	-	Rektal	6
1999	Baron et al. [9]	Capsaicin, Allodynie	R	Unterarm	9
1999	Becerra et al. [10]	Hitze	L	Handrücken	12
2000	Apkarian et al. [3]	Hitze	R	Finger	7
2000	Kwan et al. [62]	Hitze/Kälte	R	Thenar	13
2001	Ploghaus et al. [86]	Hitze	L	Handrücken	8
2002	Büchel et al. [20]	YAG-Laser	L	Handrücken	10
2002	Bornhövd et al. [15]	YAG-Laser	L	Handrücken	10
2003	Bingel et al. [13]	YAG-Laser	bds.	Handrücken	14
2003	Ferretti et al. [41]	elektrisch	R	N. medianus	8
2003	Coghill et al. [29]	Hitze	R	Unterschenkel	17

Tabelle 1.1: Auswahl experimenteller Schmerzstudien an gesunden Probanden

Peyron et al. veröffentlichten 2000 [85] eine Metaanalyse in die sowohl PET- als auch fMRT-Studien eingingen. Die meisten derartigen Studien verwendeten eine thermische Schmerzstimulation, wobei der Schmerz durch einen Hitzereiz erzeugt wurde. Andere Studien verwendeten zur Erzeugung des Schmerzreizes subkutane Injektionen von Ethanol, Ascorbinsäure oder Capsaicin [53, 54, 55, 72, 9]. Auch mechanische Schmerzreize wurden in verschiedenen Studien appliziert (Dehnungsschmerz von Ösophagus [5] und Rektum [96, 6, 70], mechanische Allodynie nach Capsaicin-Injektion [55, 72, 9]).

Der Ort der schmerzhaften Stimulation wurde zumeist an den oberen (Hand, Ober- und Unterarm) oder unteren (Fußrücken) Extremitäten gewählt, teilweise jedoch auch am Kopf, Ösophagus oder Rektum. Ebenso variierte die stimulierte Körperhälfte. Beim Studiendesign wurde zumeist ein Blockdesign verwendet, seit kürzerem werden jedoch auch ereignisorientierte (*event related*) Studiendesigns eingesetzt [13]. Die Methodik der Datenauswertung reicht von einfachen Subtraktionsverfahren bis hin zu komplexen statistischen Testmethoden. Tabelle 1.1 zeigt eine Auswahl an verfügbaren Literaturstellen.

## 1.3 Fragestellung

Die zerebralen Aktivierungen, die in den oben genannten Vorarbeiten beschrieben wurden, zeigen zum Teil deutliche Abweichungen. In Anbetracht der Unterschiede in der Methodik der Stimulation, der Bildakquisition und Datenauswertung sind diese Abweichungen jedoch erklärbar. Diese in Abhängigkeit vom angewandten Studiendesign deutlich unterschiedlichen Erkenntnisse zur zentralen Schmerzverarbeitung führten zur Fragestellung in dieser Arbeit.

### 1.3.1 Lokalisation und Variabilität der Schmerzareale

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie sollten aktivierte Hirnareale unter standardisierten, reproduzierbaren Bedingungen identifiziert werden. Hierfür wurde ein dem klinischen Schmerzerleben ähnliches, thermisches Schmerzmodell verwendet. Um Aktivierungen durch nozizeptive Reize von solchen, die durch rein sensorische Reizung entstanden sind, zu unterscheiden, wurden außerdem Messungen mit einem neutralen Stimulus durchgeführt.

Durch mehrfache Wiederholung des gleichen Experiments am selben Probanden sollte die Stabilität der gefundenen Aktivierungen untersucht werden (intraindividuelle Varia-

bilität). Weiterhin sollten Messungen an verschiedenen Probanden durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Messungen sollten dann Aussagen über die interindividuellen Unterschiede der zentralen Schmerzverarbeitung der untersuchten Personen ermöglichen.

### 1.3.2 Einfluss von Sauerstoffgabe

Um den Effekt von Analgetika auf die zerebrale Schmerzverarbeitung zu untersuchen, ist bei atemdepressiv wirkenden Substanzen aus Sicherheitsgründen eine prophylaktische Sauerstoffgabe angezeigt. Es existieren bisher keine Studien, die die Auswirkungen einer solchen, niedrigdosierten (4 l/min) Sauerstoffapplikation auf die Ergebnisse von fMRT-Messungen untersuchten. Da die O<sub>2</sub>-Applikation durch Veränderungen der zerebralen Vasomotorik potenziell eine Wechselwirkung mit dem BOLD-Kontrast der funktionellen Magnetresonanztomographie zeigen könnte, sollten die zur Lokalisation der zerebralen Schmerzaktivierungen durchgeführten Experimente an mehreren Probanden unter Sauerstoffgabe und anästhesiologischer Überwachung wiederholt werden. Ein anschließender Vergleich der Ergebnisse sollte dann die Frage klären, ob eine relevante Veränderung der aktivierten Hirnareale zu erwarten ist.

### 1.3.3 Einfluss von schmerzmodulierenden Substanzen

Nachdem gezeigt wurde, dass die zerebralen Aktivierungen bei schmerzhafter Stimulation auch bei gleichzeitiger Sauerstoffgabe und anästhesiologischer Überwachung reproduzierbar nachgewiesen werden können, waren die Grundlagen geschaffen, um in einem Pilotversuch an einer geringen Zahl von Probanden die Auswirkungen von Analgetika auf die zerebrale Schmerzverarbeitung zu untersuchen. Als Substanzen wurden hierfür Remifentanyl als zentralwirksames Opioidanalgetikum und Metamizol als Vertreter der nichtopioidartigen, sowohl zentral als auch peripher wirksamen Pyrazolinone gewählt.

# Kapitel 2

## Methodische Grundlagen

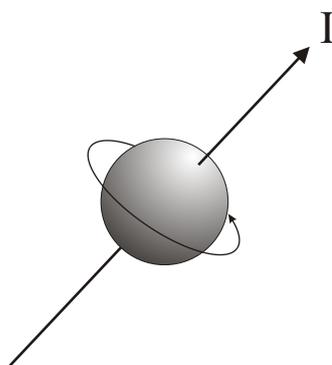
### 2.1 Physikalische Grundlagen der magnetischen Kernresonanz

Bloch und Purcell entdeckten 1946 unabhängig voneinander den Vorgang der Kernresonanz. Dabei handelt es sich um eine Wechselwirkung von Atomkernen in einem starken äußeren Magnetfeld mit hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung einer bestimmten Frequenz. Diese kann Änderungen in diskreten Energieniveaus der bestrahlten Atomkerne hervorrufen. Bei Rückkehr in den Ausgangszustand emittieren diese Kerne anschließend selbst elektromagnetische Strahlung (*Resonanzsignal*). Dieses Prinzip kann für die medizinische Bildgebung eingesetzt werden. 1973 gelang damit die Darstellung von organischem Gewebe, im Jahr 1977 wurde die Technik erstmals zur in vivo Darstellung eines menschlichen Organs eingesetzt [34].

Im folgenden Kapitel wird ein Abriss über die physikalischen Zusammenhänge gegeben, die für die magnetresonanztomographische Bildgebung relevant sind. Für eine detailliertere Beschreibung der Gegebenheiten aus den Bereichen der Kernphysik und Quantenmechanik [14, 71], sowie der magnetresonanztomographischen Bilderzeugung [89, 66, 64], möchte ich auf weiterführende Literatur verweisen.

### 2.1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und Neutronen besitzen einen von Null verschiedenen Kerndrehimpuls oder Kernspin  $\mathbf{I}$ . Dieser Vektor lässt sich in der klassischen Physik als Drehimpuls der Eigenrotation des Atomkerns um eine bestimmte Achse interpretieren. Besitzt ein Atomkern einen Kerndrehimpuls  $\mathbf{I}$ , so verfügt er ebenfalls über ein magnetisches Moment  $\mu$  (sog. *Kernmagnetismus*). Stellt man sich den Atomkern in einem klassischen Modell als geladene, rotierende Kugel vor, so kann man dies dadurch plausibel machen, dass die rotierende Ladung ein magnetisches Dipolfeld induziert.



**Abbildung 2.1:** Atomkern als geladene rotierende Kugel mit dem Drehimpuls oder auch Kernspin  $\mathbf{I}$

Die Richtung des Dipolfeldes ist dabei parallel zur Achse des Drehimpulses. Zwischen dem magnetischen Moment  $\mu$  und dem Kernspin  $\mathbf{I}$  eines Atomkerns besteht folgender Zusammenhang:

$$\mu = \gamma \cdot \mathbf{I}$$

Die Vektoren  $\mu$  und  $\mathbf{I}$  unterscheiden sich also nur durch einen Proportionalitätsfaktor  $\gamma$  voneinander. Dieser wird als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet und ist eine Konstante des betreffenden Atomkerns.

Zur medizinischen Bildgebung werden heute ausschließlich Wasserstoffkerne herangezogen. Ein Grund dafür ist die große Häufigkeit in organischem Gewebe (Wasser, Kohlenwasserstoffe). Zum anderen besitzt der Wasserstoffkern, das Proton, das größte gyromagnetische Verhältnis unter den nicht-radioaktiven Isotopen. Somit sind die ohnehin beträchtlichen technischen Anforderungen an die Messapparatur für den Wasserstoffkern am geringsten.

## 2.1.2 Atomkerne im äußeren Magnetfeld

### Quantenmechanische Beschreibung

Im oben beschriebenen klassischen Modell der rotierenden geladenen Kugel wäre für den Drehimpuls je nach Ladung, Geschwindigkeit und Rotationsachse jeder beliebige Wert möglich. Im subatomaren Bereich gelten jedoch die Gesetze der Quantenmechanik, die nur diskrete Werte für den Kernspin erlaubt ( $\mathbf{I}$  ist „gequantelt“).

Diese Quantelung bezieht sich im feldfreien Raum auf den Betrag von  $\mathbf{I}$ . Die Orientierung des Spins im Raum hat dann keinen Einfluss auf die Energie des Systems, alle Richtungen sind energetisch gleichwertig. Legt man jedoch ein äußeres Magnetfeld an, so besitzt der Atomkern in Abhängigkeit von der Orientierung seines magnetischen Moments zu der Richtung des angelegten Magnetfelds zusätzlich eine potenzielle Energie. Damit ist nach den Gesetzen der Quantenmechanik auch die Richtung des Kernspins  $\mathbf{I}$  gequantelt. Der Spin des Wasserstoffkerns kann danach im Magnetfeld zwei mögliche Orientierungen annehmen, die eine annäherungsweise parallel zum äußeren Magnetfeld, die andere annähernd antiparallel. Die beiden Zustände, die man auch als Kern-Zeeman-Niveaus bezeichnet, unterscheiden sich energetisch durch den Betrag  $\Delta W = \gamma \hbar B_0$ , wobei  $\hbar$  das Plancksche Wirkungsquantum bezeichnet und  $B_0$  den Betrag der magnetischen Flussdichte des angelegten Magnetfelds.

Für die Überführung eines Wasserstoffkerns vom nieder- in höherenergetischen Zustand muss der Energiebetrag  $\Delta W$  zugeführt werden. Bei der Magnetresonanztomographie geschieht dies durch ein Hochfrequenzquant der gleichen Energie. Damit dieses Quant den entsprechenden Energiebetrag aufweist, muss es die Frequenz

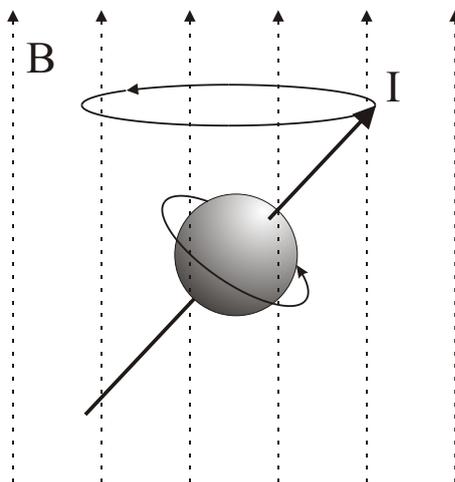
$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

besitzen (Resonanzbedingung). Man bezeichnet  $\omega$  als Lamorfrequenz. Bemerkenswert dabei ist, dass die Lamorfrequenz von der Stärke des äußeren Magnetfelds abhängig ist.

### Beschreibung mit Hilfe der klassischen Physik

Die oben beschriebenen quantenmechanischen Gegebenheiten sind leider nicht mit den alltäglichen Vorstellungen der klassischen Physik in Einklang zu bringen. Greift man jedoch auf das bereits oben beschriebene Modell des Atomkerns als geladene, rotierende Kugel zurück, so lässt sich damit ebenfalls das Phänomen der Kernresonanz erklären.

In einem äußeren Magnetfeld richten sich die magnetischen Momente der einzelnen Wasserstoffkerne wie Kompassnadeln im Magnetfeld der Erde entlang den Feldlinien aus. Lenkt man eine solche Kompassnadel durch äußere Krafteinwirkung aus der Richtung des  $B_0$ -Feldes ab, so wird sich diese anschließend wieder danach ausrichten. Geht man jedoch von rotierenden Kugeln aus, so ist eine Rückkehr in den energetisch günstigeren Ausgangszustand nach dem Erhaltungssatz des Drehimpulses nicht möglich. Die Achse des Drehimpulses weicht dann senkrecht zu den Richtungen des Feld- und Drehimpulsvektors aus und beschreibt ihrerseits eine Kreisbewegung um die Achse des äußeren Magnetfeldes. Diesen Vorgang bezeichnet man als Präzession. Das gleiche Bewegungsmuster kann man bei einem rotierenden Kreisel beobachten, dessen Drehachse aus der Vertikalen abgelenkt wurde.



**Abbildung 2.2:** Darstellung der Präzessionsbewegung der Achse des Kernspins um die Richtung des äußeren Magnetfeldes  $\mathbf{B}$

Mit den Gesetzen der klassischen Physik lässt sich die Präzessionsfrequenz, d.h. die Frequenz, mit der sich die Richtung des Drehimpulses um die Achse des äußeren Magnetfeldes bewegt, berechnen. Diese entspricht der oben angegebenen Lamorfrequenz  $\omega$ . Um den Drehimpulsvektor stärker von der Richtung des äußeren Magnetfeldes abzulenken, ist eine Krafteinwirkung erforderlich, die in Richtung der zur Magnetfeldrichtung senkrechten Komponente der Drehimpulsachse zeigt. Diese Bedingung erfüllt ein mit gleicher Geschwindigkeit rotierendes Magnetfeld, also elektromagnetische Strahlung der Lamorfrequenz.

Die oben beschriebenen quantenmechanischen und klassischen Modelle lassen sich auf den

ersten Blick nur schlecht miteinander in Einklang bringen. Die klassische Vorstellung geht von einer kreiselähnlichen Bahnbewegung aus, deren Winkel sich (kontinuierlich) ändern kann, während die Quantenmechanik nur einzelne diskrete Energiezustände zulässt. Betrachtet man jedoch anstatt eines einzelnen Atomkerns die Gesamtheit aller Atome einer makroskopischen Probe und deren messtechnisch erfassbare Parameter, so sind die Gesetze der klassischen Physik erstaunlicherweise ebenfalls gültig. Im Folgenden beziehe ich mich im Wesentlichen auf das klassische Modell.

### 2.1.3 Makroskopische Magnetisierung

Die oben beschriebenen Vorgänge auf subatomarer Ebene führen zu makroskopisch messbaren Veränderungen. Bringt man eine Probe in ein starkes äußeres Magnetfeld, so orientieren sich die magnetischen Momente der Wasserstoffatomkerne annähernd parallel oder antiparallel der Feldrichtung entsprechend der quantenmechanisch möglichen Zustände. Der energetisch günstigere parallele Zustand wird dabei etwas häufiger eingenommen. Wie stark die Differenz ausfällt, hängt von der Temperatur ab und kann durch eine Boltzmann-Statistik berechnet werden. Betrachtet man zum Beispiel 37°C warmes Wasser in einem Magnetfeld der Flussdichte von einem Tesla, so sind von einer Million Kernspins nur 7 mehr parallel ausgerichtet als antiparallel. Da aber bereits ein Milliliter Wasser ca.  $3 \cdot 10^{22}$  Moleküle enthält, bleibt trotzdem ein Überschuss von ca.  $2 \cdot 10^{17}$  parallelen Momenten, die eine makroskopisch messbare Zunahme der Längsmagnetisierung bewirken.

Wird die Probe anschließend von außen mit einem Hochfrequenzpuls der Larmorfrequenz  $\omega$  bestrahlt, so werden die magnetischen Momente der Atomkerne aus der Richtung des  $B_0$ -Feldes abgelenkt. Damit sinkt die makroskopische Längsmagnetisierung, und die Magnetisierung in der dazu senkrechten Ebene ( $x$ - $y$ -Ebene) steigt. Mit der Einstrahlung des HF-Pulses wird außerdem eine Synchronisierung der Präzessionsbewegungen der Kerne erreicht, was dazu führt, dass sich die magnetischen Einzelmomente addieren, und eine makroskopisch messbare Quermagnetisierung ergeben. Die Richtung dieser Quermagnetisierung rotiert, wie die Einzelmomente, deren Summe sie darstellt, mit der Larmorfrequenz in der  $x$ - $y$ -Ebene.

### 2.1.4 Relaxation

Nach Abschalten des HF-Impulses kehren die angeregten Atomkerne durch Energieabgabe an ihre Umgebung wieder in den Ausgangszustand zurück. Dies bezeichnet man

als Relaxation. Messbar wird dieser Vorgang durch die Zunahme der Längsmagnetisierung und die Abnahme der Quermagnetisierung der Probe. Beide Prozesse folgen einem exponentiellen Zeitverlauf. Die Konstante  $T1$  bezeichnet dabei die Zeit, in der die Längsmagnetisierung auf  $1 - e^{-1} \approx 66\%$  ihres Ausgangswertes angestiegen ist. Die Konstante  $T2$  gibt den Zeitpunkt an, an dem die Quermagnetisierung auf  $e^{-1} \approx 37\%$  abgefallen ist.

Wie schnell der Ausgangszustand wiederhergestellt wird, d.h. die Dauer von  $T1$  und  $T2$ , hängt von der Umgebung der Atomkerne ab. Sowohl die Art der chemischen Verbindungen, die diese eingegangen sind, als auch Nachbarmoleküle und die Temperatur sind Einflussgrößen auf die Relaxationsgeschwindigkeiten.

Als charakteristische Größen der darzustellenden Gewebe benutzt man die Relaxationszeiten  $T1$  und  $T2$  in der medizinischen Bildgebung, um Kontraste zwischen verschiedenen Geweben optimal darzustellen.

### **Relaxationszeit $T1$**

Die  $T1$ -Relaxation oder auch Spin-Gitter-Relaxation ist eine Kennzahl für die Dauer der Wiederherstellung der Längsmagnetisierung. Abhängig ist diese von der energetischen Kopplung der Kernspins an die Gesamtheit der Teilchen in der Probe, dem „Gitter“. Diese Kopplung entsteht durch lokale Fluktuationen des Magnetfeldes durch benachbarte Spinsysteme, wie z.B. die Elektronenhüllen oder andere Atomkerne, deren Lamorfrequenz in einem ähnlichen Bereich liegt. Die angeregten Protonen geben somit ihre durch den HF-Puls aufgenommene Energie langsam an die umgebenden Teilchen (das Gitter) ab.

Bei einer magnetischen Flussdichte von einem Tesla liegt  $T1$  in biologischen Geweben zwischen 300 und 2000 Millisekunden. Wasser besitzt dabei eine sehr lange  $T1$  Zeit von über 2 Sekunden, während Hirngewebe  $T1$  Zeiten von 600 bis 1000 Millisekunden aufweist. Die Dauer der  $T1$  Relaxation hängt sowohl vom verwendeten Probenmaterial, als auch von der Stärke des äußeren Magnetfeldes ab.

### **Relaxationszeit $T2$**

Die  $T2$ -Relaxation wird auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet und ist eine Kenngröße für das Abklingen der Quermagnetisierung. Diese lässt sich ebenso wie die Zunahme der Längsmagnetisierung durch Energieabgabe an das Gitter erklären. Einen größeren Einfluss hat hierbei aber der Verlust der Phasenkohärenz der einzelnen Kernspins, wodurch deren

Vektorsumme verringert wird. Bereits während kleiner, zeitlich begrenzter Fluktuationen des lokalen Magnetfeldes ergeben sich Änderungen der Präzessionsfrequenz (Lamorfrequenz). Benachbarte Teilchen, die sich außerhalb der lokalen Fluktuation befinden, präzedieren so mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, was zum Verlust der Kohärenz führt. Die  $T_2$  Relaxation geht damit nicht zwangsweise mit einer Energieübertragung einher und vollzieht sich im Allgemeinen wesentlich schneller als die  $T_1$  Relaxation.

Die  $T_2$  Relaxationszeit ist unabhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes und kann als substanzspezifische Konstante betrachtet werden. Biologische Gewebe weisen eine  $T_2$  Relaxationszeit von 30 bis 150 Millisekunden auf. In Flüssigkeiten können lokale Magnetfeldinhomogenitäten durch Molekülbewegungen schnell ausgeglichen werden, was zu einer langsamen  $T_2$  Relaxation führt. Wasser weist beispielsweise eine  $T_2$  Relaxationszeit von ca. 2000 Millisekunden auf.

### **Effektive $T_2^*$ -Relaxationszeit**

Bei der praktischen Durchführung eines Magnetresonanzexperiments wird sich ein vollkommen homogenes Magnetfeld nicht herstellen lassen. Inhomogenitäten aufgrund der physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Messapparatur lassen sich minimieren (sog. *shimming*), aber nicht ganz ausschalten. Zusätzlich erzeugt die in das Magnetfeld eingebrachte Probe durch ihre Suszeptibilitätseigenschaften (siehe unten) weitere Inhomogenitäten. Die entstehende räumliche Verschiebung der Lamorfrequenzen führt zu einer schnelleren Dephasierung der angeregten Kernspins, d.h. zu einem beschleunigtem Abfall der Quermagnetisierung. Dies hat zur Folge, dass die  $T_2$  Relaxation schneller stattfindet, als dies in einem perfekt homogenen Magnetfeld der Fall wäre. Man bezeichnet die Zeitkonstante des beobachteten Relaxationsverlaufs mit  $T_2^*$ , wobei die effektive Relaxationszeit  $T_2^*$  stets kleiner als  $T_2$  ist.

### **2.1.5 Magnetische Suszeptibilität**

Wie bereits angedeutet, entsteht eine wesentliche Störung der Feldhomogenität durch die Probe bzw. den Probanden. Materie, die in das Magnetfeld eingebracht wird, reagiert mit der Ausbildung eines eigenen magnetischen Moments  $\mu_e$ , das der ursprünglichen Feldrichtung gleich- oder entgegengerichtet sein kann. Dieses Moment kann man sich durch Induktion eines Kreisstroms in den Elektronenhüllen der Atome erklären. Stoffe, deren magnetisches Moment dem äußeren Feld entgegengerichtet ist, bezeichnet man als diam-

gnetisch, während Substanzen, die das äußere Feld verstärken paramagnetisch genannt werden. Das Ausmaß dieser Magnetisierung ist proportional zur Flussdichte des äußeren Feldes  $B_0$ .

$$\mu_e = \chi \cdot B_0$$

Der dimensionslose Proportionalitätsfaktor  $\chi$  wird magnetische Suszeptibilität genannt und ist eine Konstante für die betreffende Substanz. Wasser als diamagnetischer Stoff weist zum Beispiel eine Suszeptibilität von  $-9,03 \cdot 10^{-6}$  auf, während für Luft als schwaches Paramagnetikum  $\chi = 1,86 \cdot 10^{-6}$  gilt.

Aus dem oben gesagten folgt, dass Feldinhomogenitäten zwangsweise an Grenzflächen zwischen Substanzen unterschiedlicher Suszeptibilität entstehen. Diese Bereiche zeichnen sich dann durch eine verkürzte  $T2^*$ -Relaxationszeit aus. Unvorteilhafte Effekte ergeben sich zum Beispiel für die Bildgebung im Bereich der Nasennebenhöhlen (Luft-Gewebe-Grenzflächen, Suszeptibilitätsartefakte).

### 2.1.6 BOLD-Kontrast

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie macht man sich die Kontrastierung von Substanzen mit unterschiedlichen Suszeptibilitäten in  $T2^*$ -gewichteten Sequenzen zu Nutze. Entscheidend sind dabei die magnetischen Eigenschaften der Hämgruppen des Hämoglobinmoleküls. Im Deoxyhämoglobin zeigen die Eisenatome paramagnetische Charakteristika mit kurzer  $T2^*$ -Zeit, während sie durch Komplexbindung von Sauerstoff im Oxyhämoglobin in eine diamagnetische Verbindung mit verlängerter  $T2^*$ -Relaxationszeit übergehen [77, 78].

Aufgrund der oben beschriebenen unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxy- und Deoxyhämoglobin lassen sich diese im Kernspinexperiment zur Kontrastierung einsetzen. Dieser Kontrast ist damit vom Oxygenierungsgrad des Blutes abhängig, man bezeichnet ihn als *blood oxygenation level dependent* (BOLD) Kontrast oder BOLD Effekt.

### 2.1.7 Magnetresonanztomograph und Bilderzeugung

Um die beschriebenen Relaxationsvorgänge für die medizinische Bildgebung einzusetzen, müssen hohe technische Anforderungen erfüllt sein. Dazu zählen das statische Magnetfeld, das Gradienten- und das Hochfrequenzsystem. Diese sind im Magnetresonanztomographen untergebracht und sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

Das  $B_0$ -Magnetfeld wird bei dem in dieser Studie verwendeten Magnetresonanztomographen (Siemens Magnetom Vision) von einer heliumgekühlten, supraleitenden Spule erzeugt und verfügt über eine magnetische Flussdichte von 1,5 Tesla. Außerdem zeichnet es sich durch eine hohe Feldhomogenität im Bereich, in dem der Proband zu liegen kommt, aus.

Ein weiteres wichtiges System des MR-Tomographen stellt das Hochfrequenzsystem dar. Mit Hilfe einer Sende-/Empfangsspule können sowohl der HF-Puls zur Anregung der Protonen ausgesandt, als auch das Resonanzsignal detektiert werden. Erfasst wird dabei die mit der Larmorfrequenz rotierende Quermagnetisierung, die einen Wechselstrom in der Spule induziert. Mit der Relaxation der Quermagnetisierung fällt auch der gemessene Wechselstrom, man spricht vom *free induction decay*.

Weiterhin stehen drei Gradientenspulen zur Verfügung, deren Ausrichtung entlang der drei Raumachsen die Erzeugung eines Feldgradienten in einer beliebigen Richtung erlaubt. Mit Hilfe dieser künstlich hervorgerufenen „Feldinhomogenität“ lassen sich die gemessenen Resonanzsignale einem bestimmten Ort (*Voxel, volume element*) in der Probe bzw. dem Probanden zuordnen, da sich deren Larmorfrequenzen entlang des Gradienten ändern. Die Art und Weise wie diese Ortskodierung erfolgt hängt von der verwendeten Messesequenz ab. Im Allgemeinen wird ein steiler Schichtselektionsgradient verwendet, um die Larmorfrequenzen der Protonen außerhalb der aufzunehmenden Schicht soweit zu verschieben, dass sie nicht durch den HF-Puls angeregt werden. Zur Ortsauflösung in der selektierten Schicht verwendet man anschließend jeweils zueinander senkrechte Gradienten zur Phasen- und Frequenzkodierung. Der Frequenzkodiergradient wird im Allgemeinen während der Akquisition des Resonanzsignals geschaltet, was zu Unterschieden in den Larmorfrequenzen und damit der Frequenz des Resonanzsignals entlang des Gradienten führt. Der Phasenkodiergradient wird in unterschiedlicher Stärke zwischen Anregung und dem Auslesen des Resonanzsignals geschaltet, was zu einer zunehmenden Phasenverschiebung in Richtung dieses Gradienten führt. Bei der Phasenkodierung muss die Messung entsprechend der gewünschten Auflösung mit unterschiedlich starken Phasenkodiergradienten wiederholt werden. Schließlich kann das aufgezeichnete Frequenzgemisch mit Hilfe der Fourier-Transformation in ein magnetresonanztomographisches Bild umgerechnet werden.

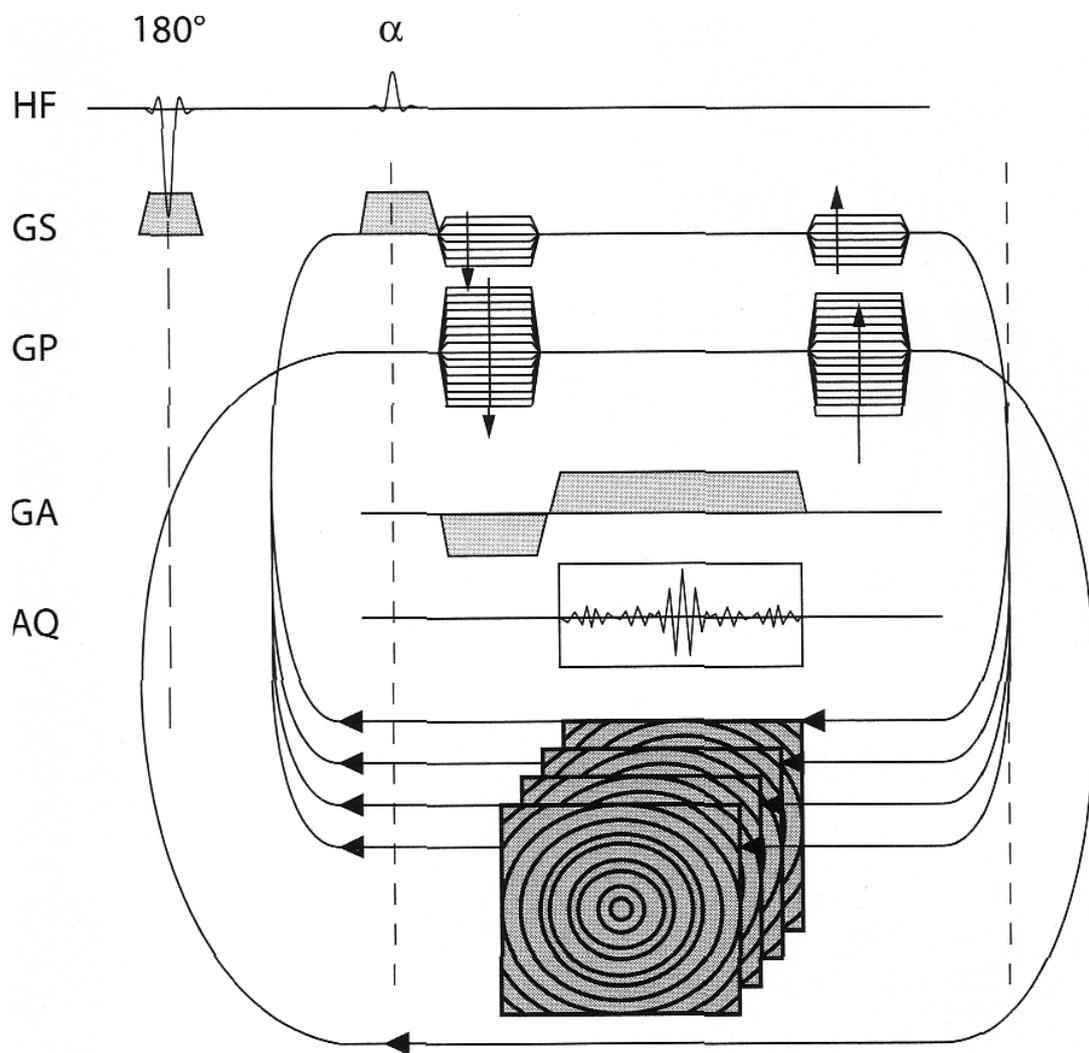
Für die Bildgebung entscheidend ist der zeitliche Ablauf der Anregungen von Spins durch HF-Pulse, die Schaltung der Gradienten und die Akquisition des Resonanzsignals. Diese Abfolge bestimmt letztendlich, wie stark das gewonnene Bildmaterial von den verschiedenen Relaxationscharakteristika ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$ ) der untersuchten Proben beeinflusst („ge-

wichtet“) wird. Es existieren mittlerweile eine Vielzahl von verschiedenen sog. Sequenzen, die sich in ihren Abbildungseigenschaften und der erforderlichen Messdauer unterscheiden. Im Folgenden möchte ich genauer auf zwei in dieser Arbeit eingesetzte Sequenzen eingehen.

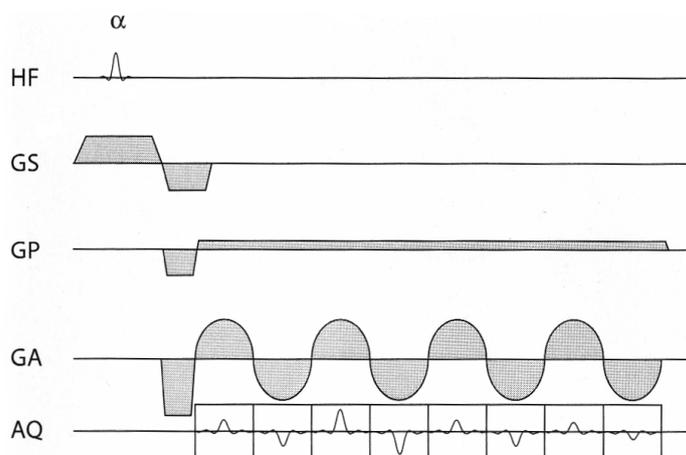
### Strukturelle MPRAGE-Sequenz

Zur Gewinnung der anatomischen Aufnahmen in dieser Arbeit kam eine sog. *magnetization prepared rapid gradient echo* (MPRAGE) Sequenz zum Einsatz. Dabei handelt es sich um eine Gradientenechosequenz, d.h. es wird ein Resonanzsignal durch Umkehr der Gradienten zur Rephasierung der Quermagnetisierung nach Anregung erzeugt. Im Gegensatz zu Spinechosequenzen wird dabei auf einen  $180^\circ$ -Impuls zur Echoerzeugung verzichtet. Daher können statische Magnetfeldinhomogenitäten nicht kompensiert werden, was z.B. bei Suszeptibilitätsunterschieden zu den für die Gradientenechotechnik typischen Bildartefakten führen kann.

Um eine kurze Messdauer zu erreichen, kommt dabei weiterhin die Technik der Kleinwinkel-anregung zum Einsatz. Der Winkel, um den die Magnetisierung bei der Anregung aus der z-Achse gedreht wird (*Flipwinkel*), ist dabei kleiner als  $90^\circ$ , was bei kurzen Repetitionszeiten zu größeren Signalwerten führt. Bei starker Verkürzung der Repetitionszeit (TR) werden die gemessenen Signale zunehmend unabhängiger von den Relaxationscharakteristika, und kontrastbestimmend wird die Spin- bzw. Protonendichte. Um eine verbesserte  $T_1$ -Kontrastierung zu erreichen, wird bei der MPRAGE-Sequenz ein  $180^\circ$ -Impuls *vor* der Kleinwinkel-anregung und Datenakquisition geschaltet. Dadurch wird die Längsmagnetisierung vor der Messung komplett umgekehrt (deshalb „magnetization prepared“), und kann dann während der Gradientenechomessung relaxieren. Die Ortskodierung des Signals erfolgt durch einen Frequenzkodiergradienten und zwei phasenkodierte Gradienten. Damit handelt es sich um eine 3D-Sequenz, da auf eine Schichtselektion verzichtet wird. Ein Schema der Sequenz ist in Abbildung 2.3 dargestellt. Um keine Phasenverschiebung durch die Gradienten zur Ortskodierung zu erzeugen, werden der Frequenzkodiergradient dabei vor der Akquisition des Resonanzsignals, und die Phasenkodiergradienten jeweils danach in ihrer Richtung umgekehrt.



**Abbildung 2.3:** Schematische Darstellung der MPRAGE Sequenz aus [89]. HF bezeichnet die Hochfrequenzanregung durch den  $180^\circ$ -Puls und die Kleinwinkel Anregungen  $\alpha$ , GS steht für den Phasenkodiergradienten senkrecht zur Schicht, GP für den Phasenkodiergradienten in der Schicht und GA für den Frequenzkodiergradienten. AQ bezeichnet das Resonanzsignal. Die Pfeile deuten die Messwiederholungen für die beiden Phasenkodierschritte an.



**Abbildung 2.4:** Schematische Darstellung einer funktionellen echoplanaren Sequenz aus [89]. GS bezeichnet dabei den Schichtselektionsgradienten, der während der Anregung geschaltet wird und anschließend zur Vermeidung von Dephasierungen umgekehrt wird. GP steht hier für den vordephasierten Frequenzkodiergradienten, während es sich bei GA um den oszillierenden Phasenkodiergradienten handelt, der die multiplen Gradientenechos (AQ) erzeugt.

### Funktionelle EPI-Sequenz

Für die funktionellen Messungen in dieser Arbeit wurde eine  $T_2^*$ -gewichtete echoplanare (*echo planar imaging, EPI*) Sequenz eingesetzt. Dabei handelt es sich ebenfalls um eine Gradientenechosequenz. Die Abbildung von Suszeptibilitätsunterschieden ist hier jedoch erwünscht, da der BOLD Effekt dadurch in Erscheinung tritt. Die Besonderheit der EPI-Sequenz besteht darin, dass durch einen einzelnen HF-Anregungspuls eine Schicht angeregt wird, die dann anschließend durch Erzeugung multipler Gradientenechos mittels eines oszillierenden Phasenkodiergradienten komplett ausgelesen wird (daher „echoplanare“ Bildgebung). Da nur eine Anregung pro Schicht stattfinden muss, ist die Messdauer im Vergleich zu konventionellen Sequenzen sehr kurz. Die echoplanare Bildgebung eignet sich daher sehr gut für funktionelle Messungen. Die technischen Anforderungen an das Gradientensystem des Magnetresonanztomographen sind allerdings besonders hoch, da die Schaltung des oszillierenden Phasenkodiergradienten sehr schnell und präzise erfolgen muss. Eine schematische Übersicht der Gradientenschaltungen ist in Abbildung 2.4 dargestellt.

## 2.2 Physiologische Grundlagen der fMRT

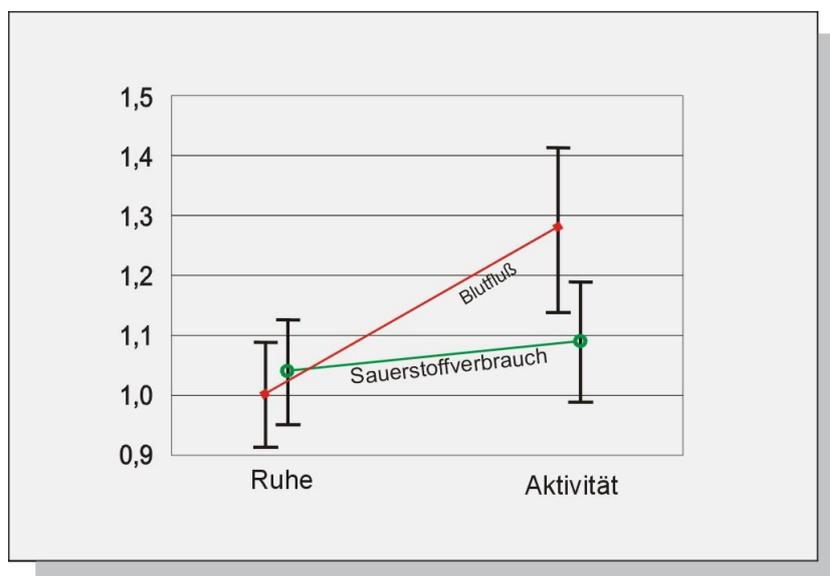
Die Fähigkeit der funktionellen Magnetresonanztomographie, aktivierte kortikale Areale zu visualisieren, beruht auf speziellen physiologischen Mechanismen. Die Grundlage für die Lokalisation der Areale ist hierbei die Annahme, dass ein Anstieg der neuronalen Aktivität zu einem gesteigerten Metabolismus der Neuronen führt. Der dadurch bewirkte Mehrumsatz von Metaboliten wie Sauerstoff und Glukose führt zu Änderungen in deren lokaler Konzentration. Diese Änderungen können dann direkt oder indirekt sichtbar gemacht werden. Zu den gebräuchlichen Methoden hierfür zählen die Positronenemissionstomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).

### 2.2.1 Zerebraler Blutfluss

Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie ist es möglich, den zerebralen Blutfluss (*cerebral blood flow, CBF*) durch Injektion von  $^{15}\text{O}$ -markiertem Wasser zu bestimmen. Dabei konnte eine enge zeitliche und räumliche Beziehung zu Änderungen in der Hirnaktivität festgestellt werden. Die generalisierte Dämpfung der zerebralen Aktivität durch Hypoglykämie oder Anästhesie [95, 98] führte dabei zu einem Rückgang des zerebralen Blutflusses. Die Anregung durch äußere sensorische Stimuli [44] hingegen hatte eine Mehrdurchblutung zur Folge.

### 2.2.2 Zerebraler Sauerstoffverbrauch

Die zerebrale Sauerstoffextraktionsfraktion lässt sich ebenfalls durch die Positronenemissionstomographie nach Inhalation von  $^{15}\text{O}_2$  erfassen. Damit lässt sich dann der zerebrale Sauerstoffverbrauch (*cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO<sub>2</sub>*) berechnen: er ist das Produkt aus Sauerstoffextraktionsfraktion, zerebralem Blutfluss und arterieller Sauerstoffkonzentration [75]. Unter der Annahme, dass die Steigerung der neuronalen Aktivität mit einem Anstieg des Zellstoffwechsels einhergeht, sollte in aktiven Arealen ein erhöhter Sauerstoffverbrauch feststellbar sein. In der Tat konnte gezeigt werden, dass sowohl generalisierte zerebrale Aktivierung im REM-Schlaf [93], als auch lokalisierte neuronale Aktivität durch sensorische Reize [44] zu einem nachweisbaren Anstieg des zerebralen Sauerstoffverbrauchs führt.



	Ruhe	Aktivität
zerebraler Blutfluss	1,00 ± 0,09	1,28 ± 0,13
zerebraler O <sub>2</sub> -Verbrauch	1,04 ± 0,09	1,09 ± 0,10

**Abbildung 2.5:** Veränderung von lokalem Blutfluss und Sauerstoffverbrauch bei Steigerung der neuronalen Aktivität, alle Zahlenwerte relativ zur Gesamtaktivität (modifiziert nach [44])

### 2.2.3 Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie

Bei Steigerung der neuronalen Aktivität eines Kortexareals erfolgt als physiologische Reaktion also eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und der Durchblutung. In [44] konnte gezeigt werden, dass der zerebrale Blutfluss dabei prozentual deutlich mehr ansteigt als der zerebrale Sauerstoffverbrauch (siehe Abbildung 2.5). Die Ursache für diese überkompensatorische Mehrdurchblutung ist nicht genau bekannt, jedoch resultiert daraus eine Zunahme des Sauerstoffangebots im venösen Schenkel des Gefäßsystems. Folglich ergibt sich bei zerebraler Aktivierung eine Konzentrationsverschiebung von deoxygeniertem zu oxygeniertem Hämoglobin, was sich in  $T2^*$ -gewichteten Sequenzen magnetresonanztomographisch als BOLD Kontrast nachweisen lässt. Dabei stellt sich das deoxygenierte Hämoglobin in  $T2^*$ -gewichteten Sequenzen als paramagnetische Substanz signalarm dar. Unter zerebraler Aktivierung steigt der lokale Anteil an diamagnetischem Oxyhämoglobin, was in diesen Sequenzen zu einem Signalanstieg führt.

Mit der Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie besteht damit die Möglichkeit der nichtinvasiven, wiederholbaren Darstellung von lokaler kortikaler Aktivität ohne die Notwendigkeit, radioaktive Tracersubstanzen zu benutzen. Aufgrund dieser Vorteile hat die funktionelle Magnetresonanztomographie auf dem Gebiet der Hirnforschung weite Verbreitung gefunden.

# Kapitel 3

## Spezielle Untersuchungstechnik

Im folgenden Kapitel werden die in dieser Studie durchgeführten Experimente zur Darstellung zerebraler Aktivierungen beschrieben. Im Einzelnen soll dabei auf die Vorbereitung der teilnehmenden Probanden, die Durchführung der visuellen, schmerzhaften und neutralen Stimulationen und auf die eingesetzten magnetresonanztomographischen Messsequenzen eingegangen werden.

### 3.1 Probanden

An dieser Studie nahmen sechs gesunde, freiwillige Probanden, zwei Frauen und vier Männer im Alter zwischen 20 und 42 Jahren, teil. Diese wurden in verschiedene Gruppen eingeteilt. Zunächst wurde an vier Probanden die Lokalisation von zerebralen Aktivierungen bei schmerzhafter Stimulation und deren Reproduzierbarkeit bei wiederholten Messungen beobachtet. Anschließend wurde der Einfluss von Sauerstoffgabe und anästhesiologischer Überwachung auf die Darstellbarkeit dieser Aktivierungen an allen sechs Probanden überprüft. Und schließlich sollten die Auswirkungen von Analgetika auf diese Aktivierungen in einem Pilotversuch an drei der Probanden getestet werden. Bei allen Probanden handelte es sich um Rechtshänder. Tabelle 3.1 gibt eine Übersicht über die Geschlechtsverteilung und das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt.

