

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Norbert Hosten)  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald



**Koordinaten-basierte Meta-Analyse des experimentell induzierten und  
chronisch persistenten neuropathischen Schmerzes**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2011

vorgelegt von:

Ulrike Friebe

geb. am: 03.01.1986

in: Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Lotze

(2. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Walter (Rostock))

3. Gutachter: Prof. Dr. Ch. Braun (Tübingen)

Prüfungsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. med. N. Hosten

Mitglieder: Prof. Dr. med. M. Lotze, Prof. Dr. med. dent. B. Kordaß

Ort, Raum: Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, Demonstrationsraum

Zimmer F 0.23, Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie

Tag der Disputation: 03.02.2014

*Für meinen Großvater*  
*- Dr. Klaus Friebe -*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	6
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	6
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	7
<b>Zusammenfassung</b> .....	8
<b>Abstract</b> .....	9
<b>1. Einleitung</b> .....	10
<b>2. Material und Methoden</b> .....	14
2.1 Meta-Analyse-Algorithmus: ALE .....	14
2.2 Suchkriterien .....	16
2.3 Eingeschlossene Studien.....	17
2.4 Analyse .....	20
<b>3. Ergebnisse</b> .....	21
3.1 Cluster der Aktivierungen unter der Bedingung „Experimentell induzierter Schmerz“ .....	21
3.2 Cluster der Aktivierungen unter der Bedingung „Chronisch neuropathischer Schmerz“ .....	21
3.3 „Experimentell induzierter Schmerz“: Unterscheidung zwischen thermisch und nicht-thermisch.....	26
<b>4. Diskussion</b> .....	31
4.1 Der cinguläre Kortex .....	32
4.2 Das supplementär motorische Areal .....	33
4.3 Die Insel.....	34
4.4 Der sekundär somatosensorische Kortex .....	35
4.5 Der primär somatosensorische Kortex.....	36
4.6 Inferior frontale und präfrontale Gebiete .....	37
4.7 Unterschiedliche Beteiligung des absteigenden und aufsteigenden Schmerzsystems.....	38
4.8 Grenzen der Studie/ Methodenkritik.....	39
4.9 Schlussfolgerung .....	42
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	43

<b>Anhang</b> .....	53
Tabellen .....	53
Publikation .....	58
<b>Danksagung</b> .....	74

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Konjunktions- und Kontrastanalyse des experimentell induzierten Schmerzes.....	23
Abbildung 2: Konjunktions- und Kontrastanalyse des thermischen und nicht-thermischen Schmerzes.....	27

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 A: Haupteffekt: Experimentell induzierter Schmerz ( $p < 0,001$ ).....	51
Tabelle 1 B : Haupteffekt: Neuropathischer Schmerz ( $p < 0,001$ ).....	52
Tabelle 1 C: Konjunktion: Experimentell induzierter und neuropathischer Schmerz ( $p < 0,05$ korrigiert, Foci > 10 Voxel).....	23
Tabelle 1 D: Kontrast: Experimentell induzierter minus neuropathischer Schmerz ( $p < 0,05$ korrigiert, Foci > 10 Voxel).....	24
Tabelle 1 E: Kontrast: Neuropathischer minus experimentell induzierter Schmerz ( $p < 0,05$ korrigiert, Foci > 10 Voxel).....	24
Tabelle 2A: Haupteffekt: Experimentell thermische Schmerzbedingung ( $p < 0,001$ ).....	53
Tabelle 2B: Haupteffekt: Experimentell nicht-thermische Bedingung ( $p < 0,001$ ).....	54
Tabelle 2C: Konjunktion: Nicht-thermisch und thermisch ( $p < 0,05$ korrigiert, Foci > 10 Voxel).....	27
Tabelle 2D: Kontrast: Nicht-thermisch minus thermisch ( $p < 0,05$ korrigiert, Foci > 10 Voxel).....	28
Tabelle 2E: Kontrast: Thermisch minus nicht-thermisch ( $p < 0,05$ korrigiert, Foci > 10 Voxel).....	28
Supplementary Table 1 A: Eingeschlossene Studien mit der Schmerzbedingung: „Experimentell induzierter Schmerz“.....	68
Supplementary Table 1 B: Eingeschlossene Studien mit der Schmerzbedingung: „Chronisch neuropathischer Schmerz“.....	69
Supplementary Table 2: Haupteffekt: Chronisch neuropathischer Schmerz (13 Studien) ohne die Studien mit Fibromyalgie-Patienten.....	70

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriores Cingulum bzw. Anteriorer Cingulärer Kortex
aACC	anteriores ACC
dACC	dorsales ACC
pACC	perigenuales ACC
rACC	rostrales ACC
ALE	Activation Likelihood Estimation
BA	Brodman Areal
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
bzw.	beziehungsweise
CL.	Cluster
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
d. h.	das heißt
DGSS	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
etc.	et cetera
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IASP	International Association for the Study of Pain
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
lt.	laut
MCC	Mittleres Cingulum bzw. Mittlerer Cingulärer Kortex
MNI	Montreal Neurological Institute
OP	Operculum parietale
PAG	Periaquäduktales Grau
PFC	Präfrontaler Kortex
Prä-SMA	Prä-Supplementär Motorisches Areal
PG	Prostaglandin
RVM	Rostroventrale Medulla
SI	Primär Somatosensorischer Kortex
SII	Sekundär Somatosensorischer Kortex
SMA	Supplementär Motorisches Areal
SPM	Statistical Parametric Mapping

## Zusammenfassung

Experimentell induzierter und chronisch neuropathischer Schmerz aktivieren unterschiedliche Hirnareale. Diese Unterschiede der Hirnaktivierungen können hilfreich sein, um die zentralen Mechanismen, die zu chronisch neuropathischem Schmerz führen, zu verstehen. Es gibt eine Vielzahl an Studien, die sowohl die experimentellen als auch die krankhaften Schmerzbedingungen untersucht haben. Neueste Programme für eine Koordinaten-basierte Meta-Analyse sind nun verfügbar und bringen random-effect-Modelle zur Anwendung.

Auf deren Grundlage erstellten wir Meta-Analysen über veröffentlichte funktionelle Bildgebungsstudien, um die Muster der Aktivierung bei experimentell induziertem Schmerz mit denen bei neuropathischem Schmerz (einschließlich Fibromyalgie) zu vergleichen. Die experimentellen Studien unterteilten wir zusätzlich noch in die „thermische“ und die „nicht-thermische“ Bedingung, um eine Stimulus-Abhängigkeit der Repräsentation im Gehirn zu untersuchen.

Die Konjunktionsanalyse der Bedingung „experimentell induzierter“ und „chronisch neuropathischer Schmerz“ stellte Aktivierungen des sekundär somatosensorischen Kortex beidseits, des rechtsseitigen mittleren cingulären Kortex, des Lobus parietalis inferior rechts, der supplementär motorischen Areale, der rechten kaudo-anterioren Insel sowie des Thalamus beidseits dar. Der primär somatosensorische Kortex konnte nur unter der experimentellen nicht-thermischen Bedingung Aktivierungen aufweisen. Studien chronisch neuropathischer Schmerzen wiesen Aktivierungen des sekundär somatosensorischen Kortex links, des anterioren Cingulums und der rechtsseitigen kaudo-anterioren Inselregion im Kontrast zu experimentellen Schmerzstudien auf. Die Aktivierungscluster des anterioren cingulären Kortex und der kaudo-anterioren Insel stehen dabei für eine starke emotionale Beteiligung im Umstand des chronisch neuropathischen Schmerzgeschehens. Dem Leiden und subjektiven Empfinden wird somit eine zentrale Rolle beim chronisch neuropathischen Schmerz zugeschrieben.



## **Abstract**

Differences in brain activation in experimentally induced and chronic neuropathic pain conditions are useful for understanding central mechanisms leading to chronic neuropathic pain. Many mapping studies investigating both pain conditions are now available, and the latest tools for coordinate-based meta-analysis offer the possibility of random effects statistics. We performed a meta-analysis based on a literature search of published functional magnetic resonance imaging group studies to compare patterns of activity during experimentally induced and chronic neuropathic pain, for the later including four fibromyalgia studies. Stimulus-dependent activation in experimental pain was further divided into “thermal” and “non thermal” stimuli. A conjunction of “experimentally induced” and “chronic neuropathic pain” revealed activation of the bilateral secondary somatosensory cortex, right middle cingulate cortex, right inferior parietal lobe, supplementary motor area, right caudal anterior insula, and bilateral thalamus. Primary somatosensory activation was only observed during experimental non-thermal stimulation. Chronic neuropathic pain studies showed increased activation in the left secondary somatosensory cortex, anterior cingulate cortex, and right caudal anterior insula when compared to experimentally induced pain. Activation clusters in the anterior cingulate cortex and caudal anterior insula suggest a strong emotional contribution to the processing of chronic neuropathic pain.

## 1. Einleitung

Einen schmerzhaften Reiz wahrzunehmen und zu bewerten, ist lebensnotwendig für den Organismus, denn nur so kann er der Situation entfliehen, um Schaden zu vermeiden. Um zukünftig dieser schmerzauslösenden Situation auszuweichen, ist deren Abspeicherung sinnvoll. Es besteht also ein sensibles Gleichgewicht zwischen der Notwendigkeit des Schmerzes auf der einen Seite und der Vermeidung der Schädigung des Körpers auf der anderen Seite. Doch welchen Sinn erfüllt dann ein chronischer Schmerz?

Die Schmerzwahrnehmung ist vielschichtig: Sie setzt sich aus einem sensorisch-diskriminativen, einem kognitiven und einem emotionalen Aspekt zusammen. Folglich sind unterschiedliche Netzwerke an der Weiterleitung und der Repräsentation des Schmerzes beteiligt (Bingel et al. 2002). Der Weg der Schmerzwahrnehmung beginnt bei den peripheren Nozizeptoren, die ihre marklosen C- sowie dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern an Neurone im dorsalen Horn des Rückenmarkes senden, wo sie umgeschaltet werden und weiter als Tractus spinothalamicus zum Thalamus aufsteigen. Der Tractus spinothalamicus bzw. mesencephalicus beinhaltet Schmerzfasern, die zur Medulla oblongata und zum Hirnstamm ziehen (Brooks und Tracey 2005; Tracey 2005). Passieren die Fasern laterale thalamische Kerne, werden sie an den primär und sekundär somatosensorischen Kortex (SI und SII) gesandt. Mediale thalamische Kerne sind mit Faser verbunden, die weiter an das anteriore Cingulum (ACC) und den präfrontalen Kortex (PFC) geleitet werden (Kong et al. 2008). Diese anatomische Unterteilung ist sehr vereinfachend, jedoch nützlich um Strukturen zusammen zu fassen, die ähnliche Rollen bei der Schmerzempfindung übernehmen: das mediale Schmerzsystem ist eher mit affektiven, kognitiven sowie evaluativen Aufgaben assoziiert, wofür der ACC und der PFC zuständig sind. Das laterale Schmerzsystem hingegen ist mit sensorisch-diskriminativen Aufgaben verknüpft, wofür SI und SII sorgen (Brooks et al. 2002; Ingvar 1999; Porro et al. 1998; Schnitzler und Ploner 2000; Tracey 2008). Eine Zwischenstellung in dieser Systematisierung nimmt die Insel ein, da sie sowohl die Intensität und Lateralität als auch den Affekt kodiert, es kann ihr also eine integrierende Rolle zugeschrieben werden (Brooks et al. 2002). Des Weiteren

werden die Basalganglien, das Kleinhirn, die Amygdala, der Hippocampus und Regionen des temporalen sowie parietalen Kortex zur „erweiterten Schmerz-Matrix“ gezählt (Tracey 2005).

Laut der Definition der IASP (International Association for the Study of Pain) ist „Schmerz [...] ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Übersetzung lt. DGSS). Anfangs erzeugt die schmerzhafteste Sensation ein Gefühl des Unbehagens und erst sekundär kommt es als Prozess der Kognition zu einem Affekt bzw. einer emotionalen Antwort (Kong et al 2008; Tracey 2005). Demzufolge ist Schmerz immer ein subjektives Empfinden.

Neuropathischer Schmerz hingegen entsteht aufgrund einer Läsion oder Dysfunktion im peripheren oder aber zentralen Nervensystem (Baron 2006; Moisset und Bouhassira 2007). Die Nervenläsion selbst führt zu einer chronischen Stimulation, welche über einen Prostaglandin (PG) E<sub>2</sub>-vermittelten Entzündungsprozess zu einer Hypererregung peripherer Nozizeptoren führt, so dass es zu einer peripheren Sensitivierung kommt (Baron 2006; Brooks und Tracey 2005). Die kontinuierliche elektrische Reizung der Synapsen auf der Ebene des dorsalen Hornes führt zu einer Apoptose inhibitorischer Interneurone, was zu einer zentralen Sensitivierung und damit einem gesteigerten Informationsfluss ins zentrale Nervensystem führt (Baron 2006). Die Folgen dieser Prozesse sind eine verringerte Reizschwelle und eine Vergrößerung des Rezeptorfeldes, wodurch ein normalerweise nicht-schmerzhafter Reiz zukünftig Schmerzen auslösen kann (Hyperalgesie und Allodynie). Letztendlich kann also die Nervenläsion selbst eine plastische Modulierung triggern, die dann zur Entkopplung zwischen Stimulus und adäquater Antwort bei neuropathischen Schmerzen führt (Baron 2006; Brooks und Tracey 2005).

Allerdings müssen noch weitere Mechanismen zu diesem chronischen Schmerzgeschehen beitragen. Dies wird daran deutlich, dass beispielsweise auch ein Patient mit verletztem oder durchtrenntem Rückenmark an neuropathischem Schmerz leiden kann. Dafür kann offensichtlich keine periphere oder zentrale Sensitivierung verantwortlich sein. Flor (2003) vermutet ein fehlgesteuertes Schmerzgedächtnis, das wohl ohne jeglichen peripheren

Schmerzreiz aktiviert wird und zu veränderter Wahrnehmung führt - wie Hyperalgesie und Allodynie (Flor 2003). In Diskussion steht weiterhin auch eine Dysbalance des absteigenden schmerzmodulierenden Systems, wobei eine verstärkte Förderung und verminderte Hemmung nozizeptiver Afferenzen chronisch neuropathische Schmerzen fördern könnten (Bingel et al. 2007; May 2008; Porecca et al. 2002; Zambreau et al. 2005).

