

Aus der Klinik für Neurologie  
(Prof. Dr. med. G. Deuschl)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

# Kortikale Aktivierungsmuster Menthol-induzierter Kälteallodynie – eine funktionelle MRT-Studie

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
Alexander Steinhoff  
aus Berlin

Kiel 2009

1. Berichtstatter Prof. Dr. Baron

2. Berichtstatter Prof. Dr. Jansen

Tag der mündlichen Prüfung 08.09.2009

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 08.09.2009

gez.: Prof. Dr. Gerber

(Vors. der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	I
1. Einleitung .....	1
1.1 Krankheitsbilder .....	1
1.2 Physiologie und Pathophysiologie der Thermästhesie und Nozizeption .....	2
1.2.1 Physiologische Grundlagen.....	2
1.2.2 Pathophysiologische Hypothesen zur Entstehung der Kälteallodynie .....	4
1.3 Das Menthol-Modell als experimentelles Modell zur Induzierung einer Kälteallodynie .....	6
1.4 Bildgebende Darstellung der zerebralen Repräsentation der Kältewahrnehmung und des Kälteschmerzes .....	6
1.5 Fragestellung .....	7
2. Material und Methoden .....	9
2.1 Studiendesign .....	9
2.2 Probanden .....	11
2.3 Temperaturempfindungsschwellen-, Schmerzschnellenbestimmung.....	11
und Temperaturreizapplikation.....	11
2.3.1 Applikation der Trägerflüssigkeit und das Induzieren der Kälteallodynie .....	13
2.4 fMRT-Durchführung .....	14
2.4.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) .....	14
2.4.2 Allgemeines Stimulationsparadigma .....	15
2.4.2.1 Verschiedene Stimulationstemperaturen an den Untersuchungstagen.....	18
Bestimmung der Schmerzqualität .....	19
2.6 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	21

2.7	Statistische Analyse der fMRT Daten .....	22
2.8	Statistische Analyse der Schmerzdeskriptoren und Temperaturschwellen .....	24
2.8.1	Kälteschmerzschwellen.....	24
2.8.2	Kälte- und Kälteschmerzintensität .....	24
2.8.3	Schmerzqualitätsbewertung .....	24
3.	Ergebnisse.....	25
3.1	Die Effekte von Menthol und Ethanol auf die Temperaturempfindungsschwellen und thermischen Schmerzschwellen .....	25
3.2	Schmerzintensität .....	26
3.3	Kaltempfindung und Schmerzqualität.....	28
3.4	Kortikale Aktivierung bei Menthol-induzierter Kälteallodynie.....	29
3.5	Unterschiede der kortikalen Aktivierung bei Menthol-induzierter Kälteallodynie und physiologischem Kälteschmerz.....	31
3.6	Kortikale Aktivierung bei physiologischem Kälteschmerz .....	33
4.	Diskussion .....	36
4.1	Einordnung der Ergebnisse in die Studienlage.....	36
4.2	Methodische Unterschiede zwischen Kälteschmerz und experimentell induzierter Kälteallodynie.....	38
4.3	Die Schmerzmatrix .....	40
4.4	Funktion einzelner kortikaler Areale bei Kälteschmerz und Allodynie	40
4.4.1	S1 – primär somatosensorischer Kortex .....	41
4.4.2	S2 – sekundär somatosensorischer Kortex und Lobus parietalis inferior (IPL).....	42
4.4.3	Insel.....	42
4.4.4	Motorisches System (primär motorischer Kortex M1, Basalganglien, supplementär motorisches Areal SMA) .....	43
4.4.5	Frontaler Kortex .....	44
4.4.6	Anteriorer cingulärer Kortex (ACC).....	45
4.4.7	PAG – periaquäduktales Grau.....	46

5. Zusammenfassung .....	47
6. Literaturverzeichnis .....	49
7. Danksagung .....	54
8. Lebenslauf .....	55

## Abkürzungen

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency (Blutoxygenierungsgradabhängigkeit)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
IFC	Unterer frontaler Kortex
IPL	Unterer Schläfenlappen
M1	Primärer Motorkortex
NAS	Numerische Analogskala
PAG	Periaquäduktales Grau
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
S1	Primär sensorischer Kortex
S2	Sekundär sensorischer Kortex
SFC	Superiorer frontaler Kortex
SMA	Supplementär motorisches Areal
TRPA1 (ANKTM1)	Transient rezeptor potential cation channel, subfamily A, member 1
TRPM8	Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8 (kältesensitiv)
TRPV1	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 (wärmesensitiv)

# 1. Einleitung

## 1.1 Krankheitsbilder

Neuropathische Schmerzen sind Schmerzsyndrome, die nach einer Schädigung afferenter Systeme im peripheren und zentralen Nervensystem entstehen. Die zugrunde liegenden Schädigungsmechanismen sind vielfältig: durch mechanische, metabolische, toxische und entzündliche Einwirkungen verändern sich die betroffenen Neurone (nozizeptive und nicht nozizeptive Neurone) biochemisch, morphologisch und funktionell (Baron 2006). Klinisch stellen sich neuropathische Schmerzen charakteristischerweise durch brennende Spontanschmerzen, einschließende Schmerzattacken und evozierte Schmerzen (Allodynie, Hyperalgesie) dar. Im Unterschied hierzu sind die an der Nozizeption beteiligten neuronalen Strukturen beim sogenannten nozizeptiven Schmerz, z.B. Arthroseschmerz, intakt. Neuropathische Schmerzen sind durch eine Vielzahl positiver und negativer sensorischer Symptome gekennzeichnet, die einzeln oder in unterschiedlichen Kombinationen bei allen neuropathischen Schmerzerkrankungen vorkommen können. Negative Symptome äußern sich durch einen Ausfall oder eine Funktionsminderung der entsprechenden sensiblen Qualitäten (z.B. Hypästhesie, Hypalgesie), die per se jedoch nicht schmerzhaft sind. Positive sensible Symptome sind Kribbelparästhesien, Dysästhesien, spontane Schmerzen (z.B. oberflächlich lokalisierte, brennende Dauerschmerzen und einschließende Schmerzattacken) sowie evozierte Schmerzen. Als evozierte Schmerzen bezeichnet man die Allodynie und die Hyperalgesie. Bei der Allodynie wird ein primär nicht schmerzhafter Reiz (z.B. Kaltempfindung) als schmerzhaft empfunden. Eine Hyperalgesie besteht, wenn durch einen primären leichten nozizeptiven Reiz (z.B. Kälte, Hitze, mechanischer Reiz) ein reizinadäquater, intensiverer Schmerz ausgelöst wird (Baron 2006).

Neuropathische Schmerzen sind unter anderem Bestandteil folgender peripherer fokaler oder multifokaler Krankheitsbilder: Phantomschmerz, Nerven-Engpasssyndromen, beim Herpes zoster, in Form der postzosterischen Neuralgie, Trigeminusneuralgie. Auch im Rahmen generalisierter schmerzhafter Neuropathien (Polyneuropathien) durch metabolische, medikamentöse, toxische, hereditäre, paraneoplastische, infektiöse oder idiopathische Ursachen kommt es zu neuropathischen Schmerzen. Häufigste Ätiologien sind hierbei der Diabetes mellitus und der Alkohol.

Auch nach Läsionen des zentralen Nervensystems, z.B. Hirninfarkten (insbesondere Thalamus, Hirnstamm), Blutungen, im Rahmen der Multiplen Sklerose, Tumoren, oder traumatischen Verletzungen des zentralen Nervensystems, können neuropathische Schmerzen entstehen.

## **1.2 Physiologie und Pathophysiologie der Thermästhesie und Nozizeption**

Die Pathophysiologie der einzelnen Symptome neuropathischer Schmerzen ist bisher nur zum Teil bekannt. Insbesondere sind bis heute die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der thermischen Allodynie, im Besonderen die Mechanismen der Kälteallodynie, unzureichend verstanden.

### **1.2.1 Physiologische Grundlagen**

Die Nervenfasertypen des peripheren Nervensystems sind folgendermaßen klassifiziert:

Tabelle 1:

Fasertyp	Funktion (bspw.) I – IV: Fasertyp nach Lloyd und Hunt	Durchmesser ( $\mu$ m)	Leitungsgeschwindigkeit (m/s)
<b>A<math>\alpha</math></b>	Skelettmuskelefferenz, Muskelspindel (Ia) – und Sehnenorgan (Ib) – Afferenzen	11 – 16	60 -80
<b>A<math>\beta</math></b>	Mechanoafferenzen der Haut (II)	6 – 11	30 – 60
<b>A<math>\gamma</math></b>	Muskelspindelefferenz	1 – 6	2 – 30
<b>A<math>\delta</math></b>	Hautafferenzen (Temperatur und "schneller" Schmerz) (III)	1 – 6	2 – 30
<b>B</b>	Sympathisch präganglionär, viszerale Afferenzen	2,5 – 3,5	3 – 15
<b>C</b>	Hautafferenz ("langsamer" Schmerz); sympathisch postganglionär (IV)	0,5 – 1,5 (marklos)	0,25 – 1,5

Tabelle 1: Einteilung der Nervenfasertypen nach Silbernagl, Despopoulos, Taschenatlas der Physiologie, 2001

Eine Verletzung der Haut führt aufgrund der schnell leitenden myelinisierten A $\alpha$ -Fasern zuerst zu einem hellen, gut lokalisierbaren, kurz andauernden Schmerz mit nur kurzer Zeitverzögerung („erster Schmerz“). Mittels der unmyelinisierten, langsamer leitenden C-Fasern wird der länger andauernde, nicht mehr so gut lokalisierbare, so genannte „zweite Schmerz“ vermittelt. Zur genaueren Charakterisierung werden sowohl die A $\alpha$ -Fasern, als auch die C-Fasern in weitere Subtypen unterteilt. Beim Gesunden können die C-Fasern sowohl Warmreize, Hitze- und Kälteschmerz (CH-Fasern), mechanisch verursachte Schmerzen (CM-Fasern) als auch Hitze- und mechanischen Schmerz (CMH-Fasern) vermitteln. Da die CMH-Fasern häufig ebenfalls auf chemische Reize reagieren werden sie als polymodal bezeichnet. Die A $\alpha$ -Fasern sind für die Vermittlung von Kaltreizen und schmerzhaften mechanischen Reizen zuständig.

Soweit heutzutage bekannt, gibt es zur Wahrnehmung von Kälte spezifische Rezeptoren. 1951 postulierten Hensel und Zotterman in Ihrer Arbeit einen Effekt von Menthol auf unsere Thermosensoren (The effect of menthol on the thermoceptors) (Hensel und Zotterman 1951). Ungefähr 50 Jahre später sind diese

Thermorezeptoren auf molekularer Ebene identifiziert, zuerst an Ratten, und nun auch an Menschen (McKemy et al. 2002). Die nach heutigem Kenntnisstand zur Temperaturwahrnehmung benötigten Kanäle werden TRP-Kanäle (transient receptor potential) genannt. Für den Wahrnehmungsbereich über 27°C sind vier verschiedene sogenannte TRPV (1-4) Kanäle zuständig. An der Kaltwahrnehmung und Kälteschmerzwahrnehmung sind zwei Kationenkanäle beteiligt. Durch Temperaturen unter 17°C wird der TRPA1-Kanal (früher ANKTM1) aktiviert. Im Temperaturbereich zwischen 8°C und 28°C zeigt der von uns untersuchte, durch Menthol agonisierbare, TRPM8-Kanal seine Aktivierung. Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt dann wiederum zu einer Aktivierung von A $\delta$ -Fasern bzw. C-Fasern: die Kaltwahrnehmung wird dann über dünn myelinisierte A $\delta$ -Fasern geleitet. Der Kälteschmerz wird sowohl durch kombinierte Aktivierung von dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern (Kälte), als auch von kältespezifischen unmyelinisierten C-Fasern (Schmerz) weitergeleitet. Die A $\delta$ - und C-Fasern werden in der Lamina IV des Rückenmarks auf nach weiter zentral zum Thalamus leitende Neuronen im Tractus spinothalamicus umgeschaltet. Hierbei kreuzen die Fasern, anders als beim propriozeptiven System, direkt oder zwei bis drei Rückenmarkssegmente höher auf die kontralaterale Seite. Die Afferenzen der A $\delta$ -Fasern gelangen im lateralen Thalamus auf das dritte Neuron und von dort vor allem zum primär sensorischen Kortex sowie zu der Insel. Die kälteschmerzleitenden C-Fasern hingegen erfahren die Umschaltung aufs dritte Neuron im medialen Thalamus und erreichen ihrerseits von dort vor allem das Cingulum und den frontalen Kortex.

### **1.2.2 Pathophysiologische Hypothesen zur Entstehung der Kälteallodynie**

In den letzten Jahren wurden vor allem zwei pathophysiologische Modelle zur Erklärung der Kälteallodynie vorgeschlagen.

Das erste Modell basiert auf dem Mechanismus der peripheren Sensibilisierung. Zu einer peripheren Sensibilisierung nozizeptiver Neurone kommt es durch die Entstehung von Spontanaktivität (ektopye Aktivität) und einer Neubildung von

Rezeptormolekülen mit einer Senkung der Erregbarkeitsschwelle für mechanische oder thermische Stimuli (klinisch dem Symptom der Allodynie entsprechend) sowie einer Zunahme der Anzahl der Impulsentladungen auf überschwellige Reize (klinisch dem Symptom der Hyperalgesie entsprechend). Ausgehend von der Beobachtung im Tiermodell als auch bei Patienten, die an peripheren Neuropathien leiden, ist bei der Kälteallodynie bekannt, dass es im Rahmen einer Nervenläsion kältespezifischer C-Fasern zusätzlich zu einer vermehrten Expression der kältespezifischen Rezeptoren, u.a. der TRPM8, kommt, welches neben der ektopen Nervenaktivität zu einer niedrigeren Kälteschmerzschwelle, somit zu einer Kälteallodynie führt (Baron 2006).

