

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurologische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

Der Einfluss von Polymorphismen der  
Catechol-O-Methyltransferase auf die zentrale  
Schmerzverarbeitung des Menschen bei repetitiver  
Schmerzstimulation

Dominik Klaus Vogel

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle
2. apl. Prof. Dr. M. Blobner

Die Dissertation wurde am 14.12.2009 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011  
angenommen.



*Cui dolet, meminit.*

(Wer Schmerz erlitten hat, erinnert seiner sich.)

Marcus Tullius Cicero, Pro Murena 42



# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Definitionen und Zielsetzung der Arbeit	1
1.2 Multidimensionale Schmerzempfindung	2
1.3 Das nozizeptive System	4
1.4 Genetik der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung	10
2. Methodik	13
2.1 Probandenauswahl	13
2.2 Bestimmung des COMT-Genotyps	13
2.3 Versuchsablauf	14
2.4 Erhebung psychophysischer Daten	18
2.5 Auswertung der psychophysischen Daten	19
2.6 Funktionsweise der Kernspintomographie	20
2.7 Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie	22
2.8 Aufbereitung der funktionellen Daten mit SPM 5	22
2.9 Gruppenanalyse und statistische Auswertung mit SPM5	24
3. Ergebnisse	27
3.1 Ergebnisse der Screeningfragen nach Angst und Depression	27
3.2 Ergebnisse der Schmerzratings	29
3.3 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	36
4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	51
6. Anhang	52
7. Literaturverzeichnis	57
8. Danksagung	64



## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schmerzkomponenten (aus Tölle und Flor 2006)	3
Abb. 2 Schematische Darstellung der Schmerzmatrix (aus Apkarian et al. 2005)	5
Abb. 3 Strukturelle Unterschiede der COMT-Varianten 108 (158) MET/VAL (Rutherford et al. 2008b)	12
Abb. 4 Versuchablauf	17
Abb. 5 Versuchsprotokolle	17
Abb. 6 FESV Schmerzbedingte Angst für den MET/VAL-Polymorphismus – Bearbeitung nach Stimulation	28
Abb. 7 Durchschnittliche Schmerz-Ratings der Tage 2-10 für den MET/VAL Polymorphismus	32
Abb. 8 Bildgebung und durchschnittliche Schmerz-Ratings an Stimulationstagen 1 und 11 für den MET/VAL-Polymorphismus	33
Abb. 9 Durchschnittliche Schmerz-Ratings der Tage 2-10 für die COMT-Haplotypen lps und aps	34
Abb. 10 Bildgebung und durchschnittliche Schmerz-Ratings an Stimulationstagen 1 und 11 für die COMT-Haplotypen lps und aps	35
Abb. 11 Einzelwerte der täglichen Schmerzratings: MET/VAL-Polymorphismus, Intensität	53
Abb. 12 Einzelwerte der täglichen Schmerzratings: MET/VAL-Polymorphismus, Unangenehmheit	54
Abb. 13 Einzelwerte der täglichen Schmerzratings: aps/lps-Haplotypen, Intensität	55
Abb. 14 Einzelwerte der täglichen Schmerzratings: aps/lps-Haplotypen, Unangenehmheit	56

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Schema der COMT-Wirkung auf Dopaminstoffwechsel und endogenes Opioid-System (nach Zubieta et al. 2003)	11
Tab. 2 Hospital Anxiety and Depression Scale	27
Tab. 3 Hitzeschmerzschwellen in °C an Stimulationstagen 1 und 11	28
Tab. 4 GEE-Ergebnisse für den MET/VAL-Polymorphismus	31
Tab. 5 GEE -Ergebnisse für die aps/lps-Haplotypen	31
Tab. 6 Aktivierungen Tag 1 und Tag 11 MET-Gruppe	37
Tab. 7 Aktivierungen Tag 1 und Tag 11 VAL-Gruppe	37
Tab. 8 Aktivierungen VAL>MET und MET>VAL	38
Tab. 9 Aktivierungen Tag 1 und 11 aps-Gruppe	39
Tab. 10 Aktivierungen Tag 1 und 11 lps-Gruppe	39
Tab. 11 Aktivierungen aps>lps	40
Tab. 12 Aktivierungen lps>aps	40
Tab. 13 Aktivierungen bei Schmerzstimulation in Bildgebungsstudien (aus Apkarian et al. 2005)	52

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
Amyg	Amygdala
ANOVA	Analysis Of Variances
APS	Average Pain Sensivity
BG	Basalganglien
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
BS	Brain-Stem
CB	Cerebellum
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
EPI	Echo Planar Imaging
FESV	Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
GEE	Generalized Estimation Equations
GLM	General Linear Model
HADS	Hospital Anxiety And Depression Scale
Hippo	Hippocampus
HPS	High Pain Sensivity
Hyp	Hypothalamus
I	Intensität
IC	Insulärer Cortex
IASP	International Association For The Study Of Pain
LPS	Low Pain Sensivity
mbCOMT	Membrane Bound Catechol-O-Methyltransferase
Met	Methionin
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NRS	Numerische Rating Skala
n.s.	nicht statistisch signifikant
OPRD1	$\delta$ -Opioidrezeptor Subtyp 1
OPRM1	$\mu$ -Opiodrezeptor Subtyp 1
PAG	Periaquäduktales Grau
PCC	Posteriorer Cingulärer Cortex
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronen Emissions Tomographie

PFC	Präfrontaler Cortex
PMC	Prämotorischer Cortex
rCBF	regionaler Cerebraler Blutfluss
ROI	Region Of Interest
S1	Primär Somatosensorischer Cortex
S2	Sekundär Somatosensorischer Cortex
SCL90	Symptom-Checkliste von Derogatis
sCOMT	Soluble Catechol-O-Methyltransferase
SD	Standardabweichung
SES	Schmerzempfindungsskala
sig.	statistisch signifikant
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Time To Echo
Th	Thalamus
TR	Time of Repetition
TSA	Thermo-Sensory-Analyser
U	Unangenehmheit
Val	Valin
VAS	Visuelle Analogskala
VR1	Vanilloid-Rezeptor 1
VT	Ventrales Tegmentum

# 1. Einleitung

## 1.1 Definitionen und Zielsetzung der Arbeit

Die *International Association For The Study Of Pain* (IASP) definiert den Begriff Schmerz wie folgt: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ Auf den *akuten Schmerz* bezogen, sind damit Vorgänge verbunden, die aktuell Gewebe schädigend sind oder Vorstufen dafür darstellen. Seine Aufgabe kann evolutionär als Warnsignal interpretiert werden. Er klingt nach Beendigung des Reizes, also nach Beseitigung der Ursache, sofort bzw. relativ schnell wieder ab. *Chronische Schmerzen* sind hingegen solche, die länger als 6 Monate persistieren oder rezidivieren. Beispiel hierfür sind tumorbedingte oder durch degenerative Veränderungen ausgelöste Schmerzen. Aber auch Reorganisationsmechanismen auf zentralnervöser Ebene (Neuroplastizität) scheinen eine entscheidende Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen zu spielen.

Die Behandlung von Schmerzen, vor allem chronischer Art, stellt für die heutige Medizin eine wichtige Aufgabe dar, mit der sich Vertreter verschiedenster Fachbereiche wie z. B. Neurologie, Anästhesie, Psychiatrie oder Psychosomatik in Forschung und Therapie beschäftigen. Im Rahmen eines multimodalen Behandlungsansatzes stehen neben der medikamentösen Schmerztherapie ergänzend psychologische, physikalische oder auch operative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Trotz der enormen Fortschritte in der Medizin ist ein dauerhafter Erfolg zur Vermeidung und Behandlung chronischer Schmerzen ausgeblieben. Insbesondere sind die zentralnervösen Vorgänge auf zerebraler Ebene noch unzureichend verstanden, die an der Entwicklung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen beteiligt sind.

In dieser experimentellen Arbeit sollen an gesunden Menschen die psychophysischen und zerebralen Effekte einer über 2 Wochen täglich durchgeführten Schmerzstimulation in Abhängigkeit eines bestimmten genetischen Polymorphismus untersucht werden. Bei diesem genetischen Polymorphismus handelt es sich um den in der Bevölkerung häufig vorkommenden Polymorphismus des für den Katecholaminstoffwechsel wichtigen Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Hintergrund dieser Studie ist das Ergebnis einer vor mehreren Jahren veröffentlichten funktionellen Bildgebungsstudie, bei der nachgewiesen wurde, dass das Ausmaß der Schmerzempfindung vom COMT Genotyp abhängig zu sein scheint (Zubieta et al. 2003). Möglicherweise spielt der COMT-

Polymorphismus bei der Ausbildung chronischer Schmerzen eine wichtige Rolle. Daher sollen unter wiederholter Schmerzreizung psychophysische Daten wie Schmerzempfindung, Angst und Depression der Probanden erfasst und mit Hilfe von funktioneller Kernspintomographie die zerebrale Verarbeitung von Schmerz und deren Veränderungen im Verlauf der Stimulation visualisiert werden.

### **1.2 Multidimensionale Schmerzempfindung**

Das Schmerzempfinden wird durch das Zusammenspiel mehrerer Komponenten generiert und beeinflusst. Die *sensorisch-diskriminative* Komponente umfasst die Lokalisation und den Zeitpunkt des Schmerzeintritts, außerdem die Intensität und den Charakter des Schmerzes, ob er z. B. als brennend, stechend oder pulsierend empfunden wird. Schmerzhaft Reize verursachen meist unlustbetonte Emotionen, die als *affektive* Komponenten bezeichnet werden. Vor allem stärkere Schmerzen lösen Reaktionen des Körpers wie Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg, Erhöhung der Atemfrequenz und vermehrte Schweißsekretion aus. Bereits leichte Schmerzen können zu Rötungen des schmerzhaften Areals führen. Dies alles gilt als Ausdruck der reflektorischen Aktivierung des vegetativen Nervensystems und wird deshalb *vegetative* Komponente genannt. Die *motorische* Komponente äußert sich in Schutzreflexen des Bewegungsapparates, wie dem reflektorischen Wegziehen einer Extremität und damit Entfernung von der Schmerzquelle. Außerdem können sich in schmerzenden Körperpartien Schonhaltungen oder Muskelverspannungen finden. Als *psychomotorische* Komponente von Schmerzen werden charakteristische Ausdrucksformen in Mimik, Gestik, Verhalten und Äußerungen bezeichnet, also das schmerzverzerrte Gesicht, Berühren der schmerzhaften Region, Unruhe und Klagen über die Schmerzen.