Es gibt eine rege Diskussion um die Frage, ob Fibromyalgie zum neuropathischen Schmerz gezählt werden sollte. Fibromyalgie wird durch generalisierte Schmerzen und typische Druckpunkte charakterisiert. Hinzu können Abgeschlagenheit, Schlafstörungen und psychischer Stress kommen (Offenbaecher und Ackenheil 2005). Da bislang allerdings keine Nervenläsion gefunden werden konnte, ergibt sich die Frage, was die Ursache für den permanenten Schmerz ist (Rowbotham 2005). Modifizierte endokrine Signalwege mit einem Einfluss auf die Schmerzweiterleitung sowie sensibilisierende Faktoren für Nozizeptoren innerhalb von Muskeln können auf peripherer Ebene gefunden werden (Crofford 2005; Martínez-Lavin et al. 2003). Auf diese Weise kommt es zur Sensitivierung und sekundärer Hyperalgesie. Auf zentraler Ebene lässt sich eine abnormale Aktivierung schmerzbezogener Areale nachweisen (Staud und Domingo 2001; Staud und Smithermann 2002; Staud et al. 2001). Martínez et al. weisen deutlich auf die „unerschöpfliche sympathische Hyperaktivität“ hin und machen diesen Einfluss für Neuropathie bei Fibromyalgie verantwortlich (Martínez-Lavin et al. 2003). Darüber hinaus konnten sie mit dem LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) charakteristische Symptome neuropathischer Schmerzen bei Fibromyalgie-Patienten finden: ein autonomer, evozierter und paroxysmaler Schmerz, der chronisch und unabhängig von einem adäquaten Stimulus auftritt und mit Hyperalgesie/ Allodynie assoziiert ist (Martínez-Lavin et al. 2003). Auf Grundlage dieser Argumentation haben wir uns entschieden, vier Studien mit einzubeziehen, deren Ergebnisse an Fibromyalgie-Patienten erhoben wurden (Giesecke et al. 2004; Gracely et al. 2002; Jensen et al. 2009; Pujol et al. 2009). Dementsprechend werden wir den Term „chronisch neuropathischer Schmerz, einschließlich Fibromyalgie“ verwenden und berichten zusätzlich über die Haupteffekte des chronisch neuropathischen Schmerzes ohne diese vier Studien im Anhang.

Der Übersichtsartikel von Moisset und Bouhassira (2007) stellt dar, dass experimentell akuter und chronisch neuropathischer Schmerz überlappende, aber auch differierende Repräsentationsorte aufweisen. Folglich gibt es weder eine einzelne „Schmerz-Matrix“ noch ein einmaliges „Allodynie-Netzwerk“ (Moisset und Bouhassira 2007). Daraus ergibt sich die Frage inwieweit sich die Repräsentationsareale von empfundenem Schmerz zwischen Gesunden und Kranken unterscheiden. Denn gerade diese Unterschiede könnten erklären, was zu chronisch neuropathischem Schmerz beiträgt oder was das Leiden/ Erleben der Patienten auslöst.

Etlliche Studien berichten Muster von Hirnaktivierungen als Antwort auf Druck-, elektrisch- und thermisch-induzierten Schmerz. Ebenfalls haben viele Studien die Repräsentation pathologischer Schmerzzustände untersucht. Ein quantitativer Vergleich der vorhandenen fMRT-Studien von experimentell induziertem und chronisch neuropathischem Schmerz (inklusive Fibromyalgie) fehlt jedoch. Um Klarheit über die Repräsentationsorte zu erlangen, haben wir uns für eine Meta-Analyse entschieden. Modernste Verfahren erlauben nun geeignete statistische Berechnungen der Aktivierungsorte. In unserem Fall ist das eine Koordinaten-basierte Methode: ALE (Activation Likelihood Estimation) (Eickhoff et al. 2009; Schweinhardt et al. 2006), die es ermöglicht konvergierende Hirnaktivierungen sowohl innerhalb der Studien zu „experimentell induziertem Schmerz“ als auch bei den Studien zu „neuropathischem Schmerz“ zu identifizieren. Kontrastanalysen zwischen Studien zu neuropathischem und experimentell induziertem Schmerz sollen gezielt Strukturen identifizieren, die möglicherweise zum chronisch neuropathischen Schmerz beitragen oder ihn begleiten. Des Weiteren interessiert uns die unterschiedliche zerebrale Antwort auf thermische Stimuli im Vergleich zu nicht-thermischen Stimuli.

## 2. Material und Methoden

Für die Meta-Analyse wurde der ALE-Algorithmus in einer überarbeiteten Version von Simon Eickhoff benutzt (Eickhoff et al. 2009). ALE erstellt Koordinaten-basierte Meta-Analysen und ist ursprünglich von Peter Turkeltaub (<http://brainmap.org/ale/index.html>; Turkeltaub et al. 2002) entwickelt worden. Einige wichtige Nachteile früherer Versionen sind hier verändert worden: Es kommt ein random-effect-Modell anstatt eines fixed-effect-Modells zum Einsatz, welches es ermöglicht, Rückschlüsse aus den Ergebnissen auf die gesamte Population zu beziehen. Ebenso wird zufälliges Rauschen besser herausgefiltert. Auch ein Modell zur Berechnung der räumlichen Unsicherheit wurde eingefügt, um Studien mit einer großen Probandenzahl stärker zu gewichten. Eine Bedingung, die nur Voxel-Aktivierungen anzeigt, die zu mindestens 10 % in der grauen Substanz liegen, wurde ebenfalls ergänzt. Diese Veränderungen erhöhen die Spezifität bei gleich bleibender Sensitivität.

### **2.1 Meta-Analyse-Algorithmus: ALE**

Initial erfolgte eine Überführung der Koordinaten im stereotaktischen Talairach-Raum mittels linearer Transformation (Lancaster et al. 2007) in den stereotaktischen MNI-Raum. Mit Hilfe des überarbeiteten ALE-Programms (Eickhoff et al. 2009) wurden anschließend die Meta-Analysen zu den uns interessierenden Fragen erstellt.

Das Prinzip des Programms ermöglicht es solche Regionen zu identifizieren, in denen die Konvergenz über Studien signifikant höher ist, als es auf der Basis der Stimulation eines zufälligen räumlichen Zusammenhangs zu erwarten wäre. Die Grundidee des ALE-Ansatzes ist, dass die Koordinaten nicht als absolute Lokalisationsangaben (ausdehnungslose Punkte), sondern als Zentren dreidimensionaler Gauß-Wahrscheinlichkeitsverteilungen angesehen werden. Diese Wahrscheinlichkeitsverteilungen stehen dabei für die räumliche Unsicherheit, die mit jedem Fokus (Koordinaten) assoziiert ist. Der verwendete Algorithmus nimmt also an, dass die „wahre Lokalisation“ einer Aktivierung am ehesten dort zu suchen ist, wo eben die berichtete Koordinate lag, doch könnte sie mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch in der

Umgebung gelegen haben. Die räumliche Unsicherheit hängt dabei von der Probandenanzahl ab, indem eine große Probandenzahl zu einer engeren Gauß-Verteilung führt. Dies entspricht wiederum einer größeren Beeinflussung der „wahren Lokalisierung“ der Aktivierung. Studien mit großer Probandenanzahl erhalten in der Meta-Analyse damit mehr Gewicht.

Alle Aktivierungen einer Studie werden zunächst in Wahrscheinlichkeitsverteilungen umgeformt. Die lokalen Konvergenzen der Aktivierungswahrscheinlichkeiten werden dann über Studien hinweg kombiniert, so dass sich modellierte Aktivierungskarten ergeben. Die Verbindung dieser Karten führt Voxel für Voxel zu ALE-Werten, die wiederum die Wahrscheinlichkeit angeben, mit der das „wahre Zentrum“ mindestens einer berichteten Aktivierung genau an dieser Stelle liegt. Hierbei handelt es sich um den Übergang eines fixed-effect-Modells zu einem random-effect-Modell, d. h. es wird die Konvergenz zwischen den Foci (Koordinaten) mehrerer Studien und nicht innerhalb einer Studie berechnet. Um dann räumliche Rückschlüsse ziehen zu können, muss eine empirische Null-Verteilung erstellt werden, welche überzufällige räumliche Konvergenzen (zufälliges Rauschen) widerspiegelt. Zur Erstellung dieser Null-Verteilung werden zufällige Assoziationen ermittelt. Dabei wird jeweils ein Voxel einer Studie zufällig mit einem Voxel einer anderen Studie verglichen, wodurch nach Vereinigung der Aktivierungen ALE-Werte für die räumliche Unsicherheit unter der Null-Hypothese entstehen. Ein Vergleich der experimentell ermittelten ALE-Werte mit dieser ermöglicht die Ermittlung der „wahren Konvergenzen“ der aktivierten Areale der verwendeten Studien. Durch diesen erneuerten Ansatz sind einerseits Rückschlüsse der Ergebnisse auf die gesamte Population möglich. Andererseits wird zufälliges Rauschen weniger stark berücksichtigt.

Angesichts der Tatsache, dass funktionelle Aktivierungen in der grauen Substanz liegen sollten, werden zwar alle Foci in die Berechnungen mit einbezogen, aber nur solche Voxel angezeigt, deren Aktivierung zu mindestens 10 % in der grauen Substanz liegt.

Der p-Wert der beobachteten ALE wird vorgegeben durch das Verhältnis gleicher oder höherer Werte, die man unter der Permutationsverteilung erhält. Für die ALE-Karten, die die Konvergenz der untersuchten Experimente darstellen, wird dann ein Grenze von  $p < 0,05$  (Cluster-bildende Schwelle von

$p < 0,001$  beim Voxel-Level) festgelegt und in z-Werte für eine Visualisierung umgewandelt.

Konjunktionsanalysen der Meta-Analysen werden mit der Mindestmaß-Statistik durchgeführt, wobei die Schnittmenge der über der Schwelle liegenden ALE-Ergebnisse berechnet wird (Caspers et al. 2010). Die Konjunktionsanalyse zwischen den 2 Kategorien (experimentell induzierter und chronisch neuropathischer Schmerz) wird als Schnittmenge zwischen den jeweiligen individuellen Meta-Analysen über Observation und Imitation durchgeführt. Diese Ergebnisse werden für ein Cluster-Level mit einem korrigierten p-Wert  $< 0,05$  berichtet.

Kontraste zwischen den Bedingungen werden berechnet, indem zuerst eine ALE-Analyse separat für jede Bedingung durchgeführt wird und dann Voxel für Voxel die Unterschiede zwischen den sich ergebenden ALE-Karten ermittelt werden. Dann werden alle Experimente zusammengefasst und zufällig auf 2 Gruppen der gleichen Größe verteilt, wobei die Original-Gruppen der Experimente die kontrastierten ALE-Analysen darstellen. Zwischen den somit ermittelten ALE-Werten werden die Unterschiede im Gehirn für jeden Voxel spezifisch erfasst und dieser Vorgang 10 000 Mal wiederholt. Anschließend tragen nur Voxel, die innerhalb von  $p > 0,95$  der Permutationsverteilung liegen zum „wahren Unterschied“ zwischen den Bedingungen bei (Eickhoff et al. 2009).

Mithilfe des SPM-basierten Programms „Anatomy“ (Eickhoff et al. 2005) werden die konvergierenden Aktivierungen dann zu zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten des menschlichen Gehirns und durch maximale Wahrscheinlichkeitskarten zu histologischen Gebieten zugeordnet. Für die Unterteilung der vorderen Insel werden die Regionen, wie sie von Schweinhardt et al. (2006) vorgeschlagen wurden, benutzt.

### **2.2 Suchkriterien**

Eine Literaturrecherche zu folgenden Stichwörtern wurde bei PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) durchgeführt: „fMRI and pain and brain mapping“; „BOLD and pain“; „noxious stimuli and fMRI and brain“ sowie „fMRI and neuropathic pain and brain mapping“; „allodynia“ and „hyperalgesia and



„complex regional pain syndrome“ and „phantom limb pain and fMRI and brain“. Verwandte Artikel und die angegebene Literatur der Primärsuche führten darüber hinaus ebenso zu relevanten Studien.

Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Studien eine Aufnahme des kompletten Kopfes enthalten, sie mussten die errechneten Aktivierungen in Form von Koordinaten im stereotaktischen Standardraum (Talairach oder MNI) berichten und ebenso sollten die Areale eher aus Kontrastanalysen und weniger aus Korrelationsanalysen errechnet worden sein. Des Weiteren war ein T-Wert  $\geq 3$  und ein p-Wert  $\leq 0,001$  unkorrigiert oder  $\leq 0,05$  korrigiert erforderlich, um eine vergleichbare Spezifität zu erreichen. Für die eine Meta-Analyse wurden nur Studien gesunder Probanden benutzt und für die andere nur Schmerzpatienten, die neben ihrer Neuropathie an keiner psychiatrischen Erkrankung litten. Ebenso wurden Studien mit pharmakologischen Experimenten ausgeschlossen. Diese Auswahlkriterien lieferten 36 Studien über experimentell induzierten Schmerz und 17 Studien, in denen neuropathische Schmerzpatienten untersucht worden sind.

### **2.3 Eingeschlossene Studien**

Die Paradigmen der Studien zu experimentell induziertem Schmerz umfassten neben der Schmerzinduktion oft auch noch Aufgaben zu kognitiven, autonomen oder anderen sensorischen Aspekten. Sie maßen die räumliche Diskriminierung eines schmerzhaften Stimulus (Oshiro et al. 2007), die zeitliche Kodierung eines Schmerzreizes (Lui et al. 2008) bzw. zusätzlich noch die Kodierung der Intensität (Moulton et al. 2005; Porro et al. 1998). Außerdem wurde die zeitgleiche Kodierung der elektrodermalen Reaktivität von Dubé et al. (2009) untersucht. Der Einfluss der Habituation (Becerra et al. 1999), die Schmerzwahrnehmung während einer kognitiven Aufgabe (Kong et al. 2006; Seminowicz und Davis 2007; Seminowicz et al. 2004) und die Auswirkung der Antizipation auf das Schmerzgeschehen (Carlsson et al. 2006; Keltner et al. 2006; Porro et al. 2002) wurden erfasst. Des Weiteren gab es Untersuchungen zum analgetischen Effekt auf Schmerz (Wiech et al. 2006), den Einfluss simultaner Bewertung (Schoedel et al. 2008) und der Stimmung (Villemure und Bushnell 2009). Nebenbei wurde außerdem die Schmerzinduktion mittels

Hypnose (Raij et al. 2005) oder durch Psychologie untersucht (Brooks et al. 2002), der Effekt der Stimulus-Lateralisation, der Hinwendung zu (Brooks et al. 2002) und auch der Ablenkung von einem Stimulus (Valet et al. 2004). Den Einfluss der Vorhersagbarkeit untersuchten Carlsson et al. (2006) und die Geschlechtsunterschiede in der Schmerzwahrnehmung wurden von Henderson und Kollegen (2008) überprüft.

Auf diese Weise wurden 11 Studien, die nur die Schmerzwahrnehmung untersucht haben und 21 Studien, die nebenbei weitere Aufgaben analysiert haben, in die Meta-Analyse mit einbezogen. Ferner konnten für die experimentelle Bedingung vier Studien zu neuropathischem Schmerz mit ihren gesunden Kontroll-Probanden die Einschlusskriterien erfüllen. Die so ermittelten 36 Studien umfassten folgende Stimuli: thermisch (n=18), mechanisch (n=5), Laser (n=3), elektrisch (n=6), Ascorbinsäure (n=2) und hypertone Kochsalzlösung (n=2).