Das zweite Modell ist das der „zentralen Disinhibition“ (Wahren et al. 1989; Yarnitsky und Ochoa 1990). Die Kälteempfindung wird über A $\delta$ - Fasern vermittelt, die über den lateralen Thalamus zum somatosensorischen Kortex ziehen, wohingegen die Schmerzempfindung für Kälte, Hitze und mechanische Stimuli durch C-Faserafferenzen, die vor allem über den medialen Thalamus ziehen, vermittelt wird. In den Aktivierungsweg der A $\delta$ - Fasern ist unter anderem die Insel eingebunden, die nach Aktivierung hemmende Impulse zum medialen Thalamus sendet. Es besteht somit eine Hemmung des afferenten „medialen“ nozizeptiven Systems (Schmerzempfindung) durch das „laterale“ System (Kälteempfindung), die im Alltag z.B. durch die Linderung von Schmerzen durch Kühlung erlebt werden kann. Beim Gesunden tritt daher Kälteschmerz erst bei ca. 15 Grad Celsius auf, da die Kaltreize ab dieser Temperatur so stark sind, dass eine Inhibition über das laterale System nicht mehr ausreicht und nicht mehr nur als kalt, sondern auch als schmerzhaft empfunden werden. Bei neuropathischen Schmerzpatienten, z.B. infolge einer Polyneuropathie oder ischämischen Läsion des Thalamus, kommt es durch Schädigung peripherer A $\delta$ - Fasern oder des lateralen Systems und somit Funktionsminderung des lateralen Systems, zu einer zentralen Disinhibition des medialen Systems, so dass physiologischerweise nicht schmerzhaft Kältereize als schmerzhaft empfunden werden. Es besteht dann eine Kälteallodynie.

### **1.3 Das Menthol-Modell als experimentelles Modell zur Induzierung einer Kälteallodynie**

Mehrere Studien (Wasner et al. 2004; Hatem et al. 2006) überprüften das Konzept der peripheren Sensibilisierung zur pathophysiologischen Entstehung der Kälteallodynie am Menschen. Die epikutane Applikation von Menthol führt durch direkte Sensibilisierung der peripheren kältesensiblen C–Nozizeptoren zu einer Kälteallodynie. Es wird angenommen, dass diese Menthol–induzierte Kälteallodynie durch die kälte- und mentholspezifischen exzitatorischen transienten Rezeptor Kanäle (TRPM8) vermittelt wird, indem eine Aktivierung und Sensibilisierung der peripheren Kälteschmerzfasern (C-Fasern) durch Aktivierung dieser Rezeptoren durch Menthol stattfindet.

### **1.4 Bildgebende Darstellung der zerebralen Repräsentation der Kältewahrnehmung und des Kälteschmerzes**

In den letzten Jahren wurden große Anstrengungen unternommen mittels nicht invasiver bildgebender Verfahren, wie funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) oder Positronenemissionstomographie (PET), die kortikalen Vorgänge der Schmerzverarbeitung bei Menschen darzustellen. So zum Beispiel untersuchten verschiedene funktionell bildgebende Studien die kortikalen Aktivierungsmuster unter physiologischem Kälteschmerz (Peyron et al. 2000; Apkarian et al. 2005). Im Zusammenhang mit der kortikalen Verarbeitung von Schmerz sind zwei Systeme vorgeschlagen worden (Treede et al. 1999; Sowards und Sowards 2002). Ein laterales Schmerzsystem projiziert über den ventrobasalen Kern des Thalamus zu der Insel und dem somatosensorischen Kortex (S1, S2), und wird der sensorisch–diskriminativen Komponente des Schmerzes zugeschrieben. Das mediale Schmerzsystem projiziert über den medialen Thalamus ebenfalls zum Cingulum aber auch zum Frontalhirn und vermittelt die affektiven–emotionalen Aspekte vom Schmerz. Der primäre sensorische Kortex (S1), der sekundäre sensorische Kortex (S2), der Thalamus, die Insel, das vordere Cingulum (ACC) und der präfrontale

Kortex (PFC) stellen sich als maßgeblich an der Vermittlung des physiologischen Schmerzes bei physiologischen Kälteschmerzreizen heraus. Indes gibt es bisher keine bildgebende Studie, die die zentralnervös beteiligten Systeme bei experimentell induzierter Kälteallodynie untersucht hat. In einer Studie von Lorenz et al. wurde mittels PET bei Capsaicin-induzierter Hitzeallodynie, eine thermische Allodynie bei C-Nozizeptorsensibilisierung durch epikutane Applikation von Capsaicin, ein spezifischer Signalweg über den medialen Thalamus zum Frontalhirn dargestellt, der sich von der kortikalen Repräsentation von physiologischem Hitzeschmerz unterschied (Lorenz et al. 2002).

### **1.5 Fragestellung**

Ziel dieser Studie war es, die spezifischen kortikalen Aktivierungsmuster unter experimenteller Menthol-induzierter Kälteallodynie und physiologischem Kälteschmerz mittels fMRT zu untersuchen. Hierzu bediente man sich drei verschiedener fMRT-Bedingungen, zur Darstellung von:

1. Physiologischem Kälteschmerz
2. Menthol-induzierter Kälteallodynie
3. Physiologischer nicht schmerzhafter Kälteempfindung

Die Methodik der fMRT basiert auf der statistischen Analyse und Subtraktion von Hirnaktivierungen unter verschiedenen Bedingungen, um ein spezifisches Aktivierungsmuster zu erhalten. Aufgrund der Fragestellung dieser Studie erfolgten folgende Analysen und Subtraktionen:

Es erfolgte die Darstellung der zerebralen Aktivierung durch physiologischen Kälteschmerz (Kälteschmerzschwelle, z.B. 15°C) und die Darstellung der Menthol-induzierten Kälteallodynie (Kälteschmerzschwelle pathologisch erniedrigt, z.B. 25°C). Von diesen so gewonnenen Aktivierungen der Kälteallodynie im Gehirn konnte man die Aktivierungen, die unter physiologischen Kälteschmerzreizen nachweisbar

waren, subtrahieren. Die Subtraktion der Aktivierungsmuster unter physiologischem Kälteschmerz von denen unter Kälteallodynie hatte zum Ziel die spezifischen Aktivierungsmuster für Kälteallodynie im Gehirn darzustellen (Kälteallodynie abzüglich physiologischer Aktivierung für Kälte und Kälteschmerz).

Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der zerebralen Aktivierungsmuster physiologischer nicht schmerzhafter Kältewahrnehmung. Die Subtraktion dieser Aktivierung unter identischen Temperaturreizen von der Aktivierung unter Kälteallodynie war zur Darstellung des gesamten Aktivierungsmusters unter Kälteallodynie konzipiert (Kälteallodynie mit physiologischer Aktivierung für Kälte und Kälteschmerz).

Hierzu ergänzend wurde das Aktivierungsmuster unter physiologischen Kälteschmerz ermittelt. Diese schon in Vorarbeiten beschriebene sogenannte Schmerzmatrix erhielten wir, indem Aktivierungen unter physiologischen nicht schmerzhaften thermischen Reizen, die als indifferent wahrgenommen wurden, von den Aktivierungen unter physiologischem Kälteschmerz subtrahiert wurden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Wir benutzten ein randomisiertes, einfach verblindetes cross-over Studiendesign um die durch Menthol induzierte Kälteallodynie an gesunden Probanden zu untersuchen. Die Bildgebung erfolgte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie, in einem 1,5 Tesla Magnet-Resonanz-Tomographen. Es gab 2 Studientage im Abstand von 7 Tagen. Zunächst wurden an jedem Studientag die individuellen physiologischen Temperaturempfindungs- und Temperaturschmerzschwellen am rechten Handrücken bestimmt. Anschließend ist entweder eine Menthol-Ethanol-Lösung zur Induktion einer Kälteallodynie (Verum) oder reines Ethanol (Placebo) auf das untersuchte Hautareal appliziert worden (siehe Abb.1). Nach dieser Applikationsphase fand eine erneute Schwellenbestimmung statt. Um diese individuelle durch die Menthol-Ethanol-Lösung veränderte bzw. durch reines Ethanol unveränderte Kälteschmerzschwelle wurden nun unterschwellige und überschwellige nicht-schmerzhafte und schmerzhafte Kältereize appliziert und mittels fMRT die zerebralen Aktivierungsmuster aufgezeichnet und ausgewertet. Zusätzlich wurde die Schmerzintensität, -qualität und Kälteintensität der einzelnen Stimuli von den Probanden bewertet. Abschließend wurden an einem jeden Studientag sämtliche Temperaturschwellen ein letztes mal bestimmt um nachzuweisen, dass eine mögliche Schwellenverschiebung im Sinne einer Kälteallodynie über die gesamte fMRT-Messzeit unverändert anhielt.

Abbildung 1:

Versorgung des Applikationsortes durch den Nervus radialis

1. Ramus cutaneus antebrachii posterior n. radialis
2. Teilung des Nervus radialis in Ramus superficialis und in Ramus profundus
3. Hautinnervierung des Applikationsgebietes (quadratisch 3x3 cm) der Agenzien und Ansatzstelle der Peltier - Thermode (3x3 cm) durch den Ramus superficialis nervi radialis

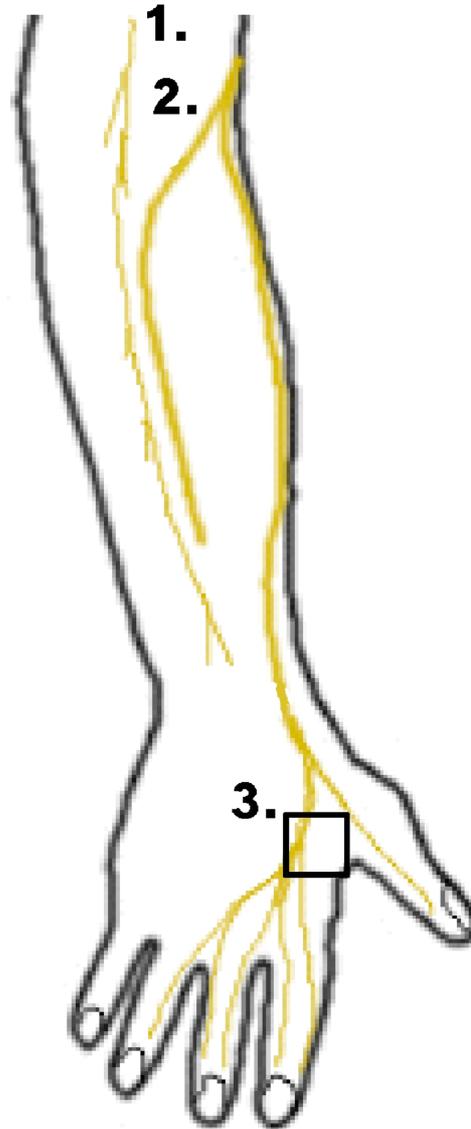


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt die Rückseite des rechten Unterarmes, mit einer schematischen Darstellung der Innervation durch den Nervus radialis. Das Quadrat kennzeichnet das Applikationsareal mit einer Seitenlänge von 3x3cm, entsprechend der Thermodengröße.

## **2.2 Probanden**

Die Probanden rekrutierten sich aus gesunden Freiwilligen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 26,6 +/- SD Jahre. Eine Voraussetzung, um als Proband an der Studie teilzunehmen, war Rechtshändigkeit. Bestimmt wurde die Händigkeit mittels des Edinburgh Handedness Inventory. Insgesamt durchliefen zwölf gesunde, männliche, rechtshändige Probanden vier fMRT-Sitzungen. Als Ausschlusskriterien galten: neurologische Erkrankungen, chronische und episodische Schmerzerkrankungen und jegliche Medikamenteneinnahme.

Die beteiligten Studienärzte klärten die Probanden umfassend schriftlich und auch mündlich auf. Die Probanden gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung vor Studienbeginn zu Protokoll.

Der Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt.

## **2.3 Temperaturempfindungsschwellen- und Schmerzschwellenbestimmung und Temperaturreizapplikation**

Zunächst wurden an jedem Studientag die individuellen Temperaturempfindungsschwellen und die Schmerzschwellen der Probanden bestimmt. Für jede Temperaturempfindungsschwelle wurden vier und für die Schmerzschwellen drei Einzelwerte bestimmt und hieraus wurde ein Mittelwert als Schwellenwert berechnet. Auf diese Weise konnte dann die für jeden Probanden individuelle Kaltempfindungsschwelle, Warmempfindungsschwelle sowie die Kälteschmerzschwelle und Hitzeschmerzschwelle bestimmt werden. Diese Schwellenbestimmungen fanden jeweils dreimal pro Studientag statt. Zu Beginn eines jeden Studientages, um die physiologischen Temperaturschwellen an diesem Tag für den Probanden zu ermitteln, ein zweites Mal nach der Applikationsphase von Menthol oder Ethanol um Veränderungen der Kälteschmerzschwelle nach Substanzapplikation zu erfassen und dann die einzelnen Temperaturreize als Stimuli um die gegebenenfalls sich veränderte Kälteschmerzschwelle anordnen zu können

und ein drittes Mal nach den fMRT-Sitzungen, um die anhaltend veränderte Kälteschmerzschwellenveränderung durch Menthol über die fMRT-Untersuchungsphase hinaus dokumentieren zu können.

Gemäß Studienprotokoll erfolgte zusätzlich zunächst eine Woche vor der ersten fMRT-Sitzung bei der Hälfte der Probanden die Bestimmung ihrer thermischen Empfindungsschwellen nach Menthol-Applikation. Es handelte sich um die Hälfte, an der an ihrem ersten fMRT-Sitzungstag das Ethanolprotokoll durchgeführt wurde. Dieses war zur Berechnung der Kälteallodynie-Aktivierungsmuster notwendig (2.1), da zu diesem Zeitpunkt bereits die durch Menthol veränderten (allodynen) Kälteschmerzschwellen bekannt sein mussten (Aktivierungsmuster der Kälteallodynie = Kälteallodynie minus identische nicht-schmerzhaft Kältereize gleicher Temperatur).

Wir benutzten eine Peltier-Thermode (3x3cm) (Medoc, TSA II), die auf dem rechten Handrücken im Applikationsareal für Menthol bzw. Ethanol aufgelegt wurde. Ein Peltier-Element ist ein elektronisches Bauelement, basierend auf dem nach Jean Peltier benannten Peltier-Effekt, welches bei Stromdurchfluss eine Temperaturänderung erzeugt. Wir näherten uns mit einer Temperaturveränderung von 1°C/s entweder in Richtung Kälte oder Wärme. Initial lag eine Ausgangstemperatur von 32°C der Haut an, die als indifferent wahrgenommen werden musste. Es wurde zunächst die Kaltempfindungsschwelle bestimmt. Der Proband wurde instruiert „Stop“ zu sagen, sobald er ein Kältegefühl verspürte, während die Thermode kontinuierlich kälter wurde. Dieser Vorgang wiederholte sich viermal, wobei zwischen den Temperaturabfällen immer wieder eine Ausgangstemperatur von 32°C angelegt wurde. Danach wurden die vier Werte gemittelt. In der gleichen Art und Weise wurden dann die Warmempfindungsschwelle und die Schmerzschwellen bestimmt, wobei für die Schmerzschwellenbestimmung nur drei Stimuli appliziert wurden.

Die Schwellenbestimmung erfolgte liegend auf dem MRT-Tisch, der später zu den fMRT-Aufnahmen in das Gerät gefahren wurde. Die Raumtemperatur betrug während der Studie im MRT-Raum immer 21°C.