Als Ausdruck der integrativen Fähigkeiten des ZNS können diese unterschiedlichen Komponenten in eine übergeordnete Einheit einfließen: Die *kognitive* Komponente bewertet auf dem Boden von bisher gemachten Erfahrungen, also Erinnerungen an frühere Schmerzen und anderen Faktoren wie kulturelle Herkunft oder Erziehung, die im Moment einfließenden Empfindungen und stuft sie nach der aktuellen Bedeutung ein. Außerdem beeinflusst diese Komponente wieder die anderen, besonders im Bereich der Psychomotorik.

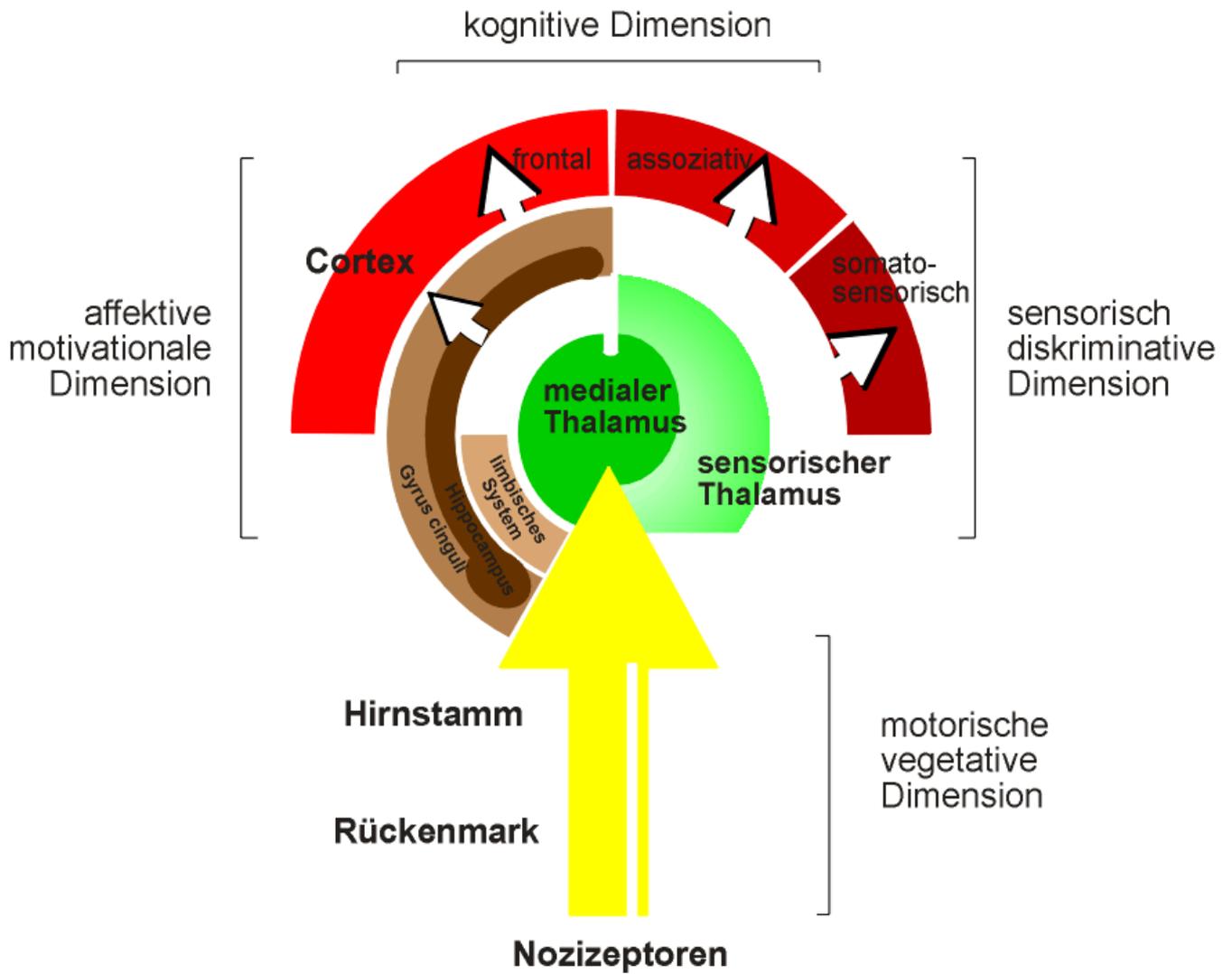


Abb. 1: Schmerzkomponenten (aus Tölle und Flor 2006)

### 1.3 Das nozizeptive System

Das nozizeptive System umfasst die Reizdetektion und -weiterleitung aus der Peripherie über das Rückenmark ins Gehirn. Dabei werden die nozizeptiven Reize sowohl auf Rückenmarksebene wie auch auf zerebraler Ebene moduliert und verarbeitet. Bei den *Nozizeptoren*, den schmerzwahnehmenden Rezeptorelementen des peripheren Nervensystems handelt es sich um freie Nervenendigungen, die in ihrer Membran jeweils mehrere Arten von Rezeptoren und Ionenkanälen aufweisen. Nozizeptoren sind polymodal, d. h. ein und dieselbe Nervenfasern kann durch unterschiedliche Reize aktiviert werden. Diese können mechanischer, thermischer und chemischer Art sein und müssen relativ intensiv wirken, um ein Aktionspotential auszulösen, da es sich bei den Nozizeptoren um hochschwellige Rezeptoren handelt. Wie genau die Öffnung der Ionenkanäle durch die Reize veranlasst wird, ist im Einzelnen gerade bei mechanischen und thermischen Reizen nicht genau bekannt und Gegenstand intensiver Forschung. Allerdings weiß man, dass z. B. der Vanilloidrezeptor einen Kationenkanal öffnet, aber auch durch Hitzereize über unbekannte Mechanismen aktiviert wird.

Bei Reizung von Nozizeptoren werden aus ihnen vasoaktive und entzündungsfördernde Substanzen, z. B. Substanz P, freigesetzt, was unter anderem zu Vasodilatation und Permeabilitätserhöhung der Endothelien führt. Dieser *neurogene Entzündung* genannte Vorgang erklärt die Rötung und Überwärmung eines schmerzhaften Hautareals.

Die Axone der Nozizeptoren ziehen meist als unmyelinisierte C-Fasern, teils auch als dünn myelinisierte A $\delta$ -Fasern nach zentral. Im Hinterhorn der grauen Substanz des Rückenmarks werden sie auf das zweite nozizeptive Neuron umgeschaltet und ziehen im Vorderseitenstrang als Tractus spinothalamicus und Tractus spinoreticularis in Richtung Thalamus und Hirnstamm (Schaible et al. 2005).

Die Umschaltung der aufsteigenden nozizeptiven Neurone aus dem Tractus spinothalamicus erfolgt im Thalamus. Von dort an ist für die weitere Schmerzweiterleitung der posteriore Anteil des Nucleus ventralis des Thalamus - unterteilt in einen *lateralen* und einen *medialen Teil* - verantwortlich (Hudson 2000). Im so genannten *lateralen System* befinden sich Kerngebiete mit kleinen rezeptiven Feldern und somatotoper Organisation. Hier beginnen die Projektionen auf die sensorischen Cortexareale S1 und S2, welche für die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente verantwortlich gemacht werden. Außerdem existieren Projektionen zur Insula.

Das *mediale System*, welches u. a. der affektiven Schmerzkomponente zugeordnet wird, besteht aus Arealen ohne somatotope Organisation und mit großen rezeptiven Feldern.

Von hier aus verlaufen Projektionen zu assoziativen Arealen des Cortex. Zu ihnen zählen der anteriore cinguläre Cortex (ACC), die Insula und der präfrontale Cortex (PFC) (Schaible et al. 2005).

Im Gehirn existiert kein *Schmerzzentrum*, in dem man die zentrale Verarbeitung und Bewertung von Reizen vermuten könnte. Vielmehr stellen die bereits genannten und weitere Strukturen, wie einige motorische Areale, die Amygdala und das periaquäduktale Grau ein komplexes System dar, das durch Projektionsfasern miteinander verbunden ist und in seiner Gesamtheit als *Schmerzmatrix* bezeichnet wird.

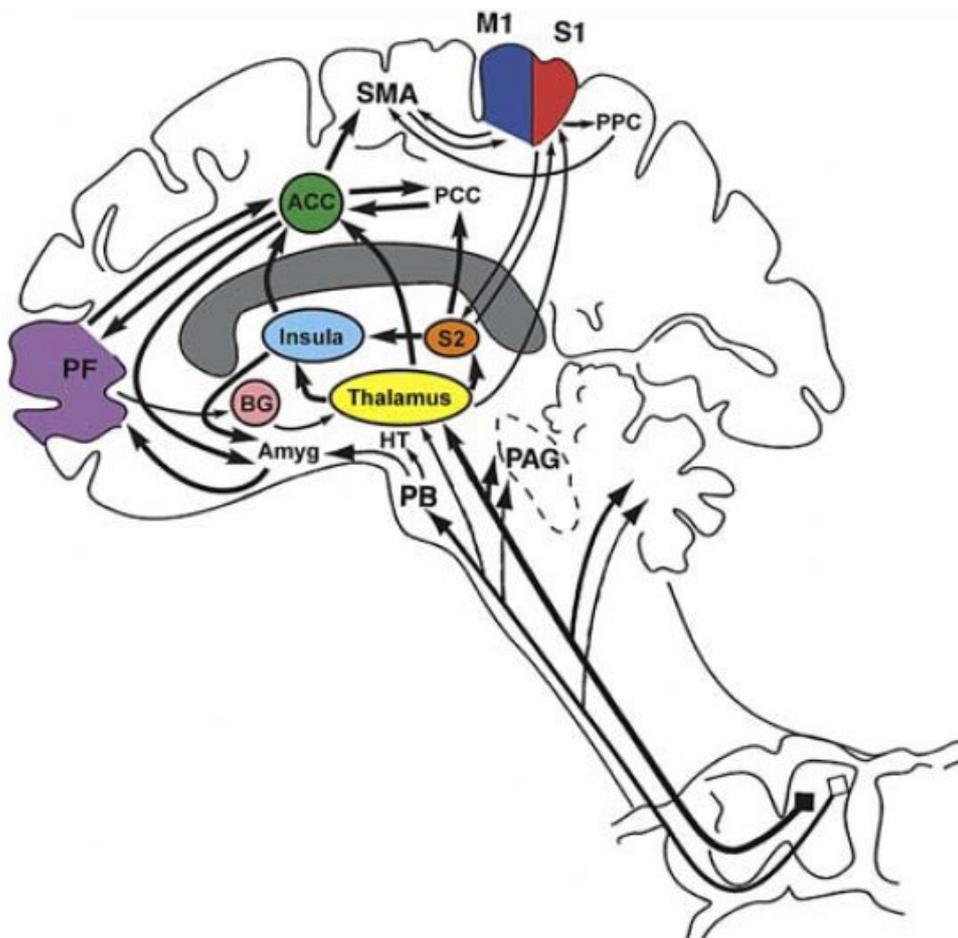


Abb. 2 Schematische Darstellung der Schmerzmatrix (aus Apkarian et al. 2005)