Bei solchen Paradigmen, die zusätzlich zum schmerzhaften Reiz eine kontextbezogene Anwendung erhoben haben (wie Ablenkungsaufgaben, die Manipulation der Stimmung und die Anregung der Antizipation sowie auch die Auswirkung der Hypnose etc.) erscheint es zunächst unmöglich, die Aktivierungen im Gehirn voneinander abzugrenzen. Aus diesem Grund wurden nur jene Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse eine reine Schmerzinduktion berichtet haben. Eine zweite Möglichkeit der Eliminierung der kontextbezogenen Aktivierungen im Gehirn waren Subtraktionsanalysen. Sicherlich kann eine geringe Beeinflussung solcher Aufgaben auf die Schmerzrepräsentation und -wahrnehmung nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Doch da die erneuerte Variante des ALE-Programms eine random-effect-Analyse vollzieht, werden einzelne Foci, welche nur in einer oder zwei Studien auftauchen, mit großer Wahrscheinlichkeit die nötige Schwelle gar nicht erreichen, um berichtet zu werden (Eickhoff et al. 2009).

Um die unterschiedliche Repräsentation des Schmerzes im Gehirn in Bezug auf die Stimulus-Qualität zu untersuchen, wurden die thermischen und Laser-induzierten Stimuli in der Gruppe „thermisch“ zusammengefasst. Alle weiteren Stimuli wurden der Gruppe „nicht-thermisch“ zugeordnet.

Die Lateralisation der Stimuli war annähernd ähnlich: 17 Studien stimulierten die rechte Körperhälfte, 14 Studien die linke Körperhälfte, 4 Studien reizten beide Körperhälften und eine Studie machte keine Angabe zur Seite.

Zusätzlich wurden Ergebnisse der einbezogenen Experimente nur verwendet, wenn die Stimuli entweder gegen eine Baseline gemessen wurden (10 Experimente) oder mit einer sensorischen nicht-schmerzhaften Bedingung verglichen wurde (24 Experimente).

In Anlehnung an die Definition der IASP zu neuropathischem Schmerz, wobei eine „Läsion oder Dysfunktion des zentralen oder peripheren Nervensystems die Ursachen der Schmerzen darstellt“ (Übersetzung lt. DFNS), entschieden wir uns für folgende Syndrome und Sensitivitätszustände, um die zerebrale Repräsentation des neuropathischen Schmerzes zu ermitteln: Allodynie (Geha 2008; Maihöfner et al. 2006; Peyron et al. 2004; Schweinhardt et al. 2006), Hyperalgesie (Maihöfner et al. 2005), postherpetischer Schmerz (Geha et al. 2007; 2008) und Trigeminusneuralgie (Becerra et al. 2006), Komplexes regionales Schmerzsyndrom (Gustin et al. 2010; Maihöfner et al. 2007; Maihöfner et al. 2005; Maihöfner et al. 2006), Patienten mit Mundbrennen (Albuquerque et al. 2006), Fibromyalgie (Giesecke et al. 2004; Gracely et al. 2002; Jensen et al. 2009; Pujol et al. 2009) und Syringomyelie (Ducreux et al. 2006). Um die notwendige Studienanzahl zu erreichen, mussten wir vier Studien einschließen, bei denen der benutzte Reiz ebenso in der Kontrollgruppe Schmerzen ausgelöst haben könnte (Albuquerque et al. 2006; Giesecke et al. 2004; Jensen et al. 2009; Pujol et al. 2009). Doch war der angegebene Schmerz der Patienten mit neuropathischen Schmerzen signifikant größer. Weitere zwei Studien haben verschiedene Formen neuropathischer Schmerzsyndrome untersucht, so dass wir jeweils beide mit einschlossen: mechanische sowie kalte Allodynie (Becerra et al. 2006; Ducreux et al. 2006). Sowohl in den Experimenten von Maihöfner und Kollegen (2007) als auch von Gustin und Kollegen (2010) wurden die Schmerzen durch eine motorische Aufgabe hervorgerufen, weshalb die aktivierten motorischen Areale nicht in die Meta-Analyse mit aufgenommen wurden, da sie als Aufgaben-abhängig und nicht Schmerz-abhängig angesehen wurden.

Neun der einbezogenen Studien haben die Messungen mit der nicht-betroffenen Seite verglichen, acht Experimente wurden mit gesunden Kontrollprobanden verglichen.

Insgesamt wurden 17 Studien für die Meta-Analyse des chronisch neuropathischen Schmerzes eingeschlossen, die eine ausgewogene Seitenlokalisierung des Reizes aufwiesen: 10 der Experimente stimulierten beide Körperhälften, 5 Studien stimulierten die rechte und 2 die linke Seite des Körpers.

Die einbezogenen Studien sowohl zu experimentell induziertem als auch chronisch neuropathischem Schmerz sind in den *Supplementary Table 1A* und *Supplementary Table 1B* (im Anhang der Publikation) zu finden.

### **2.4 Analyse**

Folgende deskriptive Informationen wurden den Studien entnommen, um in der Analyse berücksichtigt zu werden: Autoren der Artikel (mit Datum der Veröffentlichung), Probandenanzahl der Experimente, Koordinaten in ihrem stereotaktischen Raum (Talairach oder MNI), die Körperseite der Stimulation und die Stimulus-Qualität. Ziel der Meta-Analyse war es, die Regionen der konvergierenden Hirnaktivierungen während experimentell induziertem Schmerz zu berechnen und diese mit den konvergierenden Aktivierungen der Patienten mit chronischem Schmerz unter Applikation eines Stimulus zu vergleichen.

Im Allgemeinen ergeben Meta-Analysen Konvergenzen der aktivierten Hirnregionen unter einer bestimmten Bedingung. Dennoch wird in der folgenden Arbeit auch der Term „Aktivierung“ oder „Konvergenz der Aktivierung“ genutzt, um die resultierenden Hirnareale zu beschreiben, da dies in den meisten Arbeiten üblicher ist.

## 3. Ergebnisse

### **3.1 Cluster der Aktivierungen unter der Bedingung „Experimentell induzierter Schmerz“**

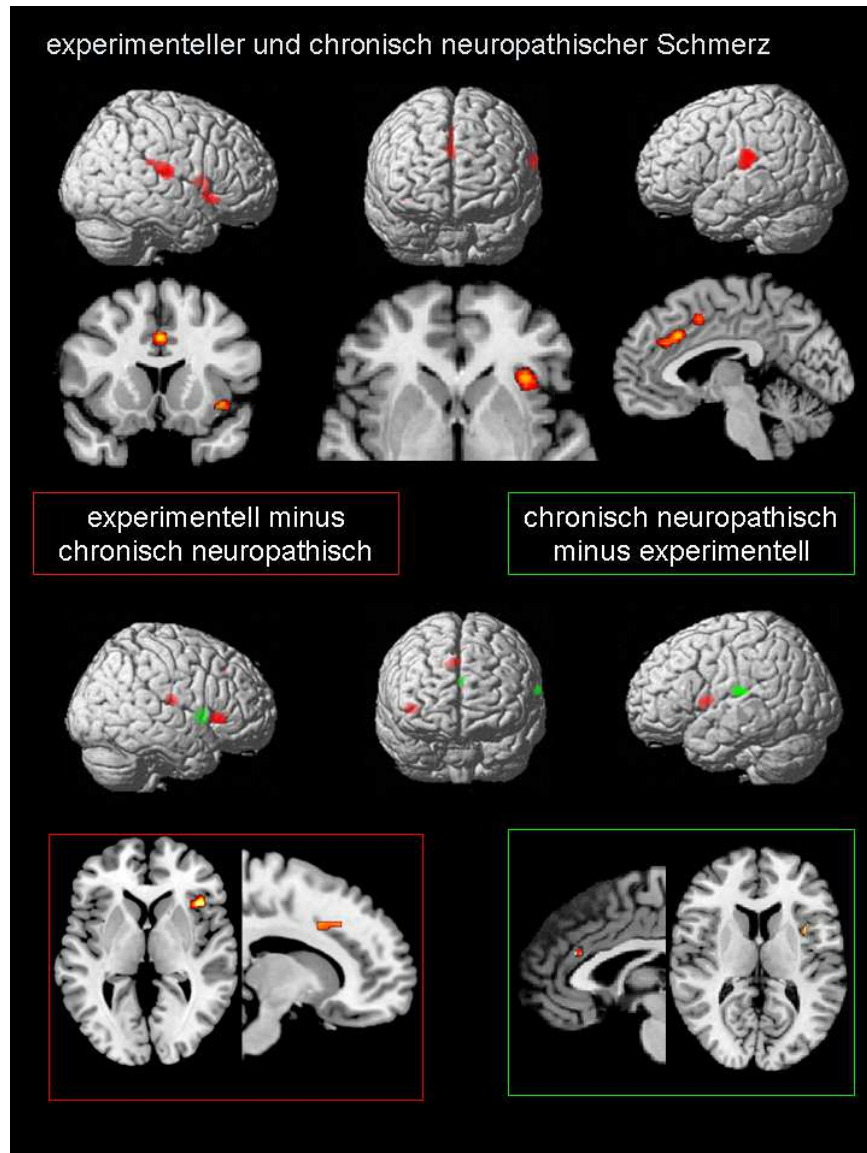
Die Meta-Analyse der Bedingung „experimentell induzierter Schmerz“ wurde aus 36 Studien erstellt, in denen gesunden Probanden experimentell ein Schmerzreiz appliziert und die Repräsentation im Gehirn dargestellt worden ist. Diese Meta-Analyse ergab 6 Aktivierungscluster mit insgesamt 22 lokalen Maxima, welche sich in folgenden Hirnregionen befanden: Gyrus postcentralis inferior und das Rolandische Operculum (SII; OP 1 der linken und rechten Hemisphäre), mit einer Ausbreitung der Aktivierung über weitere Bereiche des Operculum parietale (OP) in beiden Hemisphären (OP 3, 4). Eine Aktivierung der angrenzenden Inselregion beidseits (anteriore und posteriore Anteile) konnte ebenfalls berichtet werden. Sowohl der rechte als auch der linke mittlere cinguläre Kortex (MCC) zeigten eine konvergierende Aktivierung, die sich auf das rechte supplementär motorische Areal (SMA) und das linke Prä-SMA ausbreitete. Rechts präfrontal (mittlerer und inferiorer Teil) konnte weiterhin eine Aktivierung gefunden werden. Ebenso ließen sich subkortikal beidseits im Thalamus Konvergenzen der Aktivierungen nachweisen: rechts der Nucleus ventrolateralis und links der Nucleus posterolateralis. *Tabelle 1A im Anhang* listet die Koordinaten der zugehörigen Cluster der Aktivierungen auf (*Abbildung 1*).

### **3.2 Cluster der Aktivierungen unter der Bedingung „Chronisch neuropathischer Schmerz“**

17 Studien wurden in die Meta-Analyse der „chronisch neuropathischen Schmerzsyndrome“ einbezogen, wobei die Patienten an unterschiedlichen Schmerzsyndromen und Sensitivitätszuständen litten, u.a. auch die Fibromyalgie. Daraus resultierten konvergierende Aktivierungen in 9 Clustern mit einer Gesamtheit von 18 lokalen Maxima. Das Empfinden chronisch neuropathischer Schmerzen wurde wie folgt repräsentiert: die Aktivierung des rechten und linken Rolandischen Operculums, wobei sich die Aktivierung über

weitere Bereiche des parietalen Operculums erstreckte (OP 3, 4) und auch den Gyrus supramarginalis einschloss (SII; OP 1). Die rechte kaudo-anteriore Inselregion wies ebenso wie das angrenzende Putamen Aktivierungen auf. Auch im Bereich der Mittellinie befand sich ein Cluster, der sowohl den rechten als auch den linken MCC repräsentierte. Die linksseitige Aktivierung breitete sich auf den anterioren cingulären Kortex aus. Im Gyrus frontalis war rechts im mittleren und links im inferioren Anteil eine Aktivierung nachweisbar. Subkortikal wurden Konvergenzen zudem beidseits im Thalamus beobachtet (Nucleus ventrolateralis). *Tabelle 1B im Anhang* berichtet die Koordinaten der Cluster der Aktivierungen (*Abbildung 1*).

Anschließend wurde die Meta-Analyse zu neuropathischem Schmerz mit und ohne den Einschluss der Studien mit Fibromyalgie-Patienten erstellt und verglichen. Dabei fanden sich nur geringe Unterschiede der Repräsentationsorte: Es zeigte sich eine einseitige Aktivierung des Gyrus frontalis inferior anstatt einer beidseitigen Aktivierung und das Fehlen des rechten mittleren frontalen Clusters in der Analyse ohne die Studien mit Fibromyalgie-Patienten (siehe *Supplementary Table 2* im Anhang der Publikation). Die Aktivierung grundsätzlicher Hirnregionen aber, wie das beidseitige Rolandische Operculum, SII, ACC, MCC, anteriore Insel und der Thalamus, wurde in beiden Gruppen beobachtet. Aus diesem Grund wurden die vier Studien, welche Fibromyalgie-Patienten untersucht haben, in der Meta-Analyse der „chronisch neuropathischen Schmerzsyndrome“ beibehalten.



**Abbildung 1: Konjunktions- und Kontrastanalyse des experimentell induzierten und chronisch neuropathischen Schmerzes**

Obere zwei Reihen: Konjunktionsanalyse des experimentellen und neuropathischen Schmerzes; Untere zwei Reihen: Kontraste zwischen diesen Bedingungen.

Die Konjunktions- und die Kontrastanalysen der Bedingungen "experimentell induzierter" und "chronisch neuropathischer Schmerz" abgebildet auf den Hemisphären des *SPM-render-brain* (linke, frontale und rechte Hirndarstellung) und Schichten des *SPM-single-subject-template*.

Aktivierungen der Konjunktionsanalyse "experimenteller und chronisch neuropathischer Schmerz": bilateraler SII, rechtes SMA, bilateraler MCC und rechter ACC, rechte Insel und bilateraler Thalamus; coronal ( $y=14$ ), axial ( $z=-3$ ), sagittal ( $x=4$ ). Aktivierungen der Kontrastanalyse "experimenteller Schmerz" – "chronisch neuropathischer Schmerz" (roter Rahmen): rechte anteriore Insel (einschließlich rechter Gyrus opercularis) und linke posteriore Insel, das rechte SMA und der rechte MCC; axial ( $z=7$ ), sagittal ( $x=12$ ). Aktivierungen der Kontrastanalyse "chronisch neuropathischer Schmerz" – "experimenteller Schmerz" (grüner Rahmen): linker SII, rechte anteriore Insel und linker ACC; sagittal ( $x=-2$ ), axial ( $z=9$ ).

