

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer)

**„Plastizität zerebraler Netzwerke gesunder Probanden im Rahmen von
Habituation durch repetitive Schmerzreizung und Netzwerkveränderung
bei Schmerzpatienten – eine fMRT- Studie“**

Stefan Philipp Jan Sonnenfeld

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

2. apl. Prof. Dr. B. Haslinger

Die Dissertation wurde am 28.11.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2015
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	III
1	Einleitung	1
1.1	Intrinsische zerebrale Ruhenetzwerke	1
1.1.1	Energetische Betrachtung und Neurophysiologie	1
1.1.2	Funktionelle Konnektivität und Analysemethoden der fMRT unter Ruhebedingungen	2
1.1.3	Stabilität und Reproduzierbarkeit	2
1.1.4	Sensorimotorisches Ruhenetzwerk und Default-Mode-Network	3
1.1.5	Plastizität	4
1.2	PPI	4
1.2.1	Definition	4
1.2.2	Veränderungen bei Erkrankungen	5
1.2.3	Komplementarität mit Ruhenetzwerken	5
1.3	Definition von Schmerz	5
1.3.1	Physiologie der Schmerzverarbeitung	5
1.3.2	Chronischer Schmerz	7
2	Fragestellung	9
3	Material und Methoden	9
3.1	Probandenkollektive	9
3.1.1	Gesunde Probanden	9
3.1.2	Patienten	10
3.2	Studiendesign und Versuchsprotokoll	11
3.2.1	Gesunde Probanden	11
3.2.2	Patienten	12
3.2.3	Ermittlung psycho-physiologischer Daten	12
3.3	Aufnahme und Verarbeitung der Bilddaten	13
3.3.1	Akquisition mittels funktioneller Magnetresonanztomographie	13
3.3.2	Präprozessierung	13
3.4	Funktionelle Konnektivitätsanalyse der Bilddaten	15
3.4.1	ROI basierte Analyse der Ruhedaten	15
3.4.2	Psycho-Physiologische-Interaktion basierte Analyse der Task-Daten	17
3.5	Statistische Auswertung der Korrelationskarten auf Gruppenebene	19
3.5.1	Gemeinsamkeiten und Gruppenunterschiede der Ruhenetzwerke	20

3.5.2	Veränderungen der Ruhenetzwerke der Kontrollen.....	20
3.5.3	PPI der Kontrollen während der Stimulation	20
3.5.4	Kurzfristige Veränderungen der Ruhenetzwerke der Schmerzpatienten	20
3.5.5	PPI der Schmerzpatienten während der Stimulation.....	21
3.5.6	Vergleich psycho-physiologischer Daten.....	21
3.5.7	Korrelation von Bild- mit psycho-physiologischen Daten.....	21
4	Ergebnisse	22
4.1	Robuste Ruhenetzwerke beider Kollektive	22
4.1.1	Somatosensorisches Ruhenetzwerk.....	22
4.1.2	vmPFC-Ruhenetzwerk	23
4.2	Netzwerkveränderungen der gesunden Kontrollen	27
4.2.1	Kurzzeitplastizität des Somatosensorischen Netzwerks	27
4.2.2	Langzeitplastizität des vmPFC-Netzwerks	31
4.2.3	Korrelation von Bild- und Verhaltensdaten	36
4.3	Chronische Schmerzpatienten	37
4.3.1	Experimentelle Schmerzbewertung der Patienten.....	37
4.3.2	Gruppenunterschiede der iFC der Ruhenetzwerke.....	38
4.3.3	Fehlende Kurzzeitplastizität des S1-Netzwerks.....	44
4.3.4	Fehlende Entkopplung des vmPFC-Netzwerks.....	44
4.3.5	Kopplungsverhalten zwischen rS1-RSN und vmPFC-RSN.....	46
4.3.6	Korrelation von Bild- und Verhaltensdaten	47
5	Diskussion	51
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
5.2	Auswirkungen der Schmerzstimulation auf die Netzwerke gesunder Kontrollen ...	52
5.3	Gemeinsame intrinsische Ruhenetzwerke und Gruppenunterschiede.....	58
5.4	Auswirkungen der Schmerzerfahrung auf die Netzwerke von Schmerzpatienten ...	63
5.5	Einschränkungen	67
6	Zusammenfassung	69
7	Abbildungsverzeichnis	70
8	Literaturverzeichnis.....	71
9	Danksagung.....	85
10	Lebenslauf	86

I. Abkürzungsverzeichnis

$^1\text{H-MRS}$	Protonen Magnetresonanzspektroskopie
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependant
CBP	Chronic Back Pain
CRPS	Complex-Regional-Pain-Syndrome
DMN	Default-Mode-Network
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	Echo-Planar-Imaging
FC	Funktionelle Konnektivität
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLM	General Linear Model
gPPI	General Psycho-Physiological-Interaction
ICA	Independent Component Analysis
iFC	Intrinsische Funktionelle Konnektivität
MDD	Major Depressive Disorder
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	Medialer Präfrontalkortex
nAC	Nucleus Accumbens
NRS	Numeric Rating Scale
PAG	Periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPI	Psycho-Physiologische-Interaktion
rACC	Rostraler Anteriorer Cingulärer Cortex
ROI	Region of Interest
RSN	Resting State Network
S1	primärer somatosensorischer Kortex
S2	sekundärer somatosensorischer Kortex
SD	Standarddeviation
Seed-Region	Ursprungsregion
SEM	Standard Error of Mean
SMN	Somatomotorisches Netzwerk
SPM	Statistical Parametric Map
sPPI	Standard Psycho-Physiologische-Interaktion
Target-Region	Zielregion
vmPFC	ventro-medialer Präfrontalkortex

1 Einleitung

Wir leben in einer Welt, die durch einen stetig steigenden Vernetzungsgrad gekennzeichnet ist und dadurch zunehmend an Komplexität gewinnt. Diese Entwicklung konzentriert sich vor allem auf den Informationsbereich.

Das Gehirn kann ebenfalls als Netzwerk verstanden werden, wo Informationsverarbeitung dank verschiedener Regionen durch Segregation und Integration in komplexen Netzwerken stattfindet, die sich darüber hinaus durch eine enorme Plastizität auszeichnen. Mittlerweile ist es mithilfe verschiedenster bildgebender Verfahren möglich, unterschiedlichste Vorgänge zu modellieren und damit auch neurologische und psychiatrische Erkrankungen zu erforschen.

Von besonderem Interesse ist dabei das Thema Schmerz, der in seiner akuten Form eine Schutzfunktion erfüllt, aber in seiner chronischen Form ein enormes gesundheitliches Problem darstellt. Vor diesem Hintergrund soll in dieser Arbeit zum einen die zerebrale Schmerzverarbeitung gesunder Probanden mittels fMRT (funktioneller Magnet-Resonanztomographie) unter dem Netzwerkaspekt analysiert werden, zum anderen sollen potentielle Unterschiede der Netzwerkarchitektur zu chronischen Schmerzpatienten evaluiert werden.

Zuerst werden wichtige thematische Grundlagen erläutert. Im Anschluss erfolgt ein Überblick über die aktuelle Studienlage und die Herleitung der Fragestellung und der Hypothese.

1.1 Intrinsische zerebrale Ruhenetzwerke

Das Wissen um die Funktionsweise des Gehirns stammt zum größten Teil aus fMRT-Aktivierungsstudien, bei denen während eines Experiments aktivierte Gehirnareale analysiert werden. Die Ruheaktivität des Gehirns dient hier als Baseline (Ausgangsreferenz) oder wird als Störquelle verworfen. Mittlerweile ist diese intrinsische Ruheaktivität aus verschiedenen Gründen in den Focus der Forschung gerückt.

1.1.1 Energetische Betrachtung und Neurophysiologie

Die Relevanz der intrinsischen Gehirnaktivität unter Ruhebedingungen wird durch Energiebetrachtungen deutlich. Obwohl keine externen Aufgaben verarbeitet werden, ist der Energieverbrauch des Gehirns unter Ruhebedingungen bereits beträchtlich. Zwar beträgt die Masse des Gehirns nur 2 % der gesamten Körpermasse, dennoch macht der Anteil am Gesamtenergieverbrauch des Körpers 20 % aus (Shulman et al., 2004). Während einer

externen Aufgabe, z. Bsp. einer Aktivierungsstudie, steigt der zusätzliche Energieverbrauch des Gehirns dahingegen nur minimal (<5 %) an (Fox and Raichle, 2007).

Die im Ruhezustand benötigte Energie wird für intrinsische, neurophysiologische Prozesse verwendet, größtenteils für das Recycling von Neurotransmittern und das Generieren von Aktionspotentialen (Attwell and Laughlin, 2001; Howarth et al., 2012; Lennie, 2003).

In der funktionellen Bildgebung des Gehirns mittels fMRT kann der Energiefluss nicht direkt dargestellt werden, nur indirekt mithilfe des BOLD-Signals (Blood-Oxygenation-Level-Dependant), welches durch den Sauerstoffmetabolismus bestimmt wird (Fox and Raichle, 2007) und damit einen Hinweis für neuronale Aktivität darstellt.

1.1.2 Funktionelle Konnektivität und Analysemethoden der fMRT unter Ruhebedingungen

Bei Task-fMRT Studien wird zu Analyse Zwecken die Differenz des BOLD Signals zwischen zwei unterschiedlichen kognitiven Bedingungen verwendet. Bei fMRT-Messungen unter Ruhebedingungen müssen aufgrund des anderen Studiendesign neue Analysemethoden für die Ruhedatensätze verwendet werden. Das Prinzip dieser Methoden ist es, nach Elimination von Störquellen bzw. Rauschen innerhalb des BOLD-Signals, Voxel (Volumeneinheiten) mit synchronen bzw. korrelierenden BOLD-Zeitverläufen zu identifizieren.

Diese Kopplung bzw. Kohärenz zwischen einzelnen Voxeln wird mit dem Begriff der funktionellen Konnektivität beschrieben. Definiert als statistische Abhängigkeit entfernter neurophysiologischer Signale (Friston, 2011), erlaubt funktionelle Konnektivität keine Aussagen über kausale Zusammenhänge oder Richtungen, sondern nur über Korrelationen.

Als Analysemethoden bieten sich hauptsächlich zwei Methoden an. Bei der einen, datengetriebenen Methode, der ICA wird ohne a priori Hypothese das BOLD-Signal mittels verschiedener Algorithmen in statistisch maximal unabhängige räumliche Komponenten synchroner Aktivität zerlegt. Bei der zweiten Methode wird a priori aufgrund einer Hypothese eine Seed-Region definiert und alle zu dieser Region korrelierenden Voxel identifiziert (Fox and Raichle, 2007).

1.1.3 Stabilität und Reproduzierbarkeit

Analysen der intrinsischen funktionellen Konnektivität unter Ruhebedingungen mit oben beschriebenen Methoden liefern räumliche Karten von Regionen, die stabil miteinander korrelieren und somit intrinsische Ruhenetzwerke bilden. Diese Netzwerke bestehen aus

Regionen, welche tendenziell ähnliche Funktionen besitzen. Alle intrinsischen Ruhenetzwerke konnten in Studien reproduziert werden (Beckmann et al., 2005; Biswal et al., 2010; Damoiseaux et al., 2006; Fox et al., 2005) und besitzen eine hohe test-retest Reliabilität (Biswal et al., 2010; Zuo et al., 2010).

Die Netzwerkkonstruktion und Clusterprinzipien intrinsischer Ruhenetzwerke sind über unterschiedliche Verhaltens- und Bewusstseinszustände hinweg konsistent (Fox and Raichle, 2007). Das konnte in Studien zu den Effekten von Task-Bedingungen (Arfanakis et al., 2000; Greicius and Menon, 2004), Schlaf (Duyn, 2011; Horowitz et al., 2008), Anästhesie (Greicius et al., 2008; Kiviniemi et al., 2003), Hypnose (Deeley et al., 2012; Demertzi et al., 2011; Guldenmund et al., 2012) und Einfluss von Pharmaka (Achard and Bullmore, 2007; Kelly et al., 2009) auf die Organisation intrinsischer Ruhenetzwerke festgestellt werden. Des Weiteren sind intrinsische Ruhenetzwerke keineswegs auf den Menschen beschränkt, sondern existieren auch bei Affen (Margulies et al., 2009; Shmuel and Leopold, 2008; Vincent et al., 2007) und Ratten (Lu et al., 2007; Pan et al., 2011; Pan et al., 2013). Funktionell gekoppelte Hirnregionen weisen oft stabile anatomische Verbindungen auf (Honey et al., 2007). Es besteht jedoch keine vollständige Überlappung der beiden, so dass auch dynamisch veränderbare Kopplungen in intrinsischen Ruhenetzwerken anzunehmen sind.

1.1.4 Sensorimotorisches Ruhenetzwerk und Default-Mode-Network

Eines der zuerst beschriebenen intrinsischen Ruhenetzwerke ist das Sensorimotorische Ruhenetzwerk (SMN) (Biswal et al., 1995). Es beinhaltet die prä- und postzentralen Gyri und damit den bilateralen Primären Somatosensorischen und Motorischen Kortex (Damoiseaux et al., 2006), die miteinander funktionell gekoppelt sind.

Von weiterem Interesse ist das Default-Mode-Network. Es wird durch externe Aufgaben deaktiviert (Shulman et al., 1997) und nimmt deshalb eine Sonderstellung innerhalb der intrinsischen Ruhenetzwerke ein. Es arbeitet reziprok zu anderen Netzwerken, die fokussierte Aufmerksamkeit oder sensorische Prozesse vermitteln (Buckner et al., 2008). Anatomische Knotenpunkte des Netzwerks sind der ventromediale Präfrontalkortex (vmPFC), der posteriore Cinguläre Cortex (PCC) und die inferioren Parietallappen (IPL), welche miteinander funktionell gekoppelt sind (Greicius et al., 2003). Die Funktion des DMN ist noch nicht abschließend geklärt. Es ist an internen, selbstbezogenen Denkprozessen beteiligt, wie beim Erinnern vergangener oder beim Vergegenwärtigen kommender Ereignisse (Buckner et al., 2008). Deshalb könnte es auch an dynamischen mentalen Simulationen oder Vorhersagen beteiligt sein, die auf vergangener persönlicher Erfahrung basieren (Buckner et

al., 2008). Möglicherweise dient es einer allgemeinen Sammlung und Überwachung sensorischer Information, die dann hinsichtlich ihrer Saliensz evaluiert wird. Sobald Aufmerksamkeit benötigt wird, kommt es zur Deaktivierung des DMN und zur Aktivierung anderer Netzwerke (Raichle et al., 2001).

1.1.5 Plastizität

Trotz ihrer robusten Topografie sind die Netzwerke auch zu einem gewissen Grad flexibel und Veränderungen unterworfen. Bei zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen konnten charakteristische Veränderungen von intrinsischen Ruhenetzwerken gefunden werden (Buckner et al., 2009; Castellanos et al., 2009; Drzezga et al., 2011; Hawellek et al., 2011; Sun et al., 2012). Aber auch die Plastizität von intrinsischen Ruhenetzwerken, bedingt durch kognitive Prozesse, wird durch Studien belegt. Dabei wurden sowohl kurzfristige als auch langfristige Veränderungen der funktionellen Konnektivität nach kognitiven bzw. behavioriellen Aufgaben festgestellt (Berns et al., 2013). Diese funktionellen Veränderungen können zwar mit strukturellen Veränderungen einhergehen (Taubert et al., 2011), können aber auch ohne diese auftreten (Soares et al., 2013).

Es existieren mehrere Hypothesen über den Zweck der iFC. Eine besagt, dass iFC der Konsolidierung von kürzlich stattgefundenen Ereignissen diene (Foster and Wilson, 2006; Karlsson and Frank, 2009). Eine weitere besagt, sie funktioniere im Sinne einer dynamischen Vorhersage für zukünftige Nutzung (Dragoi and Tonegawa, 2011) (Fox and Raichle, 2007).

1.2 PPI

Die Analyse intrinsischer Ruhenetzwerke liefert Informationen, wie Regionen im Ruhezustand miteinander gekoppelt sind. Liegt der Fokus aber darauf, die Interaktion von Regionen in einem spezifischen psychologischen Kontext unter experimentellen Bedingungen zu erfassen, wird eine weitere Methode benötigt.

1.2.1 Definition

Die Methode der PPI, der psycho-physiologischen Interaktion, untersucht, inwiefern sich die funktionelle Konnektivität zu einer a priori definierten Region im Rahmen verschiedener psychologischer Kontexte verändert (Friston et al., 1997). Zweck dieser Analysemethode ist es also, diejenigen Gehirnregionen zu identifizieren, welche während eines spezifischen psychologischen Kontextes eine höhere funktionelle Konnektivität zu einer Seed-Region aufweisen. Es ist nicht zwingend erforderlich, dass diese Region eine Aktivierung während der experimentellen Stimulation zeigt, da nur die funktionelle Konnektivität und nicht die

Aktivierung untersucht wird (Gerchen et al., 2014). Da diese Methode wiederum funktionelle Konnektivität zwischen Hirnregionen bestimmt, ist es nicht möglich, Aussagen über Kausalität und Richtung der Kopplung zwischen den Regionen zu machen (O'Reilly et al., 2012). Dennoch besitzt die Methode das Potential, neuronale und synaptische Funktionen zu entschlüsseln (McLaren et al., 2014) und ist eine wichtige Methode, neurowissenschaftliche Theorien zu testen (Cisler et al., 2014). Die statistische Power der PPI ist relativ gering, woraus ein hoher Prozentsatz falsch negativer Ergebnisse resultiert (O'Reilly et al., 2012). Die test-retest Reliabilität muss erst noch evaluiert werden (McLaren et al., 2014).

1.2.2 Veränderungen bei Erkrankungen

Auch mittels PPI konnten bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen charakteristische Veränderungen gefunden werden. Diese korrelieren teilweise mit psychophysiologischen Parametern (Ho et al., 2014; McLaren et al., 2014; Zhang et al., 2014).

1.2.3 Komplementarität mit Ruhenetzwerken

Die Analysemethoden der iFC und der PPI sind nicht äquivalent, sondern komplementär. Untersuchungen der iFC können Veränderungen der grundsätzlichen Kopplungsstruktur der Netzwerke im Ruhezustand identifizieren, wohingegen Analysen mittels PPI Rückschlüsse auf spezifische Kopplungsstärken während eines psychologischen Zustands erlauben (O'Reilly et al., 2012). Es existieren nur sehr wenige Studien, welche sowohl funktionelle Konnektivität von Ruhenetzwerken als auch funktionelle Konnektivität mittels PPI während einer Stimulation untersuchen. Bei einigen Studien bestehen die Veränderungen der funktionellen Konnektivität während beiden Bedingungen und sind von der Richtung her gleichläufig (Prater et al., 2013; Saleh et al., 2012).

1.3 Definition von Schmerz

Schmerz ist eine subjektive, komplexe, multidimensionale Erfahrung, was sich in der Definition der IASP (The International Association for the Study of Pain) widerspiegelt: „An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.“ (Merskey and Bogduk, 1994)

1.3.1 Physiologie der Schmerzverarbeitung

Schmerz ist das Ergebnis einer multidimensionalen Interpretation des physiologischen Inputs der Nozizeption (Tracey, 2005). Über meist multimodale Nozizeptoren erfolgt eine Signaltransduktion des Reizes und eine Weiterleitung über das Rückenmark ins Gehirn. Dort

wird der Reiz mittels verschiedenster Regionen und über deren Interaktion als Schmerz bewertet und moduliert.

1.3.1.1 Schmerzverarbeitung und –modulation

Diese an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Gehirnregionen werden im Ensemble auch als Schmerzmatrix (pain matrix) bezeichnet. Diese Matrix lässt sich vereinfachend in ein laterales und in ein mediales System gliedern. Das laterale System ist an der sensorisch-diskriminativen Wahrnehmung beteiligt und besteht aus dem primären und dem sekundären Somatosensorischen Kortex (S1 und S2), dem Thalamus und der posterioren Insel. Das mediale, welches sich aus dem Präfrontalkortex, dem Anterioren Cingulären Kortex (ACC) und der anterioren Insel zusammensetzt, bestimmt die affektiv-kognitiv Wahrnehmung und besitzt auch bewertende Funktion (Tracey, 2008). Diese wichtigen Regionen konnten sowohl mittels fMRT als auch mit Positronenemissionstomographie (PET) bei zahlreichen Aktivierungsstudien hinweg relativ konstant beobachtet werden (Apkarian et al., 2005). Aber auch andere Regionen, wie die Amygdala und der Hippocampus, können durch schmerzhafte Stimuli aktiviert werden (Tracey, 2008).

Der S1 besitzt eine prädominante Rolle in der frühen nozizeptiven Verarbeitung, v. a. was Lokalisation und Intensität des schmerzhaften Reizes angeht (Nir et al., 2008; Tracey, 2005). Der Präfrontalkortex untergliedert sich in unterschiedliche Anteile. Eine Unterregion des Präfrontalkortex ist der ventromediale Präfrontalkortex (vmPFC). Der vmPFC besitzt allgemein eine Kontroll- bzw. Modulationsfunktion bezüglich viszeraler, interozeptiver Prozesse (Price, 2005) und verbindet kortikale Schaltkreise mit subkortikalen Regionen, wie der Amygdala (Simpson et al., 2001) und dem Periaquäduktalen Grau (PAG) (Hadjipavlou et al., 2006). Diese engen anatomischen Verbindungen sind die neuronale Grundlage kognitiver und affektiver Schmerzmodulation im Sinne einer Top-Down Kontrolle. Deshalb kommt dem vmPFC bzw. nahegelegener Regionen wie dem rACC (rostraler Cingulärer Cortex) eine herausragende Bedeutung in der Modulation nozizeptiver Prozesse über das descendierende Schmerzhemmsystem via PAG zu (Eippert et al., 2009; Koltzenburg et al., 2013). Besonders bei Analgesie durch Placebo (Bingel et al., 2006; Petrovic et al., 2002; Zubieta et al., 2005), Analgesie durch Elektrostimulation (Willoch et al., 2003), Habituation bei schmerzhafter Stimulation (Bingel et al., 2007; Mobascher et al., 2010), ist die schmerzmodulierende Rolle des vmPFC bzw. rACC über Aktivierung des endogenen, opioiden Schmerzhemmsystems gut untersucht.

Von besonderem Interesse ist dabei das Phänomen der Habituation, das als Abnahme von Schmerzbewertung und physiologischer Schmerzantwort auf einen wiederholt applizierten Schmerzstimulus definiert ist (Stempel, 1976; Stempel, 1978). Es kann als wichtiger Schutzmechanismus gegen die Entwicklung chronischer Schmerzen verstanden werden (Rennefeld et al., 2010).

Da die Schmerzerfahrung nicht nur aus einer reinen Aktivierung der Schmerzmatrix, sondern aus einer komplexen Interaktion schmerzassoziierter Regionen besteht, tragen Analysen der funktionellen Konnektivität deutlich zum besseren Verständnis der Schmerzverarbeitung bei. Es existieren bereits Anhaltspunkte hinsichtlich der Interaktion einzelner Regionen bzw. verschiedener Netzwerke für die Schmerzverarbeitung Gesunder (Atlas et al., 2014). In einer vorangegangenen fMRT-Studie wurde durch wiederholte Schmerzreizung bei gesunden Probanden zum einen eine Habituation an den schmerzhaften Stimulus und zum anderen Plastizität im SMN induziert. Im SMN reflektierte eine erhöhte Synchronisation innerhalb des Somatosensorischen Kortex die unmittelbare Schmerzerfahrung. Interessanterweise erfolgte eine Rekrutierung des vmPFC ins SMN als langfristige Schmerzerfahrung und kodierte die Habituation (Riedl et al., 2011). Dennoch liegen kaum Studien vor, die sowohl die iFC als auch die PPI von Netzwerken im Rahmen der Schmerzverarbeitung bei gesunden Kontrollen untersuchen.

1.3.2 Chronischer Schmerz

Chronischer Schmerz ist definiert als über die Heilungsphase persistierender Schmerz (Merskey and Bogduk, 1994). Eine oft benutzte klinische Definition verwendet die Zeitdauer des Schmerzes nach initialem Beginn, welche ja nach Erkrankung drei bis sechs Monate betragen sollte (Apkarian et al., 2009). An der Entstehung chronischer Schmerzzustände sind auf Ebene des ZNS wahrscheinlich eine gestörte Funktion absteigender Schmerzhemmsysteme aber auch weitere, noch unbekannte, zentrale Mechanismen (Rennefeld et al., 2010) beteiligt. Studien legen nahe, dass ein Mangel an Habituation (Flor et al., 2004) bzw. eine Sensibilisierung (Farmer et al., 2012; Puta et al., 2012; Puta et al., 2013; Smith et al., 2008) im Bezug auf Schmerzreize bei chronischen Schmerzzuständen eine bedeutende Rolle spielen.

Chronischer Schmerz kann als Zustand kontinuierlichen Lernens verstanden werden, der sowohl mit strukturellen als auch mit funktionellen Veränderungen von Gehirnregionen einhergeht (Apkarian et al., 2011). Bei unterschiedlichen Schmerzsyndromen sind besonders häufig morphologische Veränderungen in modulatorischen Schmerzregionen, wie dem

orbitofrontalen Kortex / vmPFC, beschrieben worden, die durch einen Verlust der Grauen Substanz gekennzeichnet sind (Cauda et al., 2014; May, 2008). Innerhalb des S1 konnte sowohl kortikale Reorganisation (Flor et al., 1997), als auch Zu- und Abnahme der Grauen Substanz (Cauda et al., 2014) bei chronischem Schmerz beschrieben werden.

Zugleich konnte in Aktivierungsstudien belegt werden, dass bei gesunden Probanden die Schmerzverarbeitung über die Spinothalamische Leitungsbahn überwiegt, also über den Thalamus zum S1, S2 und ACC. Bei chronischen Schmerzpatienten nimmt die Aktivierung über diese Leitungsbahn ab, zugleich ist eine häufigere Aktivität des mPFC zu beobachten. Dies kann als Hinweis auf eine größere Bedeutung emotionaler, kognitiver, interozeptiver Schmerz Aspekte bei chronischem Schmerz verstanden werden (Apkarian et al., 2009; Apkarian et al., 2005).

Darüber hinaus konnten viele Studien zeigen, dass intrinsische Ruhenetzwerke bei chronischem Schmerz verändert sind. Vor allem das DMN ist verändert (Baliki et al., 2008; Bolwerk et al., 2013; Cauda et al., 2009; Loggia et al., 2013; Tagliazucchi et al., 2010) aber auch weitere intrinsische Netzwerke sind betroffen (Borsook et al., 2013; Cauda et al., 2010; Malinen et al., 2010). Es gibt bereits einige Arbeiten, die belegen, dass die funktionelle Konnektivität des mPFC die Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen (Hashmi et al., 2012) oder die Chronifizierung akuter Schmerzen (Baliki et al., 2012) vorhersagen kann.

Dennoch steht, verglichen mit anderen neurologisch und psychiatrischen Erkrankungen, die Erforschung von Veränderungen von RSN bei chronischen Schmerzzuständen noch am Anfang.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bisherigen Untersuchungen zufolge der vmPFC eine zentrale Rolle für die Schmerzmodulation und bei der Habituation Gesunder spielt und zugleich bei chronischen Schmerzpatienten Veränderungen aufweist. Ferner wurde gezeigt, dass chronischer Schmerz als dysfunktionale Habituation verstanden werden kann. Eine vorangegangene Studie konnte belegen, dass ein Mechanismus von Habituation auf Schmerzstimulation in der Rekrutierung des vmPFC ins SMN bestand (Riedl et al., 2011). Auch ist die Bedeutung der funktionellen Konnektivität für die Schmerzverarbeitung gesunder und chronischer Schmerzpatienten sowohl unter Ruhebedingungen als auch während schmerzhafter Stimulation noch nicht ausreichend untersucht worden.

2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, die Auswirkungen von Schmerzerfahrung einerseits auf zerebrale intrinsische Ruhenetzwerke und andererseits auf die stimulationsabhängige PPI wichtiger schmerzverarbeitender Regionen, des S1 und des vmPFC, zu untersuchen. Weiterhin soll überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen potentiellen Netzwerkveränderungen und psycho-physiologischen Daten besteht.

In einem ersten Schritt soll mit Hilfe eines Kollektivs gesunder Probanden der kurzfristige Effekt unmittelbarer, akuter Schmerzerfahrung einerseits und die Auswirkungen längerfristiger Schmerzerfahrung andererseits auf die Netzwerkstruktur des S1 und des vmPFC analysiert werden. Zusätzlich soll anhand desselben Kollektivs, bei dem eine wiederholte Schmerzstimulation über einen längeren Zeitraum zu Habituation führte (Riedl et al., 2011), der zerebrale Mechanismus der Habituation genauer entschlüsselt werden.

Der zweite Schritt zielt darauf ab, die Netzwerkarchitektur des S1 und des vmPFC gesunder Probanden mit derjenigen chronischer Schmerzpatienten zu vergleichen. Besonderer Focus liegt dabei auf dem der Habituation zugrundeliegenden Mechanismus, der eine zentrale Rolle bei der Entwicklung bzw. Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen spielen könnte.

3 Material und Methoden

3.1 Probandenkollektive

3.1.1 Gesunde Probanden

Aus einem Probandenkollektiv der Größe $n=30$, mit Hilfe derer Mechanismen zentraler Schmerzverarbeitung in einer Studie erforscht wurden (Vogel, 2011), wurden bei einer Anzahl von $n=13$ Probanden fMRT-Messungen unter Ruhe- und Stimulationsbedingungen durchgeführt. Diese 13 Probanden waren gesund, männlich, rechtshändig und zwischen 30 und 65 Jahren alt. Ausschlusskriterien der Studie waren zum einen internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen und zum anderen, aufgrund der MRT-Messungen, die Existenz von Metallteilen im Körper oder Klaustrophobie (Vogel, 2011;

Vogg, 2013). Zur Abklärung der Rechtshändigkeit diente der Edinburgh-Händigkeits-Fragebogen (Oldfield, 1971).

Die Aufklärung geschah in zwei Schritten. Zuerst wurden in einem Vorgespräch in Kleingruppen der Versuchsablauf und potentielle Risiken erläutert. Danach wurde die Aufklärung im Einzelgespräch nochmals vertieft und die Probanden hatten Gelegenheit, Fragen zu äußern. Auf Grundlage detaillierte Ausführungen über die gesundheitlichen Risiken und den Versuchsablauf erteilten die Probanden getreu der Deklaration von Helsinki ihre schriftliche Einwilligung. Ein Abbruch der Studie war für die Probanden jederzeit möglich. Die Durchführung der Studie erhielt die Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (Vogel, 2011; Vogg, 2013).