### **S1**

Der in den Brodman-Arealen 1, 2 und 3 im Gyrus postcentralis gelegene primär somatosensorische Cortex (S1) beinhaltet neben Neuronen der anderen sensorischen Modalitäten auch nozizeptive Neurone. Wie bei den anderen Modalitäten liegt eine hohe somatotopische Organisation vor, die Region spielt eine wichtige Rolle in der sensorisch-diskriminativen Komponente des Schmerzerlebens (Jones et al. 1970; Amaral 1987). Bei funktionellen Bildgebungsstudien fanden sich in dieser Region uneinheitliche Ergebnisse. Der rCBF in PET-Studien bzw. das BOLD-Signal in fMRT-Studien war unter Schmerzstimulation teilweise erhöht, teilweise vermindert und teilweise unverändert. Mögliche Erklärungen sind die unterschiedlichen Methoden, die zur Schmerzstimulation herangezogen werden und dass die durch somatotopische Anordnung der Neuronen relativ kleinen aktivierten Areale nicht durch jede Bildgebungsmethode aufgelöst werden können (Treede et al. 1999; Apkarian et al. 2005).

### **S2**

Der sekundär somatosensorische Cortex (S2) liegt im Bereich des parietalen Operculums oberhalb des Sulcus lateralis. Er wird bei noxischer Reizung ipsi- und kontralateral aktiviert und ist wahrscheinlich ebenfalls bei der diskriminatorischen Verarbeitung von Schmerzreizen beteiligt (Apkarian et al. 2005). Läsionen, die zum Ausfall des S2-Areals führen, äußern sich bei Patienten in einer verminderten Sensibilität auf schmerzhafte Reize (Greenspan et al. 1992).

### **Insula**

In der Tiefe des Sulcus lateralis, bedeckt vom Temporallappen, und den Opercula des Frontal- und Parietallappens befindet sich der insuläre Cortex, ein phylogenetisch altes Areal, das eine Rolle für die Verarbeitung von Reizen aller Art spielt. Das bedeutet, dass dieses Areal nicht nur bei Schmerzreizen aktiviert wird, sondern auch bei Tastempfindungen und Stimulation durch elektrische, vibratorische, schmerzlose thermische und gustatorische Reize. Aktivierungsstudien haben gezeigt, dass bei der Applikation von Hitzereizen die Aktivität dann besonders stark ansteigt, wenn die Reizintensität schmerzhafte Bereiche erreicht, was bedeuten könnte, dass die Insula eine wichtige Region zur Bewertung der Schmerzstärke ist (Peyron et al. 2000). Darüber hinaus sprechen einige Argumente dafür, dass die Inselrinde eine wichtige Rolle bei der Verbindung zwischen diskriminativ-sensorischer und affektiver Komponente von Schmerzen spielt. Einerseits gibt es anatomisch gesehen Projektionen von den

somatosensorischen Arealen S1 und S2 und zu Kerngebieten des limbischen Systems, wie dem ACC und der Amygdala (Price 2000). Andererseits konnte gezeigt werden, dass die Insula auch durch affektiv negativ belegte Stimuli, wie Bilder von angsterfüllten Gesichtern oder emotionsgeladene Stimmen aktiviert werden konnte (Peyron et al. 2000). Des Weiteren kommt es bei Läsionen der Inselrinde zur Asymbolie für Schmerz, während also die sensorisch diskriminative Komponente erhalten bleibt, fehlt Patienten mit diesem Defekt die Fähigkeit zur affektiven Bewertung von Schmerzreizen (Berthier et al. 1988).

### **Gyrus cinguli**

Der zum limbischen System zählende Gyrus cinguli verläuft oberhalb des Corpus callosum und unterhalb des Sulcus cinguli. Während der hintere Teil anatomisch zum Temporallappen gezählt wird, gehört der vordere zum Frontallappen und wird auch als anteriorer cingulärer Cortex (ACC) bezeichnet. Die Aufgaben des ACC bei der Schmerzverarbeitung sind vielfältig und über viele Details besteht Unklarheit, da verschiedene Untersuchungen zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben (Peyron et al. 2000). Es wurde versucht, den ACC wiederum in einen *kaudalen* (BA24', BA 32') und einen *rostralen* (BA 24, BA 25, BA 32) Teilbereich aufzugliedern und diesen Aufgaben bei kognitiven bzw. affektiven Prozessen zuzuordnen (Bush et al. 2000).

Relativ eindeutig belegt ist, dass der ACC nicht zur Lokalisation von noxischen Reizen beiträgt, sondern an der affektiven Bewertung und an der kognitiven Modulation von Schmerz beteiligt ist (Petrovic et al. 2002). Patienten, denen der Gyrus cinguli entfernt wurde konnten weiterhin den Ort der Schmerzreizung angeben, die affektive Reaktion fiel jedoch vermindert aus (Folz 1962). Die Aktivierung des ACC ändert sich nicht in Abhängigkeit von der Schmerzintensität, also wenn Probanden unterschiedlich starke Schmerzreize erhielten, sondern relativ zum subjektiven Schmerzgefühl. Wenn Probanden sehr emotional auf Schmerzen reagierten, also mit Angst und Unbehagen, zeigten sich Aktivierungsänderungen in verschiedenen Teilen des ACC. Außerdem fiel auf, dass eine Aktivierung des ACC auch abhängig von der Aufmerksamkeit ist, die der Proband dem Schmerz entgegenbringt. Beteiligt ist der ACC auch an motorischen Reaktionen auf Schmerzreize: Er ist bereits aktiviert, wenn ein noxischer Reiz nur erwartet wird, aber noch nicht eingetreten ist (Peyron et al. 2000).

Interessant ist auch die Beobachtung, dass der ACC bei Lernvorgängen eine Rolle zu spielen scheint. Beim Erlernen von nicht-motorischen Aufgaben (Raichle et al. 1994) und auch bei neu eintretenden schmerzhaften Reizen ist er aktiviert, mit fortschreitender Übung wie auch bei fortdauernden Schmerzen fehlt die Aktivierung (Hsieh et al. 1999), wie

das auch bei Patienten mit chronischen Schmerzen zu beobachten ist (Apkarian et al. 2005).

Speziell bei Schmerzstimulationsversuchen wurde gezeigt, dass die Aktivierung im hinteren Anteil des ACC mit den Werten für Unangenehmheit auf der VAS korreliert (Tölle et al. 1999).

### **Präfrontaler Cortex**

Der Anteil des Neocortex, der rostral der prämotorischen Rinde liegt, wird als präfrontaler Cortex (PFC) bezeichnet. Ihm werden wichtige Aufgaben im Bezug auf das Kurzzeitgedächtnis und eine Reihe von höheren kognitiven, sozialen und psychischen Leistungen zugeordnet. Über afferente und efferente Bahnen ist der PFC mit den meisten anderen Regionen des Großhirns und mit dem Thalamus verbunden (Trepel 2004). Daraus lässt sich schließen, dass sich bezüglich der Schmerzwahrnehmung im PFC wohl die Strukturen finden, die zur kognitiven Bewertung des Schmerzerlebens führen. Auf Grund der Größe des PFC und der vielen Verbindungen zu anderen Strukturen ist es allerdings schwierig seine funktionellen Eigenschaften genauer zu differenzieren (Hudson 2000). In Bezug auf die Chronifizierung von Schmerzen ist von Wichtigkeit, dass in Studien bei Patienten mit chronischen Schmerzen häufiger eine Aktivierung des PFC gezeigt werden konnte als bei gesunden Probanden unter künstlicher Schmerzstimulation (Apkarian et al. 2005).

### **Amygdala**

Ein als Corpus amygdaloideum oder kurz Amygdala bezeichneter Kernkomplex liegt im Temporallappen rostral der Cauda des Nucleus caudatus. Als Teil des limbischen Systems ist die Amygdala über afferente und efferente Fasern mit den anderen limbischen Strukturen, aber auch kortikalen Arealen verbunden. Funktionell werden ihr Aufgaben bei der Vermittlung von emotional ausgelösten Verhaltensweisen zugesprochen, wie dem Fluchtrefflex, Lachen und Weinen, ebenso wie eine Rolle bei der Speicherung emotionaler Gedächtnisinhalte (Trepel 2004). In einigen Bildgebungsstudien traten Aktivierungen der Amygdala bei Schmerzpatienten und bei gesunden Probanden unter Schmerzstimulation auf (Apkarian et al. 2005; Valet et al. 2006).