Bei der Vorbereitung der Probanden wurde besonderes Augenmerk darauf gerichtet, dass keine der untersuchten Personen Medikamente im Zeitraum von 48h vor der Untersuchung eingenommen hatte. Weiterhin wurden Kontraindikationen der magnetresonanztom-

Gruppe	Anzahl	Alter (Mittelwert $\pm$ SD)	$\sigma$ : $\varphi$
Lokalisation	4	20 - 42 (27 $\pm$ 9)	2 : 2
Sauerstoff	6	20 - 41 (27 $\pm$ 8)	4 : 2
Analgetika	3	20 - 25 (22 $\pm$ 2)	2 : 1

**Tabelle 3.1:** Anzahl, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchungen und Geschlechtsverteilung der Probandengruppen

mographischen Bildgebung, wie beispielsweise Metallprothesen, Herzschrittmacher oder eine Schwangerschaft anamnestisch anhand eines Fragebogens ausgeschlossen.

Die Probanden wurden vor Beginn der Messung über den zeitlichen Ablauf des Experiments sowie über die gegebenenfalls zu applizierenden Substanzen detailliert aufgeklärt. Dazu diente ein standardisierter Aufklärungsbogen in Kombination mit einem Aufklärungsgespräch mit dem Studienleiter. Anschließend unterzeichneten alle Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung.

Die Durchführung der Experimente ist im Vorfeld der Studie durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München bewilligt worden. Eine Probandenversicherung wurde bei der AXA-Colonia Versicherungsgruppe, Zweigniederlassung München, abgeschlossen.

## 3.2 Paradigmen

### 3.2.1 Schmerzapplikation

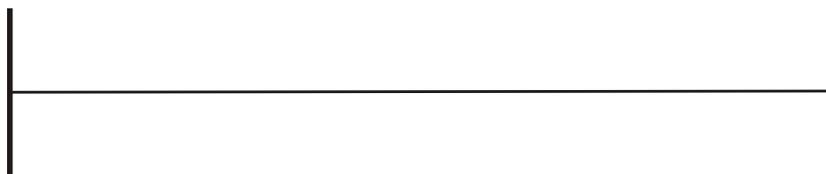
Die Applikation des thermischen Schmerzreizes während des Experiments erfolgte über einen mit Wasser gefüllten Kontaktkörper aus Plastik. Zur Applikation des thermischen Hitzeschmerzes wurde dieser durch einen Assistenten mit dem Vorfuß des Probanden in Kontakt gebracht (Abb. 3.1). Es wurde bei allen Experimenten das gleiche Gefäß benutzt.

Um die individuell unterschiedliche Temperatur zu bestimmen, die zwar schmerzhaft, jedoch gut ertragbar sein sollte, wurde vor Lagerung des Patienten im Magnetresonanztomographen eine Vortestung durchgeführt. Dabei wurde der Kontaktkörper in gleicher Weise wie während der Untersuchung auf den Fußrücken des Probanden aufgelegt. Um Gewöhnungseffekte zu minimieren, erfolgte die Vortestung am rechten Fuß, während bei der Durchführung des Experiments in der Regel der linke Fuß stimuliert wurde. Anschlie-

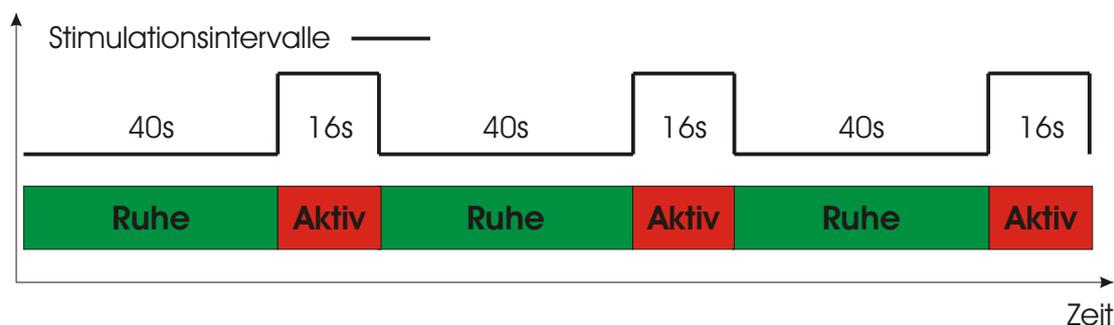


**Abbildung 3.1:** Wassergefüllter Kontaktkörper und dessen Einsatz bei Applikation des thermischen Hitzeschmerzes am linken Vorfuß

ßend bewertete die untersuchte Person die Schmerzempfindung anhand einer visuellen Analogskala (Abb. 3.2). Die Skala reichte von 0 (kein Schmerz) bis 10 (unerträglicher Schmerz). Es wurde ein Wert zwischen 7 und 9 angestrebt. Bei mangelnder Schmerzhaftigkeit wurde die Temperatur bis zu einem Maximum von 60 °C angepasst. Die ermittelte Wassertemperatur wurde anschließend für die Schmerzstimulationen während der fMRT-Messungen beibehalten.



**Abbildung 3.2:** Visuelle Analogskala zur Evaluation der subjektiv empfundenen Schmerzintensität. Die Skala weist eine Länge von 10cm auf, wobei keine Skalenteilung eingezeichnet ist. Die Probanden wurden instruiert, die empfundene Schmerzintensität durch eine Strichmarkierung einzuzichnen. Die Skala reicht von „kein Schmerz“ (ganz links) bis „unerträglicher Schmerz“ (ganz rechts).



**Abbildung 3.3:** Zeitlicher Ablauf der Stimulationszyklen während einer funktionellen Messung.

Während der Messung erfolgte die Applikation des Schmerzreizes am linken Fußrücken durch einen Mitarbeiter am Fußende des MRT-Geräts. Dabei wurde beachtet, möglichst wenig Druck auf die Haut auszuüben, um eine taktile Reizung zu minimieren. Die jeweilige Wassertemperatur wurde unmittelbar vor der Messung mit Hilfe eines handelsüblichen Thermometers erfasst.

Der zeitliche Ablauf der Schmerzstimulation ist in Abbildung 3.3 wiedergegeben. Ein Zyklus bestand aus einer 40sekündigen Pause gefolgt von 16 Sekunden Schmerzapplikation durch Auflage des Kontaktkörpers. Dieser Zyklus wurde insgesamt dreimal durchgeführt, so dass die Gesamtmessdauer zur Applikation des thermischen Hitzeschmerzes 2 Minuten und 48 Sekunden betrug.

Nachdem der Proband den Magnetresonanztomographen verlassen hatte, bewertete er die empfundene Schmerzintensität anhand der visuellen Analogskala gemittelt über die drei Applikationszyklen.

### 3.2.2 Neutralmessung

Als Kontrollparadigma diente eine Neutralmessung im Anschluss an jede thermische Hitzeapplikation. Die Neutralmessung erfolgte durch den bei der Schmerzapplikation eingesetzten Kontaktkörper mit einer Wassertemperatur von 32°C. Diese wurde von allen Probanden als thermisch indifferent beschrieben. Der zeitliche Ablauf entsprach exakt dem der Schmerzmessungen (40sekündige Pause, 16sekündiger Kontakt, drei Applikationszyklen) und ist in Abb. 3.3 wiedergegeben. Mit Hilfe dieses Paradigmas sollten zerebrale Areale erkannt werden, die bereits bei einer rein taktilen Reizung aktiviert werden.

### 3.2.3 Visuelle Stimulation

Vor jeder Schmerzapplikation wurde eine Messung bei Präsentation eines Schachbrettmusters („visuelle Stimulation“) durchgeführt. Dabei wurde der Proband instruiert, die Augen geöffnet zu halten. Über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel war es dem Probanden möglich, von seiner Position eine Leinwand am Kopfende des Magnetresonanztomographen einzusehen.

Die Leinwand wurde über ein Spiegelsystem von einem Videoprojektionsgerät angestrahlt. Dieses befand sich dabei innerhalb des Magnetraumes. Um die magnetresonanztomographischen Messungen nicht zu stören, musste es mit Hilfe eines Faraday’schen Käfigs abgeschirmt werden. Der Videobeamer wurde von einem tragbaren Computer außerhalb des Magnetraumes angesteuert. Ein selbst entwickeltes Programm sorgte für die Darstellung eines 16 mal 16 Felder breiten Schachbrettmusters in Schwarzweiß-Darstellung.

Der zeitliche Ablauf der Stimulation entsprach dem der Schmerz- und Neutralmessungen (Abb. 3.3). In den 40sekündigen Ruhephasen wurde der Bildschirm schwarz geschaltet. Während der Stimulation wurde das Schachbrettmuster präsentiert, wobei die Farben des Schachbrettmusters mit einer Frequenz von 8 Hertz alternierten.

Mit Hilfe dieses Paradigmas konnte bei allen Probanden eine stabile Aktivierung des visuellen Kortex nachgewiesen werden. Dadurch wurde sichergestellt, dass der BOLD-Effekt unabhängig vom Schmerzreiz bei jedem Probanden auftrat und mit den eingesetzten Mitteln gemessen werden konnte.

## 3.3 Lagerung im MRT-Gerät

Nach Aufklärung des Probanden und Ermittlung der individuellen Wassertemperatur für die Schmerzstimulation, begann jede Messung mit der Lagerung der zu untersuchenden Person im Magnetresonanztomographen. Dazu wurde der Proband in Rückenlage auf die Untersuchungsfläche des Geräts gelegt und mit einem Gehörschutz ausgestattet. Der Kopf wurde auf einem Vakuumkissen innerhalb der zirkulär polarisierenden Kopfspule des Magnetresonanztomographen gelagert. Dadurch gelang es zum einen, den Komfort für den Probanden während der Messung zu steigern, zum anderen wurden Artefakte durch Kopfbewegungen minimiert. Weiterhin erhielt der Proband einen pneumatischen Signalgeber („Alarball“) über den er bei Problemen den Abbruch der Messungen auslösen konnte. Erfreulicherweise ist dieser Fall bei Experimenten in dieser Studie nicht eingetreten.

Für Messungen mit Sauerstoff- oder Substanzgabe erfolgte zusätzlich das Anlegen einer Sauerstoffmaske mit Schlauchverbindungen zum Gasreservoir und zum Kapnometriergerät außerhalb des Magnetraums. In diesem Fall wurden außerdem eine Blutdruckmanschette am rechten Arm und Elektroden zur 3-Kanal EKG-Überwachung auf dem Thorax angebracht. Die Messgeräte befanden sich dabei jeweils außerhalb des Magnetraums. Allein das an der rechten Großzehe befestigte, MR-taugliche Pulsoxymeter der Fa. Datex-Ohmeda vom Typ S5 befand sich während der Messung innerhalb des MRT-Raums.

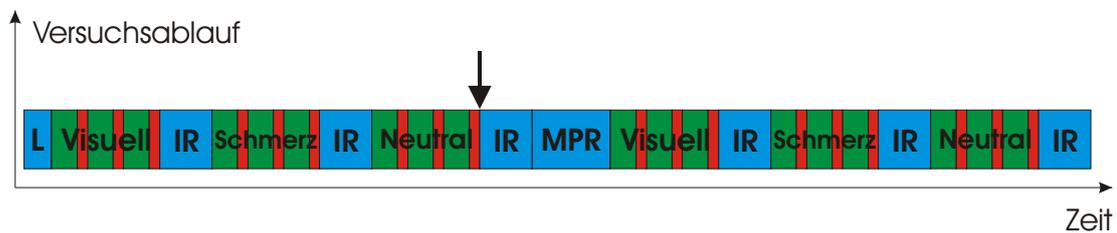
Für Messungen mit Substanzgabe erhielt der Patient zusätzlich vor der Lagerung einen intravenösen Zugang. Um dessen Durchgängigkeit zu gewährleisten, wurde eine Kochsalzinfusion mit 200 ml/h angehängt. Mit Hilfe eines Dreiwegehahns und einer Schlauchverbindung konnten dann Substanzen über einen Perfusor außerhalb des Magnetraums appliziert werden. Die Überwachung über die gesamte Dauer der Messung erfolgte in diesem Fall durch einen erfahrenen Anästhesisten.

## 3.4 Versuchsablauf

Nach Lagerung des Probanden im Magnetresonanztomographen wurde zunächst dessen korrekte Position mittels einer kurzen anatomischen Sequenz überprüft („Localizer“ oder „Scout“). Anschließend erfolgte jeweils eine Messung unter visueller Stimulation, gefolgt von Schmerzapplikation und Neutralmessung. Direkt im Anschluss an jede funktionelle Messung wurde eine anatomische Bildgebung (Inversion-Recovery Sequenz) in gleicher Schichtführung erstellt. Dadurch ist eine genaue anatomische Zuordnung (minimaler zeitlicher Abstand zwischen funktioneller und anatomischer Sequenz) der gefundenen Areale möglich. Im Anschluss an die drei funktionellen Messungen erfolgte eine anatomische Bildgebung des ganzen Kopfes mit Hilfe einer dünn-schichtigen T1 gewichteten Gradientenecho-Sequenz in sagittaler Schnittführung (MPRAGE, Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo). Der zeitliche Ablauf eines Experiments ist in Abbildung 3.4 wiedergegeben.

### 3.4.1 Lokalisation zerebraler Aktivierungen

Bei Messungen zur Lokalisierung der zerebralen Schmerzareale wurde im Anschluss an die MPRAGE-Sequenz ein zweiter Durchgang mit Visuell-, Schmerz- und Neutralmessung angeschlossen (Abb. 3.4). Auf diese Weise konnten an einem Messtermin zwei funktionelle



**Abbildung 3.4:** Zeitlicher Ablauf einer Untersuchung. Localizer (L), Inversion-Recovery (IR) und MPRAGE (MPR) Sequenzen sind blau markiert. Funktionelle EPI-Sequenzen für Visuell-, Schmerz- und Neutralmessung sind rot/grün entsprechend der Stimulationsintervalle eingezeichnet. Der Pfeil markiert bei Messungen mit Sauerstoffgabe den Beginn der Sauerstoffzufuhr, bei Messungen mit Analgetikagabe kennzeichnet er den Beginn der Substanzapplikation.

Datensätze aufgezeichnet werden.

### 3.4.2 Messungen mit Sauerstoffgabe

Bei Messungen mit Sauerstoffgabe wurde nach der ersten Neutralmessung (siehe Pfeil in Abbildung 3.4) mit der Sauerstoffzufuhr begonnen. Über eine Maske wurden 4 l/min O<sub>2</sub> bis zum Ende des Experiments appliziert. Somit wurden an einem Messtermin jeweils Visuell-, Schmerz- und Neutralmessung sowohl vor als auch nach Sauerstoffapplikation aufgezeichnet.

### 3.4.3 Messungen mit Substanzapplikation

Bei Messungen mit Substanzen wurden aus Sicherheitsgründen über die gesamte Dauer der Messung 4 l/min Sauerstoff gegeben. Mit der Applikation der Substanz wurde nach der ersten Neutralmessung begonnen (siehe Pfeil in Abbildung 3.4). Der zweite Durchgang der funktionellen Messungen wurde frühestens 30 Minuten nach Beginn der Substanzgabe gestartet.

Als Substanzen kamen Remifentanyl, Metamizol oder Kochsalzlösung zum Einsatz. Die Probanden wurden an jeweils drei Messterminen untersucht. Dabei wurde ein Mindestabstand von zwei Wochen zwischen aufeinander folgenden Messungen eines Probanden eingehalten. Die Substanzen wurden durch ein Losverfahren in randomisierter Abfolge verab-

reicht. Während der Durchführung der Experimente wussten weder die Probanden noch die an der Studie mitwirkenden Personen, welche Substanz gegeben wurde. Davon ausgenommen war der leitende Anästhesist, der die jeweilige Substanz applizierte und die Probanden während der Messungen überwachte.

Beide Schmerzmittel wurden in einer möglichst niedrigen, jedoch noch analgetisch wirksamen Dosierung verabreicht. Remifentanyl wurde in einer Dosierung von 25 Pikogramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute über einen Perfusor gegeben. Metamizol wurde als Bolus von 15 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht über 15 Minuten appliziert. Bei Kontrollexperimenten mit Kochsalzlösung wurde NaCl ebenfalls über einen Perfusor mit einer vergleichbaren Geschwindigkeit von 60 ml/h appliziert.

An einem Messtermin mit Substanzgabe konnten somit fMRT Bilddaten bei Visuell-, Schmerz- und Neutralmessung sowohl vor als auch bei Gabe der jeweiligen Substanz aufgezeichnet werden.

### 3.5 Sequenzprotokoll

Die Untersuchungen zu dieser Studie wurden an einem Magnetresonanztomographen durchgeführt, dessen  $B_0$ -Magnetfeld über eine magnetische Flussdichte von 1,5 Tesla verfügte (Magnetom Vision, Fa. Siemens, Erlangen). Es wurde eine zirkulär polarisierende Kopfspule verwendet. Aus Tabelle 3.2 lassen sich die verwendeten Sequenzparameter entnehmen.

Sequenz	Orientierung	FoV [mm]	Schichtdicke (Gap) [mm]	Schichtanzahl	TR/TE/TI [ms]	FA	Pixelgröße [mm]
Localizer	S/C/T	500	8	je 1	15/6	30°	2,34 × 1,17
T2*-EPI	T	240	4 (1)	23	0,6/60	90°	3,75 × 3,75
IR	T	240	4 (1)	23	9200/60/24	180°	0,99 × 0,94
MPRAGE	Sag	240	1,2	144	9,7/4	12°	1,20 × 0,94

**Tabelle 3.2:** Sequenzparameter für Localizer, funktionelle Messungen (T2\*-Echo-Planar-Sequenz) und strukturelle Messungen (IR- und MPRAGE-Sequenz). Angegeben sind Orientierung, Field of View, Schichtdicke und Abstand zwischen benachbarten Schichten (Gap), Anzahl der Schichten, Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE) und Inversionszeit (TI, nur bei IR-Sequenzen), der Flipwinkel (FA) und die Pixelgröße innerhalb der Schicht

Nach Vorbereitung und Lagerung des Probanden im Magnetresonanztomographen wurde zunächst ein „Localizer“ angefertigt. Diese kurze Messsequenz liefert drei niedrigauflösende, mittige Schnittbilder in axialer, coronarer und sagittaler Schichtführung. Anhand dieser Bilder kann die korrekte Lagerung des Kopfes im Magnetresonanztomographen überprüft und die Schichtführung für nachfolgende Messsequenzen bestimmt werden.

### 3.5.1 Funktionelle Messungen

Für alle funktionellen Messungen (Visuell-, Schmerz- und Neutralmessung) wurde jeweils die gleiche echoplanare (*EPI*, *echo planar imaging*) Messsequenz verwendet (siehe Tabelle 3.2). Es handelt sich dabei um eine  $T2^*$  gewichtete Sequenz mit 23 Schichten und einer Schichtdicke von vier Millimetern. Zwischen benachbarten Schichten bestand eine Lücke (Gap) von einem Millimeter. Die Schichtführung erfolgte in axialer Orientierung gekippt entlang der Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (ac-pc). Es wurde darauf geachtet, dass das gesamte Großhirn abgebildet war.

Die Gesamtdauer der Messsequenz betrug zwei Minuten und 48 Sekunden, wobei insgesamt 42 Aufnahmen der 23 Schichten entstanden. Es wurde also alle vier Sekunden ein dreidimensionaler Datensatz des Gehirns erzeugt. Entsprechend des Paradigmas bilden die ersten 10 Datensätze dabei „Ruheaufnahmen“ (40 Sekunden), gefolgt von vier Aufnahmen bei Aktivität (16sekündige visuelle, schmerzhafte oder neutrale Stimulation). Während einer Messsequenz werden drei Ruhe- und drei aktive Zyklen durchlaufen, woraus die Gesamtzahl von 42 Datensätzen resultiert.

### 3.5.2 Strukturelle Messungen

Im Anschluss an jede funktionelle Messung erfolgte eine anatomische Inversion Recovery (IR) Sequenz mit ebenfalls 23 Schichten in gleicher Schichtführung (Sequenzparameter in Tab. 3.2), so dass eine einfache Überlagerung von funktionellen und anatomischen Datensätzen ermöglicht wurde. Die IR Sequenz zeichnet sich durch einen hohen Kontrast zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz aus, weshalb sie zur Darstellung der Anatomie des Gehirns besonders geeignet ist.

Nach Durchführung der funktionellen Messungen unter visueller, schmerzhafter und neutraler Stimulation, sowie der zugehörigen IR Sequenzen, wurde eine dünn-schichtige,  $T1$ -gewichtete, anatomische Aufnahme des ganzen Kopfes angefertigt. Dabei kam eine 3D-

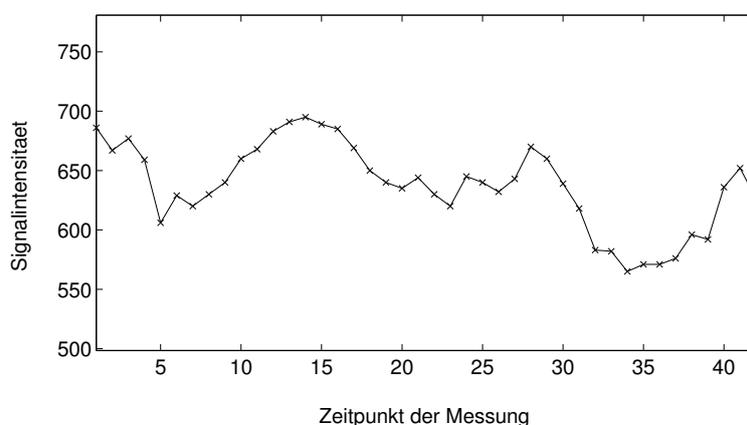
Gradientenechosequenz, die sog. MPRAGE Sequenz (*Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*) in sagittaler Schnittführung mit 144 Schichten zum Einsatz. Anhand dieser Aufnahme war eine spätere Normalisierung, d.h. Überführung der Bilddaten in den von Talairach und Tournoux [100] beschriebenen stereotaktischen Raum (siehe Kapitel 4.3.7), möglich.

# Kapitel 4

## Datenauswertung

Im vorangegangenen Kapitel wurden der Versuchsablauf und die Gewinnung der funktionellen Bilder beschrieben. Dabei wurden  $T_2^*$ -gewichtete Bilddaten zu verschiedenen Zeitpunkten aufgezeichnet. Betrachtet man die Einzelbilder in ihrer zeitlichen Reihenfolge, so ergibt sich für jede aufgezeichnete Volumeneinheit des Gehirns (Voxel) deren zeitlicher Signalintensitätsverlauf (*SI-t-Diagramm*). Ein Beispiel für ein zufällig ausgewähltes Voxel ist in Abb. 4.1 dargestellt.

Ein Großteil des gemessenen Intensitätsverlaufs wird von den anatomischen Eigenschaften des Hirngewebes bestimmt und bleibt daher zeitlich konstant. Weiterhin ist dem Signal unweigerlich ein Rauschen beigemischt, welches sich durch zufällige zeitliche Schwankungen in der Signalintensität äußert. Der BOLD-Effekt trägt meist weniger als 10% zur gemessenen Signalintensität bei. Um aus den Signalintensitätsverläufen Aussagen über die



**Abbildung 4.1:** Gemessener Signalintensitätsverlauf am Beispiel eines zufällig gewählten Voxels im Gehirn eines Probanden

kortikale Aktivierung bestimmter Hirnareale treffen zu können, ist somit eine mathematische Auswertung der Schnittbildserien erforderlich.

Es stehen hierfür verschiedene Methoden zur Verfügung. Zu den etablierten Verfahren zählen die numerische Auswertung durch Kreuzkorrelation und die statistische Auswertung nach dem sog. *General Linear Model*. Beide Verfahren sind in der Literatur etabliert und es existieren sowohl kommerzielle (Brainvoyager<sup>1</sup>) als auch frei verfügbare Softwarepakete (AFNI<sup>2</sup>, SPM<sup>3</sup> und FSL<sup>4</sup>) zu deren Durchführung.

Im Folgenden soll näher auf die einzelnen Schritte der Datenauswertung in dieser Studie eingegangen werden.

## 4.1 Konvertierung der Bilddaten

Die Software des Magnetresonanztomographen legte die Bilddaten nach der Messung zunächst im zentralen Bildarchiv (PACS) des Instituts ab. Zur weiteren Verarbeitung wurden die Bilder zunächst auf eine LINUX-Workstation überspielt.

Für alle zur Auswertung eingesetzten Programme war eine Konvertierung vom DICOM-Format des Magnetresonanztomographen in das wissenschaftlich häufig eingesetzte Analyse-Format erforderlich. Hierfür wurde eine von Dirk Heiss und mir entwickelte Software („calc\_fslcc“) eingesetzt. Aufgrund von Sättigungsartefakten wurde dabei jeweils das erste Bild einer Serie verworfen. Der Inhalt der restlichen Bilder wurde dabei nicht verändert und konnte anschließend ausgewertet werden.

## 4.2 Auswertung durch Kreuzkorrelation

### 4.2.1 Theorie der Kreuzkorrelation

Der Kreuzkorrelationskoeffizient nach Pearson ist eine statistische Kenngröße, die aussagt, wie stark sich zwei Funktionen einander ähneln. Bei der Auswertung der fMRT Bilddaten

---

<sup>1</sup><http://www.brainvoyager.com/>

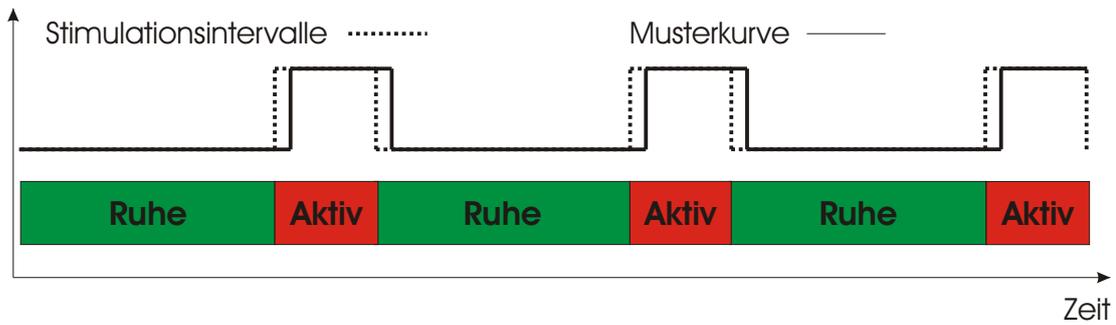
<sup>2</sup><http://afni.nimh.nih.gov/afni/>

<sup>3</sup><http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

<sup>4</sup><http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>

kann er eingesetzt werden, um den Zusammenhang zwischen einer vordefinierten Musterkurve und dem gemessenen Signalintensitätsverlauf eines Voxels zu quantifizieren [7, 8].

Die Musterkurve dient dabei als Modell des dynamischen Antwortverhaltens der Signalintensität. In dieser Studie wurde eine sog. *box-car* Funktion eingesetzt. Diese kennt zwei Zustände, „Aktiviert“ und „Ruhe“. Die zeitliche Abfolge der Zustände wurde entsprechend den Stimulationsintervallen bei der Durchführung der Messungen gewählt. Da sowohl bei Schmerz- und Neutralmessungen, als auch bei Messungen mit visueller Stimulation die gleichen Stimulationsintervalle eingesetzt wurden, konnte bei der Auswertung die gleiche Musterkurve für alle Modalitäten eingesetzt werden. Um die Latenzzeit der hämodynamischen Antwort zu berücksichtigen, wurde die Kurve um 4s (entsprechend einer Aufnahme) verzögert (nach rechts verschoben). Die eingesetzte Musterkurve ist in Abb. 4.2 dargestellt.



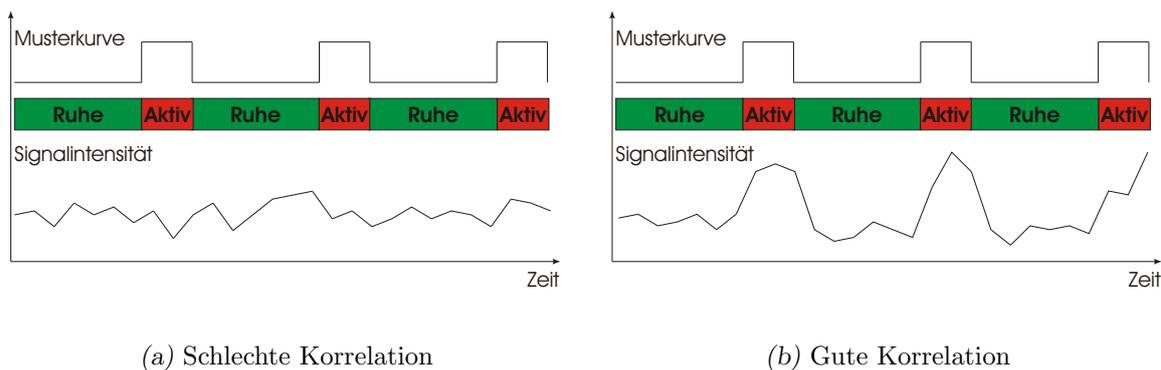
**Abbildung 4.2:** Eingesetzte Musterkurve zur Auswertung durch Kreuzkorrelationsanalyse

Nach Durchführung der Messungen lagen die Signalintensitäten für jedes Voxel in Form einer Zeitreihe  $y_i$  vor, die Werte der Musterkurve wurden als  $r_i$  definiert. Die Mittelwerte der beiden Funktionen über alle  $i$  werden im Folgenden mit  $\bar{y}$  bzw.  $\bar{r}$  bezeichnet. Der Kreuzkorrelationskoeffizient berechnet sich dann wie folgt:

$$\langle y, r \rangle = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})(r_i - \bar{r})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \sum_{i=1}^n (r_i - \bar{r})^2}} \quad (4.1)$$

Der berechnete Korrelationskoeffizient  $\langle y, r \rangle$  liegt im Bereich zwischen  $-1$  und  $+1$ . Je mehr sich der gemessene Signalintensitätsverlauf und die Musterkurve in ihrer Signaldynamik

gleichen, desto näher wird  $\langle y, r \rangle$  bei  $+1$  liegen (Abb. 4.3b). Bei gegenläufigen Dynamiken wird der Korrelationskoeffizient Werte bis  $-1$  annehmen. Sind der Verlauf der Signalintensität und die Musterkurve unkorreliert, so erhält man Werte nahe 0 für den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten (Abb. 4.3a).

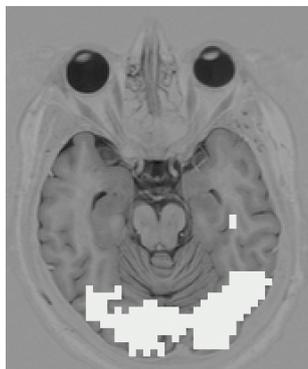


**Abbildung 4.3:** Schematische Darstellung der Korrelation zwischen Musterkurve und gemessenem Signalintensitätsverlauf

## 4.2.2 Visualisierung der Ergebnisse

Anhand der Musterkurve lässt sich für jedes Voxel des Bilddatenmaterials ein Korrelationskoeffizient berechnen. Im Anschluss daran definiert man einen Schwellenwert, bei dessen Überschreitung das jeweilige Voxel als „aktiviert“ gilt. Voxel, die diesen Schwellenwert erreichen oder überschreiten, zeigen dementsprechend in ihrer Signaldynamik eine Ähnlichkeit mit der Musterkurve.

Zur Visualisierung der Ergebnisse wurde die jeweils im Anschluss an die funktionelle Messung angefertigte anatomische Aufnahme des Gehirns in Inversion-Recovery Technik herangezogen. Die Schichtführung der IR-Sequenz entsprach dabei jeweils der der funktionellen Bilddaten. Daher war es möglich, ein solches Bild als Hintergrund zu verwenden und darauf alle „aktivierten“ Voxel, d.h. alle Voxel, die den Schwellenwert überschreiten, farblich zu markieren. Ein Beispiel für ein solches Ergebnis bei visueller Stimulation ist in Abbildung 4.4 dargestellt.



**Abbildung 4.4:** Darstellung der Aktivierung des visuellen Kortex nach Auswertung einer Schicht durch Kreuzkorrelation bei visueller Stimulation

### 4.2.3 Quantitative Analyse durch ROIs

Um Vergleiche zwischen verschiedenen durch Kreuzkorrelation ausgewerteten funktionellen Messungen durchzuführen, wurden in dieser Studie *regions of interest* (ROIs) definiert. Dabei handelt es sich um durch den Anwender anhand anatomischer Landmarken definierte, räumlich umschriebene Bereiche des Gehirns. So wurde in dieser Studie der visuelle Kortex in einer Schicht in Augenhöhe bei Schnittführung entlang der ac-pc Linie als ROI definiert. Innerhalb dieser ROI konnten dann die Anzahl der aktivierten Voxel, sowie deren Signalanstiege bei Aktivierung erfasst werden.

Auf diese Weise konnte der Grad der Aktivierung verschiedener Messungen quantifiziert werden. Damit wurden quantitative Vergleiche durch statistische Testverfahren möglich. So wurden in dieser Studie die Anzahl der aktivierten Voxel und der Signalanstieg im visuellen Kortex bei Messungen ohne und mit Gabe von Sauerstoff bestimmt. Diese Daten wurden mit einem zweiseitigen Wilcoxon Test für verbundene Stichproben verglichen.

## 4.3 Auswertung anhand des General Linear Model

Die Kreuzkorrelation, die im vorangegangenen Kapitel erläutert wurde, besticht durch einfache Durchführung, besitzt aber gegenüber statistischen Verfahren einige Nachteile und Beschränkungen. Im Vordergrund steht dabei, dass keine Aussage über den Rauschanteil des Signals und Irrtumswahrscheinlichkeiten der erhaltenen Aktivierungen getroffen werden kann. Die Person, die die errechneten Ergebnisse interpretiert und den Schwellenwert festsetzt, entscheidet über die Qualität und Aussagekraft des Datenmaterials. Weiterhin bleibt die Auswertung auf einfache Fragestellungen begrenzt, so kann z.B. immer nur eine funktionelle Messung in die Rechnung einfließen. Die Möglichkeit, Aussagen über Perso-

nenkollektive, wiederholte Messungen oder Unterschiede zwischen Messungen (Schmerz gegen Neutalmessung) können nicht oder nur durch Umwege getroffen werden.

Diese Beschränkungen werden umgangen, indem man auf das sog. *General Linear Model* zurückgreift. Dabei wird ebenso wie bei der Auswertung durch Kreuzkorrelation jede einzelne aufgezeichnete Volumeneinheit des Gehirns (Voxel) getrennt betrachtet. Es wird dabei versucht, den zeitlichen Signalintensitätsverlauf jedes Voxels anhand eines Modells zu beschreiben. Dieses Modell, das in etwa der Musterkurve der Kreuzkorrelation entspricht, muss vor der Auswertung festgelegt werden. Zusätzlich zum verwendeten Zeitverlauf der Stimulationsintervalle können dabei weitere Einflüsse auf den Signalverlauf festgelegt werden. Dabei kann es sich um verschieden Faktoren, wie z.B. die subjektiv empfundene Schmerzintensität oder Ermüdungs- bzw. Anpassungsvorgänge während der Messung handeln.

In dieser Studie wurde auf das General Linear Model zurückgegriffen, um Gruppenanalysen durchzuführen und daraus Aussagen über intra- und interindividuelle Unterschiede der aktivierten kortikalen Areale abzuleiten. Des Weiteren ermöglichte das General Linear Model den Vergleich funktioneller Messungen bei schmerzhafter und neutraler Stimulation. Die Methodik der Auswertung bietet außerdem die Möglichkeit, in zukünftigen Studien zusätzliche Einflüsse auf den Signalintensitätsverlauf (z.B. verschiedene Dosierungen von schmerzmodulierenden Substanzen) in die Berechnung mit einfließen zu lassen.

Im Folgenden soll ein Abriss der Theorie des General Linear Models gegeben werden, soweit dies für die Datenauswertung in dieser Studie relevant ist. Weitere Informationen zum General Linear Model in Bezug auf fMRT Zeitserien finden sich unter anderem in der Literatur [111] und in der Dokumentation des Softwarepakets SPM<sup>5</sup>. Eine weniger komplexe Einführung in die Thematik beschreibt Mathew Brett auf seiner Homepage<sup>6</sup>.

### 4.3.1 Theorie des GLM

Zu Beginn der Auswertung sieht man sich mit dem gemessenen Zeitverlauf der Signalintensität eines Voxels konfrontiert. Mathematisch handelt es sich dabei um eine Abfolge von Größen  $Y_i$  ( $i = 1 \dots n$ ), wobei  $n$  die Anzahl der durchgeführten Messungen darstellt. Der Index  $i$  ist dabei der Zeitindex der jeweiligen Messung, d.h.  $Y_1$  ist die Signalintensität der 1. Messung,  $Y_n$  die der letzten. Der Statistiker spricht von der Zufallsgröße  $Y$ .

---

<sup>5</sup>SPM Course Notes <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/notes97/Ch3.pdf>

<sup>6</sup><http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/Common/spmstats.shtml>

Der Ansatz des General Linear Model besteht nun darin, die  $Y_i$  als Summe von Produkten mehrerer ( $m$ ) erklärender Variablen  $x_{ij}$  ( $j = 1 \dots m$ ) (explanatory variables) auszudrücken.

$$Y_i = x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \dots + x_{im}\beta_m + \epsilon_i \quad (4.2)$$

Dabei handelt es sich bei  $x_{i1}$  bis  $x_{im}$  um die zur Erklärung der Größe  $Y_i$  herangezogenen Variablen.  $\beta_1$  bis  $\beta_m$  sind die so genannten Parameter des Modells, die beschreiben, wie stark der Einfluss der jeweiligen erklärenden Variablen in der Gesamtgröße  $Y_i$  vertreten ist. Die Parameter werden bei der Anpassung (Berechnung) des Modells an die Messdaten errechnet. Bei  $\epsilon_i$  handelt es sich um einen Fehlerterm, der die Restgröße von  $Y_i$  ausdrückt, die nicht als Summe der Produkte der  $x_{i1}$  bis  $x_{im}$  mit den  $\beta_1$  bis  $\beta_m$  ausgedrückt werden kann.

Um dies etwas zu verdeutlichen, kann es hilfreich sein, einen Spezialfall zu betrachten. Im einfachsten Fall beschränkt man die Zahl der erklärenden Variablen auf zwei. Für  $m = 2$  erhält man somit folgende Gleichung:

$$Y_i = x_{i1}\beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \epsilon_i$$

Setzt man weiterhin alle  $x_{i1} = 1$ , so erhält man die Gleichung einer linearen Regressionsgeraden:

$$Y_i = \beta_1 + x_{i2}\beta_2 + \epsilon_i$$

Dabei beschreibt  $\beta_2$  die Steigung der Geraden und  $\beta_1$  den konstanten Teil. Zur Veranschaulichung kann man folgendes Zahlenbeispiel heranziehen. Man nehme an, dass folgende Signalintensitäten gemessen wurden:

Zeitpunkt	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$	$Y_5$	$Y_6$
Signalintensität	605	680	630	610	710	690

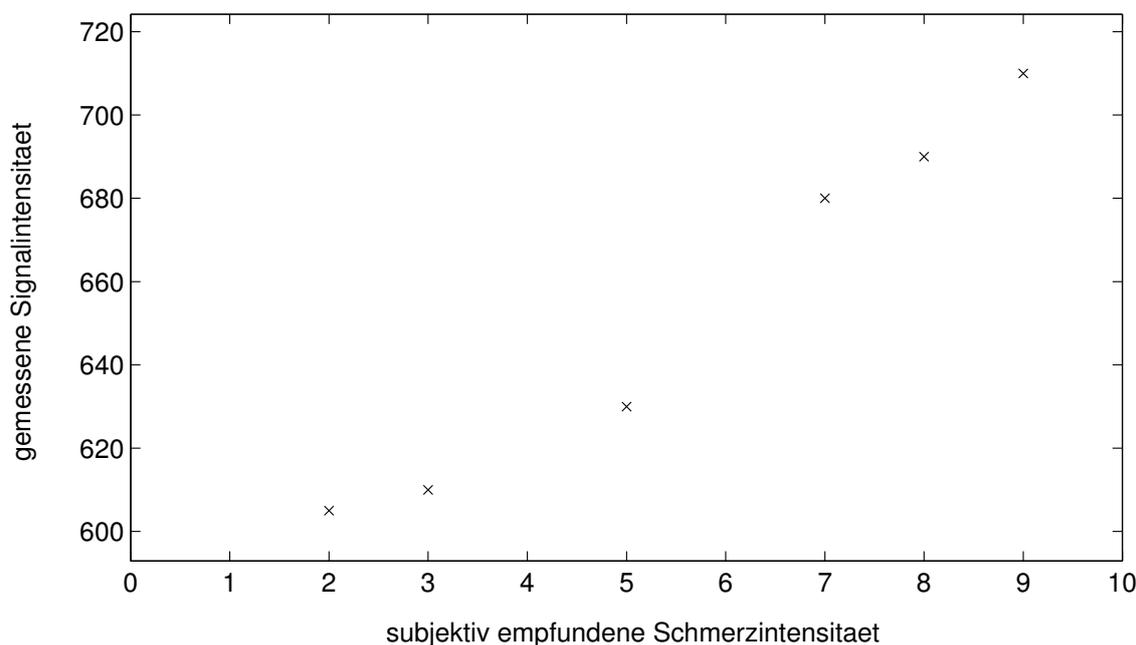
**Tabelle 4.1:** Gemessene Signalintensitäten (Beispiel)

Als „Modell“ ( $x_{i2}$ ) könnte man zum Beispiel annehmen, dass die Signalintensität proportional zu der subjektiv empfundenen Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala ist. Für diese Werte kann man z.B. folgende Zahlen einsetzen.

Zeitpunkt	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_4$	$x_5$	$x_6$
Schmerzintensität	2	7	5	3	9	8

**Tabelle 4.2:** *Subjektiv empfundene Schmerzintensitäten (Beispiel)*

Man erhält dabei die in Abb. 4.5 wiedergegebene grafische Darstellung der Signalintensitäten in Bezug auf die subjektiven Schmerzintensitäten.



**Abbildung 4.5:** *Signalintensitätsverlauf in Abhängigkeit von der subjektiven Schmerzempfindung*

Als Modell für den gemessenen Signalintensitätsverlauf werden hier also zwei erklärende Variablen herangezogen. Zum einen die  $x_{i1}$ , die alle gleich 1 gesetzt wurden und die den konstanten Teil der Messdaten beschreiben, der sich zeitlich nicht verändert (z.B. die anatomischen Verhältnisse der gegebenen Hirnregion). Im Allgemeinen enthält praktisch jedes Modell einen solchen konstanten Anteil. Würde man darauf verzichten, so erhält man bei der Anpassung des Modells an die Messdaten unverhältnismäßig hohe Fehlerterme  $\epsilon_i$ , da sich der zeitlich unveränderliche Teil der Messdaten darin niederschlagen würde.

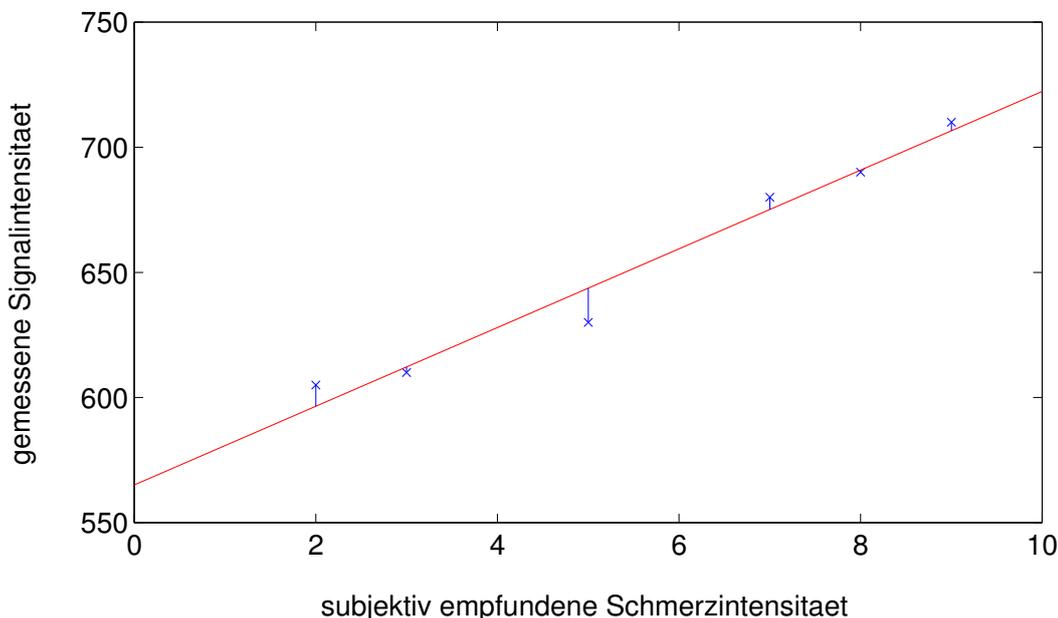
Als zweite erklärende Variable wird hier beispielhaft der Verlauf der subjektiv empfundenen Schmerzempfindung herangezogen ( $x_{i2}$ ). Zusammen bilden diese beiden Variablen das Modell, d.h. die möglichen Einflüsse auf die Signalintensität, die der Untersucher vor

der statistischen Auswertung festlegen muss (sog. *design*).