3.1.2 Patienten

Anhand eines Patientenkollektivs mit den Pankreopathologien chronische Pankreatitis und Pankreaskarzinom der Größe $n=28$ wurde in einer Studie die zentrale Schmerzverarbeitung bei Schmerzzuständen erforscht (Stankewitz et al., unveröffentlichte Ergebnisse). Von $n=28$ wurden 18 aufgrund von Ausschlusskriterien (Bewegung während der Messung, technischen Problemen, klinische Ausschlusskriterien, Abbruch auf Patientenwunsch, unvollständige Datensätze) ausgeschlossen. D. h. $n=10$ Patienten, mit chronischer Pankreatitis ($n=2$) und Pankreaskarzinom ($n=8$), wurden in die Analyse aufgenommen. Es lagen keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen vor. Von diesen 10 Patienten waren $n=4$ weiblich und $n=6$ männlich; sie waren zwischen 41 und 79 Jahren alt (Stankewitz et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Alle 10 Patienten waren in Schmerzbehandlung. Bei 8 Patienten wurde die Dauer der Schmerzbehandlung in Monaten erfasst ($M=10.6$, $SD=19.0$), bei 2 Patienten wurde die Dauer nicht erfasst. Von diesen 10 Patienten bestanden bei 6 Patienten zum Zeitpunkt des Experiments akute Pankreasschmerzen ($M=2.2$, $SD=1.0$), die restlichen 4 waren zu diesem Zeitpunkt schmerzfrei. Von diesen 6 Patienten wurde bei 5 mittels painDETECT (Freynhagen et al., 2006) der Durchschnitt der letzten vier Wochen auf der Numerischen Rating Skala (Numeric Rating Scale, NRS) erhoben ($M=4.3$, $SD=2.5$). Bei den restlichen 5 Patienten lag aufgrund von fehlenden Angaben diesbezüglich keine Information vor. Am Tag des Experiments erhielt nur ein Patient eine medikamentöse Schmerztherapie mit Morphin und Metamizol, 5 Patienten wurden nicht medikamentös therapiert und für die verbleibenden 4 war keine Informationen hinsichtlich der medikamentösen Einstellung vorhanden (Stankewitz et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Deshalb erfolgte eine Einteilung der chronischen Schmerzpatienten, definiert über das Vorliegen der Schmerzbehandlung, in zwei Subgruppen MIT akuten Schmerzen (NRS>0) (n=6) und OHNE akute Schmerzen (NRS=0) (n=4) zum Zeitpunkt der Messung.

Alle Patienten wurden detailliert über Durchführung und Ziel der Studie informiert, gaben ihre schriftliche Einwilligung und konnten das Experiment jederzeit abbrechen. Die Studie wurde gemäß der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission in München genehmigt. Alle Patienten wurden für die Teilnahme entlohnt (Stankewitz et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

3.2 Studiendesign und Versuchsprotokoll

3.2.1 Gesunde Probanden

An 11 aufeinanderfolgenden Werktagen wurde täglich eine Hitzestimulation, die aus einem Wechsel schmerzhafter und nicht schmerzhafter Reize bestand, bei jedem der 13 Probanden durchgeführt. Sowohl am 1. als auch am 11. Tag erfolgte eine fMRT-Messung während der Stimulation und zwei fMRT-Messungen unter Ruhebedingungen, eine direkt vor und eine direkt nach der Stimulation. Zusätzlich wurden am 1. und 11. Tag psycho-physiologische Daten, wie NRS, HADS und FESV erhoben. Ort der Stimulation war der rechte Unterarm, an drei verschiedenen Stellen, proximal des Handgelenks, distal des Ellenbogens und in der Mitte der beiden Punkte, was eine lokale Habituation bzw. Sensibilisierung verhindern sollte. Im Kernspintomographen wurde immer auf der Innenseite des Unterarms proximal des Handgelenks stimuliert (Vogel, 2011; Vogg, 2013). Zur Hitzestimulation wurde eine 3×3 cm große Thermode verwendet, die auf dem Peltier-Effekt beruht. Ein Steuerungsgerät (Thermo-Sensory-Analyser 2001 System der Firma MEDOCTM, Ramat Yishai, Israel) erlaubte eine sehr exakte Temperaturregulierung (Vogel, 2011; Vogg, 2013).

Die tägliche Stimulation bestand aus 16 Hitzereizen von jeweils 40 s Dauer, von denen 8 schmerzhaft und 8 nicht schmerzhaft waren, und die im Wechsel erfolgten. Zwischen den Reizen wurde eine Baseline-Temperatur von 35 °C für 40 s eingehalten. Die individuelle Schwellenwertbestimmung des schmerzhaften Reizes erfolgte mittels einer Serie stufenförmig ansteigender Hitzereize, ausgehend von 35 °C in Schritten von 0.5 °C, wobei eine maximale Temperatur von 46 °C nicht überschritten wurde, um Hautschäden zu vermeiden. Für die Schmerzstimulation an allen elf Tagen wurde eine Ausgangstemperatur gewählt, bei der am ersten Tag ein „mittel unangenehmer Hitzeschmerz“ auftrat und als individuelle Schmerzschwelle definiert. Eine Oszillation der Reiztemperatur zwischen diesem

Ausgangsschwellenwert und 1 °C oberhalb des Schwellenwertes mit der Frequenz von 0.5 Hz diente der Vermeidung von Hautschäden (Valet et al., 2004; Vogel, 2011).

Die Temperatur für die Stimulation mit dem nicht schmerzhaften Hitzereiz wurde um 2 °C niedriger gewählt als die individuelle Schmerzschwelle des „mittel unangenehmen Hitzeschmerzes“. Auch hier oszillierte die Stimulationstemperatur mit der Frequenz von 0.5 Hz zwischen 2 °C und 3 °C unterhalb der Schmerzschwelle. Die Ermittlung der Schmerzschwelle wurde an jedem der elf Tage wiederholt (Valet et al., 2004; Vogel, 2011).

3.2.2 Patienten

Bei den Patienten erfolgte die Schmerz- bzw. Hitzestimulation nach oben beschriebenem Schema mit wechselnden schmerzhaften und nicht schmerzhaften Hitzereizen nur ein einziges Mal. Ebenso wie bei den Kontrollen wurden eine fMRT-Messung während der Stimulation und zwei fMRT-Messungen unter Ruhebedingungen, eine direkt vor und eine direkt nach der Stimulation, durchgeführt (Stankewitz et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

3.2.3 Ermittlung psycho-physiologischer Daten

Für beide Kollektive wurde die subjektive Schmerzerfahrung mittels der NRS objektiviert. Bei den gesunden Probanden geschah das täglich an allen 11 Tagen. Am ersten und letzten Tag wurden zwei Werte erhoben, einer in der Mitte der Stimulation und einer nach der Stimulation; an den verbleibenden Tagen wurde immer nur ein Wert während der Stimulation erfasst (Vogel, 2011; Vogg, 2013). Bei den Patienten wurde der Pankreasruheschmerz auf der NRS zum einen im Versuchsvorraum und zum anderen im Scanner vor dem Experiment erhoben. Während der Stimulation erfolgte eine Wertung des experimentell erzeugten Schmerzes (Stankewitz et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

Die NRS erlaubt einerseits die Beurteilung der affektiven Komponente des Schmerzes andererseits auch die der sensorisch-diskriminativen Komponente. D. h. sowohl Qualität bzw. Unangenehmheit als auch Quantität bzw. Intensität des Schmerzes können mit ihr erfasst werden. Die Skala reicht von 0 bis 10. 0 stellt als Bezugspunkt „keine Schmerzen“ dar, 10 „höchste vorstellbare Schmerzen“. Es war möglich, Abstufungen von 0.5 anzugeben, falls der Schmerz zwischen zwei Zahlen empfunden wurde (Vogel, 2011).

Weitere Fragebögen wurden nur für jeweils eins der beiden Kollektive angewandt. Bei den gesunden Probanden waren dies zwei weitere Fragebögen: Angst- und Depressionssyndrome mit dem HADS-D, der deutschen Variante der Hospital Anxiety and Depression Scale (Snaith, 2003), erfasst. Hierzu dienen jeweils sieben Items für jede der beiden Kategorien.

Außerdem diente der Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung (FESV) (Geißner, 2001) der Erfassung des Bewältigungsrepertoires und der psychischen Beeinträchtigung durch Schmerzen. Beide Fragebögen wurden nur am ersten und letzten Tag ausgefüllt, der HADS-D vor Beginn der ersten fMRT-Messung unter Ruhebedingungen, der FESV nach Abschluss der zweiten fMRT-Messung unter Ruhebedingungen (Vogel, 2011). Bei den Patienten wurden zusätzlich die Erwartungsangst (0-10) vor der Schmerzreizung dokumentiert und der painDETECT Fragebogen (Freynhagen et al., 2006) angewandt (Stankewitz et al., unveröffentlichte Ergebnisse). painDETECT ist ein Screening- und Dokumentationsinstrument für neuropathische Schmerzen mit hoher Sensitivität und Spezifität (Baron et al., 2009).

3.3 Aufnahme und Verarbeitung der Bilddaten

3.3.1 Akquisition mittels funktioneller Magnetresonanztomographie

Bei den gesunden Probanden wurden die fMRT-Datensätze in EPI-Sequenztechnik mittels eines Siemens Symphony 1,5 Tesla generiert. Die Akquisitionsparameter waren: TE=50 ms, TR =3000 ms, Flipwinkel=90 °, FOV=230 mm × 230 mm, Matrix=64 × 64, 28 Schichten, Schichtdicke=5mm. Bei den einzelnen fMRT-Messungen unter Ruhebedingung wurden über ca. 6 Minuten 117 Bilddatensätze aufgenommen, von denen die ersten 3 verworfen wurden. Zusätzlich wurden strukturelle MRT-Bilddatensätze in T1-Wichtung mit folgenden Parametern gewonnen: TE=3,93 ms, TR=1500 ms, TI=760 ms, Flipwinkel=5 °, FOV=256 mm × 256 mm, Matrix=256 × 256, 160 Schichten, Voxelgröße=1 × 1 × 1 mm³ (Riedl et al., 2011; Vogel, 2011).

Bei den Patienten wurden die fMRT-Datensätze in EPI-Sequenztechnik mittels eines Philips Achieva, 3 Tesla mit 12- Kanal Kopfspule, generiert. Die Akquisitionsparameter waren: TE=35 ms, TR=2000 ms, Flipwinkel=82 °, FOV=220 mm × 220 mm, 32 Schichten, keine Lücke zwischen den Schichten, Voxelgröße 2,75×2,75×4 mm³. Zusätzlich wurden strukturelle MRT-Bilddatensätze in T1-Wichtung mittels MPRAGE Sequenz und Voxelgröße=1×1×1 mm³ erzeugt (Stankewitz et al., unveröffentlichte Ergebnisse).

3.3.2 Präprozessierung

Die im Kernspintomographen gewonnenen fMRT-Daten sind nicht sofort für eine valide statistische Analyse verwendbar. Zuerst müssen sie so bearbeitet werden, dass zum einen verschiedene potentielle Störfaktoren ausgeschaltet werden und zum anderen die individuell verschiedenen Probanden untereinander vergleichbar sind, also jedes Voxel jedes Probanden

in derselben anatomischen Region liegt (Lindquist, 2008). Die Präprozessierung wurde für alle Teilnehmer und für jede Messung separat mittels eines Batchscriptes in SPM 5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) und Matlab 7.5 (MathWorks, Natick, MA) durchgeführt. Der Prozess der Präprozessierung erfolgte in sieben aufeinanderfolgende Schritte, die alle mittels verschiedener Algorithmen in SPM implementiert sind.

Zuerst wurde die Datenqualität mittels eines Histogramms des Signal-Rausch-Verhältnisses (Signal-to-Noise-Ratio) beurteilt. Falls Werte unter 25 auftraten, wurden die Datensätze eliminiert; was für keinen Probanden erforderlich war. Eine manuell durchgeführte Reorientierung generierte ein gemeinsames Koordinatensystem für die funktionellen und strukturellen Daten aller Probanden. Der Ursprung (0/0/0) dieses Koordinatensystems ist durch die vorderere Kommissur definiert. Zusätzlich wird die Ebene durch die beiden Punkte, die die vordere und hintere Kommissur darstellen, so gewählt, dass sie die Ebene $z=0$ darstellt (Talairach and Tournoux, 1988).

Die Neujustierung (Realignment) diente der Beseitigung von Bewegungsartefakten. Als Referenz wurde hier der zuallererst erstellte fMRT-Datensatz verwendet. Bewegungen der nachfolgenden Datensätze bezogen auf diese Referenz wurden mittels einer rigid-body Transformation ausgeglichen. Das Prinzip der Transformation ist, dass zwei identische Bilder durch Drehungen und Verschiebungen in x, y und z-Richtung optimal überlagert werden, wobei eine Kostenfunktion die Übereinstimmung der beiden Bilder optimiert (Friston et al., 1995; Friston et al., 1996; Huettel et al., 2004). Bei einer Gesamttranslation von >3 mm bzw. Gesamtrotation von $>3^\circ$ innerhalb einer Messung wurden Teilnehmer ausgeschlossen, was bei zwei Probanden des ursprünglichen Kollektivs der Schmerzpatienten von $n=28$ der Fall war. Der Schritt des Unwarping zielte zusätzlich darauf ab, geometrische Verzerrungen auszugleichen, die aus einer Interaktion von Bewegungen und Magnetfeldinhomogenitäten resultieren (Andersson et al., 2001; Schneider and Fink, 2006).

Der Schritt der Koregistrierung glich funktionelle mit hochauflösenden strukturellen Bildern eines Teilnehmers passend ab, wodurch die anatomische Genauigkeit der funktionellen Bilddaten verbessert wurde (Ashburner and Friston, 1997).

Während der Segmentierung wurde das strukturelle Bild in drei Teilbilder zerlegt, welche die drei zerebralen Kompartimente graue Substanz, weiße Substanz und Liquor darstellten. Mit Hilfe dieser Informationen wurde hier die Normalisierung der individuellen

Bilddaten auf eine standardisierte Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI), MNI 152, durchgeführt, woraus eine Voxelgröße von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ resultierte. Der Normalisierungsschritt ermöglicht trotz der morphologischen Variabilität des Gehirns eine Vergleichbarkeit der Bilddaten zwischen den einzelnen Teilnehmern (Ashburner and Friston, 2005).

Als letzter Schritt wurde eine räumliche Glättung (spatial Smoothing) durchgeführt. Der Glättungsalgorithmus bewirkt, dass das Signal eines Voxels sich entsprechend der Normalverteilung gewichtet auf umgebende Voxel ausbreitet. Zum einen funktioniert die Glättung wie ein räumlicher Filter, der örtlich korrelierende Voxel betont, zum anderen gleicht sie eventuelle Ungenauigkeiten der vorangegangenen Schritte aus. Außerdem wird das Rauschen der Daten durch statistische Mittelung minimiert, da das Rauschen u.a. aus zufälligen, normalverteilten Teilchenbewegungen resultiert. Schlussendlich erhöht sich die Signal-to-Noise-Ratio. Hier wurde zur Konvolution ein Gaußscher Kernel mit den Abmessungen $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ FWHM (full-width-half-maximum) verwendet, eine dreidimensionale Funktion der Gaußschen Normalverteilung. Die Normalverteilung schafft eine wichtige Grundlage für eine valide statistische Auswertung (Huettel et al., 2004; Lindquist, 2008; Worsley et al., 1996) nach der Theorie der Gaußschen Felder.

3.4 Funktionelle Konnektivitätsanalyse der Bilddaten

Die nach der obigen Beschreibung präprozessierten Bilddaten wurden zuerst mit Hilfe von Konnektivitätsanalysen auf dem Level der einzelnen Probanden, dem 1st-level, mathematisch ausgewertet. Dafür wurde ein ROI (Region of Interest) basierter Ansatz benutzt.

3.4.1 ROI basierte Analyse der Ruhedaten

Mittels des ROI basierten Ansatzes sollten alle zur Ursprungsregion (Seed-ROI) synchronen bzw. antisynchronen Zielregionen (target regions) des gesamten Gehirns (wholebrain) während des Ruhezustands (resting state) erfasst werden. Die ROI basierte Konnektivitätsanalyse wurde für jeden Teilnehmer, für jede Messung und für jede Seed-ROI separat mit Hilfe eines arbeitsgruppeninternen Batchscriptes in SPM 5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) und Matlab 7.5 (MathWorks, Natick, MA) durchgeführt. Die Algorithmen sind in SPM 5 implementiert. Als mathematische und statistische Grundlage diente das Allgemeine Lineare Modell (General Linear Model, GLM) mittels dem eine multiple lineare Regression für jedes Voxel durchgeführt wurde. Regressoren waren die BOLD-Zeitverläufe der Seed-ROI sowie drei weiterer Störregionen (Confound-ROIs).

Als Seed-ROIs wurden hier der rechte Primäre Somatosensorische Kortex (S1) und der ventromediale Präfrontalkortex (vmPFC) verwendet. Die Koordinaten der beiden Regionen stammen aus einer Aktivierungsstudie von Bingel et al., bei der der Unterarm schmerzhaft stimuliert wurde: S1 rechts (24/-39 /69) und vmPFC (9/54/-15) sowie (-6/51/-15) (Bingel et al., 2007). Die ROIs wurden als Kugel mit obigen Koordinaten mit Hilfe von MarsBaR, einer SPM Toolbox, konstruiert. Die S1-ROI mit dem Radius von 10 mm wurde aufgrund der regionalen Spezifität unilateral gewählt. Die vmPFC-ROI mit dem Radius von jeweils 6 mm war bilateral.

Im ersten Schritt der Analyse wurden die Zeitverläufe des BOLD Signals aller einzelnen Voxel innerhalb der Seed-ROI aus den präprozessierten Ruhedatensätzen extrahiert. Danach wurden die Zeitverläufe dieser Voxel innerhalb einer Seed-ROI mittels Singular Value Decomposition auf einen relevanten und repräsentativen Zeitverlauf der gesamten ROI reduziert. Der so erhaltene Zeitverlauf wurde zeitlich mittels eines Butterworth Filters gefiltert, sodass nur Frequenzen zwischen 0.009 und 0.079 Hz erhalten blieben. Diese Bandbreite besitzt einerseits die größte statistische Power für die Detektion funktioneller Konnektivität und reduziert andererseits höhere störende Frequenzen, wie Herzschlag und Atmung (Achard et al., 2006; Biswal et al., 1995; Fransson, 2006).

Da nur die Synchronisation zwischen der Seed-ROI und Regionen in der grauen Substanz von Interesse sind, wurden Confound-ROIs eingeführt. Sie reduzieren die Störquellen, d.h. Signale aus der weißen Substanz und aus dem Liquor sowie Signale, die überall in der grauen Substanz vorkommen, also ohne lokale Spezifität sind (overall grey matter signal). Dadurch wird sowohl die Spezifität der Korrelationen von Regionen mit der Seed-ROI erhöht als auch deren Detektion verbessert (Fox et al., 2009; Weissenbacher et al., 2009). Als Confound-ROIs wurden die beim Segmentierungsschritt erzeugten Bilder der drei zerebralen Kompartimente verwendet. Für jedes der drei Kompartimente wurde dafür jeweils ein gemittelt Bild aller Probanden einer Gruppe erzeugt. Diese gemittelten Bilder wurden als Maske mittels eines Schwellenwerts (threshold 0.95) so definiert, dass das von der Maske umfasste Gebiet bei mindestens 95 % aller Probanden das jeweilige Kompartiment beinhaltete. Bei den so definierten drei Confound-ROIs wurden dieselben Schritte zur Extraktion wie bei der Seed-ROI wiederholt, um den charakteristischen Zeitverlauf der einzelnen Confound ROIs zu erhalten.

Das oben beschriebene Vorgehen liefert für jeden Probanden und für jede Messung einen Zeitverlauf für die Seed-ROI und drei für die Confound-ROIs. Diese vier Zeitverläufe wurden

als Regressoren in einer multiplen linearen Regression auf Probandenebene für die einzelnen Ruhedatensätze verwendet. Für jeden Probanden, jede Messung und jede der beiden Seed-ROIs wurde eine separate Regression in SPM 5 durchgeführt. Dafür wurde mit dem in SPM5 implementierten GLM der Zeitverlauf des BOLD Signals eines Zielvoxels (\vec{y}_i), also die abhängige Variable, durch Linearkombination der Zeitverläufe des BOLD-Signals der Seed-ROI (\vec{x}_{Seed}) und der drei Confound-ROIs (\vec{x}_{WM} , \vec{x}_{CSF} und \vec{x}_{OGM}), der unabhängigen Variablen, und eines Fehlerterms (error-term $\vec{\epsilon}$) dargestellt. Die Zeitverläufe des BOLD Signals über die Zeit können als Vektoren verstanden werden, die jedem Zeitpunkt einen BOLD Wert zuordnen (Friston et al., 1997; Lindquist, 2008).

$$\vec{y}_i = \beta_{Seed} * \vec{x}_{Seed} + \beta_{WM} * \vec{x}_{WM} + \beta_{CSF} * \vec{x}_{CSF} + \beta_{OGM} * \vec{x}_{OGM} + \vec{\epsilon} \quad (\text{Friston et al., 1997; Mumford and Nichols, 2009})$$

Die lineare Regression liefert für jedes Voxel einen Regressionskoeffizienten β_{Seed} , der die Steigung der Regressionsgeraden beschreibt und damit Stärke und Richtung der Synchronisierung mit der Seed-ROI repräsentiert. Da die lineare Regression für jedes Voxel durchgeführt wird, ergibt sich eine Karte (β -map), die jedem Voxel einen Regressionskoeffizienten zuordnet. Positive Koeffizienten bedeuten eine positive Korrelation, negative eine Antikorrelation. Diese Karte der Regressionskoeffizienten ist die Grundlage für die weitere statistische Auswertung.

3.4.2 Psycho-Physiologische-Interaktion basierte Analyse der Task-Daten

Die Task-Daten wurden mit einer anderen Form der Konnektivitätsanalyse ausgewertet: dem Modell der Psycho-Physiologischen-Interaktion (psychophysiological interaction, PPI). Mittels PPI kann geprüft werden, inwiefern sich das Zusammenspiel physiologischer Variablen innerhalb eines psychologischen Kontexts verändert (Friston et al., 1997). Hier wurde geprüft, ob sich die funktionelle Konnektivität der Seed-ROI zu anderen Hirnregionen während der schmerzhaften Hitzestimulation von der funktionellen Konnektivität während der nicht schmerzhaften Hitzestimulation unterscheidet. Deshalb kann die PPI auch überprüfen, ob eine stimulationsabhängige, schmerzspezifische funktionelle Konnektivität der Seed-ROI besteht. Die PPI wurde für jeden Teilnehmer, für jede Messung und für jede Seed-ROI separat in SPM 5 und Matlab 7.5 durchgeführt. Zuerst wurde das bereits standardmäßig in SPM 5 implementiert PPI Modell (sPPI) verwendet (Friston et al., 1997). Danach wurde die Prozedur mittels der Toolbox und des Batchscripts von McLaren et al. in SPM 8 in Form einer anderen Implementierung wiederholt, der verallgemeinerten Form der PPI (McLaren et al., 2012). Diese verallgemeinerte Form der PPI (gPPI) besitzt eine höhere Sensitivität und Spezifität als

die Standard-PPI (Cisler et al., 2014; McLaren et al., 2012). Da die Ergebnisse der sPPI und der gPPI hier sehr ähnlich waren, werden im Folgenden nur die der gPPI dargestellt.

Als Seed-ROIs wurden erneut der rechte S1 und der vmPFC verwendet. Die ROIs waren mit denen identisch, welche bei der Analyse der Ruhedaten benutzt wurden. Auch hier wurde der repräsentative Zeitverlauf des BOLD-Signals der jeweiligen Seed-ROI mittels Singular Value Decomposition / Eigenvariate extrahiert. Der parametrische Verlauf des BOLD-Signals stellt die physiologische Variable dar und wurde als Regressor (\vec{x}_{Seed}) verwendet.

Mithilfe des experimentellen Task-Designs der kategorialen und alternierenden Hitze- und Schmerzstimuli wurden zwei psychologische Variablen definiert. Dafür erfolgte die Konvolution der Rechtecksfunktion (Boxcar) der Hitzestimulation bzw. die Konvolution der Boxcar der schmerzhaften Stimulation jeweils separat mit der Hämodynamischen Antwortfunktion (hemodynamic response function, hrf) zu zwei separaten Regressoren (\vec{x}_{Pain} und \vec{x}_{Heat}).

Im nächsten Schritt wurden mithilfe der drei Variablen zwei Interaktionsvariablen erzeugt. Zu diesem Zweck wurde zuerst aus dem Zeitverlauf des BOLD-Signals der Seed-ROI das ursprüngliche neuronale Signal rekonstruiert, indem die Hämodynamische Antwortfunktion heraus gerechnet wurde (deconvolution). Dieses Vorgehen wurde gewählt, da die Interaktion der beiden Variablen auf neuronalem Level stattfindet (Gitelman et al., 2003). Anschließend wurde das errechnete neuronale Signal der Seed-ROI separat jeweils mit den Boxcars der Hitze- bzw. der Schmerzstimulation multipliziert. Schlussendlich entstanden durch Konvolution mit der Hämodynamischen Antwortfunktion zwei Interaktionsregressoren ($\vec{x}_{\text{PPI}_{\text{Pain}}}$ und $\vec{x}_{\text{PPI}_{\text{Heat}}}$) (McLaren et al., 2012).

Das obige Vorgehen liefert pro Proband und pro Messung fünf Regressoren, mithilfe derer eine statistische Analyse auf Voxel Ebene mittels General Linear Model durchgeführt wurde.

$$\vec{y}_i = \beta_{\text{Seed}} * \vec{x}_{\text{Seed}} + \beta_{\text{Pain}} * \vec{x}_{\text{Pain}} + \beta_{\text{Heat}} * \vec{x}_{\text{Heat}} + \beta_{\text{PPI}_{\text{Pain}}} * \vec{x}_{\text{PPI}_{\text{Pain}}} + \beta_{\text{PPI}_{\text{Heat}}} * \vec{x}_{\text{PPI}_{\text{Heat}}} + \vec{\epsilon}$$

(Friston et al., 1997; McLaren et al., 2012)

Die Differenz von $\beta_{\text{PPI}_{\text{Pain}}}$ und $\beta_{\text{PPI}_{\text{Heat}}}$, die aus der Multiplikation der beiden Korrelationskoeffizienten mit einem Vektor (1/-1) resultiert, spiegelt den Unterschied der funktionellen Konnektivität der Seed-ROI zwischen den beiden psychologischen Zuständen Schmerz und Hitze wider. Sie ist der Unterschied der Steigung der beiden separaten Regressionsgeraden für den jeweiligen psychologischen Zustand (Friston et al., 1997). Da

diese Differenz voxelweise gebildet wurde, ergab sich auch hier pro Proband, pro Seed-ROI und pro Messung eine separate Regressionskarte. Diese Karte der Differenzen wurde für die weitere statistische Auswertung verwendet.

3.5 Statistische Auswertung der Korrelationskarten auf Gruppenebene

Die Regressionskarten (β -maps) auf Ebene der einzelnen Probanden wurden in der Gruppenanalyse (2ndlevel) mit SPM 5 statistisch ausgewertet. Die passenden statistischen Tests sind mittels des GLM in SPM 5 implementiert (Friston et al., 1994).

Hierzu werden Tests und Verfahren der induktiven Statistik angewandt, welche die im Experiment an der Stichprobe geprüften Hypothesen auf die Allgemeinpopulation übertragen sollen (Lindquist, 2008). Da nun für jedes Voxel mehrere β -Werte vorliegen, also ein Regressionskoeffizient pro Proband, ist es möglich, statistische Größen für jedes Voxel zu berechnen. Diese Größen, wie beispielsweise Mittelwert und Standardabweichung, sind Grundlage der statistischen Tests. Diese Tests erzeugen dann für jedes Voxel eine statistische Prüfgröße, welche als Karte dargestellt werden kann (SPM, statistical parametric map). Die Voxel können entsprechend ihrer statistischen Signifikanz, ihres p-Wertes, farblich codiert auf strukturellen Bildern oder in einem gläsernen Gehirn eingetragen werden. Dabei werden nur Voxel angezeigt, die den gesetzten Schwellenwert überschreiten.

Da die Tests für jedes Voxel einzeln durchgeführt werden, ergeben sich insgesamt hunderttausend statistische Tests und damit auch eine große Anzahl falsch positiver Ergebnisse. Um dieses Problem, das bei multiplen Testen entsteht (multiple comparisons/testing problem) zu vermeiden, muss für die Anzahl der Tests korrigiert werden. Der einfachste Ansatz ist die Bonferroni-Korrektur, die das ursprüngliche Signifikanzniveau durch die Anzahl der Tests teilt. Er setzt allerdings voraus, dass die Voxel unabhängig voneinander sind, was bei fMRT-Datensätzen nicht der Fall ist. Deshalb ist er zu konservativ (Lindquist, 2008). Eine Möglichkeit, welche die räumliche Korrelation der Daten berücksichtigt, ist die Anwendung der Theorie der Gaußschen Felder auf fMRT-Datensätze (Worsley et al., 1992). Doch auch diese Art der Korrektur, FWE bei SPM 5, tendiert dazu, zu konservativ zu sein (Lindquist, 2008). Deshalb kann alternativ die False Discovery Rate (FDR) zur Korrektur verwendet werden (Benjamini and Hochberg, 1995). FDR beschreibt den Anteil von falsch positiven Voxel an allen positiv getesteten Voxeln (Genovese et al., 2002; Nichols and Hayasaka, 2003).

3.5.1 Gemeinsamkeiten und Gruppenunterschiede der Ruhenetzwerke

Um die Ruhenetzwerke beider Gruppen zu untersuchen, wurde eine dreifaktorielle ANOVA (Analysis of Variance) auf der Basis der 46 Ruheregressionskarten aller Probanden separat für jede der beiden Seed-ROIs mit SPM 5 durchgeführt. Die drei Faktoren waren Proband (1 bis 23), Messung (pre/post) und Gruppe (Kontrollen/Schmerzpatienten). Bei den Kontrollen wurden die Regressionskarten des ersten Tags verwendet, weil sie den Ausgangszustand der funktionellen Konnektivität der Seed-ROI darstellen. Die SPMs wurden mit einer Maske maskiert, welche die graue Substanz der Kontrollen darstellt (Gray Matter mask, threshold 0.25). Zudem wurde ein Schwellenwert von $p < 0.05$ FDR korrigiert auf Voxellevel gewählt.

3.5.2 Veränderungen der Ruhenetzwerke der Kontrollen

Um kurz- bzw. langfristige Veränderungen innerhalb der Ruhenetzwerke der Kontrollen zu detektieren, wurde eine dreifaktorielle ANOVA auf der Basis der 26 Ruheregressionskarten der Kontrollen separat für jede der beiden Seed-ROIs mit SPM 5 berechnet. Die drei Faktoren waren Proband (1 bis 13), Messung (pre/post) und Tag (Tag 1/ Tag 11). Die SPMs wurden mit der Maske des Ruhenetzwerks der Seed-ROI maskiert; der Schwellenwert der Maske betrug $p < 0.001$ unkorrigiert (unc.) auf Voxellevel. Für die so maskierten SPMs wurde ein Schwellenwert von $p < 0.05$ FDR korrigiert auf Voxellevel gewählt.

3.5.3 PPI der Kontrollen während der Stimulation

Die über gPPI ermittelte funktionelle Konnektivität der Task-Daten der Kontrollen wurde in SPM 5 für beide Seed-ROIs separat mittels dreifaktorieller ANOVA auf Basis von 26 Korrelationskarten in SPM 5 analysiert. Die drei Faktoren waren Proband (1 bis 13), Stimulationsabschnitt (erster/zweiter Teil) und Tag (Tag 1 /Tag 11). Die SPMs wurden mit einer Maske des postzentralen Gyrus des WFU PickAtlas Version 2.4, einer in SPM integrierten Toolbox, maskiert. Aufgrund der extrem strikten Modellannahmen der gPPI wurde ein liberaler, unkorrigierter Schwellenwert auf Voxellevel von $p < 0.05$ unc. verwendet.