### **2.3.1 Applikation der Trägerflüssigkeit und das Induzieren der Kälteallodynie**

Wir benutzten die gleiche Technik wie schon Wasner et al. um die Menthol-induzierte Kälteallodynie auszulösen (Wasner et al. 2004). Als Verum wurden also exakt 1ml einer Lösung von 400mg L-Menthol (40%) gelöst in 90%igem Ethanol auf einen 3x3cm messenden Zellstoffpatch gegeben. Dieser Zellstoffpatch wurde auf der Haut, in einem vorher markierten Bereich, zwischen den Ossa metacarpale I und II der rechten Hand gelegt. Um eine Verdunstung des Ethanols zu verhindern, wurde der Patch mit einem durchsichtigen Folienpflaster überklebt. Enger Hautkontakt wurde mit einem locker-elastischen Gummiband gesichert. Nach 20 Minuten wurde der Patch entfernt. Das verbliebene Menthol wurde dann abgewischt. Das als Placeboflüssigkeit dienende 90%ige Ethanol wurde auf dieselbe Art und Weise wie das Menthol-Ethanol-Gemisch aufgetragen.

Um Effekte auf die zerebrale Aktivierung durch Erwartungen des Probanden zu minimieren war den Probanden nicht bekannt, welche Substanz appliziert wurde. Zudem wurde die Substanz verblindet, indem man den Probanden unmittelbar vor Applikation einer Substanz an jedem Studientag 40 %iges Menthol zu riechen gab. Dieses entsprach einem einfach verblindetem Studiendesign.

## 2.4 fMRT-Durchführung

### 2.4.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Alle Probanden durchliefen vier fMRT-Sitzungen, jeweils zwei Sitzungen pro Studientag. Zwischen den zwei Studientagen lag eine Kalenderwoche.

Die jeweiligen zerebralen Aktivierungsintensitäten wurden mittels des Programms SPM2 berechnet. Einmal wurde das Temperaturparadigma um die durch Menthol erniedrigte, in einen höheren Temperaturbereich verschobene Kälteschmerzschwelle angewandt. Von diesen so gewonnenen Aktivierungen der Kälteallodynie im Gehirn konnte man die Aktivierungen, die unter physiologischen Kälteschmerzreizen nachweisbar waren, subtrahieren. Bei der physiologischen Kälteschmerzbedingung wurde die Kälteschmerzschwelle unter Applikation einer Placebosubstanz, Ethanol, bestimmt. Die Subtraktion der Aktivierungsmuster unter physiologischem Kälteschmerz von denen unter Kälteallodynie hatte zum Ziel die spezifischen Aktivierungsmuster für Kälteallodynie im Gehirn darzustellen.

Als zweite Bedingung gruppierten wir das Temperaturparadigma, vorher bei dem Probanden unter Menthol ermittelt und um die Kälteallodynieschwelle angelegt, nun in der Placebobedingung, wobei sämtliche Temperaturreize nicht schmerzhaft waren. Die Subtraktion dieser Aktivierung unter identischen Temperaturreizen von der Aktivierung unter Kälteallodynie war zur Darstellung des kompletten Aktivierungsmusters unter Kälteallodynie konzipiert.

Hierzu ergänzend wurde in einer dritten Bedingung das Aktivierungsmuster der physiologischen Kälteschmerzaktivierung ermittelt. Diese schon in Vorarbeiten beschriebene Schmerzmatrix erhielten wir, indem Aktivierungen unter nicht schmerzhaften Kaltreizen von den Aktivierungen unter physiologischem Kälteschmerz subtrahiert wurden.

Wir maßen die lokale neuronale Aktivität während der Wahrnehmung der nicht schmerzhaften, überschwelligeren aber auch während der unterschwelligeren, schmerzhaften Kältereize durch Oxygenierungslevel-abhängiges-(BOLD)-fMRT.

Am Studientag wurde entweder in Ethanol gelöstes 40%iges Menthol, oder Ethanol ohne Menthol aufgetragen. Jeder Studientag verlief streng nach Studienprotokoll und war abgesehen von der applizierten Substanz, Verum oder Placebo und den sich daraus ergebenden individuellen Stimulationstemperaturen gleich.

#### **2.4.2 Allgemeines Stimulationsparadigma**

Nun wurde um die individuelle Kälteschmerzschwelle bzw. Kälteallodynieschwelle des Probanden ein vorher entwickeltes Temperaturparadigma erstellt (siehe Abbildung 2), welches dann wieder mittels der Peltier-Thermode (3x3 cm) genau auf das Hautareal aufgesetzt wurde, auf dem in der Applikationsphase das Menthol bzw. Ethanol aufgebracht war. Das Paradigma bestand aus vier Temperatureinzelwerten, die um die ermittelte individuelle Schmerzschwelle  $X$  gruppiert wurden. Die einzelnen Werte waren  $X+6^{\circ}\text{C}$ ,  $X+3^{\circ}\text{C}$ ,  $X-6^{\circ}\text{C}$  und  $X-3^{\circ}\text{C}$  (+ = unter der Kälteschmerzschwelle, nicht schmerzhaft; - = über der Kälteschmerzschwelle, schmerzhaft; z.B. Kälteschmerzschwelle  $15^{\circ}\text{C}$ :  $+6^{\circ}\text{C} = 21^{\circ}\text{C}$  Stimulationstemperatur). Das Temperaturparadigma bestand also aus zwei schmerzhaften, unterschwelligen und zwei nicht schmerzhaften, überschwelligen Reizen. Überschwellig in diesem Zusammenhang, weil die Temperatur *über* der ermittelten individuellen Kälteschmerzschwelle lag. Die vier Einzelreize, jeder insgesamt fünfmal appliziert, waren pseudorandomisiert angeordnet, und mit den anderen Stimuli hinsichtlich der Temperaturdifferenzen balanciert. Insgesamt wurden also 20 Reize während einer fMRT-Sitzung appliziert.

Nach Erstellung von 3 nicht in die Bewertung miteinbezogenen sogenannten „Dummy“-Scans begann der erste Temperaturstimulation nach 20 Sekunden. Mit dem ersten Temperaturreiz begann die eigentliche fMRT-Messung. Die jeweilige Zeitdauer zur Erreichung eines Temperaturreizes, und die Dauer des eigentlichen Temperaturreizes, wurden elektronisch erfasst. Zwischen den 12 Sekunden andauernden Intervallen, in denen abwechselnd die Temperatureinzelwerte angelegt wurden, erreichte die Thermode ebenfalls für 12 Sekunden Intervalle wieder die vom

Probanden als indifferente empfundene Ausgangstemperatur von 32°C (sogenannte „Baseline“). Ziel dieser Vorgehensweise war es, einerseits ein Auskühlen der Haut, andererseits eine Summation („Wind-Up“) zu verhindern. Als „Wind-Up“ bezeichnet man spinale Vorgänge, die bei gleichartigen, kurz aufeinander folgenden Reizen, vermutlich NMDA-Rezeptor-vermittelt, eine zentrale Hyperalgesie auslösen.

Nach jedem Temperaturreiz erfolgte, vier Sekunden nachdem die Ausgangstemperatur erreicht war, umgehend („on-line“) eine subjektive Schmerzbewertung mit der linken Hand (siehe Abb. 6). Ein mit im MRT-Raum befindlicher Versuchsleiter notierte dazu die 20 Werte zwischen 0 und 10 auf der numerischen Analogskala (NAS; 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) auf einem dafür vorgesehenen Formular. So hob der Proband, bei einem subjektiv empfundenen Schmerz von 4/10 NAS, 4 Finger der linken Hand. Lag die Schmerzempfindung über 5/10 NAS, hob der Proband bspw. bei einer Schmerzintensität von 7/10 NAS erst fünf Finger und dann noch einmal zwei Finger. Hierdurch entstandene Artefakte lagen in den Intervallen mit der Ausgangstemperatur von 32°C und gingen nicht in die Analyse ein.

Abbildung 2:

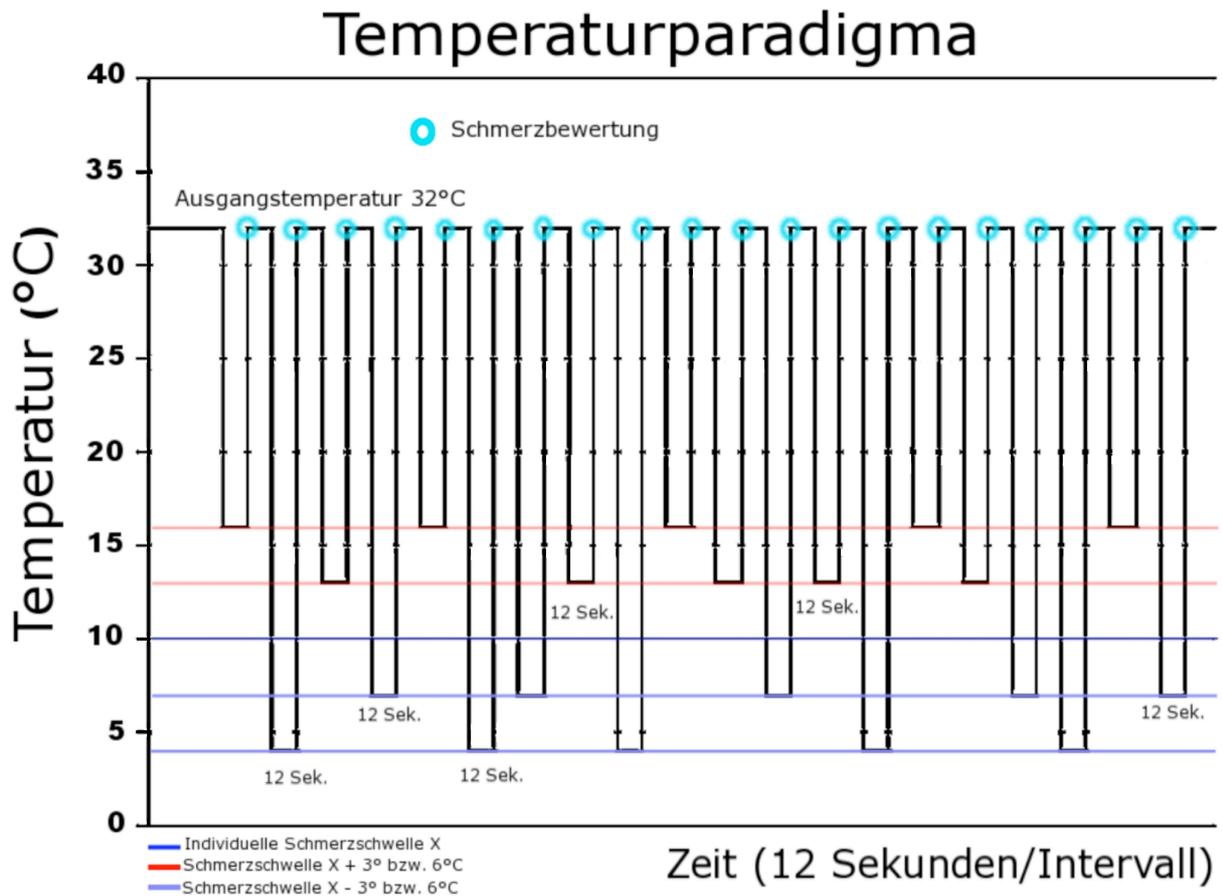


Abbildung 2: Temperaturparadigma: 20 Reize, um die jeweilige, individuelle Empfindungsschwelle in ausbalancierter Reihenfolge mit on-line Schmerzbewertung durch den Probanden darzustellen. In diesem Beispiel liegt die Kälteschmerzschwelle bei 10°C, die unterschwelligen nicht schmerzhaften Temperaturreize liegen bei + 13°C und bei + 16°C, während die überschwelligen schmerzhaften Temperaturreize mit + 7°C und bei + 4°C appliziert werden.

#### **2.4.2.1 Verschiedene Stimulationstemperaturen an den Untersuchungstagen**

Die ermittelten Kälteschmerzschwellen (physiologisch und unter Kälteallodynie) wurden mit dem Temperaturparadigma in verschiedener Weise kombiniert. So gab es prinzipiell drei Kombinationsarten.

Es wurden die Schwellen unter Menthol bestimmt. Die Kälteschmerzschwelle sank unter Menthol signifikant, die anderen Schwellen zeigten keine weitere signifikante Änderung. Bei den Probanden der Mentholgruppe legte man nun das Temperaturparadigma um die signifikant gefallene Kälteschmerzschwelle an. Also zwei nicht schmerzhaft und zwei schmerzhaft Temperaturreize. Beide fMRT-Durchgänge liefen mit diesem Paradigma ab.

Am Ethanol-Sitzungstag wurden die Schwellen auf die gleiche Art und Weise bestimmt, mit dem Ergebnis, dass sich die Schwellen, bis auf die für diese Studie weitestgehend bedeutungslose Hitzeschmerzschwelle, nicht signifikant änderten. Das Temperaturparadigma wurde um die physiologische Kälteschmerzschwelle angeordnet und beinhaltete wieder zwei schmerzhaft und zwei nicht schmerzhaft Temperaturreize.

Im zweiten Durchgang an den Ethanoltagen allerdings benutzten wir das individuelle Temperaturparadigma des Probanden aus der Menthol-Sitzung, mit der signifikant abgesenkten Kälteschmerzschwelle. Dies führte folgerichtig zu der Applikation von vier unterschwelligen, nicht-schmerzhaften Temperaturreizen.

## **2.5. Bestimmung Schmerzqualitäten und -intensitäten**

### **Bestimmung der Spontanschmerzintensität**

Das Agens wurde am liegenden Probanden aufgetragen. Das Hautareal zwischen den Ossa metacarpalia I und II, in dem die Temperaturen durch die Thermode aufgebracht werden, diente ebenfalls als Applikationsgebiet des Agens. Während der 20 minütigen Applikationsphase wurde alle 5 Minuten die Schmerzintensität, auf einer Skala von 0 - 10/10 NAS (Numerische Analogskala) bewertet. 0/10 bedeutet kein Schmerz und 10/10 hieße maximal vorstellbarer Schmerz. Nach Beendigung der Applikationsphase wurden die Probanden nach einem möglicherweise bestehendem Spontanschmerz befragt. Keiner der Probanden gab einen Spontanschmerz an.

### **Bestimmung der Schmerzqualität**

Die Schmerzqualität wurde mittels des modifizierten McGill-Pain-Questionnaires bestimmt.