Es folgt nun die Anpassung des Modells auf die beobachteten Messwerte. Graphisch gesehen wird in diesem Beispiel dazu eine Regressionsgerade in Abb. 4.5 gesucht. Mathematisch werden die Parameter  $\beta_1$  und  $\beta_2$  (konstanter Teil und Steigung der Regressionsgeraden) berechnet und zwar so, dass die Fehlerterme  $\epsilon_i$  möglichst klein bleiben. Wie allgemein bei der Berechnung von Regressionsgeraden üblich, verwendet man dazu die Methode der kleinsten Quadrate (*least squares*). Es werden also die Parameter  $\beta_1$  und  $\beta_2$  gesucht, für die die Summe  $S$  der Quadrate der Fehlerterme  $\epsilon_i$  minimal wird.

$$S = \sum_{i=1}^n (Y_i - x_{i1}\beta_1 - x_{i2}\beta_2)^2 = \sum_{i=1}^n \epsilon_i^2$$

Der Einfachheit halber möchte ich hier nicht genauer auf die Berechnung der Parameter eingehen. Benutzt man jedoch die Matrixschreibweise und den Satz von Gauss-Markov, so können  $\beta_1 = 565$  und  $\beta_2 = 16$  als optimale Parameter gefunden werden (siehe dazu unten). Graphisch erhält man damit die in Abb. 4.6 wiedergegebene Regressionsgerade.



**Abbildung 4.6:** *Signalintensitätsverlauf in Abhängigkeit zur subjektiven Schmerzempfindung mit berechneter Regressionsgeraden (rot) und Darstellung der Fehlerterme  $\epsilon_i$  (blau)*

In diesem Fall leuchtet anhand des Diagramms sofort ein, dass ein linearer Zusammenhang

besteht und dass die gefundene Regressionsgerade die Verhältnisse sinnvoll widerspiegelt. Wiederholt man die vorangegangene Berechnung mit anderen Zahlenwerten, so kann auch der Fall eintreten, dass kein linearer Zusammenhang besteht und dass die gefundene Gerade nicht sinnvoll ist. Dies erkennt man daran, dass die Varianzen der Fehlerterme im Vergleich zum gefundenen Parameter  $\beta_2$  hoch sind.

Aus diesen Werten kann eine  $t$ -Statistik berechnet werden, die eine Aussage ermöglicht, ob hier ein signifikanter, linearer Zusammenhang besteht, oder ob die Varianzen der Fehlerterme zu groß sind und eine solche Aussage anhand des gemessenen Signalintensitätsverlaufs nicht möglich ist.

### 4.3.2 Formulierung in Matrizenform

Um die Berechnung plastischer darzustellen und die Fülle der Indizes zu reduzieren, bietet sich die Möglichkeit an, die Matrixschreibweise der linearen Algebra zu benutzen. Dazu fasst man indizierte Variablen zu Vektoren und Matrizen zusammen. Betrachtet man nochmals Gleichung 4.2 und setzt für den Index  $i$  Zahlen von 1 bis  $n$  ein, so erkennt man, dass es sich hierbei um ein lineares Gleichungssystem handelt:

$$\begin{aligned} Y_1 &= x_{11}\beta_1 + x_{12}\beta_2 + \dots + x_{1m}\beta_m + \epsilon_1 \\ Y_i &= x_{21}\beta_1 + x_{22}\beta_2 + \dots + x_{2m}\beta_m + \epsilon_2 \\ &\vdots \\ Y_n &= x_{n1}\beta_1 + x_{n2}\beta_2 + \dots + x_{nm}\beta_m + \epsilon_n \end{aligned} \quad (4.3)$$

Unter Verwendung der Matrixschreibweise kann man obiges Gleichungssystem auch so ausdrücken:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1m} \\ x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & \dots & x_{nm} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_m \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_n \end{pmatrix}$$

Unter Anwendung der Regeln zur Multiplikation von Matrizen erhält man direkt die Gleichungen 4.3 zurück. Näheres zum Rechnen mit Matrizen findet sich in [74].

Um die Übersichtlichkeit weiter zu erhöhen, empfiehlt es sich, die oben benutzten Matrizen zu benennen. Für die Zufallsgröße  $Y_i$  definiert man den Spaltenvektor  $\mathbf{Y}$ , für die Parameter  $\beta_j$  den Spaltenvektor  $\mathbf{B}$  und für die Fehlerterme  $\epsilon_i$  den Spaltenvektor  $\mathbf{E}$ :

$$\mathbf{Y} = \begin{pmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{pmatrix} \quad \mathbf{B} = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_m \end{pmatrix} \quad \mathbf{E} = \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_n \end{pmatrix}$$

Die erklärenden Variablen  $x_{ij}$  ( $i = 1 \dots n, j = 1 \dots m$ ) kann man wie oben in einer einzigen Matrix zusammenfassen (*design matrix*). Jede Spalte dieser Matrix entspricht dann dem Zeitverlauf einer erklärenden Variablen:

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1m} \\ x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & \dots & x_{nm} \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

Damit lassen sich die Gleichungen des General Linear Models (siehe Gleichungen 4.3) in Matrixschreibweise ausdrücken:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{XB} + \mathbf{E} \quad (4.5)$$

Die Anpassung des Modells an die Messdaten, also die Berechnung der Zeilen des Vektors  $\mathbf{B}$ , gestaltet sich dadurch besonders übersichtlich. Unter Zuhilfenahme des Satzes von Gauss-Markov lässt sich  $\mathbf{B}$  folgendermaßen berechnen:

$$\mathbf{B} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{Y}$$

In der Matrixschreibweise bezeichnet dabei  $\mathbf{X}^T$  die zu  $\mathbf{X}$  transversale Matrix, d.h. die Matrix, die man erhält, wenn man Zeilen und Spalten von  $\mathbf{X}$  vertauscht. Das hochgestellte  $-1$  bedeutet, dass die inverse Matrix der Klammer berechnet wird. Nach dem Gauss-Markov Theorem, das Carl Friedrich Gauss bereits 1821 formulierte, ist der so berechnete Parametervektor  $\mathbf{B}$  optimal, d.h. die Quadratsumme  $S$  der Fehlerterme ist minimal. Näheres zur Invertierbarkeit von Matrizen und dem Satz von Gauss-Markov findet sich in [74], [102] und [48].

### 4.3.3 Verallgemeinerung auf mehrere erklärende Variablen

Mit Hilfe der im letzten Kapitel beschriebenen Matrizeschreibweise lässt sich das Rechenverfahren besonders einfach auf mehrere erklärende Variablen erweitern. Dies kann z.B. notwendig werden, falls eine Gruppenanalyse durchgeführt werden soll. Im Allgemeinen erhält dabei jedes Mitglied der Gruppe mindestens eine erklärende Variable, auf deren Einfluss dann später getestet werden kann.

Formal wird dazu der *design matrix* (siehe Gleichung 4.4) eine Spalte hinzugefügt, die der neuen Variablen entspricht. Dabei gilt es zu beachten, dass der neu hinzugefügte Spaltenvektor nicht einer Linearkombination der bereits vorhandenen Spaltenvektoren der design matrix entspricht. Einerseits würde dies keinen Sinn machen, da dem Modell keine neue Information hinzugefügt wird und andererseits wäre das oben genannte Rechenverfahren nicht mehr anwendbar, da die design matrix dann nicht mehr invertierbar wäre (siehe dazu [74]). Daraus resultiert dann eine zusätzliche Zeile im Vektor der Parameter  $\mathbf{B}$ , die den Einfluss der neuen Variablen auf den Signalintensitätsverlauf beschreibt (siehe Kapitel 4.3.4).

Mathematisch entspricht das Rechenverfahren dann einer multiplen Regression, d.h. die Parameter von mehreren erklärenden Variablen werden so angepasst, dass die Fehlerterme bzw. deren Quadratsumme minimal werden.

Die Möglichkeit zur Analyse von mehreren Einflüssen auf die Signalintensität und Aussagen über deren statistische Signifikanz zu treffen ist einer der Hauptvorteile des General Linear Models. Neben Fragestellungen zu Personenkollektiven (Gruppenanalyse) dürfen aber auch andere Einflussgrößen auf die gemessenen Signalintensitäten in das Modell aufgenommen werden (z.B. Dosierung von Analgetika). Auch können mehrere Paradigmen simultan durchgeführt werden und bei der Analyse nach Interaktionen geforscht werden.

Der Fantasie sind hierbei grundsätzlich keine Grenzen gesetzt, jedoch gilt es zu beachten, dass es sich um einen linearen Zusammenhang handeln muss, d.h. der gemessene Anteil an der Signalintensität sollte proportional zu der entsprechenden erklärenden Variablen sein. Wie bereits erwähnt müssen die erklärenden Variablen außerdem linear unabhängig sein, da sich das Rechenverfahren ansonsten nicht anwenden lässt. Nicht zuletzt gilt dabei zu beachten, dass die gesamte Statistik der Auswertung darauf beruht, dass das Modell „passt“, d.h. dass es sinnvoll die Verhältnisse widerspiegelt. Damit ist sichergestellt, dass die Fehlerterme normalverteilt sind. Für den Fall, dass die Annahmen, die mit dem Modell gemacht wurden falsch sind, wäre es möglich, dass die Fehlerterme eine „Reststruktur“ aufweisen. Diese würde den nicht modellierten Einflüssen entsprechen und damit die er-

rechnete Statistik ungültig machen. Demnach ist es also erforderlich, bei der Gestaltung der *design matrix* vorsichtig vorzugehen.

#### 4.3.4 Kontraste

Hat man nun ein Modell mit mehreren erklärenden Variablen auf die Messdaten angepasst, so steht man anschließend vor der Entscheidung, welche der Variablen statistisch ausgewertet werden sollen, d.h. welche Frage man anhand des Modells klären will. Dies erreicht man durch das Setzen von sog. Kontrastvektoren (*contrast vectors*) oder Kontrasten.

Ein Kontrastvektor  $\mathbf{C}$  stellt eine Reihe von Gewichten dar, d.h. Zahlen  $(c_1 \dots c_m)$ , die aussagen, wie stark jede der erklärenden Variablen in die Statistik mit eingehen. Somit ist es möglich, auf signifikante Einflüsse von einer oder mehrerer erklärender Variablen zu testen, während andere nicht in die Statistik mit einbezogen werden (sog. *effects of no interest*).

Mathematisch wird dazu der Kontrastvektor  $\mathbf{C}$  mit dem Vektor der Parameter  $\mathbf{B}$  multipliziert. Dadurch wird der Vektor der Parameter  $\mathbf{B}$  entsprechend „gewichtet“. Es resultiert daraus eine Zahl (Skalar), die beschreibt, wie stark der Einfluss der „interessanten“ erklärenden Variablen im gemessenen Signalintensitätsverlauf ist.

Wie signifikant dieser Einfluss ist, hängt davon ab, wie groß diese Zahl im Vergleich zur Varianz der Fehlerterme ist. Um eine  $t$ -Statistik zu erhalten muss man genau genommen diese Zahl durch den Standardfehler der Schätzung dividieren, der von der Varianz der Fehlerterme abhängt.

$$t = \frac{\mathbf{C} \cdot \mathbf{B}}{\text{Standardfehler}}$$

Nach Durchführung des Rechenverfahrens mit vorgegebener Designmatrix  $\mathbf{X}$  und Kontrastvektor  $\mathbf{C}$  erhält man also für jedes Voxel des Gehirns einen  $t$ -Wert, der beschreibt, wie stark der Einfluss von den in der Designmatrix festgelegten und im Kontrastvektor gewichteten erklärenden Variablen auf den Verlauf der Signalintensität ist.

Als Beispiel könnte man ein Experiment aus dieser Studie betrachten, bei dem sowohl schmerzhafte als auch neutrale Stimuli eingesetzt wurden. Als erste erklärende Variable könnte man den Zeitverlauf der Schmerzstimulation, als zweite den der neutralen Stimu-

lation einsetzen. Ein Kontrast  $\mathbf{C}_s = (1 \ 0)$  würde dann nach signifikanten Einflüssen der Schmerzstimulation suchen, während das Neutralparadigma außer acht bleibt (*effect of no interest*). Analog dazu würde  $\mathbf{C}_n = (0 \ 1)$  nach Einflüssen der Neutralstimulation forschen. Setzt man den Kontrast  $\mathbf{C}_{sn} = (1 \ -1)$  ein, so erhält man  $t$ -Werte, die aussagen, wie signifikant ein stärkerer Einfluss bei der Schmerz- als bei der Neutralstimulation vorlag.

### 4.3.5 Darstellung und Korrektur der Ergebnisse

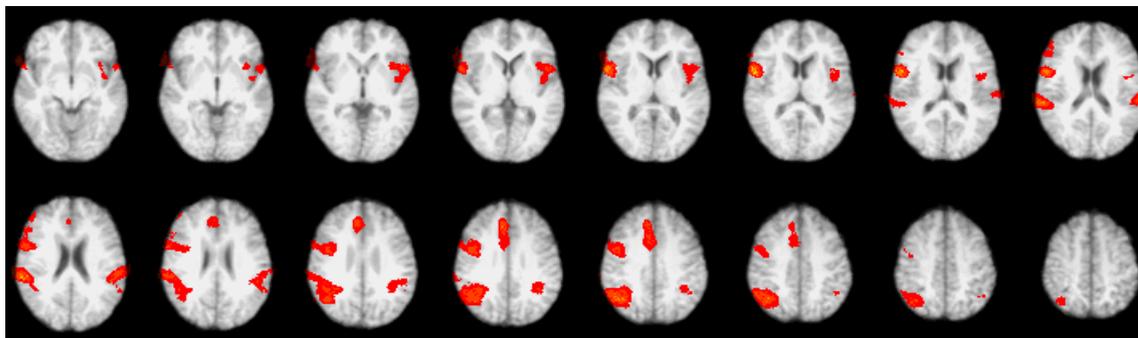
Führt man die oben skizzierten Berechnungen für jedes Voxel im Gehirn durch, so erhält man als Ergebnis für jedes Voxel des Gehirns einen  $t$ -Wert, der beschreibt, wie signifikant der Einfluss der im Kontrastvektor und design matrix festgelegten erklärenden Variablen auf den Signalintensitätsverlauf dieses Voxels ist.

Anschließend legt man einen Schwellenwert fest, der bestimmt, ab welchem Wert der Einfluss als signifikant gewertet wird. Besitzt ein Voxel einen höheren Wert, so gilt dieser als „aktiviert“. Je höher man diesen Wert wählt, desto niedriger wird die Wahrscheinlichkeit, dass das Voxel irrtümlich als aktiviert gilt (sog. *Irrtumswahrscheinlichkeit*).

In der Praxis wird dazu der errechnete  $t$ -Wert mit Hilfe einer statistischen Transformation in einen  $Z$ -Wert umgerechnet. Das bedeutet, dass die Verteilung der Teststatistik einen Mittelwert von 0 aufweist und eine Standardabweichung von 1 besitzt (Standardnormalverteilung). Ein  $Z$ -Wert von 2,3 bedeutet dann, dass der Einfluss mit 99%iger Sicherheit existent ist und nicht zufällig gemessen wurde (Irrtumswahrscheinlichkeit 1%). Ein  $Z$ -Wert von 1,6 würde dagegen einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5,5% entsprechen.

Jetzt kann man eine anatomische Aufnahme des Probandengehirns heranziehen und alle aktivierten Voxel (Voxel, die den Schwellenwert überschreiten) darauf farblich markieren. Aktivierte Hirnregionen können dann anatomisch identifiziert werden. Ein Beispiel für eine solche Aufnahme ist in Abb. 4.7 wiedergegeben.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Berechnungen für jedes Voxel getrennt durchgeführt wurden. Insbesondere wurde ein  $Z$ -Wert für jedes Voxel abgeleitet und damit statistisch getestet. Bei mehrfacher Wiederholung von statistischen Tests ist es erforderlich, die Daten zu korrigieren, da sonst falsch niedrige Irrtumswahrscheinlichkeiten angenommen werden. In diesem Fall handelt es sich um sehr viele Wiederholungen, da bei einer Serie von Messungen mit einer Bildmatrix von  $64 \times 64$  Bildpunkten und 23 Schichten insgesamt 94208 Voxel aufgezeichnet werden. Man spricht



**Abbildung 4.7:** *Beispiel zur Darstellung der statistischen Ergebnisse*

dabei von einem *multiple comparison problem*. Die normalerweise bei Testwiederholungen angewendeten Methoden, z.B. die Bonferroni-Korrektur, können bei dieser großen Zahl an Voxeln nicht eingesetzt werden, da die statistische „Power“ des Tests soweit reduziert werden würde, dass keine Aussage mehr möglich wäre.

Daher verwendet man zusätzlich die räumliche Position der Voxel, indem man sie zu sog. Clustern gruppiert. Falls es sich um eine aktivierte Hirnregion handelt, so ist es legitim anzunehmen, dass mehrere benachbarte Voxel den Schwellenwert überschreiten. Falls ein solcher Cluster von mehreren Voxeln gefunden wird, so ist es unwahrscheinlich, dass ausgerechnet bei diesen nahe zusammen liegenden Voxeln das Signifikanzniveau irrtümlicherweise erreicht wurde. Mit dieser zusätzlichen räumlichen Information gelingt es die statistische Power der Korrekturverfahren soweit zu erhöhen, dass sie gut einsetzbar werden. Praktisch gesehen wird zusätzlich zum gewählten  $Z$ -Schwellenwert ein Cluster-signifikanzniveau (*cluster significance level*) angegeben, das die Wahrscheinlichkeit einer irrtümlichen Kennzeichnung des Clusters als „aktiviert“ bezeichnet. Eine ausführlichere Beschreibung des Verfahrens, das mathematisch sehr komplex ist und sich auf die *Gaussian Random Fields Theory* (GRF-Theorie) stützt findet sich in [112, 45, 43].

### 4.3.6 Mehrstufige Auswertung mit FLAME

Eine weitere Technik, die bei der Auswertung der Daten eingesetzt wurde, ist das Konzept der mehrstufigen Auswertung mit Hilfe der Software FLAME (FMRIBs Local Analysis of Mixed Effects). Dabei werden zunächst alle Messdaten in einer ersten Stufe anhand des General Linear Models ausgewertet. Als erklärende Variable wurde dabei in dieser Arbeit der Zeitverlauf der Stimulationsintervalle eingesetzt. Danach kann dann in einer zweiten

Stufe der Auswertung (*higher-level analysis*) eine Gruppenstatistik angefertigt werden. Hierbei wird nur noch auf die in der ersten Stufe der Auswertung berechneten Parameter (Vektor  $\mathbf{B}$ ) und die Varianzen der Fehlerterme (Vektor  $\mathbf{E}$ ) zurückgegriffen, ohne die Messdaten selbst in die Kalkulation mit einzubeziehen. Dabei wird wieder anhand des General Linear Models vorgegangen. Im Design der zweiten Stufe der Auswertung entspricht dann ein Messpunkt  $Y_i$  einer ganzen Messung, die in der ersten Stufe ausgewertet wurde.

Dieses Vorgehen bietet mehrere Vorteile: zunächst vereinfacht sich die praktische Durchführung, da in der Designmatrix der Gruppenstatistik nicht mehr die Zeitverläufe der einzelnen Messungen angegeben werden müssen, da diese bereits in der ersten Stufe der Auswertung in die Berechnung mit eingeflossen sind. Dadurch wird die Übersichtlichkeit im Vergleich zu anderer Software (z.B. SPM<sup>7</sup>) stark erhöht. Es wird aber auch die Flexibilität der Auswertung gesteigert, da es möglich wird, Messungen von unterschiedlicher Dauer zusammen in eine Gruppenstatistik aufzunehmen.

Nicht zuletzt bietet sich bei dieser Methode die Möglichkeit an, die Varianzen der Messdaten während einer Messung (*fixed effect*) und die zwischen zwei verschiedenen Messungen (*random effect*) getrennt zu bestimmen. Diese sog. *mixed effects* Analyse ist damit besser geeignet, Aussagen über Personenkollektive abzuleiten. Näheres dazu findet sich in [12] und in [11].

### 4.3.7 Normalisierung

Bevor Messungen verschiedener Probanden in eine Gruppenanalyse einfließen konnten, mussten die Gehirne zunächst normalisiert werden. Darunter versteht man eine Verzerrung, die das individuelle Gehirn einem definierten „Normalgehirn“ anpasst. Nur so kann gewährleistet werden, dass korrespondierende Hirnregionen verschiedener Probanden bei einer Gruppenanalyse einander zugeordnet werden. Weiterhin bietet sich dadurch die Möglichkeit, Daten verschiedener Studien, die sich auf dasselbe Normalhirn beziehen, miteinander zu vergleichen.

Die Normalisierung fand in dieser Studie nach Abschluss der *first level analysis* statt, d.h. unmittelbar nach Auswertung aller Einzelmessungen, jedoch vor Durchführung der Gruppenanalyse. Es wurden also keine funktionellen Bilddaten normalisiert, sondern die statistischen Ergebnisse der ersten Stufe der Auswertung. Die Transformation, die diese Daten in den Normalraum überführt, wurde zuvor anhand der funktionellen und ana-

---

<sup>7</sup><http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

tomischen Messdaten und des Normalhirns bestimmt. Dabei wurden die funktionellen Bilddaten zunächst auf die MPRAGE Daten abgebildet. Die hochauflösende MPRAGE Sequenz wurde anschließend in das Normalhirn überführt. Aus der mathematischen Verknüpfung dieser beiden Abbildungen ergibt sich dann die Transformation der funktionellen Bilddaten in den Normalraum. Diese konnte dann auf die statistischen Ergebnisse angewendet werden. Hierfür wurde die Software FLIRT, die in das Softwarepaket FSL integriert ist, eingesetzt. Die Methodik der Transformationen wird von Jenkinson et al. in [56, 57] beschrieben.

In dieser Studie wurde ein Standardgehirn des Montreal Neurological Institute eingesetzt, das ein Mittel aus 152 Gehirnen gesunder Probanden darstellt. Das International Consortium for Brain Mapping hat dieses Gehirn, das auch als ICBM152 bezeichnet wird, zum Standard gewählt und es ist in die zum jetzigen Zeitpunkt verfügbare Software integriert (SPM, FSL und Brainvoyager). Bei der Erstellung dieses Gehirns wurde versucht, dieses möglichst gut mit dem Atlas von Talairach und Tournoux [100] in Einklang zu bringen. Leider ist die Überlagerung nicht perfekt, weshalb Korrekturen zur Umrechnung von MNI- in Talairach-Koordinaten üblich sind. Brett et al. beschreiben in einem Review [16] die Generierung des ICBM152 und die Abweichungen zum Atlas von Talairach und Tournoux. In dieser Studie wurde ein von Dr. phil. Arun Bokde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickeltes Programm („findlocalmaxima“) eingesetzt, um die Koordinaten der Aktivierungen des ICBM152 in Talairach-Koordinaten umzurechnen. Die eingesetzte Transformation wird von Brett im Detail auf <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/Common/mnispace.shtml> beschrieben.

### 4.3.8 Konkrete Anwendung in dieser Studie

Im Folgenden soll kurz skizziert werden, wie die oben erläuterte Theorie in dieser Studie angewendet wurde. Alle gemessenen Bilddaten wurden zunächst nach dem General Linear Model ausgewertet. Der Stimulationsverlauf war sowohl für schmerzhafte und neutrale Stimuli als auch für die visuellen Kontrollexperimente gleich (siehe Abb. 3.3). Daher konnte die erste Stufe der Datenauswertung in gleicher Weise auf alle Experimente dieser Studie angewendet werden. Zur Auswertung anhand des General Linear Model wurde die Software FILM (*FMRIBs Improved Linear Model*) eingesetzt. Die Methodik wurde von Woolrich et al. in [111] beschrieben.

Als einzige „benutzerdefinierte“ erklärende Variable wurde der Zeitverlauf der Stimulati-

on eingesetzt. Um die blockartige Struktur des zeitlichen Stimulationsverlaufs näher an die physiologischen Gegebenheiten der hämodynamischen Antwort anzupassen, wurde sie vorher mit einer  $\Gamma$ -Funktion gefaltet. Dabei werden die steilen Flanken geglättet und es resultiert ein langsames An- und Abklingen, was die rechnerische Anpassung des Modells an die Daten verbessert. Die Faltung wurde mit den Standardwerten durchgeführt, die in der zur Datenauswertung eingesetzten Software implementiert waren.

Aus rechentechnischen Gründen wurde dem Modell zusätzlich ein konstanter Teil hinzugefügt, was die eingesetzte Software implizit durchführte. Als weitere erklärende Variable setzte das Programm die zeitliche Ableitung des Stimulationsverlaufs. Bei der Anpassung des Modells an die Messdaten entspricht dies einer zeitlichen Verschiebung des Signalverlaufs. Somit können kleine zeitliche Unterschiede zwischen Daten und „Musterkurve“ ausgeglichen werden und die Anpassung des Modells wird verbessert. Der Kontrastvektor wurde so definiert, dass nur auf einen Zusammenhang mit dem zeitlichen Stimulationsverlauf getestet wurde.

Nach Normalisierung mit Hilfe des ICBM152 Normalhirns konnten die Ergebnisse dann in einer zweiten Stufe der Auswertung (*higher level analysis*) zu Gruppenanalysen kombiniert werden. Insbesondere konnten durch Hinzufügen von sowohl Schmerz- als auch Neutralmessungen „Differenzbilder“ berechnet werden. Dabei erhielten die Schmerzmessungen im Kontrastvektor den Wert 1, die Neutralmessungen den Wert  $-1$ . Die resultierenden Ergebnisbilder zeigen dann Hirnregionen, deren Signalverläufe bei Schmerzstimulation signifikant mehr vom Stimulationsverlauf beeinflusst werden als während der Neutralmessung. Auf die jeweils durchgeführte Gruppenanalyse wird im Ergebnisteil näher eingegangen.

### 4.3.9 Vorverarbeitung der Bilddaten

Bevor das Bilddatenmaterial mit der oben dargestellten Methode ausgewertet werden konnte, musste es eine Vorverarbeitung durchlaufen. Diese bestand aus folgenden Maßnahmen:

1. Bewegungskorrektur mit der Software MCFLIRT
2. Brain Extraction mit der Software BET
3. Räumliches Glätten (*spatial smoothing*)
4. Intensitätsangleichung (*intensity normalisation*)

5. Zeitliche Hochpass-Filterung (*highpass temporal filtering*)

Zunächst wurde mit der Bewegungskorrektur begonnen. Mit ihr lassen sich Artefakte durch Kopfbewegungen des Probanden im Magnetresonanztomographen während der Messung ausgleichen. Diese Bewegungen würden dazu führen, dass Voxel unterschiedlicher Lokalisation zu einem Signalintensitätsverlauf zusammengefasst würden. Damit wären die Ergebnisse der durchgeführten Berechnungen unbrauchbar. Um dies zu verhindern, wurde jeweils die auszuwertende Serie von Hirnvolumina mit der Software MCFLIRT verarbeitet. Diese behandelt jede einzelne Aufnahme des Gehirns als starren Körper (*rigid body*) und versucht, diese perfekt zu überlagern, in dem sie sie gegeneinander verschiebt und verdreht. Anhand einer Kostenfunktion wird mit einem iterativen Verfahren die optimale Überlagerung gefunden. Näheres dazu findet sich in [56].

Danach wurden die Aufnahmen von allen Voxeln befreit, die außerhalb des Hirngewebes lagen. Dazu wurde die Software BET eingesetzt, die diese Aufgabe automatisch mit Hilfe eines Segmentierungsalgorithmus durchführte. Die Methodik ist in [97] beschrieben.

Bevor mit der Auswertung begonnen werden konnte, wurden die Messdaten außerdem mit einem räumlichen Glättungsalgorithmus behandelt (sog. *spatial smoothing*). Dabei wird jedem Voxel ein Wert zugewiesen, der sich aus den räumlich benachbarten Voxeln errechnen lässt. Die Funktion, die bestimmt, wie stark der Einfluss von entfernteren Voxeln in die Berechnung mit eingeht, wird als *kernel* bezeichnet. In dieser Studie kam dabei ein Gauss-Kernel zum Einsatz. Um das Ausmaß der Glättung zu quantifizieren, wird im Allgemeinen der doppelte Abstand in Millimetern angegeben, in dem die Gauss-Funktion auf die Hälfte ihres Maximums abgeklungen ist (*full width half maximum, FWHM*). Alle in dieser Studie ausgewerteten Messdaten wurden mit einem Gauss-Kernel mit einer FWHM von 8 Millimetern geglättet. Durch diese Glättung wird der Signal-Rausch-Abstand der Daten (*signal to noise ratio*) angehoben, was die Anpassung des Modells an die Daten verbessert. Dabei ist jedoch zu beachten, dass bei zu starker Glättung räumlich eng begrenzte Aktivierungen verloren gehen können. Im Allgemeinen wird empfohlen, die FWHM auf einen Wert zu setzen, der in der Größenordnung der zu erwartenden aktivierten Areale liegt.

Weiterhin wurde die mittlere Signalintensität von allen akquirierten Aufnahmen auf einen einheitlichen Wert angeglichen. Die Intensität jedes Voxels jeder Aufnahme wurde dabei mit dem gleichen Faktor multipliziert, um die mittlere Signalintensität über alle Bilder konstant zu halten (*grand mean scaling*). Dies war notwendig, um verschiedene Bildserien in Gruppenanalysen vergleichen zu können.

Nicht zuletzt wurden die Signalintensitätsverläufe jedes Voxels und gleichzeitig die erklärenden Variablen der Design-Matrix einer zeitlichen Hochpassfilterung (*highpass temporal filtering*) unterzogen. Damit werden niederfrequente Artefakte der Messdaten unterdrückt und die Anpassung des Modells verbessert.

### 4.3.10 Verwendete Software

Für die Auswertung des Bilddatenmaterials nach dem oben beschriebenen Verfahren wurde das Softwarepaket FSL des Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB) der Universität Oxford in Version 3.1 vom Juli 2003 eingesetzt. Darin enthaltene Programme, die in dieser Studie eingesetzt wurden sind:

- FEAT (FMRI Expert Analysis Tool) Version 5.1 zur Steuerung der Datenauswertung.
- BET (Brain Extraction Tool) Version 1.2 zur Eliminierung von Bildanteilen, die nicht zum Gehirn gehören.
- MCFLIRT (Motion Corrected FMRIB's Linear Image Registration Tool) zur Bewegungskorrektur.
- FILM (FMRIBs Improved Linear Model) zur Anpassung des Modells an die Messdaten in der ersten Stufe der Auswertung.
- FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) zur Normalisierung der statistischen Ergebnisse.
- FLAME (FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects) zur Anpassung des Modells an die Messdaten in der zweiten Stufe der Auswertung.

Weitere Informationen dazu sind im Internet auf der Homepage des Instituts<sup>8</sup> erhältlich.

---

<sup>8</sup><http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>

# Kapitel 5

## Ergebnisse

### 5.1 Lokalisation der zerebralen Aktivierungen

Zunächst sollte der Frage nachgegangen werden, wo sich die Kortexareale befinden, die unter Schmerzstimulation spezifisch aktiviert werden. Der folgende Abschnitt beschreibt die Ergebnisse der Messungen unter schmerzhafter und neutraler Stimulation. Zudem wurden schmerzspezifische Aktivierungen berechnet, die zerebrale Areale erfassten, die nur bei Schmerzstimulation, nicht aber bei Neutralstimulation aktiviert wurden.

#### 5.1.1 Gruppenanalyse

Es gingen 4 Probanden in die Gruppenanalyse ein. Von jedem der Probanden lagen 4 Schmerz- und 4 Neutralmessungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor. Die Schmerzstimulation erfolgte bei allen Probanden am linken Fuß. Die einzelnen Temperaturen und die dadurch ausgelösten subjektiven Schmerzintensitäten auf der visuellen Analogskala (VAS) sind in Tab. 5.1 angegeben. Bei schmerzhafter Stimulation lag im Mittel eine Wassertemperatur von  $58,7\text{ °C}$  vor. Die subjektive Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala betrug dabei  $7,8 \pm 1,0$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und reichte von 6,0 bis 9,8 VAS. Die neutrale Stimulation erfolgte jeweils mit einer Wassertemperatur von  $32\text{ °C}$ , die von den Probanden nicht als schmerzhaft empfunden wurde.

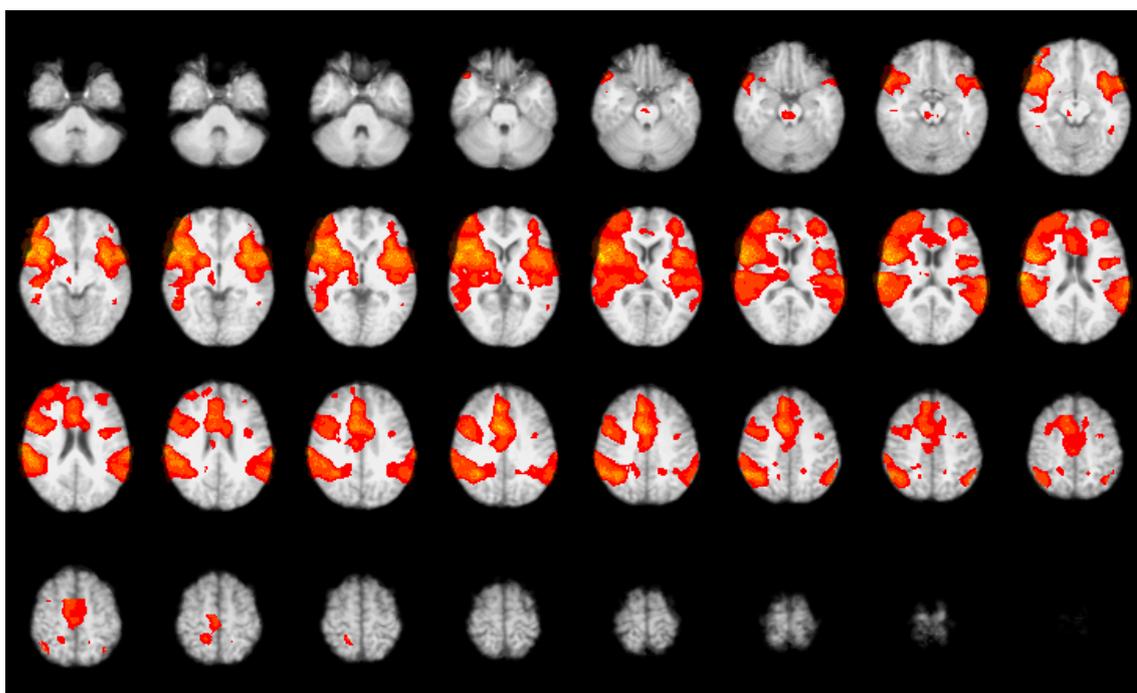
Proband	Messung	Geschlecht	Geburtsdatum	Messtermin	Temperatur	VAS
P. P.	1	M	13.11.1977	11.07.2002	57 °C	8,2
P. P.	2	M	13.11.1977	11.07.2002	57 °C	8,1
P. P.	3	M	13.11.1977	23.11.2002	58 °C	7,5
P. P.	4	M	13.11.1977	23.11.2002	58 °C	7,8
G. L.	1	W	10.11.1960	24.07.2002	56 °C	6,4
G. L.	2	W	10.11.1960	24.07.2002	56 °C	6,0
G. L.	3	W	10.11.1960	23.01.2003	57 °C	9,1
G. L.	4	W	10.11.1960	23.01.2003	57 °C	7,8
A. M.	1	W	25.04.1982	05.09.2002	56 °C	7,2
A. M.	2	W	25.04.1982	05.09.2002	56 °C	6,7
A. M.	3	W	25.04.1982	27.09.2002	58 °C	8,9
A. M.	4	W	25.04.1982	06.04.2003	58 °C	9,8
J. H.	1	M	09.09.1980	19.09.2002	60 °C	7,6
J. H.	2	M	09.09.1980	27.09.2002	59 °C	7,6
J. H.	3	M	09.09.1980	23.11.2002	60 °C	8,1
J. H.	4	M	09.09.1980	06.04.2003	60 °C	7,3

**Tabelle 5.1:** Messungen mit Schmerzstimulation unter Angabe der Wassertemperaturen und subjektiven Schmerzintensitäten auf der visuellen Analogskala

### Gruppenanalyse der Messungen bei Schmerzstimulation

Die Auswertung der fMRT Bilddaten erfolgte wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben mit dem Softwarepaket FSL Version 3.1 unter Verwendung des Programms FEAT in Version 5.1. Die Gruppenanalyse erfolgte unter Einbeziehung aller Einzelmessungen bei Schmerz- und Neutralstimulation der vier Probanden. Die Gruppenauswertungen wurden mit Standardschwellenwerten von  $Z = 2,3$ , entsprechend einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 1%, und einem Clustersignifikanzniveau von  $p = 0,01$  durchgeführt.

Ein Übersichtsbild der lokalen kortikalen Aktivierungen bei Schmerzstimulation ist in Abb. 5.1 dargestellt. Die zugehörigen lokalen Aktivierungsmaxima mit ihren Talairach-Koordinaten, sowie den entsprechenden Brodmann-Arealen sind in den Tabellen 5.2 und 5.3 angegeben. Die dort gefundenen einzelnen kortikalen Aktivierungen sind zusätzlich in multiplanarer Ansicht in den Abbildungen 5.2 bis 5.13 dargestellt. Im Folgenden soll auf die identifizierten Areale eingegangen werden. Die anatomische Zuordnung erfolgte anhand von Hirnatlanten [40, 100].



**Abbildung 5.1:** Gruppenanalyse der kortikalen Aktivierungen bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß (4 Probanden mit jeweils 4 Einzelmessungen); Schwellenwert  $Z = 2,3$

Rechtshirnige Lokalisationen	Z-Wert	Talairach-Koord.			Brodmann
		x	y	z	Areal
G. postcentralis (SI)	4,0	18	-40	59	2
G. frontalis medialis	4,6	12	-7	54	6
	5,1	10	8	49	6
	5,0	12	20	47	6
	6,1	8	33	35	8
G. cinguli	4,2	2	-10	36	24
	7,0	8	11	33	24
	5,7	6	24	23	24
	3,0	6	43	5	32
G. front. inf. pars opercularis	7,4	54	9	16	44
	7,4	46	22	3	45
	5,3	46	56	1	44
Vorderer Inselkortex	7,6	34	14	1	
	7,5	40	13	-4	
G. front. inf. (DLPFC)	5,6	48	6	35	44
	5,1	36	13	25	44
G. frontalis medius	2,4	34	26	46	8
	5,5	40	47	11	10
	5,3	34	66	8	10
Parietales Operculum	6,4	55	-28	24	40
G. supramarginalis	6,2	34	-49	36	40
L. parietalis inferior	6,6	54	-48	43	40
	5,4	59	-35	35	40
	6,8	54	-36	26	40
G. temporalis transversus	4,7	50	-23	10	42
	4,9	42	-23	10	41
G. temporalis medius	4,0	57	-48	2	21
	4,0	50	-51	1	21
	4,1	52	-37	-5	21
	4,1	52	-26	-6	21
Thalamus	4,2	12	-13	4	
Putamen	5,7	22	8	0	
Hirnstamm	3,9	6	-26	-16	

**Tabelle 5.2:** Gruppenanalyse bei schmerzhafter Stimulation: Rechtshirnige lokale Aktivierungsmaxima mit den zugehörigen Talairach-Koordinaten und Zuordnung zu den Brodmann-Arealen

Linkshirnige Lokalisationen	Z-Wert	Talairach-Koord.			Brodmann
		x	y	z	Areal
G. frontalis medialis	3,2	-14	16	43	6
G. cinguli	3,2	-18	-45	41	31
	5,1	-12	7	29	24
	3,5	-10	32	11	24
G. front. inf. pars opercularis	4,4	-36	1	20	44
Vorderer Inselkortex	7,0	-34	13	-6	
G. frontalis medius	2,9	-34	2	44	8
	4,7	-28	49	12	10
	4,5	-36	49	3	10
Hinterer Inselkortex	5,0	-36	-17	8	
Parietales Operculum /	5,9	-59	-47	28	40
G. supramarginalis	5,3	-52	-43	28	40
L. parietalis inferior	5,5	-45	-58	49	40
	3,8	-36	-43	35	40
G. temporalis medius	2,7	-52	-49	1	21
	2,5	-63	-39	-1	21
	2,4	-52	-31	-5	21
	2,7	-44	-47	-8	21
Thalamus	2,9	-18	-19	3	

**Tabelle 5.3:** Gruppenanalyse bei schmerzhafter Stimulation: Linkshirnige lokale Aktivierungsmaxima mit den zugehörigen Talairach-Koordinaten und Zuordnung zu den Brodmann-Arealen

Es fanden sich ausgeprägte Aktivierungen im anterioren Gyrus cinguli (Brodmann Area 24)<sup>1</sup>, die sich nach vorne in den Gyrus frontalis medialis ausdehnten, wo sich ein weiteres Aktivierungsmaximum fand. Diese Aktivierungen waren überwiegend in den rechtshirnigen Anteilen des Gyrus cinguli lokalisiert (siehe Abb. 5.2).

Des Weiteren zeigten sich ausgedehnte kortikale Aktivierungen beidseits im frontalen Operculum und benachbarten Inselkortex. Dabei lagen die Aktivierungsmaxima in der Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior (Brodmann Area 44). Von dort zog sich beidseits ein aktiviertes Areal in den dorsolateralen präfrontalen Kortex (Maximum im inferioren Frontallappen). Die Ausdehnung der aktivierten Areale im rechtshirnigen dorsolateralen, präfrontalen Kortex (DLPFC) war ausgeprägter als linkshirnig (Abb. 5.3 und 5.4).

Abgegrenzt von diesem Areal fand sich im Frontalhirn eine weitere Aktivierung im Gyrus frontalis medius (Brodmann Area 10) Diese war in der Gruppenanalyse beidseits vorhanden, rechts jedoch ausgeprägter als links (siehe Abb. 5.5 und 5.6).

In Höhe der Mantelkante zeigten sich kleine lokale Aktivierungen im rechtshirnigen Gyrus postcentralis (Brodmann Area 2), am ehesten dem primären sensorischen Fußareal (SI) entsprechend (siehe Abb. 5.7).

Ein weiteres Aktivierungsmaximum fand sich im parietalen Operculum und angrenzendem Inselkortex. Von dort erstreckte sich ein bandförmiges aktiviertes Areal in den Gyrus supramarginalis und in den Lobulus parietalis inferior (Brodmann Area 40). Diese Aktivierungen fanden sich beidseits, kontralateral zur stimulierten Extremität ausgeprägter als ipsilateral (siehe Abb. 5.8 und 5.9).

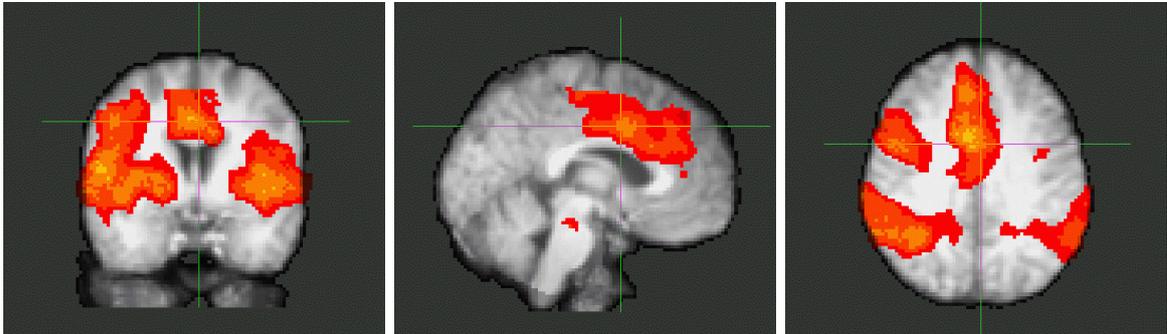
Ausgehend von der Aktivierung im kontralateralen, parietalen Operculum und Gyrus supramarginalis zeigte sich auch eine nach kaudal über den Gyrus temporalis transversus (Brodmann Area 41/42, siehe Abb. 5.10) entlang des Sulcus temporalis superior bis an die Grenze zum Gyrus temporalis medius (Brodmann Area 21) ziehende Aktivierung.

Auch im Bereich der Basalganglien fanden sich Aktivierungen. Diese waren sowohl im Bereich des rechtshirnigen Putamen (Abb. 5.11), wie auch im rechten Thalamus (Abb. 5.12) lokalisiert. Im linken Thalamus fand sich nur eine kleine, punktförmige Aktivierung. Vom rechten Thalamus war eine Verbindung zu einem aktivierten Areal im rechten, superioren Anteil des Pons erkennbar (siehe Abb. 5.13).