3.5.4 Kurzfristige Veränderungen der Ruhenetzwerke der Schmerzpatienten

Um Kurzeiteffekte innerhalb der Ruhenetzwerke der Schmerzpatienten zu identifizieren, wurde eine verbundener T-Test (paired t-test) auf der Basis der 20 Korrelationskarten der Patienten separat für jede der beiden Seed-ROIs mit SPM 5 durchgeführt. 10 Karten stellten die Messung vor, 10 die Messung nach der Stimulation dar. Die SPMs wurden mit der Maske des Ruhenetzwerks der Seed-ROI maskiert; der Schwellenwert der Maske betrug $p < 0.001$ unc. auf Voxellevel. Für die so maskierten SPMs wurde ein Schwellenwert von $p < 0.05$ FDR korrigiert auf Voxellevel gewählt.

3.5.5 PPI der Schmerzpatienten während der Stimulation

Die über gPPI ermittelte funktionelle Konnektivität der Task-Daten der Schmerzpatienten wurde in SPM 5 für die S1r-ROI mittels eines Einstichproben T-Tests (one sample t-test) auf Basis von 10 Regressionskarten in SPM 5 analysiert. Die SPMs wurden mit einer Maske des postzentralen Gyrus des WFU PickAtlas Version 2.4 maskiert. Es wurde ein Schwellenwert von $p < 0.05(\text{unc.})$ verwendet.

3.5.6 Vergleich psycho-physiologischer Daten

Gruppenunterschiede der experimentellen NRS-Wertung wurden mit Hilfe eines unabhängigen Zweistichproben T-Tests (unpaired two sample t-test) verglichen. Bei Unterschieden der NRS-Wertung wurde auf Intensitätsunterschiede der Stimulationstemperatur mittels unabhängigen Zweistichproben T-Tests geprüft.

3.5.7 Korrelation von Bild- mit psycho-physiologischen Daten

Um die behaviorale Relevanz der Regressionskarten bzw. deren Veränderung zu untersuchen, wurden die individuellen β -Werte als Maß der funktionellen Konnektivität mittels IBM SPSS Statistics 19 mit Werten der NRS als Maß der subjektiven Schmerzerfahrung der einzelnen Probanden korreliert. Andere psycho-physiologischen Daten wurden nicht analysiert, da sie nur bei jeweils einer der beiden Gruppen erhoben wurden

Für die Korrelation der beiden Werte erfolgte eine Extraktion des mittleren β -Wertes für jeden Probanden und jede Korrelationskarte getrennt mittels MarsBaR. Zu diesem Zweck wurde eine ROI, eine Kugel mit dem Radius $r=3$ mm, generiert. Der Mittelpunkt der Kugel stellte die Peakkoordinate des jeweiligen Effekts, wie Langzeit- bzw. Kurzzeiteffekt, aus der 2ndlevel Auswertung dar.

Für die Kontrollen wurden die NRS-Werte der zweiten Bewertung der Intensität des Schmerzes während der Stimulation am Tag 1 bzw. am Tag 11 verwendet. Um Langzeiteffekte der Kontrollen zu evaluieren, wurde die Differenz der gemittelten NRS-Werte bzw. die Differenz der β -Werte am Tag 11 und am Tag 1 gebildet. Deshalb ergab sich $\Delta \text{NRS} = \text{NRS}_{\text{Tag 11}} - \text{NRS}_{\text{Tag 1}}$ und $\Delta \beta = \beta_{\text{Tag 11}} - \beta_{\text{Tag 1}}$.

Für die Schmerzpatienten wurde der NRS-Wert benutzt, der während der Stimulation erhoben wurde. Für die Korrelationsanalysen der NRS Skala wurde die Korrelation nach Pearson verwendet. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha=0.05$, es wurde zweiseitig getestet und eine FDR-Korrektur des Signifikanzniveaus α für mehrere Tests durchgeführt. Da die Korrelation nach Pearson sehr ausreißeranfällig ist, wurden Ausreißer ausgeschlossen. Als Basis diente die

Definition von Ausreißern als Werte unterhalb der Differenz des Mittelwerts und zwei Standardabweichungen bzw. Werte oberhalb der Summe des Mittelwerts und zwei Standardabweichungen ($M \pm 2 SD$) (Schendera, 2007). Zur Visualisierung der Effekte und Gruppenunterschiede mittels Balkendiagramm erfolgte eine Extraktion der β -Werte der jeweiligen Peakkoordinate mittels MarsBaR und einer kugelförmigen ROI mit Radius $r=3$ mm. Die Korrelation der Bilddaten mit Bilddaten zur Analyse von Netzwerkinteraktionen erfolgte nach derselben Vorgehensweise.

Aufgrund der Rolle des vmPFC bei Antizipation von Schmerz (Ploghaus et al., 1999) und Ängstlichkeit (Peyron et al., 2000) wurde nach signifikanter Korrelation von β -Werten des vmPFC mit NRS-Werten eine partielle Korrelation mit der Störvariablen Erwartungsangst durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Robuste Ruhenetzwerke beider Kollektive

Für die Seed-ROIs S1r und vmPFC ergaben sich über beide Gruppen hinweg stabile intrinsische Ruhenetzwerke. Für jede der beiden Seed-ROIs wurde sowohl ein separates positiv als auch ein separates negativ korrelierendes Netzwerk identifiziert. Dafür wurde jeweils der mittlere positive bzw. negative Effekt der ANOVA der Ruheregressionskarten beider Gruppen verwendet. Darüber hinaus konnten Überlappungen der Ruhenetzwerke der beiden Seed-ROIs gefunden werden.

4.1.1 Somatosensorisches Ruhenetzwerk

Das zur Seed-ROI S1r positiv korrelierende Ruhenetzwerk beinhaltete den bilateralen primären und sekundären Somatosensorischen Kortex (S1, S2), den bilateralen inferioren Parietalkortex, den bilateralen primären Motorkortex (M1), den bilaterale primären und sekundären visuellen Kortex (V1, V2), den bilateralen Thalamus, dem mittleren Teil des Gyrus Cinguli und Teile des Frontalkortex.

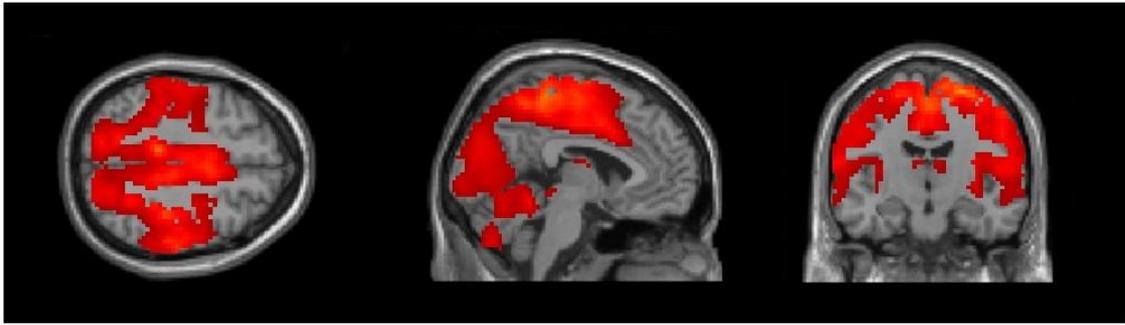
Das negativ korrelierende Netzwerk bestand aus dem bilateralen anterioren cingulären Kortex (ACC), dem rechten Cerebellum, dem bilateralen Hippocampus und der bilateralen Amygdala (Vgl. Abb. 1 und Tab. 1).

4.1.2 vmPFC-Ruhenetzwerk

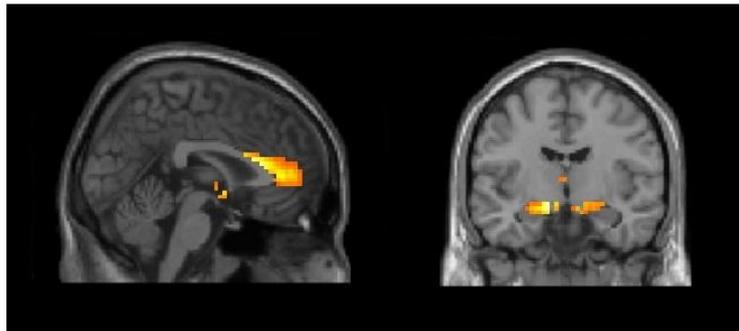
Das zur Seed-ROI vmPFC positiv korrelierende Netzwerk setzte sich aus dem bilateralen ventromedialen Präfrontalkortex, dem posterioren cingulären Kortex (PCC) und dem bilateralen inferioren Parietalkortex (IPP) zusammen.

Das negativ korrelierende Netzwerk beinhaltete den bilateralen S1, die bilaterale vordere Insel und das bilaterale Cerebellum (Vgl. Abb.1 und Tab. 1).

A. S1r

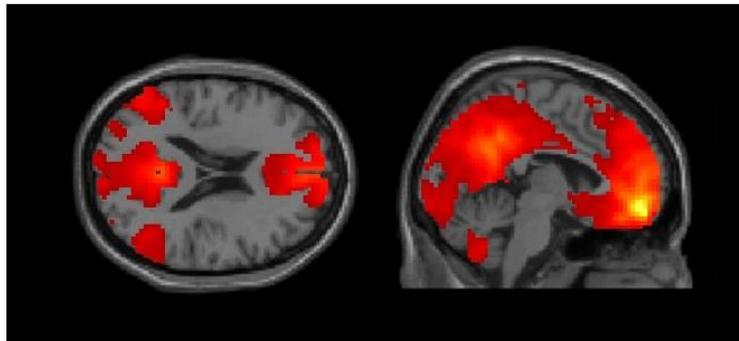


positiv korrelierendes Ruhenetzwerk

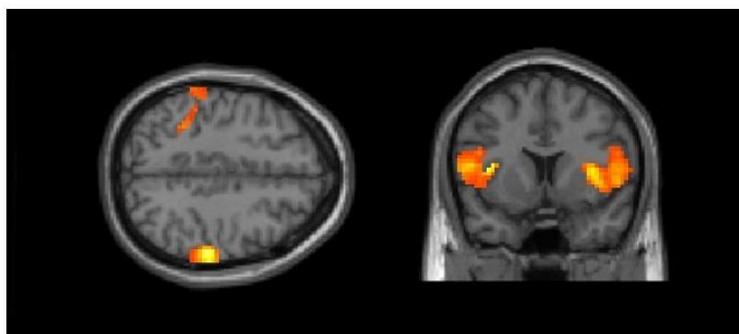


negativ korrelierendes Ruhenetzwerk

B. vmPFC



positiv korrelierendes Ruhenetzwerk



negativ korrelierendes Ruhenetzwerk

Abb. 1. Gemeinsame intrinsische Ruhenetzwerke beider Gruppen. (A) Ruhenetzwerke der Seed S1r. (B) Ruhenetzwerke der Seed vmPFC. Darstellung des mittleren ANOVA Effekts beider Gruppen mittels SPM auf dem anatomischen Standardtemplate von SPM 5. Es wurden nur Cluster von mindestens 50 Voxeln dargestellt. ($p < 0.05$ FDR korrigiert, nach Maskierung mit Maske der Grauen Substanz).

Tab. 1. Regionen der positiv und negativ korrelierenden Ruhenetzwerke der Seed-ROIs

Anatomische Region	L/R	Clustergröße	T-Wert	Peakkoordinaten MNI		
				x	y	z
Positiv korrelierendes RSN des S1r						
Postzentraler Gyrus	R	21647	48.94	24	-45	69
			28.46	15	-42	60
			27.58	33	-36	66
Mittlerer Frontalgyrus	L	202	9.23	-36	45	27
Inferiorer Frontalgyrus	L		3.65	-48	39	15
Mittlerer Frontalgyrus	R	322	8.40	36	45	27
Inferiorer Frontalgyrus (p. Triangularis)	R		4.43	54	39	3
Rectalgyrus	R	56	4.40	15	36	-18
			2.89	15	21	-18
			2.85	9	27	-15
Negativ korrelierendes RSN des S1r						
Hippocampus	L	221	9.20	-15	-12	-15
Hypothalamus	L		8.74	-3	0	-3
Amygdala / Hippocampus	L		5.89	-24	-12	-15
Anteriorer Cingulärer Kortex	R	260	7.59	3	27	15
			6.14	6	15	21
			6.11	3	42	6
Cerebellum Crus II	R	104	7.15	45	-75	-45
Cerebellum Crus I			5.19	36	-72	-36
Cerebellum Crus II			5.03	42	-81	-39
Gyrus Angularis	L	50	5.31	-45	-69	45
			4.89	-54	-66	33
Mittlerer Frontalgyrus	L	69	5.30	-39	15	54
Superiorer Frontalgyrus	L		4.20	-18	24	57
Mittlerer Frontalgyrus	L		3.75	-30	12	33

Positiv korrelierendes RSN des vmPFC

Mittlerer Orbitalgyrus	R	17901	39.35	3	54	-12
Mittlerer Orbitalgyrus	L		19.85	-9	42	-6
Inferiorer Frontalgyrus	L		17.60	-33	30	-12
Postcentraler Gyrus	L	131	6.68	-48	-18	60
Präcentraler Gyrus	L		4.23	-36	-27	54
			3.93	-27	-18	72
Cerebellum (IX)	L	207	5.92	-6	-57	-39
Cerebellum (VIII)	L		5.29	-6	-69	-48
Cerebellum (IV)	R		5.01	3	-63	-45
Präcentraler Gyrus	R	52	4.81	9	-39	75
Superiorer Frontalgyrus	R		3.16	9	-24	72
			3.01	21	-9	72

Negativ korrelierendes RSN des vmPFC

Insel	R	367	10.68	36	18	9
Frontales Operculum	R		5.73	54	9	0
			5.62	51	12	9
Postcentraler Gyrus	R	248	8.82	57	-27	45
Supramarginaler Gyrus	R		5.69	63	-36	33
Postcentraler Gyrus	R		4.26	54	-18	30
Insel	L	271	8.30	-39	6	9
Frontales Operculum	L		8.09	-54	3	9
Frontales Operculum	L		7.33	-48	3	3
Supramarginaler Gyrus	L	149	6.95	-60	-33	27
			4.46	-48	-33	30
Inferiorer Parietallobus	L		4.41	-57	-33	39
Cerebellum (VI)	L	106	6.39	-27	-60	-24
Inferiorer Parietallobus	L	64	6.10	-39	-39	39
	L		4.91	-33	-45	45

Postcentraler Gyrus	L		4.32	-33	-30	39
Medulla Oblongata	L	63	5.35	-6	-36	-45
Cerebellum (IX)	R		3.93	12	-45	-51

Es wurden nur Cluster mit einer Größe von mindestens 50 Voxeln aufgeführt. Bei Clustern mit mehr als einem Peak wurden die lokalen Maxima aufgelistet. Die anatomischen Bezeichnungen wurden mit Hilfe der Anatomy Toolbox Version 1.3b ermittelt. $p < 0.05$ (FDR korrigiert).

Die Ruhenetzwerke beider Seed-ROIs zeigten Überlappungen. Der S1 war Teil des negativ korrelierenden Ruhenetzwerks der Seed vmPFC und der rACC /vmPFC war Teil des negativ korrelierenden Ruhenetzwerks der Seed S1r (Vgl. Abb.1).

4.2 Netzwerkveränderungen der gesunden Kontrollen

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob sich die Ruhenetzwerke der Kontrollen durch die wiederholte Schmerzstimulation in ihrer funktionellen Konnektivität kurz- bzw. langfristig veränderten. Sowohl die positiv als auch die negativ korrelierenden Ruhenetzwerke beider Seed-ROIs wurden separat untersucht. Zu diesem Zweck wurde mit einer Maske des zugehörigen Netzwerkes maskiert (height threshold $p < 0.001$ (unc.)). Weiterhin wurde geprüft, ob potentielle Veränderungen der Ruhenetzwerke mit zusätzlichen Veränderungen der schmerzspezifischen funktionellen Konnektivität (gPPI) während der Stimulation einhergehen.

4.2.1 Kurzzeitplastizität des Somatosensorischen Netzwerks

4.2.1.1 Kurzfristige Veränderungen des Ruhenetzwerks

Innerhalb des positiv korrelierenden Ruhenetzwerks des S1r wurden mittels ANOVA nur für den Kontrast post>pre signifikante Ergebnisse gefunden ($p < 0.05$ FDR korrigiert). Das globale Maximum des Effekts war im kontralateralen, linken, S1 lokalisiert (Vgl. Abb.2 und Tab. 2). Der Kurzeffekt entsprach einer Zunahme der mittleren intrinsischen funktionellen Konnektivität innerhalb des globalen Maximums im linken S1 von $\beta = 960$ vor Stimulation auf $\beta = 4400$ nach Stimulation am Tag 1 bzw. von $\beta = 1720$ vor Stimulation auf $\beta = 4560$ nach Stimulation am Tag 11. Darüber hinaus war dieser Kurzeffekt über die Zeit hinweg stabil, also sowohl am ersten als auch am elften Tag zu beobachten (Vgl. Abb. 2).

Tab. 2. Kurzzeiteffekt der schmerzhaften Stimulation im positiv korrelierenden Ruhenetzwerk des S1r

Kontrast	Anatomische Region	R/L	Clustergröße	T-Wert	Peakkoordinaten MNI		
Positiv korrelierendes RSN des S1r					x	y	z
post>pre	Postzentraler Gyrus	L	71	5.71	-51	-24	45
				4.11	-48	-12	54
	Gyrus Lingualis	L	24	5.38	-15	-51	-9
	Superiorer Temporalgyrus	L	16	4.48	-57	-42	12
	Area Striata	R	42	4.37	6	-66	3
	Cerebellum (IV-V)	R		4.31	9	-51	-3
	Postzentraler Gyrus	L	21	4.34	-33	-33	63
	Postzentraler Gyrus	L	24	4.19	-54	-15	33
	Superiorer Temporalgyrus	R	10	4.11	57	-3	-3
	Präzentraler Gyrus	R	16	3.92	54	3	36
	Postzentraler Gyrus	R	10	3.85	54	-12	39

Kurzzeiteffekt der ANOVA über die Ruheregressionskarten der Kontrollen. Es wurden nur Cluster mit einer Größe von mindestens 10 Voxeln aufgeführt. $p < 0.05$ FDR korrigiert, nach Maskierung mit positiv korrelierendem RSN $p < 0.001$ unc.

Für die restlichen Kontraste der ANOVA, wie pre>post, T11>T1, T1>T11 und die beiden Interaktionskontraste, zeigten sich innerhalb des positiv korrelierenden Ruhenetzwerks keine signifikanten Effekte. Im negativ korrelierenden Ruhenetzwerk wurde für keinen der Kontraste ein signifikantes Ergebnis gefunden ($p < 0.05$, FDR korrigiert).

4.2.1.2 Tasknetzwerk

Um ein potentielles Korrelat der Kurzzeitplastizität der iFC während der Stimulation zu identifizieren, wurde mittels ANOVA der gPPI die funktionelle Konnektivität des S1r während aktiver Schmerzverarbeitung untersucht. Da sich der Kurzzeiteffekt in der vorangegangenen Analyse auf den S1 konzentrierte, wurde mit der Maske postzentralen Gyrus des WFU PickAtlas Version 2.4 maskiert. Für den mittleren Effekt der ANOVA der Stimulationskorrelationskarten auf der Basis des Kontrasts pain>heat wurden signifikante

Ergebnisse im linken S1 gefunden ($p < 0.05$ (unc.))(Vgl. Tab. 3). Sie entsprachen einer höheren funktionellen Konnektivität zwischen dem rechten und dem linken S1 während Schmerz verglichen mit Hitze. Am Tag 1 betrug der Regressionskoeffizient der gPPI $\beta = 0.13$ und am Tag 11 betrug er $\beta = 0.23$ (Vgl. Ab. 2). Aufgrund der extrem strikten Modellannahmen der gPPI wurde ein liberaler, unkorrigierter Schwellenwert ($p < 0.05$ (unc.)) verwendet. Der mittlere Effekt der PPI zeigt bemerkenswerte regionale Ähnlichkeiten mit dem Kurzzeiteffekt des Ruhenetzwerks (Vgl. Ab. 2). Es wurde nur der positive mittlere Effekt der gPPI ANOVA in Analogie zum positiven Kurzzeiteffekt der ANOVA des Ruhenetzwerkes untersucht.

Tab. 3. gPPI-Effekt der schmerzhaften Stimulation für die Seed S1r.

Kontrast	Anatomische Region	R/L	Clustergröße	T-Wert	Peakkoordinaten MNI		
					x	y	z
gPPI für Pain>Heat Seed S1r							
Mittlerer pos. Effekt	Postzentraler Gyrus	L	8	2.36	-42	-39	60

Mittlerer Effekt der ANOVA über die Regressionskarten der gPPI. $p < 0.05$ unkorrigiert, nach Maskierung mit postzentralem Gyrus.

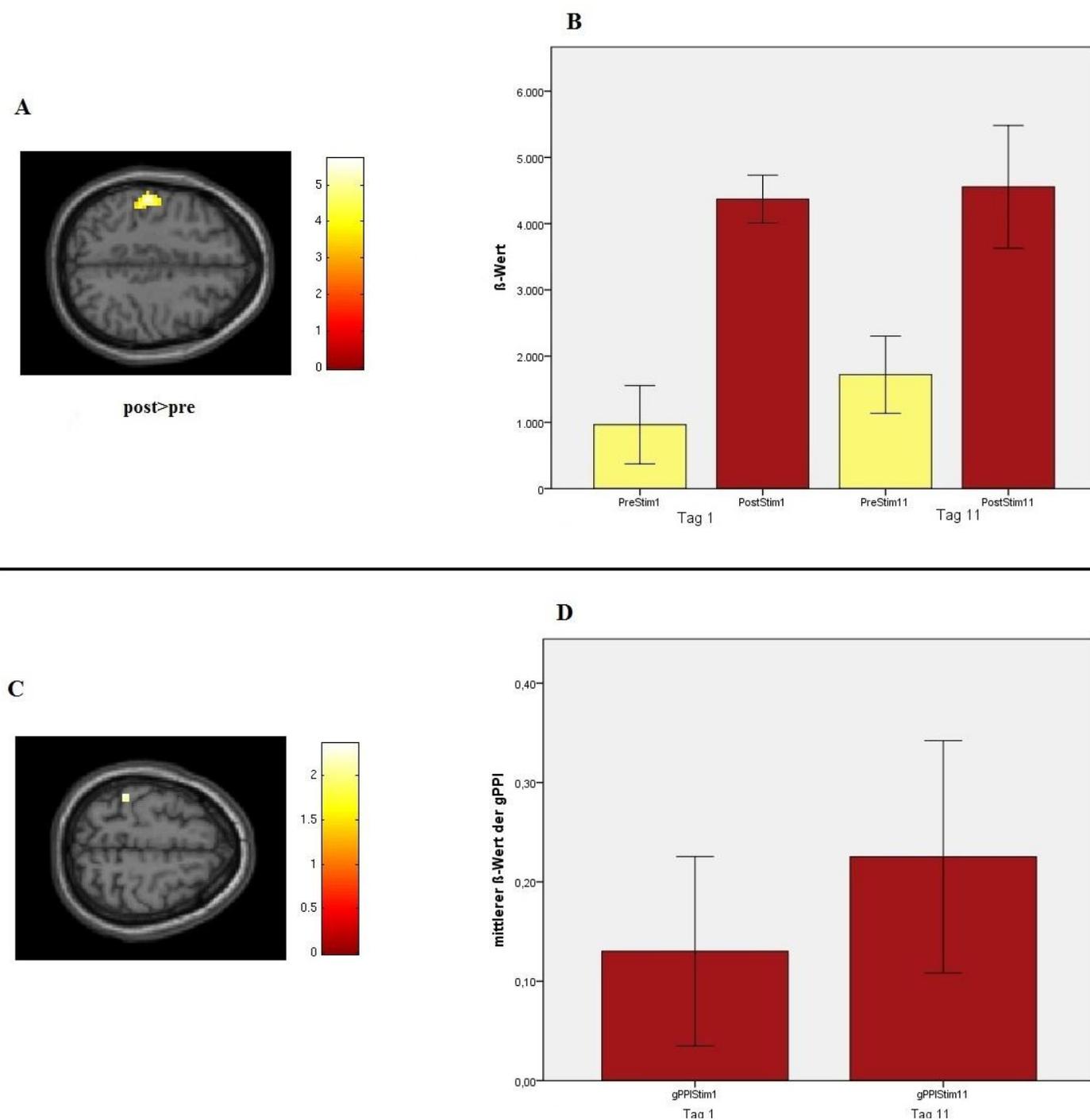


Abb. 2. Kurzzeiteffekte im Somatosensorischen Netzwerk unter Ruhe und während schmerzhafter Stimulation. (A) Ruhennetzwerk. Erhöhte funktionelle Konnektivität nach der Stimulation im positiv korrelierenden S1r-RSN auf Gruppenebene. Darstellung des globalen Maximums im linken S1 (-51/-24/45), $p < 0.05$ FDR korrigiert, nach Maskierung mit positiv korrelierendem S1r-RSN height thr. $p < 0.001$ (unc.), es kommen hier nur Cluster von mind. 10 Voxel zur Darstellung. (B) Mittlerer β -Wert aller Kontrollen unter Ruhe an der Peakkoordinate im linken S1 an beiden Tagen vor (gelb) und nach (rot) der Stimulation. (C) Tasknetzwerk. Effekt der gPPI über beide Tage auf Gruppenebene; d. h. höhere funktionelle Konnektivität während der Bedingung Schmerz verglichen mit der Bedingung Hitze zum rechten S1. Darstellung des Maximums im linken S1 (-42/-39/60), $p < 0.05$ unkorrigiert, nach Maskierung mit postzentralem Gyrus. (D) Mittlerer β -Wert aller Kontrollen der gPPI an der Peakkoordinate im linken S1 an beiden Tagen während der Stimulation. Die Darstellung der Maxima erfolgte mittels SPM auf dem anatomischen Standardtemplete von SPM 5. Fehlerbalken indizieren den SEM (Standardfehler des Mittelwertes). Farbige Balken zeigen den Bereich der T-Werte an.

4.2.2 Langzeitplastizität des vmPFC-Netzwerks

4.2.2.1 Ruhenetzwerk

Innerhalb des negativ korrelierenden Ruhenetzwerks des vmPFC wurden mittels ANOVA nur für den Kontrast Tag11>Tag1 signifikante Veränderungen gefunden ($p < 0.05$ FDR korrigiert). Das globale Maximum war im rechten S1 (54/-27/42) lokalisiert (Vgl. Tab. 4). Der Langzeiteffekt entsprach einer Abnahme der Regressionskoeffizienten, also der negativen funktionellen Konnektivität, innerhalb des globalen Maximums von im Mittel $\beta = -1680$ am Tag 1 auf im Mittel $\beta = 20$ am Tag 11 bzw. von $\beta = -2140$ am Tag 1 vor Stimulation auf $\beta = -150$ am Tag 11 vor Stimulation (Vgl. Abb. 3 und 5, Tab. 6). Damit entsprach der Langzeiteffekt einer Abnahme der Antisynchronisation der Seed-ROI mit der Targetregion.

Bei den verbleibenden Kontrasten der ANOVA, wie pre>post, post>pre und T1>T11 und den beiden Interaktionskontrasten, zeigten sich innerhalb des negativ korrelierenden Ruhenetzwerks keine signifikanten Effekte. Im positiv korrelierenden Ruhenetzwerk wurden für keinen der Kontraste signifikante Ergebnisse gefunden ($p < 0.05$, FDR korrigiert).

Tab. 4. Langzeiteffekt der schmerzhaften Stimulation im negativ korrelierenden Ruhenetzwerk des vmPFC

Kontrast	Anatomische Region	R/L	Clustergröße	T-Wert	Peakkoordinaten MNI		
Negativ korrelierendes RSN des vmPFC					x	y	z
T11>T1	Postzentraler / Supramarginaler Gyrus	R	17	4.59	54	-27	42
	Frontales Operculum	L	12	4.43	-51	3	12

Es wurden nur Cluster mit einer Größe von mindestens 10 Voxeln aufgeführt. $p < 0.05$ FDR korrigiert, nach Maskierung mit negativ korrelierendem RSN $p < 0.001$ unc.

4.2.2.2 Tasknetzwerk

Um wiederum ein potentiell Korrelat der Plastizität der iFC während der Stimulation zu identifizieren, wurde mittels ANOVA der gPPI die funktionelle Konnektivität des vmPFC während aktiver Schmerzverarbeitung untersucht. Da der Langzeiteffekt in der vorangegangenen Analyse auf den S1 beschränkt war, wurde mit der S1 Maske des WFU PickAtlas Version 2.4 maskiert. Für den Kontrast T11>T1 der ANOVA auf der Basis des

Kontrasts pain>heat wurden signifikante Ergebnisse im rechten S1 gefunden ($p < 0.05$ (unc.)) (Vgl. Tab. 5). Das entsprach einer Abnahme bzw. Änderung der schmerzspezifischen funktionellen Konnektivität von im Mittel $\beta = -0.16$ am Tag 1 auf $\beta = 0.09$ am Tag 11 (Vgl. Abb. 3).

Der Effekt der PPI für den Kontrast T11>T1 zeigt bemerkenswerte regionale Ähnlichkeiten mit dem Langzeiteffekt des vmPFC-Ruhenetzwerks. In Analogie zum Langzeiteffekt der ANOVA des Ruhenetzwerkes wurde nur der Effekt T11>T1 der gPPI untersucht.