Abbildung 3:

Name:  
Datum:  
Test:

**Modifizierter McGill-Pain-Questionnaire**

Bitte markieren Sie alle Begriffe der folgenden Auflistung, die eine genauere Beschreibung Ihres subjektiven Schmerzempfindens während des unmittelbar zuvor durchgeführten Tests darstellt.

	schwach	mittel	stark		schwach	mittel	stark
Pochend				Unerträglich			
Einschießend				Ausbreitend			
Bohrend				Ausstrahlend			
Stechend				Durchdringend			
Pieksend				Durchbohrend			
Schneidend				Stramm			
Scharf				Taub			
Krampfend				Quetschend			
Drückend				Zerreißend			
Ziehend				Kühl			
Reißend				Kalt			
Heiß				Einfrierend			
Brennend				Ekelhaft			
Kribbelnd				Quälend			
Kratzend				Grässlich			
Dumpf				Folternd			
Prall				Pulsierend			
Gespannt				Heftig			
Anstrengend							
Strapaziös							
Widerlich							
Erstickend							
Schrecklich							
Furcht einflößend							
Zermürend							
Vernichtend							
Grausam							
Elend							
Erbärmlich							
Lästig							
Ärgerlich							
Mühselig							
Störend							
Jämmerlich							
Klätlich							

Abbildung 3: Modifizierter McGill-Pain-Questionnaire. Nach dem Original von Melzack und Torgerson an der McGill Universität 1971 .

Nach jedem fMRT-Durchgang, zweimal pro Sitzungstag, wurden dem Probanden die vier Einzelreize präsentiert. Bei diesen Reizen handelte es sich um die vorher zur Erstellung des Paradigmas verwendeten Temperaturreize. Der modifizierte McGill-Pain-Questionnaire (siehe Abbildung 3) diente zur Erfassung der qualitativen Schmerzeinschätzung. Dem weiterhin auf dem MRT-Tisch liegenden Probanden wurden nun separat die vier Einzelreize, zwei schmerzhaft überschwellige und zwei unterschwellige nicht schmerzhaft, präsentiert. Diese Reize sollten nun mithilfe des modifizierten McGill-Pain-Questionnaire bewertet werden. Der modifizierte McGill-Pain-Questionnaire bestand aus einer Liste von Adjektiven, die zusätzlich in ihrer Intensität, „schwach“, „mittel“, „stark“ charakterisiert waren. Ein schmerzhafter, überschwelliger Reiz wurde also beispielsweise mit den Adjektiven „schwach-ziehend“, „mittel-ärgerlich“ und „stark-einfrierend“ beschrieben. Anschliessend wurde aus der Kombination der verschiedenen Adjektive der „McGill-Summenscore“ gebildet (schwach = 1, mittel = 2, stark = 3 Punkte).

### **Bestimmung der Schmerz- und Kälteintensität der einzelnen Stimuli**

Analog zu der Bestimmung der Schmerzqualität wurde die Schmerzintensität für jeden der einzelnen Stimuli auf der NAS bestimmt (s. o.). Dann wurde ebenfalls auf die gleiche Weise zusätzlich die Kälteempfindung auf einer Skala von -10 über 0 bis +10 erfragt. -10 war hierbei als max. vorstellbare Kälte, 0 als neutral, und +10 als max. vorstellbare Hitze anzusehen.

## **2.6 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die fMRT-Messungen wurden mit einem 1,5 T MR Scanner und einer sechskanaligen Kopfspule (Gyroscan, Philips Intera 1,5T, Deutschland) durchgeführt. Um strukturelle Abnormitäten auszuschließen und einen anatomischen Bildsatz zu erhalten, fertigten wir T1 gewichtete 3-D Gradient Echobilder des gesamten Gehirns an (TR = 7,4ms; TE = 3,6ms; 60 Ebenen; Matrix: 208 x 129mm) Das BOLD-fMRT lief dann bei einem Gradient-Echo und einer Echo-planar-

Bildgebungs-(EPI)-Sequenz mit  $TE=50\text{ms}$ ,  $TR=3000\text{ms}$ , Drehungswinkel= $90^\circ$ ,  $FOV=230\text{mm}$  und einer  $64 \times 64$  Matrix. Jede Gehirnaufnahme zeigte das gesamte Gehirn. Das waren 33 axiale Ebenen bei einer Schichtdicke von  $3\text{mm}$  und einem Abstand von  $0,5\text{mm}$ . Die fMRT-Messungen waren in zwei aufeinanderfolgende fMRT-Durchgängen ( $\approx 771\text{s}$ ) aufgeteilt. Pro fMRT-Durchgang wurden 257 Gehirnaufnahmen gespeichert.

## 2.7 Statistische Analyse der fMRT Daten

Zur Analyse der fMRT-Daten wurde die SPM2 Software ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) benutzt. Aufgrund der unzureichenden Equilibrierung der Magnetisierung wurden die ersten drei Aufnahmen eines jeden fMRT-Durchganges verworfen (sogenannte „Dummy-Scans“). Kopfbewegungen während der Aufnahmen wurden durch Kalibrierung anhand der ersten Aufnahme der ersten fMRT-Sitzung korrigiert. Zusätzlich wurde der Kopf des Probanden mittels eines Vakuums Kissens fixiert. Die angelegten Aufnahmen sind dann auf eine standardisierte, räumliche EPI, echoplanarer diffusionsgewichteter, Schablone normalisiert worden. Die auf diese Weise normalisierten Bilder wurden räumlich mittels eines Gauß'schen Kernel von  $6\text{mm}$  geglättet. Um die interindividuelle anatomische Varianz zu reduzieren halbierten wir die mögliche Bandbreite. Wir verwendeten dann die Gauß'sche Theorie der Zufallfelder.

In einem ersten Analyseschritt wurden die Daten für jeden Probanden und jede Studiensitzung anhand des umfassenden linearen Modells analysiert. Aufgabenbezogene Veränderungen des BOLD-Signals wurden für ein jedes Voxel, durch Verwendung des Beginns und Dauer der Kältereize als  $\square$  Funktionen, verbunden mit einer hämodynamischen Antwortfunktion (HRF), näherungsweise bestimmt. Die vier Kältestimuli ( $+6^\circ\text{C}$ ,  $+3^\circ\text{C}$ ,  $-3^\circ\text{C}$ ,  $-6^\circ\text{C}$  um die individuelle Kälteschmerzschwelle) sowie die motorischen Antworten mit der linken Hand wurden als getrennte Regressoren betrachtet. Die Regressionskoeffizienten wurden in einem subjekt-spezifischen-Effekte-Modell abgeschätzt. Niederfrequente Abweichungen im

BOLD-Signale wurden durch einen „high-pass“ Filter mit einer Grenze von 128s entfernt.

Unter Benutzung angemessener linearer Kontraste wurden die kontrastierten Bilder von Interesse für jeden Probanden einzeln ausgewählt. Auch das Ansteigen des typischen BOLD-Signals, spezifisch mit den unterschiedlichen Kältereizen, wurde mit eingeschlossen. Die resultierenden Voxel-Werte der einzelnen Kontraste stellten eine statistische parametrische Karte der T-Statistik dar.

Der zweite Schritt der Analyse, die Gruppenanalyse, bediente sich einer Zufallseffektanalyse, wobei die Probanden als Zufallsvariable behandelt wurden.

Die individuellen Kontrastbilder wurden in eine dreifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA, analysis of variance) gegeben. Als Faktoren wurden die Art des Kälteschmerzes (drei Bedingungen, Menthol-induzierte Kälteallodynie vs. physiologischer Kälteschmerz vs. nicht-schmerzhaftes Kältestimuli), sowie Art des Kältereizes (zwei Bedingungen, Kältereize über oder unter der individuellen Kälteschmerzschwelle) gewählt.

Die statistische Schwelle wurde bei einem korrigiertem P-Wert von  $<0,05$  gesetzt.

Die Korrektur der durch multiple Testungen hervorgerufenen Fehler ist unter Benutzung der „false-discovery-rate“ Funktion des SPM2 Programms vorgenommen worden. Die Korrektur mehrfacher Vergleiche wurde im gesamten Archiv geleistet. Normierte Abschnitte („cluster“), die signifikante Abweichungen im BOLD-Signal zeigten, wurden durch ihre Clustergröße charakterisiert ( $>5$  Voxel pro Cluster bei einer erweiterten Schwelle von  $p < 0,001$ ), sowie durch Voxel mit maximaler Differenz (t-Wert und stereotaktische Koordinaten).

## **2.8 Statistische Analyse der Schmerzdeskriptoren und Temperaturschwellen**

### **2.8.1 Kälteschmerzschwellen**

Die ermittelten physiologischen Kälteschmerzschwellen in °C wurden gespeichert, der Mittelwert für alle Probanden gebildet und dann mit der auf die gleiche Weise ermittelten, durchschnittlichen Veränderung nach Substanzapplikation mittels Wilcoxon-Test verglichen (siehe Abbildung 4). Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant bewertet.

### **2.8.2 Kälte- und Kälteschmerzintensität**

Zur Ermittlung der Kälteschmerzintensitätsempfindung unter physiologischen Bedingungen im Vergleich zur Kälteallodynie, wurde die durchschnittliche Schmerzintensitätsbewertung der Probanden für die beiden überschwelligen Reize von  $-3^{\circ}\text{C}$  und  $-6^{\circ}\text{C}$  unter physiologischen Bedingungen mit der durchschnittlichen Schmerzintensitätsbewertung unter Menthol, d.h. bei Kälteallodynie, für die erniedrigten, aber erneut  $-3^{\circ}\text{C}$  und  $-6^{\circ}\text{C}$  über der Schmerzschwelle liegenden Reize mittels Wilcoxon-Test verglichen (siehe Abbildung 5). Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant bewertet.

### **2.8.3 Schmerzqualitätsbewertung**

Zum Vergleich der Schmerzbewertung unter Ethanol bzw. unter Menthol wurden die nach den fMRT-Durchgängen ermittelten „McGill-Summen-Scores“ unter Ethanol mit denen unter Menthol miteinander mittels Wilcoxon-Test verglichen (siehe Abbildung 6). Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant bewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Die Effekte von Menthol und Ethanol auf die Temperaturempfindungsschwellen und thermischen Schmerzschwellen

Die epikutane Applikation von 40%igem Menthol führte zu einer signifikanten Erniedrigung der Kälteschmerzschwelle um durchschnittlich  $12,3 \pm 5,1^{\circ}\text{C}$  (siehe Tabelle 2, Abbildung 4) und induzierte somit eine Kälteallodynie.

Bei dem als Placebo eingesetzten topischem Ethanol trat dieser Effekt nicht ein. Die epikutane Applikation von 90%igem Ethanol induzierte keine signifikante Veränderung der Kälteschmerzschwelle (Tabelle 2, Abbildung 4), wie ebenfalls in vorangegangenen Studien beschrieben jedoch eine milde Abnahme der Hitzeschmerzschwelle, somit eine milde Hitzeallodynie (s. Tabelle 2).

Andere thermische Schwellen wurden weder durch Menthol noch durch Ethanol signifikant verändert (s. Tabelle 2).

Tabelle 2:

Thermische Empfindungsschwellen ( $^{\circ}\text{C}$ )	pre Menthol	post Menthol	p-Wert	pre Ethanol	post Ethanol	p-Wert
Kaltschwelle	30,9	29,9	0,06	30,4	30,4	0,21
Warmschwelle	33,6	34,4	0,23	33,7	33,6	0,29
Kälteschmerzschwelle	9,4	21,7	0,0035	9,5	10,2	0,16
Hitzeschmerzschwelle	43,0	43,1	0,14	44,0	41,3	0,0074

Tabelle 2: Thermische Empfindungs- und Schmerzschwellen in  $^{\circ}\text{C}$  und deren Beeinflussung durch Menthol bzw. Ethanol.

Abbildung 4:

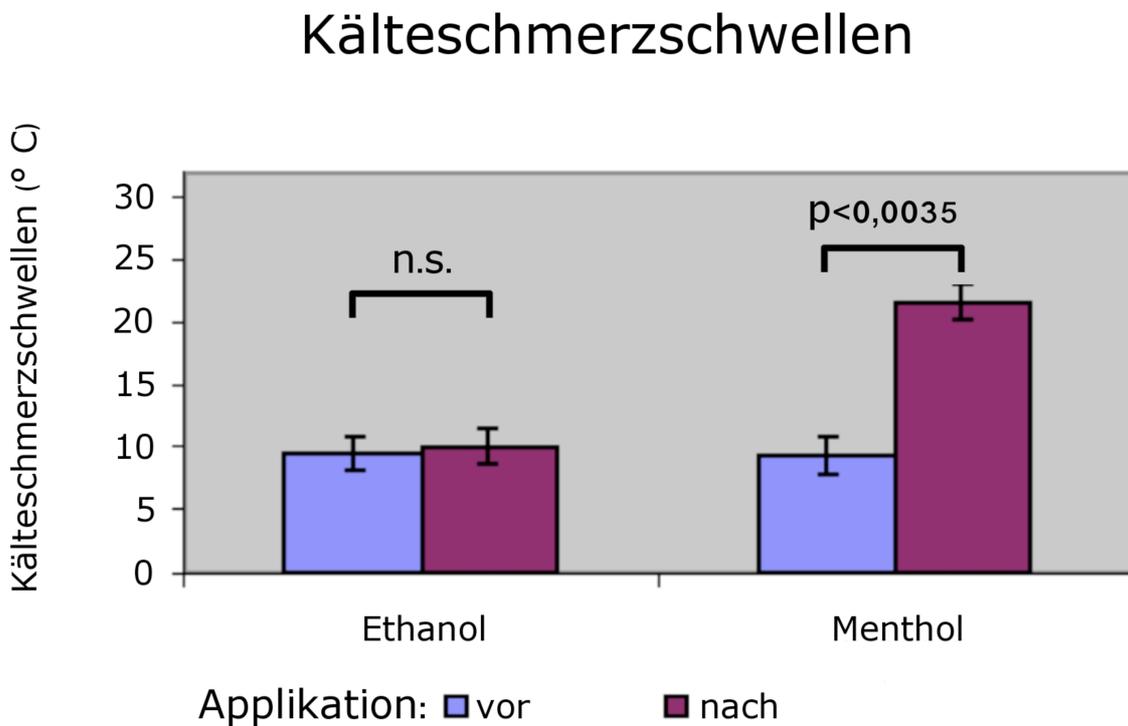


Abbildung 4: Kälteschmerzschwelle vor und nach Applikation von Ethanol bzw. Menthol.