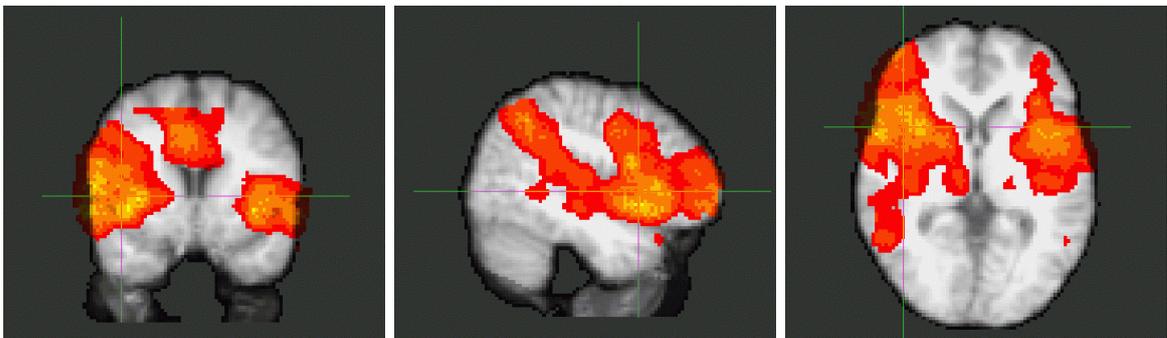
---

<sup>1</sup>Eine schematische Darstellung der Brodmann-Areale in Projektion auf die Hirnoberfläche findet sich in Anhang A

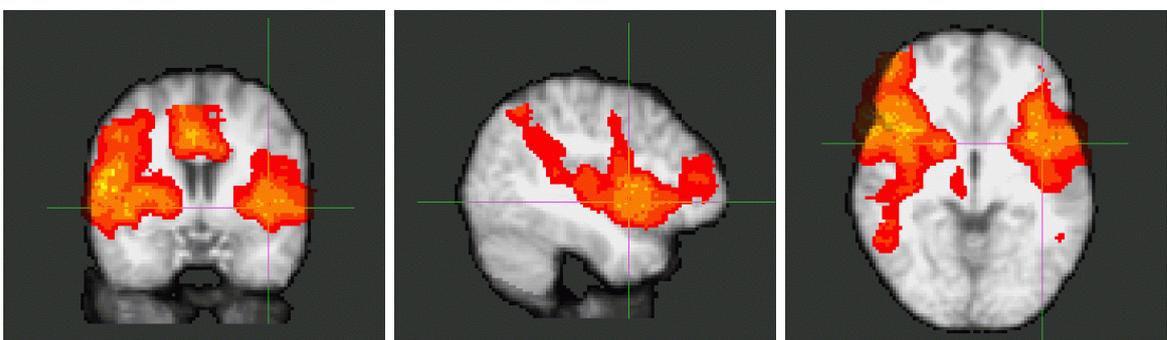
Die kontralateralen Aktivierungen im Bereich des rechten Thalamus grenzten anterior an das Pulvinar an und umfassten sowohl mediale, als auch laterale Anteile des Thalamus, so dass Aktivierungen sowohl im Nucleus dorsomedialis als auch im Nucleus ventroposterior (ventrobasaler Komplex) und evtl. auch im Nucleus posterior anzunehmen sind. Das Aktivierungsmaximum lag in Projektion auf den ventrobasalen Komplex, wobei nicht zwischen dem Nucleus ventroposterior medialis, lateralis und inferior differenziert werden konnte. Auch auf der linken, ipsilateralen Seite lag das aktive Areal dem Pulvinar vorgelagert im lateralen Teil des Thalamus in der Region des Nucleus ventroposterior.



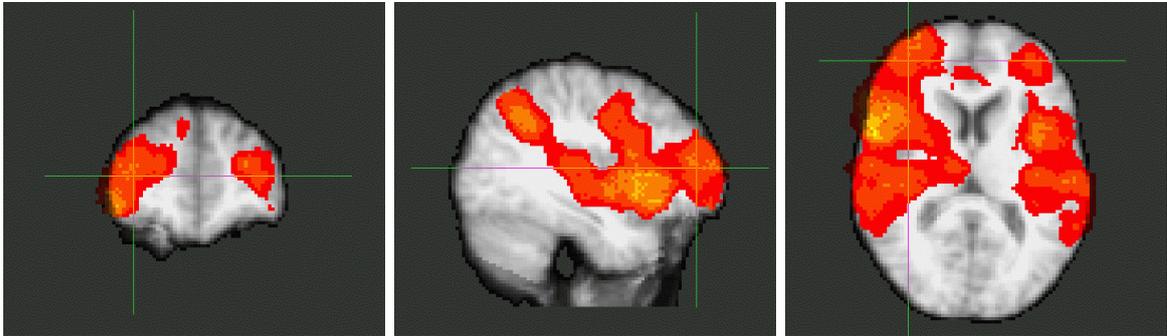
**Abbildung 5.2:** Gruppenanalyse: Aktivierung im Gyrus cinguli und Gyrus frontalis medialis bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



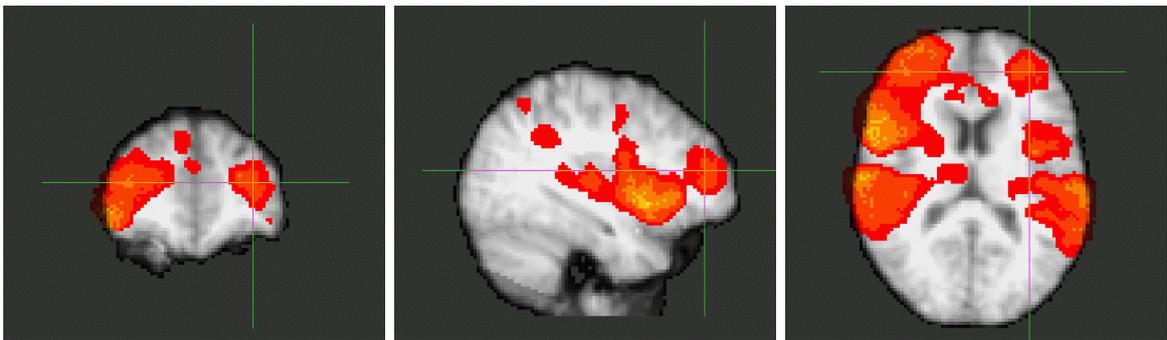
**Abbildung 5.3:** Gruppenanalyse: Aktivierung im rechten Inselkortex und inferioren Frontallappen (pars opercularis und orbitalis) bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



**Abbildung 5.4:** Gruppenanalyse: Aktivierung im linken Inselkortex und inferioren Frontallappen (pars opercularis und orbitalis) bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



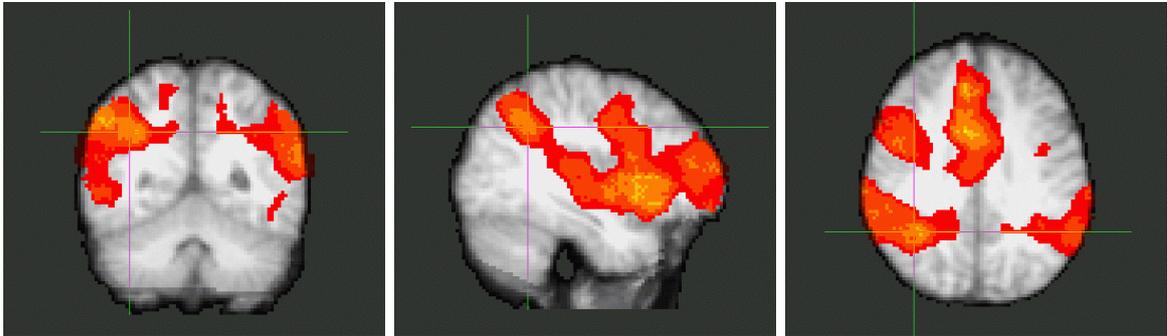
**Abbildung 5.5:** Gruppenanalyse: Aktivierung im Gyrus frontalis medius rechts bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



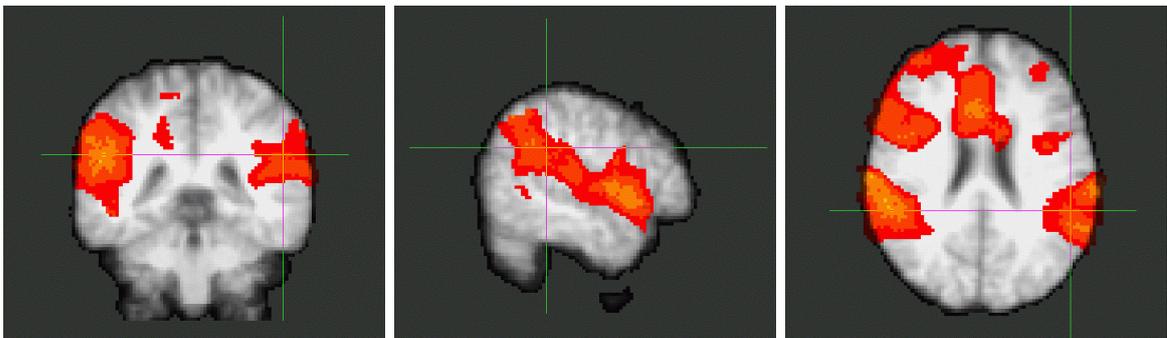
**Abbildung 5.6:** Gruppenanalyse: Aktivierung im Gyrus frontalis medius links bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



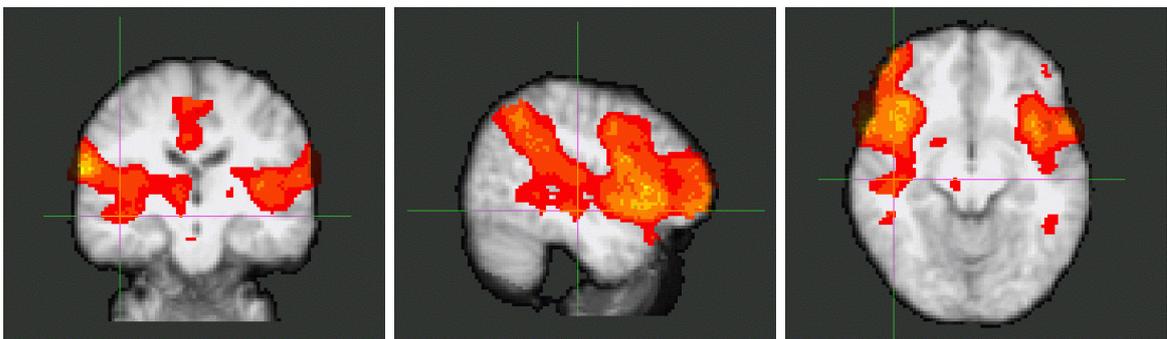
**Abbildung 5.7:** Gruppenanalyse: Aktivierung im rechten mantelkantennahen Gyrus post-centralis bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



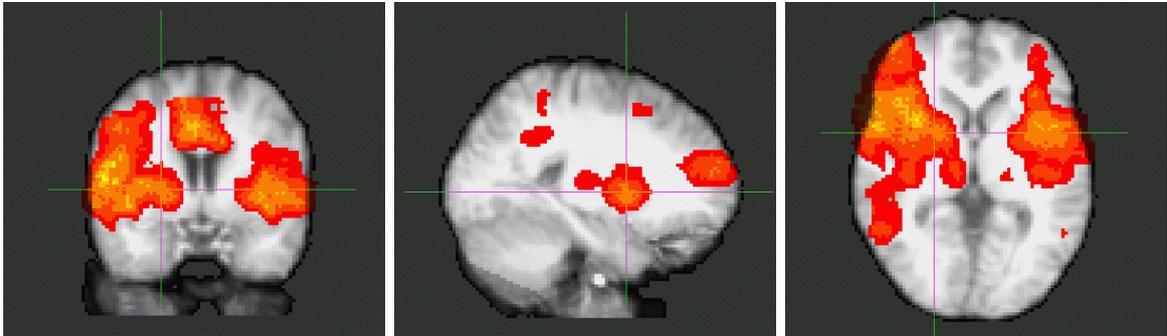
**Abbildung 5.8:** Gruppenanalyse: Aktivierung im rechten Lobus parietalis inferior (insbesondere im Gyrus supramarginalis) bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



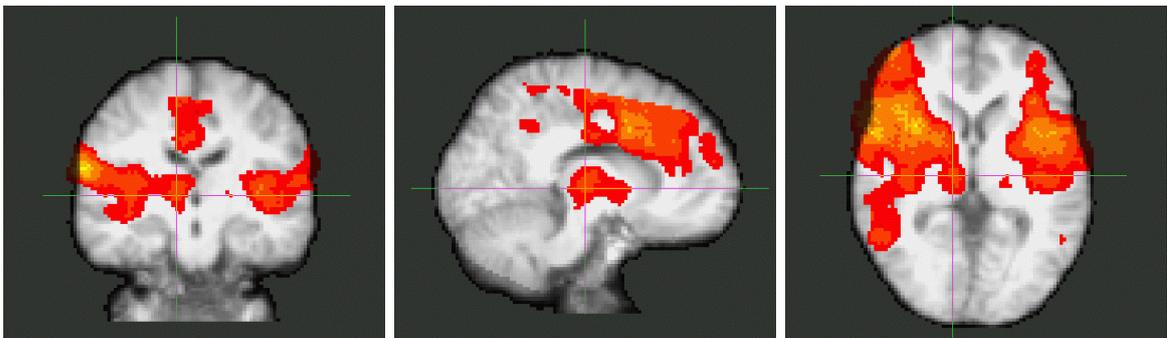
**Abbildung 5.9:** Gruppenanalyse: Aktivierung im linken Lobus parietalis inferior (insbesondere im Gyrus supramarginalis) bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



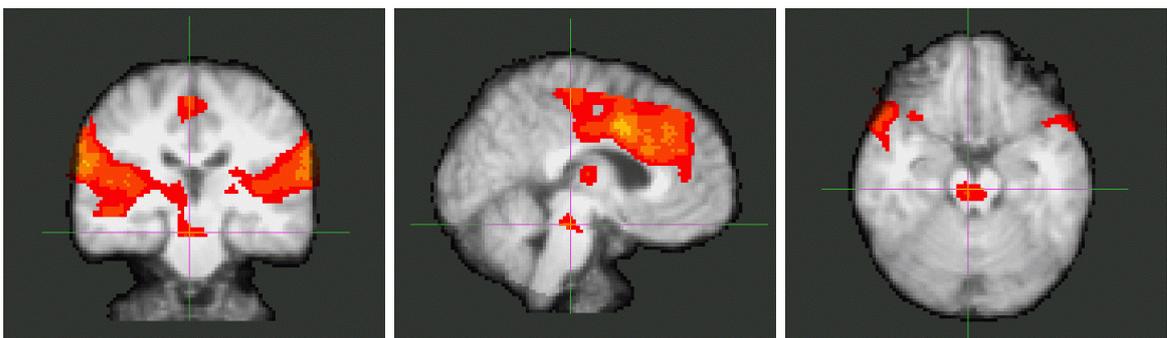
**Abbildung 5.10:** Gruppenanalyse: Aktivierung im rechten Gyrus temporalis transversus bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



**Abbildung 5.11:** Gruppenanalyse: Aktivierung in den Basalganglien rechts (Putamen) bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



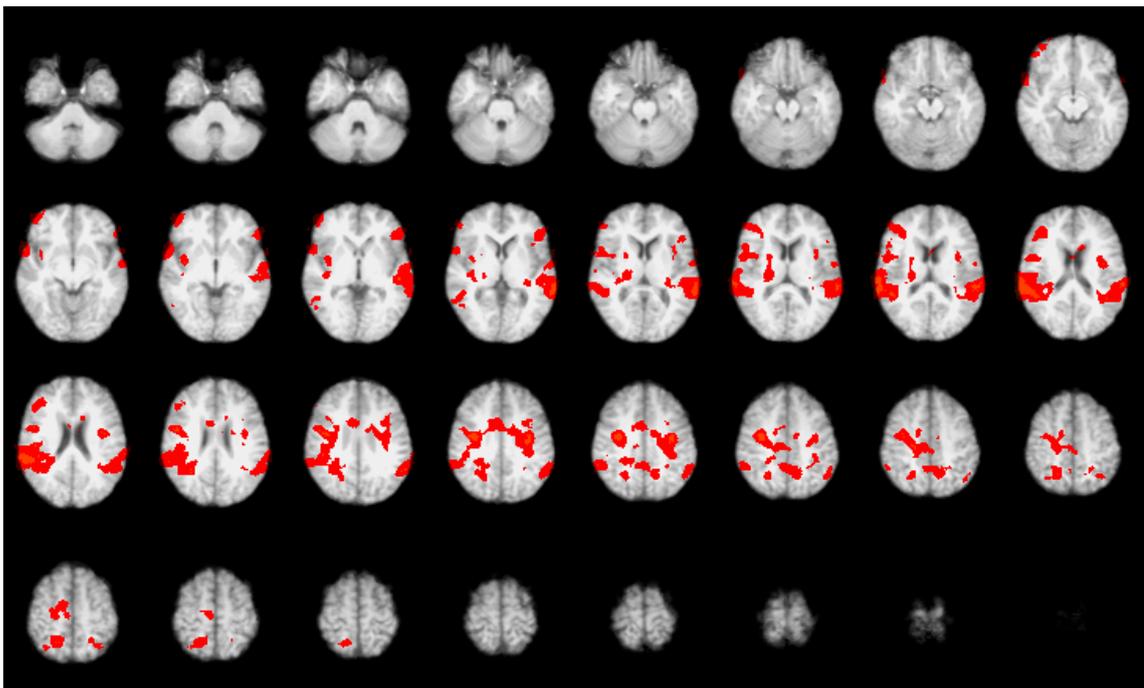
**Abbildung 5.12:** Gruppenanalyse: Aktivierung im rechten Thalamus bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$



**Abbildung 5.13:** Gruppenanalyse: Aktivierung im Hirnstamm bei schmerzhafter Stimulation; Schwellenwert  $Z = 2,3$

### Gruppenanalyse der Messungen bei Neutralstimulation

Um schmerzspezifische von sensorischen Aktivierungen zu differenzieren, wurde als Kontrollexperiment bei allen Probanden im Anschluss an jede Schmerzmessung eine Neutralmessung durchgeführt. Die Gruppenanalyse der kortikalen Aktivierungen unter der Neutralbedingung ist in Abb. 5.14 wiedergegeben.



**Abbildung 5.14:** Gruppenanalyse der kortikalen Aktivierungen bei neutraler Stimulation am linken Fuß (4 Probanden mit jeweils 4 Einzelmessungen); Schwellenwert  $Z = 2,3$

Bei nichtschmerzhafter Berührung des linken Fußes mit der Wasserflasche zeigten sich ebenfalls Aktivierungen im supramarginalen Gyrus beidseits, die rechts ausgeprägter als links waren. Die Aktivierungen in den frontolateralen Regionen, sowie im Cingulum waren deutlich geringer ausgeprägt als bei schmerzhafter Stimulation.

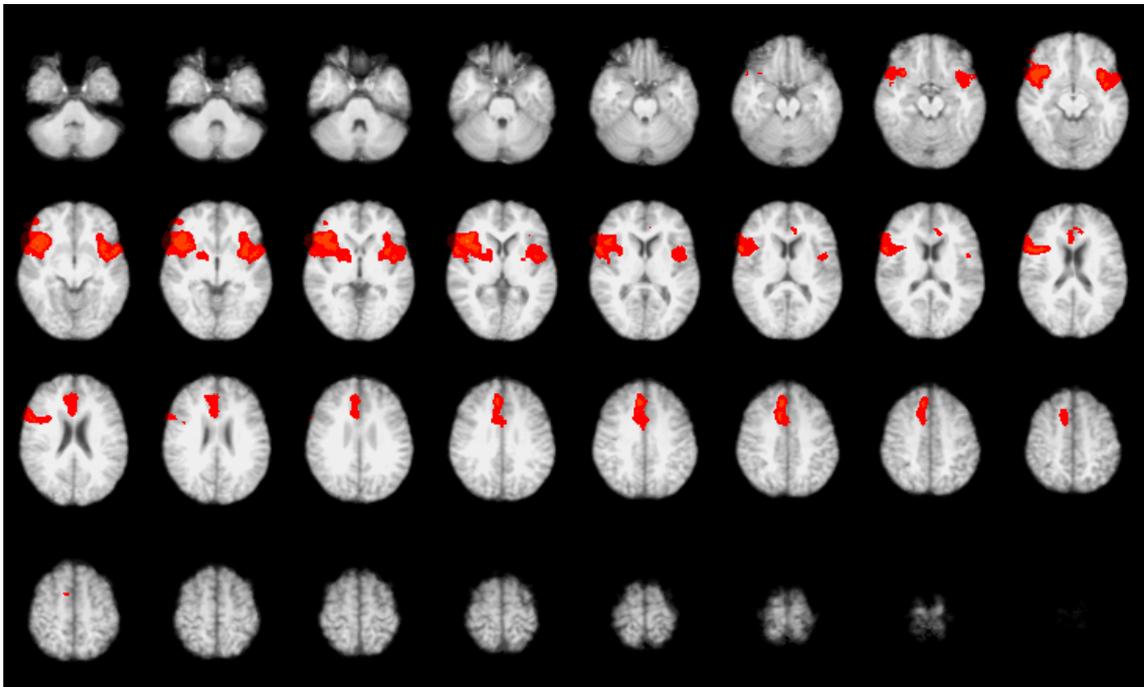
## Gruppenanalyse der schmerzspezifischen Aktivierungen

Um die schmerzspezifischen Aktivierungen zu erfassen, wurden die Schmerz- und Neutralmessungen in einer statistischen Gruppenanalyse miteinander verglichen. Alle Areale, die unter Schmerzstimulation eine signifikant ( $Z = 2,3$ ) höhere Aktivierung als unter Neutralbedingung zeigten, sind in Abb. 5.15 dargestellt. Die einzelnen lokalen kortikalen Aktivierungen sind zusätzlich in multiplanarer Ansicht in den Abbildungen 5.17 bis 5.20 dargestellt.

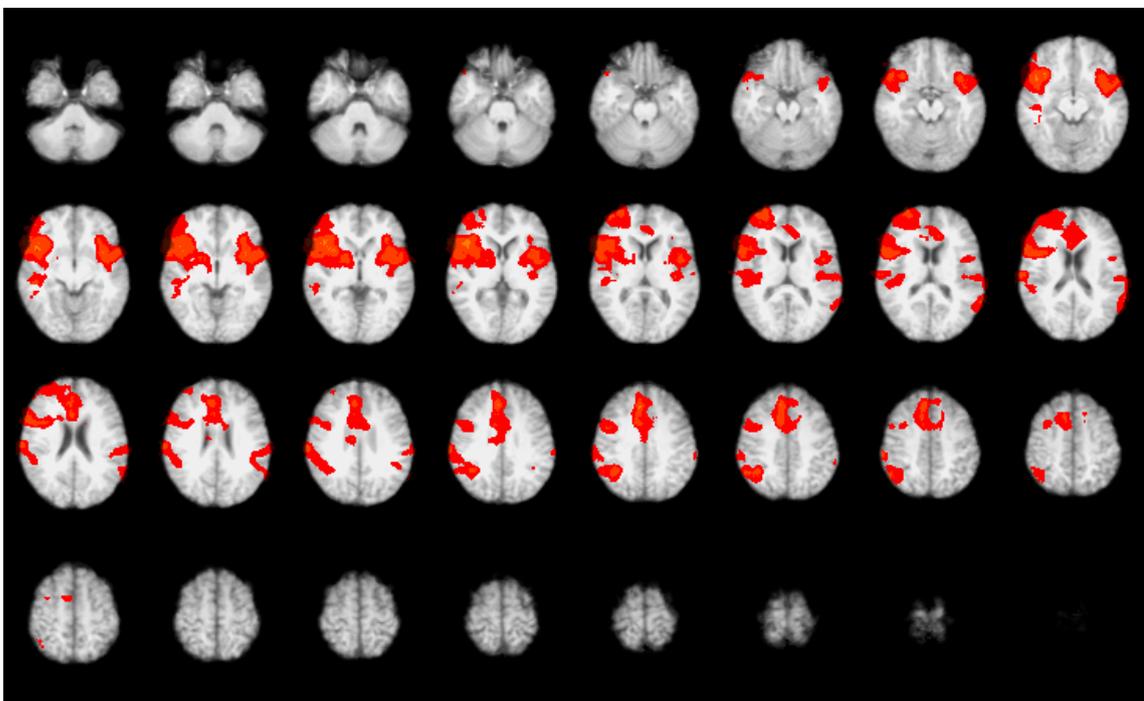
Die Aktivierungen im rechtshirnigen vorderen Cingulum und bilateral im frontolateralen Kortex (vordere Insel und pars opercularis des inferioren Frontallappens) zeigten sich im Vergleich mit der Neutralmessung unter schmerzhafter Stimulation signifikant stärker aktiviert (Abb. 5.17 bis 5.19). Obwohl noch mehrere Aktivierungsmaxima im anterioren Cingulum nachweisbar waren, konzentrierte sich die Hauptaktivierung im posterioren Anteil des anterioren Cingulums. Im frontolateralen Kortex zeigte sich im Vergleich zu den Messungen mit Schmerzstimulation bei Auswertung der schmerzspezifischen Areale eine Verlagerung des Schwerpunkts der Aktivierung hin zur Brodmann Area 47, wobei die posterokraniale Ausdehnung in die Areale 44 und 45 verringert war. In den Basalganglien fand sich rechtshirnig im Putamen eine signifikante Mehraktivierung (Abb. 5.20). Bei Standardschwellenwerten zeigte sich keine schmerzspezifische Aktivierung des Thalamus. Jedoch konnte bei abgesenktem Schwellenwert von  $Z = 1,6$  ohne Clusterkorrektur ein kleines aktiviertes Areal im kontralateralen Thalamus medial dem Pulvinar vorgelagert dargestellt werden (Region des Nucleus dorsomedialis) (Abb. 5.21).

Die bilateralen Aktivierungen im parietalen Operculum und im Gyrus supramarginalis unterschieden sich unter schmerzhafter Stimulation nicht signifikant von den Aktivierungen unter der Neutralbedingung. Erst bei einem niedrigeren Schwellenwert von  $Z = 1,6$  konnte zusätzlich eine schmerzspezifische Aktivierung auch im rechten parietalen Operculum/Gyrus supramarginalis und geringer auch im linken parietalen Operculum/Gyrus supramarginalis, sowie im rechten Gyrus frontalis medius nachgewiesen werden (Abb. 5.16).

Zusammenfassend zeigte sich bei Schmerzstimulation eine Vielzahl von aktivierten Hirnarealen, während sich die schmerzspezifische Aktivierung vor allem auf das anteriore Cingulum, die vordere Inselregion und das frontale Operculum beidseits, sowie die Basalganglien rechts konzentrierte. Die Aktivierungen im Gyrus frontalis medius und parietalem Operculum/Gyrus supramarginalis waren weniger schmerzspezifisch.



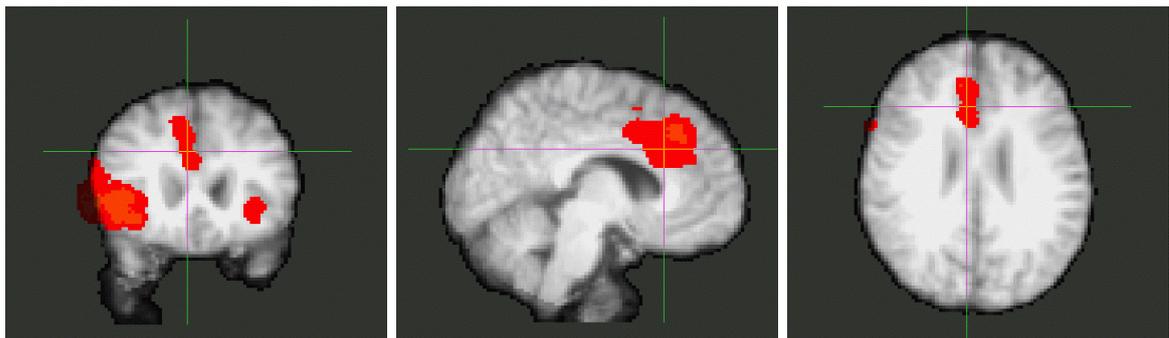
**Abbildung 5.15:** Gruppenanalyse der schmerzspezifischen Aktivierungen (Signifikante Mehraktivierung bei Schmerzstimulation gegenüber Neutralmessung,  $Z = 2, 3$ )



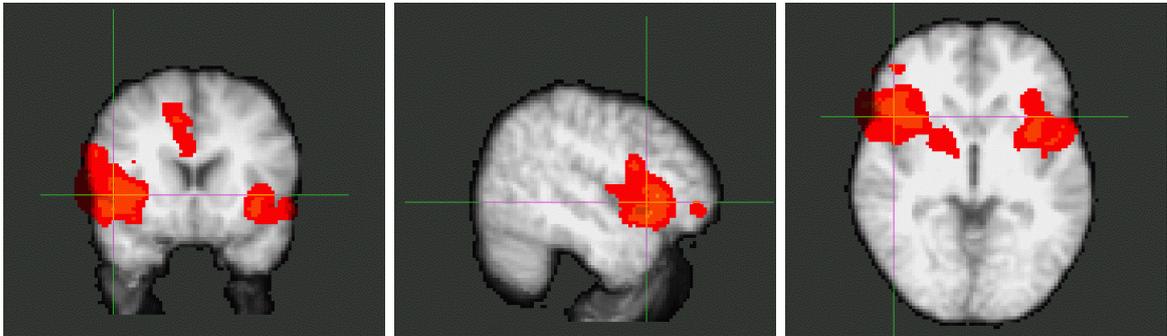
**Abbildung 5.16:** Schmerzspezifische Aktivierungen (Mehraktivierung bei Schmerzstimulation gegenüber Neutralmessung bei herabgesetztem Signifikanzniveau,  $Z = 1, 6$ )

Rechtshirnige Lokalisationen	Z-Wert	Talairach-Koord.			Brodmann Areal
		x	y	z	
G. frontalis medialis	3,2	10	8	49	6
	4,5	6	35	37	8
G. cinguli	3,9	10	18	40	32
	3,4	6	24	21	24
	3,5	4	40	20	32
G. front. inf. pars opercularis	4,9	44	23	1	47
	4,9	48	17	-9	47
	4,3	38	23	-10	47
Vorderer Inselkortex	4,4	34	16	1	
Putamen	3,5	18	2	0	
Linkshirnige Lokalisationen					
G. cinguli	3,0	-10	32	11	24
G. front. inf. pars opercularis	3,5	-32	27	-5	47
Vorderer Inselkortex	4,3	-36	10	-4	

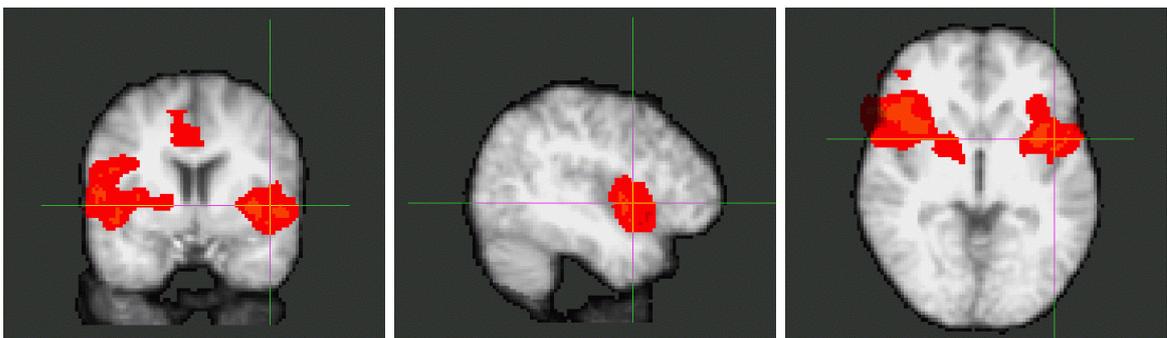
**Tabelle 5.4:** Gruppenanalyse der schmerzspezifischen Aktivierungsmaxima mit den zugehörigen Talairach-Koordinaten und Zuordnung zu den Brodmann-Arealen



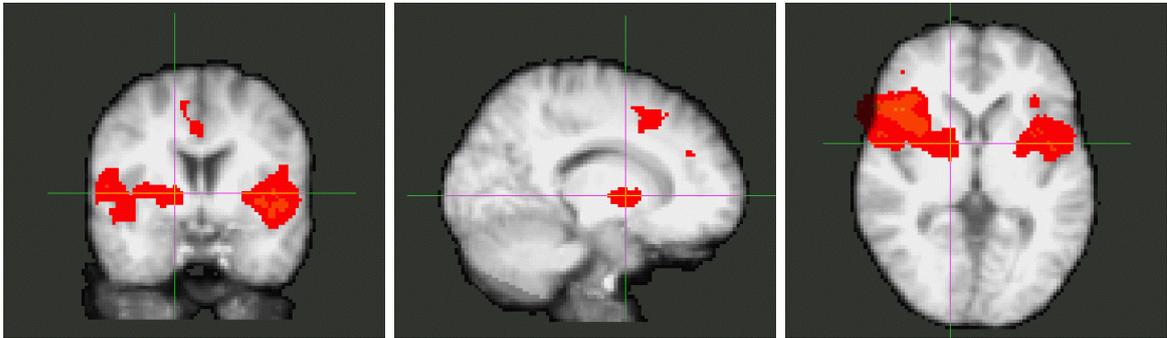
**Abbildung 5.17:** Gruppenanalyse: Schmerzspezifische Aktivierung im rechten Gyrus cinguli; Schwellenwert  $Z = 2,3$



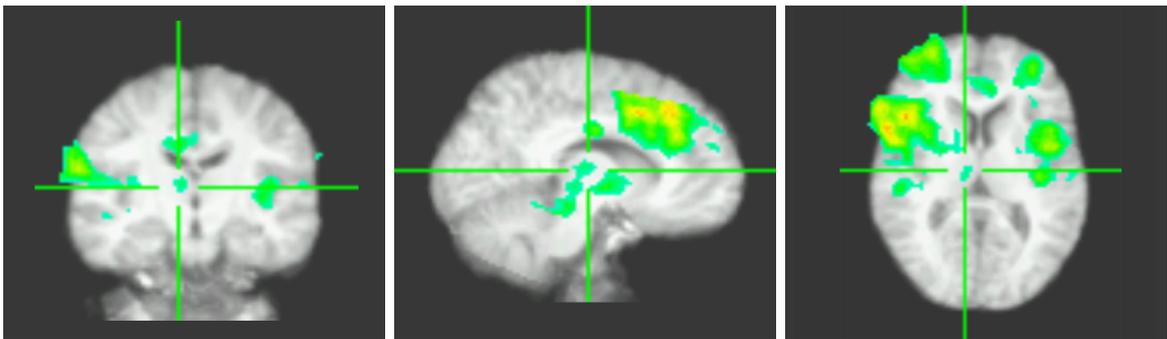
**Abbildung 5.18:** Gruppenanalyse: Schmerzspezifische Aktivierung im rechten inferioren Frontallappen (vordere Inselregion und Operculum); Schwellenwert  $Z = 2,3$



**Abbildung 5.19:** Gruppenanalyse: Schmerzspezifische Aktivierung im linken inferioren Frontallappen (vordere Inselregion und Operculum); Schwellenwert  $Z = 2,3$



**Abbildung 5.20:** Gruppenanalyse: Schmerzspezifische Aktivierung im rechten Putamen; Schwellenwert  $Z = 2,3$



**Abbildung 5.21:** Gruppenanalyse: Schmerzspezifische Aktivierung im rechten Thalamus; Schwellenwert  $Z = 1,6$  (unkorrigiert)

### 5.1.2 Inter- und intraindividuelle Analyse

Für die intraindividuelle Betrachtung der Schmerzareale wurden die vier Einzelmessungen jedes Probanden gesondert ausgewertet.

Um die Variabilität der identifizierten Areale zwischen den einzelnen Probanden genauer zu untersuchen (interindividuelle Analyse), wurden in der oben beschriebenen Gruppenanalyse zusätzliche Kontraste definiert. Diese dienten zum selektiven Testen auf signifikante Aktivierungen während der vier Schmerzmessungen eines einzelnen Probanden. Die Messungen der anderen Probanden wurden dabei nicht zur Berechnung der Testgröße herangezogen (*effects of no interest*). Auf diese Weise erhielt man für jeden der 4 Probanden ein Ergebnisbild, das dessen individuelle aktivierte Hirnareale zeigte.

#### Inter- und intraindividuelle Analyse der Messungen bei Schmerzstimulation

Die Ergebnisbilder bei schmerzhafter Stimulation sind in den Abbildungen 5.22a bis 5.25a dargestellt. Sie zeigen eine Gruppenanalyse aus den vier Einzelmessungen jedes Probanden. Außerdem wurden die aktivierten Hirnareale der vier Einzelmessungen gesondert ausgewertet und jeweils in den Abbildungen 5.22b bis 5.25b in tabellarischer Form wiedergegeben.

Bei Betrachtung der Gruppenanalyse der vier Messungen jedes Probanden zeigten sich Unterschiede im Aktivierungsmuster bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß. Die Probanden P. P. und G. L. wiesen ein Aktivierungsmuster auf, das sich nicht wesentlich von dem der Gesamtgruppe unterschied. Bei beiden Probanden fand sich wiederum eine deutliche Aktivierung in der vorderen Inselregion und in der Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior rechts, geringer auch links. Diese dehnten sich bis in den dorsolateralen, präfrontalen Kortex aus. Beide zeigten ebenfalls Aktivierungen des anterioren Cingulums. Bilaterale Aktivierungen waren auch im parietalen Operculum und angrenzendem Inselkortex mit Ausdehnung in den Gyrus supramarginalis erkennbar. Bei beiden Probanden fand sich auch eine Aktivierung im rechten Gyrus frontalis medius, im Gegensatz zur Gesamtgruppe jedoch keine im linken Gyrus frontalis medius. Die Aktivierungen im Bereich der Basalganglien waren nur beim Probanden P. P. nachweisbar.

Die Probandin A. M. zeigte ebenfalls bilaterale Aktivierungen in der vorderen Inselregion und im frontalen Operculum, die rechts ausgeprägter als links waren. Auch im Gyrus frontalis medius rechts und im anterioren Cingulum fanden sich aktivierte Areale. Im Gegensatz zur Gesamtgruppe waren nur geringe Aktivierungen in der hinteren Inselregion

rechts erkennbar, dagegen waren beidseits keine signifikanten Aktivierungen im Gyrus supramarginalis nachweisbar.

Auch beim Probanden J. H. war die Hauptaktivierung in der vorderen Inselregion und im frontalen Operculum rechts zu finden. Linkshirnige Aktivierungen waren in dieser Region bei ihm nicht festzustellen, im Gegensatz zu den übrigen Probanden. Eine geringe Aktivierung fand sich im Gyrus frontalis medius rechts. Im anterioren Cingulum konnte jedoch keine Aktivierung nachgewiesen werden. Die Aktivierung im parietalen Operculum, dem hinteren Inselkortex und dem Gyrus supramarginalis fanden sich bei diesem Probanden ausschließlich rechtshirnig.

Die Ergebnisse der interindividuellen Analyse sind in Tabelle 5.5 zusammengefasst.

Lokalisation	Proband				Gruppe
	P. P.	G. L.	A. M.	J. H.	
G. cinguli (ACC) re.	✓	✓	✓	-	✓
Front. Operculum/Insel re.	✓	✓	✓	✓	✓
Front. Operculum/Insel li.	✓	✓	✓	-	✓
Dorsolat. präfront. Kortex re.	✓	✓	✓	✓	✓
Dorsolat. präfront. Kortex li.	✓	✓	-	-	✓
G. frontalis medius re.	✓	✓	✓	✓	✓
G. frontalis medius li.	-	-	-	-	✓
G. postcentralis (S1) re.	-	-	-	-	✓
Pariet. Operculum/Insel re.	✓	✓	✓	✓	✓
Pariet. Operculum/Insel li.	✓	✓	-	-	✓
G. supramarginalis re.	✓	✓	-	✓	✓
G. supramarginalis li.	✓	✓	-	-	✓
G. temporalis transversus re.	✓	✓	-	✓	✓
Putamen re.	✓	-	✓	✓	✓
Thalamus re.	✓	-	-	-	✓
Thalamus li.	-	-	-	-	✓
Hirnstamm re.	-	-	-	-	✓
Mittlere Schmerzintensität (VAS)	7,90	7,33	8,15	7,65	7,76

**Tabelle 5.5:** Übersicht über die individuellen aktivierten Areale bei Auswertung der Einzelmessungen jedes Probanden bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

Aus der Tabelle lässt sich ablesen, dass das Signifikanzniveau nicht bei allen Arealen der einzelnen Probanden erreicht wurde. Man erkennt im Einzelnen, dass die Aktivierungen im

rechtshirnigen Gyrus cinguli, in den frontalen Opercula beidseits und in den rechtshirnigen präfrontalen Kortexarealen bei nahezu allen Probanden den Schwellenwert überschritten. Häufig nachzuweisen waren aktivierte Areale im rechten parietalen Operculum und Gyrus supramarginalis, im rechten Gyrus frontalis medius, im rechten Temporallappen (G. temporalis transversus) und im rechten Putamen. Abgesehen von der vorderen Inselregion erreichten linkshirnige Areale nur sporadisch das Signifikanzniveau bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass durch die Reduktion der Anzahl an Messungen (4 statt 16), die statistische Power des Testverfahrens im Vergleich zur oben aufgeführten Gruppenanalyse sinkt. Daher erklärt sich, dass einzelne Areale, die bei keinem Probanden das Signifikanzniveau erreichen, in der Gruppenanalyse trotzdem eine Aktivierung zeigen können.

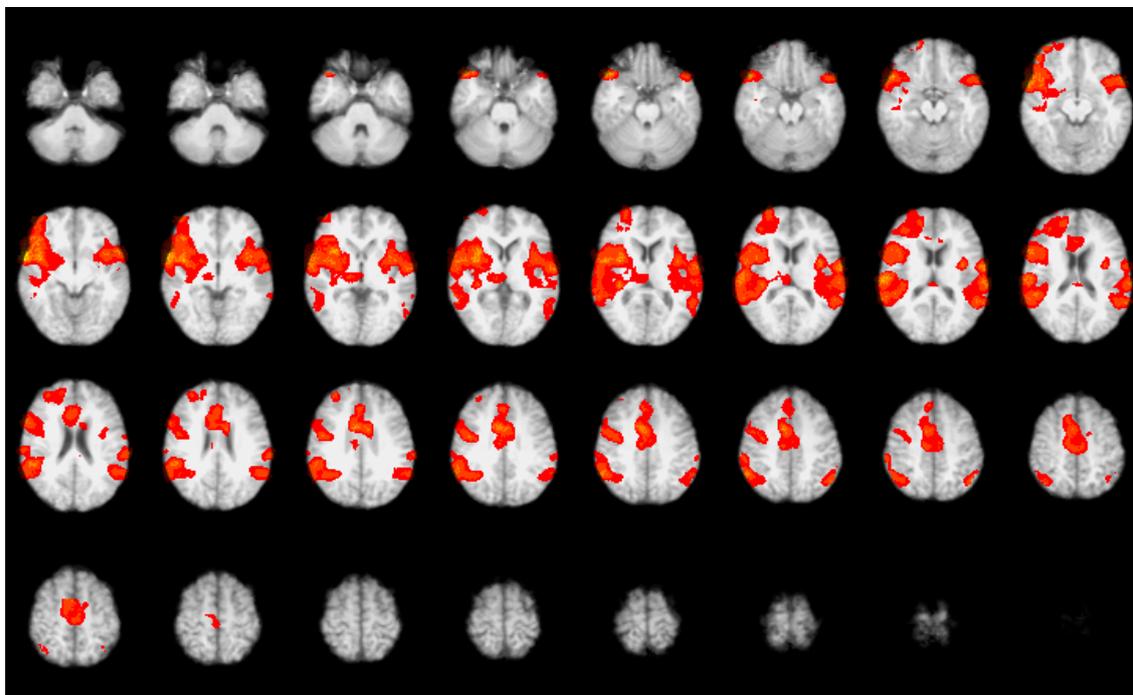
In unserer Studie war die Zielvorgabe, für die subjektive Schmerzintensität einen möglichst konstanten Wert auf der visuellen Analogskala zwischen 7 und 9 zu erreichen. Die subjektive Schmerzintensität (Mittelwert für jeden Probanden) lag zwischen 7,3 und 8,2 (siehe Tab. 5.5). Ein Zusammenhang zwischen dem zerebralen Aktivierungsmuster und der subjektiven Schmerzintensität war nicht erkennbar.

Nachdem die Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden untersucht wurden, sollte die Frage nach der Variabilität der Aktivierungen bei ein und demselben Probanden an verschiedenen Messterminen (intraindividuelle Unterschiede) beantwortet werden. Dazu wurde für jede der vier Testpersonen eine getrennte Analyse der jeweils vier Messungen durchgeführt. Mit Hilfe von Kontrasten wurde jede Einzelmessung separat betrachtet. Die Ergebnisse sind in tabellarischer Form in den Abbildungen 5.22b bis 5.25b dargestellt.

Bei drei (G. L., A. M. und J. H.) von vier Probanden zeigten sich zwischen den Einzelmessungen deutliche Schwankungen im Aktivierungsmuster. Bei fast allen Messungen (15 von 16) konstant war jedoch die Aktivierung in der rechten Insel- und Opercularregion. Am zweithäufigsten kam eine Aktivierung im Gyrus cinguli zur Darstellung, die bei drei Probanden relativ konstant nachweisbar war (10 von 12), beim vierten Probanden (J. H.) jedoch bei drei von vier Messungen fehlte.

Bei der intraindividuellen Analyse schwankten die subjektiven Schmerzintensitäten bei den Einzelmessungen deutlich zwischen 6,0 und 9,8. Daher könnten die zerebralen Aktivierungen in den Einzelmessungen durchaus durch Schwankungen in der empfundenen Schmerzintensität beeinflusst sein. Korreliert man die Häufigkeit kortikaler Aktivierungen mit der jeweiligen subjektiven Schmerzintensität (vgl. Tab. 5.1), war tendenziell bei

den Messungen, die subjektiv als weniger schmerzhaft empfunden wurden, die zerebrale Aktivierung geringer. Während die kontralateralen opercularen Regionen bei allen von uns gemessenen Schmerzintensitäten eine Aktivierung zeigten, fand sich im anterioren Cingulum tendenziell eine häufigere Darstellung bei höherer Schmerzintensität.