Tab. 5. Langzeiteffekt der schmerzhaften Stimulation während der gPPI für die Seed vmPFC

Kontrast	Anatomische Region	R/L	Clustergröße	T-Wert	Peakkoordinaten MNI		
Negativ korrelierendes RSN des vmPFC					x	y	Z
T11>T1	Postzentraler Gyrus	R	27	2.70	45	-24	39
		L	2	2.25	-42	-24	33
		L	2	1.78	-30	-39	54

$p < 0.05$ unkorrigiert, nach Maskierung mit postzentralem Gyrus

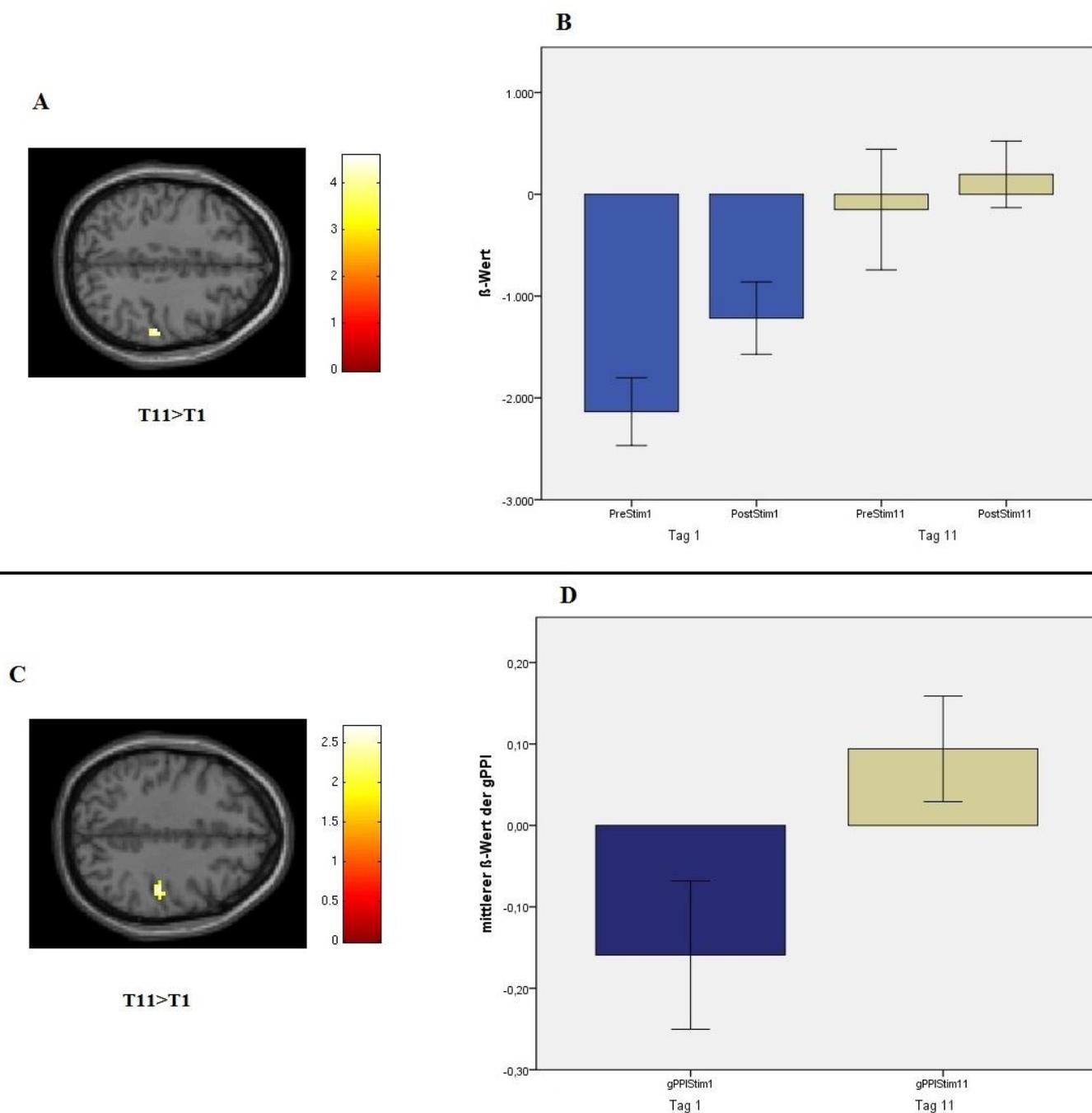


Abb. 3. Langzeiteffekte im Netzwerk des vmPFC unter Ruhe und während schmerzhafter Stimulation. (A) Ruhennetzwerk. Abnahme der negativen iFC im negativ korrelierenden vmPFC-RSN nach elftägiger Schmerzstimulation auf Gruppenebene. Darstellung des globalen Maximums im rechten S1 (54/-27/42) ($p < 0.05$ FDR korrigiert, nach Maskierung mit neg. korr. vmPFC-RSN height thr. $p < 0.001$ (unc.)), es kommen hier nur Cluster von mind. 10 Voxeln zur Darstellung.) (B) Mittlerer β -Wert aller Kontrollen unter Ruhe an der Peakkoordinate im rechten S1 am Tag 1 (blau) und am Tag 11 (grau). (C) Tasknetzwerk. Änderung der gPPI nach elftägiger Schmerzstimulation auf Gruppenebene. Darstellung des Maximums im rechten S1 (45/-24/39) ($p < 0.05$ unkorrigiert, nach Maskierung mit postzentralem Gyrus). (D) Mittlerer β -Wert aller Kontrollen der gPPI an der Peakkoordinate im rechten S1 am Tag 1 (blau) und am Tag 11 (grau) während der Stimulation. Die Darstellung der Maxima erfolgte mittels SPM auf dem anatomischen Standardtemplate von SPM 5. Fehlerbalken indizieren den SEM (Standardfehler des Mittelwertes). Farbige Balken zeigen den Bereich der T-Werte an.

4.2.2.3 Kopplungsverhalten zwischen rS1-RSN und vmPFC-RSN

Da sich die Kopplung im vmPFC-RSN langfristig innerhalb der Region des rS1 veränderte, wurde nachfolgend untersucht, inwiefern sich die Interaktion auf Netzwerkebene zwischen dem S1-RSN und dem vmPFC-RSN änderte. Zu diesem Zweck erfolgte eine Korrelation der Synchronisation innerhalb des S1-RSN mit der Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN. Als Maß der interhemisphärischen Synchronisation innerhalb des S1-RSN wurden β -Werte der Target-Region S1l ausgehend von der Seed S1r, verwendet; als Maß für die Kopplung zwischen beiden Netzwerken wurden β -Werte der Target-Region S1r ausgehend von der Seed vmPFC benutzt. Für die Koordinaten der Target-Regionen wurden für den linken S1 die des Kurzeffekts im S1-RSN und für die des rechten S1 die des Langzeiteffekts im vmPFC-RSN verwendet. Die Korrelation wurde für alle Probanden sowohl am Tag 1 als auch am Tag 11 durchgeführt.

Vor Beginn der Stimulation am Tag 1 gab es keine signifikante Korrelation zwischen der Synchronisation innerhalb des S1-RSN und der Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN ($r=-0.370$, $p=0.213$). Am Tag 11 vor Beginn der Stimulation korrelierte die Synchronisation innerhalb des S1-RSN signifikant positiv mit der Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN ($r=0.679$, $p=0.011$) (Vgl. Abb. 4 und 5, Tab. 7).

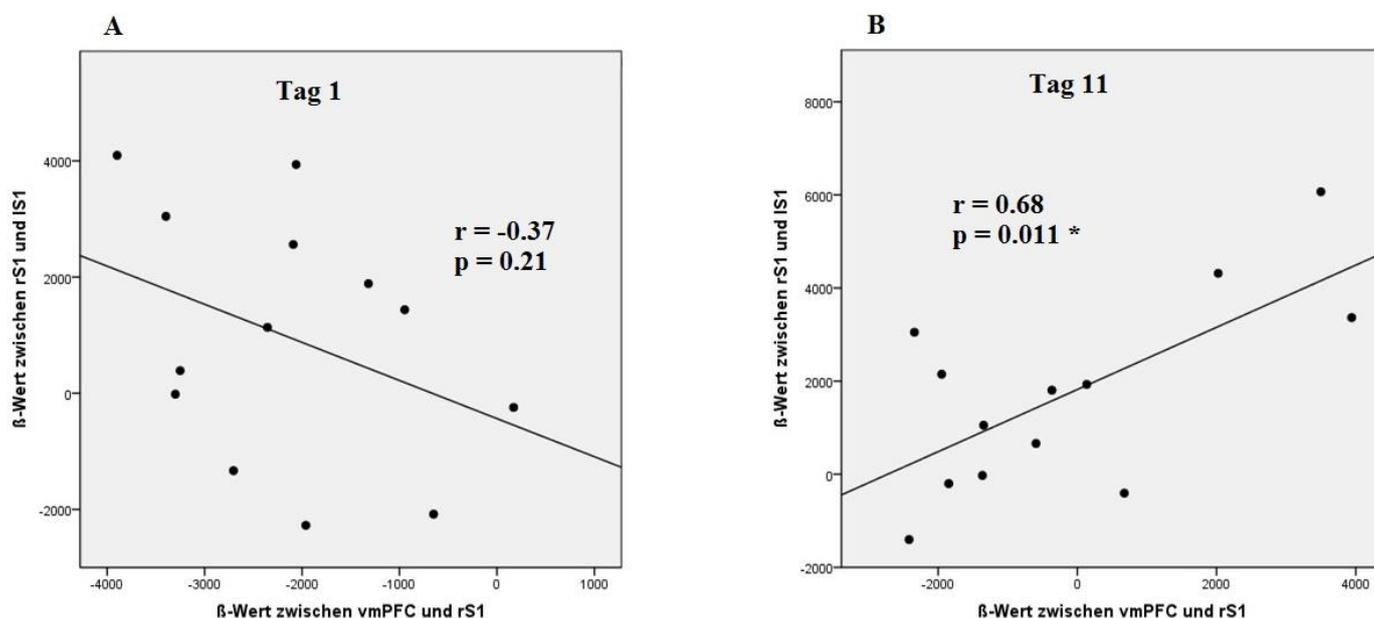


Abb. 4. Interaktion zwischen Synchronisation innerhalb des S1-RSN und Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN vor Stimulation (A) Nicht signifikante negative Korrelation am Tag 1. (B) Signifikante positive Korrelation am Tag 11. Extraktionskoordinaten waren Peakkoordinaten des Kurzeffekts im S1-RSN bzw. des Langzeiteffekts im vmPFC-RSN.

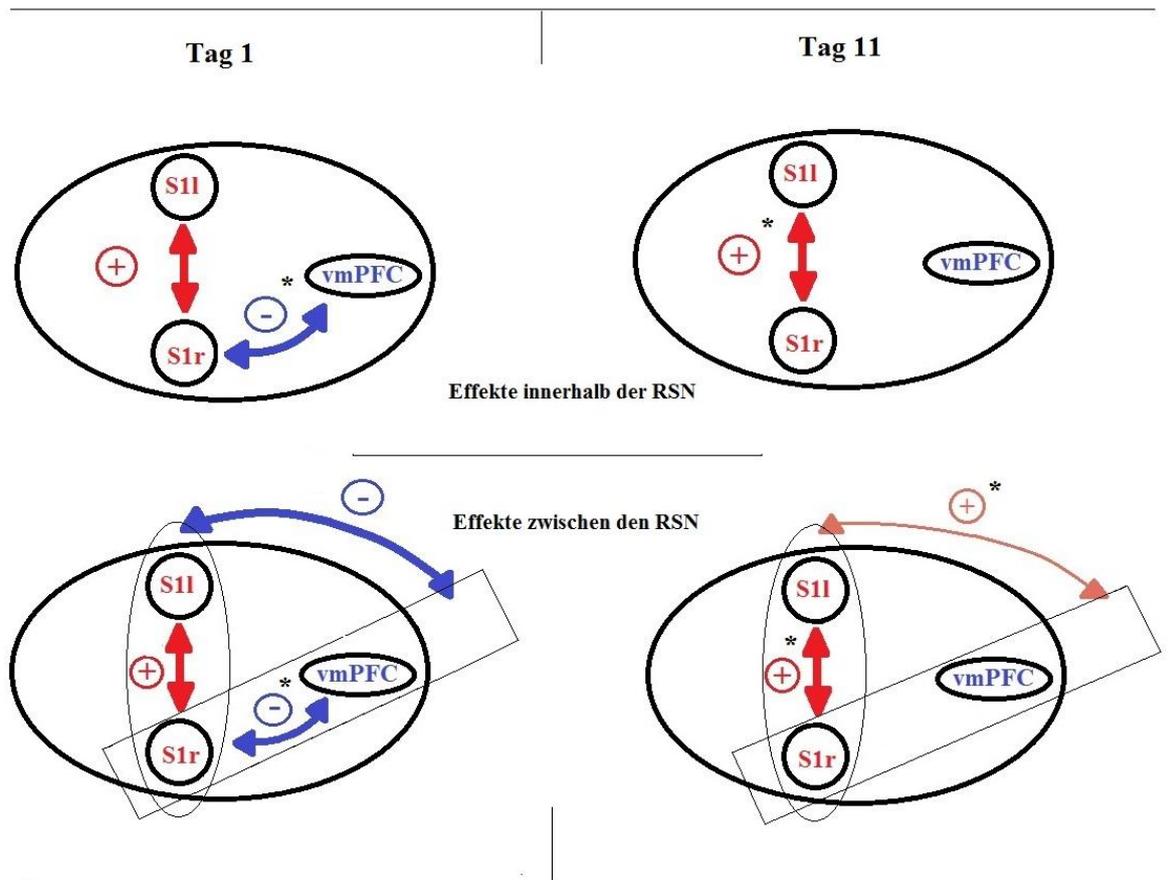


Abb. 5. Zusammenfassung der Entkopplungsprozesse zwischen Regionen und Netzwerken im Rahmen langfristiger Schmerz erfahrung jeweils vor schmerzhafter Stimulation an Tag 1 und Tag 11. (A) Tag 1. Oben (Effekte innerhalb der Netzwerke, vgl. Abb. 2 und 3): Positive Kopplung zwischen S1r und S1l. Negative Kopplung zwischen vmPFC und S1r. Unten (Effekte zwischen den Netzwerken, vgl. Abb. 4): Tendenziell negative Interaktion zwischen Synchronisation im S1-RSN und Anbindung von S1r an den vmPFC. Probanden mit hoher Antisynchronisation (vmPFC-S1r) zeigen tendenziell hohe Synchronisation (S1r-S1l). (B) Tag 11. Oben (Effekte innerhalb der Netzwerke, vgl. Abb. 2 und 3): Positive Kopplung zwischen S1r und S1l. Aufgehobene Kopplung zwischen vmPFC und S1r im Gruppenmittel. Unten (Effekte zwischen den Netzwerken, vgl. Abb. 4): Wechsel im Kommunikationsverhalten der Netzwerke. Individuelle positive Interaktion zwischen Synchronisation im S1-RSN und Anbindung von S1r an den vmPFC. Probanden mit weiterhin bestehender Antisynchronisation (vmPFC-S1r) zeigen geringe Synchronisation (S1r-S1l). Signifikante Kopplungen/Korrelationen (Vgl. Tab. 6 und 7) (zweiseitiger one-sample-t-test/Pearson Korrelation) sind mit Asterisk * markiert.

Tab. 6. Höhe und Richtung der Kopplung zwischen Regionen

Tag	Seed	Target	M	SD	p-Wert
1	S1 r	S1 l	960	2130	0.128
	vmPFC	S1 r	-2140	1200	0.00003 *
11	S1 r	S1 l	1720	2100	0.012 *
	vmPFC	S1 r	-150	2140	0.804

Zweiseitiger One-Sample-T-Test, M=Mittelwert der Regressionskoeffizienten, SD=Standardabweichung

Tabelle 7. Höhe und Richtung der Netzwerkkinteraktion

Tag	Intra RSN Synchronisation	Inter RSN Kopplung	r	p-Wert
1	S1 r - S1 l	vmPFC – S1r	-0.370	0.213
11	S1 r - S1 l	vmPFC – S1r	0.679	0.011*

Korrelation nach Pearson mit Regressionskoeffizienten

4.2.3 Korrelation von Bild- und Verhaltensdaten

4.2.3.1 Reflektion der aktuellen Schmerzerfahrung während der Stimulation im Somatosensorischen Netzwerk

Um die Kurzzeitplastizität innerhalb des Ruhenetzwerks des S1r auf Verhaltensrelevanz zu prüfen, erfolgte eine Korrelation des individuellen β -Wertes der Peakkoordinate des Kurzzeiteffekts im linken S1 mit dem individuellen NRS-Wert. Die funktionelle Konnektivität korrelierte an beiden Tagen nach der Messung nicht signifikant mit dem NRS-Wert (Tag 1: $r = 0.008$, $p = 0.979$; Tag 11: $r = 0.037$, $p = 0.904$).

Dennoch korrelierten die individuellen β -Werte der schmerzspezifischen Synchronisation im linken S1 (gPPI) während der Stimulation am Tag 11 signifikant positiv mit dem NRS-Wert ($r = 0.704$, $p = 0.011$). Für die Korrelation wurde ein Ausreißer ausgeschlossen und es erfolgte eine FDR-Korrektur für vier Vergleiche. Die Extraktion erfolgte an den Peakkoordinaten des Maximums im linken S1. Die Korrelation der individuellen β - und NRS-Werte am Tag 1 war ebenfalls positiv, aber nicht signifikant ($r = 0.301$, $p = 0.342$) (Vgl. Abb. 6).

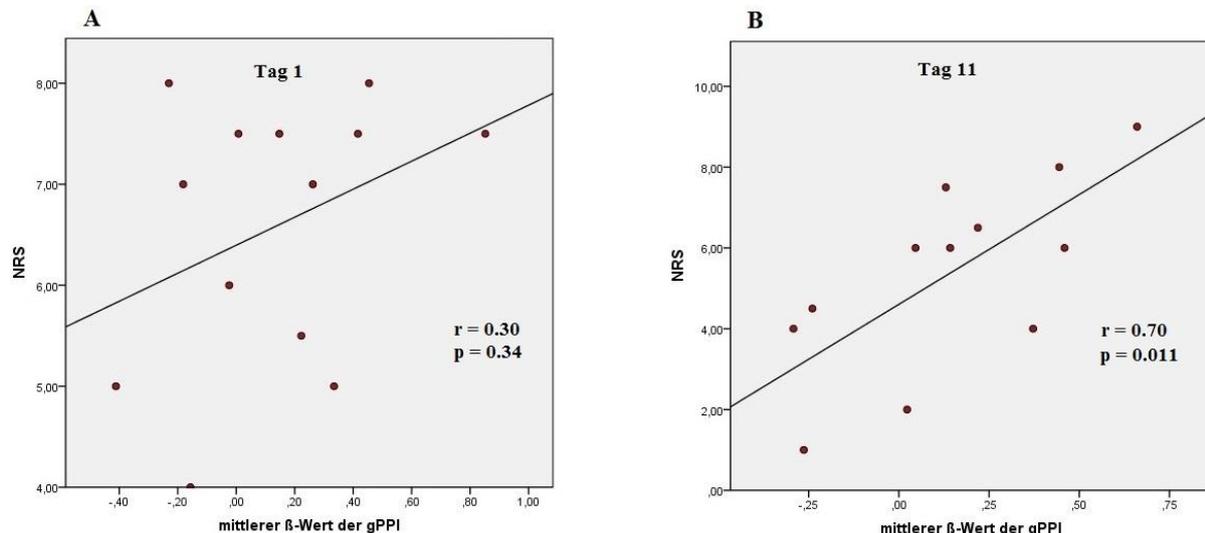


Abb. 6. Korrelation der NRS-Werte mit den β -Werten der gPPI des S1r bei den Kontrollen. (A) Nicht signifikante positive Korrelation am Tag 1. (B) Signifikante positive Korrelation am Tag 11. Extraktionskoordinaten waren Peakkoordinaten des gPPI Effekts. Ein Ausreißer wurde ausgeschlossen ($n=12$). Es wurde für 4 Vergleiche FDR korrigiert (Rest: pre, post, mean, und Task: mean)

4.2.3.2 vmPFC- Netzwerk

Da bei der Kontrollgruppe nach 11-tägiger Schmerzstimulation auf Verhaltensebene eine Habituation stattfand (Riedl et al., 2011) und simultan auf Bildebene nur Langzeitplastizität im vmPFC-Netzwerk identifiziert werden konnte, erfolgte eine Korrelation der individuellen $\Delta\beta$ des vmPFC-Netzwerks mit den Δ NRS-Werten. Es konnte innerhalb des Ruhenetzwerks jedoch keine signifikante Korrelation der $\Delta\beta$ und der Δ NRS-Werten festgestellt werden (Δ pre: $r=0.112$, $p=0.715$; Δ mean: $r=0.219$, $p=0.472$).

Auch bei der Untersuchung der schmerzspezifischen Modulation des S1 über den vmPFC während der Stimulation mittels gPPI ergab sich keine signifikante Korrelation der $\Delta\beta$ und der Δ NRS-Werten (Δ mean: $r=-0.228$, $p=0.477$, nach Ausschluss eines Probanden).

4.3 Chronische Schmerzpatienten

Im zweiten Abschnitt wurde die funktionelle Konnektivität der Ruhenetzwerke von Kontrollen und Schmerzpatienten miteinander verglichen. Zusätzlich wurde das Kollektiv der Schmerzpatienten auf Äquivalente der bei den Kontrollen identifizierten Kurz- und Langzeiteffekte untersucht.

4.3.1 Experimentelle Schmerzbewertung der Patienten

Die Höhe der experimentellen Schmerzbewertung zwischen Kontrollen ($M=6.6$, $SD=1.3$) und allen Patienten ($M=6.4$, $SD=1.2$) war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.74$). Allerdings bewerteten Schmerzpatienten mit bereits vorliegenden Ruheschmerzen den Stimulus

schmerzhafter ($M=7.0$, $SD=0.9$) als Schmerzpatienten ohne akute Schmerzen ($M=5.5$, $SD=1.0$) ($p=0.038$) (Vgl. Abb.7). Die Stimulationstemperatur in °C war zwischen Patienten mit ($M=45.5$, $SD=0.3$) und ohne akuten Schmerzen ($M=45.6$, $SD=0.2$) nicht signifikant unterschiedlich ($p=0.63$).

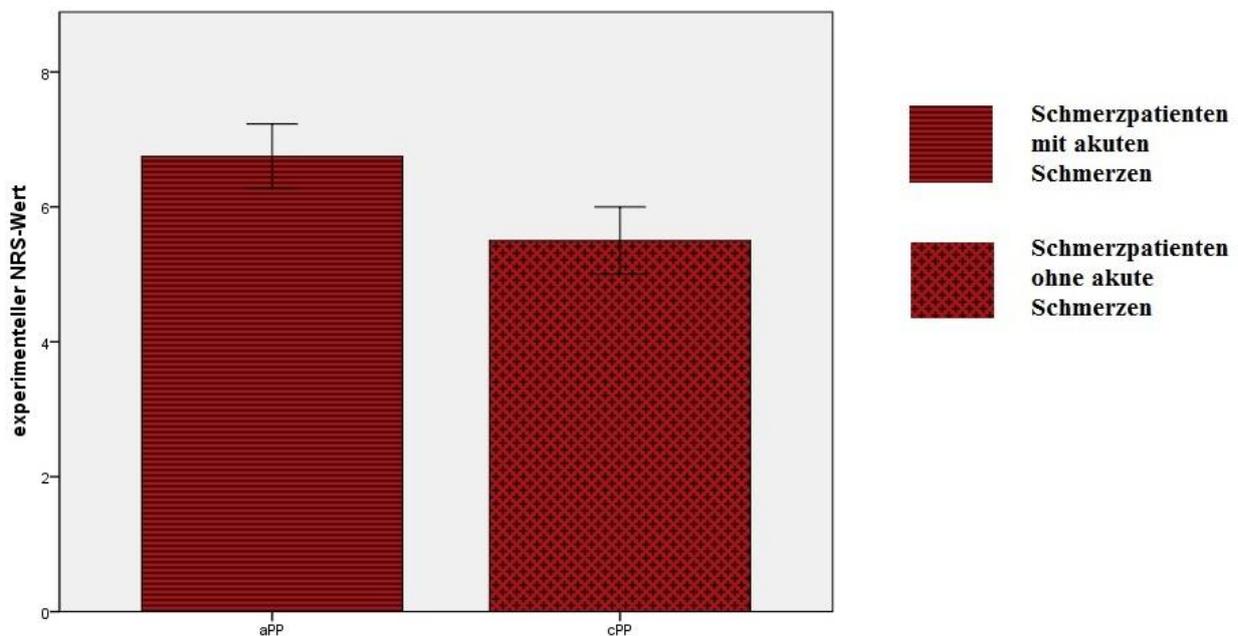


Abb. 7. Unterschiede der experimentellen Schmerzbewertung zwischen Patienten mit akuten und ohne akute Schmerzen. Schmerzpatienten mit akuten Schmerzen bewerteten den schmerzhaften Stimulus schmerzhafter ($M=7.0$, $SD=0.9$) als Schmerzpatienten ohne akute Schmerzen ($M=5.5$, $SD=1.0$) ($p=0.038$). Fehlerbalken indizieren den SEM (Standardfehler des Mittelwertes).

4.3.2 Gruppenunterschiede der iFC der Ruhenetzwerke

Mittels ANOVA der Regressionskarten beider Gruppen unter Ruhebedingungen wurden sowohl für den Kontrast Patienten>Kontrollen als auch für den Kontrast Patienten<Kontrollen signifikante Unterschiede der iFC beider RSN gefunden ($p<0.05$ FDR).

4.3.2.1 S1- Ruhenetzwerk

Bei Schmerzpatienten besaß die Seed S1r eine höhere positive iFC zum bilateralen S1, dem bilateralen S2, dem bilateralen M1, dem bilateralen Thalamus, dem bilateralen Hippocampus und dem MCC im Vergleich zu Kontrollen.

Zugleich wiesen Schmerzpatienten innerhalb des Ruhenetzwerks des S1r eine stärkere negative funktionelle Konnektivität zum ACC auf als Kontrollen (Vgl. Abb. 8, Tab.8). Für die

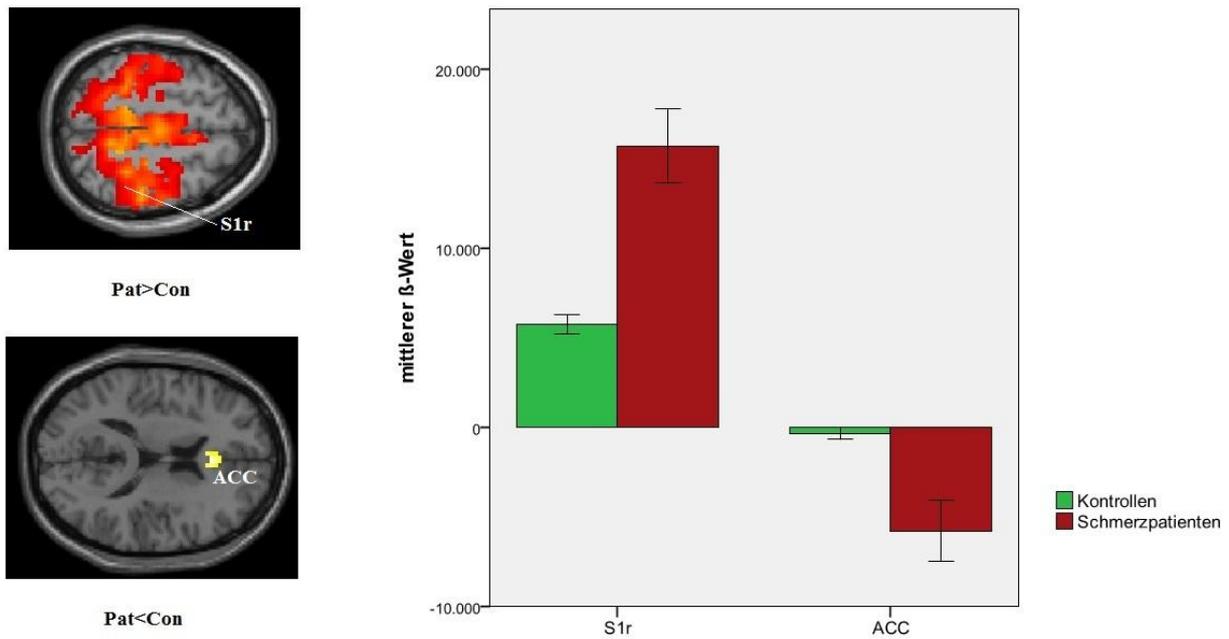
verbleibenden Kontraste post>pre, pre>post und beide Interaktionseffekte wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden ($p < 0.05$ FDR).

4.3.2.2 vmPFC-Ruhenetzwerk

Bei Schmerzpatienten besaß die Seed vmPFC eine höhere positive iFC zum bilateralen vmPFC, dem bilateralen orbitofrontalen Kortex und dem MCC verglichen mit Kontrollen.

Zugleich wiesen Schmerzpatienten innerhalb des Ruhenetzwerks des S1r eine stärkere negative funktionelle Konnektivität zur linken Amygdala und eine niedrigere positive zum inferioren orbitofrontalen Kortex auf als Kontrollen (Vgl. Abb. 8, Tab. 8). Für die verbleibenden Kontraste post>pre, pre>post und beide Interaktionseffekte wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden ($p < 0.05$ FDR).

A. S1



B. vmPFC

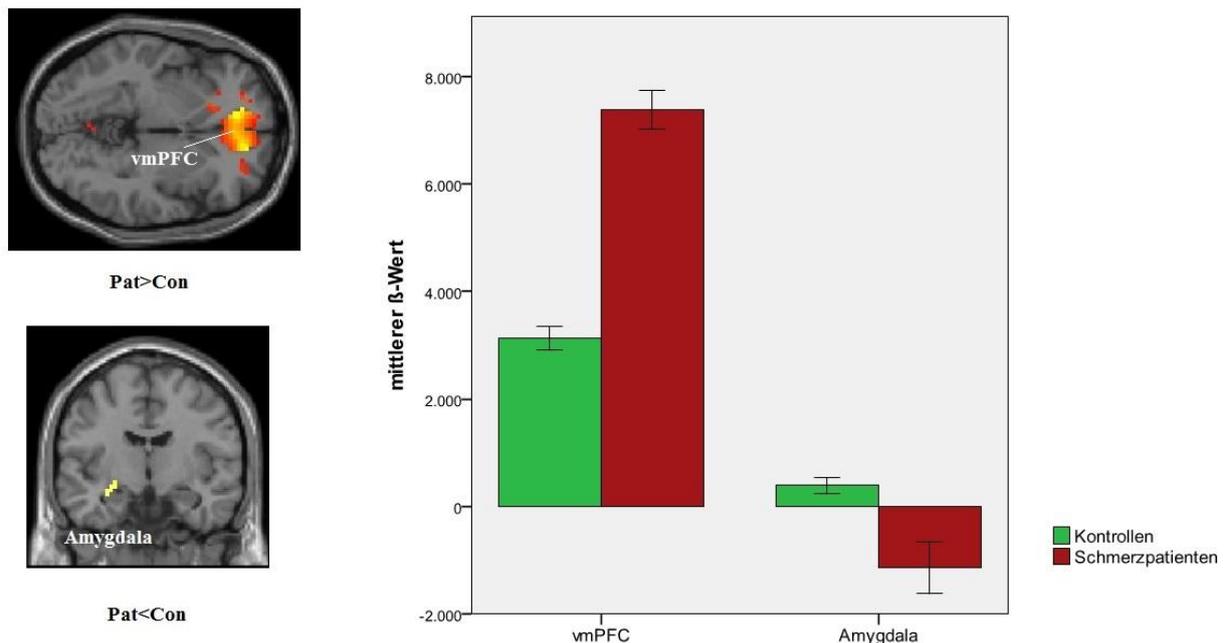


Abb. 8. Gruppenunterschiede der iFC der Ruhenetzwerke. (A) Höhere positive iFC des S1r-RSN der Patienten (Pat>Con); Darstellung des Maximums im bilateralen S1 und MCC. Stärkere negative iFC des S1r-RSN der Patienten (Pat<Con); Darstellung des globalen Maximums im ACC. Visualisierung der Höhe und Richtung der Mittelwerte der funktionellen Konnektivität beider Gruppen an den globalen Maxima im rechten S1 (21/-48/66) und im ACC (3/27/15) (B) Höhere positive iFC des vmPFC-RSN der Patienten (Pat>Con); Darstellung des globalen Maximums im vmPFC. Stärkere negative iFC des vmPFC-RSN der Patienten (Pat<Con); Darstellung des globalen Maximums in der linken Amygdala. Visualisierung der Höhe und der Richtung der Mittelwerte der funktionellen Konnektivität beider Gruppen an den globalen Maxima im rechten vmPFC (12/51/-9) und in der linken Amygdala (-30/0/-9). Darstellung der Kontraste mittels SPM auf dem anatomischen Standardtemple von SPM 5. $p < 0.05$ FDR korrigiert, es kommen hier nur Cluster von mind. 10 Voxeln zur Darstellung. Fehlerbalken indizieren den SEM (Standardfehler des Mittelwertes).