### 3.2 Schmerzintensität

Wie im Methodenteil erwähnt, sollten die Probanden „on-line“, d.h. während das Temperaturparadigma appliziert wurde, eine Schmerzintensitätsbewertung abgeben. Durchschnittlich wurde nach Mentholapplikation eine Schmerzintensität von 2,5 +/- 0,8 NRS bei 3°C und 3,5 +/- 1,0 NRS bei 6°C über der individuellen Schmerzschwelle erreicht. Nach Ethanolapplikation wurde eine Schmerzintensität von 2,1 +/- 0,8 NRS bei 3°C und 3,4 +/- 1,1 NRS bei 6°C über der individuellen Schmerzschwelle erreicht. Die Bewertungen der Schmerzintensitäten der zwei Kältereize von 3°C und 6°C über der individuellen Kälteschmerzschwelle nach

Menthol- bzw. Ethanolapplikation unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,09$ ;  $p = 0,33$ ) (siehe Abbildung 5).

Sowohl die Temperaturreize unterhalb der Kälteschmerzschwelle, als auch Temperaturreize aus dem Mentholprotokoll (Allodyniesitzung), allerdings appliziert nach Applikation von Ethanol (Placebo, Nicht-Allodyniesitzung), wurden als nicht schmerzhaft bewertet. Während oder nach den fMRT-Sitzungen wurde zu keinem Zeitpunkt über einen Spontanschmerz berichtet.

Abbildung 5:

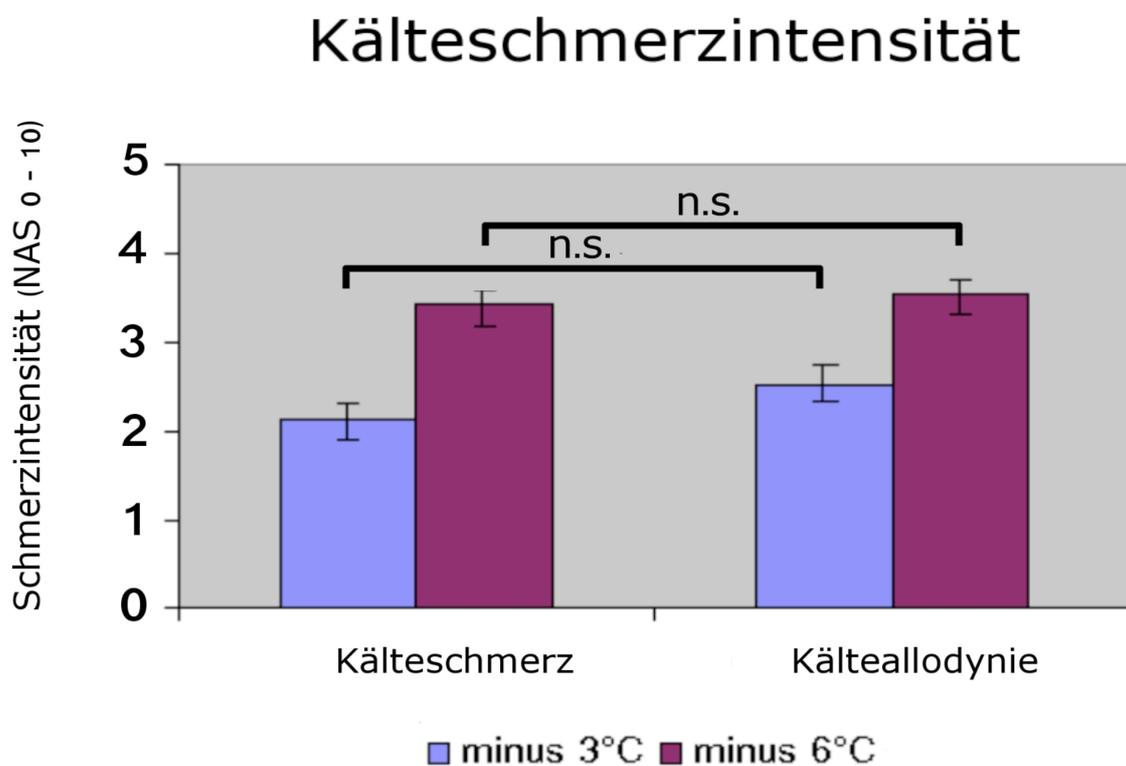


Abbildung 5: Subjektiv empfundene Schmerzintensität auf Kältereize von 3°C bzw. 6°C über der Kälteschmerzschwelle (Kälteschmerzschwelle minus 3°C / 6°C) nach Ethanol bzw. Mentholapplikation während der fMRT-Untersuchung.

### 3.3 Kaltempfindung und Schmerzqualität

Die Auswertung des McGill-Pain-Questionnaire ergab ein Ergebnis von durchschnittlich 6,2 +/- 3,4 und 7,0 +/- 4,0 Punkten für Reize -3°C bzw. -6°C über der individuellen Schmerzschwelle nach Mentholapplikation. Nach Ethanolapplikation ergab sich eine Punktzahl von 6,5 +/- 4,9 bzw. 8,4 +/- 7,8. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bewertung zwischen diesen beiden Gruppen ( $p = 0,43$ ;  $p = 0,49$ ).

Der Unterschied der Kaltintensitätsempfindung der beiden Reize von -3°C und -6°C stellte sich als nicht signifikant heraus. Die Mentholapplikation führte zu einem p-Wert von  $p=0,17$ , die Ethanolapplikation zu einem p-Wert von  $p=0,19$ .

Vergleicht man die schmerzhaften Reize unter Menthol mit den schmerzhaften Reizen unter Ethanol, so lässt sich sowohl bei -3°C als auch bei -6°C über der jeweiligen Schwelle kein signifikanter Unterschied in der Schmerzintensitätswahrnehmung nachweisen. Bei -3°C resultiert ein  $p=0,14$  und bei -6°C resultiert ein  $p=0,11$ .

Abbildung 6:

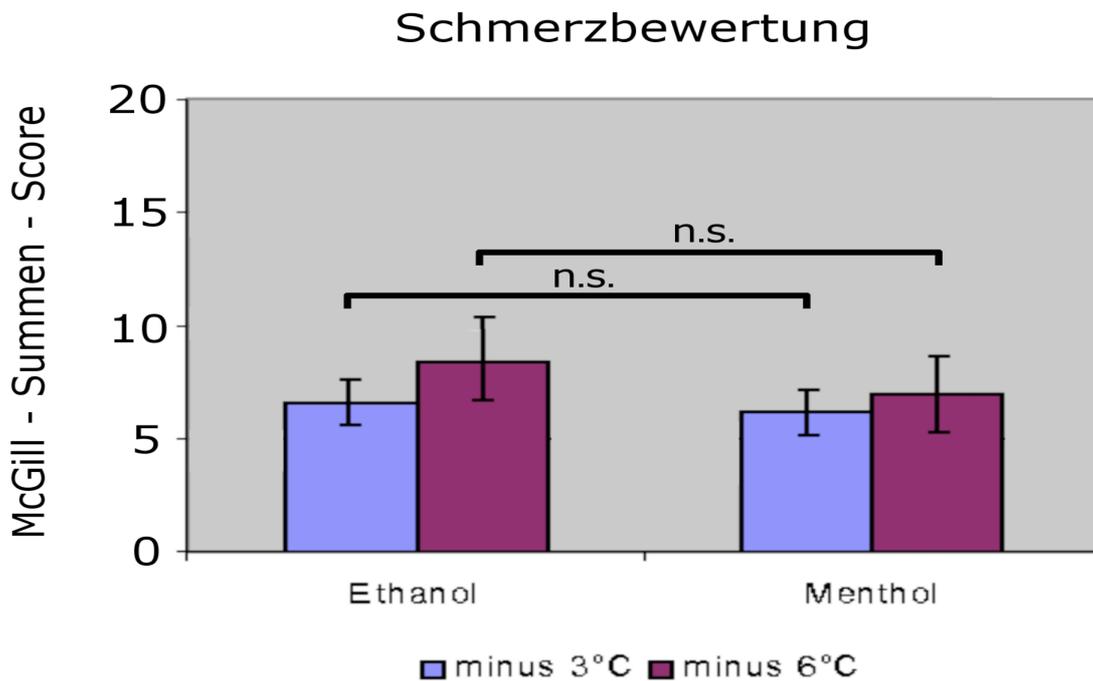


Abbildung 6: Qualitative Bewertung der Schmerzcharakteristik durch die Probanden.

### 3.4 Kortikale Aktivierung bei Menthol-induzierter Kälteallodynie

Die kortikale Aktivierung bei Menthol-induzierter Kälteallodynie haben wir wie folgt bestimmt: Kälteschmerzstimuli nach Kälteallodynieinduktion durch Mentholapplikation versus nicht schmerzhafter, identischer Kältestimuli nach Applikation von Ethanol. Signifikante Aktivierungen wurden beidseits in der S1, der vorderen Insel, dem Gyrus fusiformis occipitalis, im Lobus temporalis sup., im kontralateralen Lobus parietalis inf. (IPL), primären motorischen Areal (M1) im supplementär motorischen Areal (SMA), im ipsilateralen Pallidum und im Kortex frontalis sup. (SFC) nachgewiesen. Eine Aktivierung des lateralen Thalamus

kontralateral war nachweisbar, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen (siehe Tabelle 3; Abbildung 7).

Tabelle 3:

Region	Seite	X	Y	Z	Z-Wert	p-Wert	Clustergröße (Voxel)
S1	contra	-57	-6	39	4,55	0,007	31
S1	ipsi	39	-27	57	4,19	0,011	12
IPL	contra	-45	-42	42	4,01	0,016	26
Insula/anterior	contra	-33	12	6	4,84	0,005	64
Insula/anterior	ipsi	36	24	0	4,60	0,006	51
SFC	ipsi	30	-6	60	4,38	0,008	18
M1	contra	-57	3	33	4,80	0,005	32
SMA	contra	0	9	45	4,59	0,007	77
Pallidum	ipsi	18	0	6	4,22	0,011	23
Occipitallappen	contra	-27	-57	-6	4,78	0,005	20
Occipitallappen	ipsi	30	-48	-9	4,45	0,008	20
Oberer Temporallappen	contra	-51	0	-3	4,34	0,009	32
Oberer Temporallappen	ipsi	54	12	-3	4,18	0,011	12

Tabelle 3: Signifikante zerebrale Aktivierungen bei Menthol-induzierter Kälteallodynie.

Abbildung 7:

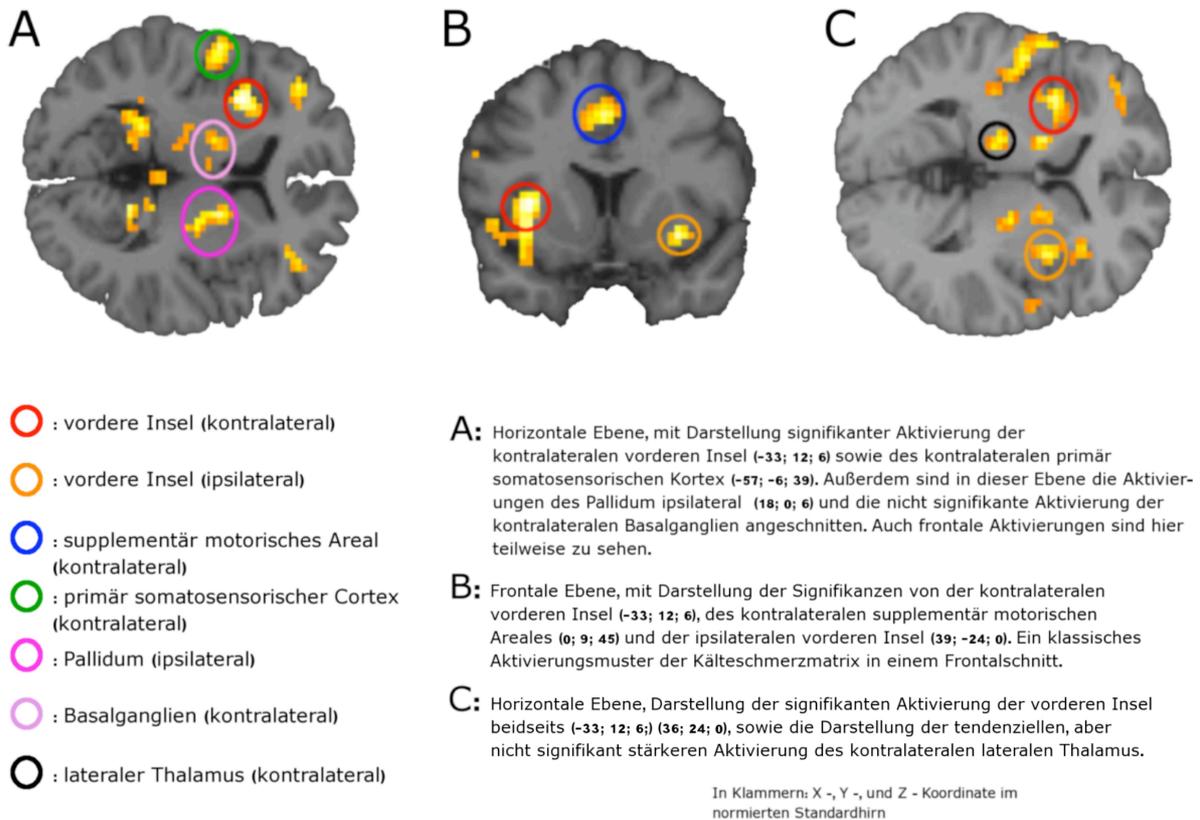


Abbildung 7: SPM2-Bilddaten, in denen Teile der errechneten Aktivierungsareale ausgewiesen werden. Auch nur tendenziell mehraktivierte Areale sind in den Schnittflächen zu sehen.

### 3.5 Unterschiede der kortikalen Aktivierung bei Menthol-induzierter Kälteallodynie und physiologischem Kälteschmerz

Die Berechnung erfolgte durch Vergleich kortikaler Aktivierungsmuster bei Menthol-induzierter Kälteallodynie mit den Aktivierungsmustern bei physiologischem Kälteschmerz.

Bei dem Vergleich von Kälteallodynie nach Mentholapplikation gegen physiologischen Kälteschmerz konnten keine Gehirnareale mit einer signifikanten Mehraktivierung nachgewiesen werden. Allerdings wurde eine Tendenz in Richtung

einer höheren Aktivierung, sowohl beidseitig in der vorderen Insel, dem kontralateralen Kortex frontalis inf. (IFC), dem primär motorischen Kortex (M1), des supplementär motorischen Areals (SMA), dem Putamen und dem unteren Lobus parietalis inf. als auch im ipsilateralen Lobus temporalis sup. und im medialen frontalen Kortex gefunden. Der laterale Thalamus zeigte sich unter dieser Bedingung als tendenziell, allerdings nicht signifikant stärker aktiviert.