### **PAG**

Die wichtigste mesencephale Struktur im Bezug auf Schmerzverarbeitung stellt das Periaquäduktale Grau (PAG) dar. Anatomisch gesehen umgibt es das Aquädukt des

Mittelhirns und erhält Afferenzen einerseits aus dem aufsteigenden Tractus spinoreticularis und andererseits aus kortikalen und limbischen Arealen. Efferenzen entsendet das PAG u. a. zum Nucleus raphe magnus von dem aus serotonerge Neuronen als so genanntes absteigendes inhibierendes System zu Interneuronen des Rückenmarks verlaufen, die wiederum Enkephalin als Neurotransmitter besitzen. Ein zweites absteigendes System stellen die vom Locus coeruleus ausgehenden noradrenergen Bahnen dar, die ebenfalls inhibierend auf Rückenmarksneurone wirken (Popescu 2005).

Wird das PAG experimentell elektrisch stimuliert, hat dies zur Folge, dass über die absteigenden Projektionen die spinalen inhibitorischen Interneurone zur Ausschüttung vom Enkephalinen veranlasst werden. Durch die Enkephaline wird einerseits die Freisetzung erregender Transmitter gehemmt und andererseits eine Hyperpolarisation von nozizeptiven Neuronen erreicht, was beides im Endeffekt analgetische Wirkung hat. Diesen Mechanismus nimmt man auch für die unter physiologischen Bedingungen erfolgende Aktivierung des PAG und die daraus resultierende Analgesie an (Popescu 2005; Schaible et al. 2005). Schmerzstimulationsversuche ergaben, dass Aktivierungen des PAG wohl vor allem mit der Angabe der Intensität korreliert sind (Tölle et al. 1999).

**Tab. 13** des Anhangs zeigt eine Übersicht über die schmerzverarbeitenden Strukturen im Zentralnervensystem, bei denen in Bildgebungsstudien Aktivierungen gefunden wurden. Auf Grund der unterschiedlichen Stimulations- und Bildgebungsmethoden wurden nicht in jeder Studie immer alle wesentlichen Areale dargestellt. Relativ konstant zeigten sich jedoch primärer und sekundärer somatosensorischer Cortex, Insula, ACC, präfrontale Cortexanteile und der Thalamus (Apkarian et al. 2005).

### 1.4 Genetik der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung

Genetische Faktoren werden für interindividuelle Unterschiede in der Schmerzverarbeitung mitverantwortlich gemacht (Marx 2004). Gegenstand der Forschungen sind unter anderem der an primär afferenten Neuronen – also im PNS – exprimierte Vanilloid-Rezeptor 1 (VR1) (Kim et al. 2004) und Gene von peripher und zentral vorkommenden Opioidrezeptoren wie dem OPRM1-Gen für den  $\mu$ -Opioidrezeptor (Lötsch et al. 2005) oder dem OPRD1-gen für den  $\delta$ -Opioidrezeptor Subtyp 1 (Kim et al. 2004).

Insbesondere wurden Polymorphismen des Gens, welches für das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) codiert, für Unterschiede in Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung verantwortlich gemacht. Das Gen liegt auf Chromosom 22 q11.2 und codiert für zwei Isoformen: sCOMT, ein kürzeres (221 Aminosäuren) und lösliches Enzym (s steht für soluble) und mbCOMT, ein mit 271 Aminosäuren längeres und membrangebundenes (mb) Enzym (Mannisto et al. 1999). In den meisten menschlichen Geweben kommen beide Isoformen vor, im ZNS findet sich aber vor allem die membrangebundene Form mbCOMT (Hong et al. 1998). Die COMT ist ein Enzym, das eine wesentliche Rolle beim Abbau von Katecholaminen spielt, wobei die sCOMT effektiver Adrenalin, die mbCOMT dagegen eher Dopamin und Noradrenalin metabolisiert (Lotta et al. 1995).

Zur Rolle der COMT-Aktivität auf das Schmerz verarbeitende System vermuteten Zubieta et al. folgenden Zusammenhang: Der sich indirekt proportional zur COMT-Aktivität im ZNS verhaltende Dopaminspiegel wirkt sich reziprok auf den neuronalen Gehalt von Enkephalin, einem endogenen Opioid, aus. Niedrige COMT-Aktivität hat hohe Dopaminspiegel zur Folge und resultiert in einem erniedrigten Enkephalingehalt, wohingegen aus hoher COMT-Aktivität ein niedriger Dopaminspiegel und ein erhöhter Enkephalingehalt folgen (Zubieta et al. 2003).

Nun fanden sich bei der genaueren Untersuchung des COMT-Gens mehrere Polymorphismen einzelner Basen (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), von denen für die Sensibilisierung auf wiederholte bzw. chronische Schmerzreize vor allem ein – in der Bevölkerung sehr häufiger – Polymorphismus eine wichtige Rolle spielen soll: Im Codon 158 (mbCOMT) bzw. 108 (sCOMT) ist, bedingt durch den Austausch einer Base, im Transkript die Aminosäure Valin durch Methionin ersetzt (**Abb. 3**). Die Methioninform zeigt auf Grund einer bereits bei 37°C erhöhten Thermolabilität eine insgesamt erniedrigte Aktivität (Val:Met  $\approx$  4:1) (Rutherford et al. 2006; Rutherford et al. 2008a). Bei Met/Met-Homozygoten zeigte sich, entsprechend dem oben angenommenen Mechanismus, bei

experimenteller Schmerzreizung eine niedrigere Schmerzschwelle und bei PET-Untersuchungen eine weniger stark ausgeprägt Aktivierbarkeit des endogenen Opioid-Systems als dies bei Val/Val-Homozygoten der Fall war. Die Gruppe mit der heterozygoten Ausprägung lag in der Aktivierbarkeit des opioidergen Systems jeweils zwischen den beiden Homozygoten (Zubieta et al. 2003).

<b>Genotyp</b>	<b>COMT-Aktivität</b>	<b>Dopamin-Spiegel</b>	<b>Enkephalin</b>	<b>(<math>\mu</math>)-Opioidrezeptoren</b>
Val/Val	COMT á	Dopamin â	Enkephalin á	( $\mu$ )OP-R â
Met/Met	COMT â	Dopamin á	Enkephalin â	( $\mu$ )OP-R á

**Tab. 1 Schema der COMT-Wirkung auf Dopaminstoffwechsel und endogenes Opioid-System (nach Zubieta et al. 2003)**

Neuere Untersuchungen aus dem Jahr 2005 zeigten, dass sich für das COMT-Molekül so genannte Haplotypen abgrenzen lassen (Diatchenko et al. 2005). Dieser Begriff bezeichnet in diesem Zusammenhang das Phänomen, dass SNPs überzufällig häufig in einer festen Kombination zusammen vererbt werden (Gabriel et al. 2002). Diatchenko et al. teilten vier häufige SNPs (rs6269, rs4633; rs4818; rs4680 (val158met)) in die COMT-Haplotypen hps (High Pain Sensivity = hohe Schmerzempfindlichkeit), aps (Average Pain Sensivity = mittlere Schmerzempfindlichkeit) und lps (Low Pain Sensivity = geringe Schmerzempfindlichkeit) ein. Hinsichtlich der Schmerzsensitivität ergab sich folgende Reihenfolge so genannter Diplotypen: hps/aps > aps/aps > hps/lps > aps/lps > lps/lps (Diatchenko et al. 2006). Aufgrund dieser neuen Erkenntnisse wurden die Probanden für die vorliegende Studie nachträglich zusätzlich nach ihrem Haplotyp-Status unterschieden und die Daten entsprechend ausgewertet.

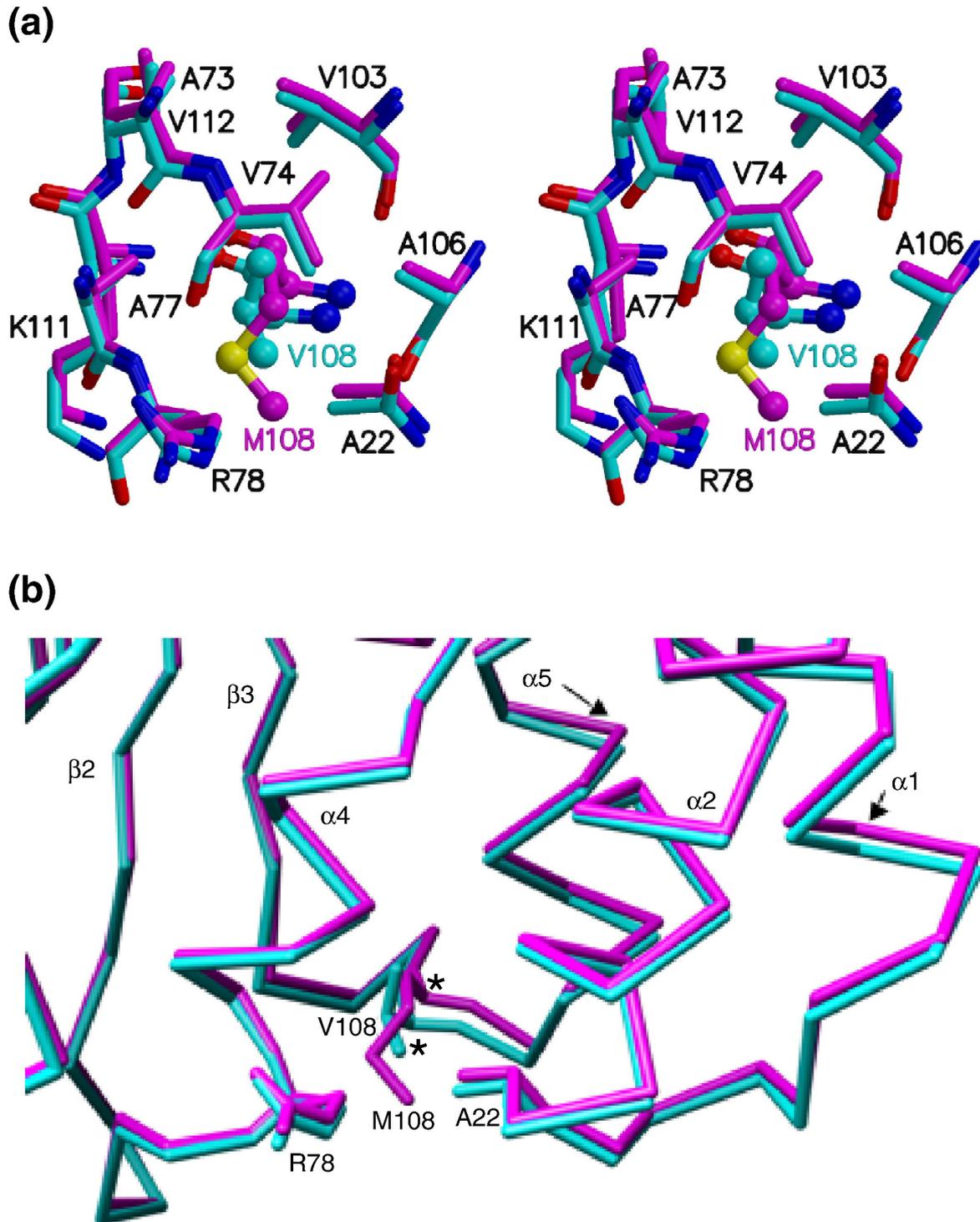


Abb. 3 Strukturelle Unterschiede der COMT-Varianten 108 (158) MET/VAL (Rutherford et al. 2008b)