Tab. 8. Regionen mit Unterschieden der iFC der Ruhenetzwerke zwischen Schmerzpatienten und Kontrollen

Kontrast	Anatomische Region	R/L	Clustergröße	T-Wert	Peakkoordinaten MNI		
RSN des S1r					x	y	Z
Pat>Kon	Postzentraler Gyrus	R	135959	20.71	21	-48	66
	Postzentraler Gyrus	L		15.51	-18	-45	66
	Precuneus	L		14.05	-12	-54	60
	Mittlerer Frontalgyrus	L	81	7.81	-36	45	27
	Thalamus	L	109	5.86	-12	-21	15
				5.72	-12	-27	-3
				5.21	-9	-6	15
	Cerebellum (VII)	R	380	5.74	3	-72	-45
	Cerebellum (VIII)	L		4.48	-24	-63	-51
	Cerebellum (VIII)	R		4.29	24	-54	-51
	Inferiorer Frontalgyrus (p. Triangularis)	R	20	4.86	54	39	3
	Thalamus	R	17	4.63	6	-12	15
	Inferiorer Frontalgyrus (p. Orbitalis)	L	78	4.51	-51	33	-3
				4.49	-51	21	-6
	Temporalpol	R	34	4.46	33	18	-30
				3.16	45	24	-27
	Medialer Temporalpol	L	30	4.06	-18	9	-36
	Hippocampus	L		3.44	-18	-3	-36
	Mittlerer Frontalgyrus	R	12	3.76	33	48	36
				3.06	39	48	30
Thalamus	R	20	3.45	18	-30	6	
Hippocampus	R		2.91	15	-24	-6	
Mittlerer Orbitalgyrus	R	11	3.10	6	30	-9	

Pat<Kon	Ant. Cingulärer Kortex	R	48	6.91	3	27	15
	Ant. Cingulärer Kortex	R / L		5.63	0	15	21
	Hypothalamus		14	6.18	-3	0	-3
	Cerebellum (Crus 2)	R	11	6.02	45	-75	-45
				4.26	39	-69	-39
	Hippocampus	L	14	5.56	-15	-15	-18
	Amygdala	L		5.34	-24	-12	-15
				4.55	-18	-24	-18
	Superiorer Frontalgyrus	R	13	5.00	21	36	39
	Mittlerer Frontalgyrus	R		4.53	27	30	33
	Mittlerer Frontalgyrus	L	16	4.89	-39	15	51
				4.38	-36	15	51
	Mittlerer Cingulärer Kortex	R	11	4.71	6	33	33

RSN des vmPFC

Pat>Kon	Mittlerer Orbitalgyrus	R	1579	13.61	12	51	-9
	Mittlerer Orbitalgyrus	L		11.89	-12	51	-9
	Superiorer Orbitalgyrus	L		11.67	-21	48	-12
	Nucleus Caudatus	L	63	8.36	-18	24	3
				4.19	-9	9	12
	Hippocampus	R	34	6.52	30	-18	-36
				6.23	36	-12	-45
	Mittlerer Cingulärer Kortex	R	154	6.29	9	12	27
		R/L		5.77	0	6	45
		L		5.65	9	-12	51

Mittlerer Frontalgyrus	R	25	6.17	33	39	42
Hippocampus	L	24	6.08	-33	-18	-33
Inferiorer Temporalgyrus	L		3.41	-45	-18	-33
Mittlerer Frontalgyrus	L	17	5.95	-30	12	42
Temporalpol	L	18	5.72	-42	3	-18
Mittlerer Temporalgyrus	R	19	5.65	63	-54	3
Mittlerer Frontalgyrus	L	48	5.41	-24	33	39
Superiorer Frontalgyrus	L		4.40	-27	42	42
Mittlerer Frontalgyrus	L	21	5.03	-9	-12	45
Posteriorer Cingulärer Kortex	R	17	4.75	3	-33	30
Superiorer Frontalgyrus		12	4.34	27	18	42
Mittlerer Temporalgyrus	R	11	4.16	54	-12	-24
Mittlerer Cingulärer Kortex	R	34	4.15	12	33	30
Anteriorer Cingulärer Kortex	R		3.78	12	39	18
Mittlerer Frontalgyrus	L	13	3.99	-30	21	57
			3.62	-24	15	63
Gyrus Lingualis	L	31	3.87	-6	-48	3
Area Striata	L		3.83	-6	-60	3
Superiorer Frontalgyrus	L	15	3.85	-27	-6	66
			3.35	-27	3	66
Superiorer Frontalgyrus	R	26	3.76	27	0	57
			3.42	24	-6	51
Mittlerer Frontalgyrus	R		3.32	36	0	60
Pat<Kon Amygdala	L	14	6.45	-30	0	-9
Rectalgyrus	L	15	6.05	-3	36	-21
Rectalgyrus	R		5.26	3	27	-27

Mittlerer Temporalgyrus	L	11	5.61	-63	-36	-9
-------------------------	---	----	------	-----	-----	----

p<0.05 FDR korrigiert. Es wurden nur Cluster mit einer Größe von mindestens 10 Voxeln aufgeführt. Die anatomischen Bezeichnungen wurden mit Hilfe der Anatomy Tollbox Version 1.3b ermittelt.

4.3.3 Fehlende Kurzzeitplastizität des S1-Netzwerks

Analog zur Kontrollgruppe wurde das Ruhenetzwerk des S1 r bei den Schmerzpatienten auf Kurzeiteffekte der Schmerzstimulation untersucht. Hierzu diente ein paired t-test, der sowohl innerhalb des positiv als auch des negativ korrelierenden Ruhenetzwerks durchgeführt wurde. Für beide Kontraste pre>post und post>pre wurde kein signifikanter Effekt festgestellt (p<0.05, FDR).

Obwohl kein Kurzeiteffekt innerhalb des Ruhenetzwerks des S1 r der Schmerzpatienten identifiziert werden konnte, wurde mittels one-sample t-test der gPPI die funktionelle Konnektivität des S1r während aktiver Schmerzverarbeitung untersucht. Es wurde mittels der S1 Maske des WFU PickAtlas Version 2.4 maskiert. Für den positiven Effekt auf der Basis des Kontrasts pain>heat wurden signifikante Ergebnisse im rechten, ipsilateralen, S1 gefunden (24/-42/66) (p<0.05 (unc.)). Sie entsprachen einer höheren funktionellen Konnektivität innerhalb des S1 r während Schmerz verglichen mit Hitze. Die Peakkoordinaten waren nur gering vom Zentrum der Seed-ROI S1r entfernt.

4.3.4 Fehlende Entkopplung des vmPFC-Netzwerks

Bei der Kontrollgruppe führte die Schmerzstimulation über elf Tage auf Verhaltensebene zur Habituation (Riedl et al., 2011). Als einziger simultaner, langfristiger Effekt auf Bildebene konnte hier eine Entkopplung bzw. Abnahme der Synchronisation des S1 r innerhalb des vmPFC-Netzwerks der Kontrollen identifiziert werden. Deshalb wurde die Vermutung aufgestellt, dass diese Entkopplung des S1r aus dem vmPFC-Netzwerk einen zentralen Mechanismus der Habituation darstellen könnte. Folglich wäre es möglich, dass bei chronischen Schmerzpatienten trotz konstanter Schmerzerfahrung diese Entkopplung ausbleibt. Um diese Hypothese zu testen, wurde die funktionelle Konnektivität des S1r im vmPFC-Netzwerk von Kontrollen nach elftägiger Stimulation mit denen der Schmerzpatienten verglichen. Dafür wurden einseitige two-sample t-tests durchgeführt. Die Extraktion der β -Werte erfolgte an den Koordinaten des Maximums des Langzeiteffekts der Kontrollen unter Ruhe bzw. während Stimulation.

Innerhalb des Ruhenetzwerks betrug der mittlere β -Wert bzw. die iFC der Zielregion S1 r (54/-27/42) der Kontrollen (n=13) $\beta=20$ und die der Patienten (n=10) $\beta=-630$. Der Unterschied beider Gruppen war nicht signifikant ($p=0.143$). Um eventuelle Nivellierungseffekte durch Untergruppen innerhalb der Kontrollen bzw. Patienten zu berücksichtigen, wurden Kontroll- und Patientengruppe in jeweils zwei Subgruppen eingeteilt: die Kontrollgruppe in Kontrollen mit (n=8) bzw. ohne stattgefundenener Habituation (n=5), und die Patientengruppe in Patienten mit bzw. ohne akute Schmerzen. Der mittlere β -Wert der habituierten Kontrollen betrug $\beta=380$, der nicht habituierten Kontrollen $\beta=-550$. Der mittlere β -Wert der Patienten mit akuten Schmerzen (n=6) betrug $\beta=-870$ und der Patienten ohne akute Schmerzen (n=4) $\beta=-260$. Der Unterschied der iFC zwischen habituierten Kontrollen (n=8) und Patienten mit akuten Schmerzen (n=6) war signifikant ($p=0.044$). (Vgl. Abb. 9).

Die schmerzspezifische funktionelle Konnektivität am rechten S1 (45/-24/39) ergab bei der gesamten Kontrollgruppe während des zweiten Abschnitts der Stimulation einem mittleren β -Wert von $\beta=0.19$ und für die gesamte Patientengruppe einen mittleren β -Wert von $\beta=-0.05$. Der Unterschied war signifikant ($p=0.014$), auch nach FDR-Korrektur für 3 Vergleiche (3 Werte der Kontrollen: run 1, run 2, mean) (Vgl. Abb.9). Auf eine Subgruppenanalyse wurde deshalb verzichtet.

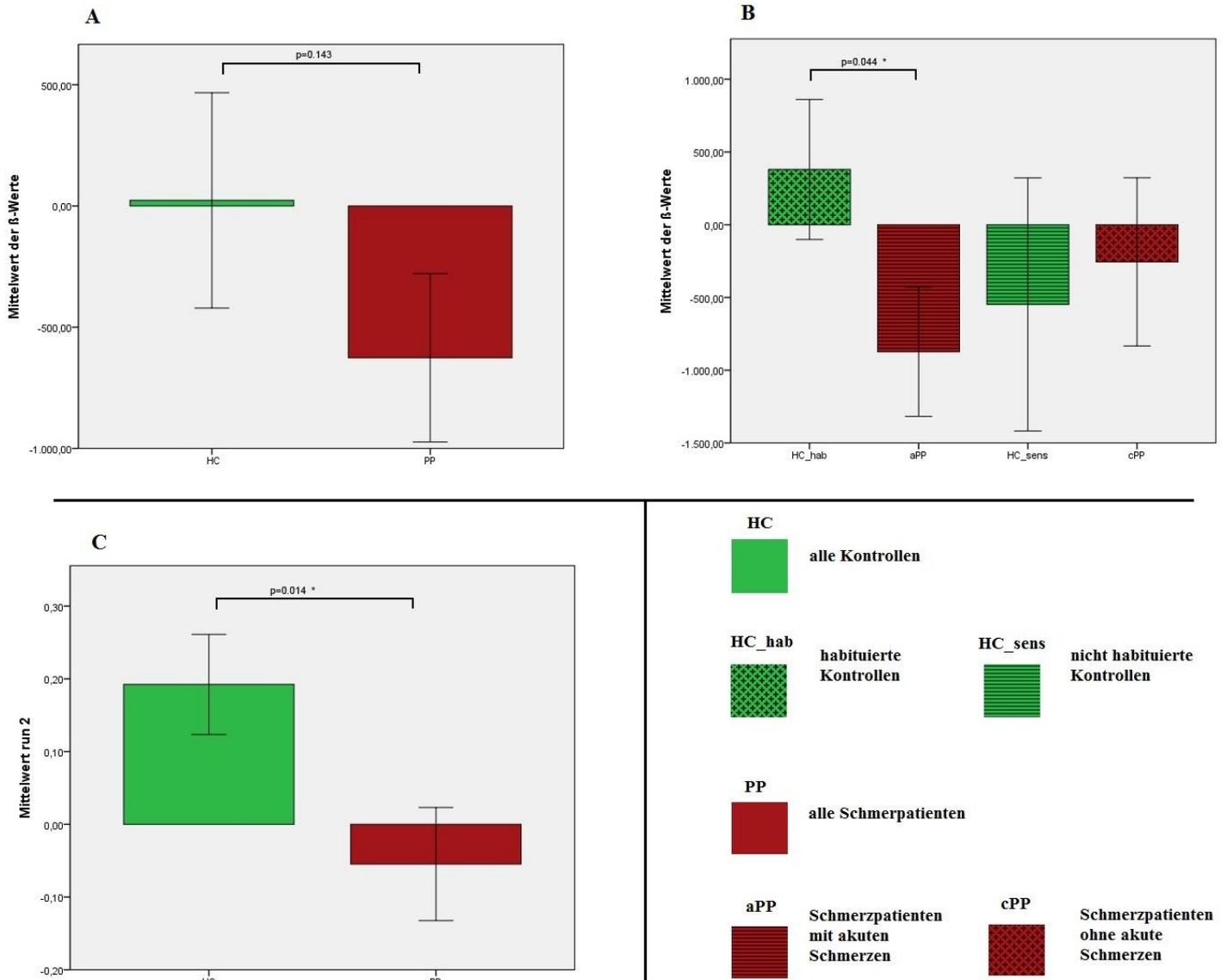


Abb. 9. Gruppenunterschiede der FC des rechten S1 innerhalb des vmPFC-Netzwerks. (A) Nicht signifikanter Unterschied der iFC zwischen Kontrollen am Tag 11 und Patienten ($p=0.143$) (B) Signifikanter Unterschied der iFC zwischen habituierten Kontrollen und Patienten mit akuten Schmerzen ($p=0.044$). (C) Signifikanter Unterschied der gPPI zwischen Kontrollen am Tag 11 und Patienten ($p=0.014$). Es wurde einseitig getestet. Die Extraktion erfolgte an den Maxima der Langzeiteffekte der Kontrollgruppe während Ruhe- (54/-27/42) bzw. während der Stimulation (45/-24/39). Fehlerbalken repräsentieren den SEM.

4.3.5 Kopplungsverhalten zwischen rS1-RSN und vmPFC-RSN

Analog zu den Kontrollen wurde untersucht, ob eine Interaktion auf Netzwerkebene zwischen dem S1-RSN und dem vmPFC-RSN bestand. Zu diesem Zweck erfolgte eine Korrelation der Synchronisation innerhalb des S1-RSN mit der Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN. Als Maß der interhemisphärischen Synchronisation innerhalb des S1-RSN wurden β -Werte der Target-Region S1l ausgehend von der Seed S1r, verwendet; als Maß für die Kopplung zwischen beiden Netzwerken wurden β -Werte der Target-Region S1r ausgehend von der Seed vmPFC benutzt. Für die Koordinaten der Target-Regionen wurden für den

linken S1 die des Kurzzeiteffekts der Kontrollen im S1-RSN und für die des rechten S1 die des Langzeiteffekts der Kontrollen im vmPFC-RSN verwendet.

Vor Beginn der Stimulation korrelierte die Synchronisation innerhalb des S1-RSN für alle Schmerzpatienten $n=10$ nicht signifikant negativ mit der Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN ($r=-0.195$, $p=0.591$). Für Patienten mit akuten Schmerzen $n=6$ alleine war die negative Korrelation ebenfalls nicht signifikant, bei kleinerem p -Wert ($r=-0.684$, $p=0.134$) (Vgl. Abb. 10). Aufgrund der geringen Probandenzahl von $n=6$ wurde die Korrelationsanalyse für alle Schmerzpatienten des ursprünglichen Kollektivs von $n=28$ wiederholt, bei denen akute Schmerzen und verwertbare fMRT-Datensätze unter Ruhebedingungen vorlagen. Die negative Korrelation für $n=8$ ($r=-0.639$, $p=0.088$) war knapp nicht signifikant. Für chronische Schmerzpatienten ohne akute Schmerzen $n=4$ ergab sich eine nicht signifikante positive Korrelation ($r=0.709$, $p=0.291$).

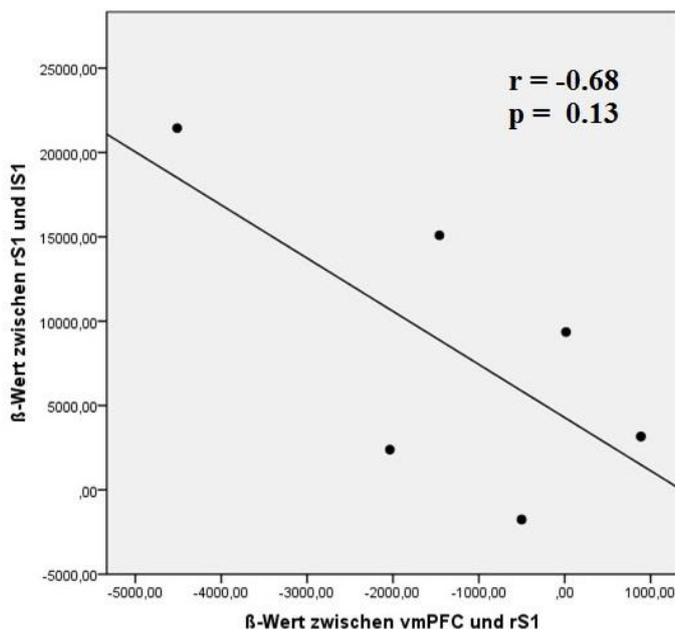


Abb. 10. Interaktion zwischen Synchronisation innerhalb des S1-RSN und Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN bei Patienten mit akuten Schmerzen vor der Stimulation. Nicht signifikante negative Korrelation Extraktionskoordinaten waren die Peakkoordinaten des Kurzzeiteffekts im S1-RSN bzw. des Langzeiteffekts im vmPFC-RSN der Kontrollen.

4.3.6 Korrelation von Bild- und Verhaltensdaten

4.3.6.1 Prädiktion der Schmerzerfahrung im S1- Ruhenetzwerk der Patienten

Mit dem Ziel, die bei Patienten höhere iFC des Somatosensorischen Ruhenetzwerks auf Verhaltensrelevanz zu untersuchen, erfolgte eine Korrelation der individuellen β -Werte mit den individuellen NRS-Werten. Die Extraktion des β -Wertes erfolgte im linken, kontralateralen S1 (-51/-24/45), an den Peakkoordinaten des Kurzzeiteffekts der Kontrollen, um die Kopplung zwischen den beiden Primären Somatosensorischen Kortizes zu erfassen.

Die funktionelle Konnektivität vor der Messung korrelierte für alle Patienten zusammen nicht signifikant mit dem NRS-Wert während der Stimulation ($r=0.376$, $p=0.284$). Nach Aufschlüsselung in Subgruppen korrelierte für die Subgruppe mit akuten Schmerzen der NRS-Wert während der Stimulation signifikant positiv mit den β -Werten vor der Stimulation ($r=0.898$, $p=0.015$) (Vgl. Abb. 11). Aufgrund der geringen Probandenzahl von $n=6$ wurde die Korrelationsanalyse für alle Schmerzpatienten des ursprünglichen Kollektivs von $n=28$ wiederholt, bei denen akute Schmerzen und verwertbare fMRT-Datensätze unter Ruhebedingungen vorlagen. Die positive Korrelation war weiterhin für $n=8$ signifikant ($r=0.804$, $p=0.016$). Die Korrelationsanalyse wurde nur für die β -Werte vor der Stimulation durchgeführt, da bei den Patienten kein Kurzeiteffekt innerhalb des S1r-RSN identifiziert werden konnte. Es erfolgte eine FDR-Korrektur für 3 Vergleiche.

4.3.6.2 Reflektion der aktuellen Schmerzerfahrung im S1-Netzwerk der Patienten

Zusätzlich erfolgte eine Korrelationsanalyse der individuellen β -Werte der gPPI mit den individuellen NRS-Werten der Schmerzpatienten während der Stimulation. Die Extraktion des β -Wertes erfolgte im S1r (24/-42/66), an den Peakkoordinaten des gPPI Effekts der Patienten.

Die schmerzspezifische funktionelle Konnektivität aller Patienten während der Messung korrelierte signifikant negativ mit dem NRS-Wert während der Stimulation ($r=-0.705$, $p=0.023$), auch nach FDR-Korrektur für 3 Vergleiche.

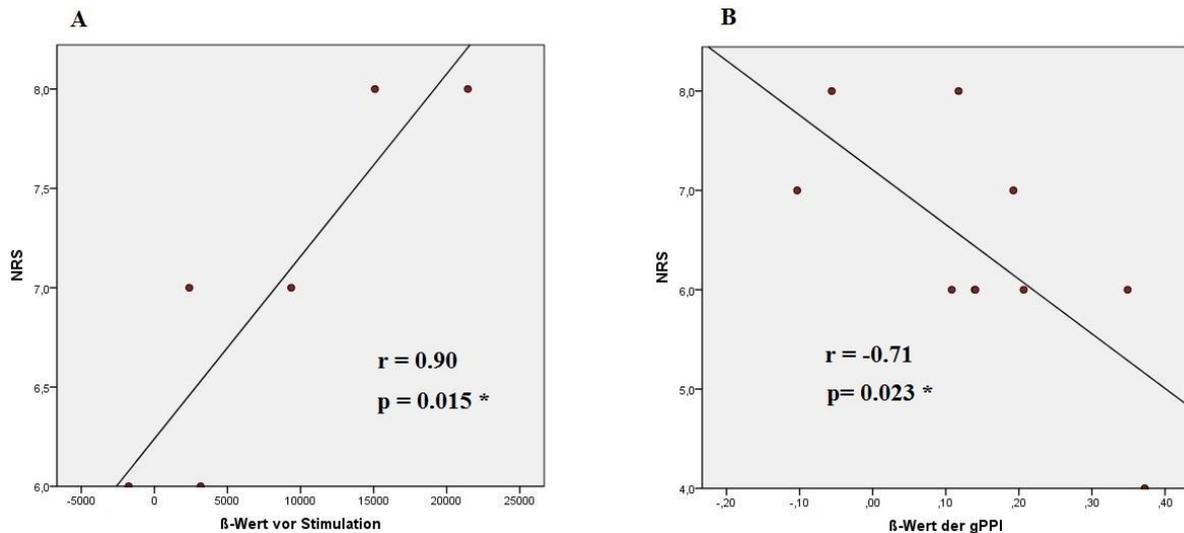


Abb. 11. Korrelation der NRS-Werte mit β -Werten des S1r der Schmerzpatienten. (A) Signifikante positive Korrelation zwischen iFC vor der Stimulation und NRS-Werten während der Stimulation für Schmerzpatienten mit akuten Schmerzen (n=6). Extraktionskoordinaten waren Peakkoordinaten des Kurzzeiteffekts des S1r der Kontrollen (-51/-24/45). (B) Signifikante negative Korrelation der schmerzspezifischen FC (n=10). Die Koordinaten zweier Punkte sind nahezu identisch. Extraktionskoordinaten waren Peakkoordinaten des gPPI Effekts der Patienten (24/-42/66). Es wurde für drei Vergleiche FDR korrigiert (S1: rest pre und task; vmPFC: rest mean)

4.3.6.3 Reflektion der experimentellen Schmerzerzbewertung der Patienten in der Kopplung zwischen vmPFC und rS1

Mit dem Ziel, die bei Patienten höhere negative iFC zwischen vmPFC und rS1 auf Verhaltensrelevanz zu untersuchen, erfolgte eine Korrelation der individuellen mittleren β -Werte mit den individuellen experimentellen NRS-Werten. Die Extraktion des β -Wertes erfolgte im r S1 (54/-27/42), an den Peakkoordinaten des Langzeiteffekts der Kontrollen.

Die mittlere funktionelle Konnektivität von vmPFC zum rS1 korrelierte für alle Patienten zusammen signifikant negativ mit dem NRS-Wert während der Stimulation (n=10, $r=-0.707$, $p=0.022$). Nach Aufschlüsselung in Subgruppen korrelierte für die Subgruppe mit akuten Schmerzen der NRS-Wert während der Stimulation weiterhin signifikant negativ mit dem mittleren β -Wert (n=6, $r=-0.897$, $p=0.015$) (Vgl. Abb. 12). Auch hier wurde die Korrelationsanalyse für alle Schmerzpatienten des ursprünglichen Kollektivs von n=28 wiederholt, bei denen akute Schmerzen und verwertbare fMRT-Datensätze unter Ruhebedingungen vorlagen. Die negative Korrelation blieb signifikant (n=8, $r=-0.909$, $p=0.002$). Für Schmerzpatienten ohne akute Schmerzen allein war die Korrelation negativ, aber nicht signifikant (n=4, $r=-0.465$, $p=0.535$).

Aufgrund der Rolle des vmPFC bei Antizipation von Schmerz (Ploghaus et al., 1999) und allgemeiner Ängstlichkeit (Peyron et al., 2000) wurde eine partielle Korrelation mit der Störvariablen Erwartungsangst vor Stimulation durchgeführt. Die negative Korrelation blieb weiterhin signifikant, sowohl für alle Schmerzpatienten ($n=10$, $r=-0.753$, $p=0.019$) als auch für die Schmerzpatienten mit akuten Schmerzen ($n=6$, $r=-0.956$, $p=0.011$).

Zum Vergleich wurde bei den Kontrollen ebenfalls eine Korrelation des mittleren β -Wertes im S1r, ausgehend vom vmPFC, mit dem zugehörigen NRS-Wert an beiden Tagen durchgeführt. Es bestand an beiden Tagen keine signifikante Korrelation zwischen NRS-Werten und Kopplungsstärke zwischen vmPFC und r S1 (Tag 1: $r=-0.085$, $p=0.783$; Tag 11: $r=-0.238$, $p=0.433$).

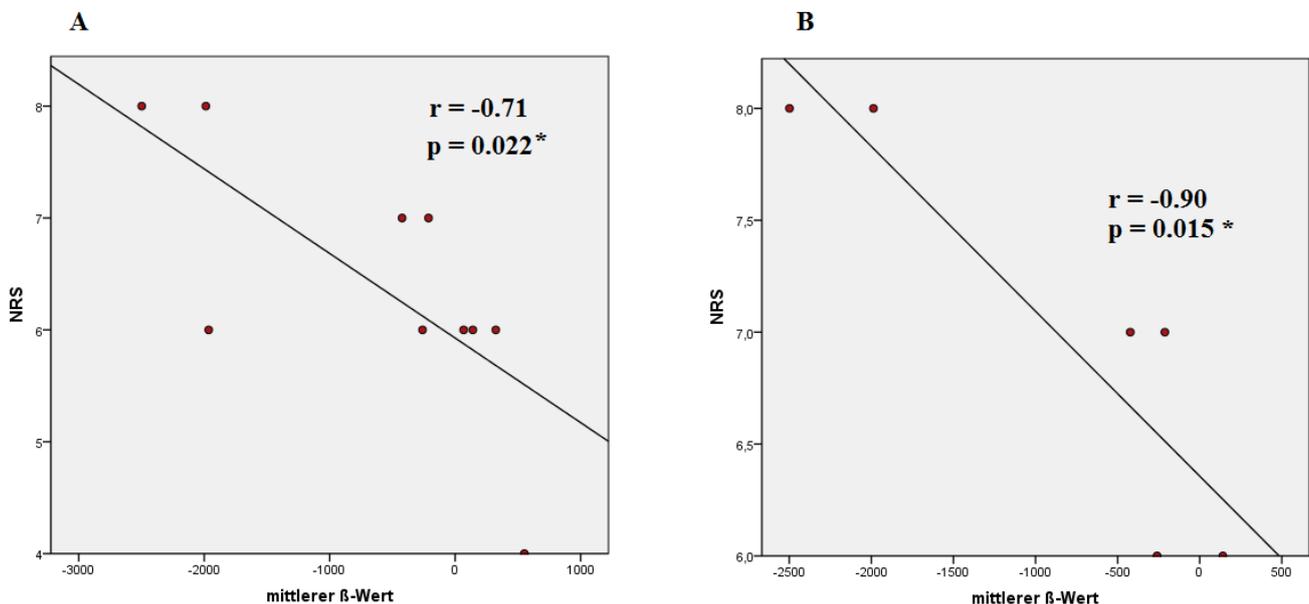


Abb. 12. Korrelation der NRS-Werte mit Kopplung zwischen vmPFC und r S1 der Schmerzpatienten. (A) Signifikante negative Korrelation zwischen mittleren β -Werten und experimentellen NRS-Werten für alle Schmerzpatienten ($n=10$). (B) Signifikante negative Korrelation zwischen mittleren β -Werten und experimentellen NRS-Werten für Schmerzpatienten mit akuten Schmerzen ($n=6$). Extraktionskoordinaten waren Peakkoordinaten des Langzeiteffekts des S1r der Kontrollen (54/-27/42). Es wurde jeweils für drei Vergleiche FDR korrigiert (S1: rest pre und task; vmPFC: rest mean).

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde modellhaft an gesunden Kontrollen der Einfluss repetitiver Schmerzerfahrung auf die funktionelle Konnektivität des primär somatosensorischen und eines präfrontalen, modulatorischen Hirnnetzwerks untersucht. Innerhalb des primär somatosensorischen Netzwerks konnte erhöhte funktionelle Konnektivität in denselben Regionen sowohl während schmerzhafter Stimulationsbedingungen als auch unter Ruhe direkt nach der Stimulation gefunden werden. Die Konnektivität während der Stimulation kodierte darüber hinaus die Schmerzintensität der Probanden. Akute Schmerzerfahrung führte also nicht nur zu erhöhter Kopplung während der Stimulation, sondern auch zu Kurzzeitplastizität innerhalb des primär somatosensorischen Hirnnetzwerks. Längerfristige Schmerzerfahrung mit Habituation führte zu Entkopplung innerhalb des modulatorischen, präfrontalen Hirnnetzwerks. Diese Langzeitplastizität fand in denselben Regionen sowohl während schmerzhafter Stimulation als auch unter Ruhe statt. Da sich die Konnektivitätsveränderungen in Regionen des jeweils anderen Netzwerks abspielten, wurde als nächstes die Interaktion der beiden Netzwerke untersucht. Interessanterweise veränderte sich das Muster der Netzwerkinteraktionen langfristig zwischen den beiden Netzwerken. Vor allem Probanden, bei denen die Entkopplungsprozesse im präfrontalen Hirnnetzwerk nur gering ausgeprägt waren, wiesen eine geringe Synchronisation im primär somatosensorischen Hirnnetzwerk auf.

Dieses Modell für Schmerzverarbeitung wurde an chronischen Schmerzpatienten evaluiert. Bereits vor der schmerzhaften Stimulation wiesen diese in Ruhe eine höhere funktionelle Konnektivität innerhalb des primär somatosensorischen Netzwerks auf, welche die nachfolgende experimentelle Schmerzbewertung prädizierte. Interessanterweise war bei den Patienten trotz längerfristiger Schmerzerfahrung keine Entkopplung innerhalb des präfrontalen Hirnnetzwerks nachweisbar, welche bei den Kontrollen mit einer Habituation verbunden war. Bedeutenderweise reflektierte diese höhere Kopplung der Patienten im präfrontalen Hirnnetzwerk die experimentelle Schmerzbewertung. Auch das Muster des Interaktionsverhaltens der beiden Netzwerke ähnelte dem der Kontrollen zu Beginn des Experiments. Patienten mit chronischer Schmerzerfahrung verhielten sich also wie Kontrollen am ersten Tag der Stimulation, obwohl sie bereits langfristig Schmerzen ausgesetzt waren. Zusätzlich waren bei den Patienten zahlreiche Regionen, welche mit der affektiven Schmerzverarbeitung assoziiert sind, in Ruhe verstärkt mit den Hirnnetzwerken gekoppelt.