Tabelle 4:

Region	Seite	X	Y	Z	Z-Wert	p-Wert	Clustergröße (Voxel)
IPL	contra	-45	-42	39	3,57	0,129	5
Insula/anterior	contra	-33	15	-6	4,00	0,083	6
Insula/anterior	ipsi	36	27	3	3,78	0,108	9
IFC	contra	-39	42	6	3,68	0,128	7
MFC	ipsi	36	39	6	3,81	0,108	10
M1	contra	-57	3	33	3,68	0,128	7
SMA	contra	3	-6	51	3,60	0,129	22
Putamen	contra	-33	3	-3	3,58	0,129	6
Oberer Temporallappen	ipsi	54	12	-3	4,06	0,081	12

*Tabelle 4: Mehraktivierte Gehirnareale bei Kälteallodynie im Vergleich zu physiologischem Kälteschmerz.*

Abbildung 8:

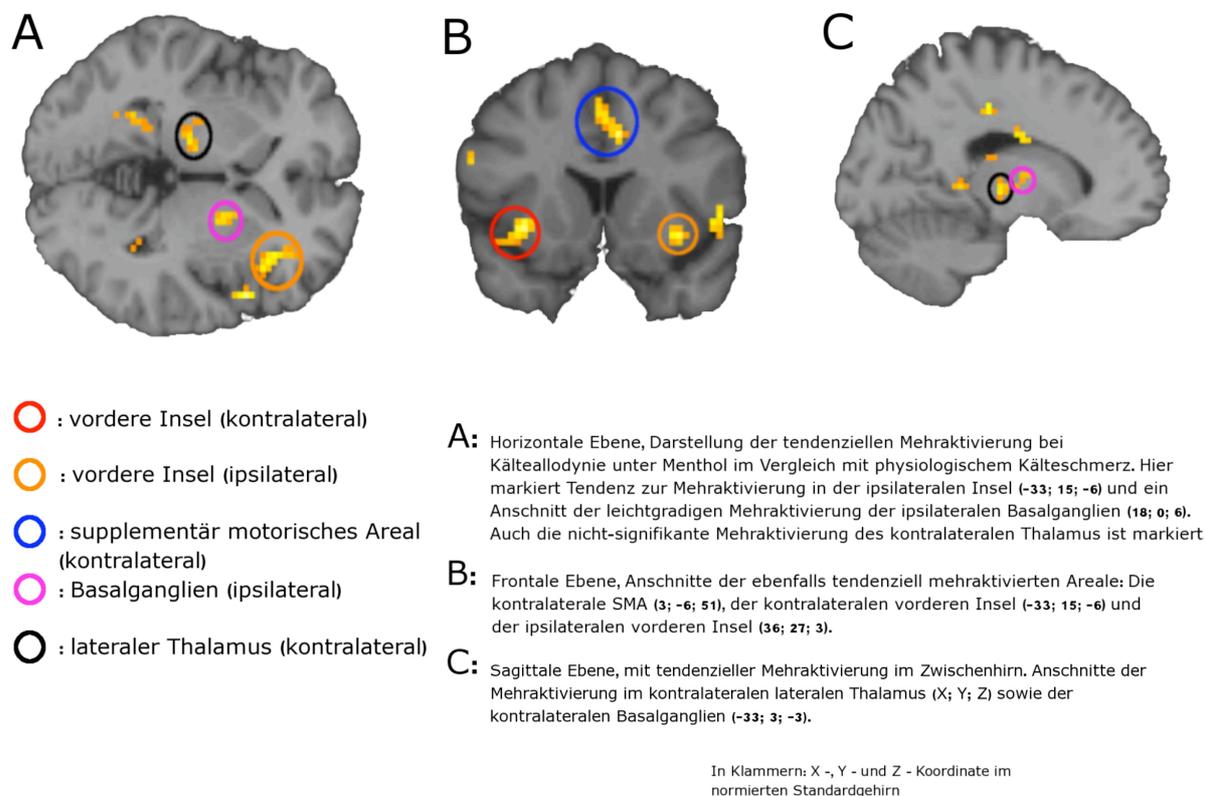


Abbildung 8: Gehirnschnitte errechnet aus den SPM2-Daten zur Erfassung der Mehraktivierung bei Kälteallodynie im Vergleich zu physiologischem Kälteschmerz.

### 3.6 Kortikale Aktivierung bei physiologischem Kälteschmerz

In der Darstellung von physiologischem Kälteschmerz versus nicht schmerzhaften Kältestimuli zeigte sich eine signifikante Aktivierung der vorderen Insel bilateral, des frontalen medialen Kortex, des Lobus parietalis inf. (IPL), des kontralateralen anterioren cingulären Kortex (ACC), des primär motorischen Areals (M1), der posterioren Insel, des periaquäduktalen Graus (PAG), des supplementär motorischen Areals (SMA), des Putamen, der Lobi mediales temporalis et occipitalis und des ipsilateralen Kortex frontalis sup. (SFC) (siehe Tabelle 5; Abbildung 9). Der

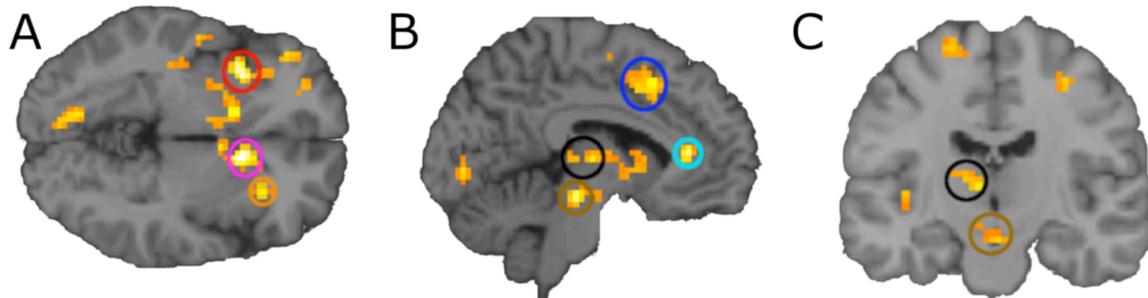
laterale Thalamus, als die Relaisstation der somatosensorischen Afferenzen, wurde erneut als lediglich tendenziell mehraktiviert identifiziert.

Tabelle 5:

Region	Seite	X	Y	Z	Z-Wert	p-Wert	Clustergröße (Voxel)
IPL	contra	-57	-33	39	4,05	0,024	9
IPL	ipsi	-45	-48	51	3,89	0,031	11
Insula/anterior	contra	-33	15	0	5,09	0,003	54
Insula/anterior	ipsi	33	24	-12	4,31	0,014	28
Insula/ posterior	contra	-39	-18	3	4,21	0,018	11
ACC	contra	-6	36	9	4,51	0,01	8
PAG	contra	-6	-24	-15	4,17	0,019	5
MFC	contra	-27	36	21	4,07	0,023	6
MFC	ipsi	45	33	27	4,17	0,019	23
SFC	ipsi	27	-6	57	3,89	0,031	31
M1	contra	-48	0	24	4,74	0,008	35
SMA	contra	-3	9	45	4,07	0,023	51
Putamen	contra	-15	9	6	3,96	0,028	50
Mittlerer Temporal-lappen	contra	-33	6	-30	4,00	0,027	12
Occipital-lappen	contra	-30	-60	33	4,33	0,014	13

Tabelle 5: Gesamtheit der signifikanten Aktivierungen bei physiologischem Kälteschmerz.

Abbildung 9:



- : vordere Insel (kontralateral)
- : vordere Insel (ipsilateral)
- : supplementär motorisches Areal (kontralateral)
- : vorderer cingulärer Kortex (kontralateral)
- : Putamen (kontralateral)
- : periaquäduktales Grau (kontralateral)
- : lateraler Thalamus (kontralateral)

- A:** Horizontale Ebene, mit Darstellung der signifikanten Aktivierungen der vorderen Insel kontralateral (-33; 15; 0), Abschnitt der ipsilateralen vorderen Insel (33; 24; -12). Die signifikante Mehraktivierung des kontralateralen Putamen (-15; 9; 6) ist hier angeschnitten. Auch markiert: ipsilaterale aber nicht signifikante Mehraktivierung der Ipsilateralen Basalganglien.
- B:** Sagittale Ebene, farblich gekennzeichnet hier das signifikant mehraktivierte kontralaterale supplementär motorische Areal (-3; 9; 45), der kontralaterale vordere cinguläre Kortex (-6; 36; 9), das kontralaterale periaquäduktale Grau (-6; -24; -15) und, der nur tendenziell Mehraktivierung zeigende, kontralaterale laterale Thalamus.
- C:** Frontale Ebene, mit Darstellung des tendenziell mehraktivierten kontralateralen lateralen Thalamus (X; Y; Z) und des signifikant mehraktivierten periaquäduktalen Graus (-6; -24; -15).

In Klammern: X -, Y -, und Z - Koordinate im normierten Standardgehirn

*Abbildung 9: Physiologischer Kälteschmerz. Drei verschiedene Ebenen mit typischem Aktivierungsmuster.*

## 4. Diskussion

### 4.1 Einordnung der Ergebnisse in die Studienlage

Diese Studie hatte als Ziel, die kortikale Aktivierungsmuster der Kälteallodynie, eines der charakteristischen Symptome beim neuropathischen Schmerz, im Vergleich zu physiologischem Kälteschmerz darzustellen.

Dafür wurde das experimentelle humane Surrogat-Modell der Menthol-induzierten Kälteallodynie verwendet (Wasner et al. 2004). Die epikutane Applikation von Menthol an gesunden Freiwilligen führte zu einer C-Faser-Sensibilisierung, die eine das Experiment überdauernde stabile Kälteallodynie zur Folge hatte. Diese aktivierte folgende Regionen signifikant: bilateral den somatosensorischen Kortex S1, die vordere Insel, den Gyrus occipitalis fusiformis, den Lobus temporalis sup., den kontralateralen Lobus parietalis inf., den primär motorischen Kortex (M1), das supplementär motorische Areal (SMA), das ipsilaterale Pallidum sowie den Kortex frontalis superior. Der Vergleich des zerebralen Aktivierungsmusters unter physiologischem Kälteschmerz, der eine gegenüber der Kälteallodynie nicht signifikant unterschiedliche Kälte- und Schmerzintensität sowie Schmerzqualität zeigte, mit dem kortikalen Aktivierungsmuster bei Kälteallodynie zeigte keine signifikanten Unterschiede. Der physiologische Kälteschmerz führte jedoch zu einer Aktivierung der aus Vorarbeiten bereits bekannten „Schmerzmatrix“.

Es führt uns zu dem Schluss, dass experimentelle Menthol-induzierte Kälteallodynie im gleichen zerebralen Netzwerk verarbeitet wird wie physiologischer Kälteschmerz, und nicht, wie z.B. die experimentelle Capsaicin-induzierte Hitzeallodynie, ein eigenes kortikales Aktivierungsmuster zeigt.

Es wurden bereits mehrere bildgebende Studien zur Darstellung von Repräsentationsarealen von Hitze- und Kälte-Schmerz und einer experimentell induzierte Hitzeallodynie durchgeführt. Einige fMRT und PET Arbeiten wiesen das primär sensorische Areal (S1), das sekundär sensorische Areal (S2), den Thalamus,

die Insel, den anterioren cingulären Kortex (ACC) und den präfrontalen Kortex als maßgeblich in die Verarbeitung von Kälteschmerz unter physiologischen Bedingungen beteiligt, aus (Casey et al. 1996; Craig et al. 1996; Davis 1998; Kwan et al. 2000; Tracey et al. 2000; Fulbright et al. 2001; Petrovic et al. 2002). Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse hinsichtlich zusätzlicher Aktivierungsareale, die zwischen den einzelnen Studien variierten (Apkarian et al. 2005).

In einigen Studien mit funktioneller Bildgebung wurde ein anderes C-Faser sensibilisierendes Mittel benutzt. Es wurde Capsaicin epikutan zur Auslösung von Hyperalgesie und Allodynie verwendet. Die topische Anwendung von Capsaicin führt zu einem brennenden Spontanschmerz sowie zu evozierten Schmerzen, wie mechanischer und thermischer (Hitze)-Allodynie. Iadarola et al. zeigte mittels PET, dass die Spontanschmerzen mit Aktivierung im Cerebellum bilateral, im Putamen bzw. Globus pallidus, dem ACC, der Insel, des kontralateralen S1, des sekundär sensorischen Areal S2, des Thalamus, des ipsilateralen periaquäduktalen Grau (PAG), des supplementären motorischen Areals und des Precuneus einhergehen (Iadarola et al. 1998). Lorenz et al. wies die Aktivierung beidseitig im präfrontalen Kortex, im kontralateralen ACC, in den Nuclei caudati bzw. lenticulares sowie im ipsilateralen Thalamus, der Insula ant. und dem frontalen Kortex unter Capsaicin-induzierter Sensibilisierung nach (Lorenz et al. 2002). Die Studie, mittels PET durchgeführt, zeigte eine spezifische Verschiebung der Aktivierungen unter Capsaicin-induzierter Hitzeallodynie. Hitzeallodynie, verursacht durch C-Faser Sensibilisierung bei Aktivierung von TRPV1-Rezeptoren, verschiebt die Aktivierung vom lateralen zum medialen Thalamus, ventral im Nucleus lentiformis, nach dorsal im ACC zusammen mit einer Erhöhung der Aktivität im ipsilateralen Thalamus, der kontralateralen Insel dem frontalen Kortex, dem kontralateralen ACC, der Caudatus Region und in präfrontalen Kortexarealen sowie dem kontralateralen Putamen.

Im damaligen Vergleich von Hitzeschmerz und Hitzeallodynie zeigte sich gesteigerte Aktivität im medialen Thalamus, beidseitig in der Insula ant., beidseitig orbital bzw. frontal und kontralateral dorsolateral präfrontal. Zusammenfassend zeigten sich

Unterschiede: Capsaicin-induzierte Hitzeallodynie kann hinsichtlich seiner zerebralen Repräsentation vom physiologischen Hitzeschmerz unterschieden werden.

Unter der Hypothese der C-Faser-Sensibilisierung als Ursache der Menthol-induzierten Kälteallodynie, als auch durch die Ergebnisse vorangegangener bildgebender Studien über thermischen Schmerz (Hitze- und Kälteschmerz) erwarten wir die Beteiligung folgender Areale bei Menthol-induzierter Kälteallodynie: S1, S2, Insel, frontaler Kortex, Thalamus und ACC. Studien zur Darstellung von Kälteallodynie waren bisher jedoch nicht durchgeführt worden.

Tatsächlich zeigten sich unter Menthol-induzierter Kälteallodynie Aktivierungen, die auch unter physiologischem Kälteschmerz nachweisbar sind.