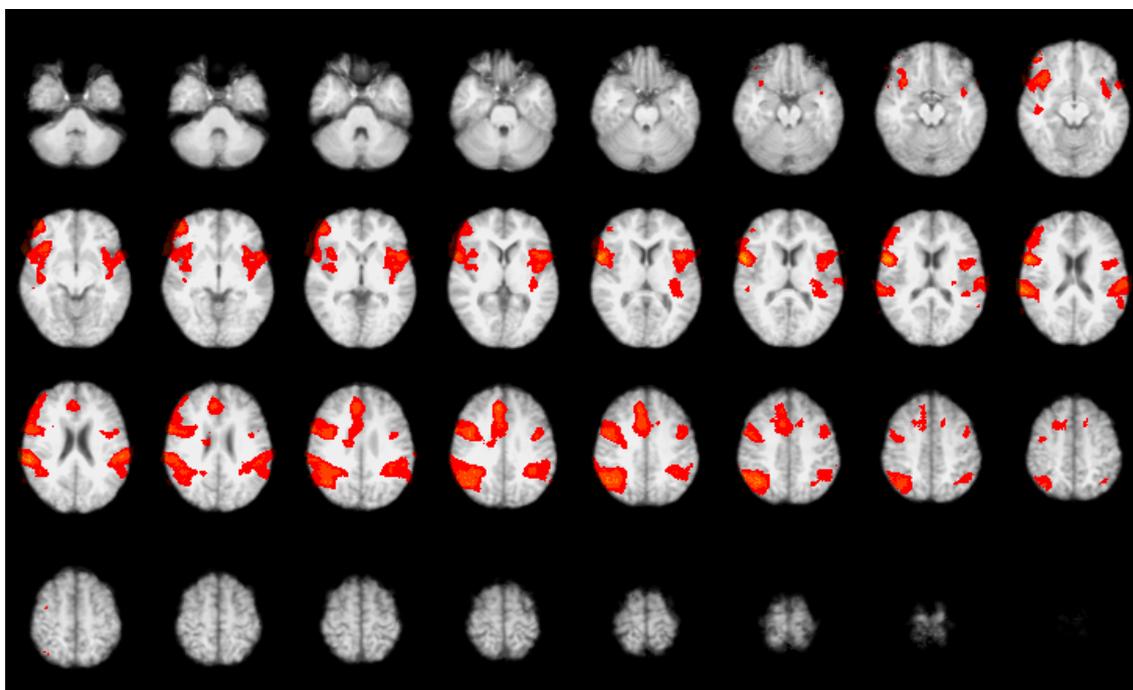


(a) Gruppenanalyse der 4 Messungen des Probanden P. P. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

Lokalisation	Messung				Häufigkeit
	1	2	3	4	
G. cinguli	✓	✓	✓	✓	4 von 4
Front. Operculum/Insel re.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
Front. Operculum/Insel li.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
G. frontalis medius re.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
G. frontalis medius li.	-	-	✓	-	1 von 4
G. postcentralis (S1) re.	✓	✓	✓	-	3 von 4
Pariet. Operculum/Insel re.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
Pariet. Operculum/Insel li.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
G. temporalis transversus re.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
Putamen re.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
Thalamus re.	-	✓	-	✓	2 von 4
Thalamus li.	-	-	-	-	0 von 4
Hirnstamm re.	-	-	-	✓	1 von 4

(b) Übersicht über die gefundenen aktivierten Areale bei Auswertung der 4 Einzelmessungen des Probanden P. P. bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

**Abbildung 5.22:** Gruppenanalyse (a) der Messungen des Probanden P. P. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß und Übersicht der Ergebnisse der Einzelmessungen (b)

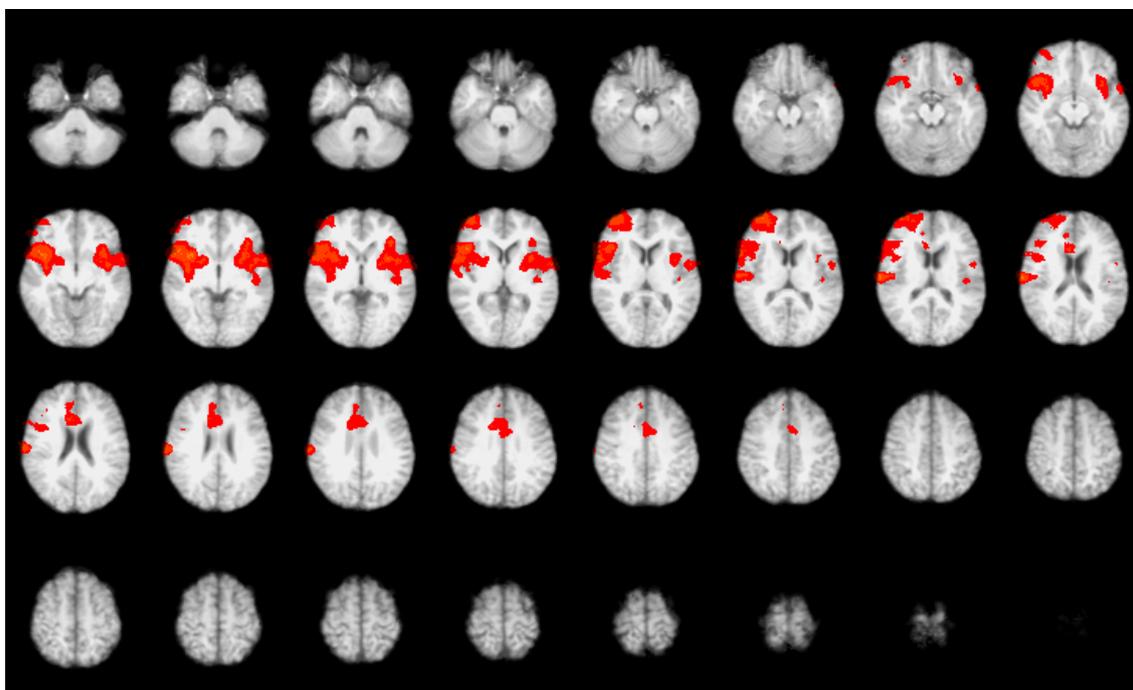


(a) Gruppenanalyse der 4 Messungen des Probanden G. L. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

Lokalisation	Messung				Häufigkeit
	1	2	3	4	
G. cinguli	✓	-	✓	✓	3 von 4
Front. Operculum/Insel re.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
Front. Operculum/Insel li.	✓	-	✓	-	2 von 4
G. frontalis medius re.	-	-	✓	✓	2 von 4
G. frontalis medius li.	-	-	✓	-	1 von 4
G. postcentralis (S1) re.	✓	-	✓	✓	3 von 4
Pariet. Operculum/Insel re.	✓	-	✓	✓	3 von 4
Pariet. Operculum/Insel li.	✓	✓	✓	-	3 von 4
G. temporalis transversus re.	✓	-	-	-	1 von 4
Putamen re.	-	-	-	-	0 von 4
Thalamus re.	✓	-	✓	-	2 von 4
Thalamus li.	-	-	-	-	0 von 4
Hirnstamm re.	-	-	-	-	0 von 4

(b) Übersicht über die gefundenen aktivierten Areale bei Auswertung der 4 Einzelmessungen des Probanden G. L. bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

**Abbildung 5.23:** Gruppenanalyse (a) der Messungen des Probanden G. L. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß und Übersicht der Ergebnisse der Einzelmessungen (b)

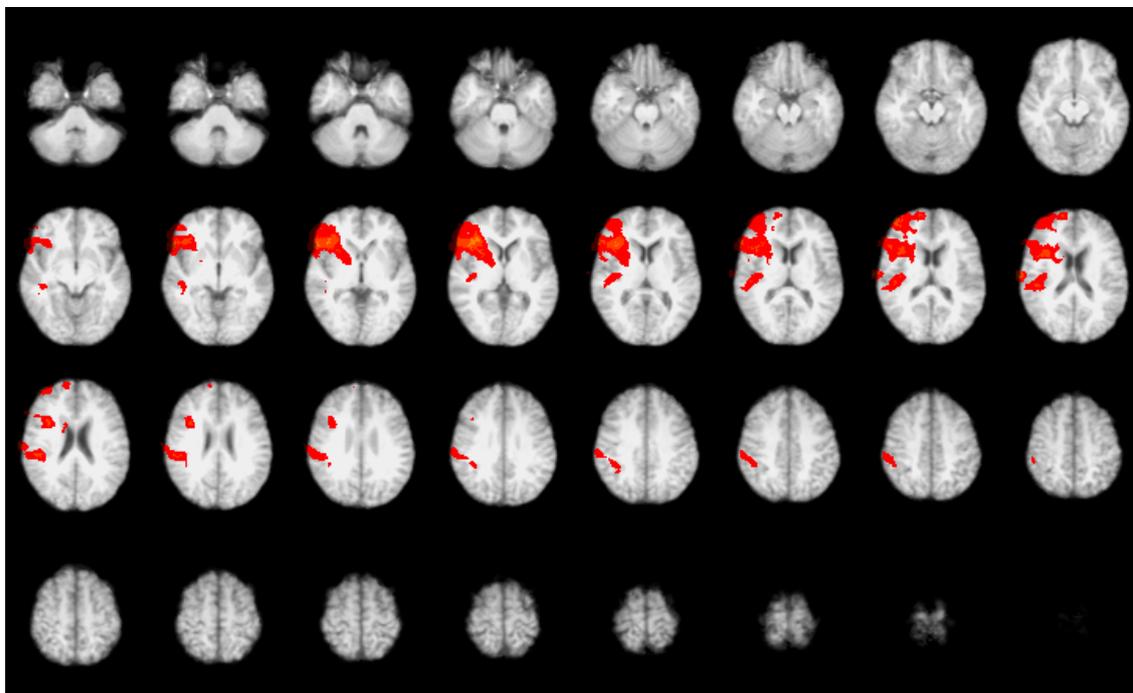


(a) Gruppenanalyse der 4 Messungen des Probanden A. M. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

Lokalisation	Messung				Häufigkeit
	1	2	3	4	
G. cinguli	✓	-	✓	✓	3 von 4
Front. Operculum/Insel re.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
Front. Operculum/Insel li.	✓	-	-	✓	2 von 4
G. frontalis medius re.	✓	✓	✓	-	3 von 4
G. frontalis medius li.	-	-	✓	-	1 von 4
G. postcentralis (S1) re.	-	-	-	-	0 von 4
Pariet. Operculum/Insel re.	-	-	-	-	0 von 4
Pariet. Operculum/Insel li.	-	-	-	-	0 von 4
G. temporalis transversus re.	✓	-	✓	-	2 von 4
Putamen re.	-	✓	-	✓	2 von 4
Thalamus re.	-	-	-	-	0 von 4
Thalamus li.	-	-	-	-	0 von 4
Hirnstamm re.	-	-	-	✓	1 von 4

(b) Übersicht über die gefundenen aktivierten Areale bei Auswertung der 4 Einzelmessungen des Probanden A. M. bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

**Abbildung 5.24:** Gruppenanalyse (a) der Messungen des Probanden A. M. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß und Übersicht der Ergebnisse der Einzelmessungen (b)



(a) Gruppenanalyse der 4 Messungen des Probanden J. H. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

Lokalisation	Messung				Häufigkeit
	1	2	3	4	
G. cinguli	-	-	✓	-	1 von 4
Front. Operculum/Insel re.	✓	✓	✓	-	3 von 4
Front. Operculum/Insel li.	-	✓	-	-	1 von 4
G. frontalis medius re.	-	-	✓	-	1 von 4
G. frontalis medius li.	-	-	-	-	0 von 4
G. postcentralis (S1) re.	-	✓	-	-	1 von 4
Pariet. Operculum/Insel re.	✓	-	✓	-	2 von 4
Pariet. Operculum/Insel li.	-	-	-	-	0 von 4
G. temporalis transversus re.	✓	✓	-	-	2 von 4
Putamen re.	-	-	-	-	0 von 4
Thalamus re.	-	-	✓	-	1 von 4
Thalamus li.	-	-	✓	-	1 von 4
Hirnstamm re.	-	-	-	-	0 von 4

(b) Übersicht über die gefundenen aktivierten Areale bei Auswertung der 4 Einzelmessungen des Probanden J. H. bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

**Abbildung 5.25:** Gruppenanalyse (a) der Messungen des Probanden J. H. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß und Übersicht der Ergebnisse der Einzelmessungen (b)

### Interindividuelle Analyse der schmerzspezifischen Aktivierungen

Zur Darstellung der schmerzspezifischen Aktivierungen wurden für jeden einzelnen Probanden die statistischen Unterschiede zwischen Messungen bei Schmerzstimulation und Neutralstimulation berechnet. Auf der Ebene der Einzelmessungen war die statistische Power des Testverfahrens nicht ausreichend, um schmerzspezifische Aktivierungen signifikant darzustellen. Daher war keine intraindividuelle Analyse der Einzelmessungen jedes Probanden durchführbar.

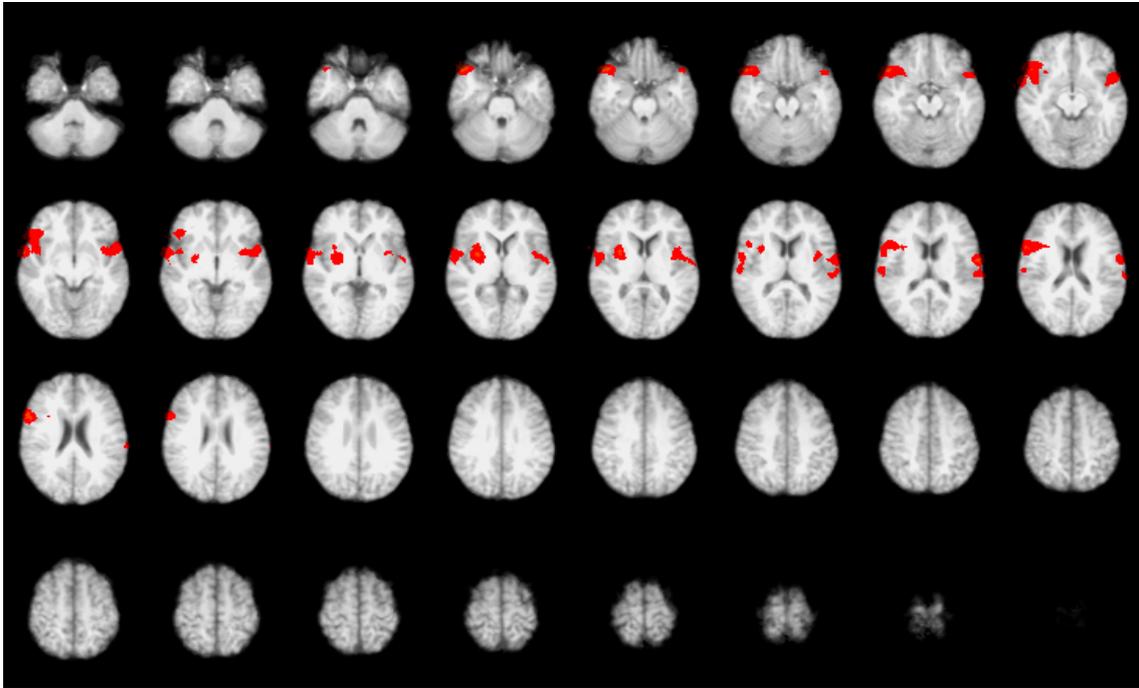
Die schmerzspezifischen Aktivierungsmuster der einzelnen Probanden bei den Schwellenwerten von  $Z = 2,3$  und  $Z = 1,6$  mit einem Clustersignifikanzniveau von  $p = 0,01$  sind in den Abbildungen 5.26 bis 5.29 dargestellt. Bei einem Probanden konnten bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$  keine schmerzspezifischen Areale nachgewiesen werden. Daher wurde für den interindividuellen Vergleich ein erniedrigter Schwellenwert von  $Z = 1,6$  herangezogen. Eine Übersicht über die interindividuell schmerzspezifisch aktivierten Areale gibt Tabelle 5.6.

Lokalisation	Proband				Häufigkeit
	P. P.	G. L.	A. M.	J. H.	
G. cinguli.	✓	✓	-	✓	3 von 4
Front. Operculum/Insel re.	✓	✓	✓	✓	4 von 4
Front. Operculum/Insel li.	✓	-	-	✓	2 von 4
G. frontalis medius re.	-	✓	-	-	1 von 4
G. frontalis medius li.	-	-	-	-	0 von 4
G. postcentralis (S1) re.	-	-	-	-	0 von 4
Pariet. Operculum/Insel re.	✓	-	✓	-	2 von 4
Pariet. Operculum/Insel li.	-	-	-	-	0 von 4
G. temporalis transversus re.	✓	-	-	-	1 von 4
Putamen re.	✓	-	-	-	1 von 4
Thalamus re.	✓	-	-	-	1 von 4
Thalamus li.	-	-	-	-	0 von 4
Hirnstamm re.	-	-	-	-	0 von 4

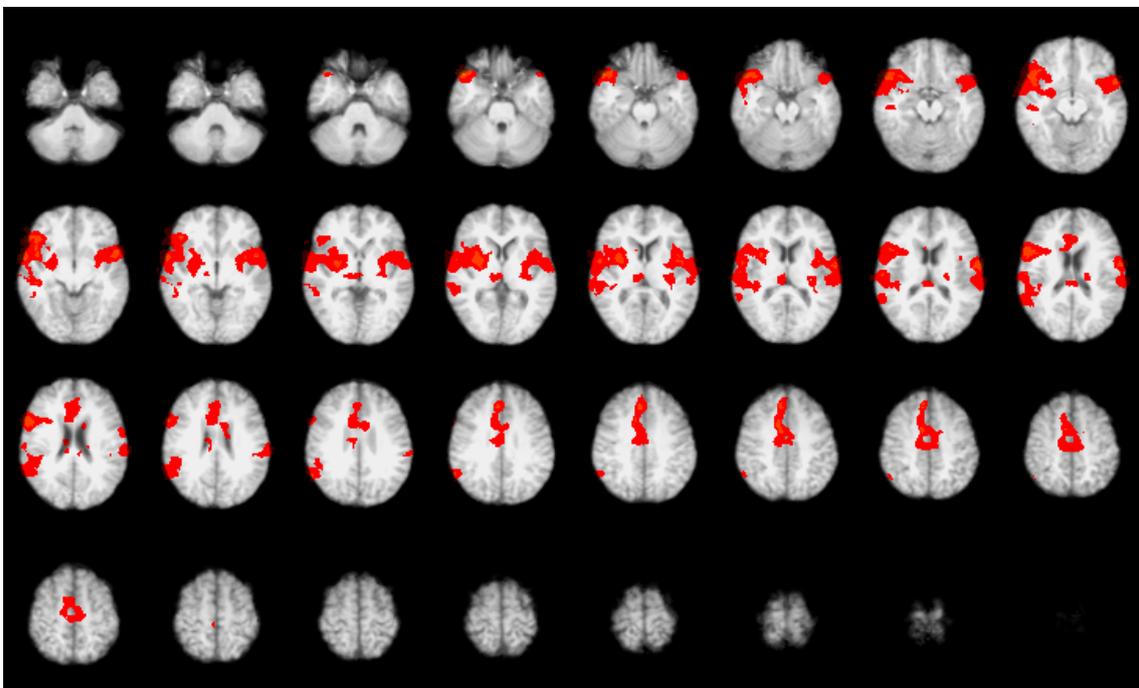
**Tabelle 5.6:** Übersicht über die individuellen schmerzspezifisch aktivierten Areale bei Auswertung der Messungen jedes einzelnen Probanden bei einem Schwellenwert von  $Z = 1,6$

Zusammengefasst findet sich bei den verschiedenen Probanden ein unterschiedliches Aktivierungsmuster. Konstant bei allen vier Probanden war jedoch eine schmerzspezifische

frontolaterale Aktivierung unter Einbeziehung des frontalen Operculums, der vorderen Inselregion sowie des dorsolateralen präfrontalen Kortex nachweisbar. Ebenfalls häufig (3 von 4) war eine Aktivierung im Bereich des anterioren Gyrus cinguli festzustellen. In einigen Fällen (2 von 4) fand sich auch linkshirrig eine schmerzspezifische Aktivierung in der vorderen Opercularregion, jedoch weniger ausgeprägt als rechtshirrig. Auch im parietalen Operculum sowie der angrenzenden Inselregion und im Gyrus supramarginalis rechts zeigten sich schmerzspezifische Aktivierungen in 2 von 4 Fällen. Nur im Einzelfall fand sich eine Aktivierung im rechten Gyrus temporalis transversus, sowie im Bereich der Basalganglien rechts (Putamen und Thalamus).

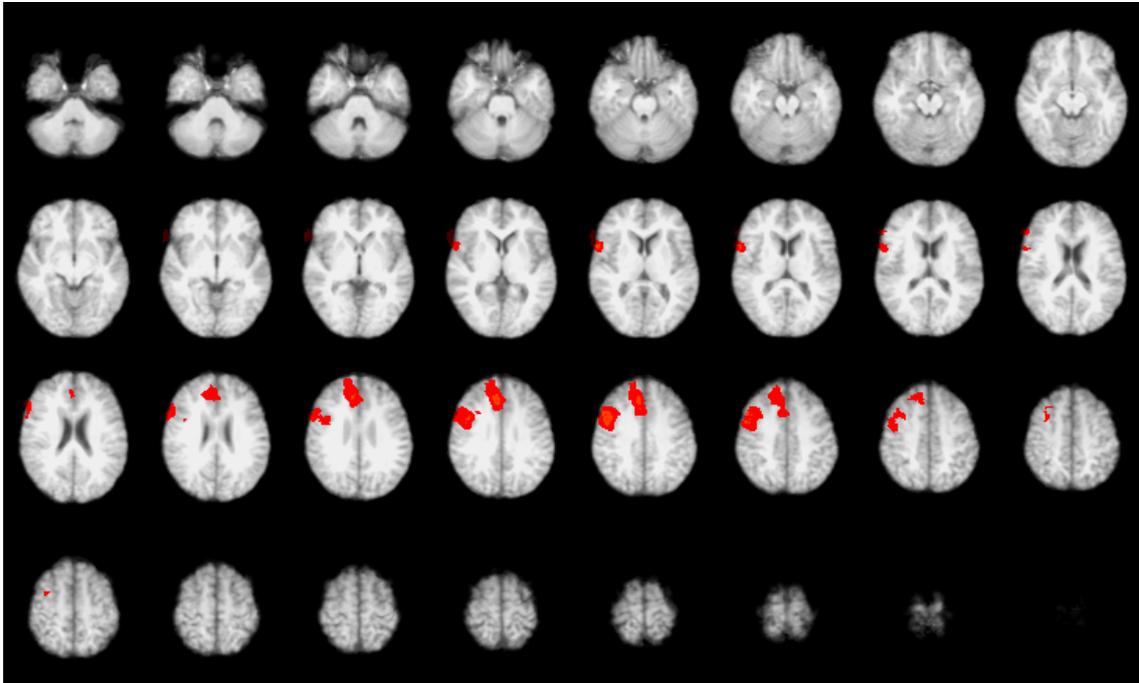


(a) Schwellenwert  $Z = 2,3$

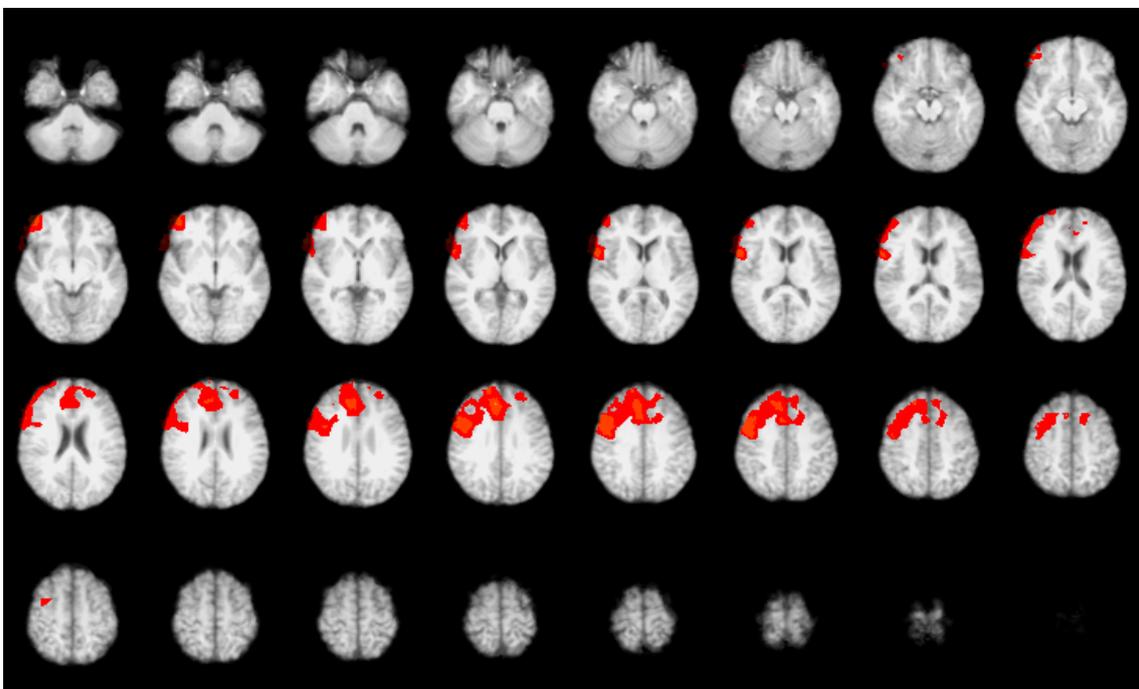


(b) Schwellenwert  $Z = 1,6$

**Abbildung 5.26:** Gruppenanalyse der schmerzspezifischen Aktivierungen des Probanden P. P.

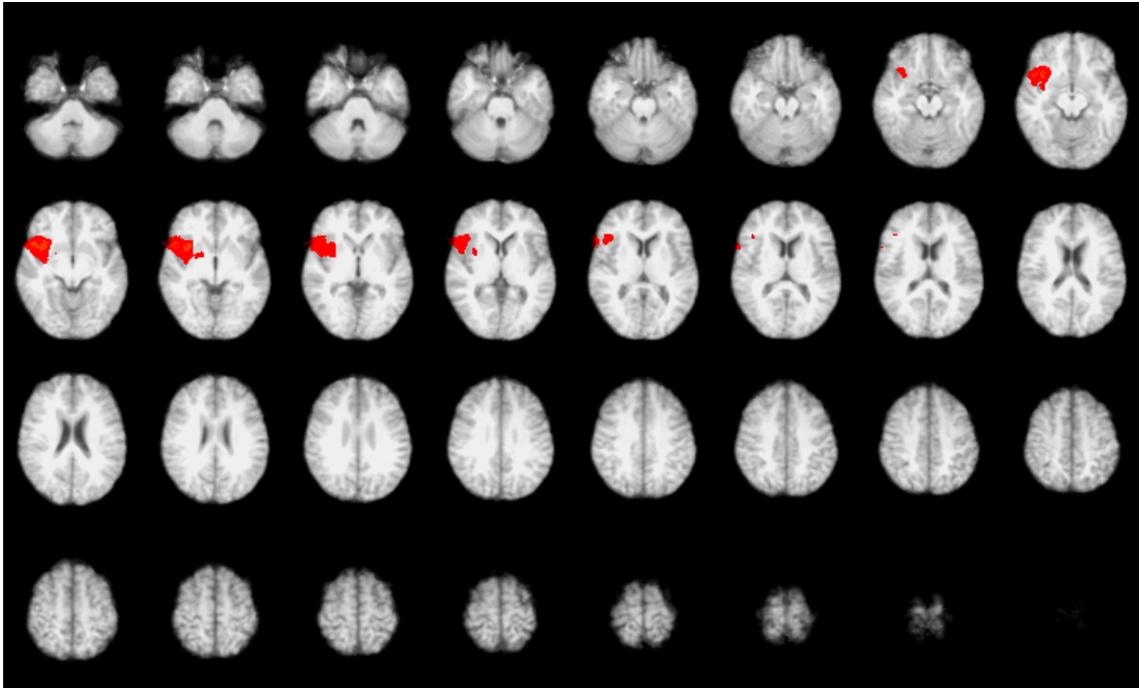


(a) Schwellenwert  $Z = 2,3$

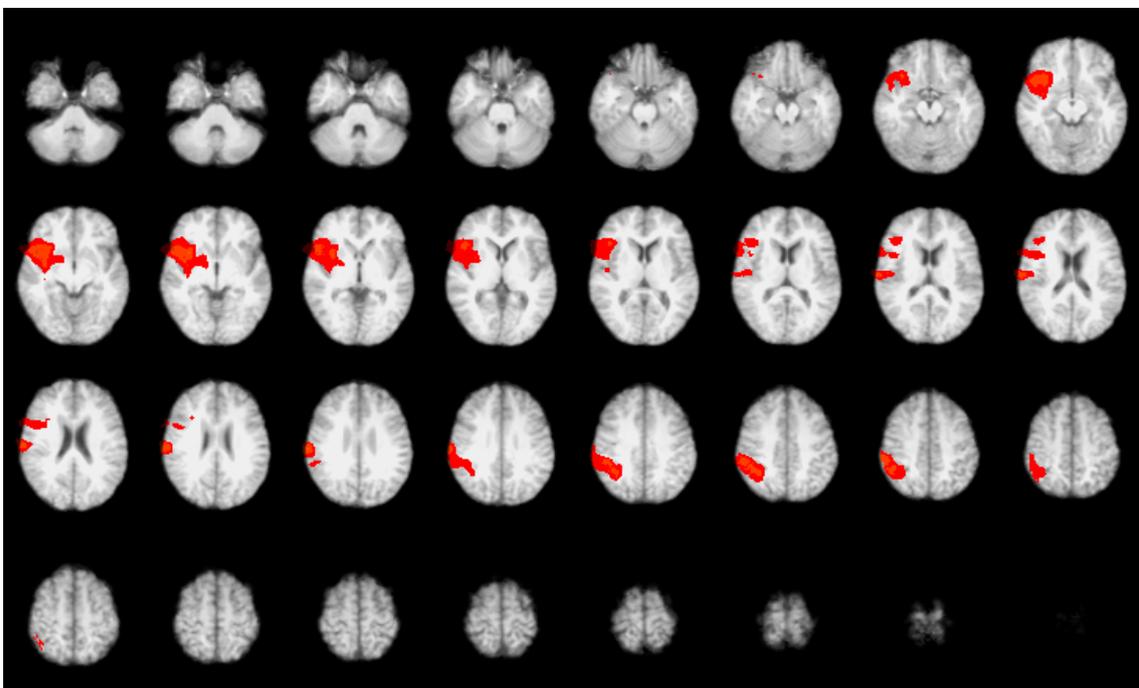


(b) Schwellenwert  $Z = 1,6$

**Abbildung 5.27:** Gruppenanalyse der schmerzspezifischen Aktivierungen des Probanden *G. L.*

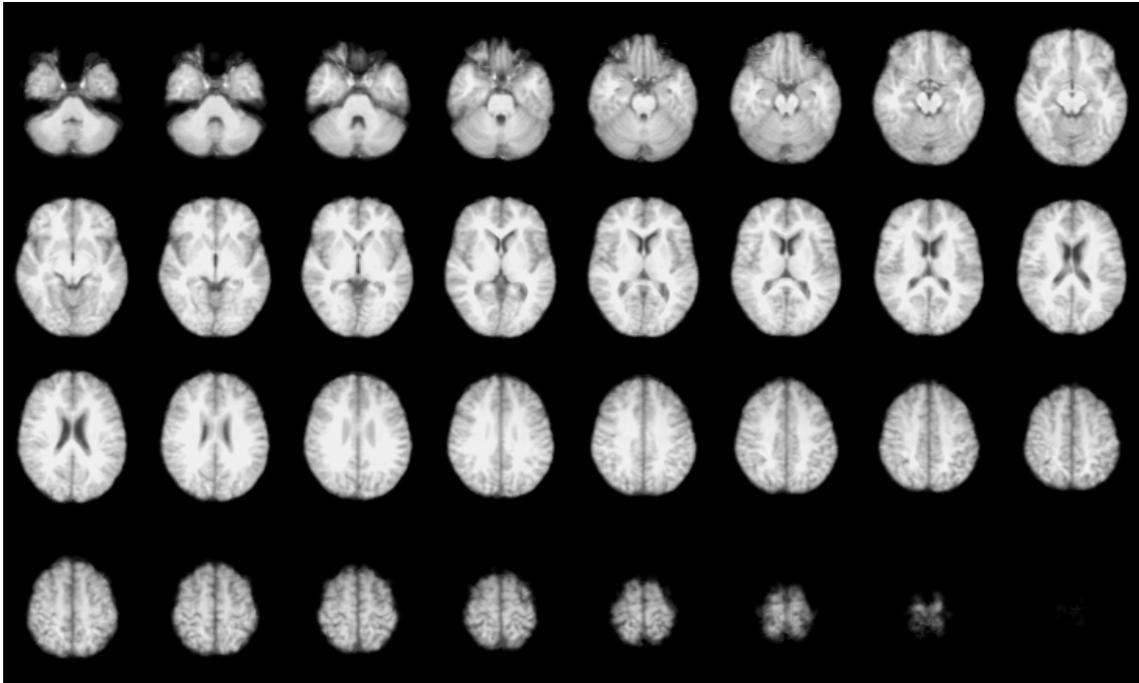


(a) Schwellenwert  $Z = 2,3$

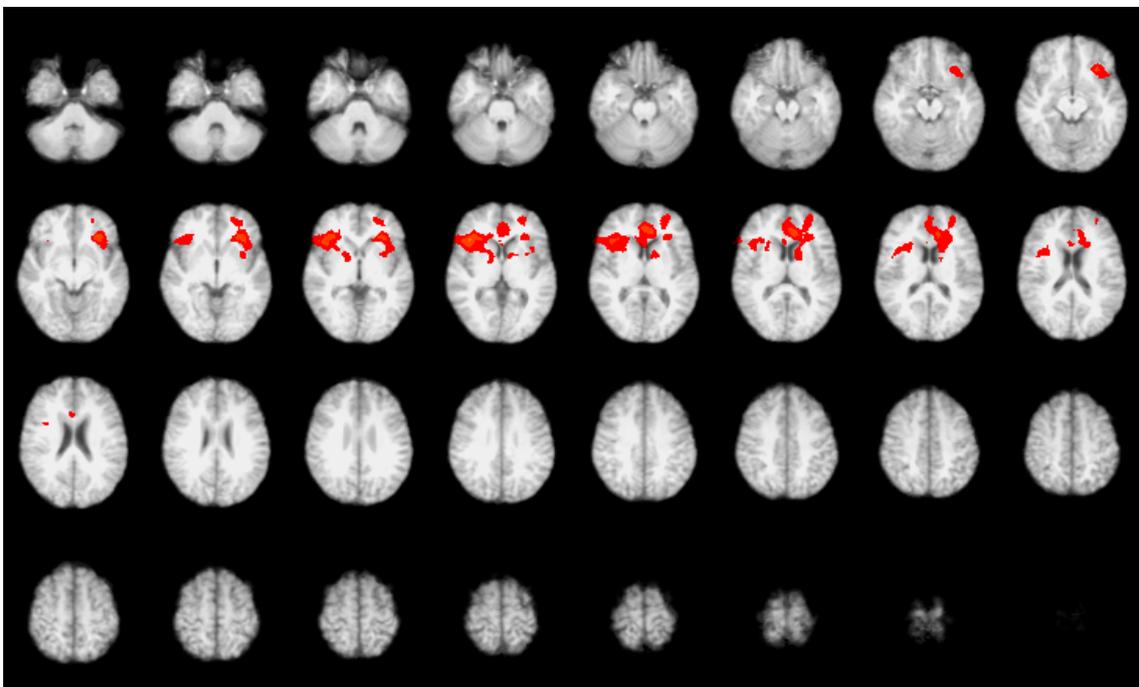


(b) Schwellenwert  $Z = 1,6$

**Abbildung 5.28:** Gruppenanalyse der schmerzspezifischen Aktivierungen des Probanden A. M.



(a) Schwellenwert  $Z = 2,3$



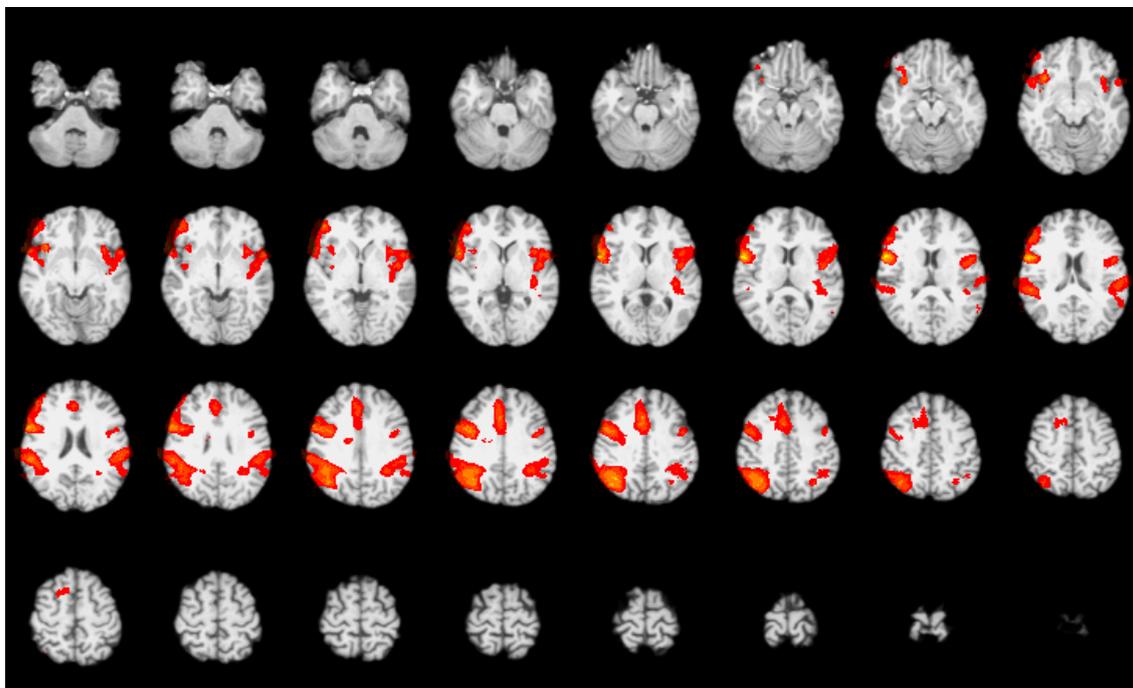
(b) Schwellenwert  $Z = 1,6$

**Abbildung 5.29:** Gruppenanalyse der schmerzspezifischen Aktivierungen des Probanden J. H.

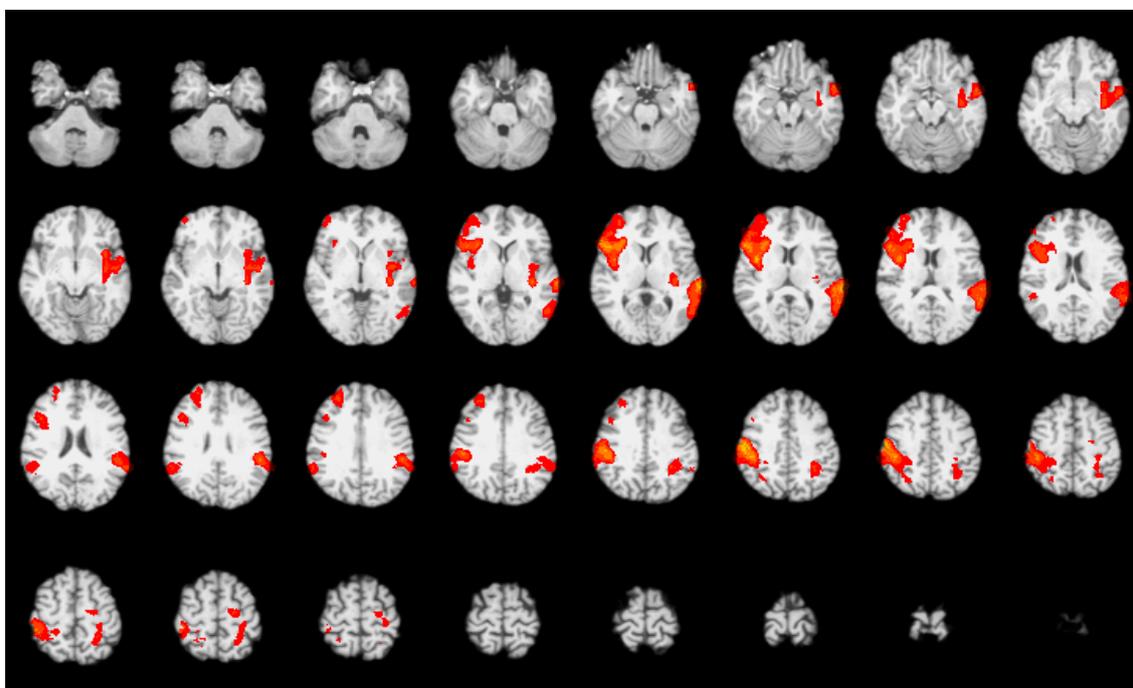
### 5.1.3 Analyse der hemisphärischen Lateralisation bei Schmerzstimulation

Die Schmerzstimulation erfolgte standardmäßig bei allen Messungen zur Lokalisation von zerebralen Schmerzaktivierungen am linken Fußrücken. Um die hemisphärische Lateralisation der Schmerzareale zu untersuchen wurde bei einem der Probanden zusätzlich eine analoge Messserie mit Stimulation am rechten Fußrücken durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.30 gegenübergestellt. Hier fand sich eine jeweils kontralateral verstärkte Aktivierung im Gyrus postcentralis (SI), sowie im parietalen Operculum und im angrenzenden Inselkortex. In der vorderen Inselregion und frontalen Operculum fanden sich bilaterale Aktivierungen, die sowohl bei Stimulation des rechten als auch des linken Fußes rechtshemisphärisch betont waren. Auch die Aktivierung im Gyrus frontalis medius blieb unabhängig von der stimulierten Extremität rechtshemisphärisch lokalisiert. Zerebrale Aktivierungen in Thalamus und anteriorem Cingulum erreichten bei dieser Messserie nicht das Signifikanzniveau.



(a) Gruppenanalyse der 4 Messungen des Probanden G. L. bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$



(b) Gruppenanalyse der 4 Messungen des Probanden G. L. bei schmerzhafter Stimulation am rechten Fuß bei einem Schwellenwert von  $Z = 2,3$

**Abbildung 5.30:** Gegenüberstellung der Gruppenanalysen bei schmerzhafter Stimulation am linken (a) und rechten (b) Fuß

## 5.2 Einfluss der Sauerstoffgabe auf die zerebralen Aktivierungen

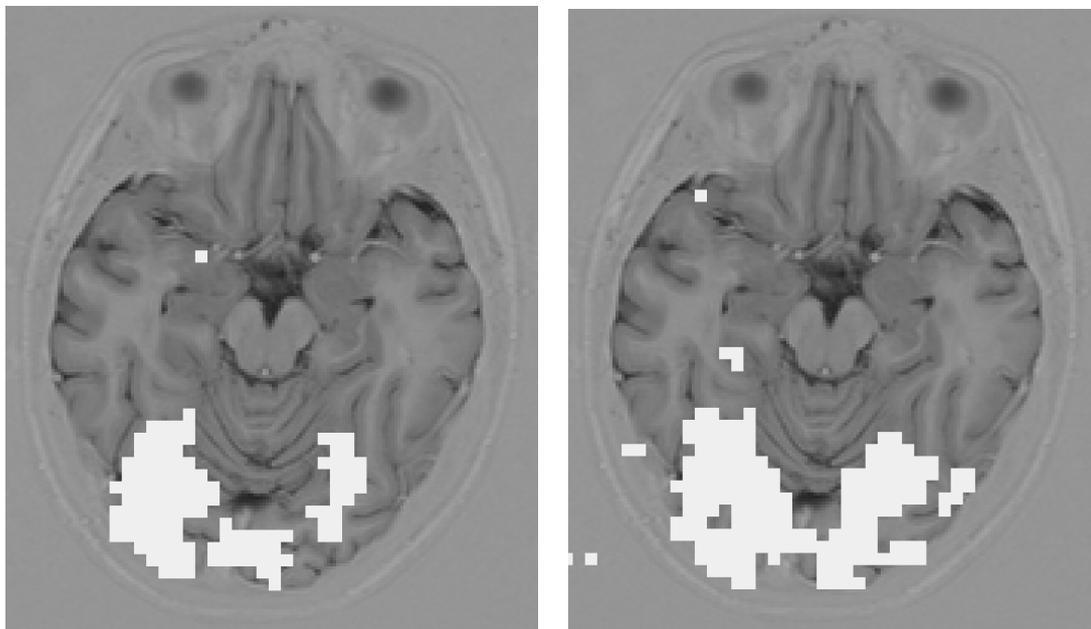
Als Vorbereitung für Messungen mit Schmerzmedikamenten, die die Gabe von Sauerstoff erforderlich machen können, sollte die Frage geklärt werden, ob die schmerzbedingten zerebralen Aktivierungen durch Sauerstoffgabe beeinflusst werden. Dazu wurden Messungen an 6 verschiedenen Probanden ohne und mit Gabe von 4 Litern Sauerstoff pro Minute über eine Maske durchgeführt. Bei allen Probanden erfolgten Messungen unter schmerzhafter, neutraler und visueller Stimulation.