Eine Konjunktionsanalyse der Bedingungen „experimentell induzierter Schmerz“ plus „chronisch neuropathischer Schmerz“ bestätigte die Ergebnisse der Einzelanalysen: Konvergierende Aktivierung befand sich im Rolandischen Operculum (SII; OP 1) beidseits, welche sich auf weitere angrenzende Teile des parietalen Operculums (OP 4) und den linken Gyrus supramarginalis ausbreitete. Ebenso zeigten sich Cluster der Aktivierung in dem rechten SMA und im MCC beidseits mit einer Ausweitung auf den rechten ACC. Eine Aktivierung der rechten anterioren Insel (rostraler und kaudaler Anteil) sowie subkortikal des Thalamus beidseits konnte ebenfalls berichtet werden (*Tabelle 1C, Abbildung 1*).

**Tabelle 1 C: Konjunktion: Experimentell induzierter und neuropathischer Schmerz ( $p < 0,05$  korrigiert, Foci  $> 10$  Voxel)**

CL.	FOCI	T-WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICHKEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
I	1)	4,56	-60	-26	25	OP 1: 50%	linker Gyrus supramarginalis
	2)	4,26	-48	-24	19	OP 1: 70% OP 4: 30%	linkes Rolandisches Operculum
II	1)	4,05	2	4	47	Area 6: 20%	rechtes SMA
	2)	3,98	2	14	39		linker MCC
	3)	3,83	4	22	33	Area 32	rechter ACC
	4)	3,34	10	-4	45		rechter MCC
III	1)	4,49	58	-22	19	OP 1: 80% OP 4: 20%	rechtes Rolandisches Operculum
	2)	3,16	62	-36	27	IPC (cm): 50%	rechter Lobus parietalis inferior
IV	1)	3,87	40	16	-3	Area 13	rechte rostro-anteriore Insel
	2)	3,75	38	8	7		rechte kaudo-anteriore Insel
V	1)	4,50	14	-20	9		rechter Thalamus
VI	1)	3,77	-14	-20	13		linker Thalamus



### 3. Ergebnisse

Tab. 1A-E: OP: Operculum; IPC: inferiorer parietaler Kortex, IPCop: inferiorer parietaler Kortex (operculares supramarginales Areal), IPCcm: inferiorer parietaler Kortex (posteriores (magnocellulares) supramarginales Areal); MCC: Mittlerer cingulärer Kortex; ACC: Anteriorer cingulärer Kortex; SMA: Supplementär Motorisches Areal.

Kontrastanalysen hingegen ermitteln Regionen, die in einer der beiden Bedingungen eine signifikant stärkere Konvergenz aufweisen. Der Kontrast „experimentell induzierter Schmerz“ minus „chronisch neuropathischer Schmerz“ ergab Aktivierungen in der linken posterioren und rechten anterioren Inselregion, dem rechten SMA, dem rechten MCC und dem rechten Rolandischen Operculum (SII; OP 2, 3). Der entgegengesetzte Kontrast („neuropathisch“ minus „experimentell induzierter Schmerz“) ermittelte konvergierende Aktivierungen im linken Gyrus supramarginalis (SII; OP 1), der rechten kaudo-anterioren Insel und dem linken ACC. *Tabelle 1D* und *Tabelle 1E* berichten die Cluster mit zugehörigen Koordinaten (*Abbildung 1*).

**Tabelle 1 D: Kontrast: Experimentell induzierter minus neuropathischer Schmerz (p<0,05 korrigiert, Foci>10 Voxel)**

CL.	FOCI	T-WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICHKEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
I	1)	2,44	40	18	7		rechte rostro- anteriore Insel
II	1)	2,19	-36	2	11	Area 13	linke posteriore Insel
III	1)	1,88	6	24	45	Area 6	rechtes SMA
	2)	1,86	12	10	43		rechter MCC
IV	1)	2,16	38	-20	19	OP 2: 60% OP 3: 50%	rechtes Rolandisches Operculum

**Tabelle 1 E: Kontrast: Neuropathischer minus experimentell induzierter Schmerz (p<0,05 korrigiert, Foci>10 Voxel)**

CL.	FOCI	T-WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICHKEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
I	1)	2,24	-64	-26	24	OP 1: 50%	linker Gyrus

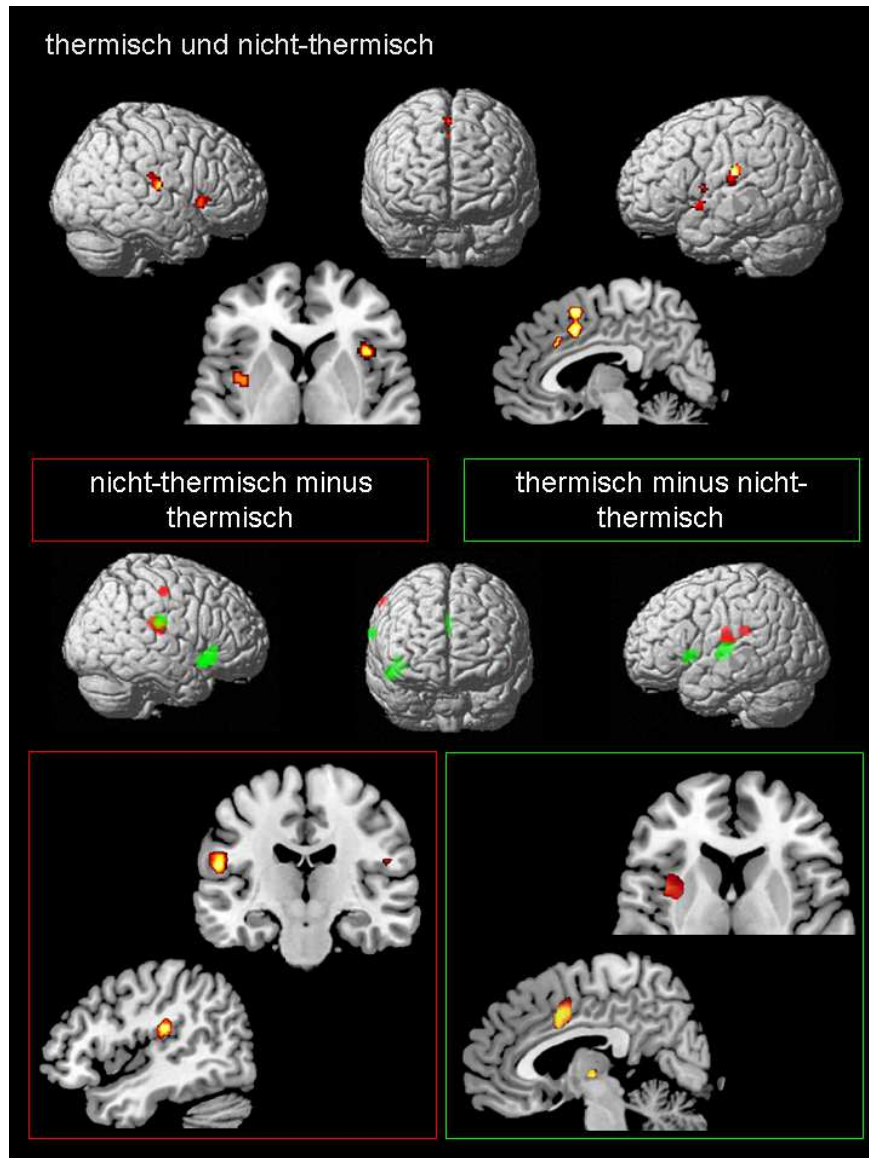
CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
						IPC (op): 30%	supramarginalis
II	1)	2,19	40	4	9	Area: 13	rechte kaudo- anteriore Insel
III	1)	1,88	-2	24	29	Area: 32	linker ACC

### 3.3 „Experimentell induzierter Schmerz“: Unterscheidung zwischen thermisch und nicht-thermisch

Die unterschiedlichen Stimulus-Qualitäten der einbezogenen Studien wurden im Anschluss zwei verschiedenen Gruppen zugeordnet. Mechanische und elektrische Stimuli sowie die Applikation von Ascorbinsäure und hypertoner Kochsalzlösung wurden in die Gruppe „nicht-thermisch“ (n=15) eingeordnet. Die Gruppe „thermisch“ (n=21) enthielt die thermischen und Laser-induzierten Stimuli. Im Anschluss wurden 2 separate Meta-Analysen durchgeführt, um die Repräsentation im Gehirn genauer zu beleuchten.

Unter der thermischen Bedingung zeigten das Rolandische Operculum und der Gyrus supramarginalis (SII; OP 1) eine beidseitige Aktivierung, welche bis zum linken inferioren parietalen Kortex reichte. Hingegen sahen die Konvergenzen bei der nicht-thermischen Bedingung spärlicher aus: nur der linke Gyrus parietalis inferior und das rechte Rolandische Operculum (SII; OP 1) sowie der linke Gyrus postcentralis wurden hier aktiviert. Der beidseitigen Aktivierung des MCC durch thermische Stimuli stand eine einseitige Aktivierung des MCC der rechten Hemisphäre unter nicht-thermischen Bedingungen gegenüber. Beide Gruppen zeigten ferner Konvergenzen der Inselregionen beidseits. Supplementärmotorische Areale fanden sich in beiden Hemisphären unter der thermischen Bedingung und waren nur in der rechten Hemisphäre bei nicht-thermischen Stimuli zu finden. Allerdings wurden rechte und linke thalamische Kerne nur durch thermische Stimuli aktiviert. Beide Bedingungen aktivierten hingegen frontale Areale rechtshemisphärisch. Konvergenzen im primär sensorischen Kortex (SI) konnten weder unter thermischen noch unter nicht-thermischen Bedingungen nachgewiesen werden. *Tabelle 2A* und *Tabelle 2B*

im Anhang und die *Abbildung 2* fasst die Ergebnisse mit entsprechenden Koordinaten zusammen.



**Abbildung 2: Konjunktions- und Kontrastanalyse des thermischen und nicht-thermischen Schmerzes**

Die Konjunktions- und Kontrastanalysen der Bedingungen "thermisch" und "nicht-thermisch" abgebildet auf den Hemisphären des *SPM-render-brain* (linke, frontale und rechte Hirndarstellung) und Schichten des *SPM-single-subject-template*.

Aktivierungen der Konjunktionsanalyse "thermischer und nicht-thermischer Schmerz": bilateraler SII, unilaterales SMA und MCC (beide rechts-hemisphärisch) und die Insel bilateral; axial ( $z=1$ ), sagittal ( $x=6$ ). Aktivierungen des Kontrasts "nicht-thermisch" – "thermisch" (roter Rahmen): rechter SI, bilateraler SII und rechter mittlerer Gyrus orbitalis; sagittal ( $x=44$ ), coronal ( $y=-20$ ).

Aktivierungen des entgegengesetzten Kontrasts "thermisch" – "nicht-thermisch" (grüner Rahmen): rechter SII, linke mittlere/ posteriore Insel, linker ACC und MCC, rechter Gyrus frontalis inferior und bilateraler Thalamus; sagittal ( $x=-6$ ), axial ( $z=7$ ).

Die Konjunktionsanalyse bekräftigte die Ergebnisse und ließ konvergierende Aktivierungen im Rolandischen Operculum und im Gyrus supramarginalis (SII; OP 1) in beiden Hemisphären, in dem rechten SMA, dem rechten MCC sowie der Inselregionen (links: mittlere + posteriore; rechts: anteriore Anteile) beidseits erkennen (*Tabelle 2C, Abbildung 2*).

**Tabelle 2C: Konjunktion: Nicht-thermisch und thermisch  
( $p < 0,05$  korrigiert, Foci > 10 Voxel)**

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
I	1)	4,27	6	8	45		rechter MCC rechtes SMA
	2)	4,02	6	6	61	Area 6: 50%	
II	1)	4,35	-56	-26	27	IPC (PFop): 60%	linker Gyrus supramarginalis linkes Rolandisches Operculum linker Gyrus temporalis superior
	2)	4,06	-48	-22	21	OP 1: 60% OP 1: 50% OP 3: 40%	
	3)	3,53	-50	-24	17	OP 1: 70% TE 1.0: 40%	
III	1)	4,37	54	-22	19	OP 1: 60%	rechtes Rolandisches Operculum rechtes Rolandisches Operculum
	2)	3,55	54	-28	27	OP 1: 70% IPC (PFop): 50% IPC (PFcm): 30%	
IV	1)	4,31	-36	-2	13		linke posteriore Insel
V	1)	4,08	38	14	7		rechte anteriore Insel
VI	1)	3,64	-42	2	1		linke mittlere Insel

Tab. 2A-E: OP: Operculum; IPC: inferiorer parietaler Kortex, IPCop: inferiorer parietaler Kortex (operculares supramarginales Areal), IPCcm: inferiorer parietaler Kortex (posteriore (magnocelluläre) supramarginale Areal); MCC: Mittlerer cingulärer Kortex; ACC: Anteriorer cingulärer Kortex; SMA: Supplementär Motorisches Areal.

Die Kontrastanalyse der Bedingungen „nicht-thermisch“ minus „thermisch“ zeigten Aktivierungen im sekundär somatosensorischen Kortex (SII; OP 1) beidseits und im rechten mittleren Gyrus orbitalis auf. Außerdem war ausschließlich bei dieser Analyse eine Aktivierung des primär somatosensorischen Kortex (SI; Area 1, 2) zu finden (siehe *Tabelle 2D*, *Abbildung 2*). Der Kontrast „thermisch“ minus „nicht-thermisch“ ergab Aktivierungen in folgenden Regionen: der rechte Gyrus supramarginalis (IPC; SII), der linke MCC, wobei sich die Aktivierung bis in den ACC ausdehnte. Die linken kaudo-anterioren und posterioren Inselregionen waren ebenso wie der Thalamus beidseits und der rechte Gyrus frontalis inferior signifikant aktiv (*Tabelle 2E*, *Abbildung 2*).