5.2 Auswirkungen der Schmerzstimulation auf die Netzwerke gesunder Kontrollen

Auswirkungen auf das S1-Netzwerk

Innerhalb des S1r-Ruhenetzwerks wurden bei den Kontrollen nur kurzfristige Effekte der Stimulation beobachtet, die in einer postexperimentellen erhöhten Synchronisation der iFC zum kontralateralen S1 bestanden. Der S1 spielt eine zentrale Rolle für den sensorisch-diskriminativen Aspekt während der akuten Schmerzverarbeitung (Apkarian et al., 2005; Tracey, 2008). Die über die Stimulation hinaus erhöhte interhemisphärische Kopplung im S1 ist ein Hinweis, dass sich das Erleben von Schmerz nicht auf die akute Schmerzerfahrung beschränkt, sondern noch Minuten danach das Ruhenetzwerk des S1 beeinflusst. Das steht im Einklang mit einer Studie, bei der Akupunktur zu einem nachhaltigen Kurzeffekt im SMN führte (Dhond et al., 2008). Auch weitere Studien belegen Kurzeffekte durch Akupunktur in RSN (Sun et al., 2014). Bei der Analyse des SMN derselben gesunden Kontrollen mittels ICA konnte jedoch keine Kurzzeitplastizität sondern nur Langzeitplastizität identifiziert werden (Riedl et al., 2011), was wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Analysemethoden zurückzuführen ist.

Eine EEG Studie wies nach, dass die Synchronisation zerebraler Netzwerke sowohl während als auch nach Akupunktur erhöht war (Guo-Sheng et al., 2013). Eine MEG Studie konnte bereits 5 Minuten nach schmerzhafter Stimulation funktionelle Reorganisation innerhalb des S1 beobachten (Soros et al., 2001). Eine weitere Studie konnte mit SEP (Somatosensorische Evozierte Potentiale) nachweisen, dass nach schmerzhafter Stimulation eine kurzzeitige interhemisphärische Interaktion zwischen den beiden S1 existiert (Waberski et al., 2008). Die erhöhte postexperimentelle Kopplung im SMN kann deshalb als eine Art neuronaler Nachhall des soeben Erlebten verstanden werden. Diese neuronale Aktivität direkt nach stattgefundenen Erfahrung ist wahrscheinlich Korrelat von Lernen und Gedächtnis. Im Tierversuch bei Ratten konnte gezeigt werden, dass sich neuronale Aktivitätsmuster, die während räumlicher Orientierung auftraten, direkt nach dem Experiment in umgekehrter Reihenfolge unter Ruhebedingungen wiederholten (Foster and Wilson, 2006). Mögliche Entsprechung einer über die Erfahrung hinaus erhöhten iFC ist synaptische Plastizität im Sinne einer STSP (Short-term synaptic plasticity), die sich im Sekunden bis Minutenbereich abspielt und u. a. Konsolidierungsprozesse darstellt. Die Veränderung auf Synapsenebene beeinflusst wahrscheinlich nachfolgend die Dynamik zerebraler Netzwerke (Cortes et al., 2013; Zucker and Regehr, 2002). Eine weitere mögliche Interpretation ist, dass die gesteigerte

Synchronisation die Möglichkeit zur effektiveren Informationsverarbeitung bzw. Kommunikation zwischen Hirnregionen darstellt.

Zusätzlich zur postexperimentell erhöhten iFC bestand während der schmerzhaften Stimulation eine höhere Kopplung zum kontralateralen S1 als während der nicht schmerzhaften Stimulation. Während schmerzhafter Stimulation konnten bereits eine stärkere Interaktion innerhalb der beiden S2 mittels fMRT (Khoshnejad et al., 2014) und eine höhere Synchronisation zwischen den beiden Sensorimotorischen Kortizes mittels MEG im Gamma Bereich (Hauck et al., 2007) festgestellt werden. Die Synchronisation wurde in einer Studie durch Aufmerksamkeit moduliert (Hauck et al., 2007), wohingegen in einer anderen Studie Aufmerksamkeit nahezu ohne Effekt war (Peng et al., 2014). Deshalb ist es möglich, dass die hier beobachtete Synchronisation im S1 zumindest teilweise durch den potentiell modulierenden Effekt von Aufmerksamkeit oder anderen höheren kognitiven Prozessen beeinflusst wurde.

Ein neues Ergebnis dieser Arbeit ist, dass eine schmerzspezifische Synchronisation bereits innerhalb des S1 stattfindet. Sie könnte hier eine optimale Integration sensorischer Signale und bereits auf unterer Ebene bezwecken, entsprechend der Relevanz des wahrgenommenen Stimulus. Eine höhere Synchronisation bedeutet eine verlässlichere Informationsübertragung und könnte eine Bahnung der Signale zu höheren kognitiven-evaluierenden Regionen, wie beispielsweise zum PFC, begünstigen und damit der Rekrutierung weiterer nozizeptiv relevanter Regionen dienen (Hauck et al., 2007). Damit könnte die Synchronisation als Ergebnis einer aufsteigenden Aktivierung eine Art Alarmfunktion repräsentieren, was sich mit der physiologischen Funktion von Schmerz deckt. Inwieweit die hier beobachtete Synchronisation das Ergebnis von Bottom-Up- und Top-Down Prozessen ist, muss noch geklärt werden.

Die Höhe dieser schmerzspezifischen Synchronisation während der Stimulation korrelierte positiv mit dem individuellen NRS-Wert der Schmerzintensität. Das belegt die etablierte, sensorisch-diskriminative Funktion des S1, dessen Aktivität während akuter Schmerzverarbeitung positiv mit der Schmerzintensität korrelierte (Rainville, 2002; Timmermann et al., 2001). Eine Studie konnte feststellen, dass zumindest im S2 eine stärkere interhemisphärische Interaktion mit einer höheren Stimulusintensität assoziiert war (Khoshnejad et al., 2014). Hier konnte darüber hinaus erstmals gezeigt werden, dass die Stärke der interhemisphärischen schmerzspezifischen Synchronisation innerhalb des S1 die Schmerzintensität kodiert. Das legt nahe, dass die neuronale Kohärenz tatsächlich über

erhöhte Synchronisation wichtige nozizeptive Informationen entsprechend ihrer Relevanz bahnt.

Da das Experiment sowohl aus Hitze- als auch aus Schmerzreizen bestand, lassen sich die Veränderungen der iFC innerhalb des S1-RSN nicht eindeutig auf den schmerzhaften Stimulus zurückführen. Die zeitliche Abfolge in Verbindung mit der räumlichen Überlappung mit den schmerzspezifischen Ergebnissen der gPPI legen jedoch nahe, dass die Plastizität innerhalb des S1-RSN zumindest teilweise mit dem schmerzhaften Stimulus assoziiert ist. Das wird auch dadurch gestützt, dass die Veränderungen der iFC mit gleichgerichteten Veränderungen der gPPI während der Stimulation einhergingen. Damit stehen diese Ergebnisse im Einklang mit anderen Studien, bei denen die funktionelle Konnektivität unter Ruhe- und Stimulationsbedingungen gleichgerichtet waren (Prater et al., 2013; Saleh et al., 2012).

Auswirkungen auf das vmPFC-Netzwerk

Innerhalb des vmPFC-Ruhenetzwerks bzw. DMN führte die wiederholte Schmerzstimulation nur zu langfristigen Effekten, was mit der etablierten Funktion des vmPFC bezüglich der Integration von Inhalten des Langzeitgedächtnisses (Roy et al., 2012) vereinbar ist. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit Studien, bei denen ebenfalls Plastizität im DMN gefunden wurde, wie Langzeiteffekt durch Meditation (Brewer et al., 2011) bzw. Kurzzeiteffekte durch Akupunktur (Dhond et al., 2008). In einer vorangegangenen Studie konnte bereits mittels ICA bei gesunden Kontrollen eine Rekrutierung des vmPFC in das SMN als Langzeiteffekt beobachtet werden, wohingegen Richtung und Art der Rekrutierung nicht genauer bestimmt wurden (Riedl et al., 2011). Durch diese Arbeit auf der Grundlage einer Seed-basierten Methode konnte die bereits beschriebene Rekrutierung sowohl bezüglich Richtung als auch Lokalisation genauer charakterisiert werden. Interessanterweise wurde durch wiederholte schmerzhaftes Stimulation die ursprünglich negative Korrelation innerhalb des rechten S1 zum vmPFC im Ruhezustand aufgehoben. Darüber hinaus konnte erstmals gezeigt werden, dass sich der Langzeiteffekt der Entkoppelung nicht nur auf den Ruhezustand beschränkte, sondern auch während der Stimulation auftrat. Die anfänglich negative schmerzspezifische Synchronisation des S1 zum vmPFC änderte nach elftägiger schmerzhafter Stimulation die Richtung und war vom Betrag her kleiner. Da auch negative Korrelation eine Art der Kopplung bzw. einen Informationsaustausch darstellt, kann die Langzeitplastizität als Entkopplung bzw. als Abnahme der Antisynchronisation zwischen vmPFC und S1 betrachtet

werden. Da nur die funktionelle Konnektivität untersucht wurde, sind jedoch hinsichtlich Richtung und Kausalität keine Aussagen möglich.

Der vmPFC übernimmt eine zentrale Rolle bei der Modulation der Schmerzverarbeitung. Er stellt eine Schnittstelle zwischen affektiv-kognitiver Bewertung und Kontrolle aufsteigender nozizeptiver Signale dar (Hsieh et al., 1999; Ochsner and Gross, 2005). Die Bedeutung des vmPFC ist für die Affektkontrolle im Allgemeinen (Winecoff et al., 2013), aber auch für nozizeptive Stimuli gut belegt (Roy et al., 2009). Viele Studien haben die Kontrollfunktion im Sinne einer Top-Down Modulation bei Gesunden bei Placebo Analgesie (Bingel et al., 2006; Petrovic et al., 2002; Zubieta et al., 2005), Analgesie durch Elektrostimulation (Willoch et al., 2003) und Habituation (Bingel et al., 2007) untersucht. Bei diesen Studien führte eine Aktivitätssteigerung im vmPFC bzw. rACC zu verminderter Schmerzwahrnehmung. Als zugrundeliegender neurophysiologischer Mechanismus wird die Rekrutierung von antinozizeptiven subkortikalen Strukturen, wie PAG und Amygdalae, vermutet, welche mit dem vmPFC funktionell gekoppelt sind (Bingel et al., 2006).

Grundlage der affektiv-kognitiven Evaluation sind zahlreiche Eingänge von limbischen, aber auch von sensorischen Arealen, die im vmPFC integriert werden (Hilz et al., 2006; Roy et al., 2012). Diese Integration beinhaltet auch somatosensorische Information des S1 (Rolls, 2004). Bei Affen konnte gezeigt werden, dass der vmPFC anatomische Eingänge direkt vom S1 erhält (Barbas, 1988; Carmichael and Price, 1995; Morecraft et al., 1992), aber auch funktionell gekoppelt ist. Es existieren Hinweise für ein Modell, in dem der S1 eine zentrale Rolle in der akuten Schmerzverarbeitung spielt, indem er nozizeptive Signale verarbeitet und nachfolgend weitere schmerzassoziierte Regionen, wie den medialen Frontalkortex, beeinflusst (Liu et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit war der Entkopplungsprozess zwischen vmPFC und S1 von einer Habituation an die schmerzhafte Stimulation begleitet. Deshalb stützen die hier erhobenen Daten die These, dass der vmPFC eine Rolle in der Schmerzverarbeitung besitzt, welche eher der Integration und Bewertung als der Inhibition schmerzhafter Stimuli dient, zumindest was die Interaktion mit dem S1 betrifft. Deshalb scheint der Prozess der Habituation hier eher mit Veränderungen der Bottom-Up Bewertung als mit einer Top-Down Kontrolle einherzugehen. Dieses Prinzip konnte von einer Studie zur Habituation an aversive Stimuli bestätigt werden, bei der sich Bottom-Up Netzwerke veränderten (Denny et al., 2013). Eine Abnahme der Kopplung zum primären somatosensorischen Kortex ist wahrscheinlich Ausdruck einer Abnahme der Integration der sensorischen Komponente der Schmerzerfahrung im vmPFC, was sich schlussendlich in einer

Habituation auf Verhaltensebene widerspiegelt. Der Synchronisationsverlust kann deshalb als Entkopplung der sensorisch-diskriminativen von der kognitiv-evaluierenden Schmerzkomponente verstanden werden. Wie hier bereits gezeigt wurde, führte die akute Schmerzerfahrung zu einer verstärkten Synchronisation innerhalb der primären Somatosensorischen Kortexes als Ausdruck der diskriminativen Schmerzkomponente. Eine Entkopplung aus diesem bei jeder erneuten akuten Schmerzerfahrung hochsynchronisierten, verstärkendem System scheint ein möglicher sinnvoller protektiver Mechanismus zu sein und könnte so der Vermeidung chronischer Schmerzzustände dienen.

Allerdings ging diese Arbeit über die isolierte Betrachtung der Beziehung einzelner Regionen hinaus. Der S1 ist Teil des SMN und der vmPFC ist eine Kernregion des DMN (Damoiseaux et al., 2006). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der S1 Teil des zum DMN antikorrelierten intrinsischen Ruhenetzwerks ist, wohingegen der rACC bzw. vmPFC Teil des zum SMN antikorrelierten intrinsischen Ruhenetzwerks ist, was im Einklang mit vorangegangenen Studien steht (Chang and Glover, 2009; Tian et al., 2007; Uddin et al., 2009). Das bedeutet, dass das SMN und das DMN über die Schnittstellen S1 bzw. vmPFC zueinander antikorreliert und so gekoppelt sind. Eine Veränderung der Synchronisation innerhalb dieser Schnittstellen bedeutet demnach nicht nur eine Veränderung der Kopplung einzelner Regionen, sondern der beiden kompletten Netzwerke. Die Antikorrelation des DMN zu intrinsischen, sensorischen Ruhenetzwerken, wie dem SMN, ergibt sich aus den gegensätzlichen Funktionen der Netzwerke. Das DMN ist an internen Denkprozessen beteiligt, das SMN jedoch an der Wahrnehmung externer Stimuli (Buckner et al., 2008). Zusätzlich dient das DMN laut einer Hypothese dem Sammeln sensorischer Information, die dann hinsichtlich ihrer Salienz evaluiert wird, was dann je nach Situation zur Deaktivierung des DMN führt (Raichle et al., 2001). Interessanterweise änderte sich im Laufe der elftägigen Stimulation nicht nur die Kopplung zwischen dem rS1 und dem vmPFC, sondern darüber hinaus das Kopplungsverhalten. Hier konnte gezeigt werden, dass vor Beginn der elftägigen Stimulation tendenziell eine hohe Synchronisation innerhalb SMN mit einer hohen Antisynchronisation zum DMN einherging. Diese Beziehung drehte sich nach elftägiger Stimulation, möglicherweise, im Rahmen der Habituation, um. Als Resultat war eine höhere Synchronisation im SMN mit einer abnehmenden Antisynchronisation zum vmPFC verbunden. Das könnte ein Hinweis auf veränderte Informationsverarbeitung bzw. Kommunikation zwischen beiden Netzwerken sein und einen im Rahmen der Habituation verminderten Einfluss des SMN auf das DMN reflektieren. Vor diesem Hintergrund könnte eine Entkopplung der beiden Netzwerke möglicherweise eine Abnahme des Einflusses von

externen sensorischen Stimuli auf interne evaluierende Denkvorgänge bzw. die Abnahme der Relevanz somatosensorischen Inputs bedeuten. Da Habituation genau diesen Vorgang beschreibt, erscheint diese Interpretation sinnvoll.

Mit diesen Ergebnissen steht diese Arbeit im Einklang mit einer vorangegangenen Studie. Dort wurde eine Synchronisationsänderung mittels ICA zwischen SMN und vmPFC durch wiederholte Schmerzstimulation beschrieben, wobei eine Synchronisationsabnahme des vmPFC innerhalb des SMN mit einer antizipatorischen, niedrigeren Schmerzbewertung einherging (Riedl et al., 2011). Nichtsdestotrotz konnte in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation zwischen Höhe der Entkopplung und Änderung der Schmerzbewertung der gesunden Kontrollen gefunden werden. Das könnte darin begründet sein, dass nur Regionen auf Plastizität untersucht, welche bereits Teil der Ruhenetzwerke waren. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Verlaufe der Habituation zusätzliche Regionen ins DMN (bzw. SMN) rekrutiert wurden und so den Prozess der Habituation mitvermittelten. Zugleich ist es möglich, dass der komplexe Prozess der Habituation durch Veränderungen der funktionellen Konnektivität weiterer Schlüsselregionen der Schmerzmatrix, wie des PAG oder der Insel, mitbedingt war.

Es ist prinzipiell nicht auszuschließen, dass die Habituation der Probanden Ausdruck kognitiver oder affektiver Bewertungsstrategien, Ablenkung, Erwartungshaltung oder anderer Faktoren ist. Beispielsweise könnte die Entkopplung Ausdruck einer kognitiven Coping Strategie bezüglich Schmerzverarbeitung sein. Sobald eine solche Strategie existiert, wäre es möglich, dass der S1 vom vmPFC abgekoppelt wird. Bei Studien zur Schmerzverarbeitung und deren Zusammenhang mit Meditation, welche als kognitive und emotionale Bewertungsstrategie verstanden werden kann, konnte eine Beteiligung des vmPFC beobachtet werden. In einer fMRT Studie konnte bei der Meditationsgruppe im Vergleich mit einer Kontrollgruppe eine Deaktivierung des vmPFC während schmerzhafter Stimulation festgestellt werden, die zudem mit der Meditationserfahrung korrelierte (Grant et al., 2011). Eine EEG Studie konnte zeigen, dass sich bei der Meditationsgruppe die Korrelation zwischen Schmerzbewertung und antizipatorischer Aktivität im mPFC umkehrte (Brown and Jones, 2010). Zusätzlich konnte bei der Antizipation von Schmerz eine Aktivierung des vmPFC beobachtet werden (Hsieh et al., 1999; Ploghaus et al., 1999). Das lässt vermuten, dass sich die Entwicklung einer kognitiven Coping-Strategie zum Umgang mit Schmerz oder eine veränderte Erwartungshaltung auch in Veränderungen der funktionellen Konnektivität des vmPFC widerspiegeln könnte. Eine Studie zur Auswirkung von Aufmerksamkeit auf die

Schmerzverarbeitung konnte eine erhöhte Synchronisation von S1 und MF unter gerichteter Aufmerksamkeit beobachten (Liu et al., 2011). Eine Entkopplung, wie in der vorliegenden Arbeit beschreiben, könnte demzufolge eine nachlassende Aufmerksamkeit bezüglich des Stimulus widerspiegeln. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Entkopplung die Veränderung psychologischer Variablen wie z. B. Ängstlichkeit widerspiegelt. Denn es ist grundsätzlich schwierig zu unterscheiden, ob sich eine Aktivierung des vmPFC vor schmerzhaften Stimuli auf eine allgemeine Antizipation bevorstehender Ereignisse bezieht oder eigentlich psychologische Variablen wie Ängstlichkeit oder Stress repräsentiert, bei denen ebenfalls Aktivierungen des vmPFC beobachtet wurden (Peyron et al., 2000). Die erhobenen psychophysiologischen Parameter mittels HADS-D und FESV, mit welchem Ängstlichkeit und Bewertungsstrategien erfasst wurden, blieben jedoch innerhalb der elftägigen Stimulation unverändert (Vogg, 2013). Deshalb ist es wahrscheinlich, dass die hier beschriebene Entkopplung direkt durch repetitive schmerzhafte Stimuli erzeugt wurde und Ausdruck eines zentralen Habituationsmechanismus ist.

Eine bedeutender neurophysiologischer Mechanismus, über den der vmPFC bzw. rACC Habituation vermittelt, ist die Rekrutierung opioider, antinozizeptiver Regionen (Bingel et al., 2006; Bingel et al., 2007). Eine doppelblind randomisierte Studie konnte nachweisen, dass es durch längerfristige Schmerzstimulation zur Habituation kam, die nicht durch den Opioidantagonisten Naloxon rückgängig zu machen war (Koppert et al., 2005). Eine weitere doppelblind randomisierte Studie konnte zeigen, dass es trotz der Applikation von Naloxon zur langfristigen Habituation über acht Tage kam, die sowohl den stimulierten als auch den nicht stimulierten Unterarm betraf (Rennefeld et al., 2010). Die Ergebnisse dieser beiden Studien legen nahe, dass unabhängig von der Rekrutierung opioider, antinozizeptiver Regionen weitere, wichtige zentrale Habituationsmechanismen existieren. Es könnte spekuliert werden, dass die hier beobachtete Synchronisationsänderung von Netzwerken, im speziellen die Entkopplung des S1 aus dem DMN, solch eine mögliche Komponente darstellt. Allerdings kann in der vorliegenden Arbeit eine Aktivierung opioider antinozizeptiver Regionen nicht ausgeschlossen werden. Zur Klärung müssen weitere Studien, auch mit Naloxon Gabe, durchgeführt werden.

5.3 Gemeinsame intrinsische Ruhenetzwerke und Gruppenunterschiede

Die hier über Kontrollgruppe und Patientengruppe hinweg identifizierten, zu den Seedregionen positiv korrelierenden intrinsischen Ruhenetzwerke sind als Somatomotorisches Netzwerk und als Default-Mode-Network bereits häufig in der Literatur beschrieben, sowohl

mittels ICA-basierter als auch Seed-basierter Analysen (Damoiseaux et al., 2006; Raichle et al., 2001; Tian et al., 2007). Auch die zu den Seedregionen negativ korrelierenden intrinsischen Ruhnetzwerke sind durch eine vorangegangene Studie hinreichend belegt (Tian et al., 2007). Geringfügiger Unterschied zu den RSN sind wahrscheinlich methodisch bedingt, da eine Studie keine Regressoren für Störsignale (Tian et al., 2007), eine andere keinen Regressor für das Overall Grey Matter Signal verwendete (Martuzzi et al., 2010) und in der vorliegenden Arbeit die Regressionskarten beider Gruppen gemeinsam analysiert wurden.

Unterschiede der iFC der RSN zwischen Patienten und Kontrollen

Innerhalb des SMN konnte in dieser Arbeit bei den Schmerzpatienten eine höhere positive iFC innerhalb des S1 und angrenzender Regionen sowie eine negativere iFC zum ACC identifiziert werden. Der S1 ist mit der sensorisch-diskriminativen Komponente des Schmerzerlebens verknüpft, wohingegen der ACC als Teil des limbischen Systems v. a. mit der affektiven, aber auch der kognitiv-evaluierenden, Komponente der Schmerzverarbeitung assoziiert ist (Apkarian et al., 2005; Tracey, 2008). Eine Studie konnte im Mausmodell nachweisen, dass im ACC nozizeptive Stimuli zu synaptischer Plastizität führen, was chronischen Schmerz aufrecht erhält (Li et al., 2010). Eine weitere Studie konnte im Mausmodell belegen, dass pharmakologische Inhibition der exzitatorischen synaptischen Transmission im S1 die Hyperexzitabilität des ACC abschwächte, wohingegen eine Disinhibition im S1 eine Fazilitation des Schmerzes bewirkte. Ferner konnte durch Modulation der Aktivität im S1 die elektrische Aktivität im ACC beeinflusst werden (Eto et al., 2011). Der ACC ist durch Aktivierung des absteigenden fazilitatorischen Systems an der Entstehung chronischer Schmerzzustände beteiligt (Calejesan et al., 2000; Zhang et al., 2005). Dennoch ist auch die Aktivierung inhibitorischer absteigender System, vor allem über den rACC, beschrieben (Senapati et al., 2005).

Das legt nahe, dass die erhöhte Kopplung der beiden Regionen Ausdruck einer affektiv betonten Schmerzverarbeitung bei chronischem Schmerz sein könnte bzw. dass eine gestörte Interaktion der beiden Regionen über verstärkt fazilitatorische Einflüsse des ACC an der Aufrechterhaltung der Schmerzen beteiligt sein könnte.

Im DMN konnte die vorliegende Arbeit eine erhöhte positive iFC innerhalb des vmPFC und eine negative iFC der linken Amygdala bei den Schmerzpatienten zeigen. Der vmPFC übernimmt als Schnittstelle zwischen affektiv-kognitiver Bewertung und Kontrolle

aufsteigender nozizeptiver Signale eine zentrale Rolle bei der Modulation der Schmerzverarbeitung (Ochsner and Gross, 2005). Das DMN ist an internen, selbstbezogenen Denkprozessen beteiligt, wie beim Erinnern vergangener oder beim Vergegenwärtigen kommender Ereignisse (Buckner et al., 2008). Deshalb ist es möglich, dass die gesteigerte Synchronisation der Patienten im DMN, im speziellen im vmPFC, eine Verschiebung zu einer sehr emotional betonten Schmerzverarbeitung darstellt, auf Basis selbstbezogener mentaler Prozesse. Die höhere positive iFC im vmPFC steht im Einklang mit vorangegangenen Studien zu Schmerzsyndromen. Eine erhöhte iFC im vmPFC/mPFC konnte bei CBP verglichen mit Kontrollen (Loggia et al., 2013), bei Burning Mouth Syndrome im Schmerzzustand verglichen mit Schmerzfreiheit (Khan et al., 2014) und bei CRPS verglichen mit Kontrollen (Bolwerk et al., 2013) nachgewiesen werden. Die Bedeutung des MPF für die affektive Komponente der Schmerzerfahrung wird durch eine Studie verdeutlicht, die zeigen konnte, dass der mPFC die Interaktion zwischen depressiven Symptomen und Schmerzerfahrung vermittelt (Schweinhardt et al., 2008). Eine Studie konnte eine erhöhte Grübelneigung bei chronischen Schmerzpatienten mit einer erhöhten FC im DMN in Verbindung bringen (Kucyi et al., 2014). Dennoch konnte auch bei Patienten mit MDD (Major Depressive Disorder) eine erhöhte Aktivität innerhalb des vmPFC festgestellt werden, was wahrscheinlich den Selbstfokus bei Depression widerspiegelt (Lemogne et al., 2012). Deshalb ist es möglich, dass die erhöhte iFC im vmPFC Ausdruck einer depressiven Grundstimmung der Patienten sein könnte. Allerdings wurden hier neurologische und psychiatrische Störungen der Schmerzpatienten ausgeschlossen.

In der vorliegenden Studie konnte bei den Kontrollen ausgehend vom vmPFC eine positive iFC innerhalb der Amygdala identifiziert werden, was im Einklang mit vielen Studien steht (Baeken et al., 2014; Hahn et al., 2011; Kim et al., 2011; Roy et al., 2009). Interessanterweise kehrte sich diese Kopplung bei den Patienten komplett um, woraus eine negative iFC resultierte.

Die Amygdala besitzt eine zentrale Rolle für emotionale Schmerz Aspekte (Veinante et al., 2013), vor allem für die Integration von Schmerz und damit assoziierter Furcht bzw. Angstreaktion (Ossipov et al., 2010). Besonders gut untersucht ist ihre Rolle bei Konditionierungs- und Extinktionsprozessen im Zusammenhang mit Angst (Kim et al., 2011). Anatomisch sind Efferenzen zum und Afferenzen vom vmPFC sehr gut belegt (Kim et al., 2011). Die beiden Regionen interagieren und konkurrieren im Sinne einer Bottom-Up Prozesses sowie Top-Down Kontrolle bei Regulierung von Emotionen und Angst. Läsionen

der Amygdala bewirken eine abgeschwächte emotionale Reaktion auf Schmerz, wohingegen die nozizeptive Antwort unverändert bleibt (Neugebauer et al., 2004). Über diese verstärkende Funktion hinaus ist auch eine schmerzhemmende Modulation der Amygdala über das PAG belegt (Neugebauer et al., 2004). Daten aus Tierstudien legen nahe, dass erhöhte Aktivität und synaptische Transmission der Amygdala mit persistierendem Schmerz verknüpft sind (Veinante et al., 2013) und an Chronifizierungsprozessen von Schmerzzuständen beteiligt sind (Li et al., 2013). Bei Aktivierungsstudien konnte bei Schmerzpatienten eine erhöhte Aktivierung innerhalb bestimmten Gebieten der Amygdala beobachtet werden (Simons et al., 2014). Deshalb ist es möglich, dass die hier beobachtete umgekehrte Kopplung eine Störung der emotionalen Kontrolle der Schmerzerfahrung darstellt. Eine weniger effektive Synchronisation des vmPFC mit der Amygdala könnte Ausdruck eines gestörten Gleichgewichts inhibitorischer und fasilitatorischer Einflüsse der Amygdala sein.

Die hier veränderte iFC der Amygdala steht im Einklang mit vorangegangenen Studien zu chronischen Schmerzsyndromen. Veränderungen der Synchronisation der Amygdala konnten bereits bei Patienten mit Fibromyalgie (Jensen et al., 2012; Kim et al., 2013), CBP (Kong et al., 2013) und CRPS nachgewiesen werden (Simons et al., 2014). Interessanterweise war hier eine global höhere FC der Amygdala (Kong et al., 2013) bzw. eine höhere iFC zwischen linker Amygdala und dem PFC mit größerer schmerzbezogener Furcht assoziiert, die sich nach erfolgreicher Behandlung abschwächte (Simons et al., 2014). Hier könnte erstmals gezeigt werden, dass eine Störung der Interaktion zwischen Amygdala und vmPFC ein möglicher Mechanismus der Aufrechterhaltung pankreatischer Schmerzen ist. Eine negative Korrelation zwischen mPFC und Amygdala konnte auch für zahlreiche affektive Zustände, wie Wut (Fulwiler et al., 2012), Ängstlichkeit (Kim et al., 2011), aber auch bei Angststörung nachgewiesen werden (Hahn et al., 2011). Interessanterweise konnten viele Bildgebungsstudien eine Korrelation der Kopplungsstärke zwischen Amygdala und vmPFC mit behavioriellen Daten belegen. So war positive iFC mit geringer Ängstlichkeit und eine negative iFC mit höherer Ängstlichkeit assoziiert (Kim et al., 2011). Deshalb könnten die hier beobachteten Synchronisationsunterschiede Ausdruck einer gestörten Kontrolle emotionaler Schmerz Aspekte sein, was sich beispielsweise in einer höheren, schmerzbezogenen Ängstlichkeit äußern könnte. Vor dem Hintergrund der zentralen Rolle der Amygdala für unterschiedlichste emotionale Aspekte, lässt sich nicht ausschließen, dass die hier beobachteten Synchronisationsunterschiede auch aufgrund einer generell höheren

Ängstlichkeit oder einer vorliegenden Depression bestehen könnten. Allerdings wurden hier neurologische und psychiatrische Störungen der Schmerzpatienten ausgeschlossen.