## **2. Methodik**

### **2.1 Probandenauswahl**

Teilnehmer an der Studie waren 30 männliche, gesunde und rechtshändige Probanden im Alter zwischen 30 und 65 Jahren ( $42,7 \pm 9,5$ ; Durchschnittsalter  $\pm$  Standardabweichung), die sich auf ein Zeitungsinserat hin gemeldet hatten. Telefonisch wurden sie auf ihre grundsätzliche Eignung hin befragt: Internistische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen wurden ausgeschlossen, die Rechtshändigkeit mit Hilfe des Edinburgh Händigkeit-Fragebogens (Oldfield 1971) abgeklärt und Ausschlusskriterien für die MRT-Untersuchung, wie Metallteile im Körper oder Klaustrophobie, abgefragt.

Geeignete Interessenten konnten der Einladung zu einem Vorgespräch folgen, bei dem jeweils zuerst in Kleingruppen eine Aufklärung über Versuchsablauf und Risiken erfolgte. Dann wurden in Einzelgesprächen etwaige Ausschlussgründe noch einmal gezielt abgefragt und den Interessenten die Möglichkeit gegeben Fragen zur Studie zu stellen. Den zur Teilnahme bereiten Interessenten wurde im Anschluss daran Blut zur Bestimmung des COMT-Genotyps abgenommen.

Alle 30 Probanden gaben gemäß der Deklaration von Helsinki nach ausführlicher Erläuterung des Versuchsablaufs und der gesundheitlichen Risiken ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Alle Teilnehmer konnten die Studie zu jedem Zeitpunkt abbrechen. Die Durchführung wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt.

### **2.2 Bestimmung des COMT-Genotyps**

Allen Versuchsteilnehmern wurde im Rahmen des Vorgesprächs eine Probe von 20 ml EDTA-Blut entnommen. Aus der DNA der Leukozyten wurde durch die Methode des Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus der COMT-Genotyp bestimmt.

Für den Polymorphismus im Codon 158 (rs4680) wurde mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in 30 Zyklen mit einer Anlagerungstemperatur von 54°C ein 109-Basen-Paare langes PCR-Produkt hergestellt. Dazu wurden die Primer Comt1 nt 1881 5'CTCATCACCATCGAGATCAA und Comt2 nt 1989 5'CCAGGTCTGACAACGGGTCA verwendet. Unterschieden wurden die Met- und Val-Allele indem die PCR-Produkte mit

dem Restriktionsenzym N1aIII bei 37°C für 4 Stunden andauten und eine Gelelektrophorese mit 4,5%iger Agarose durchgeführt wurde. Dargestellt wurden die Val/Val- (86 und 23 Basenpaare) und Met/Met-Homozygoten (86, 68, 23 und 18 Basenpaare) durch Ethidium-Bromid-Färbung.

Für die nachträgliche Bestimmung der COMT-Haplotypen wurde DNA mittels 5'exonuclease TaqMan<sup>TM</sup> PCR auf die COMT-SNPs rs6269, rs4633 und rs4818 (Shi et al. 1999) untersucht. Über die NCBI SNP-Datenbank wurden die SNP-Nummern bestimmt und das Programm „SAS proc haplotype“ zur Haplotyp-Rekonstruktion benutzt.

Für die Analyse gab jeder der Interessenten sein schriftliches Einverständnis. Auskünfte über den eigenen Genotyp erhielten die Teilnehmer bei Interesse erst nach Ende der Studie im persönlichen Gespräch.

### 2.3 Versuchsablauf

Die bei der Untersuchung des COMT-Polymorphismus am Codon 158 als homozygot ermittelten Probanden wurden in zwei altersgematchte genetische Untergruppen mit jeweils 15 Personen eingeteilt (Met/Met: „MET-Gruppe“ bzw. Val/Val: „VAL-Gruppe“). Die Einteilung geschah doppelverblindet, der genetische Status war während der Studie weder den Probanden noch den Untersuchern bekannt. Heterozygote (Met/Val) konnten nicht an der Studie teilnehmen.

Nach Abschluss der Messungen ließen sich auf Basis des von Diatchenko et al. 2006 vorgeschlagenen Ansatzes die Daten von 19 Probanden in zwei homozygote Haplotypengruppen (aps/aps: „aps-Gruppe“ n=12 und lps/lps: „lps-Gruppe“ n=7) einteilen (Diatchenko et al. 2006). Die übrigen 11 Probanden wiesen andere Konstellationen bzgl. Haplotypgruppen auf. Allerdings waren die Gruppen zu klein, um sie statistisch signifikant vergleichen zu können, so dass sie verworfen wurden.

Der Versuchszeitraum für einen Probanden erstreckte sich auf jeweils 11 aufeinander folgende Werktage, die Wochenenden blieben frei. An jedem der 11 Studientage wurden den Probanden über ca. 22 Minuten hinweg 16 Hitzereize auf den rechten Unterarm appliziert, wobei 8 davon schmerzhaft Reize waren. Am 1. und 11. Untersuchungstag, also am Anfang und Ende des Zeitraumes, erhielten die Probanden eine Untersuchung mit funktioneller Kernspintomographie (fMRT) während der Stimulation (**Abb. 4**).

Zur Schmerzreizung wurde eine 3x3cm große Thermode benutzt, die nach dem

Peltierprinzip arbeitet und mit Hilfe des Steuerungsgeräts (*Thermo-Sensory-Analyser 2001 System* (TSA 2001) der Firma MEDOC™, Ramat Yishai, Israel) und eines Computers in ihrer Temperatur sehr genau geregelt werden kann. Die Thermode wurde um Hautschäden und lokale Sensibilisierung zu vermeiden für die Schmerzreizung in täglichem Wechsel an drei verschiedenen Orten der Innenseite des rechten Unterarms angebracht: knapp proximal des Handgelenkes, knapp distal der Ellenbeuge und die Mitte zwischen den beiden anderen Orten.

Die Schwellenbestimmung fand außerhalb des Kernspintomographen statt. Dazu wurden die Probanden aufgefordert aus einer Serie von stufenförmig ansteigenden Hitzereizen (beginnend bei 35,0°C; Abstufung 0,5°C), die Reize zu benennen, bei denen sie jeweils zum ersten Mal die Empfindung „Wärme“, „Hitze“, „leicht unangenehmer Hitzeschmerz“ und „mittel unangenehmer Hitzeschmerz“ verspürten.

„Leicht unangenehm“ wurde als Skalenpunkt 1 von 10 auf der NRS-Skala für die Unangenehmheit definiert und repräsentiert die Schmerzschwelle. „Mittel unangenehm“ wurde als Skalenpunkt 5 von 10 definiert. Die am ersten Versuchstag als „mittel unangenehm“ bewertete Temperatur wurde für die Stimulation an allen folgenden Tagen verwendet. Lag diese Temperatur über 46°C, wurde im weiteren Verlauf trotzdem mit höchstens 46°C stimuliert, um Hitze bedingte Schäden auszuschließen. Außerdem wurde die Temperatur für nicht-schmerzhaftes Hitze als 3°C unterhalb der Reiztemperatur für schmerzhaftes Reize definiert, es sei denn Probanden empfanden bereits bei dieser Temperatur während der Schwellenbestimmung Schmerzen. In diesen Fällen wäre die Temperatur der nicht-schmerzhaften Hitze entsprechend nach unten korrigiert worden, was allerdings bei keinem der Probanden nötig war. An den weiteren Tagen fand jeweils zu Anfang wiederum eine Schwellenbestimmung statt, wobei den Probanden suggeriert wurde, dass dies zum Nejustieren der Reiztemperatur diene. Die Reizung fand aber trotzdem stets mit der am ersten Tag festgelegten Temperatur statt, so dass die Probanden hinsichtlich der Reiztemperatur verblindet waren.

Im Kernspintomographen wurden den Probanden insgesamt 8 schmerzhaftes und 8 nicht-schmerzhaftes Hitzereize im Wechsel appliziert (**Abb. 5 A**). Jeder Reiz dauerte 40 Sekunden, zwischen den Reizen blieb die Temperatur für jeweils 40 Sekunden auf einer Baseline von 35°C. Um Hautschäden zu vermeiden oszillierte die Temperatur mit einer Frequenz von 0,5 Hz und einer Amplitude von 1°C um die individuelle Reiztemperatur. Untersuchungen bestätigen, dass trotz der Oszillation derartige Reize von Probanden als tonisch empfunden werden (Lautenbacher et al. 1995). Reizort im Kernspintomographen war stets die Innenseite des rechten Unterarms ca. 2 cm proximal des Handgelenks. Nach

acht Stimuli wurde der Durchgang kurz unterbrochen und der Proband nach seiner durchschnittlichen Bewertung der Schmerzreize für Intensität und Unangenehmheit auf der NRS-Skala gefragt. Nach der zweiten Stimulationsreihe mit wiederum 8 Reizen gaben die Probanden ein zweites Mal eine Bewertung ab (**Abb. 5 A**). Während der Stimulation wurden funktionelle Kernspinbilder mittels EPI-Sequenztechnik durch einen Siemens Symphony 1,5 Tesla Scanner generiert. Aquisitionsparameter waren: TR 3000ms; TE: 50ms; Matrix: 64x64; FOV: 230x230mm; Flipwinkel: 90°; 28 Schichten (5mm Dicke). Anschließend an die funktionellen Messungen erfolgte eine sagittale Aufnahme des Gehirns in isotrop hochauflösender T1-Wichtung (Matrix: 256x256x160, Pixelgröße: 1x1x1 mm).