**Tabelle 2D: Kontrast: Nicht-thermisch minus thermisch**  
( $p < 0,05$  korrigiert, Foci > 10 Voxel)

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
I	1)	2,67	44	-30	25	OP 1: 80%	rechtes Rolandisches Operculum
II	1)	2,95	-54	-20	23	OP 1: 60%	linker Gyrus postcentralis
III	1)	2,23	-46	-42	29	IPC(cm): 50%	linker Gyrus supramarginal
IV	1)	2,10	60	-24	53	Area 1: 70% Area 2: 30%	rechter Gyrus postcentralis
VI	1)	2,08	6	58	-3		rechter mittlerer Gyrus orbitalis frontalis

**Tabelle 2E: Kontrast: Thermisch minus nicht-thermisch**  
( $p < 0,05$  korrigiert, Foci > 10 Voxel)

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
I	1)	4,86	-16	-20	13		linker Thalamus

3. Ergebnisse

<b>CL.</b>	<b>FOCI</b>	<b>T- WERT</b>	<b>KOORDINATEN</b>			<b>WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE</b>	<b>ANATOMISCHE ZUORDNUNG</b>
			<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z (Tal)</b>		
	2)	3,84	-6	-20	3		<b>linker Thalamus</b>
	3)	3,67	10	-14	13		<b>rechter Thalamus</b>
<b>II</b>	1)	4,00	-6	18	31	Area 24	<b>linker ACC</b>
	2)	3,78	-2	12	37		<b>linker MCC</b>
<b>III</b>	1)	3,35	44	18	-7	Area 47	<b>rechter Gyrus frontalis inferior</b>
<b>IV</b>	1)	3,38	-38	-24	11	Area 13	<b>linke posteriore Insel</b>
<b>V</b>	1)	2,84	-40	10	7		<b>linke kaudo- anteriore Insel</b>
<b>VI</b>	1)	2,58	68	-26	29	IPC(op): 50%	<b>rechter Gyrus supramarginalis</b>

## 4. Diskussion

Ein nozizeptiver Stimulus (Temperatur, Chemikalie, Laser, elektrischer Stimulus etc.) kann den primär somatosensorischen und sekundär somatosensorischen Kortex sowie den cingulären Kortex, die Insel und den Thalamus aktivieren. Dieses Netzwerk, das weitgehend als „Schmerz-Matrix“ bekannt ist, wird mit geringen Abweichungen auch bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen aktiviert. Doch es ergibt sich die Frage, welcher Mechanismus oder welche Region für die Aktivierung dieses Netzwerkes verantwortlich sind, wenn kein adäquater schmerzhafter Reiz vorliegt.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zeigten Aktivierungen des primär somatosensorischen Kortex nur durch nicht-thermische Stimuli, d. h. durch taktil gut differenzierbare experimentell induzierte Schmerzen. Eine konsequente Aktivierung dieser Region durch experimentell thermische Stimuli oder bei neuropathischem Schmerz war allerdings nicht zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu wurde der sekundär somatosensorische Kortex durch alle applizierten Stimulus-Qualitäten aktiviert. Ebenso lag eine beständige Aktivierung des mittleren Cingulums vor. Unter experimentellen Schmerzbedingungen bestand hier eine Verbindung zum supplementär motorischen Kortex. Bei neuropathischem Schmerz fehlte diese SMA-Aktivierung hingegen. Das anteriore Cingulum war vorrangig in der Meta-Analyse der neuropathischen Schmerzpatienten aktiv. Zusätzlich konnte eine Aktivierung dieser Region unter der thermischen Bedingung bei experimentell induziertem Schmerz beobachtet werden. Die Aktivierung der Insel war abhängig von der Stimulus-Qualität: chronisch neuropathischer Schmerz erreichte nur eine Aktivierung ihrer anterioren Anteile, wohingegen experimentell induzierter Schmerz posteriore und anteriore Anteile aktivierte. Präfrontale Aktivierungen, die als wichtig für die Verarbeitung des neuropathischen Schmerzes gelten, traten in unserer Meta-Analyse nicht in signifikantem Umfang auf, Einzelaktivierungen ließen sich jedoch nachweisen. Eine Aktivierung der Thalami konnte in beiden Meta-Analysen nachgewiesen werden.

### **4.1 Der cinguläre Kortex**

Der Kontrast der Bedingungen „thermisch minus nicht-thermisch“ lieferte eine Aktivierung des linken ACC, welches vor allem dem Brodman Areal (BA) 24 zugeordnet werden kann. Drei unterschiedliche Anteile bilden das anteriore Cingulum, wobei jeder eine andere Aufgabe übernimmt. Als Antwort auf einen thermischen Schmerz-Stimulus vermittelt der anteriore Teilbereich (aACC, BA 32) eine gesteigerte Beachtung des Reizes. Der posteriore Anteil (BA 23) erfüllt hingegen eine sensorisch-integrative Aufgabe, d. h. bindet den Reiz in einen Kontext ein. Der intermediäre Anteil (BA 24) stellt funktionell eine Zwischenstellung dar und kann Aufgaben beider Anteile ausführen (Kwan et al. 2000; Tracey et al. 2000). Thermische Reize lösen also anscheinend vor allem eine gesteigerte Hinwendung zum Stimulus aus. Löst ein Wärmereiz Schmerzen aus, wird die thermosensorische Komponente durch die Insel kodiert. Auf diesen Aspekt wird aber an späterer Stelle der Arbeit noch einmal eingegangen. Ebenso führt thermische Gefährdung zu einer Aktivierung des ACC (Craig et al. 1996; Craig et al. 2000). Durch die Verbindung der Insel mit dem ACC können dann die Gefühle auf Schmerzen und auch erforderliche autonome Reaktionen reguliert werden (Craig 2002; Dubé et al. 2009). Dass Schmerzreize zu einer Aktivierung des ACC führen, unterstreicht die Rolle dieser Struktur das Verhalten, aber auch Emotionen gegenüber dem Schmerz zu regulieren. Kognitive Prozesse für die Bewältigung des Schmerzes sowie auch die Regulierung modulierender Mechanismen des Schmerzes sind ebenfalls eine wichtige Aufgabe des ACC bei Wärmereizen (Rainville 2002).

Die Haupteffekte unserer Meta-Analysen zeigten eine Aktivierung des ACC ausschließlich bei chronisch neuropathischem Schmerz. Dennoch haben 22 von 36 der einbezogenen Studien für die Meta-Analyse des experimentell induzierten Schmerzes ebenfalls eine Aktivierung der ACC-Region berichtet. Dieses Phänomen konnte allerdings durch unsere Meta-Analyse nicht bestätigt werden. Der cinguläre Kortex kann cytoarchitektonisch und entsprechend auch funktionell in verschiedene Bereiche untergliedert werden (Palomero-Gallagher et al. 2009). Im Allgemeinen enthalten Studien experimentellen Schmerzes diese genaue Unterteilung aber nicht. Da das Programm „Anatomy“ seine Wahrscheinlichkeitskarten allerdings in dieser Form erstellt, weist in unseren Meta-Analysen der MCC unter allen experimentellen sowie chronisch



neuropathischen Schmerzbedingungen übereinstimmend Aktivierungen auf. Die Meta-Analyse von Farrel und Kollegen (2005) stimmt diesen Funden zu, indem sie ebenfalls eine konsequente Aktivierung des mittleren ACC berichten. Diese kann synonym mit dem durch Palomero-Gallagher et al. (2009) definierten MCC verwendet werden. Gleichfalls bestätigen Peyron et al. (2000) in ihrer Meta-Analyse den MCC als die Struktur, die am häufigsten übereinstimmend durch einen schmerzhaften Reiz aktiviert wird. Entsprechend dieser Meta-Analysen ist der MCC für die kognitive Verarbeitung nötig, und zwar im Speziellen für die Auswahl einer entsprechenden Reizantwort sowie für die Hemmung der Motorik.

Die Aktivierungscluster in den Meta-Analyse-Ergebnissen der Studien zu neuropathischem Schmerz lagen im rostralen Bereich des ACC (rACC). Der ACC ist dafür verantwortlich, Emotionen und Stimmung auszudrücken, dient aber auch der Generierung autonomer Funktionen. Das Unwohlsein und das unangenehme subjektive Gefühl im Zusammenhang mit Schmerz wird demzufolge in dieser Hirnregion erzeugt (Palomero-Gallagher et al. 2008; Vogt et al. 2003). Die beständige Aktivierung des ACC bei chronisch neuropathischem Schmerz ist somit höchstwahrscheinlich den gesteigerten Emotionen bei diesem Schmerzzustand geschuldet und führt zu dem hohen Leiden und dem typisch klinischen Bild chronischer Schmerzpatienten.

### ***4.2 Das supplementär motorische Areal***

Die Meta-Analyse des experimentell induzierten Schmerzes wies Aktivierungen in dem SMA und Prä-SMA nach und bestätigt damit die Funde von Farrel et al. (2005). Unterschiedliche Bereiche innerhalb des MCC sind mit dem SMA bzw. Prä-SMA verbunden und damit an der motorischen Verarbeitung der Schmerzreize beteiligt. Auf diesem Weg kann der MCC zu Fluchtreflexen und Vermeidungsreaktionen als Antwort auf einen Schmerzreiz beitragen (Vogt et al. 2003). Bei Patienten mit neuropathischem Schmerz waren das SMA und Prä-SMA allerdings nicht aktiviert. Dies könnte damit zusammenhängen, dass eben einem hartnäckigen Stimulus, wie beim chronisch neuropathischen Schmerz, nicht entflohen werden kann.

### **4.3 Die Insel**

Die Kontrastanalyse „neuropathischer minus experimenteller Schmerz“ zeigte Aktivierungen des rechten anterioren Teils der Insel. Der entgegengesetzte Kontrast zeigte hingegen aktivierte rechts-anteriore und links-posteriore Bereiche des insulären Kortex. Letzterer scheint hochspezifisch für experimentell induzierten Schmerz zu sein. Der grundlegende sensorische Anteil an nozizeptiven Stimuli wird hierdurch am ehesten kodiert und damit die Intensität des Schmerzreizes. Im Gegensatz dazu sorgt die kaudo-anteriore Insel für die Beurteilung der Schmerzintensität und für ein subjektives Empfinden (Apkarian et al. 2005; Craig et al. 2000).

Des Weiteren wurden anteriore wie auch posteriore Anteile der Insel durch die experimentellen Einzelbedingungen „thermisch“ und „nicht-thermisch“ aktiviert. Durch den Kontrast „thermisch minus nicht-thermisch“ hingegen wurde nur der posteriore Teil links aktiviert. Laut Craig et al. liegt der menschliche thermo-sensorische Kortex in der Insel, insbesondere im mittleren/ posterioren Bereich (Craig et al. 2000). Ebenso beschreiben Brooks und seine Kollegen die Aktivierung des posterioren insulären Anteils durch thermische und schmerzhafte Reize (Brooks et al. 2005). Darüber hinaus werden Schmerzintensität, die Lateralität und eine grobe Lokalisierung mittels einer eigenen somatotopischen Gliederung im posterioren Anteil der Insel kodiert (Björnsdotter et al. 2009; Brooks et al. 2005; Kong et al. 2006). Die Rolle der Insel in der Thermoregulation und in einer Einbeziehung in die Homöostase wird durch die Abbildung des Körperzustandes innerhalb der Insel deutlich, da hierdurch wiederum angemessene Handlungen und autonome Reaktionen hervorgerufen werden (Craig et al. 2000). Interessanterweise wurde diese Aktivierung der posterioren Insel vorwiegend in der linken Hemisphäre verzeichnet. Möglicherweise liegt das daran, dass 13 der 15 Studien für thermische Bedingungen die rechte Körperseite stimuliert haben. Auch Brooks et al. (2002; 2005) berichten eine kontralaterale Repräsentation der posterioren Insel für schmerzhafte thermische Stimuli. Unsere Ergebnisse bestätigen demzufolge den Beitrag der posterioren Insel zur Sensorik und Thermoregulation für schmerzhafte thermische Reize.

Im Gegensatz dazu scheint die anteriore Insel spezifisch durch nozizeptive Stimuli aktiviert zu werden. Bringt man Aktivierungsmaxima von

Studien experimentell induzierter Schmerzen auf einen Punkt, treffen sich fast alle in der kaudo-anterioren Region der Insel (Schweinhardt et al. 2006). Korreliert man die Stärke der wahrgenommenen Allodynie mit dem Ausmaß der Pinsel-evozierten Reize bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, wird interessanterweise die gleiche Region aktiviert (Schweinhardt et al. 2006). Intensive Verbindungen der anterioren Insel mit dem orbitofrontalen Kortex, dem anterioren cingulären Kortex und autonomen Strukturen ermöglichen dadurch eine Beteiligung an autonomen Reaktionen, affektiv-anregenden Funktionen und der Assoziation von Emotionen mit früheren schmerzhaften Ereignissen (Dubé et al. 2009; Ingvar 1999; Ostrowsky et al. 2002).

Chronisch-neuropathischer Schmerz aktivierte die kaudo-anterioren Anteile der Insel ebenso. Da dieses Gebiet sowohl die Intensität des Schmerzes und seine affektive Komponente integriert, sind Merkmale des typischen Schmerzpatienten mit hervorgehobener Emotion und gesteigerten autonomen Reaktionen sehr plausibel (Ingvar 1999; Schweinhardt et al. 2006).

### **4.4 Der sekundär somatosensorische Kortex**

Sowohl die Meta-Analyse von Peyron et al. (2000) als auch die von Farrel et al. (2005) weisen übereinstimmend eine Aktivierung des operculo-insulären Kortex sowie ausgeprägte Aktivierungen um die Fissura Sylvii nach. Nicht auszuschließen ist, dass manche dieser Aktivierungen eher der anterioren Insel angehören. Die meisten jedoch können eindeutig dem operculo-insulären Kortex zugeordnet werden, welcher der retroinsulären bzw. SII-Region entspricht. ALE unterscheidet zwischen der posterioren Insel und der opercularen Region, einschließlich SII. Im Einklang mit diversen anderen Meta-Analysen und Studien (Ogino 2005; Peyron et al. 2000; Youell et al. 2004) wurde eine Aktivierung in SII durchgängig unter experimentellen wie auch chronisch neuropathischen Schmerzbedingungen gemessen. An der Verarbeitung schmerzhafter Reize sind unterschiedliche Anteile des Operculum parietale (OP) beteiligt: OP 1 und OP 3 sowie mit etwas geringerer Intensität auch OP 4. Auch in anderen Menschen- und Tierstudien wird davon berichtet, dass drei verschiedene Regionen innerhalb der kontralateralen SII-Region bzw. des Operculum parietale an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind: das SII-Gebiet (OP 1), das parietal ventrale Gebiet (OP 4) und die ventrale

somatosensorische Region (OP 3), welche alle über eine grobe Somatotopie verfügen (Disbrow et al. 2000; Disbrow 2003; Eickhoff et al. 2006a; 2006b; 2007). Zwei Rückschlüsse ergeben sich daraus: zum einen tragen wohl die SII-Anteile unterschiedlich zur Schmerzwahrnehmung bei (Eickhoff et al. 2006b). Zum anderen bekräftigt diese unterteilte Repräsentation und die grobe Somatotopie die Rolle von SII in der räumlichen Diskriminierung. Da aber innerhalb der verschiedenen Bedingungen in unserer Analyse keiner der opercularen Anteile bevorzugt aktiviert war, kann ein genereller Beitrag der SII-Region zum Schmerzgeschehen angenommen werden. Ebenso scheint eine exakte Somatotopie des schmerzhaften Stimulus nur eine Unterrolle zu spielen.