Im Gegensatz zur durch das die C-Fasern sensibilisierende Mittel Capsaicin experimentell ausgelösten Hitzeallodynie, wurde für die experimentell Menthol-induzierte Kälteallodynie keine eigene zentrale Matrix im Vergleich mit physiologischem Kälteschmerz gefunden. Dies lässt folgende Aussagen zu:

- a) Die thermischen Allodynien werden zentral unterschiedlich verarbeitet.
- b) Das hier untersuchte experimentelle Kälte-Allodynie-Modell einer pathophysiologischen peripheren Sensibilisierung hat zentral keine andere Verarbeitung als physiologischer Kälteschmerz.

Dieser Unterschied zwischen experimenteller Hitze- und Kälteallodynie mag sowohl durch pathophysiologische als auch durch technische Unterschiede zu erklären sein.

#### **4.2 Methodische Unterschiede zwischen Kälteschmerz und experimentell induzierter Kälteallodynie**

Obwohl die mittlere Schmerzintensität der applizierten thermischen Stimuli viel höher war, bis zu 3,5 NAS, als die Schmerzintensitäten in der Studie von Lorenz , fanden

wir keine statistisch relevante Aktivierung zentraler Strukturen spezifisch für Kälteallodynie. Eine zu niedrige Stimulation der schmerzleitenden Systeme ist daher als Erklärung unwahrscheinlich. Darüberhinaus haben wir wiederholt angesetzte Reize über einen längeren Zeitraum, die kurz- und langfristigen Effekte der Allodynie einschließend benutzt um mehr Kontrastschärfe zu erlangen.

Bekannt ist, dass die epikutane Capsaicinapplikation zu einer Hautsensibilisierung führt, die von Spontanschmerz begleitet wird. Anders ist dieses bei Menthol, das in unserer Studie unter der fMRT Aufzeichnung keinen Spontanschmerz hervorrief. Die Probanden könnten daher in unserer Studie verschiedene Schmerzintensitäten antizipiert haben, welches zu einer abweichenden, geringeren Aktivierung der Insel, bzw. des ACC geführt haben könnte.

Außerdem sind Hitze- und Kälteschmerz von unterschiedlicher affektiver Qualität und mögen daher unterschiedlich verarbeitet werden. Diese Annahme ist plausibel, da die Wahrnehmung von Hitze aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit von Gewebeschädigung eher im Schmerzsystem „verankert“ zu sein scheint, als die Kälteschmerzempfindung. Die Erarbeitung von Temperaturschmerzschwellen bei gesunden Probanden ergab mit einer 1,96SD eine Abweichung von +/- 4,2°C für Hitzeschmerzschwellen, für Kälteschmerzschwellen jedoch von +/- 10,3°C. Kälteschmerz kann also in einem breiteren Bereich als schmerzhaft oder nicht-schmerzhaft empfunden werden. Aus dem Angelsächsischen übernommen nennt man diesen Bereich „twofold“ Bereich. Dies impliziert, dass Kälteschmerz eher diffus empfunden, und weniger als potenziell schädigender Reiz verarbeitet wird. So gesehen scheint die spezifische Beteiligung des medialen Schmerzverarbeitungssystems durch Capsaicin-induzierte Allodynie, aber nicht durch Menthol-induzierte Kälteallodynie erklärbar.

Unterstützt wird dies durch folgende Beobachtung: Capsaicin-induzierte Hitzeallodynie führte zu einem signifikant stärkeren Anstieg im Gefühl der Unannehmlichkeit, nachgewiesen durch die Punktzahl im McGill-Pain-Questionnaire

(MPQ), während Kälteallodynie in der vorgelegten Studie zu keiner Veränderung der affektiven Komponente im Vergleich zum physiologischen Kälteschmerz führte.

### **4.3 Die Schmerzmatrix**

Unsere Arbeit zielte darauf ab Kälteallodynie-spezifische zerebrale Aktivierungsmuster zu bestimmen. Das Stimulations-Temperaturparadigma war maßgeschneidert, um bestmöglich diskriminative Ergebnisse zu erhalten. Die zentrale Aktivierung, hervorgerufen durch die Temperatursprunglinie („Baseline“) wurde nicht in die Auswertung miteinbezogen (vergl. Kapitel „Methoden“). Die Bestimmung von physiologischen Kälteempfindungs- und Kälteschmerz-abhängigen Aktivierungsmustern, anders als bei einigen anderen Studien mit funktioneller Bildgebung, war daher methodisch in dieser Arbeit nicht spezifisch darstellbar.

Um jedoch die generellen Aktivierungsmuster innerhalb unseres Studiendesigns zu erhalten, verglichen wir physiologischen Kälteschmerz mit nicht schmerzhaften Kältereizen. Als Ergebnis erhielten wir trotzdem die schon bekannte „Schmerzmatrix“, bestehend aus der vorderen und hinteren Insel, des ACC, der SMA, den Basalganglien sowie frontalen, temporalen und parietalen Neuronenverbänden. Damit wird unser Studiendesign und die verwendete Methodik durch diese Resultate bestätigt (s. 4.1). Diese schon bekannte physiologische zentrale Kälteschmerzrepräsentation, d.h. spezifische Kälteschmerzaktivierung, benutzten wir als geeigneten Kontrast zum Vergleich mit Kälteallodynie assoziierter Aktivierung für unsere statistische Analyse unserer Arbeit.

### **4.4 Funktion einzelner kortikaler Areale bei Kälteschmerz und Allodynie**

#### **4.4.1 S1 – primär somatosensorischer Kortex**

Menthol-induzierte Kälteallodynie aktivierte beidseits S1 während physiologischer Kälteschmerz dies in unserer Studie nicht tat. Thermische und nozizeptive Stimuli werden über den spinothalamischen Weg geleitet und aktivieren dann S1 als das Gebiet der primären Repräsentation der sensorischen Bestandteile der Temperaturempfindung und des thermisch ausgelösten Schmerzes (Peyron et al. 2000; Apkarian et al. 2005).

Die S1-Aktivierung korreliert zwar nicht direkt mit der Temperaturintensität, allerdings steigt die Aktivität mit den subjektiv empfundenen Größenordnungen von nicht schmerzhaften und schmerzhaften Reizintensitäten und steht in Beziehung mit der Schmerzbewertung (Oshiro et al. 1998). Das primär sensorische Areal wird in Schmerzstudien im Allgemeinen bilateral aktiviert, eine beidseitige Repräsentation von afferenten Impulsen darstellend (Peyron et al. 2000; Apkarian et al. 2005). Insoweit stimmen unsere Resultate im Hinblick auf die Kälteallodynie mit denen vorangegangener Arbeiten überein. Hinsichtlich der Diskrepanz der Ergebnisse beim physiologischen Kälteschmerz besteht ein methodischer Unterschied zwischen diesen und unserer Studie. Die meisten früheren Studien verglichen Kaltempfindung bzw. Kälteschmerz mit Stimuli in Ruhe mit indifferenter Temperaturempfindung. Wir subtrahierten jedoch aus methodischen Gründen (s.o.; nicht primäres Studienziel) Aktivierungsmuster gewöhnlicher Kaltempfindung von Aktivierungsmustern physiologischen Kälteschmerzes. Die Subtraktion der Information „Kälte“ von der Information „Kälteschmerz“ scheint daher zu einer fehlenden Aktivierung des S1 geführt zu haben. Folglich kann man davon ausgehen, dass die Aktivierung von S1 zumindest größtenteils in dieser Studie schmerzunabhängig ist. Die Ergebnisse lassen sich also durch eine ähnliche Aktivierung unter beiden Bedingungen erklären. Also findet man in S1 womöglich eine Aktivierung, das Kältegefühl, nicht den Schmerz Aspekt beschreibend, sodass es zu einem statistisch nicht signifikanten Unterschied der Aktivierung unter beiden Bedingungen kommt.

#### **4.4.2 S2 – sekundär somatosensorischer Kortex und Lobus parietalis inferior (IPL)**

Weder physiologischer Kälteschmerz, noch Kälteallodynie aktivierten S2. Dies war unerwartet, da verschiedene bildgebende Studien über thermischen Schmerz einen gestiegenen regionalen Blutfluss in S2 darstellen (Craig et al. 1996; Davis et al. 1998; Fulbright et al. 2001). Eine Aktivierung des IPL konnte in beiden Bedingungen jedoch gezeigt werden. Eine bereits in anderen Studien beschriebene Ausweitung kortikaler Aktivierung im Bereich S1 und IPL ist bekannt (Hsieh et al. 1995). Zudem sind S2 und IPL anatomisch zusammenhängende Areale. Mehr noch, bilaterale Aktivierung des IPL mit und ohne gleichzeitiger S2 Aktivität wurde in PET-Studien dokumentiert. Beide, der S2 als auch der verknüpfte IPL werden gemeinhin durch nozizeptive Reize aktiviert und werden als zumindest teilweise den Empfindungen, im besonderen der Schmerzempfindung unterliegend, zugeordnet (Bushnell et al. 1999; Coghill et al. 1999; Chen et al. 2002).

#### **4.4.3 Insel**

Die vordere Insel empfängt ihre nozizeptive Information vom Thalamus, der den nozizeptiven Input wiederum vom Hinterhorn des Rückenmarks bekommt. Die Insel spielt eine Rolle bei der Vermittlung der affektiven und kognitiven Komponente des Schmerzes. Bekanntermaßen ist die kontralaterale vordere Insel funktionell spezialisiert (Lorenz et al. 2002). Craig et al. dokumentierten Aktivität der vorderen Insel bei thermosensorischer Bewertung durch den Probanden, die mit signalisierter Antizipation von Hitzeschmerz und tonisch evoziertem Hitzeschmerz übereinstimmte (Derbyshire und Jones 1998; Ploghaus et al. 1999; Craig et al. 2000). Craig et al. wies ebenfalls eine Relation der ipsilateralen Insula anterior mit der Reizintensität nach. Die ipsilaterale Insula anterior ist an intern generierten Emotionen wie Traurigkeit, antizipatorische Angst, Panik und Abscheu beteiligt (Reiman 1997; Mayberg et al. 1999; Stoleru et al. 1999). Es wird angenommen, dass die nicht dominante Insel „ein integraler Bestandteil im Erstellen des Abbildes des eigenen

körperlichen Zustandes ist, welcher den Basisemotionen unterliegt“ (Craig et al. 2000). Schreckenberger nahm an, dass die Insel bilateral als die maßgebliche Struktur an der Verarbeitung der unangenehmen Empfindungen bei tonischem Schmerz beteiligt sei. Dies bestätigend aktivierten sowohl Kälteallodynie als auch physiologischer Kälteschmerz die vordere Insel bilateral. Es wird anscheinend der schädigende Stimulus der Kälteallodynie und des Kälteschmerzes hinsichtlich seiner innerlichen und äußerlichen Aspekte innerhalb der Insula bewertet (Craig et al. 2000).

#### **4.4.4 Motorisches System (primär motorischer Kortex M1, Basalganglien, supplementär motorisches Areal SMA)**

Die Aktivierung des Motorkortex und der Basalganglien wurde bereits in mehreren bildgebenden Schmerzstudien dokumentiert (Hsieh et al. 1995; Gelnar et al. 1999). Die Aktivität korreliert hierbei mit der Schmerzintensität. Unter der Hypothese, dass prä- und postzentrale Areale funktionell miteinander verbunden sind, ist dies möglicherweise erklärt (Penfield 1954). Die Basalganglienaktivierung legt nahe, dass hierdurch eine mögliche motorische Antwort auf den Schmerzreiz oder die Muskelspannung prozessiert wird. Es konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass wenn ein intensiver Schmerzreiz den Probanden dazu zwang die Extremität, an der der Stimulus appliziert wurde, zurückzuziehen, obwohl er angewiesen wurde während des Stimulationsparadigmas stillzuhalten, eine Aktivierung des S1 bzw. M1 nachweisbar war. Hinzu kommt, dass die Basalganglien anatomisch mit dem nozizeptiven System verbunden sind, wobei die Interaktion dieser Systeme bisher nur unvollständig verstanden wurde (Chudler und Dong 1995). Bei chronischen Schmerzpatienten konnte jedoch eine direkte Beeinflussung des Schmerzes auf motorische Zentren nachgewiesen werden (Davis et al. 1998).

Dennoch könnte diese Aktivierung auch eine andere schmerzverarbeitungsbezogene Bedeutung haben. Kwan et al. meinte, Kälteschmerzstimuli seien die stärksten Reize um die kontralaterale SMA zu aktivieren (Kwan et al. 2000). Die SMA, so wurde

gezeigt, wird durch sich überlappenden Schmerz und motorische Aufgaben aktiviert. Diese Aktivierung des SMA ist analog zu Ergebnissen, die in PET-Studien mit schmerzhaften thermischen Reizen gefunden wurden (Coghill et al. 1994; Casey et al. 1996; Derbyshire et al. 1997). Eine solche Aktivierung, so meint man, reflektiert die Integration des noxischen Stimulus in das motorische System, um eine adäquate Antwort auf Schmerz zu generieren (Devinsky et al. 1995).

#### **4.4.5 Frontaler Kortex**

Die Verarbeitung von Schmerz wird vom frontalen Kortex moduliert. Die verschiedenen Aspekte des Schmerzes, die diskriminativen, affektiv-motivationalen und kognitiven Komponenten werden durch interaktive Frontalhirnmechanismen vermittelt (Casey 1999). Angenommen wird, dass die Frontallappen die Schmerzverarbeitung koordinieren und in zielgerichtetes Verhalten übersetzen. Umfangreiches Studienmaterial zeigt, dass frontale Hirnzentren beteiligt sind das Kurzzeitgedächtnis auszubilden, dann Reaktionsschemata auf äußere Reize zu entwerfen und den umgebenden Raum dabei zu erfassen (Bunge et al. 2001; Sakai et al. 2002). Experimentelle Tierstudien haben gezeigt, dass mediofrontale und orbitofrontale Hirnläsionen zu herabgesetztem Schmerzverhalten führte (Pastoriza et al. 1996). Einige dieser Abschnitte, besonders der präfrontale Kortex (PFC), werden dem endogenen inhibitorischen Schmerzsystem zugeordnet (Hardy und Haigler 1985; Lorenz et al. 2003). In zahlreichen bildgebenden Studien wurde Frontalhirnaktivität in Schmerzexperimenten am gesunden Menschen nachgewiesen. Ebenso wurde Frontalhirnaktivität an Probanden, die an neuropathischen Schmerzen leiden, nachgewiesen. 2002 entdeckte Lorenz eine Verschiebung in Richtung des medialen Schmerzsystems als charakteristisch für Capsaicin-induzierte Hitzeallodynie (Lorenz et al. 2002). Maihöfner wies eine Korrelation des MFC mit den Missempfindungen bei Hitzeallodynie nach (Maihofner et al. 2005). Auch der SFC ist Teil dieser multifunktionellen Gehirnregion und enthält bekannterweise Teile des supplementären Motorkortex, welcher in Bezug zur Entwicklung schmerzgeleiteter

motorischer Reaktionsschemata steht. Weiterhin ist Frontallappenaktivität eng mit kognitiven- und Aufmerksamkeitsprozessen verbunden (Casey 1999; Coghill et al. 1999). Präfrontale Kortizes sind während der Erwartung eines Schmerzreizes und durch Interaktion mit Ängstlichkeit, Placeboeffekten, sowie bei kognitiven Aufgaben aktiviert (Ploghaus et al. 1999; Petrovic et al. 2002). Unsere Ergebnisse bestätigen die Bedeutung des frontalen Netzwerkes durch Nachweis von Aktivierung der SFC bei Kälteallodynie, sowie der SFC und der MFC bei physiologischem Kälteschmerz.