### 5.2.1 Aktivierungen bei visueller Stimulation vor und nach Sauerstoffgabe

#### Auswertung durch Kreuzkorrelation

Zunächst wurde der Einfluss der Sauerstoffgabe auf die Kontrollmessungen unter visueller Stimulation untersucht. Dazu wurden alle Einzelmessungen mit visueller Stimulation vor und nach Sauerstoffgabe durch Kreuzkorrelation ausgewertet. Dabei wurde der Schwellenwert für den Pearson'schen Korrelationskoeffizienten auf 0,25 festgesetzt und ein Medianfilter verwendet. Die Ergebnisse am Beispiel einer Probandin sind in Abbildung 5.31 dargestellt. Es wurde exemplarisch eine Schicht durch den visuellen Kortex gewählt. Bei der Betrachtung der Bilder lässt sich rein optisch zunächst kein Einfluss der Sauerstoffgabe vermuten.

Um die Ergebnisse zu quantifizieren, wurde für jeden Probanden der visuelle Kortex als *region of interest* (ROI) definiert. Innerhalb dieser ROI wurden die Anzahl der überschwellig aktivierten Voxel, der mittlere Signalanstieg der aktivierten Voxel und der mittlere Signalanstieg aller Voxel der ROI bei Stimulation erfasst. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.7 wiedergegeben. Bei der anschließenden Durchführung eines zweiseitigen Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben konnte kein signifikanter Einfluss der O<sub>2</sub>-Gabe nachgewiesen werden. Der errechnete  $p$ -Wert der Testgröße für die Anzahl der aktivierten Voxel war  $p = 0,893$ , für den Signalanstieg der aktivierten Voxel war  $p = 0,345$  und für den mittleren Signalanstieg aller Voxel der ROI war  $p = 0,917$ .

(a) Proband A. M. vor O<sub>2</sub>-Gabe(b) Proband A. M. bei O<sub>2</sub>-Gabe

**Abbildung 5.31:** Gegenüberstellung der Ergebnisse der Kreuzkorrelationsauswertung einer exemplarischen Schicht durch den visuellen Kortex ohne und mit O<sub>2</sub>-Gabe, Schwellenwert 0,25

Proband	Akt. Voxel		$\Delta SI_{\text{aktiv}}$		$\Delta SI_{\text{alle}}$	
	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>
J. H.	76	126	2,79%	2,49%	1,31%	1,71%
G. L.	118	81	2,28%	2,15%	2,34%	1,91%
A. M.	92	92	1,81%	2,14%	1,15%	1,26%
L. M.	30	54	1,96%	2,44%	0,19%	1,14%
T. M.	33	58	1,30%	1,21%	0,48%	0,50%
P. P.	161	35	2,75%	3,37%	1,97%	0,99%

**Tabelle 5.7:** Aktivierte Voxel bei Auswertung mittels Kreuzkorrelation sowie Signalanstiege im visuellen Kortex vor und nach Sauerstoffgabe bei visueller Stimulation

### Auswertung anhand des General Linear Model

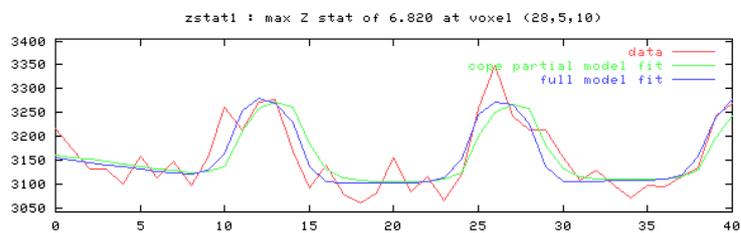
Nachdem bei den Auswertungen der Einzelmessungen durch Kreuzkorrelation kein signifikanter Einfluss der Sauerstoffgabe beobachtet werden konnte, wurde eine Gruppenanalyse mit dem General Linear Model durchgeführt. Dazu wurden alle Messungen vor und nach Sauerstoffgabe in einer Gruppenanalyse kombiniert und mit Hilfe eines geeigneten Kontrastes die Aktivierungen sowohl vor als auch nach Sauerstoffgabe dargestellt. Die Auswertung erfolgte bei Standardschwellenwerten von  $Z = 2,3$  und einem Clustersignifikanzniveau von  $p = 0,01$ . Die gefundenen Aktivierungen des visuellen Kortex sind in den Abbildungen 5.33a und 5.33b dargestellt.

Man erkennt eine stabile Aktivierung des visuellen Kortex, die durch die Gabe von Sauerstoff nicht sichtbar beeinflusst wird. Um dieses Ergebnis auch quantitativ zu untermauern, wurden die maximalen  $Z$ -Werte und die Anzahl der aktivierten Voxel vor und nach Sauerstoffgabe gegenübergestellt. Die Zählung der aktivierten Voxel erfolgte dabei sowohl direkt nach der Berechnung der  $Z$ -Statistik, als auch nach der Cluster-Korrektur (korrigiert und unkorrigiert). Die Ergebnisse bei visueller Stimulation sind in Tabelle 5.8 wiedergegeben. Die Ausgabe des Programms mit Darstellung des Signalintensitätsverlaufs und Anpassung des Modells sowohl für das Voxel mit maximalem  $Z$ -Wert, als auch für die Gesamtheit der aktiven Voxel nach Clusterkorrektur jeweils vor und nach Sauerstoffgabe, ist exemplarisch für eine Probandin in Abbildung 5.32 dargestellt.

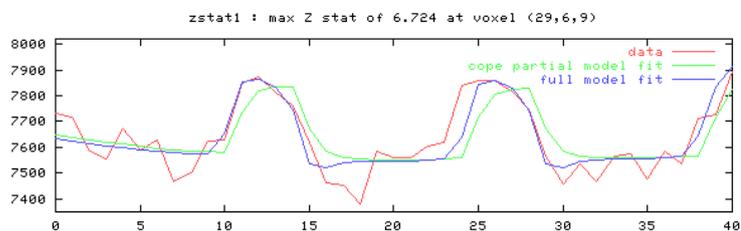
Ein zweiseitiger Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zeigte keine signifikanten Unterschiede der maximalen  $Z$ -Werte ( $p = 0,600$ ), der Anzahl der korrigierten aktivierten Voxel ( $p = 0,600$ ) und der Anzahl der unkorrigierten aktivierten Voxel ( $p = 0,600$ ) vor und nach Sauerstoffgabe.

Proband	Maximaler $Z$ -Wert		Anzahl der aktivierten Voxel			
	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>	unkorrigiert		korrigiert	
	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>
J. H.	5,811	6,308	2071	3722	1800	3500
G. L.	6,820	6,724	4509	1633	4318	1461
A. M.	6,104	7,233	3140	9704	2544	9609
L. M.	5,408	5,388	1134	898	622	454
T. M.	5,986	4,723	4251	1963	3647	1687
P. P.	7,514	6,925	5648	2599	5295	2214

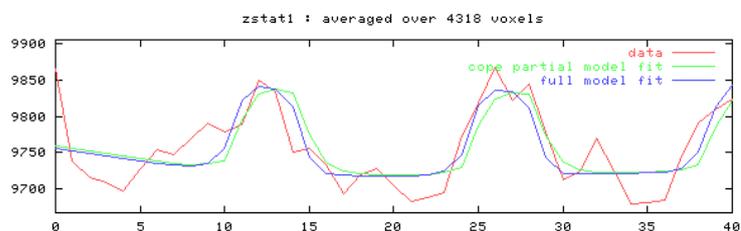
**Tabelle 5.8:** Messungen mit Sauerstoffgabe bei visueller Stimulation



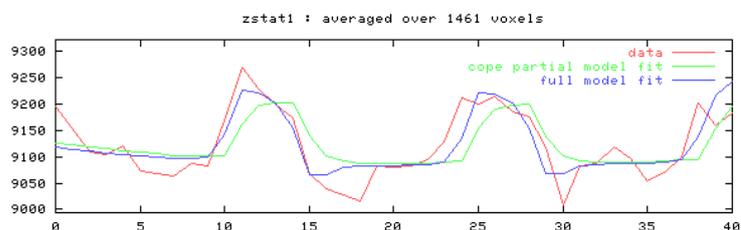
(a) Signalintensitätsverlauf und Anpassung des Modells an den Voxel mit maximalem  $Z$ -Wert vor Sauerstoffgabe



(b) Signalintensitätsverlauf und Anpassung des Modells an den Voxel mit maximalem  $Z$ -Wert bei Sauerstoffgabe

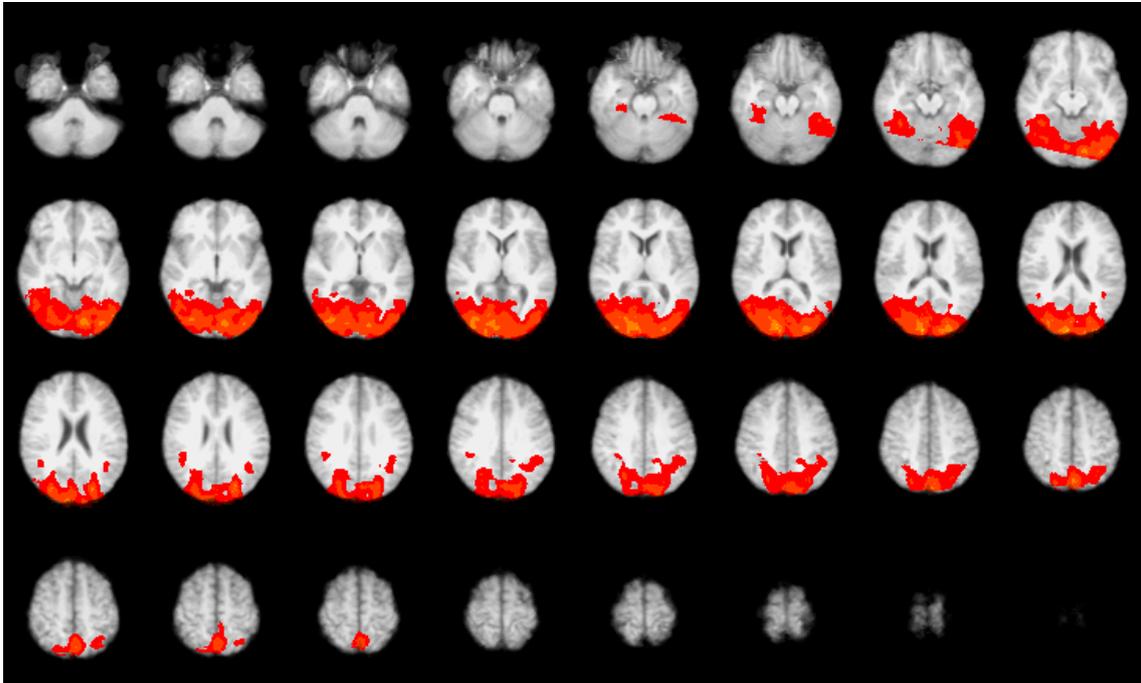


(c) Nach  $Z$ -Werten gewichteter durchschnittlicher SI-Verlauf und Anpassung des Modells aller aktivierten Voxel vor  $O_2$

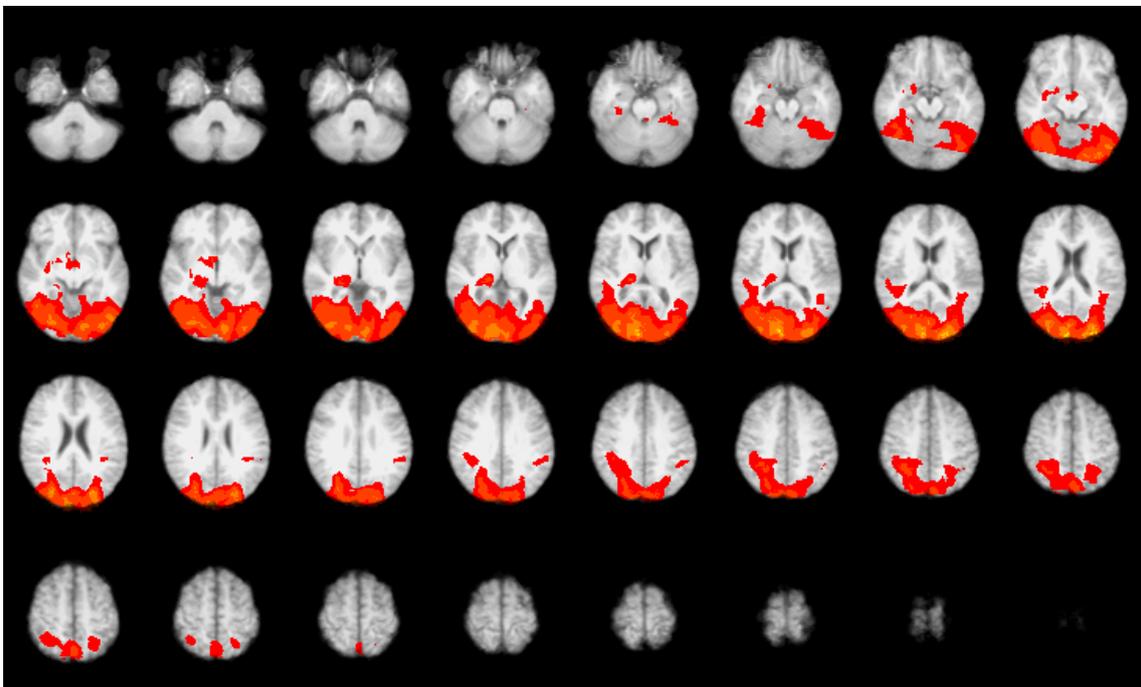


(d) Nach  $Z$ -Werten gewichteter durchschnittlicher SI-Verlauf und Anpassung des Modells aller aktivierten Voxel bei  $O_2$

**Abbildung 5.32:** Exemplarische Darstellung der Programmausgabe einer Einzelauswertung der Probandin G. L. bei visueller Stimulation



(a) vor Sauerstoffgabe



(b) bei Sauerstoffgabe

**Abbildung 5.33:** Gruppenanalyse von 6 Probanden unter visueller Stimulation vor und bei Sauerstoffgabe

## 5.2.2 Aktivierungen bei Schmerzstimulation vor und mit Sauerstoffgabe

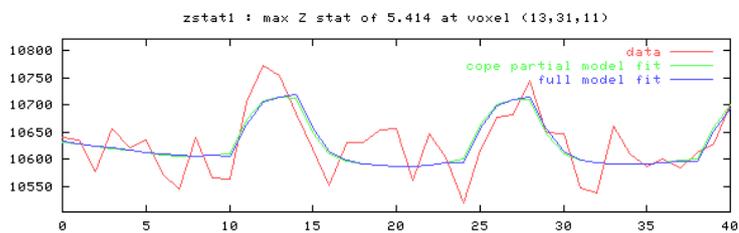
Nachdem beim visuellen Paradigma kein Einfluss durch Sauerstoff festgestellt werden konnte, sollte anschließend die Frage geklärt werden, ob ein solcher bei schmerzhafter Stimulation festgestellt werden kann. Auf eine Auswertung durch Kreuzkorrelation wurde aufgrund der schwächeren Aktivierung der Schmerzareale verzichtet und es wurde primär eine Gruppenanalyse angestrebt. Ansonsten wurde in analoger Weise zur Auswertung bei visueller Stimulation vorgegangen. Die Auswertung erfolgte dabei mit einem Standard-schwellenwert von  $Z = 2,3$ . Auf eine Cluster-Korrektur wurde aufgrund der geringen Anzahl an Messungen verzichtet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.35 dargestellt.

Die maximal erreichten  $Z$ -Werte und die Anzahl der aktivierten Voxel (korrigiert und unkorrigiert) vor und bei Gabe von Sauerstoff sind in Tabelle 5.9 aufgeführt. Die Ausgabe des Programms mit Darstellung des Signalintensitätsverlaufs und Anpassung des Modells sowohl für das Voxel mit maximalem  $Z$ -Wert, als auch für die Gesamtheit der aktiven Voxel nach Clusterkorrektur jeweils vor und nach Sauerstoffgabe ist exemplarisch für eine Probandin in Abbildung 5.34 dargestellt.

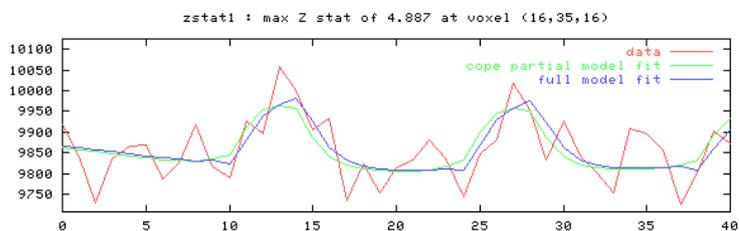
Ein zweiseitiger Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben zeigte keinen signifikanten Unterschied des maximalen  $Z$ -Wertes ( $p = 0,463$ ), sowie der unkorrigierten ( $p = 0,345$ ), als auch der korrigierten ( $p = 0,500$ ) Anzahl an aktivierten Voxeln vor und während Sauerstoffgabe. Eine relevante Störung der eingesetzten Messtechnik und insbesondere des BOLD-Kontrastes durch die Gabe von Sauerstoff in der hier eingesetzten Form ist somit nicht nachweisbar.

Proband	Maximaler $Z$ -Wert		Anzahl der aktivierten Voxel			
	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>	unkorrigiert		korrigiert	
	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>	vor O <sub>2</sub>	mit O <sub>2</sub>
J. H.	4,882	5,763	502	1123	0	532
G. L.	5,414	4,887	1718	1171	1455	483
A. M.	5,501	4,825	1821	988	1521	444
L. M.	4,304	3,691	116	463	0	0
T. M.	5,125	4,365	831	2591	181	1807
P. P.	5,266	5,547	1674	4003	1185	3605

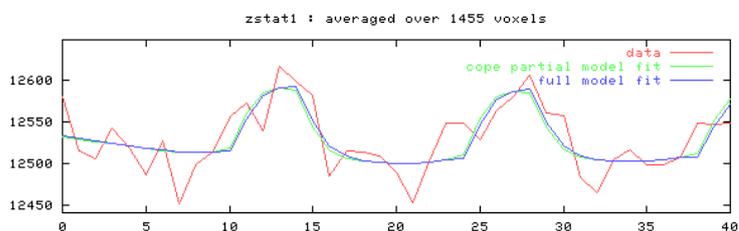
**Tabelle 5.9:** Messungen mit Sauerstoffgabe bei schmerzhafter Stimulation



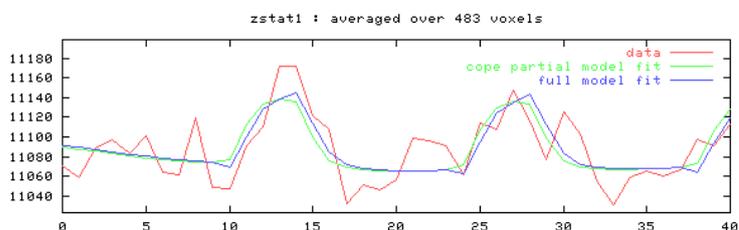
(a) Signalintensitätsverlauf und Anpassung des Modells an den Voxel mit maximalem  $Z$ -Wert vor Sauerstoffgabe



(b) Signalintensitätsverlauf und Anpassung des Modells an den Voxel mit maximalem  $Z$ -Wert bei Sauerstoffgabe

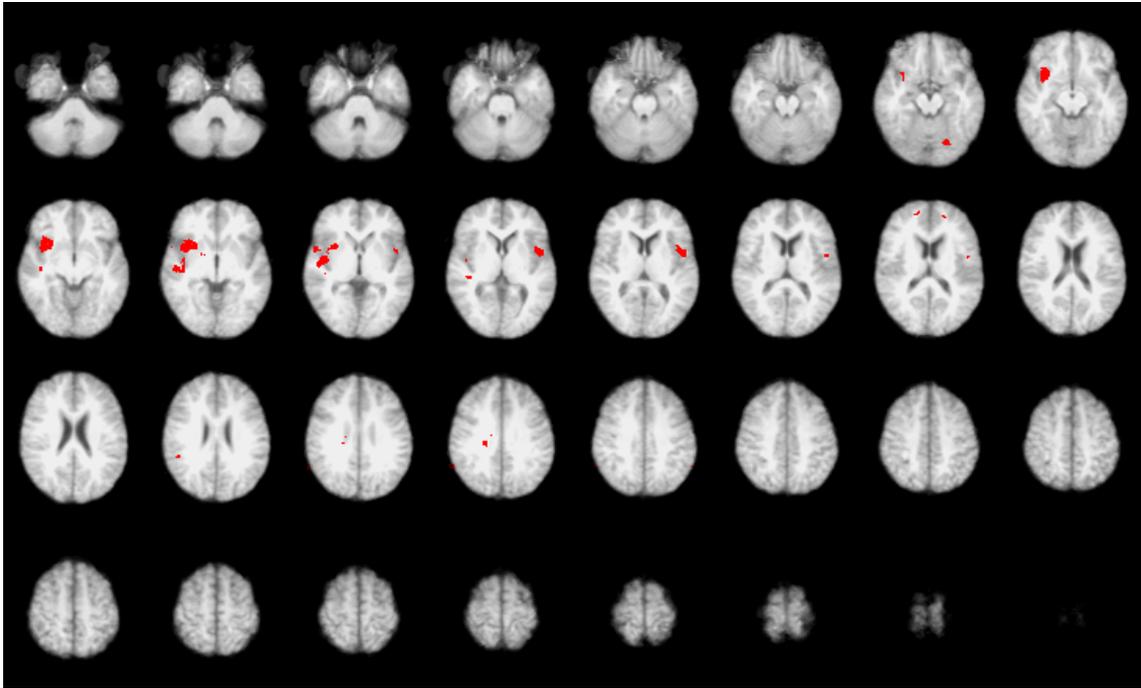


(c) Nach  $Z$ -Werten gewichteter durchschnittlicher SI-Verlauf und Anpassung des Modells aller aktivierten Voxel vor  $O_2$

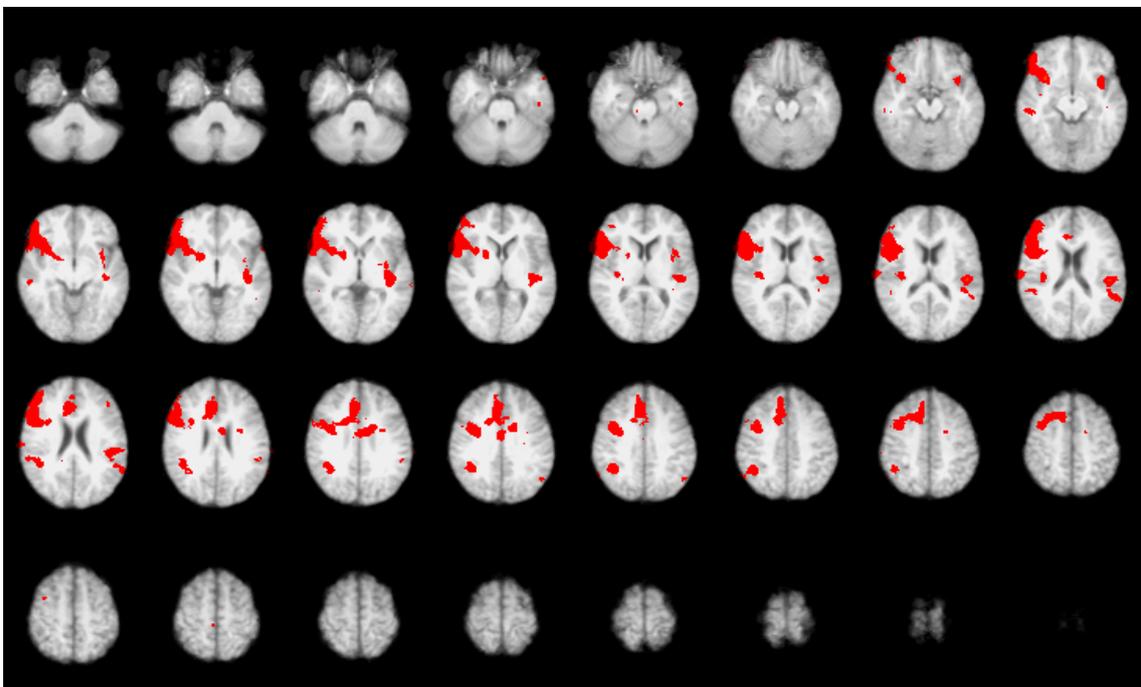


(d) Nach  $Z$ -Werten gewichteter durchschnittlicher SI-Verlauf und Anpassung des Modells aller aktivierten Voxel bei  $O_2$

**Abbildung 5.34:** Exemplarische Darstellung der Programmausgabe einer Einzelauswertung der Probandin G. L. bei Schmerzstimulation



(a) vor Sauerstoffgabe



(b) mit Sauerstoffgabe

**Abbildung 5.35:** Gruppenanalyse von 6 Probanden unter Schmerzstimulation vor und mit Sauerstoffgabe

### 5.3 Einfluss von Schmerzmedikamenten auf die zerebralen Aktivierungen

Um den Einfluss von Schmerzmedikamenten auf die zerebralen Aktivierungen zu prüfen, wurden drei Probanden in jeweils drei Sitzungen untersucht. Jeder der Probanden erhielt dabei Kochsalzlösung als Kontrollsubstanz, Remifentanyl und Metamizol in randomisierter Abfolge. Bei jeder Sitzung erfolgten zunächst funktionelle Messungen vor Substanzgabe (Visuell-, Schmerz- und Neutralmessung). Dabei erhielten alle Probanden eine kontinuierliche, intravenöse Infusion von 200 ml/h Kochsalzlösung. Um eine stabile Oxygenierung zu gewährleisten, wurden über eine Atemmaske 4 l/min Sauerstoff über die gesamte Untersuchungszeit verabreicht. Zusätzlich zur Pulsoxymetrie wurde über eine Nasensonde auch eine kontinuierliche Kapnographie durchgeführt.

Nach den ersten funktionellen Messungen wurde die jeweilige Substanz zusätzlich zur laufenden Kochsalzinfusion mittels eines Perfusors appliziert. Remifentanyl wurde aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit in einer Dosierung von  $25 \text{ pg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  als kontinuierliche Infusion über die gesamte nachfolgende Messzeit verabreicht. Metamizol wurde als Bolus über 15 Minuten in einer Dosierung von  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  gegeben. Kochsalzlösung wurde mit einer zu den anderen Substanzen vergleichbaren Infusionsrate von 60 ml/h appliziert. 30 Minuten nach Beginn der Substanzgabe wurden die funktionellen Messungen in gleicher Reihenfolge (Visuell-, Schmerz- und Neutralmessung) wiederholt.

Nach Abschluss der Messungen bewerteten die Probanden außerhalb des Magnetresonanztomographen ihr subjektives Schmerzempfinden vor und nach Substanzapplikation anhand der visuellen Analogskala. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.10 dargestellt.

Der Einfluss der Substanzapplikation auf den expiratorischen Kohlendioxidpartialdruck ist in Tabelle 5.11 dargestellt. Ein relevanter Anstieg insbesondere nach Gabe von Remifentanyl wurde nicht beobachtet.

Die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung war über die gesamte Messzeit bei allen Probanden stabil (vgl. Tabelle 5.12).

Substanz	Proband	Wassertemperatur		Schmerzrating	
		vorher	nachher	vorher	nachher
NaCl	J. H.	60	60	7,3	7,6
	A. M.	58	58	9,8	8,8
	P. P.	58	58	7,5	7,8
Remifentanil	J. H.	60	60	8,1	4,7
	A. M.	58	58	8,9	6,8
	P. P.	57	57	8,4	1,9
Metamizol	J. H.	59	59	7,6	7,6
	A. M.	57	57	6,5	7,2
	P. P.	58	58	9,0	8,8

**Tabelle 5.10:** Wassertemperaturen und subjektive Schmerzintensitäten bei Messungen mit Substanzapplikation

Substanz	Proband	Expiratorischer CO <sub>2</sub> -Partialdruck [mmHg]			
		vorher	nach 15 min	nach 30 min	nach 45 min
NaCl	J. H.	44	46	46	43
	A. M.	34	32	35	35
	P. P.	40	39	39	39
Remifentanil	J. H.	42	42	45	47
	A. M.	39	43	41	40
	P. P.	44	42	47	44
Metamizol	J. H.	43	43	43	43
	A. M.	38	38	38	38
	P. P.	44	42	42	42

**Tabelle 5.11:** Zeitverlauf des expiratorischen Partialdrucks von Kohlendioxid bei Messungen mit Substanzapplikation

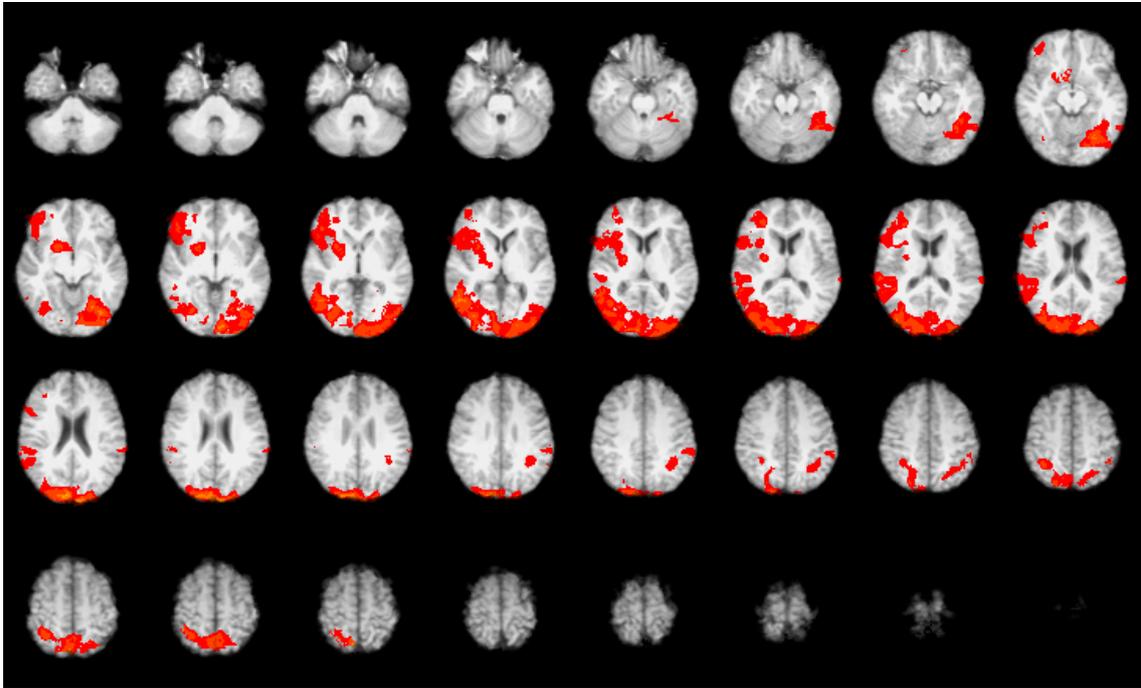
Substanz	Proband	Sauerstoffsättigung			
		vorher	nach 15 min	nach 30 min	nach 45 min
NaCl	J. H.	99	99	99	99
	A. M.	99	99	99	99
	P. P.	99	99	99	99
Remifentanil	J. H.	98	99	99	99
	A. M.	100	100	100	100
	P. P.	100	100	100	100
Metamizol	J. H.	100	100	100	100
	A. M.	100	100	100	100
	P. P.	99	99	99	98

**Tabelle 5.12:** Zeitverlauf der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung bei Messungen mit Substanzapplikation

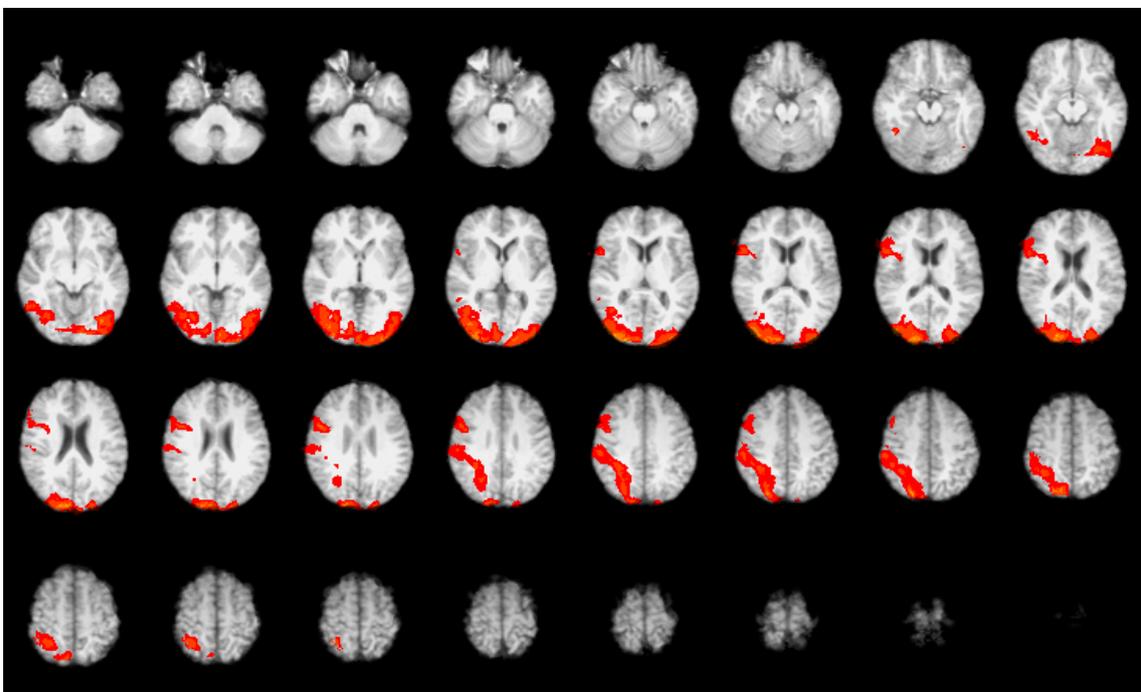
### 5.3.1 Ergebnisse bei visueller Stimulation unter Substanzgabe

Die funktionellen Messungen bei visueller Stimulation wurden in einer Gruppenanalyse ausgewertet. Die Ergebnisse vor und nach Substanzapplikation bei Standardschwellenwerten von  $Z = 2,3$  und einem Clustersignifikanzniveau von  $p = 0,01$  sind in den Abbildungen 5.36 bis 5.38 dargestellt.

Bei Gabe von Kochsalzlösung und Metamizol fanden sich vor und nach Substanzgabe keine erkennbaren Unterschiede in der Ausprägung der visuell aktivierten Areale. Bei Remifentanil war nach Substanzgabe die Aktivierung im visuellen Kortex etwas geringer ausgeprägt als vorher.

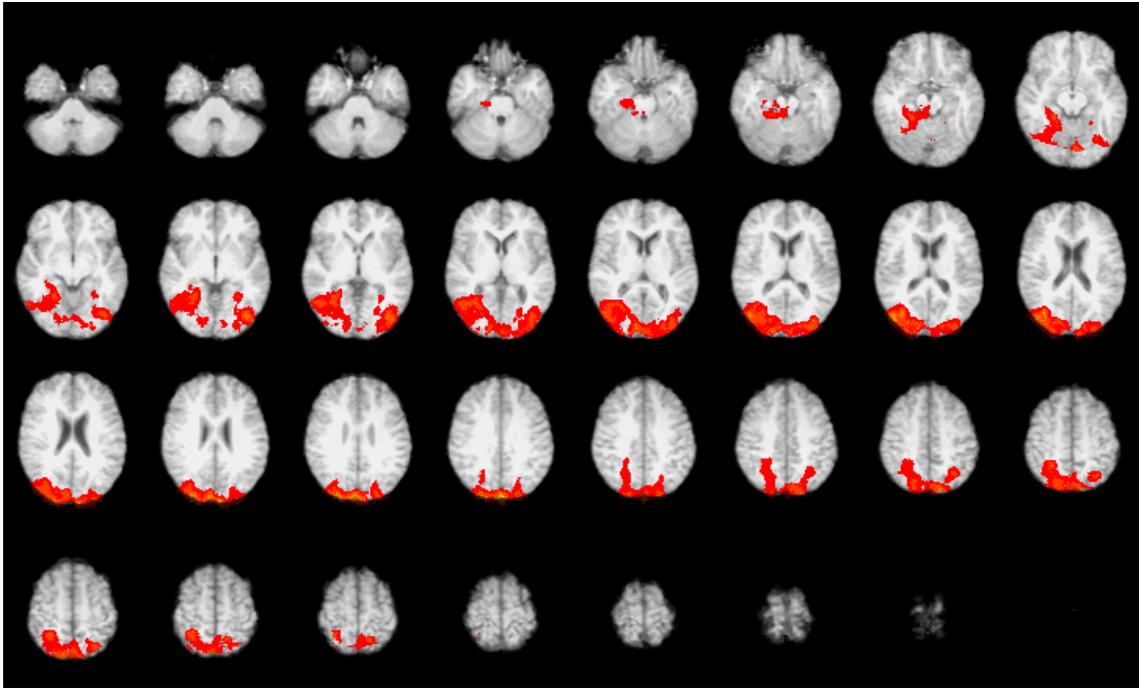


(a) vor NaCl

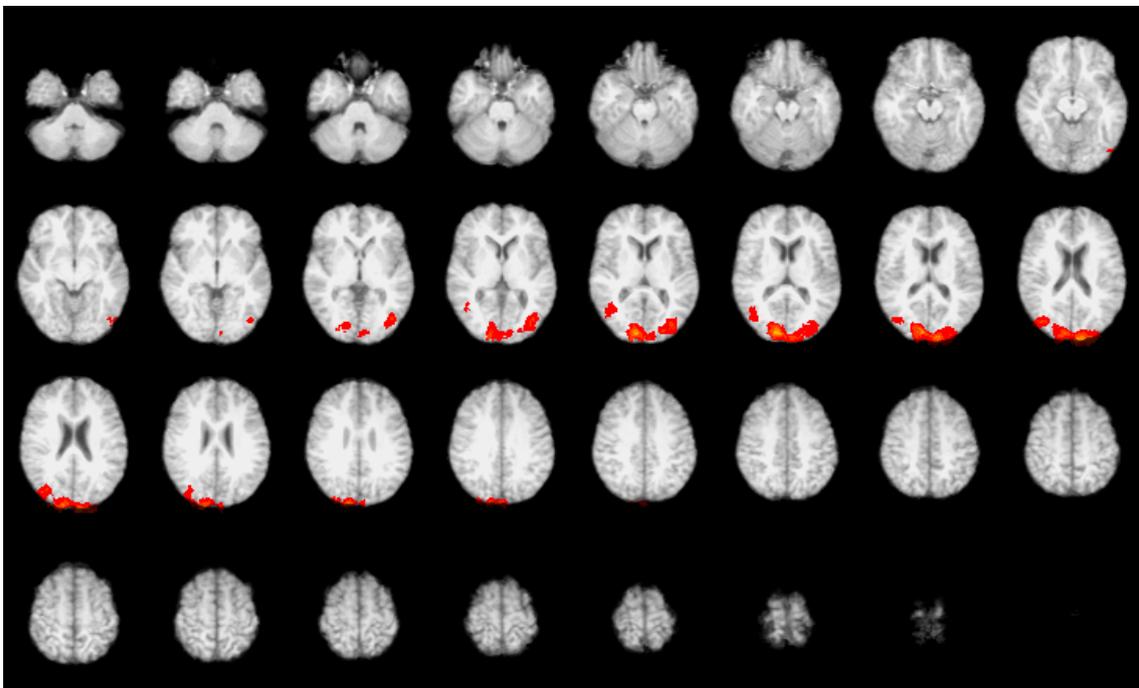


(b) mit NaCl

**Abbildung 5.36:** Gruppenanalyse der Messungen bei visueller Stimulation vor (a) und mit (b) Gabe von NaCl

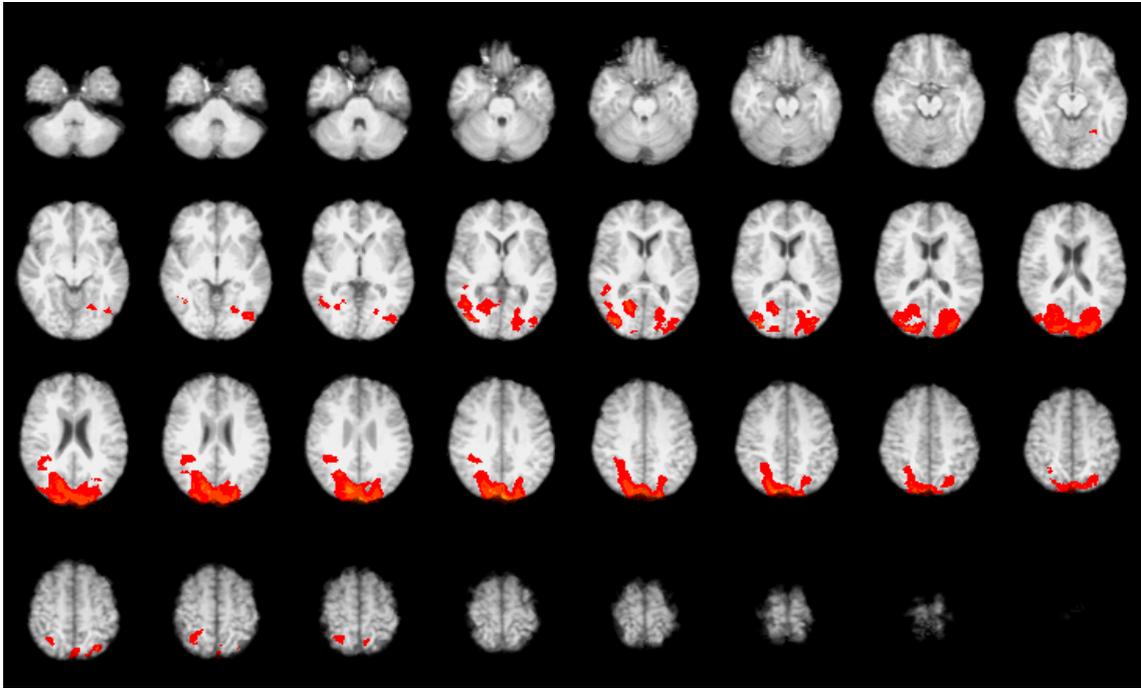


(a) vor Remifentanal

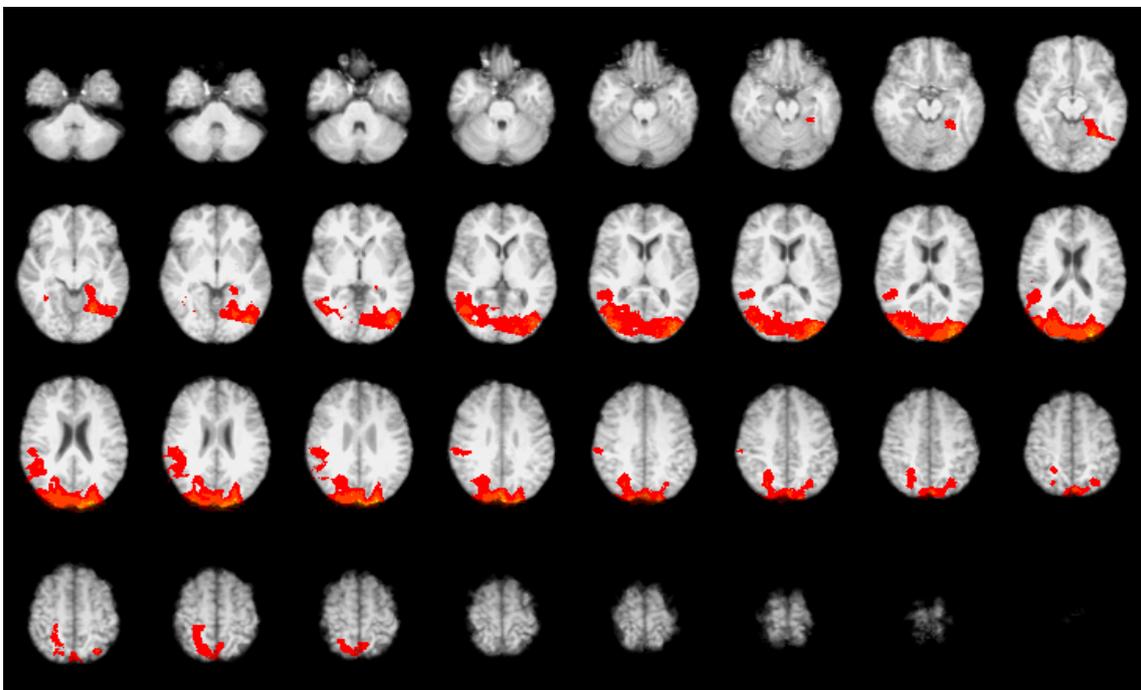


(b) mit Remifentanal

**Abbildung 5.37:** Gruppenanalyse der Messungen bei visueller Stimulation vor (a) und mit (b) Gabe von Remifentanal



(a) vor Metamizol



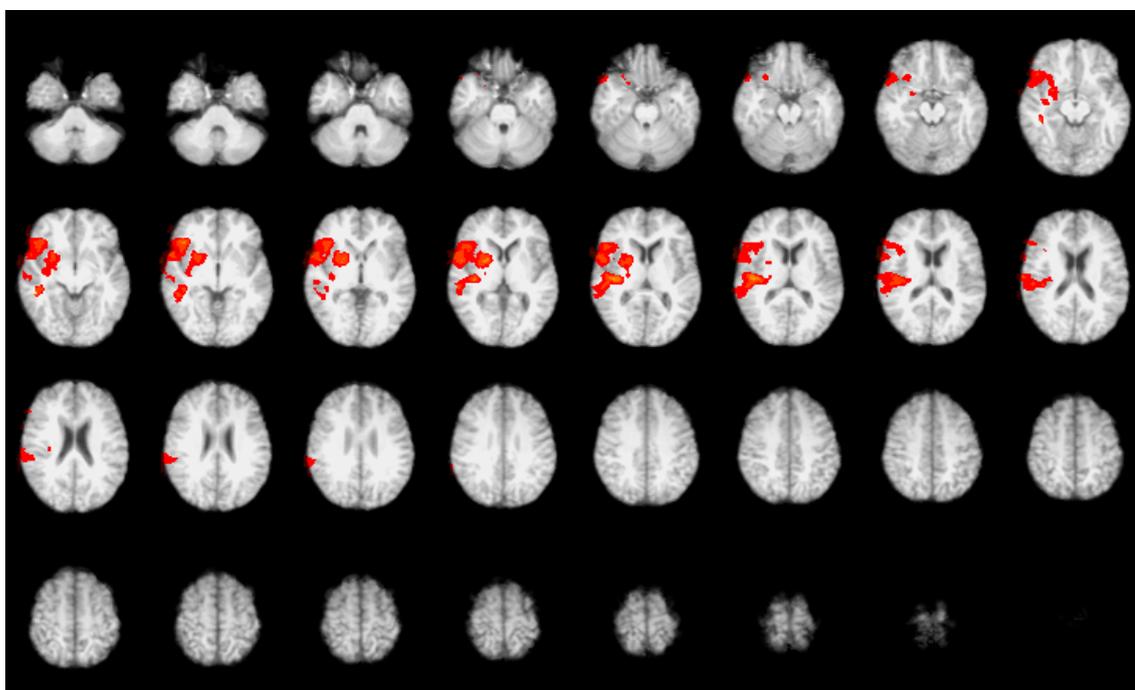
(b) mit Metamizol

**Abbildung 5.38:** Gruppenanalyse der Messungen bei visueller Stimulation vor (a) und mit (b) Gabe von Metamizol

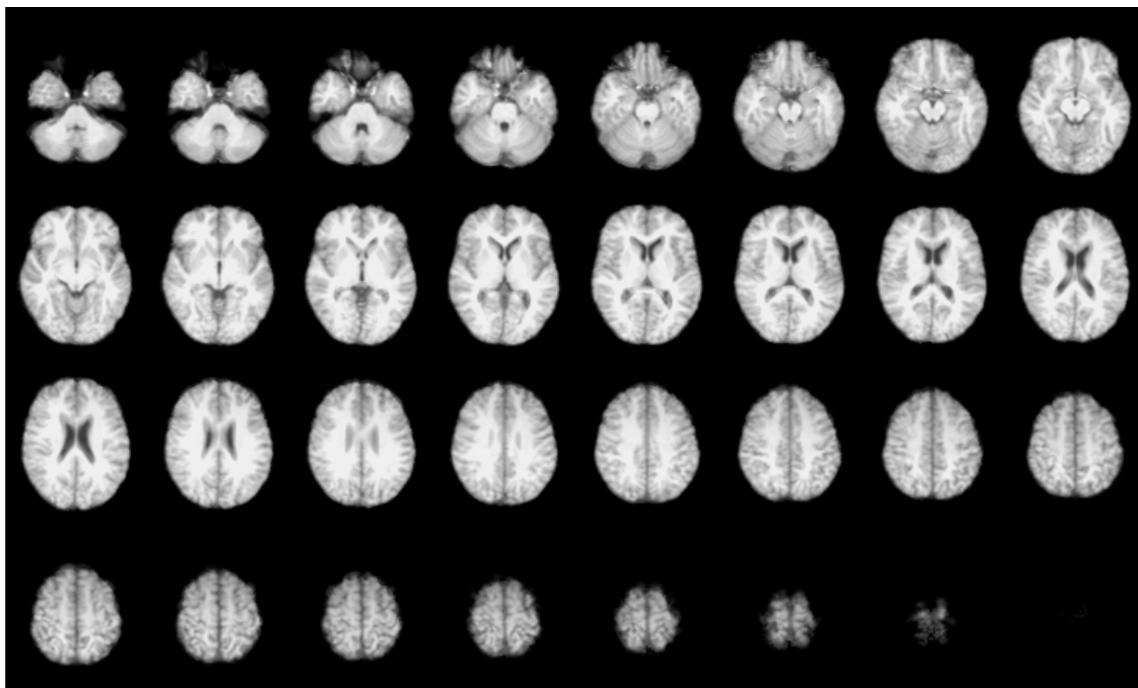
### 5.3.2 Ergebnisse bei schmerzhafter Stimulation unter Substanzgabe

Die Gruppenanalyse der funktionellen Messungen bei schmerzhafter Stimulation wurde mit einem Schwellenwert von  $Z = 1,6$  und bei einem Clustersignifikanzniveau von  $p = 0,01$  durchgeführt. Die Ergebnisse nach Substanzgabe sind in den Abbildungen 5.39 bis 5.41 wiedergegeben.