### **4.5 Der primär somatosensorische Kortex**

Ganz im Gegensatz zum sekundär somatosensorischen Kortex konnte beim primär somatosensorischen Kortex nicht von einer durchgängigen Aktivierung unter den verschiedenen Schmerzbedingungen der Meta-Analysen gesprochen werden. Eindeutige Aktivierung dieser Region konnte nur bei dem Kontrast „nicht-thermisch minus thermisch“ nachgewiesen werden. Auch Farrel und Kollegen (2005) sowie Peyron und Kollegen (2000) bestätigen diese Ergebnisse und berichten in ihren jeweiligen Meta-Analysen unbeständige Aktivierungen von SI. Im Einklang mit Bushnell et al. (1999) können Bildgebungsstudien also Aktivierungen, Deaktivierungen aber auch keine sichtbaren Aktivierungen des SI zeigen. Diese Möglichkeiten erklären die Unbeständigkeit beobachteter SI-Aktivierungen. Mechanische sowie elektrische Stimuli und die Stimulierung mit hypertoner Kochsalzlösung sowie Ascorbinsäure sind ähnlicher Natur, d. h. taktil gut differenzierbar. Der Fakt, dass sie SI aktivierten, lässt eine Beteiligung von SI an der Kodierung der Intensität und der Lokalisation des Stimulus vermuten. Diese Funktion vermittelt SI wohl unabhängig davon, ob der Reiz schmerzhaft ist oder nicht, obwohl SI dennoch dafür bekannt ist weniger empfindlich nozizeptive als taktile Reize zu prozessieren (Ploner et al. 1999; Treede et al. 2000). Mittels Laser-Stimulierung zeigen Bingel und Kollegen, dass SI die Seite der Stimulation differenziert, auch wenn kein begleitender taktiler Reiz beteiligt ist (Bingel et al. 2003). Deshalb schlussfolgern auch sie, dass der primär somatosensorische Kortex an der räumlichen Diskriminierung beteiligt sein muss. Doch wie kann diese

Vermutung mit der fehlenden SI-Aktivierung unserer Meta-Analysen in Übereinstimmung gebracht werden? Möglicherweise ist die somatotopische Gliederung dieses Gebietes für die fehlende Konvergenz innerhalb des primär somatosensorischen Kortex verantwortlich. In den vorliegenden Meta-Analysen wurden Studien zusammengefasst, welche Schmerzreize an verschiedensten Körperstellen gesetzt haben. Dies konnte nur zu einer Variabilität der Repräsentierung innerhalb von SI führen. Wird zusätzlich noch von einer geringeren Beteiligung des primär somatosensorischen Kortex an der Schmerzwahrnehmung ausgegangen, ist eine nicht-signifikante Konvergenz aktivierter Bereiche innerhalb von SI wahrscheinlich. Auch das Prinzip der Subtraktionsanalysen (Stimulus-Bedingung minus Kontroll-Bedingung) kann zu einem scheinbar fehlenden Netto-Effekt der SI-Aktivierung geführt haben, vor allem wenn der somatosensorische Beitrag reguliert wurde. Zusammenfassend übernimmt SI wohl keine direkte Rolle in der Schmerzwahrnehmung, aber in der Kodierung der zugehörigen somatosensorischen Informationen (Petrovic et al. 2002).

### ***4.6 Inferior frontale und präfrontale Gebiete***

Frontale Areale zeigten unbeständige Aktivierungen in den Meta-Analysen. Eine Seitendifferenz der Repräsentation in Abhängigkeit von experimentellem Schmerz (rechtes IFG) und chronisch neuropathischem Schmerz (linkes IFG) konnte nachgewiesen werden. Die Kontrastanalyse „experimentell minus neuropathisch“ hat dabei die Konvergenz der Aktivierung in der rechten Hemisphäre bestätigt. Auch wenn präfrontale Gebiete in der Verarbeitung chronisch neuropathischer Schmerzen wichtig zu sein scheinen, konnten sie in unseren Meta-Analysen nicht eindeutig nachgewiesen werden. Andere Meta-Analysen hingegen (Farrel et al. 2005) berichten Aktivierungen des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) während der Schmerzwahrnehmung, mit einer Lateralisierung zur rechten Seite (Ingvar 1999). Die nicht-Koordinaten basierte Meta-Analyse von Apkarian et al. (2005) zeigt sogar auf, dass die präfrontalen Gebiete vor allem bei Patienten mit chronisch neuropathischem Schmerz aktiviert werden. Bekanntermaßen hat der PFC einen modulatorischen Effekt auf die Schmerzwahrnehmung (Casey 1999). Dennoch können Koordinaten-basierte Meta-Analysen Schwierigkeiten

haben, hier Aktivierungen nachzuweisen, da die Orte der Repräsentation in den tertiären Arealen sowohl zwischen Patienten als auch Studien stark variieren.

In der Kontrastanalyse der thermischen minus der nicht-thermischen Bedingungen konnte eine Aktivierung der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior beobachtet werden. Gemäß Craig et al. (2002) wird die Pars orbitalis im Zusammenhang mit der subjektiven thermischen Wahrnehmung angesehen. Durch sekundäre Verarbeitung in dieser Region werden sowohl thermische Stimuli als auch andere körperliche Empfindungen hier in Hinblick auf die Homöostase des Körpers eingeteilt und bewertet (Craig, 2002).

### ***4.7 Unterschiedliche Beteiligung des absteigenden und aufsteigenden Schmerzsystems***

Chronisch neuropathischer Schmerz ist mit Änderungen am absteigenden modulierenden System verbunden (Ren und Dubner 2002; Urban und Gebhardt 1999). Die Meta-Analyse des chronisch neuropathischen Schmerzes zeigte gegenüber der Induktion von experimentellem Schmerz hauptsächlich Unterschiede in den Strukturen, die das absteigende modulierende System beeinflussen, insbesondere im perigenualen Anteil des ACC (pACC) (May 2008; Zambreau et al. 2005). Nur die Ergebnisse unserer Meta-Analyse zu chronisch neuropathischem Schmerz zeigten eine Aktivierung des ACC. Eine Erklärung hierfür liegt nicht sofort auf der Hand, eine Ursache könnte aber sein, dass bei diesen Patienten lang andauernde Schmerzzustände vorliegen. Offensichtlich ist, dass es in hyperalgetischen Zonen durch Sensitivierung zu verstärkter Schmerzwahrnehmung kommt. Kann vielleicht der ununterbrochene schmerzhafte Stimulus selbst den ACC anregen? Das Periaquäduktale Grau (PAG) kontrolliert das Rückenmark mittels der rostroventralen Medulla (RVM) (Bingel et al. 2007; Ren und Dubner 2002). Es ist jedoch nicht klar, ob der ACC nun eine überwachende Rolle über das PAG/ RVM einnimmt, um nozizeptive Signale entweder zu fördern, zu unterdrücken oder beides. Oder hat es sogar einen direkten Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung: also kortiko-kortikal?

Diese Top-Down-Modulierung wurde mit Placebo-Experimenten an Probanden untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass die ACC-Aktivierung nicht spezifisch für

neuropathischen Schmerz ist, jedoch von der empfundenen Schmerzstärke stark reguliert wird. Durch Placebo-Analgesie wird die Koppelung des rostralen ACC mit dem PAG verstärkt (Bingel et al. 2007; Petrovic et al. 2002; Wager et al. 2007) und je stärker diese Verbindung ist, umso weniger werden Aktivierungen in subkortikalen und kortikalen Schmerz-empfindlichen Gebieten beobachtet (Eippert et al. 2009). Interessanterweise sorgt das dorsale ACC (dACC) wiederum für eine Beurteilung der Schmerzintensität in Abhängigkeit von opioidergener Neurotransmission (Eippert et al. 2008). Unterhält vielleicht sogar die Hyperaktivität des ACC selbst die Dysästhesie der an chronisch neuropathischem Schmerz erkrankten Patienten und setzt ihr pathologisches Schmerzempfinden endlos fort?

Die Kontrastanalyse des neuropathischen minus experimentell induzierten Schmerzes brachte Aktivierungen in der anterioren Insel, dem ACC und dem Gyrus supramarginalis zum Vorschein. Die Aktivierung der ersten beiden bekräftigt dabei die gesteigerte affektive Komponente bei Patienten, die an neuropathischem Schmerz leiden.

### **4.8 Grenzen der Studie/ Methodenkritik**

Das Ziel der Meta-Analyse besteht darin, einen integrativen und im Gegensatz zum herkömmlichen Review vor allem quantitativen Überblick über vorhandene Forschung zu geben. Dadurch ist es möglich, auch bei unterschiedlichen Teilergebnissen ein eindeutiges Gesamtergebnis zu erhalten. Ein weiterer Vorteil ist die große Probandenzahl von Meta-Analysen im Vergleich zu Einzelstudien, da dies Rückschlüsse auf größere Populationen zulässt. Auch die Replizierbarkeit und Objektivität gehören zu ihren Stärken (Eisend 2004).

Trotz der vielen Vorteile finden sich in der Literatur durchgängig ähnliche Kritikpunkte, die eine hohe Sensitivität für Fehlerquellen bei der Studienausswahl erfordern. Demzufolge waren Überlegungen hinsichtlich dieser Fehlerquellen sowie eine große Sorgfalt bei der Auswahl der Studien vor Beginn der Analyse essentiell.

So besagt (1) das „apples and oranges“ bzw. „Äpfel und Birnen“-Argument beispielsweise, dass Meta-Analysen ihre Ergebnisse nicht immer aus perfekten Replikationsstudien erzeugen, was die Vergleichbarkeit erschwere

(DeCosta 2004; Bortz und Döring 2006). Kritiker sagen hierzu, dass Meta-Analysen mit völlig gleichen Eigenschaften methodisch sicher sauberer seien. Doch ob dies überhaupt zu neuen Erkenntnissen führe, bleibe fraglich und der Sinn der Meta-Studie damit diskussionswürdig (Eisend 2004).

(2) Das „Garbage in – and Garbage out“-Prinzip bezeichnet einen weiteren Kritikpunkt. Dieser geht davon aus, dass die methodische Qualität der einzubeziehenden Studien nicht unterschieden werde (DeCosta 2004; Bortz und Döring 2006). Um mehr Informationen durch mehr Studien zu erhalten, müsse also entweder die Qualität mittels Faktoren kontrolliert werden oder aber ein Informationsverlust und eventuell geringere Diversität in Kauf genommen werden.

(3) Der „Publication bias“ bezieht sich auf das Problem, dass in Meta-Analysen nur publizierte und damit zumeist signifikante Ergebnisse einbezogen werden. Dies könne laut der Kritik aber zur Verzerrung der Resultate führen (Eisend 2004). Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse sei auch durch den selektiven Einschluss/ Ausschluss von Studien (Selektionsbias) denkbar.

(4) Ein letzter häufig diskutierter Punkt kritisiert Ergebnisse, die aus der gleichen Studie stammen, sprich an den gleichen Probanden erhoben wurden. Diese seien statistisch nicht unabhängig voneinander und können somit ebenfalls zu Verzerrungen führen (DeCosta 2004; Eisend 2004).

Uns war bei der Studienausswahl durchaus bewusst, dass sich diese beschriebenen Kritikpunkte nicht gänzlich umgehen lassen bzw. eine gewisse Toleranz gegenüber diesen Punkten nötig ist, um einen brauchbaren Aussage- und Informationscharakter der Ergebnisse zu erhalten. So entschieden wir uns vorab für das klare Definieren spezifischer Ein- und Ausschlusskriterien, wie beispielsweise bestimmte statistische Schwellenwerte und definierte Aufnahmebedingungen in den Primär-Studien (siehe 2.2 Suchkriterien). Dadurch schafften wir uns ein Instrument, um die Studiensuche objektiv und ohne inhaltlichen Spielraum durchzuführen. Durch diese strengen Kriterien wählten wir ein eher zurückhaltendes Vorgehen, doch wollten wir den Selektionsbias gering halten und möglichst viel methodischen „Müll“ vorab beseitigen („garbage out“). Eine Großzahl der Studien konnte deshalb nicht berücksichtigt werden. Um aber eine ausreichende statistische Power zu erreichen (Anforderung des ALE-Programmes sind 10-15 Experimente für eine



angemessene statistische Power und Konstruktvalidität; Laird et al. 2009) mussten wir sowohl die Studien mit pathologischen Bedingungen als auch mit experimentellen Schmerzreizen zu den beiden zu untersuchenden Gruppen (experimentell induzierter und chronisch neuropathischer Schmerz) zuordnen. Wir schlossen sehr unterschiedliche Studientypen in die Meta-Analysen ein, weshalb kritisiert werden könnte, dass wir „apples and oranges“ miteinander verglichen hätten. Doch, wie auch Eisend (2004) in seiner „Metaanalyse - Einführung und kritische Diskussion“ Smith und Kollegen (1980) zitiert: „Indeed the approach does mix apples and oranges, as one necessarily would do in studying fruits.“ hielten wir dieses Vorgehen ebenfalls für sinnvoll um die Vielfältigkeit zu erhöhen und neue Erkenntnisse gewinnen zu können. Der Einschluss mancher Studien ist vielleicht diskussionswürdig (vor allem die Fibromyalgie-Studien), doch sind wir der Ansicht, dass die beschriebenen Mechanismen des ALE-Ansatzes falsch-positive Ergebnisse nahezu ausschließen. Einzelaktivierungen, die nicht typisch und häufig sind, werden die Signifikanzschwelle gar nicht erst erreichen, um abgebildet zu werden. Auch wenn es sich bei unserer Suche um eine PubMed-Recherche und damit ebenfalls nur um publizierte Ergebnisse handelte, gehen wir davon aus, dass eine Verzerrung durch möglicherweise nicht-signifikante Ergebnisse gering wäre. Denn es handelt sich bei den an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Hirnarealen um ein äußerst solides Netzwerk, das in sehr ähnlicher Form in fast allen Studien durchgängig bestätigt wurde.

Abschließend ist zu betonen, dass weitere Studien erfolgen sollten, um die gefundenen differierenden Repräsentationsareale zu überprüfen oder zu verwerfen. In einer weiterführenden Meta-Analyse könnten die Veränderungen der zerebralen Repräsentation nach Erholung von neuropathischen Schmerzen untersucht werden: Welche Regionen zeigen nach erfolgreicher Therapie Veränderungen in ihrer Aktivierung? Sind spezifische Veränderungen unterschiedlicher Therapieansätze erkennbar? Da das Thema „Schmerz“ allzeit aktuell bleiben wird, ist sicherlich noch viel Forschung in diesem Bereich erforderlich und nötig um chronischen Schmerzpatienten ihr Leiden zu erleichtern.

#### **4.9 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend erbrachte unsere Meta-Analyse eine Aktivierung der Schmerzmatrix, wobei SII und der MCC Konvergenzen der Aktivierungen in allen schmerzhaften Bedingungen vorweisen konnten. Die somatosensorische Komponente des Schmerzes wird durch SII repräsentiert, wohingegen der MCC für sekundäre Prozesse verantwortlich ist, welche motorische Antworten umfassen: Die Verbindung zum supplementär motorischen Areal erlaubt es, der schmerzhaften Quelle zu entfliehen. Der Kontrast des neuropathischen minus des experimentellen Schmerzes stellte Aktivierungen des anterioren Cingulums und der anterioren Insel dar. Die Emotionen und autonomen Reaktionen bei Patienten, die an neuropathischen Schmerzen leiden, werden durch jene Regionen hervorgehoben.