Einige Studien fanden bei chronischen Schmerzpatienten innerhalb des DMN eine höhere iFC zur Insel, was hier nicht reproduziert werden konnte. Bei einer Studie bei CBP war eine höhere iFC zwischen DMN und Insel mit einer höheren Schmerzbewertung unter Ruhe assoziiert; zugleich war eine Schmerzzunahme durch schmerzhafte Provokation mit einer Zunahme der iFC vergesellschaftet (Loggia et al., 2013). Mögliche Ursachen sind methodische Unterschiede, da in der Studie von Loggia et al. eine ASL (Arterial Spin Labeling) Technik verwendet wurde und die statistische Analyse direkt räumlich auf die Insel beschränkt wurde und unkorrigiert erfolgte, wohingegen in der vorliegenden Arbeit eine FDR-Korrektur durchgeführt wurde. Eine weitere Studie konnte bei CBP innerhalb des DMN eine höhere iFC zur Insel nachweisen, auch hier existieren methodische Unterschiede, weil die Studie keine Regressoren für Störfaktoren bei der Regressionsanalyse verwendete (Tagliazucchi et al., 2010). Weitere Studien konnten bei Fibromyalgie im DMN zum einen eine höhere iFC zu Insel beschreiben, die mit dem Ruheschmerz assoziiert war (Napadow et al., 2010) und zum anderen, dass die Abnahme der erhöhten iFC im DMN mit einer Schmerzreduktion einherging (Napadow et al., 2012). Hier wurde eine ICA als Analysemethode verwendet, was Unterschiede zur vorliegenden Arbeit erklären könnte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei Schmerzpatienten sowohl ins SMN als auch ins DMN verstärkt Regionen gekoppelt waren, die mit der affektiven und kognitiven Dimension der Schmerzerfahrung verbunden sind. Diese Verschiebung von sensorisch zu affektbetonter Schmerzverarbeitung könnte in einer veränderten Schmerzbewertung resultieren (Apkarian et al., 2011). Es wurde bereits postuliert, dass chronischer Schmerz möglicherweise durch eine Übersynchronisation der Regionen der Schmerzmatrix mit bedingt sein könnte (Fishman et al., 2010). Eine Studie konnte zeigen, dass bei Patienten mit Fibromyalgie innerhalb der Schmerzmatrix sowohl mehr positive als auch mehr negative Korrelationen bestanden (Cifre et al., 2012). Allerdings wurden im der vorliegenden Arbeit Patienten mit und ohne akute Schmerzen zusammen analysiert, was die Aussagekraft des Gruppenvergleichs einschränkt.

5.4 Auswirkungen der Schmerzerfahrung auf die Netzwerke von Schmerzpatienten

Lernvorgänge und Schmerzprädiktion im S1 bei chronischem Schmerz

Akute Schmerzerfahrung induzierte in der vorliegenden Arbeit bei den Kontrollen Kurzzeiteffekte innerhalb des SMN, die in einer postexperimentell erhöhten Synchronisation im SMN bestanden, und die hier als Korrelat von Gedächtnis interpretiert wurden. Vor dem Hintergrund, dass chronischer Schmerz einen Lernvorgang darstellt („Chronic pain is a state of continuous learning“ (Apkarian et al., 2009)), wurde eine höhere Synchronisation im SMN der Patienten erwartet. Diese erhöhte interhemisphärische Synchronisation des SMN konnte in der vorliegenden Arbeit tatsächlich bestätigt werden. Strukturelle Veränderungen im S1 durch chronischen Schmerz sind bereits durch viele Studien belegt. Eine Studie konnte im Mausmodell durch induzierten chronischen Schmerz neuronale Plastizität innerhalb des S1 zeigen (Eto et al., 2011). Eine Studie bei Patienten mit Fibromyalgie konnte eine erhöhte Synchronisation innerhalb des S1 nachweisen (Kim et al., 2013). Darüber hinaus prädizierte in der vorliegenden Arbeit die Höhe der Kopplungsstärke vor der Stimulation die Höhe der nachfolgenden, experimentellen Schmerzbewertung, jedoch nur bei Patienten mit akuten Schmerzen. Einige Studien konnten bereits zeigen, dass Aktivität (Boly et al., 2007) und funktionelle Konnektivität (Kong et al., 2013; Loggia et al., 2013; Ohara et al., 2008; Ploner et al., 2009) vor einem schmerzhaften Stimulus die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Zusätzlich konnte im Experiment bei Mäusen gezeigt werden, dass neuronale Aktivitätsmuster während einer Aufgabe zur räumlichen Orientierung bereits vor der Aufgabe selbst auftraten (Dragoi and Tonegawa, 2011). Das legt nahe, dass neuronale Prozesse der Schmerzwahrnehmung keineswegs rein passiv stattfinden, sondern aktiv mit generiert werden. Möglicherweise macht bei chronischen Schmerzpatienten aufgrund von Lernprozessen diese aktive, intrinsische Genierung einen Großteil der Schmerzerfahrung aus. Chronischer Schmerz wäre diesem Modell zufolge eine Übersynchronisation neuronaler Aktivität, die mit der Modulation durch beispielsweise Top-Down Kontrolle interferieren könnte (Fishman et al., 2010). Eine ¹H-MRS Studie konnte nachweisen, dass bei chronischem Schmerzpatienten im S1 die interhemisphärische Korrelation zwischen Metaboliten von Neurotransmittern erhöht war (Sharma et al., 2011). Das weist auf eine Störung des Netzwerks bereits auf molekularer und neurophysiologischer Ebene hin.

Die vorliegenden Ergebnisse stehen größtenteils im Einklang mit einer vor kurzem veröffentlichten Studie, welche die FC innerhalb des S1 bei CBP vor und nach Übungen zur

Schmerzexazerbation untersuchte (Kong et al., 2013). Die Untersucher konnten nachweisen, dass die anfängliche niedrige Schmerzbewertung der CBP mit einer niedrigen FC im S1 einherging. Die nach der Schmerzexazerbation höhere Schmerzbewertung war mit einer höheren FC im S1 assoziiert. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass diese positive Korrelation zwischen FC im S1 und Schmerzbewertung bei Schmerzpatienten eine prädiktive Funktion erfüllte. Interessanterweise konnte in derselben Studie von Kong et al. im Vergleich mit Kontrollen eine niedrigere iFC der CBP innerhalb des S1 identifiziert werden. Allerdings wurde dort kein ROI-basiertes Verfahren verwendet, sondern die Korrelation eines Voxels zu jedem anderen Voxel des Gehirns berechnet, als Maß der globalen FC, und es gingen nur positive Korrelationen in die Analyse ein. Die Differenzen zu Kong et al. könnten deshalb darin begründet sein, dass bei chronischen Schmerzzuständen zwar innerhalb des SMN eine höhere iFC besteht, das SMN aber mit anderen RSN verstärkt negativ korreliert ist.

Die Tatsache, dass bei Kontrollen sowie Schmerzpatienten ohne akute Schmerzen keine signifikante Korrelation der iFC mit der Schmerzbewertung besteht, weist möglicherweise auf eine Reversibilität der mit Schmerz assoziierten funktionellen Störungen hin, ließe sich aber nur in einer longitudinalen Studie eindeutig beantworten. Eine Reversibilität schmerzspezifischer morphologischer (Apkarian et al., 2011) und funktioneller Veränderungen (Napadow et al., 2012) ist bei chronischen Schmerzen im Rahmen von Schmerzerleichterung bereits beschrieben worden. Interessanterweise konnte hier eine höhere Bewertung des experimentellen Schmerzreizes bei gleicher Stimulusintensität bei den Schmerzpatienten mit akuten Schmerzen belegt werden, was in Einklang mit einer Studie steht, die bei chronischen Schmerzpatienten eine Überempfindlichkeit gegenüber Schmerzen beobachten konnten (Giesecke et al., 2004; Puta et al., 2012). Das weist darauf hin, dass wahrscheinlich grundsätzliche Unterschiede in der Schmerzverarbeitung auch innerhalb der Gruppe der Schmerzpatienten bestehen und eine weitere Aufteilung sinnvoll erscheint.

Obgleich ausgeprägte Kurzzeiteffekte im Rahmen der Schmerzstimulation innerhalb des Somatomotorischen Ruhenetzwerk als Ausdruck einer erhöhten Sensibilität der Schmerzpatienten erwartet wurden, konnten hier keine Kurzzeiteffekte identifiziert werden. In einem Mausmodell chronischen Schmerzes konnte gezeigt werden, dass sowohl spontane Aktivität als auch die durch sensorische Stimulation induzierte Aktivität im Vergleich zu Kontrollen deutlich erhöht war (Eto et al., 2011). Viele Studien haben eine erhöhte Sensibilität von chronischen Schmerzpatienten gegenüber schmerzhaften Reizen berichtet (Puta et al., 2012; Puta et al., 2013). Allerdings wurde bei chronischen Schmerzpatienten

während Aktivierungsstudien zur Schmerzstimulation nur selten der S1, sondern häufiger der mPFC identifiziert (Apkarian et al., 2005). Deshalb wird angenommen, dass es im Rahmen chronischer Schmerzen zu einer Verschiebung der Schmerzverarbeitung weg von primären Arealen kommt (Apkarian et al., 2009). Da sich die hier vorgenommene Analyse nur auf das SMN beschränkte, wäre es möglich, dass Kurzzeiteffekte außerhalb des SMN vorlagen, die sich beispielsweise in einer Rekrutierung affektiv bzw. evaluativ bedeutender Regionen äußern konnte. Das wird dadurch gestützt, dass bei den Schmerzpatienten bereits im Ausgangszustand eine höhere Kopplung des SMN zu affektiv-evaluierenden Schmerzregionen bestand.

Während der Stimulation konnten in dieser Arbeit für alle Schmerzpatienten eine lokale, intrahemisphärische, schmerzspezifische Synchronisation während der Stimulation im S1 beschrieben werden, deren Höhe negativ mit der Schmerzbewertung korrelierte. Interessanterweise konnte bei den Kontrollen eine positive Korrelation von interhemisphärischer Synchronisationshöhe und Schmerzbewertung identifiziert werden.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei chronischen Schmerzzuständen in Ruhe ein starres, hochsynchronisiertes SMN vorliegt, das während induzierter Schmerzerfahrung nur lokal interagiert und dessen schmerzspezifische Interaktion mit zunehmender Schmerzhöhe abnimmt. Eine mögliche Erklärung wäre eine Verschiebung der Schmerzverarbeitung weg von primär sensorischen Netzwerken hin zu emotional-evaluierenden Arealen (Apkarian et al., 2009), wobei die Verlagerung mit steigender Schmerzbewertung zunimmt. Dieses Konzept wird durch zahlreiche Studien belegt, die bei chronischen Schmerzpatienten während schmerzhafter Stimulation verglichen mit Kontrollen nur selten Aktivität im S1, sondern häufiger im mPFC nachwiesen (Apkarian et al., 2009; Apkarian et al., 2005). Bei chronischen Schmerzzuständen scheint allgemein die Verarbeitung im S1 reduziert zu sein, was selbst bei nicht schmerzhaften Reizen nachgewiesen wurde (Gustin et al., 2012).

Fehlende Entkopplung und Schmerzkodierung bei chronischem Schmerz

In dieser Arbeit konnte bei den Kontrollen eine Entkopplung des S1 innerhalb des vmPFC-Netzwerks beschrieben werden, was als neuronales Korrelat der Habituation an den Schmerzstimulus interpretiert wurde. Habituation stellt einerseits einen wichtigen Schutzmechanismus gegen die Entwicklung chronischer Schmerzen dar (Rennefeld et al., 2010), andererseits wurde bei chronischem Schmerz bereits eine fehlende Habituation an schmerzhaft stimuli beschrieben (Flor et al., 2004; Peters et al., 1989; Valeriani et al., 2003).

Auch wird vermutet, dass dysfunktionale Habituation ein Risikofaktor für die Entwicklung chronischer Schmerzzustände ist (Bingel et al., 2007). Deshalb wurde hier im Rahmen des entwickelten Modells bei den Schmerzpatienten trotz chronischer Schmerzerfahrung eine fortbestehende Kopplung zwischen S1 und vmPFC erwartet, was tatsächlich nachgewiesen werden konnte, sowohl unter Ruhe als auch unter Stimulationsbedingungen. Interessanterweise unterschied sich die Synchronisation im intrinsischen Ruhenetzwerk besonders deutlich zwischen den Kontrollen, bei denen eine Habituation stattfand, und den Schmerzpatienten mit persistierenden akuten Schmerzen. Bemerkenswerterweise kodierte die Höhe der Kopplung zwischen vmPFC und S1 die experimentelle Schmerzbewertung der Patienten, auch unter der Berücksichtigung der Störvariablen Erwartungsangst, die in einigen Studien mit dem vmPFC assoziiert ist (Peyron et al., 2000; Ploghaus et al., 1999). Schmerzpatienten mit persistierenden, akuten Schmerzen wiesen die stärkste Assoziation von Kopplung und Schmerzbewertung und zugleich eine Hyperalgesie auf den experimentellen Schmerzstimulus auf. Das legt den Schluss nahe, dass die erhöhte Kopplung von SMN und DMN einen bedeutenden zentralen Mechanismus repräsentieren könnte, der im Rahmen chronischer Schmerzen gestört ist und eine Sensibilisierung mit bedingt.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die den Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und FC im mPFC untersuchten. Baliki et al. konnten zeigen, dass die Chronifizierung akuter Schmerzen bei CBP mit einer höheren FC von NAc und mPFC assoziiert war (Baliki et al., 2012). Hashmi et al. wiesen nach, dass eine höhere FC zwischen anteriorer Insel und mPF mit der Schmerzpersistenz bei CBP verknüpft war (Hashmi et al., 2012). Bei beiden Studien erfüllte die höhere Kopplung eine Prädiktorfunktion und war ein Hinweis auf eine höhere Vulnerabilität. Die erhöhte FC zwischen DMN und Insel bei chronischen Schmerz wird als Störung des DMN durch nozizeptiven Input der Insel interpretiert, welche nachfolgend Interozeption und Informationsverarbeitung beeinflusst (Farmer et al., 2012). Die hier erstmals beobachtete, trotz chronischer Schmerzerfahrung fortgesetzte Kopplung zwischen SMN und DMN könnte einen ähnlichen Mechanismus darstellen, bei dem sensorische Einflüsse vermehrt affektiv verarbeitet und evaluiert werden, was sich auf selbstbezogene Denkprozesse auswirkt.

Das ergänzt sich mit der Vermutung, dass andauernde chronische Schmerzerfahrung ein Lernvorgang ist, bei dem eine Verschiebung der Schmerzverarbeitung von sensorischen zu emotionalen Schaltkreisen stattfindet (Farmer et al., 2012). In einem Modell zur Entstehung chronischer Schmerzen wurden zwei sich ergänzende Systeme der Schmerzverarbeitung

vorgestellt. Das eine dient der sensorischen Kodierung akuten Schmerzes und besteht aus Thalamus, S1 und S2. Das andere dient sowohl der emotionalen und kognitiven Kodierung als auch der Modulation der Schmerzerfahrung und besteht u. a. aus dem mPFC. Es wird postuliert, dass sich bei chronischen Schmerzen das Gleichgewicht beider Systeme verschiebt und es zu einer Verstärkung des emotionalen Systems kommt (Apkarian et al., 2009). Die hier erhöhte Kopplung von SMN und DMN könnte Grundlage oder Ausdruck einer solchen Verschiebung sein.

Darüber hinaus konnte bei Patienten mit akuten Schmerzen tendenziell ein negatives Interaktionsverhalten zwischen der Synchronisation innerhalb des SMN und der Kopplung des SMN an das DMN nachgewiesen werden. Interessanterweise lag bei den Patienten ohne akute Schmerzen eine tendenziell positive Netzwerkinteraktion vor, was sich mit der Veränderung im Kopplungsverhalten der Kontrollen im Rahmen der Habituation deckt. Veränderungen von Netzwerkinteraktionen wurden ebenfalls bei einer Studie im Rahmen eines längerfristigen Schmerzreizes beobachtet, wo die Stimulation zu einer erhöhten Kopplung von S1 und Salience Network führte. Interessanterweise war dort die FC vom SMN zu affektiv bedeutenden Regionen mit der Schmerzsensibilität der Probanden assoziiert (Kim et al., 2013), was die grundlegende Bedeutung der Kopplung und Interaktion somatosensorischer und affektiv bedeutender Hirnregionen für die Schmerzverarbeitung bestätigt.

Die hier beschriebenen Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass chronischer Schmerz mit einer fehlenden Habituation verbunden ist. Das neuronale Korrelat dieser fehlenden Habituation ist wahrscheinlich die erhöhte Kopplung zwischen SMN und DMN. Ob eine dysfunktionale Habituation ursächlich die Entwicklung chronischer Schmerz begünstigen kann oder konsekutiv mit chronischem Schmerz einhergeht, kann mit dieser Studie nicht beantwortet werden.

5.5 Einschränkungen

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Einschränkungen auf. Das longitudinale Studiendesign der Kontrollen ist nur bedingt mit dem Querschnittsdesign der Schmerzpatienten vergleichbar, was in zukünftigen Analysen berücksichtigt werden sollte. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der teilweise gegenläufigen Effekte der Subgruppen sollten die Ergebnisse an einem größeren Kollektiv verifiziert werden. Insbesondere die hier teilweise gemeinsam durchgeführte Analyse des Patientenkollektivs (mit und ohne akute Schmerzen) muss in kommenden Studien genauer aufgeschlüsselt werden. Hier wurden Patienten mit

Pankreaskarzinom und chronische Pankreatitis zusammen analysiert. Da hier unterschiedliche pathophysiologische Prozesse der Entstehung chronischer Schmerzen vorliegen könnten, sollten in nachfolgenden Studien beide Entitäten separat analysiert werden.

Der Effekt potenzieller Confounder zwischen den Gruppen müssen bei nachfolgenden Studien evaluiert werden. Dazu gehören unterschiedliche Aktivitätslevel der Gruppen, morphologische Veränderungen und optimalerweise zusätzliche Regressoren für Bewegung im GLM der Seed-basierten Analyse der Ruhedaten. Auch die Bedeutung negativer Korrelation muss noch genauer geklärt werden. Vor allem ist es von Interesse, ob sie eine erhöhte Inhibition oder stattdessen asynchrone neuronale Aktivität darstellt. Um Kausalität und Richtung von Interaktionen zu beantworten, ist der Einsatz weiterer Methoden notwendig. Schlussendlich sollte im Fokus zukünftiger Forschung liegen, ob die hier beobachteten Effekte eine Sensibilisierung der Schmerzpatienten oder eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber Schmerz darstellen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnten bei gesunden Kontrollen durch Schmerzstimulation bedingte Kurz- und Langzeitplastizität von intrinsischen Ruhenetzwerken und schmerzspezifischen Netzwerken identifiziert werden. Als Ausdruck akuter Schmerzen wurde ein hochsynchronisiertes SMN beschrieben, das während auftretender Schmerzen die Schmerzintensität kodierte, wohingegen eine längerfristige Habituation an den Schmerzreiz sowohl mit einer Entkopplung der beiden Kernregionen des SMN und des DMN als auch mit Veränderungen im Kommunikationsverhalten zwischen SMN und DMN einherging.

Chronischer Schmerz war bei Schmerzpatienten innerhalb intrinsischer Ruhenetzwerke durch verstärkte Rekrutierung von Regionen charakterisiert, welche mit der affektiven Schmerzverarbeitung verknüpft sind. Einerseits präsentierte sich chronischer Schmerz, im Sinne eines Lernvorgangs, innerhalb des S1 als fortgesetzter akuter Schmerz, der die nachfolgende Schmerzbewertung prädizierte. Andererseits konnte gezeigt werden, dass chronischer Schmerz als dysfunktionale Habituation verstanden werden kann, da er hier mit einer hohen Kopplung der Kernregionen des SMN und des DMN einherging. Bedeutenderweise kodierte diese erhöhte Kopplung die Schmerzbewertung der Patienten. Damit konnte das an gesunden Kontrollen aufgestellte Habituationsmodell auf Netzwerkebene erfolgreich an einem Kollektiv chronischer Schmerzpatienten evaluiert werden. Die trotz chronischer Schmerzerfahrung fortbestehende Kopplung ist wahrscheinlich Grundlage einer Verschiebung von sensorisch zu affektiv und selbstreflexiv betonter Schmerzverarbeitung.

Die erhobenen Befunde vertiefen das Verständnis, inwiefern chronischer Schmerz mit Störung von zerebralen Netzwerkarchitekturen einhergeht und betonen die Bedeutung der affektiven Schmerzkomponente für chronische Schmerzzustände. Mittels weiterführender Studien könnte es möglich sein, chronische Schmerzzustände zum einen besser zu charakterisieren und zum anderen die Erkenntnisse der Netzwerkstörungen durch gezielte Interventionen auch therapeutisch zu nutzen. Vor allem könnten kommende Studien dazu beitragen, weitere Mechanismen hinter der Entstehung chronischer Schmerzen zu identifizieren und eine Chronifizierung akuter Schmerzen im Vorfeld zu verhindern. Die Tatsache, dass chronischer Schmerz einen Lernvorgang darstellt, mit einer dysfunktionalen Habituation einhergeht und sowohl intrinsische als auch schmerzspezifische Netzwerke verändert, betont die Bedeutung einer möglichst frühen, effektiven Schmerzbehandlung.

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Gemeinsame intrinsische Ruhenetzwerke beider Gruppen.	24
Abb. 2. Kurzzeiteffekte im Somatosensorischen Netzwerk.	30
Abb. 3. Langzeiteffekte im Netzwerk des vmPFC.	33
Abb. 4. Interaktion zwischen Synchronisation innerhalb des S1-RSN und Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN vor Stimulation.	34
Abb. 5. Entkopplungsprozesse zwischen Regionen und Netzwerken im Rahmen langfristiger Schmerzerfahrung.	35
Abb. 6. Korrelation der NRS-Werte mit den β -Werten der gPPI des S1r bei den Kontrollen.	37
Abb. 7. Unterschiede der experimentellen Schmerzbewertung zwischen Patienten mit akuten und ohne akute Schmerzen.	38
Abb. 8. Gruppenunterschiede der iFC der Ruhenetzwerke.	40
Abb. 9. Gruppenunterschiede der FC des rechten S1 innerhalb des vmPFC-Netzwerks.	46
Abb. 10. Interaktion zwischen Synchronisation innerhalb des S1-RSN und Kopplung zwischen S1-RSN und vmPFC-RSN bei Patienten mit akuten Schmerzen vor der Stimulation.	47
Abb. 11. Korrelation der NRS-Werte mit β -Werten des S1r der Schmerzpatienten.	49
Abb. 12. Korrelation der NRS-Werte mit Kopplung zwischen vmPFC und r S1 der Schmerzpatienten.	50

8 Literaturverzeichnis

1. Achard, S. and Bullmore, E. *Efficiency and cost of economical brain functional networks*. PLoS Comput Biol, 3 (2007) e17
2. Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., and Bullmore, E. *A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs*. J Neurosci, 26 (2006) 63-72
3. Andersson, J.L.R., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., and Friston, K. *Modeling Geometric Deformations in EPI Time Series*. NeuroImage, 13 (2001) 903-919
4. Apkarian, A.V., Baliki, M.N., and Geha, P.Y. *Towards a theory of chronic pain*. Prog Neurobiol, 87 (2009) 81-97
5. Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., and Zubieta, J.K. *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*. Eur J Pain, 9 (2005) 463-84
6. Apkarian, A.V., Hashmi, J.A., and Baliki, M.N. *Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain*. Pain, 152 (2011) S49-64
7. Apkarian, A.V., Hashmi, J.A., and Baliki, M.N. *Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain*. PAIN, 152 (2011) S49-S64
8. Arfanakis, K., Cordes, D., Houghton, V.M., Moritz, C.H., Quigley, M.A., and Meyerand, M.E. *Combining independent component analysis and correlation analysis to probe interregional connectivity in fMRI task activation datasets*. Magnetic Resonance Imaging, 18 (2000) 921-930
9. Ashburner, J. and Friston, K. *Multimodal Image Coregistration and Partitioning—A Unified Framework*. NeuroImage, 6 (1997) 209-217
10. Ashburner, J. and Friston, K.J. *Unified segmentation*. NeuroImage, 26 (2005) 839-851
11. Atlas, L.Y., Lindquist, M.A., Bolger, N., and Wager, T.D. *Brain mediators of the effects of noxious heat on pain*. PAIN®, (2014)
12. Attwell, D. and Laughlin, S.B. *An energy budget for signaling in the grey matter of the brain*. J Cereb Blood Flow Metab, 21 (2001) 1133-45
13. Baeken, C., Marinazzo, D., Van Schuerbeek, P., Wu, G.R., De Mey, J., Luypaert, R., and De Raedt, R. *Left and right amygdala - mediodorsal cortical functional connectivity is differentially modulated by harm avoidance*. PLoS One, 9 (2014) e95740
14. Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V., and Chialvo, D.R. *Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics*. J Neurosci, 28 (2008) 1398-403
15. Baliki, M.N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K.M., Huang, L., Schnitzer, T.J., Fields, H.L., and Apkarian, A.V. *Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain*. Nat Neurosci, 15 (2012) 1117-1119

16. Barbas, H. *Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey*. J Comp Neurol, 276 (1988) 313-42
17. Baron, R., Tölle, T.R., Gockel, U., Brosz, M., and Freynhagen, R. *A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms*. PAIN, 146 (2009) 34-40
18. Beckmann, C.F., DeLuca, M., Devlin, J.T., and Smith, S.M. *Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 360 (2005) 1001-13
19. Benjamini, Y. and Hochberg, Y. *Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 57 (1995) 289-300
20. Berns, G.S., Blaine, K., Prietula, M.J., and Pye, B.E. *Short- and long-term effects of a novel on connectivity in the brain*. Brain Connect, 3 (2013) 590-600
21. Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., and Büchel, C. *Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network*. Pain, 120 (2006) 8-15
22. Bingel, U., Schoell, E., Herken, W., Buchel, C., and May, A. *Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system*. Pain, 131 (2007) 21-30
23. Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., and Hyde, J.S. *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI*. Magn Reson Med, 34 (1995) 537-41
24. Biswal, B.B., Mennes, M., Zuo, X.-N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S.M., Beckmann, C.F., Adelstein, J.S., Buckner, R.L., Colcombe, S., Dogonowski, A.-M., Ernst, M., Fair, D., Hampson, M., Hoptman, M.J., Hyde, J.S., Kiviniemi, V.J., Kötter, R., Li, S.-J., Lin, C.-P., Lowe, M.J., Mackay, C., Madden, D.J., Madsen, K.H., Margulies, D.S., Mayberg, H.S., McMahon, K., Monk, C.S., Mostofsky, S.H., Nagel, B.J., Pekar, J.J., Peltier, S.J., Petersen, S.E., Riedl, V., Rombouts, S.A.R.B., Rypma, B., Schlaggar, B.L., Schmidt, S., Seidler, R.D., Siegle, G.J., Sorg, C., Teng, G.-J., Vejjola, J., Villringer, A., Walter, M., Wang, L., Weng, X.-C., Whitfield-Gabrieli, S., Williamson, P., Windischberger, C., Zang, Y.-F., Zhang, H.-Y., Castellanos, F.X., and Milham, M.P. *Toward discovery science of human brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107 (2010) 4734-4739
25. Bolwerk, A., Seifert, F., and Maihöfner, C. *Altered Resting-State Functional Connectivity in Complex Regional Pain Syndrome*. The Journal of Pain, 14 (2013) 1107-1115.e8
26. Boly, M., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Phillips, C., Peigneux, P., Maquet, P., and Laureys, S. *Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 104 (2007) 12187-92
27. Borsook, D., Edwards, R., Elman, I., Becerra, L., and Levine, J. *Pain and analgesia: The value of salience circuits*. Progress in Neurobiology, 104 (2013) 93-105
28. Brewer, J.A., Worhunsky, P.D., Gray, J.R., Tang, Y.-Y., Weber, J., and Kober, H. *Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108 (2011) 20254-20259

29. Brown, C.A. and Jones, A.K.P. *Meditation experience predicts less negative appraisal of pain: Electrophysiological evidence for the involvement of anticipatory neural responses.* PAIN, 150 (2010) 428-438
30. Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., and Schacter, D.L. *The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease.* Ann N Y Acad Sci, 1124 (2008) 1-38
31. Buckner, R.L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F.M., Liu, H., Hedden, T., Andrews-Hanna, J.R., Sperling, R.A., and Johnson, K.A. *Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease.* J Neurosci, 29 (2009) 1860-73
32. Calejesan, A.A., Kim, S.J., and Zhuo, M. *Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex.* Eur J Pain, 4 (2000) 83-96
33. Carmichael, S.T. and Price, J.L. *Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys.* J Comp Neurol, 363 (1995) 642-664
34. Castellanos, F.X., Kelly, C., and Milham, M.P. *The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability.* Can J Psychiatry, 54 (2009) 665-72
35. Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Cocito, D., Paolasso, I., Isoardo, G., and Geminiani, G. *Altered resting state attentional networks in diabetic neuropathic pain.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 81 (2010) 806-11
36. Cauda, F., Palermo, S., Costa, T., Torta, R., Duca, S., Vercelli, U., Geminiani, G., and Torta, D.M. *Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach.* Neuroimage Clin, 4 (2014) 676-86
37. Cauda, F., Sacco, K., Duca, S., Cocito, D., D'Agata, F., Geminiani, G.C., and Canavero, S. *Altered Resting State in Diabetic Neuropathic Pain.* PLoS ONE, 4 (2009) e4542
38. Chang, C. and Glover, G.H. *Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations.* Neuroimage, 47 (2009) 1448-59
39. Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Munoz, M.A., Balenzuela, P., Gonzalez-Roldan, A., Martinez-Jauand, M., Birbaumer, N., Chialvo, D.R., and Montoya, P. *Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia.* Psychosom Med, 74 (2012) 55-62
40. Cisler, J.M., Bush, K., and Steele, J.S. *A comparison of statistical methods for detecting context-modulated functional connectivity in fMRI.* Neuroimage, 84 (2014) 1042-52
41. Cortes, J.M., Desroches, M., Rodrigues, S., Veltz, R., Muñoz, M.A., and Sejnowski, T.J. *Short-term synaptic plasticity in the deterministic Tsodyks–Markram model leads to unpredictable network dynamics.* Proceedings of the National Academy of Sciences, (2013)
42. Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., and Beckmann, C.F. *Consistent resting-state networks across healthy subjects.* Proc Natl Acad Sci U S A, 103 (2006) 13848-53

43. Deeley, Q., Oakley, D.A., Toone, B., Giampietro, V., Brammer, M.J., Williams, S.C., and Halligan, P.W. *Modulating the default mode network using hypnosis*. *Int J Clin Exp Hypn*, 60 (2012) 206-28
44. Demertzi, A., Soddu, A., Faymonville, M.E., Bahri, M.A., Gosseries, O., Vanhaudenhuyse, A., Phillips, C., Maquet, P., Noirhomme, Q., Luxen, A., and Laureys, S. *Hypnotic modulation of resting state fMRI default mode and extrinsic network connectivity*. *Prog Brain Res*, 193 (2011) 309-22
45. Denny, B.T., Fan, J., Liu, X., Guerrerri, S., Mayson, S.J., Rinsky, L., New, A.S., Siever, L.J., and Koenigsberg, H.W. *Insula-amygdala functional connectivity is correlated with habituation to repeated negative images*. *Soc Cogn Affect Neurosci*, (2013)
46. Dhond, R.P., Yeh, C., Park, K., Kettner, N., and Napadow, V. *Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain networks*. *PAIN*, 136 (2008) 407-418
47. Dragoi, G. and Tonegawa, S. *Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies*. *Nature*, 469 (2011) 397-401
48. Drzezga, A., Becker, J.A., Van Dijk, K.R., Sreenivasan, A., Talukdar, T., Sullivan, C., Schultz, A.P., Sepulcre, J., Putcha, D., Greve, D., Johnson, K.A., and Sperling, R.A. *Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden*. *Brain*, 134 (2011) 1635-46
49. Duyn, J. *Spontaneous fMRI activity during resting wakefulness and sleep*. *Prog Brain Res*, 193 (2011) 295-305
50. Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E.D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., and Büchel, C. *Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia*. *Neuron*, 63 (2009) 533-543
51. Eto, K., Wake, H., Watanabe, M., Ishibashi, H., Noda, M., Yanagawa, Y., and Nabekura, J. *Inter-regional contribution of enhanced activity of the primary somatosensory cortex to the anterior cingulate cortex accelerates chronic pain behavior*. *J Neurosci*, 31 (2011) 7631-6
52. Farmer, M.A., Baliki, M.N., and Apkarian, A.V. *A dynamic network perspective of chronic pain*. *Neurosci Lett*, 520 (2012) 197-203
53. Fishman, S., Ballantyne, J., Rathmell, J.P., and Bonica, J.J., In: *Bonica's Management of Pain*. Part I: Basic Considerations Lippincott, Williams & Wilkins, 2010, 70
54. Flor, H., Braun, C., Elbert, T., and Birbaumer, N. *Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients*. *Neurosci Lett*, 224 (1997) 5-8
55. Flor, H., Diers, M., and Birbaumer, N. *Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls*. *Neurosci Lett*, 361 (2004) 147-50
56. Foster, D.J. and Wilson, M.A. *Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state*. *Nature*, 440 (2006) 680-683
57. Fox, M.D. and Raichle, M.E. *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*. *Nat Rev Neurosci*, 8 (2007) 700-711

58. Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., and Raichle, M.E. *The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks*. Proc Natl Acad Sci U S A, 102 (2005) 9673-8
59. Fox, M.D., Zhang, D., Snyder, A.Z., and Raichle, M.E. *The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks*. J Neurophysiol, 101 (2009) 3270-83
60. Fransson, P. *How default is the default mode of brain function?: Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations*. Neuropsychologia, 44 (2006) 2836-2845
61. Freynhagen, R., Baron, R., Gockel, U., and Tolle, T.R. *painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain*. Curr Med Res Opin, 22 (2006) 1911-20
62. Friston, K.J. *Functional and effective connectivity: a review*. Brain Connect, 1 (2011) 13-36
63. Friston, K.J., Ashburner, J., Frith, C.D., Poline, J.B., Heather, J.D., and Frackowiak, R.S.J. *Spatial registration and normalization of images*. Human Brain Mapping, 3 (1995) 165-189
64. Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., and Dolan, R.J. *Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging*. Neuroimage, 6 (1997) 218-29
65. Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.P., Frith, C.D., and Frackowiak, R.S.J. *Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach*. Human Brain Mapping, 2 (1994) 189-210
66. Friston, K.J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R.S.J., and Turner, R. *Movement-Related effects in fMRI time-series*. Magnetic Resonance in Medicine, 35 (1996) 346-355
67. Fulwiler, C.E., King, J.A., and Zhang, N. *Amygdala-orbitofrontal resting-state functional connectivity is associated with trait anger*. Neuroreport, 23 (2012) 606-10
68. Geißner, E., *Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung FESV*. Hogrefe, Göttingen, 2001
69. Genovese, C.R., Lazar, N.A., and Nichols, T. *Thresholding of Statistical Maps in Functional Neuroimaging Using the False Discovery Rate*. NeuroImage, 15 (2002) 870-878
70. Gerchen, M.F., Bernal-Casas, D., and Kirsch, P. *Analyzing task-dependent brain network changes by whole-brain psychophysiological interactions: A comparison to conventional analysis*. Human Brain Mapping, (2014) n/a-n/a
71. Giesecke, T., Gracely, R.H., Grant, M.A., Nachev, A., Petzke, F., Williams, D.A., and Clauw, D.J. *Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain*. Arthritis Rheum, 50 (2004) 613-23
72. Gitelman, D.R., Penny, W.D., Ashburner, J., and Friston, K.J. *Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution*. Neuroimage, 19 (2003) 200-7

73. Grant, J.A., Courtemanche, J., and Rainville, P. *A non-elaborative mental stance and decoupling of executive and pain-related cortices predicts low pain sensitivity in Zen meditators.* Pain, 152 (2011) 150-6
74. Greicius, M.D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpää, V., Alahuhta, S., Reiss, A.L., and Menon, V. *Persistent default-mode network connectivity during light sedation.* Human Brain Mapping, 29 (2008) 839-847
75. Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., and Menon, V. *Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis.* Proc Natl Acad Sci U S A, 100 (2003) 253-8
76. Greicius, M.D. and Menon, V. *Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation.* J Cogn Neurosci, 16 (2004) 1484-92
77. Guldenmund, P., Vanhaudenhuyse, A., Boly, M., Laureys, S., and Soddu, A. *A default mode of brain function in altered states of consciousness.* Arch Ital Biol, 150 (2012) 107-21
78. Guo-Sheng, Y., Jiang, W., Chun-Xiao, H., Bin, D., Xi-Le, W., and Nuo, L. *The modulation of brain functional connectivity with manual acupuncture in healthy subjects: An electroencephalograph case study.* Chinese Physics B, 22 (2013) 028702
79. Gustin, S.M., Peck, C.C., Cheney, L.B., Macey, P.M., Murray, G.M., and Henderson, L.A. *Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganization?* J Neurosci, 32 (2012) 14874-84
80. Hadjipavlou, G., Dunckley, P., Behrens, T.E., and Tracey, I. *Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: A diffusion tensor imaging study in healthy controls.* Pain, 123 (2006) 169-178
81. Hahn, A., Stein, P., Windischberger, C., Weissenbacher, A., Spindelegger, C., Moser, E., Kasper, S., and Lanzenberger, R. *Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder.* Neuroimage, 56 (2011) 881-9
82. Hashmi, J.A., Baria, A.T., Baliki, M.N., Huang, L., Schnitzer, T.J., and Apkarian, A.V. *Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain.* PAIN, 153 (2012) 2393-2402
83. Hauck, M., Lorenz, J., and Engel, A.K. *Attention to painful stimulation enhances gamma-band activity and synchronization in human sensorimotor cortex.* J Neurosci, 27 (2007) 9270-7
84. Hawellek, D.J., Hipp, J.F., Lewis, C.M., Corbetta, M., and Engel, A.K. *Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis.* Proceedings of the National Academy of Sciences, (2011)
85. Hilz, M.J., Devinsky, O., Szczepanska, H., Borod, J.C., Marthol, H., and Tutaj, M. *Right ventromedial prefrontal lesions result in paradoxical cardiovascular activation with emotional stimuli.* Brain, 129 (2006) 3343-3355
86. Ho, T.C., Yang, G., Wu, J., Cassey, P., Brown, S.D., Hoang, N., Chan, M., Connolly, C.G., Henje-Blom, E., Duncan, L.G., Chesney, M.A., Paulus, M.P., Max, J.E., Patel, R., Simmons, A.N., and Yang, T.T. *Functional connectivity of negative emotional processing in adolescent depression.* J Affect Disord, 155 (2014) 65-74

87. Honey, C.J., Kötter, R., Breakspear, M., and Sporns, O. *Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104 (2007) 10240-10245
88. Horovitz, S.G., Fukunaga, M., de Zwart, J.A., van Gelderen, P., Fulton, S.C., Balkin, T.J., and Duyn, J.H. *Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study*. Human Brain Mapping, 29 (2008) 671-682
89. Howarth, C., Gleeson, P., and Attwell, D. *Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum*. J Cereb Blood Flow Metab, 32 (2012) 1222-32
90. Hsieh, J.-C., Stone-Elander, S., and Ingvar, M. *Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study*. Neuroscience Letters, 262 (1999) 61-64
91. Huettel, S.A., Song, A.W., and McCarthy, G., Preprocessing of fMRI Data. In: *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sinauer Associates, Incorporated, 2004, first edition, 253-281
92. Jensen, K.B., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S.C., Choy, E., Mainguy, Y., Vitton, O., Gracely, R.H., Gollub, R., Ingvar, M., and Kong, J. *Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network*. Mol Pain, 8 (2012) 32
93. Karlsson, M.P. and Frank, L.M. *Awake replay of remote experiences in the hippocampus*. Nat Neurosci, 12 (2009) 913-8
94. Kelly, C., de Zubicaray, G., Di Martino, A., Copland, D.A., Reiss, P.T., Klein, D.F., Castellanos, F.X., Milham, M.P., and McMahon, K. *L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study*. J Neurosci, 29 (2009) 7364-78
95. Khan, S.A., Keaser, M.L., Meiller, T.F., and Seminowicz, D.A. *Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome*. PAIN®, 155 (2014) 1472-1480
96. Khoshnejad, M., Piché, M., Saleh, S., Duncan, G., and Rainville, P. *Serial processing in primary and secondary somatosensory cortex: A DCM analysis of human fMRI data in response to innocuous and noxious electrical stimulation*. Neuroscience Letters, 577 (2014) 83-88
97. Kim, J.-Y., Kim, S.-H., Seo, J., Kim, S.-H., Han, S.W., Nam, E.J., Kim, S.-K., Lee, H.J., Lee, S.-J., Kim, Y.-T., and Chang, Y. *Increased power spectral density in resting-state pain-related brain networks in fibromyalgia*. PAIN, 154 (2013) 1792-1797
98. Kim, J., Loggia, M.L., Edwards, R.R., Wasan, A.D., Gollub, R.L., and Napadow, V. *Sustained deep-tissue pain alters functional brain connectivity*. PAIN, 154 (2013) 1343-1351
99. Kim, M.J., Gee, D.G., Loucks, R.A., Davis, F.C., and Whalen, P.J. *Anxiety dissociates dorsal and ventral medial prefrontal cortex functional connectivity with the amygdala at rest*. Cereb Cortex, 21 (2011) 1667-73

100. Kim, M.J., Loucks, R.A., Palmer, A.L., Brown, A.C., Solomon, K.M., Marchante, A.N., and Whalen, P.J. *The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety.* Behav Brain Res, 223 (2011) 403-10
101. Kiviniemi, V., Kantola, J.H., Jauhiainen, J., Hyvarinen, A., and Tervonen, O. *Independent component analysis of nondeterministic fMRI signal sources.* Neuroimage, 19 (2003) 253-60
102. Koltzenburg, M., McMahon, S.B., Tracey, I., and Turk, D.C., In: *Wall & Melzack's Textbook of Pain, Expert Consult - Online and Print, 6: Wall & Melzack's Textbook of Pain.* Elsevier - Health Sciences Division, 2013
103. Kong, J., Jensen, K., Loiotile, R., Cheetham, A., Wey, H.Y., Tan, Y., Rosen, B., Smoller, J.W., Kaptchuk, T.J., and Gollub, R.L. *Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain.* Pain, 154 (2013) 459-67
104. Kong, J., Spaeth, R.B., Wey, H.Y., Cheetham, A., Cook, A.H., Jensen, K., Tan, Y., Liu, H., Wang, D., Loggia, M.L., Napadow, V., Smoller, J.W., Wasan, A.D., and Gollub, R.L. *S1 is associated with chronic low back pain: a functional and structural MRI study.* Mol Pain, 9 (2013) 43
105. Koppert, W., Filitz, J., Troster, A., Ihmsen, H., Angst, M., Flor, H., Schuttler, J., and Schmelz, M. *Activation of naloxone-sensitive and -insensitive inhibitory systems in a human pain model.* J Pain, 6 (2005) 757-64
106. Kucyi, A., Moayed, M., Weissman-Fogel, I., Goldberg, M.B., Freeman, B.V., Tenenbaum, H.C., and Davis, K.D. *Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination.* J Neurosci, 34 (2014) 3969-75
107. Lemogne, C., Delaveau, P., Freton, M., Guionnet, S., and Fossati, P. *Medial prefrontal cortex and the self in major depression.* Journal of Affective Disorders, 136 (2012) e1-e11
108. Lennie, P. *The Cost of Cortical Computation.* Current Biology, 13 (2003) 493-497
109. Li, X.Y., Ko, H.G., Chen, T., Descalzi, G., Koga, K., Wang, H., Kim, S.S., Shang, Y., Kwak, C., Park, S.W., Shim, J., Lee, K., Collingridge, G.L., Kaang, B.K., and Zhuo, M. *Alleviating neuropathic pain hypersensitivity by inhibiting PKMzeta in the anterior cingulate cortex.* Science, 330 (2010) 1400-4
110. Li, Z., Wang, J., Chen, L., Zhang, M., and Wan, Y. *Basolateral amygdala lesion inhibits the development of pain chronicity in neuropathic pain rats.* PLoS One, 8 (2013) e70921
111. Lindquist, M.A. *The Statistical Analysis of fMRI Data.* Statistical Science, 23 (2008) 439-464
112. Liu, C.C., Ohara, S., Franaszczuk, P.J., and Lenz, F.A. *Attention to painful cutaneous laser stimuli evokes directed functional connectivity between activity recorded directly from human pain-related cortical structures.* PAIN, 152 (2011) 664-675
113. Loggia, M.L., Kim, J., Gollub, R.L., Vangel, M.G., Kirsch, I., Kong, J., Wasan, A.D., and Napadow, V. *Default mode network connectivity encodes clinical pain: an arterial spin labeling study.* Pain, 154 (2013) 24-33

114. Lu, H., Zuo, Y., Gu, H., Waltz, J.A., Zhan, W., Scholl, C.A., Rea, W., Yang, Y., and Stein, E.A. *Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104 (2007) 18265-18269
115. Malinen, S., Vartiainen, N., Hlushchuk, Y., Koskinen, M., Ramkumar, P., Forss, N., Kalso, E., and Hari, R. *Aberrant temporal and spatial brain activity during rest in patients with chronic pain*. Proceedings of the National Academy of Sciences, (2010)
116. Margulies, D.S., Vincent, J.L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L.Q., Biswal, B.B., Villringer, A., Castellanos, F.X., Milham, M.P., and Petrides, M. *Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106 (2009) 20069-20074
117. Martuzzi, R., Ramani, R., Qiu, M., Rajeevan, N., and Constable, R.T. *Functional connectivity and alterations in baseline brain state in humans*. Neuroimage, 49 (2010) 823-34
118. May, A. *Chronic pain may change the structure of the brain*. Pain, 137 (2008) 7-15
119. McLaren, D.G., Ries, M.L., Xu, G., and Johnson, S.C. *A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches*. Neuroimage, 61 (2012) 1277-86
120. McLaren, D.G., Sperling, R.A., and Atri, A. *Flexible modulation of network connectivity related to cognition in Alzheimer's disease*. NeuroImage, (2014)
121. Merskey, H. and Bogduk, N.E., Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In: *Classification of Chronic Pain*. IASP Press, Seattle, 1994, 2nd, 209-214
122. Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Warbrick, T., Musso, F., Schlemper, V., Wittsack, H.J., Saleh, A., Schnitzler, A., and Winterer, G. *Brain activation patterns underlying fast habituation to painful laser stimuli*. Int J Psychophysiol, 75 (2010) 16-24
123. Morecraft, R.J., Geula, C., and Mesulam, M.M. *Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey*. J Comp Neurol, 323 (1992) 341-58
124. Mumford, J.A. and Nichols, T. *Simple group fMRI modeling and inference*. Neuroimage, 47 (2009) 1469-75
125. Napadow, V., Kim, J., Clauw, D.J., and Harris, R.E. *Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia*. Arthritis Rheum, 64 (2012) 2398-403
126. Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D.J., and Harris, R.E. *Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity*. Arthritis Rheum, 62 (2010) 2545-55
127. Neugebauer, V., Li, W., Bird, G.C., and Han, J.S. *The amygdala and persistent pain*. Neuroscientist, 10 (2004) 221-34
128. Nichols, T. and Hayasaka, S. *Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review*. Stat Methods Med Res, 12 (2003) 419-46

129. Nir, R.-R., Lev, R., Moont, R., Granovsky, Y., Sprecher, E., and Yarnitsky, D. *Neurophysiology of the Cortical Pain Network: Revisiting the Role of S1 in Subjective Pain Perception Via Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (sLORETA)*. *The Journal of Pain : official journal of the American Pain Society*, 9 (2008) 1058-1069
130. O'Reilly, J.X., Woolrich, M.W., Behrens, T.E., Smith, S.M., and Johansen-Berg, H. *Tools of the trade: psychophysiological interactions and functional connectivity*. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 7 (2012) 604-9
131. Ochsner, K.N. and Gross, J.J. *The cognitive control of emotion*. *Trends Cogn Sci*, 9 (2005) 242-9
132. Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., Kim, J.H., and Lenz, F.A. *Analysis of synchrony demonstrates that the presence of "pain networks" prior to a noxious stimulus can enable the perception of pain in response to that stimulus*. *Exp Brain Res*, 185 (2008) 353-8
133. Oldfield, R.C. *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. *Neuropsychologia*, 9 (1971) 97-113
134. Ossipov, M.H., Dussor, G.O., and Porreca, F. *Central modulation of pain*. *The Journal of Clinical Investigation*, 120 (2010) 3779-3787
135. Pan, W.J., Thompson, G., Magnuson, M., Majeed, W., Jaeger, D., and Keilholz, S. *Broadband local field potentials correlate with spontaneous fluctuations in functional magnetic resonance imaging signals in the rat somatosensory cortex under isoflurane anesthesia*. *Brain Connect*, 1 (2011) 119-31
136. Pan, W.J., Thompson, G.J., Magnuson, M.E., Jaeger, D., and Keilholz, S. *Infraslow LFP correlates to resting-state fMRI BOLD signals*. *Neuroimage*, 74 (2013) 288-97
137. Peng, W., Hu, L., Zhang, Z., and Hu, Y. *Changes of spontaneous oscillatory activity to tonic heat pain*. *PLoS One*, 9 (2014) e91052
138. Peters, M.L., Schmidt, A.J.M., and Van den Hout, M.A. *Chronic low back pain and the reaction to repeated acute pain stimulation*. *Pain*, 39 (1989) 69-76
139. Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K.M., and Ingvar, M. *Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network*. *Science*, 295 (2002) 1737-40
140. Peyron, R., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. *Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)*. *Neurophysiol Clin*, 30 (2000) 263-88
141. Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J.S., Clare, S., Menon, R.S., Matthews, P.M., and Rawlins, J.N. *Dissociating pain from its anticipation in the human brain*. *Science*, 284 (1999) 1979-81
142. Ploner, M., Lee, M.C., Wiech, K., Bingel, U., and Tracey, I. *Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (2009)
143. Prater, K.E., Hosanagar, A., Klumpp, H., Angstadt, M., and Phan, K.L. *Aberrant amygdala-frontal cortex connectivity during perception of fearful faces and at rest in generalized social anxiety disorder*. *Depress Anxiety*, 30 (2013) 234-41

144. Price, J.L. *Free will versus survival: Brain systems that underlie intrinsic constraints on behavior*. The Journal of Comparative Neurology, 493 (2005) 132-139
145. Puta, C., Schulz, B., Schoeler, S., Magerl, W., Gabriel, B., Gabriel, H.H., Miltner, W.H., and Weiss, T. *Enhanced sensitivity to punctate painful stimuli in female patients with chronic low back pain*. BMC Neurol, 12 (2012) 98
146. Puta, C., Schulz, B., Schoeler, S., Magerl, W., Gabriel, B., Gabriel, H.H., Miltner, W.H., and Weiss, T. *Somatosensory abnormalities for painful and innocuous stimuli at the back and at a site distinct from the region of pain in chronic back pain patients*. PLoS One, 8 (2013) e58885
147. Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. *A default mode of brain function*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98 (2001) 676-682
148. Rainville, P. *Brain mechanisms of pain affect and pain modulation*. Current Opinion in Neurobiology, 12 (2002) 195-204
149. Rennefeld, C., Wiech, K., Schoell, E.D., Lorenz, J., and Bingel, U. *Habituation to pain: Further support for a central component*. PAIN, 148 (2010) 503-508
150. Riedl, V., Valet, M., Wöller, A., Sorg, C., Vogel, D., Sprenger, T., Boecker, H., Wohlschläger, A.M., and Tölle, T.R. *Repeated pain induces adaptations of intrinsic brain activity to reflect past and predict future pain*. NeuroImage, 57 (2011) 206-213
151. Rolls, E.T. *The functions of the orbitofrontal cortex*. Brain Cogn, 55 (2004) 11-29
152. Roy, A.K., Shehzad, Z., Margulies, D.S., Kelly, A.M., Uddin, L.Q., Gotimer, K., Biswal, B.B., Castellanos, F.X., and Milham, M.P. *Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI*. Neuroimage, 45 (2009) 614-26
153. Roy, M., Piché, M., Chen, J.-I., Peretz, I., and Rainville, P. *Cerebral and spinal modulation of pain by emotions*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106 (2009) 20900-20905
154. Roy, M., Shohamy, D., and Wager, T.D. *Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning*. Trends Cogn Sci, 16 (2012) 147-56
155. Saleh, S., Adamovich, S.V., and Tunik, E. *Resting state functional connectivity and task-related effective connectivity changes after upper extremity rehabilitation: a pilot study*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2012 (2012) 4559-62
156. Schendera, C.F.G., In: *Datenqualität mit SPSS*. Oldenbourg, 2007
157. Schneider, F. and Fink, G.R., *Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung*. In: *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer, 2006, 133-148
158. Schweinhardt, P., Kalk, N., Wartolowska, K., Chessell, I., Wordsworth, P., and Tracey, I. *Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain*. NeuroImage, 40 (2008) 759-766

159. Senapati, A.K., Lagraize, S.C., Huntington, P.J., Wilson, H.D., Fuchs, P.N., and Peng, Y.B. *Electrical stimulation of the anterior cingulate cortex reduces responses of rat dorsal horn neurons to mechanical stimuli*. *J Neurophysiol*, 94 (2005) 845-51
160. Sharma, N.K., McCarson, K., Van Dillen, L., Lentz, A., Khan, T., and Cirstea, C.M. *Primary somatosensory cortex in chronic low back pain - a H-MRS study*. *J Pain Res*, 4 (2011) 143-50
161. Shmuel, A. and Leopold, D.A. *Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest*. *Hum Brain Mapp*, 29 (2008) 751-61
162. Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., and Petersen, S.E. *Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex*. *J Cogn Neurosci*, 9 (1997) 648-63
163. Shulman, R.G., Rothman, D.L., Behar, K.L., and Hyder, F. *Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging*. *Trends Neurosci*, 27 (2004) 489-95
164. Simons, L.E., Moulton, E.A., Linnman, C., Carpino, E., Becerra, L., and Borsook, D. *The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging*. *Hum Brain Mapp*, 35 (2014) 527-38
165. Simons, L.E., Pielech, M., Erpelding, N., Linnman, C., Moulton, E., Sava, S., Lebel, A., Serrano, P., Sethna, N., Berde, C., Becerra, L., and Borsook, D. *The responsive amygdala: Treatment-induced alterations in functional connectivity in pediatric complex regional pain syndrome*. *PAIN®*, (2014)
166. Simpson, J.R., Drevets, W.C., Snyder, A.Z., Gusnard, D.A., and Raichle, M.E. *Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98 (2001) 688-693
167. Smith, B.W., Tooley, E.M., Montague, E.Q., Robinson, A.E., Cosper, C.J., and Mullins, P.G. *Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls*. *Pain*, 140 (2008) 420-428
168. Snaith, R.P. *The Hospital Anxiety And Depression Scale*. *Health & Quality of Life Outcomes*, 1 (2003) 29-4
169. Soares, J.M., Sampaio, A., Marques, P., Ferreira, L.M., Santos, N.C., Marques, F., Palha, J.A., Cerqueira, J.J., and Sousa, N. *Plasticity of resting state brain networks in recovery from stress*. *Front Hum Neurosci*, 7 (2013) 919
170. Soros, P., Knecht, S., Bantel, C., Imai, T., Wusten, R., Pantev, C., Lutkenhoner, B., Burkle, H., and Henningsen, H. *Functional reorganization of the human primary somatosensory cortex after acute pain demonstrated by magnetoencephalography*. *Neurosci Lett*, 298 (2001) 195-8
171. Stankewitz, A., Tieftrunk, E., Utpadel-Fischler, D., Ceyhan, G., and Tölle, T. *unveröffentlichte Ergebnisse*.
172. Stempel, H. *[Adaptive modifications of cold pain (author's transl)]*. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 36 (1976) 19-25
173. Stempel, H. *[Adaptive modifications of cold pain. III. Communication: short-term experiments with 1-min-intervals (author's transl)]*. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 39 (1978) 63-72

174. Sun, L., Cao, Q., Long, X., Sui, M., Cao, X., Zhu, C., Zuo, X., An, L., Song, Y., Zang, Y., and Wang, Y. *Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder*. *Psychiatry Res*, 201 (2012) 120-7
175. Sun, R., Yang, Y., and Li, Z. *Connectomics: a new direction in research to understand the mechanism of acupuncture*. 2014 (2014) 568429
176. Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D., and Chialvo, D.R. *Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients*. *Neurosci Lett*, 485 (2010) 26-31
177. Talairach, J. and Tournoux, P., In: *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System*. Thieme Medical Pub, 1988
178. Taubert, M., Lohmann, G., Margulies, D.S., Villringer, A., and Ragert, P. *Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure*. *NeuroImage*, 57 (2011) 1492-1498
179. Tian, L., Jiang, T., Liu, Y., Yu, C., Wang, K., Zhou, Y., Song, M., and Li, K. *The relationship within and between the extrinsic and intrinsic systems indicated by resting state correlational patterns of sensory cortices*. *Neuroimage*, 36 (2007) 684-90
180. Timmermann, L., Ploner, M., Haucke, K., Schmitz, F., Baltissen, R., and Schnitzler, A. *Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex*. *J Neurophysiol*, 86 (2001) 1499-503
181. Tracey, I. *Imaging pain*. *British Journal of Anaesthesia*, 101 (2008) 32-39
182. Tracey, I. *Nociceptive processing in the human brain*. *Current Opinion in Neurobiology*, 15 (2005) 478-487
183. Uddin, L.Q., Kelly, A.M., Biswal, B.B., Castellanos, F.X., and Milham, M.P. *Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality*. *Hum Brain Mapp*, 30 (2009) 625-37
184. Valeriani, M., de Tommaso, M., Restuccia, D., Le Pera, D., Guido, M., Iannetti, G.D., Libro, G., Truini, A., Di Trapani, G., Puca, F., Tonali, P., and Cruccu, G. *Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO₂ laser evoked potential study*. *Pain*, 105 (2003) 57-64
185. Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Wiloach, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., and Tolle, T.R. *Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis*. *Pain*, 109 (2004) 399-408
186. Veinante, P., Yalcin, I., and Barrot, M. *The amygdala between sensation and affect: a role in pain*. *Journal of Molecular Psychiatry*, 1 (2013) 9
187. Vincent, J.L., Patel, G.H., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Baker, J.T., Van Essen, D.C., Zempel, J.M., Snyder, L.H., Corbetta, M., and Raichle, M.E. *Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain*. *Nature*, 447 (2007) 83-6

188. Vogel, D.K., *Der Einfluss von Polymorphismen der Catechol-O-Methyltransferase auf die zentrale Schmerzverarbeitung des Menschen bei repetitiver Schmerzstimulation* 2011, Technische Universität München: München.
189. Vogg, C.A., *Veränderungen intrinsischer Ruhenetzwerke des Gehirns nach repetitiver Schmerzreizung am Menschen - eine fMRT-Studie*. 2013, Technische Universität München: München.
190. Waberski, T.D., Lamberty, K., Dieckhöfer, A., Buchner, H., and Gobbelé, R. *Short-term modulation of the ipsilateral primary sensory cortex by nociceptive interference revealed by SEPs*. *Neuroscience Letters*, 435 (2008) 137-141
191. Weissenbacher, A., Kasess, C., Gerstl, F., Lanzenberger, R., Moser, E., and Windischberger, C. *Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies*. *Neuroimage*, 47 (2009) 1408-16
192. Willoch, F., Gamringer, U., Medele, R., Steude, U., and Tolle, T.R. *Analgesia by electrostimulation of the trigeminal ganglion in patients with trigeminopathic pain: a PET activation study*. *Pain*, 103 (2003) 119-30
193. Winecoff, A., Clithero, J.A., Carter, R.M., Bergman, S.R., Wang, L., and Huettel, S.A. *Ventromedial prefrontal cortex encodes emotional value*. *J Neurosci*, 33 (2013) 11032-9
194. Worsley, K.J., Evans, A.C., Marrett, S., and Neelin, P. *A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12 (1992) 900-18
195. Worsley, K.J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A.C., Friston, K.J., and Evans, A.C. *A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation*. *Human Brain Mapping*, 4 (1996) 58-73
196. Zhang, L., Zhang, Y., and Zhao, Z.Q. *Anterior cingulate cortex contributes to the descending facilitatory modulation of pain via dorsal reticular nucleus*. *Eur J Neurosci*, 22 (2005) 1141-8
197. Zhang, S., Hu, S., Bednarski, S.R., Erdman, E., and Li, C.S. *Error-related functional connectivity of the thalamus in cocaine dependence*. *Neuroimage Clin*, 4 (2014) 585-92
198. Zubieta, J.K., Bueller, J.A., Jackson, L.R., Scott, D.J., Xu, Y., Koeppe, R.A., Nichols, T.E., and Stohler, C.S. *Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors*. *J Neurosci*, 25 (2005) 7754-62
199. Zucker, R.S. and Regehr, W.G. *Short-term synaptic plasticity*. *Annu Rev Physiol*, 64 (2002) 355-405
200. Zuo, X.-N., Di Martino, A., Kelly, C., Shehzad, Z.E., Gee, D.G., Klein, D.F., Castellanos, F.X., Biswal, B.B., and Milham, M.P. *The oscillating brain: Complex and reliable*. *NeuroImage*, 49 (2010) 1432-1445

9 Danksagung

Ich möchte mich bedanken bei:

- Herrn Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer für die Möglichkeit der Promotion in der Neuroradiologie und Bereitstellung der technischen Mittel und Datensätze
- Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. T. R. Tölle für die Bereitstellung der Datensätze
- Herrn Dr. Dr. Valentin Riedl für die sehr gute strukturierte Unterstützung, großes Engagement, anregende Diskussionen und Gespräche
- Herrn Dr. Christian Sorg für sehr angenehme Diskussionen und kreative Denkansätze und Lösungsvorschläge
- Anselm Doll und dem Forschungsteam der Neuroradiologie für die Einarbeitung in die Software und Hilfsbereitschaft
- Donald G. McLaren für hilfreiche Tipps für den Umgang mit der gPPI-Toolbox
- Dr. Anne Stankewitz und Daniel Utpadel-Fischler für ihre enorme Hilfsbereitschaft und schnelle Kommunikation
- PD. Dr. G. Ceyhan und Dr. Elke Tieftrunk für die Generierung der Patientendaten und hilfsbereite Kooperation
- meinen Eltern für die finanzielle und motivierende Unterstützung
- meinem Bruder Jann für die sehr gründliche und detaillierte Korrektur
- meiner Freundin für sehr viel Geduld und Unterstützung
- allen Probanden für die Teilnahme an den Studien

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sonnenfeld
 Vorname: Stefan
 Geburtsdatum: 30.07.1986
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig

Studium

04/2014 – 10/2014 **Technische Universität München**
 Promotionsstudium Medizin

10/2007 – 10/2013 **Ludwig-Maximilians-Universität**
 Studium der Humanmedizin

- Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 31.10.2013
- Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung: 1,3

08/2012– 07/2013 **Praktisches Jahr**

Klinikum München Pasing

- Anästhesiologische Klinik und Intensivstation
- Chirurgische Klinik

Wellington Regional Hospital, University of Otago

- Department of Internal Medicine
- Erhalt des PROSA^{LMU} Stipendiums

Launceston General Hospital, University of Tasmania

- Department of Internal Medicine

Spital Walenstadt, Universität Zürich

- Klinik für Chirurgie

Freiwilliges Soziales Jahr

09/2006 – 10/2007

Deutsches Rotes Kreuz Tuttlingen

Schulische Ausbildung

09/1997 – 07/2006

Otto-Hahn-Gymnasium Tuttlingen

- Abschlussnote 1,0

07/1993 – 07/1997

Hohenberg Grundschule Fridingen