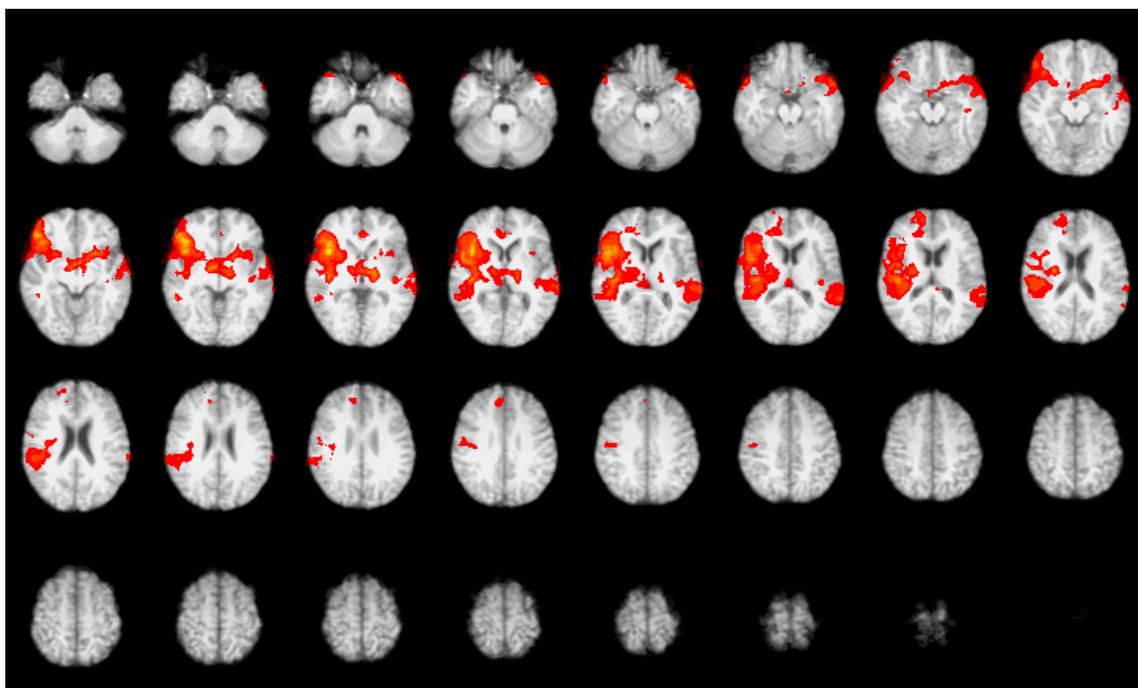
Bei der Kontrolluntersuchung mit Kochsalzlösung erkennt man Aktivierungen in der Pars opercularis des rechten Gyrus frontalis inferior und dem rechten Inselkortex entsprechend den früher gefundenen Schmerzarealen. Auch bei Applikation von Metamizol zeigen sich Aktivierungen in den bekannten Arealen vor allem in der rechten Inselregion, im rechten inferioren Frontallappen, beidseitig im Gyrus supramarginalis und gering ausgeprägt auch im Gyrus cinguli. Dagegen ließen sich bei Remifentanyl keine Aktivierungen nachweisen.



**Abbildung 5.39:** Gruppenanalyse der Messungen mit schmerzhafter Stimulation bei Gabe von Kochsalzlösung



**Abbildung 5.40:** Gruppenanalyse der Messungen mit schmerzhafter Stimulation bei Gabe von Remifentanyl



**Abbildung 5.41:** Gruppenanalyse der Messungen mit schmerzhafter Stimulation bei Gabe von Metamizol

# Kapitel 6

## Diskussion

### 6.1 Messmethodik und Datenauswertung

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es zahlreiche Studien, die zerebrale Aktivierungen bei Schmerzreizen untersuchten (Tabelle 1.1). Die meisten derartigen Studien verwendeten eine thermische Schmerzstimulation, wobei der Schmerz durch einen Hitze-reiz erzeugt wurde.

Wir entschieden uns ebenfalls für ein Hitzeschmerzmodell mit einem wassergefüllten Kontaktkörper. Im Gegensatz zu elektrischen Schmerzstimulatoren, die bei ungenügender Abschirmung eine Beeinflussung der magnetresonanztomographischen Messungen hervorrufen können, war bei Benutzung des wassergefüllten Kontaktkörpers keine Beeinträchtigung der MR-Messungen zu beobachten. Die verwendete Wassertemperatur wurde vor der Messung individuell so gewählt, dass ein deutlicher, jedoch nicht unerträglicher Schmerz erzeugt wurde (Zielwert auf der visuellen Analogskala 7-9). Dadurch sollte vermieden werden, dass die Probanden den Fuß während der Schmerzstimulation wegziehen. Die vorher festgelegte Temperatur des Kontaktkörpers konnte über den Messzeitraum von ca. drei Minuten weitgehend konstant gehalten werden (Abkühlung innerhalb dieses Zeitraums von weniger als  $0,5^{\circ}\text{C}$ ). Die während der fMRT erreichten Schmerzintensitäten wurden im Anschluss an die Messungen überprüft und ergaben eine gute Übereinstimmung mit den vorher festgelegten Zielwerten. Insgesamt erwies sich das von uns verwendete Schmerzparadigma als einfach durchführbar und gut reproduzierbar.

Da der Kontaktkörper bei Berührung des Stimulationsortes nicht nur eine nozizeptive,

sondern auch eine taktile Reizung ausübte, wurde zusätzlich zur schmerzhaften Stimulation auch eine Neutralmessung mit nicht schmerzhafter Temperatur durchgeführt.

Als Stimulationsort wählten wir standardmäßig den linken Vorfuß, da er nach Lagerung im Magnetresonanztomographen gut zugänglich war. In Vorversuchen kam es dabei zu keiner Beeinträchtigung der fMRT-Messungen aufgrund des ausreichenden Abstands zum Messvolumen. Bei Hitzestimulation an der Hand war die Wahrscheinlichkeit der Störung der funktionellen Messungen durch Magnetfeldinhomogenitäten aufgrund der räumlichen Nähe zum Messfeld größer.

Zusätzlich zu den Schmerz- und Neutralmessungen wurden funktionelle Messungen mit Stimulation des visuellen Kortex durchgeführt. Diese dienten zur Feststellung, ob im Einzelfall ein ausreichender BOLD-Effekt messbar war. Probanden mit fehlendem BOLD-Effekt [51] wurden von Messungen mit Applikation von Schmerzmedikamenten ausgeschlossen. Zusätzlich dienten die visuellen Kontrollmessungen zur Überprüfung der Messqualität. Insbesondere konnten Beeinträchtigungen der Messungen durch das Überwachungsequipment und die Gabe von Sauerstoff ausgeschlossen werden. Schließlich sollte evaluiert werden, ob zentral wirksame Medikamente den BOLD-Effekt und somit die Darstellung zerebraler Aktivierungen beeinflussen.

Für die fMRT-Messungen benutzten wir wie die meisten vorangegangenen Studien ein Blockdesign. Hiermit konnten zerebrale Aktivierungen bei Schmerzstimulation denjenigen bei Neutralstimulation gegenübergestellt werden und somit schmerzspezifische Areale bestimmt werden. Der stets gleiche Zeitverlauf der Stimulation könnte jedoch aufmerksamkeitsbedingte Aktivierungen hervorrufen. Um diese zu eliminieren, wäre der Einsatz eines event related Paradigmas geeignet, bei dem die Stimulationen in variablen Abständen erfolgen [13].

Bei der Datenauswertung von Einzelmessungen zeigten sich bei visueller Stimulation sowohl bei der Auswertung durch Kreuzkorrelation, als auch mit dem General Linear Model, gut reproduzierbare Aktivierungen. Der  $Z$ -Wert der gefundenen Aktivierungen lag bei visueller Stimulation jedoch höher als bei Schmerzstimulation. Daher war zur Verbesserung der Darstellung von Schmerzarealen eine Kombination von mehreren Einzelmessungen in einer Gruppenanalyse anhand des General Linear Models erforderlich. Wir verwendeten dafür die Software FSL. Diese bot zusätzlich die Möglichkeit der Bewegungskorrektur, so dass Bewegungsartefakte weitgehend eliminiert werden konnten.

## 6.2 Lokalisierung zerebraler Aktivierungen

Obwohl es bereits zahlreiche Studien zur Darstellung zerebraler Aktivierungen bei Schmerzreizen an gesunden Probanden gibt, findet sich eine große Heterogenität bezüglich des jeweiligen Studiendesigns. Hier finden sich nicht nur Unterschiede in der Messmethode (fMRT vs. PET), sondern auch in der Stimulationsmethode (Hitze-, Kälte-, mechanische Reize, Injektionen). Auch der Stimulationsort war sehr variabel (Hand, Fuß, Ösophagus, Rektum). So ist es nicht verwunderlich, dass für schmerzhafte Stimulationen zahlreiche, teils unterschiedliche Areale beschrieben wurden. Daher war es Ziel unserer Studie, die zerebralen Schmerzaktivierungen bei einem Kollektiv aus gesunden Rechtshändern unter standardisierten Bedingungen bei Hitzeschmerzstimulation am linken Vorfuß zu evaluieren. Als Grundlage für weitere Messungen mit Schmerzmedikamenten sollte zusätzlich die intra- und interindividuelle Variabilität der Schmerzareale überprüft werden.

Die in früheren Studien [85] am häufigsten beschriebenen Areale umfassen den Operculoinsularen Kortex und den sekundären somatosensorischen Kortex (hauptsächlich kontralateral zum Stimulationsort, teilweise auch bilateral), das anteriore Cingulum (Brodmann-Areale 24 und 32), den Thalamus und Hirnstammareale (hauptsächlich kontralateral zum Stimulationsort, teilweise auch bilateral), den primären somatosensorischen Kortex (kontralateral), präfrontale Areale (Brodmann-Areale 10, 45-47) und parietale Areale (Brodmann-Areal 40). Vereinzelt wurden auch Aktivierungen im Striatum, Cerebellum und in der supplementären Motorregion (Brodmann-Areal 6) beschrieben.

Die Schmerzareale, die in unserer Studie zur Darstellung kamen, sollen im Folgenden im Kontext der vorhandenen Literatur diskutiert werden. Dabei sollen vor allem Arbeiten berücksichtigt werden, die ebenfalls einen Hitzestimulus an den Extremitäten (Hand- oder Fußregionen) applizierten.

### 6.2.1 Operculoinsularer Kortex und SII

In der vorliegenden Studie war bei allen Probanden die Aktivierung im operculoinsularen Kortex mit der größten Konstanz nachweisbar. Hier konnten wir zwei Hauptanteile unterscheiden: ein Aktivierungsmaximum umfasste das anteriore Operculum im inferioren Frontallappen, von wo sich eine Aktivierung in den dorsolateralen, präfrontalen Kortex (DLPFC) erstreckte. Ein zweites Aktivierungsmaximum war im Bereich des parietalen Operculums lokalisiert; von dort reichte die Aktivierung nach parietal in den Gyrus supramarginalis und nach kaudal in den superioren Temporallappen. Zwischen diesen Maxima

im frontalen und parietalen Operculum fanden sich Aktivierungen des Inselkortex. Nach Abzug der rein sensorischen Effekte (Neutralmessung) durch die Errechnung schmerzspezifischer Aktivierungen, konnte eine stabile Aktivierung im vorderen Inselkortex, anterioren Operculum und Anteilen des DLPFC nachgewiesen werden. Die parietalen Areale (parietales Operculum und Gyrus supramarginalis) waren bei Standardschwellenwerten nicht nachweisbar, kamen jedoch bei abgesenktem Schwellenwert zur Darstellung.

Dies steht im Einklang mit einer Vielzahl von Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen. Trotz experimenteller Unterschiede zeigte eine Reihe von PET-Studien vergleichbare Ergebnisse [23, 24, 28, 27, 53, 54, 33, 88, 99, 2, 55, 84, 32]. Durch die verbesserte Auflösung der funktionellen Magnetresonanztomographie konnten detailliertere Informationen über die Feinstruktur der Aktivierungen gesammelt werden.

So fanden Bingel et al. [13] mit event-related fMRT bilaterale, großflächige Aktivierungen im vorderen Inselkortex und im Neokortex um die Sylvische Fissur. Vom Oberrand der Sylvischen Fissur reichten die aktivierten Areale bis in den supramarginalen Gyrus und das parietale Operculum. In dieser Region oberhalb der Sylvischen Fissur wird der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) vermutet. Ausläufer der aktivierten Areale reichten bis in angrenzende Gebiete des Temporallappens und in den occipitotemporalen Übergang hinein. Diese Beschreibung steht im Einklang mit den von uns gefundenen Ergebnissen. Dabei beobachteten Bingel et al. in den vorderen, insularen Anteilen keine somatotopie Gliederung. In den vorderen Inselanteilen fanden sie beidseitige Aktivierungen ohne eindeutige Seitenbetonung. Dagegen zeigten die Aktivierungen, die oberhalb der Sylvischen Fissur bis in das parietale Operculum und den supramarginalen Gyrus reichten, eine verstärkte Aktivierung kontralateral zur stimulierten Körperhälfte. Wir fanden in unserer Gruppenanalyse ebenfalls beidseitige Aktivierungen sowohl im vorderen Inselkortex, wie auch im parietalen Operculum und im supramarginalen Gyrus. Diese waren sowohl in den anterioren, wie auch in den posterioren Regionen, kontralateral betont. In einem Experiment mit abwechselnder Stimulation des linken und rechten Vorfußes, fanden wir ähnlich wie Bingel et al. eine bilaterale Aktivierung in der anterioren Inselregion ohne eindeutige Lateralisierung, sowie eine jeweils kontralateral betonte Aktivierung in den posterioren (SII) Regionen. Insgesamt ergaben sich jedoch interindividuelle Unterschiede. Während zwei Probanden unserer Studie ein der Gruppenanalyse ähnliches Aktivierungsmuster zeigten, fand sich bei einer weiteren Probandin zwar eine bilaterale Aktivierung der vorderen Inselanteile, jedoch keine signifikante Aktivierung der SII Region. Bei einem weiteren Probanden zeigte sich eine ausschließlich kontralaterale Aktivierung der vorderen Inselregion und der SII Region. Dabei wies bei allen Probanden die vordere Inselregion nach Abzug der Neutralmessung eine schmerzspezifische Aktivierung auf, während die

SII Region bei Standardschwellenwerten keine signifikante Mehraktivierung gegenüber der Neutralmessung zeigte.

Auch Ferretti et al. [41] untersuchten mittels fMRT die kortikalen Aktivierungen bei schmerzhafter und nichtschmerzhafter elektrischer Stimulation des Nervus medianus. Dabei untersuchte er schwerpunktmäßig den sekundären somatosensorischen Kortex. Innerhalb der SII Region beschrieb er bei steigender Schmerzintensität eine zunehmende, posterior lokalisierte Aktivierung. Bei den von uns verwendeten Schmerzintensitäten (im Mittel 7,8 VAS) fanden wir nach Abzug der Neutralmessung jedoch keine schmerzspezifischen Aktivierungen in der SII Region bei Standardschwellenwerten. Bei abgesenktem Schwellenwert fand sich zwar eine geringe, schmerzspezifische Aktivierung in der SII Region, deren Lokalisation unterschied sich in unserer Studie jedoch nicht von der SII Aktivierung bei nichtschmerzhafter Stimulation.

Die mittels bildgebender Verfahren beschriebenen kortikalen Aktivierungen bei Schmerzstimulation wurden durch Messungen mit subduralen Oberflächen Elektroden bestätigt. Hier beschrieben Lenz et al. [68] bei Patienten mit Epilepsie, denen ein subdurales Elektrodengitter über dem parasyllischen Kortex implantiert wurde, bei schmerzhafter Stimulation der Hand eine Beteiligung des vorderen Inselkortex und des parietalen Operculums an der zentralen Schmerzverarbeitung.

Frot et al. [46,47] beschäftigten sich ebenfalls mit der SII Region bei schmerzhafter Stimulation. Dabei verwendeten sie Tiefenelektroden bei Epilepsiepatienten, um die Schmerzantwort im suprasylvischen, parietalen Operculum und im benachbarten, tiefen Inselkortex zu vergleichen. Sie fanden, dass die zum Stimulus kontralaterale Aktivierung des suprasylvischen Operculum und des Inselkortex nacheinander erfolgen, wobei der Inselkortex mit einer Verzögerung von 50 ms aktiviert wird. Dabei ist anhand ihrer Daten nicht sicher zu differenzieren, ob unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeiten thalamocorticaler Projektionen für die Verzögerung verantwortlich sind oder ob eine sequenzielle Aktivierung über corticocorticale Fasern stattfindet. Die ipsilateralen Aktivierungen im suprasylvischen Operculum und im Inselkortex erfolgen im Vergleich zur kontralateralen Seite jeweils mit einer Latenz von ca. 16 Millisekunden, was auf eine Transmission über das Corpus callosum hinweisen könnte. Die Lokalisation der gemessenen Potentiale deckt sich mit denen der bei PET oder fMRT-Studien gefundenen Aktivierungen, wobei sich in der Studie von Frot et al. die Lokalisation der Aktivierungen bei schmerzhaften und nicht schmerzhaften Stimulationen nicht verlagerte.

Ostrowsky et al. [79] benutzten Tiefenelektroden zur direkten, elektrischen Stimulation des posterioren Inselkortex. Dabei zeigten sich nicht schmerzhafte Sensationen an Kopf

oder Extremitäten bei Stimulation sowohl im posterioren, tiefen Inselkortex, als auch im angrenzenden suprasylvischen Kortex (parietales Operculum). Schmerzhaft empfundene Reize wurden ausgelöst bei Stimulation vor allem im posterioren, suprasylvischen Kortex. Dabei zeigte sich eine Überlappung von Kortexarealen, bei deren Stimulation schmerzhaft und nichtschmerzhaft empfundene Reize hervorgerufen wurden. Zudem fand sich eine erhebliche interindividuelle Variabilität.

In einem Review hauptsächlich elektrophysiologischer Studien beschreiben Treede et al. [103] das konsistente Auftreten von schmerzaktivierten Arealen im parasyllvischen Kortex. Teilweise liegen diese Aktivierungen allerdings außerhalb der klassischen SII Region, die Treede als obere Bank der Sylvischen Fissur und somit als Teil des frontoparietalen Operculum beschreibt.

Auch Peyron et al. berichten in einer multimodalen Studie (PET, fMRT, LEPs und intrazerebrale Ableitung) [83] über schmerzbezogene Aktivierungen sowohl in Inselkortex und SII, die insgesamt eine gute räumliche Deckung zwischen den verschiedenen Modalitäten zeigten.

Die von uns gefundenen Ergebnisse im Zusammenhang mit den oben angegebenen Literaturstellen legen den Schluss nahe, dass der operculoinsulare Kortex eine wesentliche Rolle in der zentralen Schmerzverarbeitung spielt. Dies deckt sich mit klinischen Beobachtungen von Greenspan et al. [50], die eine Erhöhung der Schmerzschwelle an der linken Hand bei rechtsseitigem, umschriebenem Hirntumor inferior und posterior des rechten Inselkortex beschrieben. Nach neurochirurgischer Resektion normalisierte sich die Schmerzwahrnehmung in diesem Fall.

Leider existiert bisher keine exakte, anatomische Definition des sekundären somatosensorischen Kortex beim Menschen [85], was die Zuordnung und den Vergleich der Ergebnisse erschwert. Eine Reihe von Studien beschäftigte sich daher mit der Frage nach der genauen Lokalisation von SII, auch unter nicht schmerzhafter, taktiler Stimulation.

McGlone et al. berichten in [73] über bilaterale Aktivierungen in der oberen Bank der Sylvischen Fissur als Ergebnis von Stimulationen durch Vibrationsreize an den Fingern zwei und fünf. Anders als im primären somatosensorischen Kortex zeigte sich keine somatotopische Gliederung, d.h. keine Verlagerung der Aktivierung bei Wechsel des stimulierten Fingers. Burton et al. [18] konnten mittels Positronenemissionstomographie bei Vibrationsreizen bereits 1993 ähnliche Aktivierungen nachweisen.

Mehrere Arbeiten unterstützen jedoch die Annahme einer somatotopischen Gliederung des sekundären somatosensorischen Kortex [39, 92, 49]. Disbrow et al. [39] untersuchten an-

hand einer fMRT Studie die somatotope Gliederung des sekundären, sensorischen Kortex entlang der Sylvischen Fissur bei taktiler Stimulation. Im Gegensatz zu anderen Studien konnten sie dabei eine somatotope Abbildung im Bereich des sekundären somatosensorischen Kortex nachweisen. Eine Aktivierung des Inselkortex wurde dabei nicht beobachtet.

Ruben et al. [92] fanden bei elektrischer Stimulation von zwei Fingern und der Großzehe ebenfalls eine somatotope Gliederung im sekundären somatosensorischen Kortex, sowohl kontra-, als auch ipsilateral zur stimulierten Körperhälfte. Bei Stimulation der Finger zeigten sich Aktivierungen im parietalen Operculum mittig zwischen dessen Fundus und Außenrand, während bei Stimulation an der Großzehe die Aktivierung mehr medial zu finden war. Die Aktivierungsmuster der beiden stimulierten Finger konnten im sekundären somatosensorischen Kortex nicht gegeneinander abgegrenzt werden, wobei dies in SI möglich war. Dies kann als Hinweis auf eine weniger feinkörnige Repräsentation der Körperoberfläche im sekundären somatosensorischen Kortex gewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Aktivierungen bei schmerzhafter Stimulation auf einen vorderen, operculoinsularen Anteil und auf einen weiter posterior gelegenen Anteil, der sich vom tiefen Inselkortex in das parietale Operculum und in den Gyrus supramarginalis erstreckt, konzentrieren. Inwieweit die posterioren Inselanteile in SII übergehen und ob diese eine funktionelle Einheit bilden, bleibt derzeit noch ungeklärt.

### 6.2.2 Primärer somatosensorischer Kortex

Verschiedene Studien [13, 19, 87, 101, 3] beschrieben im Zusammenhang mit schmerzhafter Stimulation auch eine Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex (SI). Allerdings war eine Aktivierung des SI Areal nicht in allen Schmerzstudien zu beobachten. Auch wir fanden ein kleines aktiviertes Areal mantelkantennah im Gyrus postcentralis kontralateral zur stimulierten Extremität.

Für nozizeptive Aktivierungen im SI Kortex wird eine somatotope Organisation, ebenso wie bei nicht schmerzhaften Stimuli, beschrieben [19]. Kognitive Einflüsse, wie z.B. Aufmerksamkeit, können die Darstellung des SI Areal modulieren.

Apkarian et al. [3] untersuchten, inwieweit die Größe des schmerzhaft stimulierten Hautareals einen Einfluss auf die Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex hat. Dabei wurde ein thermischer Hitzeschmerz an der Hand mit zwei unterschiedlich großen Stimulatoren ( $1074 \text{ mm}^2$  bzw.  $21 \text{ mm}^2$ ) appliziert. Bei Anwendung des größeren Stimulators fand sich auch ein größeres aktiviertes Areal im Gyrus postcentralis. In unserer Studie

betrug die Auflagefläche des Kontaktkörpers auf dem Fußrücken ca.  $3 \times 3\text{cm} = 900\text{mm}^2$ , was zu einer geringen Aktivierung im kontralateralen SI Areal führte.

### 6.2.3 Anteriores Cingulum

Eine in der Literatur häufig im Zusammenhang mit Schmerzstimulation beschriebene Aktivierung betrifft den anterioren cingulären Kortex (ACC). Auch wir fanden in unserer Gruppenanalyse eine Aktivierung im anterioren Cingulum schwerpunktmäßig kontralateral zur stimulierten Extremität gelegen. Auch nach Abzug der Neutralmessung blieb eine schmerzspezifische Aktivierung im anterioren Cingulum bestehen. Allerdings erbrachte die interindividuelle Analyse eine zwar häufige, jedoch nicht immer konstant nachweisbare Aktivierung des anterioren Cingulums.

Davis et al. [36] beschrieben ebenfalls eine kontralaterale Aktivierung im anterioren Cingulum bei Schmerzstimulation einer Extremität, während bei Aufmerksamkeitsaufgaben bilaterale cinguläre Aktivierungen gefunden wurden. Dabei lagen die Aktivierungen im Gyrus cinguli bei Aufmerksamkeitsaufgaben weiter anterior im Vergleich zu den Schmerzaktivierungen. In unserer Studie wurde versucht, durch Abzug der Neutralmessung aufmerksamkeitsbedingte Effekte zu minimieren. Auch in neueren Arbeiten beschrieben Kwan et al. [62] eine Aktivierung bei schmerzhafter Hitzestimulation im posterioren Anteil des anterioren Cingulums. Bei schmerzhafter Stimulation zeigte sich in unserer Studie eine Aktivierung des anterioren Cingulums, wobei der Hauptschwerpunkt im posterioren Anteil des ACC zu finden war, ein weiteres kleines Aktivierungsmaximum lag etwas weiter anterior. Nach Abzug der Neutralmessung blieb hauptsächlich das Aktivierungsmaximum im posterioren Teil des ACC, entsprechend der von Kwan et al. beschriebenen Lokalisation, erhalten.

Büchel et al. [20] fanden im posterioren Anteil des ACC einen Anstieg der BOLD-Antwort mit zunehmender subjektiver Schmerzintensität.

Derbyshire et al. [38] beschrieben unterschiedlich lokalisierte, cinguläre Aktivierungen bei Schmerzstimulation und kognitiven Aufgaben (Interferenztests nach Stroop). Die Arbeiten unterstützen daher die These, dass die cingulären Aktivierungen Bestandteil der zentralen Schmerzverarbeitung sind und nicht nur durch kognitive Effekte, wie Aufmerksamkeit, hervorgerufen werden. Dabei gibt es Hinweise, dass die Intensität der cingulären Aktivierungen zunimmt, je unangenehmer der Schmerz empfunden wird [88].

### 6.2.4 Thalamus

Aufgrund von Beobachtungen bei Schlaganfallpatienten wurde bereits 1911 von Head und Holmes [52] postuliert, dass im posterolateralen Thalamus Kerne existieren müssen, die in die Verarbeitung von Schmerzreizen eingebunden sind. Es wurden mehrere anatomische Studien an Primaten durchgeführt, wobei Craig et al. eine schmerzspezifische Region im posterioren Teil des Nucleus ventroposterior medialis (VMpo) beschreibt. Von dieser Region fand er Faserverbindungen zum Inselkortex [31].

Im Gegensatz dazu wiesen Willis [109] und andere Autoren [104, 58] darauf hin, dass spinothalamische Projektionen aus der Lamina I des Rückenmarks Verbindung zu verschiedenen Kernen des ventrobasalen Komplexes (Nuclei ventroposteriores lateralis, medialis et inferior) und zum Nucleus dorsomedialis aufweisen. Diese Autoren beschrieben Faserverbindungen vom ventrobasalen Komplex zu suprasylvischen Regionen (SII) und zur Insel, so dass schmerzspezifische, sowie somatosensorische Bahnen nicht sicher voneinander abgegrenzt werden können. Vom Nucleus dorsomedialis wurden Faserverbindungen zum anterioren Cingulum beschrieben.

Apkarian et al. [4] konnten bei elektrophysiologischen Untersuchungen an Totenkopffaffen aktivierte Zellen in mehreren Thalamuskernen nachweisen. Durch Messungen an intrazellulären Mikroelektroden fanden sich schmerzaktivierte Neuronen im ventrobasalen Komplex (VPL, VPM und VPI) und im Nucleus posterior (Po).

In der funktionellen Bildgebung zeigten sich in unserer Studie bei Messungen mit schmerzhafter Stimulation kontralaterale zerebrale Aktivierungen im Bereich des Thalamus. Diese grenzten anterior an das Pulvinar an und umfassten sowohl mediale, als auch laterale Anteile des Thalamus, so dass Aktivierungen sowohl im Nucleus dorsomedialis als auch im ventrobasalen Komplex und im Nucleus posterior anzunehmen sind. Auch auf der linken, ipsilateralen Seite konnte ein kleineres aktives Areal im Thalamus nachgewiesen werden. Auch dieses lag dem Pulvinar vorgelagert im lateralen Teil des Thalamus in der Region des Nucleus ventroposterior. Bei begrenztem räumlichem Auflösungsvermögen (Pixelgröße innerhalb der Schicht 3,  $75 \times 3,75$ mm, räumliches Glätten) der eingesetzten Methodik ist jedoch nicht sicher zwischen benachbarten Kerngebieten des ventrobasalen Komplexes und des Nucleus posterior zu differenzieren.

Verschiedene PET Studien fanden ebenfalls bilaterale zerebrale Aktivierungen im Thalamus [24, 37, 27]. Hierfür wurden generalisierte Vigilanzeffekte diskutiert. Allerdings war nach Studien von de Carvalho et al. [22] und Casey et al. [25] bei lang andauernder, thermischer Stimulation auch eine transcallosale Überleitung der Thalamusaktivierungen

denkbar. Mit funktioneller Magnetresonanztomographie untersuchten Davis et al. [35] die zerebralen Aktivierungen bei nichtschmerzhaften, taktilen und bei schmerzhaften Kälte- und Hitzereizen. Bei schmerzhafter Hitzestimulation fanden sie Aktivierungen in medialen und lateralen Kerngebieten im mittleren Abschnitt des kontralateralen Thalamus.

Bingel et al. [13] konnten bilaterale Aktivierungen in thalamischen Kernen nachweisen. Dabei fanden sie beidseits sowohl mediale, als auch weiter lateral gelegene Areale. Dabei waren die lateral gelegenen Aktivierungen kontralateral zur stimulierten Körperhälfte stärker ausgeprägt. Von der Lokalisation handelte es sich laut Bingel et al. möglicherweise bei den lateralen Arealen um VMpo (posteriorer Anteil des Nucleus ventroposterior medialis) und VPL/VL (Nuclei ventroposterior lateralis et ventrolateralis), die in den anatomischen Studien [31, 109, 104] Projektionen zu SI, SII und dem Inselkortex aufweisen. Für die medialen Aktivierungen diskutierten Bingel et al. ursächlich Aufmerksamkeits- und Wachheitseffekte.

### 6.2.5 Basalganglien

In unserer Studie zeigten sich bei schmerzhafter Stimulation auch Aktivierungen im Bereich der kontralateralen Basalganglien, insbesondere im Putamen. Auch Davis et al. [35] beschrieben bei einigen Probanden Aktivierungen in der Basalganglienregion. Als mögliche Erklärung für diese Aktivierungen diskutierten sie die Vorbereitung motorischer Reaktionen auf den Schmerzreiz, hielten es jedoch für weniger wahrscheinlich, da die Aktivierung der Basalganglien keine Korrelation mit der subjektiv empfundenen Schmerzintensität zeigte. Daher nahmen sie an, dass die Basalganglien möglicherweise durch andere Funktionen in das schmerzverarbeitende System eingebunden sein könnten.

### 6.2.6 Nucleus ruber und Hirnstamm

Wir beobachteten eine vom kontralateralen Thalamus über den Nucleus ruber zum dorsalen Hirnstamm (Oberrand des Pons) ziehende Aktivierung bei schmerzhafter Stimulation. Diese Areale wurden auch von Bingel et al. [13] beschrieben. Auch in der Übersichtsarbeit von Peyron et al. [85] wurden Aktivierungen beschrieben, die vom Thalamus nach kaudal zum Hirnstamm ziehen.

### 6.2.7 Temporallappen

Ausgehend von der Aktivierung im kontralateralen, parietalen Operculum und Gyrus supramarginalis zeigte sich in unserer Studie auch eine nach kaudal über den Gyrus temporalis transversus entlang des Sulcus temporalis superior bis an die Grenze zum Gyrus temporalis medius ziehende Aktivierung. Obwohl in den meisten Studien die Aktivierungen im parietalen Operculum und Gyrus supramarginalis (SII Region) ausführlich beschrieben wurden, wurde auf den nach temporal ziehenden Anteil bislang kaum eingegangen. Bingel et al. [13] beschrieben jedoch ebenfalls vom parietalen Operculum ausgehende Ausläufer aktivierter Areale, die bis in angrenzende Gebiete des Temporallappens und in den occipitotemporalen Übergang hinein reichten.

Areale im mesialen Temporallappen, wie sie von anderen Gruppen beschrieben wurden [86], konnten wir nicht beobachten. Ploghaus et al. beschrieben Aktivierungen im Hippocampus und Entorhinalkortex, die mit angstbesetzten Schmerzreizen assoziiert waren. Auch Bornhövd et al. [15] beobachtete Aktivierungen in der Amygdala, insbesondere wenn die Probanden der Unsicherheit ausgesetzt waren, ob ein schmerzhafter oder nicht schmerzhafter Reiz folgen würde. In unserer Studie wurde die Intensität des Schmerzreizes in einem Vorversuch außerhalb des Magnetresonanztomographen festgelegt, so dass eine Angstreaktion auf einen unerwartet starken Schmerzreiz während der fMRT Untersuchung vermieden werden konnte.

### 6.2.8 Frontallappen

In Übereinstimmung mit der Literatur fanden wir Aktivierungen, die vom anterioren Operculum in den dorsolateralen, präfrontalen Kortex (DLPFC) reichten [15, 32]. Zusätzlich zeigte sich in unserer Studie ein weiteres Aktivierungsmaximum im rechten Gyrus frontalis medius, das bei allen Probanden relativ gut reproduzierbar war. Nach Abzug der Neutralmessung war dieses Areal allerdings nur bei abgesenktem Schwellenwert nachweisbar. In Experimenten mit abwechselnder, schmerzhafter Stimulation des rechten oder linken Vorfußes blieb diese Aktivierung jeweils rechtshirnig.

### 6.3 Inter- und intraindividuelle Unterschiede

In der klinischen Praxis zeigt sich eine große Variabilität der subjektiven Schmerzwahrnehmung bei verschiedenen Personen. Auch psychische Einflüsse, wie Aufmerksamkeit, Wachheitsgrad oder emotionale Stimmung, können die Intensität des empfundenen Schmerzreizes modulieren und somit zu einer unterschiedlichen Schmerzempfindung des Probanden bei gleichen physikalischen Bedingungen führen. Inwieweit diese Umstände zu Variationen in den beobachteten Aktivierungsmustern führen, sollte in dieser Studie untersucht werden. Dazu wurde einerseits die Variabilität der Schmerzaktivierungen zwischen verschiedenen Probanden untersucht, andererseits wurden diese Messungen an jedem Probanden unter standardisierten Bedingungen mehrfach wiederholt.

Konstant im interindividuellen Vergleich fanden sich kontralaterale Aktivierungen in der frontalen, operculoinsularen Region, sowie im angrenzenden dorsolateralen präfrontalen Kortex. Auch im kontralateralen Gyrus frontalis medius fand sich bei allen Probanden ein aktiviertes Areal. Mit nur einer Ausnahme war bei unseren Probanden eine Aktivierung im anterioren Cingulum nachzuweisen. Auch im parietalen Operculum/Inselkortex fand sich auf der kontralateralen Seite eine konstante Aktivierung mit jedoch variabler Ausdehnung in den Gyrus supramarginalis. Eine Aktivierung im kontralateralen Putamen war ebenfalls relativ konstant zu beobachten (siehe Tab. 5.5).

Deutlichere interindividuelle Unterschiede ergaben sich bei Aktivierungen im Bereich der ipsilateral zur stimulierten Extremität gelegenen Hemisphäre. Hier fanden sich zwar überwiegend bilaterale Aktivierungen im frontalen operculoinsularen Kortex, bei einem Probanden fehlte jedoch die ipsilaterale Aktivierung. Die Ausdehnung in den dorsolateralen präfrontalen Kortex war bei zwei Probanden ipsilateral geringer ausgeprägt als kontralateral und fehlte bei den übrigen Probanden vollständig. Im parietalen Operculum/Inselkortex war bei der Hälfte der Probanden eine ipsilaterale Aktivierung erkennbar, allerdings weniger ausgeprägt als die kontralaterale Aktivierung. Bei den übrigen Probanden war keine ipsilaterale Aktivierung in dieser Region nachweisbar.

Coghill et al. untersuchten in einer fMRT Studie [29] die kortikalen Aktivierungen gesunder Probanden bei schmerzhafter Hitzestimulation am rechten Unterschenkel. Anhand der subjektiv empfundenen Schmerzintensitäten, die auf einer visuellen Analogskala gemessen wurden, ordneten sie die Probanden verschiedenen Gruppen zu. Dabei zeigte sich, dass der Grad der zerebralen Aktivierung bei der Gruppe der schmerzempfindlicheren Probanden im anterioren Cingulum, im primären somatosensorischen Kortex (SI) und im präfrontalen Kortex signifikant größer war als bei den wenig Sensitiven. Im Thalamus

konnte dabei kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden.

In unserer Studie war die Zielvorgabe, für die subjektive Schmerzintensität einen möglichst konstanten Wert auf der visuellen Analogskala zwischen 7 und 9 zu erreichen. Die subjektive Schmerzintensität der einzelnen Probanden lag im Mittel zwischen 7,3 und 8,2, so dass sich interindividuelle Unterschiede im zerebralen Aktivierungsmuster nicht durch größere Unterschiede in der subjektiv empfundenen Schmerzintensität erklären lassen.

Bei der intraindividuellen Analyse schwankten die subjektiven Schmerzintensitäten bei den Einzelmessungen jedoch deutlicher zwischen 6,0 und 9,8. Daher könnten die zerebralen Aktivierungen in den Einzelmessungen durchaus durch Schwankungen in der empfundenen Schmerzintensität beeinflusst sein. Tendenziell war bei den Messungen, die subjektiv als weniger schmerzhaft empfunden wurden, die zerebrale Aktivierung geringer. Während die kontralateralen opercularen Regionen bei allen von uns gemessenen Schmerzintensitäten eine Aktivierung zeigten, fand sich im anterioren Cingulum tendenziell eine häufigere Darstellung bei höherer Schmerzintensität.

## 6.4 Hemisphärische Dominanz bei der Schmerzverarbeitung

Trotz des makroskopisch weitgehend symmetrischen Erscheinungsbildes des Gehirns gibt es eine Spezialisierung der Hirnhemisphären für bestimmte Aufgaben. So sind zum Beispiel die zerebralen Areale der Sprachverarbeitung bei Rechtshändern überwiegend links-hemisphärisch lokalisiert. Für die Verarbeitung positiver Emotionen wurde eine Lateralisation zugunsten der linken Hemisphäre, für negative Emotionen eine verstärkte Repräsentation in der rechten Gehirnhälfte angenommen [21]. Nachdem Schmerzreize überwiegend negative Emotionen auslösen, stellt sich die Frage nach einer hemisphärischen Lateralisation schmerzbedingter Aktivierungen. Von den meisten Autoren wurden bilaterale Aktivierungen im parasyllvischen Kortex bei schmerzhafter Stimulation einer Extremität beschrieben.

Bingel et al. [13] führten schmerzhafte Stimulationen sowohl an der rechten als auch an der linken Hand durch. Sie fanden kontralateral zur stimulierten Extremität verstärkte zerebrale Aktivierungen, die das parietale Operculum und den posterioren Inselkortex sowie den Gyrus supramarginalis betrafen. Auch im Gyrus postcentralis (SI) fanden sie eine kontralaterale Lateralisation der Aktivierung. Des Weiteren konnten sie eine kontralate-

ral betonte Aktivierung im lateralen Thalamus nachweisen. Bilaterale Aktivierungen ohne kontralaterale Betonung beobachteten sie im anterioren Cingulum, sowie in der anterioren Inselregion und in den medialen Thalamuskernen.

Auch Coghill et al. [26] fand eine kontralateral betonte Aktivierung in den SI und SII Arealen. Dagegen zeigte sich sowohl bei schmerzhafter Stimulation des rechten als auch des linken Armes eine rechtshemisphärisch lateralisierte Aktivierung im frontolateralen Kortex.