## Literaturverzeichnis

- Albuquerque, R.J., de Leeuw, R., Carlson, C.R., Okeson, J.P., Miller, C.S., Andersen, A.H., 2006. *Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study*. Pain 122, 223-234.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta, J.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.R., Breiter, H.C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A.R., Gonzalez, G.R., Borsook, D., 1999. *Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fmri study*. Magn Reson Med. 41, 1044-1057.
- Becerra, L., Breiter, H. C., Wise, R., Gonzalez, R. G., Borsook, D., 2001. *Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli*. Neuron 32, 927-946.
- Becerra, L., Iadarola, M., Borsook, D., 2004. *CNS Activation by Noxious Heat or Foot: Site-Dependent Delay in Sensory But Not Emotion Circuitry*. J Neurophysiol 91, 533-541.
- Becerra, L., Morris, S., Bazes, S., Gostic, R., Sherman, S., Gostic, J., Pendse, G., Moulton, E., Scrivani, S., Keith, D., Chizh, B., Borsook, D., 2006. *Trigeminal neuropathic pain alters responses in cns circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli*. J Neurosci. 26, 10646-10657.
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C., 2003. *Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices*. Neuroimage 18, 740-748.
- Bingel, U., Schoell, E., Büchel, C., 2007. *Imaging pain modulation in health and disease*. Curr Opin Neurol 20, 424-431.
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C., 2002. *Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI*. Pain 99, 313-321.

- Bjornsdotter, M., Loken, L., Olausson, H., Vallbo, A., Wessberg, J., 2009. *Somatotopic organization of gentle touch processing in the posterior insular cortex*. J Neurosci 29, 9314-9320.
- Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C., 2002. *Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single trial fMRI study*. Brain 125, 1326-1336.
- Bortz, J., Döring, N., 2006. *Forschungsmethoden und Evaluation*. Springer 4. Auflage, 674 ff.
- Brooks, J.C., Nurmikko, T.J., Bimson W.E., Singh K.D., Roberts N., 2002. *fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention*. Neuroimage 15, 293-301.
- Brooks, J., Tracey, I., 2005. *From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways*. J Anat 207, 19-33.
- Brooks J.C., Zambreanu L., Godinez A., Craig A.D., Tracey I., 2005. *Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging*. Neuroimage 27, 201-209.
- 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 USA 96, 7705-7709.
- Carlsson, K., Andersson, J., Petrovic, P., Petersson, K.M., Ohman, A., Ingvar, M., 2006. *Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain*. Neuroimage 32, 1804-1814.
- Casey, K.L., 1999. *Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging*. Proc Natl Acad Sci USA 96, 7668-7674.
- Caspers, S., Zilles, K., Laird, A. R., Eickhoff, S. B., 2010. *ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain*. Neuroimage 50, 1148-1167.
- Coghill, R. C., McHaffie, J. G., Yen, Y-F, 2003. *Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain*. PNAS 100, 8538-8542.
- Craig, A.D., 2002. *How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body*. Nat Rev Neurosci 3, 655-666.

- Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A., Bushnell, M.C., 1996. *Functional imaging of an illusion of pain*. Nature 384, 258-260.
- Craig, A.D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E.M., 2000. *Thermosensory activation of insular cortex*. Nat Neurosci 3, 184-190.
- Crofford, L.J., 2005. *The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes*. J Rheumatol Suppl 75, 41-45.
- DeCoster, J. 2004. *Meta-Analysis Notes*. Retrieved 28/11/2011 from <http://www.stat-help.com/notes.html> 1-49.
- Derbyshire, S.W., Whalley, M.G., Stenger, V.A., Oakley, D.A., 2004. *Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain*. Neuroimage 23, 392-401.
- Disbrow, E., Roberts, T., Krubitzer, L., 2000. *Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV*. J Comp Neurol 418, 1-21.
- Disbrow, E., Litinas, E., Recanzone, G.H., Padberg, J., Krubitzer, L., 2003. *Cortical Connections of the Second Somatosensory Area and the Parietal Ventral Area in Macaque Monkeys*. J Comp Neurol 462, 382-399.
- Dubé, A.A., Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Duncan, G., Rainville, P., 2009. *Brain activity associated with the electrodermal reactivity to acute heat pain*. Neuroimage 45, 169-180.
- Ducreux, D., Attal, N., Parker, F., Bouhassira, D., 2006. *Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia*. Brain 129, 963-976.
- Dunckley, P., Wise, R. G., Aziz, Q., Painter, D., Brooks, J., Tracey, I., Chang, L., 2005. *Cortical processing of visceral and somatic stimulation: differentiating pain intensity from unpleasantness*. Neuroscience 133, 533-542.
- Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K., 2005. *A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data*. Neuroimage 25, 1325-1335.
- Eickhoff, S.B., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K., 2006. *The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results*. Cerebral Cortex 16, 268-279.

- Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., 2006. *The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions*. Cerebral Cortex 16, 254-267.
- Eickhoff, S.B., Grefkes, C., Zilles, K., Fink, G.R., 2007. *The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum*. Cerebral Cortex 17, 1800-1811.
- Eickhoff, S.B., Laird, A.R., Grefkes, C., Wang, L.E., Zilles, K., Fox, P.T., 2009. *Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty*. Human Brain Mapp 30, 1-21.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E., Yacubian, J., Büchel, C., 2008. *Blockade of endogenous opioid neurotransmission enhances acquisition of conditioned fear in humans*. J Neurosci 28, 5465-5472.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E.D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., Büchel, C., 2009. *Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia*. Neuron 63, 533-543.
- Eisend, M. 2004. *Metaanalyse – Einführung und kritische Diskussion*. Diskussionsbeiträge des Fachbereiches Wirtschaftswissenschaft der Freien Universität Berlin, Nr. 2004/ 8, Betriebswirtschaftliche Reihe, 1-44.
- Farrell, M.J., Laird, A.R., Egan, G.F., 2005. *Brain activity associated with painfully hot stimuli applied to the upper limb: a meta-analysis*. Hum Brain Mapp 25, 129-139.
- Ferretti, A., Del Gratta, C., Babiloni, C., Caulo, M., Arienzo, D., Tartaro, A., Rossini, P. M., Romani, G. L., 2004. *Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimulation of median and tibial nerve: an fMRI study*. Neuroimage 23, 1217-1225.
- Flor, H., 2003. *Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation*. J Rehabil Med 41, 66-72.
- Geha, P.Y., Baliki, M.N., Chialvo, D.R., Harden, R.N., Paice, J.A., Apkarian, A.V., 2007. *Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy*. Pain 128, 88-100.
- Geha, P.Y., Baliki, M.N., Wang, X., Harden, R.N., Paice, J.A., Apkarian, A.V., 2008. *Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia*. Pain 138, 641-656.

- Giesecke, T., Gracely, R.H., Grant, M.A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D.A., Clauw, D.J., 2004. *Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain*. *Arthritis Rheum* 50, 613-623.
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M., Clauw, D.J., 2002. *Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia*. *Arthritis Rheum* 46, 1333-1343.
- Gustin, S.M., Schwarz, A., Birbaumer, N., Sines, N., Schmidt, A.C., Veit, R., Larbig, W., Flor, H., Lotze, M., 2010. *NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation*. *Pain* 151, 69-76.
- Henderson, L.A., Gandevia, S.C., Macefield, V.G., 2008. *Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: A retrospective study of single-trial fMRI data*. *Neuroimage* 39, 1867-1876.
- 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.
- Ingvar, M., 1999. *Pain and functional imaging*. *The Royal Society* 354, 1347-1358.
- Jensen, K.B., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S.C., Choy, E., Giesecke, T., Mainguy, Y., Gracely, R., Ingvar, M., 2009. *Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain*. *Pain* 144, 95-100.
- Keltner, J.R., Furst, A., Fan, C., Redfern, R., Inglis, B., Fields, H.L., 2006. *Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a fMRI study*. *J Neurosci* 26, 4437-4443.
- Kong, J., Gollub, R. L., Polich, G., Kirsch, I., LaViolette, P., Vangel, M., Rosen, B., Kaptchuk, T. J., 2008. *A Functional Magnetic Resonance Imaging Study on the Neural Mechanisms of Hyperalgesic Nocebo Effect*. *J Neurosci* 28, 13354-13362.
- Kong, J., White, N.S., Kwong, K.K., Vangel, M.G., Rosman, I.S., Gracely, R.H., Gollub, R.L., 2006. *Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity*. *Hum Brain Mapp* 27, 715-721.

- 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.
- Laird, A.R., Lancaster, J.L., Fox, P.T., 2009. *Lost in localization? The focus is meta-analysis*. Neuroimage 48, 18-20.
- Lancaster, J.L., Tordesillas-Gutierrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., Mazziotta, J.C., Fox, P.T., 2007. *Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template*. Hum Brain Mapp 28, 1194-1205.
- Lui, F., Duzzi, D., Corradini, M., Serafini, M., Baraldi, P., Porro, C.A., 2008. *Touch or pain? Spatio-temporal patterns of cortical fMRI activity following brief mechanical stimuli*. Pain 138, 362-374.
- Maihöfner, C., Forster, C., Birklein, F., Neundörfer, B., Handwerker, H.O., 2005. *Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a fMRI study*. Pain 114, 93-103.
- Maihöfner, C., Handwerker, H.O., Birklein, F., 2006. *Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome*. Neurology 66, 711-717.
- Maihöfner, C., Baron, R., DeCol, R., Binder, A., Birklein, F., Deuschl, G., Handwerker, H.O., Schattschneider, J., 2007. *The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome*. Brain 130, 1-17.
- Martínez-Lavin, M., López, S., Medina, M., Nava, A., 2003. *Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia*. Semin Arthritis Rheum 32, 407-411.
- May, A., 2008. *Chronic pain may change the structure of the brain*. Pain 137, 7-15.
- Moisset, X., Bouhassira, D., 2007. *Brain imaging of neuropathic pain*. Neuroimage 37, 80-88.
- Moulton, E.A., Keaser, M.L., Gullapalli, R.P., Greenspan, J.D., 2005. *Regional intensive and temporal patterns of functional MRI activation distinguishing noxious and innocuous contact heat*. J Neurophysiol 93, 2183-2193.
- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M.C., Wise, R.G., Iannetti, G.D., 2011. *A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix"*. Neuroimage 54, 2237-2249.



- Offenbaecher, M., Ackenheil, M., 2005. *Current trends in neuropathic pain treatments with special reference to fibromyalgia*. CNS Spectr 10, 285-297.
- Ogino, Y., Nemoto, H., Goto, F., 2005. *Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system*. Anesthesiology 103, 821-827.
- Oshiro, Y., Quevedo, A.S., McHaffie, J.G., Kraft, R.A., Coghill, R.C., 2007. *Brain mechanisms supporting spatial discrimination of pain*. J Neurosci 27, 3388-3394.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., Mauguière, F., 2002. *Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation*. Cereb Cortex 12, 376-385.
- Palomero-Gallagher, N., Mohlberg, H., Zilles, K., Vogt, B., 2008. *Cytology and receptor architecture of human anterior cingulate cortex*. J Comp Neurol 508, 906-926.
- Palomero-Gallagher, N., Vogt, B.A., Schleicher, A., Mayberg, H.S., Zilles, K., 2009. *Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiology model*. Hum Brain Mapp 30, 2336-2355.
- 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.
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L., 2000. *Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis*. Neurophysiol Clin 30, 263-288.
- Peyron, R., Schneider, F., Faillenot, I., Convers, P., Barral, F.G., Garcia-Larrea, L., Laurent, B., 2004. *An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain*. Neurology 63, 1838-1846.
- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.J., Schnitzler, A., 1999. *Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing*. J Neurophysiol 81, 3100-3104.
- Porreca, F., Ossipov, M. H., Gebhart, G. F., 2002. *Chronic pain and medullary descending facilitation*. Trends Neurosci 25, 319-325.
- Porro, C.A., Cettolo, V., Francescato, M.P., Baraldi, P., 1998. *Temporal and intensity coding of pain in human cortex*. J Neurophysiol 80, 3312-3320.

- Porro, C.A., Baraldi, P., Pagnoni, G., Serafini, M., Facchin, P., Maieron, M., Nichelli, P., 2002. *Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems?* J Neurosci 22, 3206-3214.
- Pujol, J., López-Solà, M., Ortiz, H., Vilanova, J.C., Harrison, B.J., Yücel, M., Soriano-Mas, C., Cardoner, N., Deus, J., 2009. *Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI.* PLoS One 4, e5224.
- Raij, T.T., Numminen, J., Närvänen, S., Hiltunen, J., Hari, R., 2005. *Brain correlates of subjective reality of physically and psychologically induced pain.* Proc Natl Acad Sci USA 102, 2147-2151.
- Rainville, P., 2002. *Brain mechanisms of pain affect and pain modulation.* Curr Opin Neurobiol 12, 195-204.
- Ren, K., Dubner, R., 2002. *Descending modulation in persistent pain: an update.* Pain 100, 1-6.
- Rowbotham, M.C., 2005. *Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome?* J Rheumatol Suppl 75, 38-40.
- Schnitzler, A., Ploner, M., 2000. *Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception.* J Clin Neurophysiol 17, 592-603.
- Schoedel, A.L., Zimmermann, K., Handwerker, H.O., Forster, C., 2008. *The influence of simultaneous ratings on cortical BOLD effects during painful and non-painful stimulation.* Pain 135, 131-141.
- Schweinhardt, P., Glynn, C., Brooks, J., McQuay, H., Jack, T., Chessell, I., Bountra, C., Tracey, I., 2006. *An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients.* Neuroimage 32, 256-265.
- Seifert, F., Maihöfner, C., 2007. *Representation of cold allodynia in the human brain-A functional MRI study.* Neuroimage 35, 1168-1180.
- Seminowicz, D.A., Davis, K.D., 2007. *Interactions of pain intensity and cognitive load: the brain stays on task.* Cereb Cortex 17, 1412-1422.
- Seminowicz, D.A., Mikulis, D.J., Davis, K.D., 2004. *Cognitive modulation of pain-related brain responses depends on behavioral strategy.* Pain 112, 48-58.
- Staud, R., Domingo, M., 2001. *Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome.* Pain Med 2, 208-215.