#### **4.4.6 Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)**

Bekanntermaßen verarbeitet das ACC Informationen zu Schmerz, Emotion sowie zu kognitiven und motorischen Aufgaben (Devinsky et al. 1995; Vogt 2005). Man kann den ACC funktionell einteilen: Das aACC (anteriores ACC), zuständig für Aufmerksamkeits- bzw. affektiv-motivationale Aufgaben, das pACC für Schmerz und Motorik bezogene Aufgaben.

Das aACC zeigt beim Abkühlen der Haut und bei der Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf applizierte Stimuli eine Aktivierung, das pACC ist hierbei in sensorisch-integrative Prozesse des Schmerzes einbezogen sein. In unserer Studie zeigt das ACC Aktivität bei physiologischem Kälteschmerz, aber nicht bei Kälteallodynie. Interessanterweise zeigte sich jedoch bei Kälteallodynie eine Ausweitung der Aktivierung in der kontralateralen SMA. Kwan et al. (2000) untersuchten die Aktivierung des ACC und des umgebenden medialen Walles, evoziert durch potenziell schädigende Hitze- und Kältereize mittels fMRT (Kwan et al. 2000). Sämtliche Aufgabenstellungen, ob schmerzhaft oder nicht, sogar rein motorische Aufgaben riefen cinguläre Aktivierung hervor. Kaltempfindung und Kälteschmerz führten zu vergleichbarer Aktivierung des aACC und des posterioren cingulären Kortex. Räumliche Analysen ergaben eine komplette Überlappung thermischer und schmerzbezogener Aktivierung. Die statistische Analyse zeigte hierbei keinen Unterschied in der Zahl der aktivierten ACC-Pixel. Dessen bewusst kann man sich eine Differenz der ACC Aktivierung, zu keinem statistisch

signifikanten Unterschied zwischen harmloser Kälte und Kälteallodynie führend, nun erklären. Hinzukommend mag eine mangelnde Erregung in unserer Studie das Resultat individueller variierender Schmerzverarbeitung der einzelnen Probanden sein.

Also können die unterschiedlichen Resultate durch mitbestimmende Faktoren bei der Bildgebung von Schmerz verursacht sein. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass physiologischer Kälteschmerz nur zu einer kleinen ACC–Aktivierung führte. Auch zeigte sich in der Substraktionsanalyse von Kälteallodynie und Kälteschmerz keine Deaktivierung des ACC.

#### **4.4.7 PAG – periaquäduktales Grau**

Der Hirnstamm moduliert kortikale und spinale Vorgänge (Fields 1999; Parvizi und Damasio 2001). Das periaquäduktale Grau (PAG) reagiert direkt auf Noxen, erhöht die Aktivität im autonomen Nervensystem und leitet eine nicht–opioide Analgesie ein um den Organismus handlungsfähig zu erhalten. Eine fMRT-Studie beobachtete steigende Aktivität des PAG während tonischer Schmerzstimulation (Becerra et al. 2001). Petrovic zeigte sogar, dass einige Regionen des Hirnstammes, das PAG einschließend, signifikant an der Kodierung der frühen bzw. späten Phasen des tonischen Schmerzes beteiligt sind (Petrovic et al. 2004). Daher ist die von uns beobachtete Aktivierung des PAG mit vorangegangenen Studienergebnissen übereinstimmend.

## 5. Zusammenfassung

Kälteallodynie, d.h. physiologischerweise nicht schmerzhaft Kaltreize, die als schmerzhaft empfunden werden, ist ein häufiges Symptom neuropathischer Schmerzsyndrome. Die zerebrale Repräsentation von physiologischem Kälteschmerz ist durch Darstellung mittels funktioneller Bildgebung bekannt. Indes ist die zerebrale Repräsentation experimentell induzierter Kälteallodynie bisher nicht untersucht worden.

Eine Kälteallodynie kann durch eine epikutane Applikation von Menthol über eine Sensibilisierung von peripheren kältesensiblen C-Nozizeptoren experimentell induziert werden.

Ziel dieser Studie war es, die spezifischen zerebralen Aktivierungsmuster experimenteller Menthol-induzierter Kälteallodynie und physiologischem Kälteschmerzes mittels funktioneller Magnetresonanztomographie zu untersuchen.

Zwölf gesunde, rechtshändige Probanden wurden randomisiert, einfach-verblindet und im „cross-over“-Design unter Applikation von physiologischem Kälteschmerz und schmerzhaften Stimuli nach Induktion einer Kälteallodynie mittels funktioneller Kernspintomographie untersucht.

Die kortikalen Aktivierungsmuster der verschiedenen Stimuli wurden mittels funktioneller Kernspintomographie im „block-design“ dargestellt und statistisch miteinander verglichen. Zusätzlich wurde deren Schmerzqualität und Schmerzintensität bestimmt.

Die funktionelle Kernspintomographie zeigte unter Kälteallodynie eine signifikante, beidseitige Aktivierung des somatosensorischen Kortex S1, der vorderen Insel, des occipitalen Gyrus fusiformis, des temporalen Lobus superior sowie des kontralateralen parietalen Lobus inferior, primär motorischen Kortex M1, supplementär motorischen Areals und des ipsilateralen Pallidums und frontalen superioren Kortex.

Der Vergleich mit dem Aktivierungsmuster physiologischen Kälteschmerzes, der sich in Schmerzintensität und –qualität von der Kälteallodynie nicht signifikant unterschied, zeigte keine statistisch signifikant unterschiedliche zerebrale Aktivierung.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich die kortikale Repräsentation physiologischen Kälteschmerzes und die der experimentellen Menthol-induzierten Kälteallodynie nicht unterscheiden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., Zubieta, K. (2005): Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9, 463-484
- Baron, R. (2006): Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*, 2, 95-106
- Becerra, L., Breiter, H. C., Wise, R., Gonzalez, R. G., Borsook, D. (2001): Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron*, 32, 927-46
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H., Gabrieli, J. D. (2001): Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain*, 124, 2074-2086
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J. I., Carrier, B. (1999): Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 7705-7709
- Casey, K. L. (1999): Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 7668-7674
- Casey, K. L., Minoshima, S., Morrow, T. J., Koeppe, R. A. (1996): Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol*, 76, 571-581
- Chen, J. I., Ha, B., Bushnell, M. C., Pike, B., Duncan, G. H. (2002): Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI. *J Neurophysiol*, 88, 464-474
- Chudler, E. H., Dong, W. K. (1995): The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, 60, 3-38
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog J. M., Iadarola, M. J. (1999): Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol*, 82, 1934-1943

- Coghill, R. C., Talbot, J. D., Evans, A. C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M. C., Duncan, G. H. (1994): Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci*, 14, 4095-4108
- Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E. M. (2000): Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci*, 3, 184-190
- Craig, A. D., Reiman, E. M., Evans, A., Bushnell, M. C. (1996): Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384, 258-260
- Davis, K. D. (1998): Cold-induced pain and prickle in the glabrous and hairy skin. *Pain*, 75, 47-57
- Davis, K. D., Kwan, C. L., Crawley, A. P., Mikulis, D. J. (1998): Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol*, 80, 1533-1546
- Derbyshire, S., Jones, W. A. K. (1998): Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain*, 76, 127-135
- Derbyshire, S., Jones, W. A. K., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., Firestone, L. L. (1997): Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73, 431-445
- Devinsky, O., Morrell, M. J., Vogt, B. A. (1995): Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118, 279-306
- Fields, H. L. (1999): Pain: an unpleasant topic. *Pain*, Suppl 6, S61-69
- Fulbright, R. K., Troche, C. J., Skudlarski, P., Gore, J. C., Wexler, B. E. (2001): Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain. *AJR Am J Roentgenol*, 177, 1205-1210
- Gelnar, P. A., Krauss, B. R., Sheehe, P. R., Szeverenyi, N. M., Apkarian, A. V. (1999): A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage*, 10, 460-482
- Hardy, S. G., Haigler, H. J. (1985): Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route for pain modulation. *Brain Res*, 339, 285-293

- Hatem, S., Attal, N., Willer, J. C., Bouhassira, D. (2006): Psychophysical study of the effects of topical application of menthol in healthy volunteers. *Pain*, 122, 190-6
- Hensel, H.Y. Zotterman (1951): The effect of menthol on the thermoreceptors. *Acta Physiol Scand*, 24, 27-34
- Hsieh, J. C., Belfrage, M., Stone-Elander, S., Hansson, P., Ingvar, M. (1995): Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain*, 63, 225-236
- Iadarola, M. J., Berman, K. F., Zeffiro, T. A., Byas-Smith, M. G., Gracely, R. H., Max, M. B., Bennett, G. J. (1998): Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain*, 121 ( Pt 5), 931-947
- Kwan, C. L., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., Davis, K. D. (2000): An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain*, 85, 359-374
- Lorenz, J., Cross, D., Minoshima, S., Morrow, T., Paulson, P., Casey, K. (2002): A unique representation of heat allodynia in the human brain. *Neuron*, 35, 383-393
- Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K. L. (2003): Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126, 1079-1091
- Maihofner, C., Forster, C., Birklein, F., Neundorfer, B., Handwerker, H. O. (2005): Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain*, 114, 93-103
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., Lancaster, J. L., Fox, P. T. (1999): Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156, 675-682
- McKemy, D. D., Neuhausser, W. M., Julius, D. (2002): Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 416, 52-58

- Oshiro, Y., Fujita, N., Tanaka, H., Hirabuki, N., Nakamura, H., Yoshiya, H. (1998): Functional mapping of pain-related activation with echo-planar MRI: significance of the SII-insular region. *Neuroreport*, 9, 2285-2289
- Parvizi, J.A. Damasio (2001): Consciousness and the brainstem. *Cognition*, 79, 135-160
- Pastoriza, L. N., Morrow, T. J., Casey, K. L. (1996): Medial frontal cortex lesions selectively attenuate the hot plate response: possible nocifensive apraxia in the rat. *Pain*, 64, 11-17
- Penfield, W. (1954): Mechanisms of voluntary movement. *Brain*, 77, 1-17
- Petrovic, P., Petersson, K. M., Hansson, P., Ingvar, M. (2002): A regression analysis study of the primary somatosensory cortex during pain. *Neuroimage*, 16, 1142-1150
- Petrovic, P., Petersson, K. M., Hansson, P., Ingvar, M. (2004): Brainstem involvement in the initial response to pain. *Neuroimage*, 22, 995-1005
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. (2000): Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*, 30, 263-288
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M., Rawlins, J. N. (1999): Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 284, 1979-1981
- Reiman, E. M. (1997): The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *J Clin Psychiatry*, 58 Suppl 16, 4-12
- Sakai, K., Ramnani, N., Passingham, R. E. (2002): Learning of sequences of finger movements and timing: frontal lobe and action-oriented representation. *J Neurophysiol*, 88, 2035-2046
- Sewards, T. V., Sewards, M. A. (2002): The medial pain system: neural representations of the motivational aspect of pain. *Brain Res Bull*, 59, 163-180
- Stoleru, S., Gregoire, M. C., Gerard, D., Decety, J., Lafarge, E., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., Vernet-Maury, E., Rada, H., Collet, C., Mazoyer, B., Forest, M.

- G., Magnin, F., Spira, A., Comar, D. (1999): Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav*, 28, 1-21
- Tracey, I., Becerra, L., Chang, I., Breiter, H., Jenkins, L., Borsook, D., Gonzalez, R. G (2000): Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 288, 159-162
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., Jones, A. K. (1999): The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105-111
- Vogt, B. A. (2005): Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci*, 6, 533-544
- Wahren, L. K., Torebjork, E., Jorum, E. (1989): Central suppression of cold-induced C fibre pain by myelinated fibre input. *Pain*, 38, 313-319
- Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A., R. Baron (2004): Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*, 127, 1159-1171
- Yarnitsky, D. J., Ochoa, L. (1990): Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain*, 113 ( Pt 4), 893-902

## 7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. Baron, dem stellvertretenden Direktor der Klinik für Neurologie und Leiter der Sektion Neurologische Schmerzforschung und –therapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Überlassung des Themas zur Dissertation und seine Betreuung bei der Durchführung sowie Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl, dem Direktor der Klinik für Neurologie, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation an der Klinik für Neurologie und Herrn Prof. Dr. med. M. B. Mehdorn, dem Direktor der Klinik für Neurochirurgie, und Herrn Prof. Dr. med. O. Jansen, Direktor des Instituts für Neuroradiologie, für die Möglichkeit der Nutzung des MRT.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. A. Binder und Herrn R. Maag für ihre Betreuung danken und Herrn Dipl. Physiker S. Wolf für die Assistenz am MRT. Gedankt sei auch den teilnehmenden Probanden, ohne die die Experimente nicht durchführbar gewesen wären.

Ganz besonders bin ich meiner Mutter Frau Dr. med. Monika Steinhoff, meiner Familie und meinen Freunden zu Dank verpflichtet, die mich immer unterstützt haben.

## 8. Lebenslauf

Am 09.04.1980 wurde ich, Alexander Steinhoff, als 1. Kind von Herrn Dr. med. Andreas Steinhoff und Frau Dr. med. Monika Steinhoff, geb. Saeland, in Berlin geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule Löwenstrasse in Hamburg von August 1986 bis Juli 1990, besuchte ich das Wilhelm-Gymnasium in Hamburg von August 1990 bis Juli 1996.

Von September 1996 bis Juli 1997 besuchte ich das Ardingly College in England, um danach von August 1997 bis Juli 1998 das Gymnasium Othmarschen in Hamburg zu besuchen.

Von August 1998 bis zum Erhalt der Allgemeinen Hochschulreife im Juli 2001 besuchte ich das Collegium Johanneum in Ostbevern.

Von September 2001 bis Juli 2002 leistete ich meinen Zivildienst im Alexianer-Krankenhaus in Münster.

Das Studium der Humanmedizin begann ich zum Wintersemester 2002 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Nach meiner ärztlichen Vorprüfung zum Wintersemester 2004 werde ich voraussichtlich im November 2008 das Studium der Humanmedizin erfolgreich abschliessen.