In unserer Studie wurden ausschließlich Rechtshänder untersucht, dabei wurde standardmäßig die Schmerzstimulation am linken Fuß durchgeführt. Zur Untersuchung der hemisphärischen Lateralisation wurden in einem Experiment die zerebralen Aktivierungen bei schmerzhafter Stimulation sowohl am linken wie auch am rechten Fuß gemessen. Hier fand sich ähnlich wie bei Bingel et al. eine jeweils kontralateral verstärkte Aktivierung im Gyrus postcentralis (SI), sowie im parietalen Operculum und im angrenzenden Inselkortex. In der vorderen Inselregion und frontalen Operculum fanden sich bilaterale Aktivierungen, die sowohl bei Stimulation des rechten als auch des linken Fußes rechtshemisphärisch betont waren. Auch die Aktivierung im Gyrus frontalis medius blieb unabhängig von der stimulierten Extremität rechtshemisphärisch lokalisiert. In der Gesamtgruppe waren bei Stimulation des linken Fußes die zerebralen Aktivierungen im anterioren Cingulum und Thalamus überwiegend rechtshemisphärisch (kontralateral) lokalisiert. Für die Beurteilung der Aktivierungen im Cingulum und Thalamus bei Stimulation des rechten Fußes wäre es jedoch aus statistischen Gründen erforderlich, eine größere Probandengruppe zu untersuchen. Insgesamt stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit den von Bingel et al. beschriebenen Beobachtungen. Eine linkshemisphärische Dominanz der Schmerzverarbeitung im parasyllischen Kortex, wie sie von Schlereth et al. [94] mittels schmerzevozierter Potentiale beschrieben wurde, kann durch unsere Daten nicht gestützt werden.

Brooks et al. [17] untersuchte den Einfluss von Aufmerksamkeit bzw. Ablenkung während der Applikation des Schmerzreizes. Dabei beobachtete auch Brooks eine kontralateral betonte Aktivierung in der posterioren Inselregion, unabhängig davon, ob eine Ablenkung des Probanden während der Schmerzstimulation erfolgte. Die Aktivierungen in der vorderen Inselregion fanden sich sowohl bei Stimulation der rechten als auch der linken Hand bilateral mit deutlicher Betonung der rechten Hirnhemisphäre. Bei Ablenkung der Probanden während der Applikation des Schmerzreizes war diese rechtshemisphärische Aktivierung im vorderen Inselkortex rückläufig.

## 6.5 Einfluss von Sauerstoff

Die Gabe von Sauerstoff kann bei Applikation von Schmerzmedikamenten, die atemdepressiv wirken, notwendig werden, um die ausreichende Oxygenierung sicherzustellen. Daher wurde für die geplanten Messungen mit Schmerzmedikamenten, insbesondere bei Gabe von Opiaten, aus anästhesiologischer Sicht gefordert, dass alle Probanden prophylaktisch über eine Maske mit 4 Litern Sauerstoff pro Minute beatmet werden.

In Zusammenhang mit der funktionellen MR Bildgebung muss allerdings die Frage gestellt werden, ob sich die Applikation von Sauerstoff auf den BOLD-Effekt und damit auf die Darstellbarkeit von zerebralen Aktivierungen auswirkt. Bei gesteigerter neuronaler Aktivität (zerebrale Aktivierung) kommt es zu einem lokalen Durchblutungsanstieg durch lokale Vasodilatation. Gleichzeitig steigt der Sauerstoffverbrauch der Neuronen. Der zugeführte Sauerstoff übersteigt jedoch den Sauerstoffverbrauch, so dass eine erhöhte Oxygenierung des venösen Blutes in der aktiven Hirnregion resultiert [44]. Physikalisch unterscheidet sich oxygeniertes Hämoglobin jedoch von deoxygeniertem Hämoglobin in seiner magnetischen Suszeptibilität. Verwendet man für die funktionelle Bildgebung geeignete  $T2^*$ -gewichtete Sequenzen, führt die Zunahme von diamagnetischem Oxyhämoglobin zu einem messbaren Signalanstieg in der aktivierten Hirnregion.

Der BOLD-Kontrast kann demnach durch die Modulation der zerebralen Vasomotorik beeinflusst werden. Die ausgeprägte vasodilatatorische Wirkung von  $\text{CO}_2$  ist schon lange bekannt. Cohen et al. [30] konnten an einem 7 Tesla MR Tomographen zeigen, dass mit steigender Hyperkapnie die Baseline-Signalintensität in  $T2^*$ -gewichteten Bildern linear ansteigt und dementsprechend die Größenordnung der BOLD-Antwort auf visuelle Reize linear abnimmt.

Im Gegensatz dazu führt der Gebrauch von Koffein zu einer Vasokonstriktion mit Abnahme des zerebralen Blutflusses. Mulderink et al. [76] konnten zeigen, dass durch die Gabe von Koffein die zerebrale Konzentration von Deoxyhämoglobin steigt, was in seiner Studie zu einer Abnahme der Baseline-Signalintensität in  $T2^*$ -gewichteten Aufnahmen von 4,4% führte. Bei der Durchführung eines motorischen Paradigmas fand er eine verstärkte Aktivierung in den zerebralen motorischen Arealen nach Gabe von Koffein. Auch Laurienti et al. [63] fanden eine Abnahme der globalen zerebralen Perfusion unter Koffeingabe. Bei visueller und auditorischer Stimulation zeigte sich jedoch nur bei 47% der Probanden eine verbesserte Darstellung der zerebralen Aktivierungen unter Koffeingabe.

Um eine Beeinflussung der Darstellung zerebraler Aktivierungen durch Koffein zu minimieren, achteten wir in unserer Studie darauf, dass die Probanden ihren gewohnten

Kaffeekonsum vor der fMRT-Messung nicht steigerten.

Wie sich die Applikation von Sauerstoff auf die Darstellbarkeit kortikaler Aktivierungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie auswirken würde, ist bislang nicht geklärt. Auf der Basis älterer Beobachtungen untersuchten Watson et al. [108] den Blutfluss in der A. carotis interna und A. basilaris mittels Magnetresonanzphasenkontrastangiographie bei gesunden Probanden unter Raumluft und bei Gabe von 100% Sauerstoff. Sie fanden bei Gabe von reinem Sauerstoff eine Abnahme des globalen zerebralen Blutflusses (CBF) von im Mittel 20% aufgrund einer reflektorischen Vasokonstriktion.

Auch Kolbitsch et al. [61] fanden mittels kernspintomographischer Perfusionsmessungen eine Abnahme des zerebralen Blutflusses bei Hyperoxie ( $\text{FiO}_2 = 1,0$ ) im Vergleich zur Normoxie ( $\text{FiO}_2 = 0,2$ ). Dabei fanden sie jedoch regionale Unterschiede, die sie auf unterschiedlich starke vasokonstriktorische Effekte des Sauerstoffs in den verschiedenen Gefäßprovinzen zurückführten.

Rostrup et al. [91] beschrieb ebenfalls unter Gabe von 100% Sauerstoff eine Abnahme des zerebralen Blutflusses von ca. 27%. Bei mäßigen Veränderungen der inhalierten Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2 = 0,5$ ) fand er jedoch keine Veränderung des zerebralen Blutflusses im Vergleich zur Normoxie.

Losert et al. [69] untersuchten den Einfluss der Gabe von reinem Sauerstoff auf die Signalintensität in  $T2^*$ -gewichteten Sequenzen. Dabei bestimmten sie die Signalintensitätsänderungen zwischen Gabe von Raumluft und reinem Sauerstoff. Bei Applikation von reinem Sauerstoff fanden sich Signalanstiege von mehr als 30% in den großen Hirnvenen, von 1,7% in den Basalganglien, von 0,8% in der weißen und 3,4% in der grauen Substanz. Diese Untersuchung zeigt, dass die Gabe von reinem Sauerstoff trotz Reduktion des zerebralen Blutflusses zu einer verstärkten Oxygenierung im Hirngewebe führt. Die Studie macht jedoch keine Aussage, inwieweit die lokale venöse Sauerstoffkonzentration bei zerebralen Aktivierungen zusätzlich gesteigert werden kann und ob aktivierte Hirnareale unter Sauerstoffgabe zuverlässig dargestellt werden können.

In unserer Studie untersuchten wir gesunde Probanden bei Atmung von Raumluft (mittlere  $\text{FiO}_2 = 0,21$ ) und unter Gabe von  $4\text{lO}_2/\text{min}$  (mittlere  $\text{FiO}_2 = 0,52$ ). Pulsoxymetrische Messungen zeigten, dass alle Probanden bereits bei Atmung von Raumluft gut oxygeniert waren und dass die zusätzliche Gabe von Sauerstoff zu keiner messbaren weiteren Steigerung der Sauerstoffsättigung führte. Auch die endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Konzentration zeigte keine Änderung bei Sauerstoffgabe, so dass  $\text{CO}_2$  bedingte Einflüsse auf die zerebrale Vasomotorik unwahrscheinlich sind. Die funktionellen Messungen sowohl bei visueller als

auch bei schmerzhafter Stimulation ergaben keine signifikanten Änderungen in der Darstellung aktivierter zerebraler Hirnareale. Daraus ist zu schließen, dass eine mäßiggradige Sauerstoffgabe zu keiner Beeinträchtigung des BOLD-Effektes führt.

## 6.6 Schmerzmodulierende Substanzen

In einem Pilotversuch wurde die Wirkung von schmerzmodulierenden Substanzen bei drei Probanden getestet. Dabei sollte der Effekt von einem Opioidanalgetikum (Remifentanyl) und einem nicht opioidartigen Analgetikum (Metamizol) auf die Darstellung zerebraler Aktivierungen bei visueller Stimulation sowie bei schmerzhafter Stimulation am linken Fuß untersucht werden. In einem Kontrollexperiment ohne Analgetikum (mit Kochsalzlösung) konnten wir bei schmerzhafter Stimulation aktivierte Areale im frontalen Operculum/Inselkortex, im parietalen Operculum sowie im Putamen nachweisen. Diese waren rechtshirinig, also kontralateral zur stimulierten Extremität, gelegen. Ipsilaterale Aktivierungen sowie Aktivierungen im anterioren Cingulum und Thalamus waren bei dieser geringen Anzahl an Probanden nicht signifikant nachweisbar.

### 6.6.1 Remifentanyl

Der aus der klinischen Erfahrung [65,107,110] bekannte analgetische Effekt von Remifentanyl ließ sich in unserer Studie gut reproduzieren. Die kardiorespiratorischen Parameter blieben nach Gabe von Remifentanyl weitgehend konstant.

Bei visueller Stimulation fanden wir auch unter Remifentanyl eine Aktivierung des visuellen Kortex, wobei deren Ausdehnung im Vergleich zur Kontrollmessung mit Kochsalzlösung etwas vermindert war. Dosisabhängige Steigerungen des regionalen zerebralen Blutflusses unter  $50 \text{ pg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  bzw.  $150 \text{ pg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  Remifentanyl konnten bereits von Wagner et al. [107] nachgewiesen werden. Wir verwendeten eine relativ niedrige Dosierung von  $25 \text{ pg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  Remifentanyl. Dennoch sind Durchblutungseffekte und damit Veränderungen der Baseline-Signalintensität und des Signalanstiegs bei Stimulation in  $T2^*$ -gewichteten Aufnahmen auch in unserer Studie nicht auszuschließen.

Bei schmerzhafter Stimulation des linken Fußes ließen sich in unserer Studie unter Remifentanyl keine zerebralen Aktivierungen nachweisen. Wise et al. [110] führten ebenfalls funktionelle MRT Messungen bei thermischer Schmerzstimulation der linken Hand durch. Dabei zeigte sich unter Remifentanyl eine Abnahme der zerebralen Aktivierungen im kon-

tralateralen und ipsilateralen Inselkortex sowie im anterioren Cingulum. Bei statistischer Auswertung war der Effekt von Remifentanyl in der rechten Inselregion am deutlichsten. Auch Petrovic et al. [82] fanden mittels Positronenemissionstomographie unter Remifentanyl eine Abnahme der schmerzspezifischen Aktivierungen in der Inselregion beidseits.

### 6.6.2 Metamizol

Nach Gabe von Metamizol war in der gewählten Dosierung kein ausreichender analgetischer Effekt zu beobachten, wie er aus der klinischen Erfahrung zu erwarten gewesen wäre. Dementsprechend war keine Veränderung im zerebralen Aktivierungsmuster im Vergleich zum Kontrollexperiment sowohl bei visueller als auch bei schmerzhafter Stimulation festzustellen. Aufgrund der Datenlage kann derzeit nicht entschieden werden, ob die gewählte Dosierung möglicherweise zu niedrig, oder ob das Zeitintervall zwischen Substanzgabe und funktioneller Messung zu kurz war. Laut der Fachinformation des Herstellers ist mit einem Wirkungseintritt von Metamizol nach 30 Minuten zu rechnen. Es sind daher weitere Untersuchungen erforderlich, um den Ablauf der fMRT-Messungen besser an das pharmakokinetische Wirkungsmaximum von Metamizol anzupassen bzw. eine Dosierung mit ausreichendem analgetischen Effekt zu evaluieren.

## 6.7 Schlussfolgerung

Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie war es möglich, durch Schmerzreize ausgelöste zerebrale Aktivierungen darzustellen. Diese Daten können als Grundlage für weitere Experimente mit schmerzmodulierenden Medikamenten dienen. Die gewählten Rahmenbedingungen der fMRT-Messungen gewährleisteten die notwendige Sicherheit der Probanden während der Applikation von Schmerzmedikamenten, ohne die Darstellbarkeit der zerebralen Aktivierungen zu beeinträchtigen. Aussagen über die Wirkung von opioidartigen und nichtopioidartigen Analgetika müssen jedoch noch an einer größeren Gruppe von Probanden evaluiert werden.

# Anhang A

## Brodmann-Areale

Die folgenden Abbildungen geben eine schematische Übersicht der Anfang des 20. Jahrhunderts von Korbinian Brodmann anhand von cytoarchitektonischen Merkmalen beschriebenen Hirnrindenareale. Die Abbildungen stammen von der Homepage des Cognitive Neuroscience Laboratory der University of Michigan (<http://www.umich.edu/~cogneuro/home.html>).

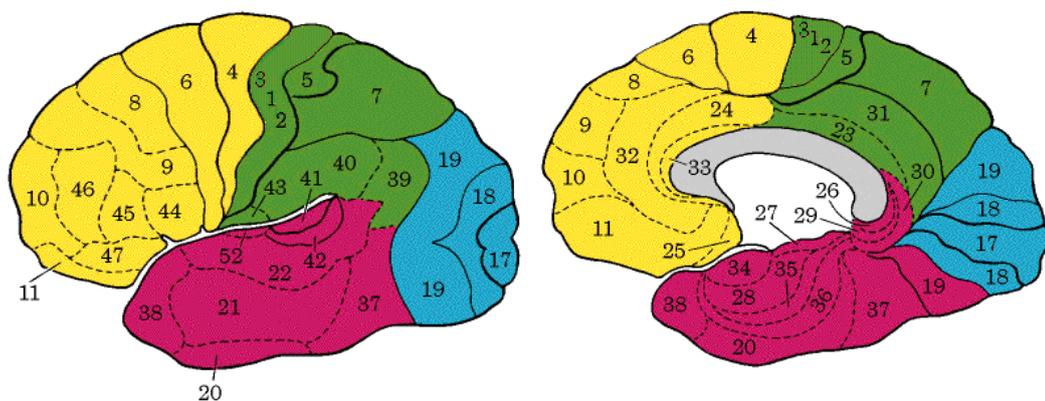


Abbildung A.1: Projektion der Brodmann-Areale auf die Hirnoberfläche

# Literaturverzeichnis

- [1] ADLER, LJ ; GYULAI, FE ; DIEHL, DJ ; MINTUN, MA ; WINTER, PM ; FIRESTONE, LL: Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography. In: *Anesth Analg* 84 (1997), Jan, Nr. 1, S. 120–6
- [2] ANDERSSON, JL ; LILJA, A ; HARTVIG, P ; LÅNGSTRÖM, B ; GORDH, T ; HANDWERKER, H ; TOREBJÖRK, E: Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. In: *Exp Brain Res* 117 (1997), Nov, Nr. 2, S. 192–9
- [3] APKARIAN, AV ; GELNAR, PA ; KRAUSS, BR ; SZEVERENYI, NM: Cortical responses to thermal pain depend on stimulus size: a functional MRI study. In: *J Neurophysiol* 83 (2000), May, Nr. 5, S. 3113–22
- [4] APKARIAN, AV ; SHI, T: Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals. In: *J Neurosci* 14 (1994), Nov, Nr. 11 Pt 2, S. 6779–95
- [5] AZIZ, Q ; ANDERSSON, JL ; VALIND, S ; SUNDIN, A ; HAMDY, S ; JONES, AK ; FOSTER, ER ; LÅNGSTRÖM, B ; THOMPSON, DG: Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography. In: *Gastroenterology* 113 (1997), Jul, Nr. 1, S. 50–9
- [6] BACIU, MV ; BONAZ, BL ; PAPILLON, E ; BOST, RA ; BAS, JF L. ; FOURNET, J ; SEGEBARTH, CM: Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 20 (1999), Nr. 10, S. 1920–4
- [7] BANDETTINI, P. A. ; JESMANOWICZ, A. ; WONG, E. C. ; HYDE, J. S.: Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. In: *Magn Reson Med* 30 (1993), Aug, Nr. 2, S. 161–73

- [8] BANDETTINI, P. A. ; WONG, E. C. ; HINKS, R. S. ; TIKOFSKY, R. S. ; HYDE, J. S.: Time course EPI of human brain function during task activation. In: *Magn Reson Med* 25 (1992), Jun, Nr. 2, S. 390–7
- [9] BARON, R ; BARON, Y ; DISBROW, E ; ROBERTS, TP: Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. In: *Neurology* 53 (1999), Aug, Nr. 3, S. 548–57
- [10] BECERRA, LR ; BREITER, HC ; STOJANOVIC, M ; FISHMAN, S ; EDWARDS, A ; COMITE, AR ; GONZALEZ, RG ; BORSOOK, D: Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. In: *Magn Reson Med* 41 (1999), May, Nr. 5, S. 1044–57
- [11] BECKMANN, C. F. ; JENKINSON, M. ; SMITH, S. M.: General Multi-Level Linear Modelling for Group Analysis in FMRI / Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB), Department of Clinical Neurology, University of Oxford. – Forschungsbericht. TR01CB1
- [12] BEHRENS, T. ; WOOLRICH, M.W. ; SMITH, S.: Multi-Subject Null Hypothesis Testing Using a Fully Bayesian Framework. In: *Ninth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*, 2003
- [13] BINGEL, U ; QUANTE, M ; KNAB, R ; BROMM, B ; WEILLER, C ; BÜCHEL, C: Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. In: *Neuroimage* 18 (2003), Mar, Nr. 3, S. 740–8
- [14] BLOCH, F.: Nuclear induction. In: *Phys Rev* 70 (1946), S. 460–476
- [15] BORNHÖVD, K ; QUANTE, M ; GLAUCHE, V ; BROMM, B ; WEILLER, C ; BÜCHEL, C: Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. In: *Brain* 125 (2002), Jun, Nr. Pt 6, S. 1326–36
- [16] BRETT, Matthew ; JOHNSRUDE, Ingrid S. ; OWEN, Adrian M.: The problem of functional localization in the human brain. In: *Nat Rev Neurosci* 3 (2002), Mar, Nr. 3, S. 243–9
- [17] BROOKS, Jonathan C W. ; NURMIKKO, Turo J. ; BIMSON, William E. ; SINGH, Krish D. ; ROBERTS, Neil: fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. In: *Neuroimage* 15 (2002), Feb, Nr. 2, S. 293–301

- [18] BURTON, H ; VIDEEN, TO ; RAICHLER, ME: Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans. In: *Somatosens Mot Res* 10 (1993), Nr. 3, S. 297–308
- [19] BUSHNELL, MC ; DUNCAN, GH ; HOFBAUER, RK ; HA, B ; CHEN, JI ; CARRIER, B: Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (1999), Jul, Nr. 14, S. 7705–9
- [20] BÜCHEL, Christian ; BORNHOVD, Karin ; QUANTE, Markus ; GLAUCHE, Volkmar ; BROMM, Burkhard ; WEILLER, Cornelius: Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. In: *J Neurosci* 22 (2002), Feb, Nr. 3, S. 970–6
- [21] CANLI, T ; DESMOND, JE ; ZHAO, Z ; GLOVER, G ; GABRIELI, JD: Hemispheric asymmetry for emotional stimuli detected with fMRI. In: *Neuroreport* 9 (1998), Oct, Nr. 14, S. 3233–9
- [22] CARVALHO, LA de: Modeling the thalamocortical loop. In: *Int J Biomed Comput* 35 (1994), May, Nr. 4, S. 267–96
- [23] CASEY, KL ; MINOSHIMA, S ; BERGER, KL ; KOEPPE, RA ; MORROW, TJ ; FREY, KA: Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. In: *J Neurophysiol* 71 (1994), Feb, Nr. 2, S. 802–7
- [24] CASEY, KL ; MINOSHIMA, S ; MORROW, TJ ; KOEPPE, RA: Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. In: *J Neurophysiol* 76 (1996), Jul, Nr. 1, S. 571–81
- [25] CASEY, KL ; MORROW, TJ ; LORENZ, J ; MINOSHIMA, S: Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. In: *J Neurophysiol* 85 (2001), Feb, Nr. 2, S. 951–9
- [26] COGHILL, RC ; GILRON, I ; IADAROLA, MJ: Hemispheric lateralization of somatosensory processing. In: *J Neurophysiol* 85 (2001), Jun, Nr. 6, S. 2602–12
- [27] COGHILL, RC ; SANG, CN ; MAISOG, JM ; IADAROLA, MJ: Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. In: *J Neurophysiol* 82 (1999), Oct, Nr. 4, S. 1934–43

- [28] COGHILL, RC ; TALBOT, JD ; EVANS, AC ; MEYER, E ; GJEDDE, A ; BUSHNELL, MC ; DUNCAN, GH: Distributed processing of pain and vibration by the human brain. In: *J Neurosci* 14 (1994), Jul, Nr. 7, S. 4095–108
- [29] COGHILL, Robert C. ; MCHAFFIE, John G. ; YEN, Ye-Fen: Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (2003), Jul, Nr. 14, S. 8538–42
- [30] COHEN, Eric R. ; UGURBIL, Kamil ; KIM, Seong-Gi: Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 22 (2002), Sep, Nr. 9, S. 1042–53
- [31] CRAIG, AD ; BUSHNELL, MC ; ZHANG, ET ; BLOMQUIST, A: A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. In: *Nature* 372 (1994), Nr. 6508, S. 770–3
- [32] CRAIG, AD ; CHEN, K ; BANDY, D ; REIMAN, EM: Thermosensory activation of insular cortex. In: *Nat Neurosci* 3 (2000), Feb, Nr. 2, S. 184–90
- [33] CRAIG, AD ; REIMAN, EM ; EVANS, A ; BUSHNELL, MC: Functional imaging of an illusion of pain. In: *Nature* 384 (1996), Nov, Nr. 6606, S. 258–60
- [34] DAMADIAN, R. ; GOLDSMITH, M. ; MINKOFF, L.: NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. In: *Physiol Chem Phys* 9 (1977), Nr. 1, S. 97–100, 108
- [35] DAVIS, KD ; KWAN, CL ; CRAWLEY, AP ; MIKULIS, DJ: Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. In: *J Neurophysiol* 80 (1998), Sep, Nr. 3, S. 1533–46
- [36] DAVIS, KD ; TAYLOR, SJ ; CRAWLEY, AP ; WOOD, ML ; MIKULIS, DJ: Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. In: *J Neurophysiol* 77 (1997), Jun, Nr. 6, S. 3370–80
- [37] DERBYSHIRE, SW ; JONES, AK ; GYULAI, F ; CLARK, S ; TOWNSEND, D ; FIRESTONE, LL: Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. In: *Pain* 73 (1997), Dec, Nr. 3, S. 431–45
- [38] DERBYSHIRE, SW ; VOGT, BA ; JONES, AK: Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. In: *Exp Brain Res* 118 (1998), Jan, Nr. 1, S. 52–60

- [39] DISBROW, E ; ROBERTS, T ; KRUBITZER, L: Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV. In: *J Comp Neurol* 418 (2000), Feb, Nr. 1, S. 1–21
- [40] DUVERNOY, Henri: *The Human Brain - Surface, Blood Supply and Three-Dimensional Sectional Anatomy*. Second Edition. Wien, New York : Springer, 1999
- [41] FERRETTI, Antonio ; BABILONI, Claudio ; GRATTA, Cosimo D. ; CAULO, Massimo ; TARTARO, Armando ; BONOMO, Lorenzo ; ROSSINI, Paolo M. ; ROMANI, Gian L.: Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimuli: an fMRI study. In: *Neuroimage* 20 (2003), Nov, Nr. 3, S. 1625–38
- [42] FOLZ, E. L. ; WHITE, L. E.: Pain „relief“ by frontal cingulotomy. In: *J Neurosurg* 19 (1962), S. 89–100
- [43] FORMAN, S. D. ; COHEN, J. D. ; FITZGERALD, M. ; EDDY, W. F. ; MINTUN, M. A. ; NOLL, D. C.: Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): Use of a cluster-size threshold. In: *Magn Reson Med* 33 (1995), S. 636–647
- [44] FOX, P. T. ; MINTUN, M. A. ; RAICHLE, M. E. ; MIEZIN, F. M. ; ALLMAN, J. M. ; ESSEN, D. C. V.: Mapping human visual cortex with positron emission tomography. In: *Nature* 323 (1986), Nr. 6091, S. 806–9
- [45] FRISTON, K. J. ; WORSLEY, K. J. ; FRAKOWIAK, R. S. J. ; MAZZIOTTA, J. C. ; EVANS, A. C.: Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. In: *Human Brain Mapping* 1 (1994), S. 214–220
- [46] FROT, M ; GARCIA-LARREA, L ; GUÉNOT, M ; MAUGUIÈRE, F: Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings. In: *Pain* 94 (2001), Oct, Nr. 1, S. 65–73
- [47] FROT, Maud ; MAUGUIÈRE, François: Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. In: *Brain* 126 (2003), Feb, Nr. Pt 2, S. 438–50
- [48] GAUSS, C. F.: Theoria combinationis observationum erroribus minimis obnoxiae. In: *Werke* (1821)
- [49] GRATTA, C D. ; PENNA, S D. ; TARTARO, A ; FERRETTI, A ; TORQUATI, K ; BONOMO, L ; ROMANI, GL ; ROSSINI, PM: Topographic organization of the human

- primary and secondary somatosensory areas: an fMRI study. In: *Neuroreport* 11 (2000), Jun, Nr. 9, S. 2035–43
- [50] GREENSPAN, JD ; WINFIELD, JA: Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. In: *Pain* 50 (1992), Jul, Nr. 1, S. 29–39
- [51] HAMZEI, Farsin ; KNAB, René ; WEILLER, Cornelius ; RÖTHER, Joachim: The influence of extra- and intracranial artery disease on the BOLD signal in FMRI. In: *Neuroimage* 20 (2003), Oct, Nr. 2, S. 1393–9
- [52] HEAD, H. ; HOLMES, G.: Sensory disturbances from cerebral lesions. In: *Brain* 34 (1911), S. 102–254
- [53] HSIEH, JC ; HÄGERMARK, O ; STÅHLE-BÄCKDAHL, M ; ERICSON, K ; ERIKSSON, L ; STONE-ELANDER, S ; INGVAR, M: Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. In: *J Neurophysiol* 72 (1994), Dec, Nr. 6, S. 3004–8
- [54] HSIEH, JC ; STÅHLE-BÄCKDAHL, M ; HÄGERMARK, O ; STONE-ELANDER, S ; ROSENQUIST, G ; INGVAR, M: Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. In: *Pain* 64 (1996), Feb, Nr. 2, S. 303–14
- [55] IADAROLA, MJ ; BERMAN, KF ; ZEFFIRO, TA ; BYAS-SMITH, MG ; GRACELY, RH ; MAX, MB ; BENNETT, GJ: Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. In: *Brain* 121 ( Pt 5) (1998), May, S. 931–47
- [56] JENKINSON, M. ; BANNISTER, P. ; BRADY, M. ; SMITH, S.: Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. In: *Neuroimage* 17 (2002), Oct, Nr. 2, S. 825–41
- [57] JENKINSON, M. ; SMITH, S.: A global optimisation method for robust affine registration of brain images. In: *Medical Image Analysis* 5 (2001), Jun, Nr. 2, S. 143–56
- [58] JONES, Edward G.: A pain in the thalamus. In: *J Pain* 3 (2002), Apr, Nr. 2, S. 102–4; discussion 113–4
- [59] KENSHALO, D. R. ; CHUDLER, E. H. ; ANTON, F. ; DUBNER, R.: SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. In: *Brain Res* 454 (1988), Jun, Nr. 1-2, S. 378–82

- [60] KENSHALO, D. R. ; WILLIS, W. ; JONES, E. G. (Hrsg.) ; PETERS, A. (Hrsg.): *The role of the cerebral cortex in pain sensation. In: Cerebral Cortex*. Plenum Press, New York, 1991
- [61] KOLBITSCH, Christian ; LORENZ, Ingo H. ; HÖRMANN, Christoph ; HINTEREGGER, Martin ; LÖCKINGER, Alexander ; MOSER, Patrizia L. ; KREMSEK, Christian ; SCHOCKE, Michael ; FELBER, Stephan ; PFEIFFER, Karl P. ; BENZER, Arnulf: The influence of hyperoxia on regional cerebral blood flow (rCBF), regional cerebral blood volume (rCBV) and cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery (CBFV<sub>MCA</sub>) in human volunteers. In: *Magn Reson Imaging* 20 (2002), Sep, Nr. 7, S. 535–41
- [62] KWAN, CL ; CRAWLEY, AP ; MIKULIS, DJ ; DAVIS, KD: An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. In: *Pain* 85 (2000), Apr, Nr. 3, S. 359–74
- [63] LAURIENTI, Paul J. ; FIELD, Aaron S. ; BURDETTE, Jonathan H. ; MALDJIAN, Joseph A. ; YEN, Yi-Fen ; MOODY, Dixon M.: Relationship between caffeine-induced changes in resting cerebral perfusion and blood oxygenation level-dependent signal. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 24 (2003), Sep, Nr. 8, S. 1607–11
- [64] LAUTERBUR, P. C.: Image formations by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. In: *Nature* 242 (1973), S. 190–191
- [65] LAUWERS, M ; CAMU, F ; BREIVIK, H ; HAGELBERG, A ; ROSEN, M ; SNEYD, R ; HORN, A ; NORONHA, D ; SHAIKH, S: The safety and effectiveness of remifentanyl as an adjunct sedative for regional anesthesia. In: *Anesth Analg* 88 (1999), Jan, Nr. 1, S. 134–40
- [66] LEINSINGER, G. ; HAHN, K.: *Indikationen zur bildgebenden Diagnostik*. Springer-Verlag, 2001
- [67] LENZ, F. A. ; GRACELY, R. H. ; ROMANOSKI, A. J. ; HOPE, E. J. ; ROWLAND, L. H. ; DOUGHERTY, P. M.: Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain. In: *Nat Med* 1 (1995), Sep, Nr. 9, S. 910–3
- [68] LENZ, FA ; RIOS, M ; CHAU, D ; KRAUSS, GL ; ZIRH, TA ; LESSER, RP: Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasyllian cortex in humans. In: *J Neurophysiol* 80 (1998), Oct, Nr. 4, S. 2077–88

- [69] LOSERT, Christoph ; PELLER, Michael ; SCHNEIDER, Philipp ; REISER, Maximilian: Oxygen-enhanced MRI of the brain. In: *Magn Reson Med* 48 (2002), Aug, Nr. 2, S. 271–7
- [70] LOTZE, M ; WIETEK, B ; BIRBAUMER, N ; EHRHARDT, J ; GRODD, W ; ENCK, P: Cerebral activation during anal and rectal stimulation. In: *Neuroimage* 14 (2001), Nov, Nr. 5, S. 1027–34
- [71] MANSFIELD, P. ; GRANNELL, P. K.: NMR “diffraction“ in solids. In: *J Phys* 6 (1973), S. 422–426
- [72] MAY, A ; KAUBE, H ; BÜCHEL, C ; EICHTEN, C ; RIJNTJES, M ; JÜPTNER, M ; WEILLER, C ; DIENER, HC: Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. In: *Pain* 74 (1998), Jan, Nr. 1, S. 61–6
- [73] MCGLONE, Francis ; KELLY, Edward F. ; TRULSSON, Mats ; FRANCIS, Susan T. ; WESTLING, Göran ; BOWTELL, Richard: Functional neuroimaging studies of human somatosensory cortex. In: *Behav Brain Res* 135 (2002), Sep, Nr. 1-2, S. 147–58
- [74] MEYBERG, K. ; VACHENAUER, P.: *Höhere Mathematik 1*. 3. Auflage. Springer Verlag, 1995
- [75] MINTUN, M. A. ; RAICHEL, M. E. ; MARTIN, W. R. ; HERSCOVITCH, P.: Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. In: *J Nucl Med* 25 (1984), Feb, Nr. 2, S. 177–87
- [76] MULDERINK, Todd A. ; GITELMAN, Darren R. ; MESULAM, M-Marsel ; PARRISH, Todd B.: On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies. In: *Neuroimage* 15 (2002), Jan, Nr. 1, S. 37–44
- [77] OGAWA, S. ; LEE, T. M.: Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. In: *Magn Reson Med* 16 (1990), Oct, Nr. 1, S. 9–18
- [78] OGAWA, S. ; LEE, T. M. ; NAYAK, A. S. ; GLYNN, P.: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. In: *Magn Reson Med* 14 (1990), Apr, Nr. 1, S. 68–78
- [79] OSTROWSKY, Karine ; MAGNIN, Michel ; RYVLIN, Philippe ; ISNARD, Jean ; GUENOT, Marc ; MAUGUIÈRE, François: Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. In: *Cereb Cortex* 12 (2002), Apr, Nr. 4, S. 376–85

- [80] PAULSON, PE ; MINOSHIMA, S ; MORROW, TJ ; CASEY, KL: Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. In: *Pain* 76 (1998), May, Nr. 1-2, S. 223–9
- [81] PENFIELD, W. ; BOLDREY, E.: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. In: *Brain* 60 (1937), S. 389–443
- [82] PETROVIC, Predrag ; KALSO, Eija ; PETERSSON, Karl M. ; INGVAR, Martin: Placebo and opioid analgesia– imaging a shared neuronal network. In: *Science* 295 (2002), Mar, Nr. 5560, S. 1737–40
- [83] PEYRON, R ; FROT, M ; SCHNEIDER, F ; GARCIA-LARREA, L ; MERTENS, P ; BARRAL, FG ; SINDOU, M ; LAURENT, B ; MAUGUIÈRE, F: Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. In: *Neuroimage* 17 (2002), Nov, Nr. 3, S. 1336–46
- [84] PEYRON, R ; GARCÍA-LARREA, L ; GRÉGOIRE, MC ; COSTES, N ; CONVERS, P ; LAVENNE, F ; MAUGUIÈRE, F ; MICHEL, D ; LAURENT, B: Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. In: *Brain* 122 ( Pt 9) (1999), Sep, S. 1765–80
- [85] PEYRON, R ; LAURENT, B ; GARCÍA-LARREA, L: Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). In: *Neurophysiol Clin* 30 (2000), Oct, Nr. 5, S. 263–88
- [86] PLOGHAUS, A ; NARAIN, C ; BECKMANN, CF ; CLARE, S ; BANTICK, S ; WISE, R ; MATTHEWS, PM ; RAWLINS, JN ; TRACEY, I: Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. In: *J Neurosci* 21 (2001), Dec, Nr. 24, S. 9896–903
- [87] PLONER, M ; SCHMITZ, F ; FREUND, HJ ; SCHNITZLER, A: Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. In: *J Neurophysiol* 83 (2000), Mar, Nr. 3, S. 1770–6
- [88] RAINVILLE, P ; DUNCAN, GH ; PRICE, DD ; CARRIER, B ; BUSHNELL, MC: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. In: *Science* 277 (1997), Aug, Nr. 5328, S. 968–71

- [89] REISER, M. ; SEMMLER, W. (Hrsg.): *Magnetresonanztomographie*. 3. Auflage. Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 2002
- [90] ROBINSON, C. J. ; BURTON, H.: Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of M. fascicularis. In: *J Comp Neurol* 192 (1980), Jul, Nr. 1, S. 93–108
- [91] ROSTRUP, E ; LARSSON, HB ; TOFT, PB ; GARDE, K ; HENRIKSEN, O: Signal changes in gradient echo images of human brain induced by hypo- and hyperoxia. In: *NMR Biomed* 8 (1995), Feb, Nr. 1, S. 41–7
- [92] RUBEN, J ; SCHWIEMANN, J ; DEUCHERT, M ; MEYER, R ; KRAUSE, T ; CURIO, G ; VILLRINGER, K ; KURTH, R ; VILLRINGER, A: Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex. In: *Cereb Cortex* 11 (2001), May, Nr. 5, S. 463–73
- [93] SANTIAGO, T. V. ; GUERRA, E. ; NEUBAUER, J. A. ; EDELMAN, N. H.: Correlation between ventilation and brain blood flow during sleep. In: *J Clin Invest* 73 (1984), Feb, Nr. 2, S. 497–506
- [94] SCHLERETH, Tanja ; BAUMGÄRTNER, Ulf ; MAGERL, Walter ; STOETER, Peter ; TREEDE, Rolf-Detlef: Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyylvian cortex. In: *Neuroimage* 20 (2003), Sep, Nr. 1, S. 441–54
- [95] SIESJÖ, B.K.: Brain energy metabolism and catecholaminergic activity in hypoxia, hypercapnia and ischemia. In: *J Neural Transm Suppl* (1978), Nr. 14, S. 17–22
- [96] SILVERMAN, DH ; MUNAKATA, JA ; ENNES, H ; MANDELKERN, MA ; HOH, CK ; MAYER, EA: Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. In: *Gastroenterology* 112 (1997), Jan, Nr. 1, S. 64–72
- [97] SMITH, S. M.: Fast robust automated brain extraction. In: *Human Brain Mapping* 17 (2002), Nov, Nr. 3, S. 143–55
- [98] SOKOLOFF, L.: Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. In: *Fed Proc* 40 (1981), Jun, Nr. 8, S. 2311–6
- [99] SVENSSON, P ; MINOSHIMA, S ; BEYDOUN, A ; MORROW, TJ ; CASEY, KL: Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. In: *J Neurophysiol* 78 (1997), Jul, Nr. 1, S. 450–60

- [100] TALAIRACH, J ; TOURNOUX, P: *Coplanar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, Stuttgart, 1988
- [101] TORQUATI, Kathya ; PIZZELLA, Vittorio ; PENNA, Stefania D. ; FRANCIOTTI, Raffaella ; BABILONI, Claudio ; ROSSINI, Paolo M. ; ROMANI, Gian L.: Comparison between SI and SII responses as a function of stimulus intensity. In: *Neuroreport* 13 (2002), May, Nr. 6, S. 813–9
- [102] TOUTENBURG, H.: *Induktive Statistik*. 2. Auflage. Springer Verlag, 2000
- [103] TREEDE, RD ; APKARIAN, AV ; BROMM, B ; GREENSPAN, JD ; LENZ, FA: Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. In: *Pain* 87 (2000), Aug, Nr. 2, S. 113–9
- [104] TREEDE, Rolf D.: Spinothalamic and thalamocortical nociceptive pathways. In: *J Pain* 3 (2002), Apr, Nr. 2, S. 109–12;discussion 113–4
- [105] TSUBOKAWA, T. ; KATAYAMA, Y. ; UENO, Y. ; MORIYASU, N.: Evidence for involvement of the frontal cortex in pain-related cerebral events in cats: increase in local cerebral blood flow by noxious stimuli. In: *Brain Res* 217 (1981), Jul, Nr. 1, S. 179–85
- [106] VOGT, BA ; DERBYSHIRE, S ; JONES, AK: Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. In: *Eur J Neurosci* 8 (1996), Jul, Nr. 7, S. 1461–73
- [107] WAGNER, KJ ; WILLOCH, F ; KOCHS, EF ; SIESSMEIER, T ; TÖLLE, TR ; SCHWAI-GER, M ; BARTENSTEIN, P: Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanil infusion in humans: a positron emission tomography study. In: *Anesthesiology* 94 (2001), May, Nr. 5, S. 732–9
- [108] WATSON, NA ; BEARDS, SC ; ALTAF, N ; KASSNER, A ; JACKSON, A: The effect of hyperoxia on cerebral blood flow: a study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography. In: *Eur J Anaesthesiol* 17 (2000), Mar, Nr. 3, S. 152–9
- [109] WILLIS, William D. ; ZHANG, Xijing ; HONDA, Christopher N. ; GIESLER, Glenn J.: A critical review of the role of the proposed VMpo nucleus in pain. In: *J Pain* 3 (2002), Apr, Nr. 2, S. 79–94

- [110] WISE, Richard G. ; ROGERS, Richard ; PAINTER, Deborah ; BANTICK, Susanna ; PLOGHAUS, Alexander ; WILLIAMS, Pauline ; RAPEPORT, Garth ; TRACEY, Irene: Combining fMRI with a pharmacokinetic model to determine which brain areas activated by painful stimulation are specifically modulated by remifentanyl. In: *Neuroimage* 16 (2002), Aug, Nr. 4, S. 999–1014
- [111] WOOLRICH, M. W. ; RIPLEY, B. D. ; BRADY, M. ; SMITH, S. M.: Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. In: *Neuroimage* 14 (2001), Dec, Nr. 6, S. 1370–86
- [112] WORSLEY, K. J. ; EVANS, A. C. ; MARRETT, S. ; NEELIN, P.: A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 12 (1992), S. 900–918
- [113] XU, X ; FUKUYAMA, H ; YAZAWA, S ; MIMA, T ; HANAKAWA, T ; MAGATA, Y ; KANDA, M ; FUJIWARA, N ; SHINDO, K ; NAGAMINE, T ; SHIBASAKI, H: Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. In: *Neuroreport* 8 (1997), Jan, Nr. 2, S. 555–9

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die freundliche Bereitstellung des Dissertationsthemas sowie für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut für Klinische Radiologie durchzuführen, möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser bedanken.

Frau Dr. med. Gerda Leinsinger gilt mein besonders herzlicher Dank für die ausführliche Betreuung und ihr über Jahre hinweg stets großes Engagement. Ohne ihr organisatorisches Talent wäre die Durchführung dieser Studie nur schwer denkbar gewesen. Sie half mir stets mit Ideen und Hinweisen bei der Strukturierung und Verwirklichung dieser Arbeit.

Bei Herrn Dr. med. Michael Daunderer und Herrn Dr. med. Christoph Krolak bedanke ich mich sehr herzlich für die intensive Mitwirkung bei der Planung und Durchführung der Experimente dieser Studie sowie für die Beratung in zahlreichen Fragestellungen.

Herrn Dr. med. Dirk Heiss und Herrn Dr. phil. Arun Bokde gilt mein Dank für die Vor- und Mitarbeit an der Realisierung von Softwareprojekten, die in dieser Studie intensiv genutzt wurden. Herrn Dipl.-Ing. Oliver Lange bin ich für seine ständig zuverlässige Hilfe bei der Bewältigung von diversen technischen Problemen und die motivierende Unterstützung äußerst dankbar.

Vielen Kollegen bin ich für ihre Beratung oder Vorarbeit in speziellen Fragen dankbar, so meinem Mit-Doktoranden Dr. med. Peer Jöchel, Herrn Dr. med. Thomas Meindl, Herrn Dr. med. Dipl.-Phys. Axel Wismüller, Frau Dr. med. Christine Born und Herrn Dipl.-Ing. Johannes Behrens.

Mit geduldiger Unterstützung haben mich meine Eltern Jos und Berndt bedacht, die über die Jahre stets zuversichtlich waren, dass diese Arbeit den Weg durch die Instanzen gehen würde. Ich bin ihnen dafür äußerst dankbar.

Ferner gilt ein besonderer Dank meiner Freundin Juliane, ohne deren großartiges Verständnis und hilfreiche Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

München, 10. Juni 2004

Philipp Prahs

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Philipp Prahls  
Geburtsdatum/-ort: 13. November 1977 in München  
Familienstand: ledig

## Schulbildung

1984 – 1988 Grundschule in Randersacker bei Würzburg  
1988 – 1996 Röntgen-Gymnasium Würzburg  
06/1996 Allgemeine Hochschulreife

## Wehrdienst

09/1996 – 06/1997 Wehrdienst in Günzburg bei Ulm

## Studium

11/1997 – 11/2003 Studium der Humanmedizin an der LMU München  
09/1999 Ärztliche Vorprüfung  
08/2000 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
09/2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
07/2003 USMLE Step 1  
11/2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
12/2003 USMLE Step 2

## Famulaturen

03/2000 Maria-Theresia Klinik München (Allgemeine Chirurgie)  
02/2001 Städt. Krankenhaus Bogenhausen, München (Kardiologie)  
03/2001 Charité, Humboldt Universität, Berlin (Gastroenterologie)  
08/2001 Praxis Dr. Hein, München (Radiologie)  
02/2002 St. Luke's Hospital, Malta (Neurologie)

## Praktisches Jahr

10/2002 – 02/2003 Medizinische Poliklinik, LMU München (Innere Medizin)  
02/2003 – 05/2003 Victoria Hospital, Kapstadt, Südafrika (Chirurgie)  
06/2003 – 08/2003 Augenklinik der LMU München (Augenheilkunde)

## Promotion

seit 2001 am Institut für Klinische Radiologie der LMU München

## Weiterbildung

seit 07/2004 an der Klinik für Augenheilkunde der Universität Regensburg