- Staud, R., Smitherman, M.L., 2002. *Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role*. *Curr Pain Headache Rep* 6, 259-266.
- Staud, R., Vierck, C.J., Cannon, R.L., Mauderli, A.P., Price, D.D., 2001. *Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome*. *Pain* 91, 165-175.
- Terekhin, P., Forster, C., 2006. *Hypocapnia related changes in pain-induced brain activation as measured by functional MRI*. *Neuroscience Letters* 400, 110-114.
- Tracey, I., 2005. *Nociceptive processing in the human brain*. *Curr Opin Neurobiol* 15, 478-487.
- Tracey, I., 2008. *Imaging pain*. *Br J Anaesth* 101, 32-39.
- Tracey, I., Becerra, L., Chang, I., Breiter, H., Jenkins, L., Borsook, D., González, R.G., 2000. *Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activity in humans: a functional magnetic resonance imaging study*. *Neurosci Lett* 288, 159-162.
- Treede, R.D., Apkarian, A.V., Bromm, B., Greenspan, J.D., Lenz, F.A., 2000. *Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus*. *Pain* 87, 113-119.
- Turkeltaub, P.E., Eden, G.F., Jones, K.M., Zeffiro, T.A., 2002. *Meta-Analysis of the Functional Neuroanatomy of Single-Word Reading: Method and Validation*. *Neuroimage* 16, 765-780.
- Urban, M.O., Gebhart, G.F., 1999. *Supraspinal contributions to hyperalgesia*. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 7687-7692.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., Tolle, T.R., 2004. *Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain-an fMRI analysis*. *Pain* 108, 399-408.
- Villemure, C., Bushnell, M.C., 2009. *Mood influences supraspinal pain processing separately from attention*. *J Neurosci*. 29, 705-715.
- Vogt, B.A., Berger, G.R., Derbyshire, S.W., 2003. *Structural and Functional Dichotomy of Human Midcingulate Cortex*. *Neuroscience* 18, 3134-3144.
- Wager, T.D., Scott, D.J., Zubieta, J.K., 2007. *Placebo effects on human mu-opioid activity during pain*. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 11056-11061.

- Wiech, K., Kalisch, R., Weiskopf, N., Pleger, B., Stephan, K.E., Dolan, R.J., 2006. *Anterolateral Prefrontal Cortex mediates the analgetic effect of expected and perceived control over pain.* J Neurosci 26, 11501-11509.
- Witting, N., Kupers, R.C., Svensson, P., Jensen, T.S., 2006. *A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain.* Pain 120, 145-154.
- Youell, P.D., Wise, R.G., Bentley, D.E., Dickinson, M.R., King, T.A., Tracey, I., Jones, A.K., 2004. *Lateralisation of nociceptive processing in the human brain: a functional magnetic resonance imaging study.* Neuroimage 23, 1068-1077.
- Zambreanu, L., Wise, R.G., Brooks, J.C., Iannetti, G.D., Tracey, I. 2005. *A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging.* Pain 114, 397-407.

# Anhang

## Tabellen

**Tabelle 1 A: Haupteffekt: Experimentell induzierter Schmerz (p<0,001)**

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
<b>I</b>	1)	6,08	-54	-24	25	OP 1: 50% IPC (op): 30%	linker Gyrus postcentralis (inferior)
	2)	5,96	-36	-2	13	Area 13	linke posteriore Insel
	3)	5,76	-42	-22	21	OP 1: 60% OP 3: 50% OP 4: 40%	linkes Rolandisches Operculum
	4)	3,89	-34	12	9		linke rostro- anteriore Insel
<b>II</b>	1)	5,77	6	10	41	Area 32	rechter MCC
	2)	5,57	0	12	39		linker MCC
	3)	5,50	4	6	61	Area 6: 60%	rechtes SMA
	4)	3,81	0	30	37		linkes Prä-SMA
<b>III</b>	1)	5,76	56	-22	19	OP 1: 80% OP 4: 20%	rechtes Rolandisches Operculum
	2)	4,11	44	-18	21	OP 3: 30%	rechtes Rolandisches Operculum
<b>IV</b>	1)	6,26	38	16	3		rechte rostro- anteriore Insel
	2)	3,95	36	0	15		rechte kaudo- anteriore Insel
	3)	3,73	42	2	-5		rechte posteriore Insel
<b>V</b>	1)	4,64	14	-20	9		rechter Thalamus

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
	2)	4,11	-16	-18	13		linker Thalamus
VI	1)	3,65	44	50	9		rechter mittlerer Gyrus frontalis
	2)	3,49	48	42	5		rechter Gyrus frontalis inferior

**Tabelle 1 B : Haupteffekt: Neuropathischer Schmerz (p<0,001)**

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
I	1)	4,86	-62	-26	23	IPC (op): 50%	linker Gyrus supramarginalis
	2)	4,25	-48	-24	19	OP 1: 50% OP 1: 70% OP 4: 30% OP 2: 20%	linkes Rolandisches Operculum
II	1)	4,30	-2	4	47	Area 32	linker MCC
	2)	4,22	0	24	31		linker ACC
III	1)	4,93	42	6	7	Area 13	rechte kaudo- anteriore Insel
	2)	4,09	40	14	-3		rechte kaudo- anteriore Insel
	3)	3,60	30	0	5		rechtes Putamen
IV	1)	4,48	58	-22	19	OP 1: 80% OP 4: 20%	rechtes Rolandisches Operculum
	2)	3,41	56	-36	27	IPC (cm): 60%	rechter Lobus parietalis inferior
V	1)	4,49	14	-20	9		rechter Thalamus
VI	1)	3,93	-14	-20	15		linker Thalamus
VII	1)	4,32	40	32	35		rechter mittlerer Gyrus frontalis
VIII	1)	3,64	-54	8	23	Area 44: 50%	linker Gyrus

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z(Tal)		
						Area 45: 20%	frontalis inferior (p. opercularis)
IX	1)	3,41	4	-4	39	Area 24	rechter MCC
	2)	3,36	0	-6	37		linker MCC

**Tabelle 2A: Haupteffekt: Experimentell thermische Schmerzbedingung (p<0,001)**

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
I	1)	6,52	-2	12	39	Area 32	linker MCC
	2)	4,42	4	6	61	Area 6: 60%	rechtes SMA
	3)	4,19	2	0	53	Area 6: 50%	linkes SMA
	4)	3,79	6	-2	47	Area 24	rechter MCC
II	1)	5,96	-42	-22	21	OP 1: 60% OP 3: 50% OP 4: 40%	linkes Rolandisches Operculum
	2)	4,35	-56	-26	27	IPC (op): 60%	linker Gyrus supramarginalis
	3)	3,81	-60	-36	25	OP 1: 60% IPC (op): 40% OP 1: 30%	linker Lobus parietalis inferior
III	1)	6,05	40	18	3		rechte anteriore Insel
	2)	4,33	46	18	-5		rechter Gyrus frontalis inferior
	3)	3,68	42	4	-5	Area 13	rechte posteriore Insel
IV	1)	5,08	-16	-18	13		linker Thalamus
	2)	4,66	10	-18	11		rechter Thalamus
	3)	3,84	-6	-20	3		linker Thalamus
V	1)	5,62	62	-24	27	OP 1: 40% IPC (op): 30%	rechter Gyrus supramarginalis
	2)	4,91	56	-22	19	OP 1: 80%	rechtes Rolandisches

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z (Tal)		
	3)	4,09	44	-16	21	OP 3: 40%	Operculum rechtes Rolandisches Operculum
VI	1)	4,86	-36	0	11		linke posteriore Insel
	2)	4,58	-34	12	7		linke anteriore Insel
VII	1)	3,99	38	0	15		rechte kaudo- anteriore Insel
VIII	1)	4,04	48	42	7		rechter mittlerer Gyrus frontalis

**Tabelle 2B: Haupteffekt: Experimentell nicht-thermische Bedingung (p<0,001)**

CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z(Tal)		
I	1)	6,42	-54	-24	23	OP 1: 70%	linker Gyrus postcentralis
	2)	4,42	-48	-38	27	IPC (cm): 60% OP 1: 30%	linker Lobus parietalis inferior
II	1)	4,66	8	20	41	Area 32	rechter MCC
	2)	4,23	6	6	61	Area 6: 50%	rechtes SMA
III	1)	5,27	50	-24	23	OP 1: 80%	rechtes Rolandisches Operculum
	2)	3,63	62	-20	17	OP 1: 60%	rechtes Rolandisches Operculum
IV	1)	5,08	-36	-4	15		linke anteriore Insel
V	1)	4,08	38	14	7	Area 13	rechte anteriore Insel
VI	1)	4,14	-42	2	-1	Area 13	linke posteriore



CL.	FOCI	T- WERT	KOORDINATEN			WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE	ANATOMISCHE ZUORDNUNG
			X	Y	Z(Tal)		
							<b>Insel</b>
<b>VII</b>	1)	3,87	56	12	11	Area 44: 60% Area 45: 30%	<b>rechter Gyrus frontalis inferior</b>
<b>VIII</b>	1)	4,45	8	58	-5		<b>rechter mittlerer Gyrus orbitalis</b>

## ***Publikation***

























**Supplementary Table 1 A: Eingeschlossene Studien mit der Schmerzbedingung:  
“Experimentell induzierter Schmerz”**

<b>STUDIE</b>	<b>BERICHTETE FOCI</b>	<b>PROBANDEN</b>
Porro et al. 1998	8	24
Moulton et al. 2005	17	33
Lui et al. 2008	20	14
Brooks et al. 2002	22	18
Tracey et al. 2000	13	6
Dube et al. 2009	47	12
Kong et al. 2006	13	16
Schoedel et al. 2008	28	11
Bornhovd et al. 2002	10	9
Carlsson et al. 2006	24	9
Becerra et al. 1999	16	6
Henderson et al. 2008	6	22
Seminowicz et al. 2004	6	16
Seminowicz und Davis 2007	13	23
Villemure und Bushnell 2009	19	14
Becerra et al. 2004	11	9
Porro et al. 2002	8	21
Dunckley et al. 2005	18	10
Keltner et al. 2006	12	16
Raij et al. 2005	11	14
Oshiro et al. 2007	15	12
Derbyshire et al. 2004	13	5
Valet et al. 2004	16	7
Wiech et al. 2006	25	12
Maihofner et al. 2006	18	14

<i>STUDIE</i>	<i>BERICHTETE FOCI</i>	<i>PROBANDEN</i>
Becerra et al. 2001	31	8
Coghill et al. 2003	7	17
Bingel et al. 2003	10	14
Ducreux et al. 2006	25	6
Pujol et al. 2009	12	9
Giesecke et al. 2004	7	16
Seifert und Maihofner 2007	19	12
Terekhin und Forster 2006	5	10
Ferretti et al. 2004	7	8
Ferretti et al. 2004	7	8
Henderson et al. 2008	8	22

Supplementary Table 1 B: Eingeschlossene Studien mit der Schmerzbedingung:  
„Chronisch neuropathischer Schmerz“

<i>STUDIE</i>	<i>BERICHTETE FOCI</i>	<i>PROBANDEN</i>
Maihofner et al. 2007	24	10
Ducreux et al. 2006	12	6
Ducreux et al. 2006	23	6
Maihofner et al. 2005	19	12
Schweinhardt et al. 2006	18	8
Geha et al. 2007	17	11
Geha et al. 2008	14	11
Pujol et al. 2009	14	9
Becerra et al. 2006	20	6
Becerra et al. 2006	22	6
Peyron et al. 2004	14	27
Giesecke et al. 2004	5	16

<b>STUDIE</b>	<b>BERICHTETE FOCI</b>	<b>PROBANDEN</b>
<b>Gracely et al. 2002</b>	13	16
<b>Maihofner et al. 2006</b>	24	12
<b>Gustin et al. 2010</b>	7	14
<b>Albuquerque et al. 2006</b>	9	8
<b>Jensen et al. 2009</b>	6	16

**Supplementary Table 2: Haupteffekt: Chronisch neuropathischer Schmerz (13 Studien) ohne die Studien mit Fibromyalgie-Patienten p(<0,001)**

<b>CL.</b>	<b>FOCI</b>	<b>T-WERT</b>	<b>KOORDINATEN</b>			<b>WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE</b>	<b>ANATOMISCHE ZUORDNUNG</b>
			<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z(Tal)</b>		
<b>I</b>	1)	4,48	-66	-20	28	OP 4: 60%	linker Gyrus supramarginalis
	2)	4,35	-48	-20	14	TE 1; OP 1: 50%	linkes Rolandisches Operculum
	3)	4,34	-50	-22	16		linker Lobus temporalis superior
<b>II</b>	1)	4,34	0	28	26	Area 32	ACC
	2)	4,24	-4	6	42		linker MCC
	3)	3,45	4	18	32		rechter ACC
<b>III</b>	1)	3,65	54	-22	18	OP 1: 60%	rechtes Rolandisches Operculum
<b>IV</b>	1)	4,60	14	-16	4		rechter Thalamus
<b>V</b>	1)	3,77	40	10	4	Area 13	rechte kaudo- anteriore Insel
<b>VI</b>	1)	4,04	-14	-16	10		linker Thalamus
<b>VII</b>	1)	3,75	-54	12	18	Area 44: 80% Area 45: 10%	linker Gyrus frontalis inferior



<i>CL.</i>	<i>FOCI</i>	<i>T- WERT</i>	<i>KOORDINATEN</i>			<i>WAHRSCHEINLICH- KEITEN FÜR AREALE</i>	<i>ANATOMISCHE ZUORDNUNG</i>
			<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z(Tal)</i>		
							<b>(p. opercularis)</b>
<b>VIII</b>	1)	3,50	4	0	34	Area 24	<b>rechter MCC</b>
	2)	3,36	0	-2	32		<b>linker MCC</b>

## Danksagung

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

Zu allererst gilt ein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Norbert Hosten für die Möglichkeit, am Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie wissenschaftlich arbeiten zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. Martin Lotze möchte ich für die Überlassung dieses interessanten Themas danken. Seine Faszination für die Neuroradiologie und für die Schmerzforschung war sehr ansteckend und motivierend. Durch viel Geduld, Zeit für Fragen und Diskussion sowie seine große Erfahrung und kontinuierliche Unterstützung war das Arbeiten in seiner Arbeitsgruppe stets motivierend, fördernd und lehrreich und hat mir deshalb viel Spaß bereitet.

Herrn Prof. Dr. Simon B. Eickhoff, derzeit Professor an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, möchte ich für die mir zur Verfügung gestellte überarbeitete Version des Meta-Analyse-Programmes ALE danken. Durch seine geduldige und schnelle Beantwortung meiner vielen Fragen hat er mir bei der Erstellung der Meta-Analysen beträchtlich weiter geholfen.

Frau Dr. Evangelia Kaza, Physikerin und ehemalige Mitarbeiterin des Instituts für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, gilt mein Dank dafür, dass sie mir stets bei allen technischen und mathematischen Fragen beiseite gestanden hat.

Nicht zuletzt danke ich allen Mitarbeitern des Arbeitskreises der funktionellen Bildgebung von Prof. Dr. Martin Lotze, die direkt oder indirekt zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester für viel Ermutigung, Geduld sowie für all ihre Unterstützung und unsere gegenseitige Liebe, die mich durch alle Situationen des Lebens bringt.