Während der Hitzeschmerzstimulationen an den Tagen 2 bis 10 wurde im Unterschied zur Stimulation im Kernspintomographen gegen Ende jedes schmerzhaften Reizes die Intensität und die Unangenehmheit auf der NRS-Skala abgefragt (Kapitel 2.4), nicht aber die Durchschnittsbewertung in der Mitte und am Ende eines Stimulationsdurchlaufs (**Abb. 5 B**).

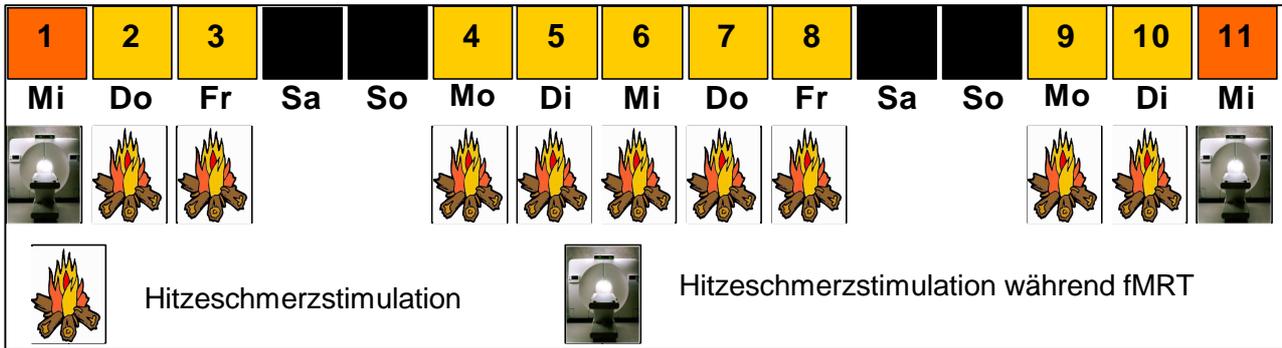


Abb. 4 Versuchablauf

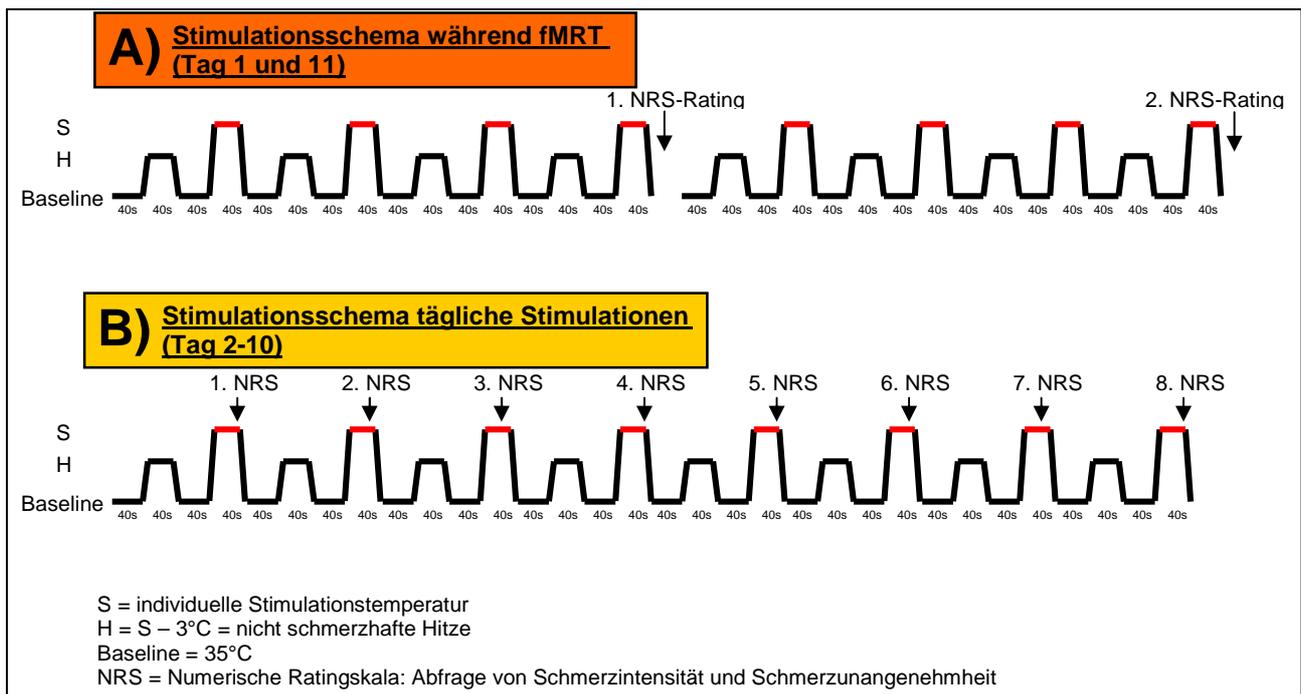


Abb. 5 Versuchsprotokolle

### 2.4 Erhebung psychophysischer Daten

Zur Messung der Schmerzempfindung der Probanden wurde in Anlehnung an die klinisch routinemäßig eingesetzte *Visuelle Analogskala* (VAS) aus Gründen der besseren Praktikabilität im Kernspintomographen und bei der täglichen Schmerzstimulation die *Numerische Rating Skala* (NRS) eingesetzt. Für die Zwecke der Studie wurden die Probanden aufgefordert mündlich jeweils eine Angabe für die Schmerzkomponenten *Intensität (I)* und *Unangenehmheit (U)* zu machen. Die Skala besitzt die Stufen 0 bis 10 wobei 0 „kein Schmerz“ bzw. „nicht unangenehm“ bedeutet und 10 „schlimmste vorstellbare Schmerzen“ bzw. „schlimmstes unangenehmes Gefühl“. Es waren Abstufungen in Schritten von 0,5 Skalenpunkten möglich, also auch Angaben wie „zwischen 5 und 6“, was dann als 5,5 notiert wurde. Die *Intensität* ist als Einstufung der Schmerzstärke definiert, betont also die sensorische Schmerzkomponente. Dagegen soll die Skala *Unangenehmheit* eher die affektive Komponente wiedergeben.

Die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) in ihrer deutschen Adaptation HADS-D erlaubt es als Screeningverfahren einen schnellen Eindruck über Angst und Depressivität bei Erwachsenen mit somatischen Beschwerden zu geben. Dieser Fragebogen wurde jeweils vor einer fMRT-Messung (an Tag 1 und Tag 11) ausgefüllt. Der Fragebogen umfasst insgesamt 14 Single-Choice Fragen, wobei sieben Fragen zu Angst und sieben zu Depressivität gestellt werden, die alle spontan und ohne längeres Überlegen bezogen auf die letzten sieben Tage beantwortet werden sollen. Der Fragebogen kann sowohl zur Differentialdiagnose funktionaler Störungen, wie auch zur Erfassung und Verlaufskontrolle reaktiver Störungen eingesetzt werden (Snaith 2003).

Der *Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung* (FESV) gibt Aufschluss über die psychische Belastung durch Schmerzen (FESV-BE) und deren Verarbeitung (FESV-BW). Dieser wurde von den Probanden am Tag 1 und Tag 11 direkt nach Ende der fMRT-Messung ausgefüllt. Der Abschnitt FESV-BE enthält die Teilskalen *schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression* (5 Fragen), *schmerzbedingte Angst* (4 Fragen) und *schmerzbedingter Ärger* (5 Fragen).

FESV-BW besteht aus zwei Grundkomponenten, die wiederum in jeweils 3 Teilskalen unterteilt sind:

- *Kognitive Schmerzbewältigung*, mit den Dimensionen *Handlungskompetenzen*, *kognitive Umstrukturierung* und *Kompetenzerleben* (jeweils 4 Fragen)
- *Behaviorale Schmerzbewältigung* mit Dimensionen *mentale Ablenkung*, *gegensteuernde Aktivitäten* und *Ruhe- und Entspannungstechniken* (jeweils 4 Fragen)

Bei diesem Fragebogen kann sich der Patient bzw. Proband in aller Ruhe ohne Zeitvorgabe über die Antwortalternativen Gedanken machen.

## **2.5 Auswertung der psychophysischen Daten**

Die am ersten und letzten Versuchstag (1 und 11) während der funktionellen Kernspintomographie erhobenen Ratings auf der NRS Skala wurden gruppenspezifisch mittels gepaarten zweiseitigen t-Tests miteinander verglichen. Unterschiede zwischen den Gruppen an den beiden Tagen wurden durch zweiseitige t-Tests für gleiche Varianz auf ihre statistische Signifikanz hin überprüft.

Für die Analyse der erhobenen Longitudinaldaten der Tage 2-10 wurden so genannte GEE-Modelle (Generalized Estimation Equations) verwendet. Diese generalisierten linearen Regressionsmodelle erlauben die Berücksichtigung intra-individueller Korrelationen, welche relevant für die Schätzung von Kovariableneffekten (Gruppenunterschiede und Parametereinflüsse) und insbesondere ihrer Standardfehler bei wiederholten Messungen sind. Die Korrelation innerhalb der Individuen kann über die Annahme einer Korrelationsstruktur, je nach Datenlage und Fragestellung, pre-spezifiziert werden. Bei Longitudinaldaten (Messwiederholungen) stehen hier insbesondere so genannte „autoregressive“ (AR) Prozesse im Vordergrund, welche auch in der vorliegenden Datenanalyse verwendet wurden.

Als Effektgrößen wurden die geschätzten Regressionskoeffizienten mit Standardfehler (Koef.±Std.Fehler) angegeben, welche als adjustierte Mittelwertunterschiede (bei faktoriellen Gruppenvergleichen) bzw. als Steigungsparameter (bei kontinuierlichen Variableneinflüssen) interpretiert werden können.

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Alle Auswertungen wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% vorgenommen.

## **2.6 Funktionsweise der Kernspintomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, ist ein bildgebendes Verfahren, das Schnittbilder ohne Verwendung von Röntgenstrahlung in frei wählbaren Raumebenen liefert. Durch Verwendung bestimmter Sequenztypen, wie bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), hat man die Möglichkeit neben rein anatomischer Darstellung von Strukturen auch funktionelle Daten über den Aktivierungszustand neuronalen Gewebes zu akquirieren.

Physikalische Grundlage ist der so genannte Kernspineffekt. Alle Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl weisen ein magnetisches Dipolmoment auf, das durch die stoffspezifische Rotation (Spin) der positiven Ladung um die eigene Achse entsteht. Im medizinischen Kontext wird normalerweise immer das Wasserstoffproton ( $H^+$ ) betrachtet, deshalb soll im Folgenden nur von diesem die Rede sein. Im Normalzustand liegen die einzelnen magnetischen Felder im ganzen Körper ungeordnet vor und kompensieren sich deshalb. Legt man nun aber ein sehr starkes äußeres Magnetfeld an, richten sich die einzelnen Dipole parallel oder antiparallel zu den Feldlinien aus. Die Stärke des Magnetfeldes wird in Tesla angegeben. Moderne MR-Tomographen arbeiten mit Magnetfeldern zwischen 1 und 7 Tesla.

Eine weitere Eigenschaft von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl ist die so genannte Präzession, die Bewegung der Kerne um die Längsachse des Magnetfelds. Sie ist in ihrer Frequenz – Präzessions- oder Larmorfrequenz genannt ( $\omega_0$ ) – abhängig von der Stärke des außen anliegenden Magnetfeldes. Die Präzessionsfrequenz berechnet sich aus dem Produkt einer stoffspezifischen Konstante ( $\gamma$ ) und der Stärke des äußeren Magnetfelds ( $B_0$ ):  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$

Mit Hilfe eines Hochfrequenzimpulses werden nun alle Protonen, die die entsprechende Präzessionsfrequenz besitzen, angeregt. Nach dem Impuls kann die nun von den Protonen abgegebene Energie gemessen werden.

Am besten kann man sich die einzelnen Dipole als Vektoren Pfeile vorstellen, die in einem dreidimensionalen Koordinatensystem annähernd in Richtung der z-Achse zeigen. Bei Anregung der Protonen werden die Vektoren um einen bestimmten Winkel in Richtung der xy-Ebene ausgelenkt. Beim Zurückklappen in die Ausgangslage (Relaxation) gibt das System Energie in Form eines Hochfrequenzsignals ab, das dieselbe Frequenz hat, wie das eingestrahlte. Dieser Vorgang kann in Einzelkomponenten unterteilt werden:

1. Die Längsrelaxation oder  $T_1$ -Relaxation, d.h. die Zunahme des Vektors in z-Richtung
2. Die Querrelaxation oder  $T_2$ -Relaxation, d.h. die Abnahme des Vektors in xy-Richtung

Beide Relaxationen besitzen gewebsspezifische Zeitkonstanten: Die Zeitkonstante der  $T_1$ -Relaxation beträgt 300-2000 ms und ist abhängig davon, wie schnell die Protonen Energie an die Umgebung (Spin-Gitter-Relaxation) abgeben können.

Die  $T_2$ -Zeitkonstante ist kürzer (30-150 ms) und hängt davon ab, wie frei Protonen sich im Raum bewegen können. Medien wie Wasser haben eine relativ lange  $T_2$ -Zeit. Die Protonen beeinflussen sich dann wenig und die synchronisierte Rotation bleibt lange erhalten (Spin-Spin-Relaxation).

Wesentliche Bestandteile eines MRT-Geräts sind: Ringmagnete, Gradientenspulen, Hochfrequenzspulen und ein Computersystem. Durch supraleitende Ringmagnetspulen, die mit flüssigem Helium auf Temperaturen nahe dem absoluten Nullpunkt gekühlt werden, gelingt ein sehr starkes permanentes Magnetfeld aufrecht zu erhalten. Gradientenspulen erzeugen zur Ortskodierung Magnetfelder in alle 3 Raumrichtungen. Hochfrequenzspulen werden bei den Messungen nahe an der zu untersuchenden Körperregion angebracht und dienen zum Senden und Empfangen der Hochfrequenzimpulse. Eine Folge mehrerer Impulse und die Echomessung wird Sequenz genannt. Das durch die Relaxationen emittierte Signal wird durch die Spulen an ein Computersystem weitergeleitet, welches die Bildrekonstruktion durch mathematische Verfahren, wie die Fouriertransformation vornimmt.

Der Bildkontrast im MR-Bild entsteht durch die unterschiedlichen Gewebeparameter, die von den Sequenzparametern und den Sequenztypen abhängen. Gewebeparameter sind z. B. die Protonendichte, die  $T_1$ - und die  $T_2$ -Zeitkonstante. Sequenzparameter stellen Repetitionszeit (TR), also die Zeit zwischen zwei Anregungen und die Zeit zwischen Anregung und Signalmessung, die Echozeit (TE), dar. Abhängig von der jeweiligen Fragestellung werden eine Reihe von Sequenztypen eingesetzt: Neben den häufig verwendeten Spin-Echo-Sequenzen und Gradienten-Echo-Sequenzen wird vor allem für die Darstellung funktionaler cerebraler Abläufe ein Verfahren benötigt, das kurze Untersuchungszeiten erlaubt, um Habituation oder Ermüdung zu vermeiden. Dieses stellt das so genannte Echo-Planar-Verfahren (EPI) dar. Mit seiner Hilfe ist es möglich mit jedem Anregeimpuls mehrere Datenpunkte zu registrieren und damit das komplette Gehirn in wenigen Sekunden darzustellen (Hünerbein 2004). Somit ist das EPI Grundlage der fMRT.

## **2.7 Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie**

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) basiert auf dem Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Effekt (BOLD-Effekt). Für seine Energieversorgung benötigt das Gehirn Glukose und Sauerstoff. Letzterer wird dem ZNS durch das Transportprotein Hämoglobin zugeführt. Oxygeniertes Hämoglobin ist an allen 4 Bindungsstellen mit Sauerstoff beladen, gibt bei seiner Passage durch die Kapillaren ein oder zwei Moleküle Sauerstoff an das umgebende Gewebe ab und wird dann als desoxygeniertes Hämoglobin durch das venöse System abtransportiert. Betrachtet man das Blut insgesamt, so ist arterielles zu annähernd 100% mit Sauerstoff gesättigt, venöses dagegen nur zu etwa 60-70%. Die Durchblutung im Gehirn wird unter anderem durch den ATP/ADP-Quotienten geregelt. Bei guter Versorgung und geringer Aktivierung der Neurone ist er hoch, die Durchblutung ist auf normalem Niveau. Steigt jedoch die Aktivierung, wird mehr ATP u. a. für Membrantransportprozesse und Transmittersynthese benötigt. Aus ATP wird durch hydrolytische Spaltung unter Energiefreisetzung ADP freigesetzt. Der Quotient sinkt und die Durchblutung nimmt mit einer Latenzzeit von 4-6 Sekunden nach neuronaler Aktivierung zu. Durch die weit gestellten Gefäße gelangt nun vermehrt oxygeniertes Hämoglobin in die entsprechenden Areale. Durch diese Luxusperfusion ist in aktivierten Arealen des Gehirns die Sauerstoffsättigung, also der Gehalt an oxygeniertem Hämoglobin paradoxerweise höher als in den in Ruhe befindlichen Arealen (Fox et al. 1986). Dieses physiologische Prinzip wird als neuro-vaskuläre Kopplung bezeichnet. Oxygeniertes Hämoglobin besitzt diamagnetische Eigenschaften, während sich nicht-oxygeniertes Hämoglobin als paramagnetisch erweist. Paramagnetische Substanzen erzeugen lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Dieses Phänomen nutzt man bei der fMRT aus: Areale mit höherer Sauerstoffsättigung, also erhöhter Durchblutung werden signalintensiver dargestellt. Damit werden durch den BOLD-Effekt indirekt neuronale Aktivierungen von Hirnstrukturen auf den fMRT-Bildern sichtbar (Ogawa et al. 1990).

## **2.8 Aufbereitung der funktionellen Daten mit SPM 5**

Die beiden folgenden Absätze zur statistischen Auswertung der Bildgebungsdaten entstanden in Anlehnung an die methodisch in Teilen ähnliche Arbeit von M. Valet (Valet 2003). Die durch funktionelle Magnetresonanztomographie akquirierten Datensätze wurden vom Rechner des Tomographen auf einen Unix-Rechner überspielt und in ein für

das funktionelle Bild-Analyseprogramm SPM5 (Wellcome Institute London) (Friston et al. 1995a) lesbares Format konvertiert.

Da geringe Kopfbewegungen der Probanden während der Messung unvermeidlich sind und diese bei der statistischen Analyse zu falsch positiven Aktivierungen führen können, müssen die Aufnahmen nachträglich durch ein Interpolationsverfahren korrigiert werden. Sämtliche Bilder eines Datensatzes werden in ihrer transversalen und rotatorischen Lage auf das erste Bild der Messung angepasst. Dieser Korrekturalgorithmus ist in SPM5 bereits implementiert (Friston et al. 1995b; Eddy et al. 1996; Friston et al. 1996; Cox et al. 1999). Gute Ergebnisse werden bei diesem Verfahren nur bei Verschiebungen bis zu 4mm erreicht. Bei größeren Verschiebungen wird die Verwerfung des Datensatzes empfohlen, was aber bei keinem Probanden in dieser Studie notwendig war.

Aufgrund individueller Variationen der Hirnstrukturen folgt die Transformation der Bilddaten der verschiedenen Probanden in einen standardisierten anatomischen Raum, um eine Gruppenanalyse zu ermöglichen. Als Referenzraum verwendet SPM5 ein vom Montreal Neurological Institute (MNI) in Anlehnung an den Atlas von Talairach und Tournoux definiertes Hirnmodell. Während das Modell von Talairach und Tournoux vom Gehirn eines einzigen Menschen stammt (Talairach et al. 1988), wurde das MNI-Modell auf Grundlage von Kernspinaufnahmen von 152 Probanden berechnet (Mazziotta et al. 1995). Damit entspricht es eher dem durchschnittlichen Gehirn der menschlichen Population.

Für die Transformation ist zunächst eine Koregistrierung notwendig, das heißt, die hochaufgelöste anatomische Aufnahme wird in ihrer transversalen und rotatorischen Lage einem Durchschnittsbild des fMRT-Datensatzes angepasst. Anschließend kann das anatomische Bild durch einen in SPM5 implementierten Interpolationsalgorithmus (Sinc interpolation (9x9x9)) auf das Referenzhirn des MNI räumlich angepasst und auf 3x3x3 mm Voxelgröße umgerechnet werden. Die Parameter der Transformationsmatrix des anatomischen Bildes dienen als Berechnungsgrundlage für die Normalisierung der fMRT-Bilder in den Referenzraum.

Die fMRT-Aufnahmen unterscheiden sich in Ruhe und unter Stimulation durch die Intensität des BOLD-Signals nur wenig (<5%). Daher sind aufwendige Verfahren nötig, um den BOLD-Effekt zu detektieren und gleichzeitig Rauschen zu unterdrücken. Die prozessierten Daten werden hierzu einer „Smoothing“-Prozedur mit SPM5 unterzogen (Worsley et al. 1992; Frackowiak et al. 1997). Die Glättung beruht auf einer statistischen Mittelung des inkohärenten Rauschens, während in den aktivierten Regionen das kohärente Signal fortlaufend akkumuliert wird. Als Glättungsfilter wird ein

dreidimensionaler Gaußscher Kernel mit 8 mm Halbwertsbreite (FWHM: „Full Width at Half Maximum“) verwendet, d. h. ein Voxel (3D-Bildelement) wird mit Voxeln aus der Umgebung im Abstand von 8 mm nach einer Gaußschen Verteilungskurve geglättet. Beachtet werden muss dabei, dass durch dieses Verfahren die Lokalisationskoordinaten aus einer signifikant aktivierten Voxelgruppe um mehrere Millimeter vom eigentlichen Aktivitätsmaximum delokalisiert werden können. Weiterhin dient das Verfahren dazu, die interindividuelle anatomische Lagevariation der Hirnstrukturen verschiedener Probanden zu glätten und die umliegenden BOLD-Signalaktivierungen in ihrer Summation zu erfassen. Die Glättung ist Voraussetzung für eine optimale Datenauswertung und ermöglicht eine Bonferroni ähnliche Korrektur, die bei multiplen Vergleichen mit dem stochastischen Modell der Gaußschen Felder („theory of Gaussian field“, implementiert in der SPM5-Software) durchgeführt werden kann.

## **2.9 Gruppenanalyse und statistische Auswertung mit SPM5**

Die Gruppenanalyse wurde ebenfalls mit SPM5 durchgeführt. Verwendet wurde ein „epoch related“ Blockdesign, bei dem alternierend eine Bedingung gegen eine Kontrollbedingung getestet wird. Dieses lässt in aktivierten Hirnregionen einen Signalverlauf erwarten, der einer Rechteckfunktion („boxcar“) entspricht. Die hämodynamische Antwort auf einen Reiz weist eine Latenz von ca. 2-6 Sekunden auf (Kwong et al. 1992), daher versucht man bei der Datenauswertung mit Hilfe von linearen Regressoren diese verzögerte Antwort für jeden gemessenen Bildpunkt (Voxel) zu modellieren („delayed box-car function“). Experimentell kontrollierbare Variablen (z. B. Zeiteffekte) und störende Einflüsse (z. B. Blutflussschwankungen durch Atmung) lassen sich ebenfalls durch Regressoren modellieren. Durch eine Designmatrix in SPM5 lassen sich die verschiedenen Effekte vorab spezifizieren und statistisch durch das allgemeine lineare Modell („general linear model“ (GLM)) auswerten. In der Analyse sind Methoden der multiplen linearen Regression, ANOVA („analysis of variances“) und des t-Tests beinhaltet. Dem GLM liegt die Idee zu Grunde, den erwarteten Signalverlauf der Voxel-Zeitreihen durch eine Linearkombination von verschiedenen Effekten und einem Restrauschen zu modellieren. Die Wahrscheinlichkeit Hirnaktivierungen zu entdecken, die durch experimentelle Stimulationen hervorgerufen werden, ist umso größer, je genauer das Modell die Varianz des gemessenen Signalverlaufs beschreibt. In einer dreidimensionalen gläsern-durchsichtigen Hirnkarte („statistical parametric map“) werden

die detektierten Hirnaktivierungen entsprechend ihrer statistischen Signifikanz eingetragen. BOLD-Signal-Beobachtungen stehen sowohl örtlich durch das Glättungsverfahren, als auch zeitlich durch die Durchblutungseigenschaften aktivierter Hirnregionen in gegenseitiger Abhängigkeit, daher kann zusätzlich ein multiples Testen mit Hilfe der von Worsley entwickelten Theorie der „Gaussian random fields“ durchgeführt werden (Worsley et al. 1992; Friston et al. 1995b; Worsley et al. 1996). Dieses Verfahren ersetzt die in der Statistik üblicherweise eingesetzte Bonferroni-Korrektur, weil diese nur für zeitlich unabhängige Beobachtungen gültig ist.

Eine Gruppenanalyse erlaubt es, eine Aussage über das Auftreten eines Effekts in einer Gruppe („first level analysis“) mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit zu treffen. Bei Verwendung eines erweiterten statistischen Verfahrens, der so genannten „random effects analysis“ oder „second level analysis“ sollen Aussagen über das Auftreten eines Effekts für eine größere Population von Individuen möglich sein.

Bei nicht hypothesengesteuerten Untersuchungsansätzen wird eine Bonferroni ähnliche Korrektur für multiple Vergleiche nach der Theorie der „Gaussian random fields“ mit  $p < 0,05$  durchgeführt. Signifikante Hirnareale müssen hierbei ein minimales Clustervolumen von 10 zusammenhängenden Voxeln aufweisen ( $270 \text{ mm}^3$ ). Nicht signifikant aktivierte Regionen, die auf Basis einer a priori Hypothese eine Aktivierung aufweisen müssten, nämlich schmerzverarbeitende Strukturen wie S1, S2, Insula, PFC, Thalamus, cingulärer Cortex, Amygdala und parahippocampaler Cortex (Apkarian et al. 2005; Valet et al. 2006), werden einer sog. „small volume correction“ zugeführt und als signifikant erachtet, wenn sie ein unkorrigiertes  $p < 0,001$  aufweisen.

Aussagen über schmerzspezifische Hirnaktivierungen werden durch Subtraktionsanalysen der entsprechenden schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Hitzekonditionen gewonnen. Schmerzspezifisch bedeutet, dass temperaturbedingte Hirnaktivierungen (schmerzhafte minus nichtschmerzhafte Kondition) herausgerechnet werden. Damit verbleiben aktivierte Hirnstrukturen, die überwiegend bei der Prozessierung des Sinneseindrucks Schmerz eine Rolle spielen.

Dargestellt wurden für die Gruppen MET, VAL, Ips und aps jeweils einzeln für Tag 1 und Tag 11 die Strukturen, die durch Schmerzstimulation aktiviert wurden (Kontrast-Vergleiche: MET an Tag 1 bzw. Tag 11, VAL an Tag 1 bzw. Tag 11; Ips an Tag 1 bzw. Tag 11, aps an Tag 1 bzw. Tag 11) (**Abb. 8 A** und **Abb. 10 A**).

Analysiert wurde außerdem ob zwischen den Gruppen an einzelnen Tagen ein Unterschied in der Schmerzaktivierung bestand (Kontrast-Vergleiche: MET>VAL am Tag1 bzw. Tag 11, VAL>MET am Tag 1 bzw. Tag 11; Ips>aps an Tag 1 bzw. Tag 11, aps>Ips

an Tag 1 bzw. Tag 11) und ob bei den einzelnen Gruppen an einem der Tage Strukturen stärker aktiviert waren (Kontrast-Vergleiche: Tag 11>Tag 1 bei MET bzw. VAL, Tag 1>Tag 11 bei MET bzw. VAL, Tag 11>Tag 1 bei lps bzw. aps, Tag 1>Tag 11 bei lps bzw. aps) (**Abb. 8 A** und **Abb. 10 A**).

Außerdem wurden Strukturen ermittelt, bei denen zwischen den Gruppen und zwischen den Tagen verschiedene Aktivierungszunahmen oder -abnahmen bestanden (Kontrast-Vergleiche: MET>VAL Tag 11>Tag 1 und Tag 1>Tag 11, VAL>MET Tag 11>Tag 1 und Tag 1>Tag 11; lps>aps Tag 11>Tag 1 und Tag 1>Tag 11, aps>lps Tag 11>Tag 1 und Tag 1>Tag 11) (**Abb. 8 A** und **Abb. 10 A**).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der Screeningfragen nach Angst und Depression

An keinem der beiden Studientage (Tag 1 und 11) an denen der HADS-Fragebogen für Angst und Depression ausgefüllt wurde, bestand ein statistisch signifikanter Unterschied der T-Werte zwischen den Probanden der MET-Gruppe und denen der VAL-Gruppe bzw. der aps- und lps-Gruppe. Lediglich innerhalb der VAL-Gruppe kam es zu einem grenzwertig signifikanten Absinken der Angstwerte und in der lps-Gruppe zu einem grenzwertig signifikanten Anstieg der Depressionswerte von Tag 1 zu Tag 11 (**Tab. 2**).

Beim Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung (FESV), der nach der Stimulation bearbeitet wurde, zeigte sich beim Teil *Hilflosigkeit und Depression* (HD) ebenfalls an keinem der beiden Messtage ein Unterschied zwischen den genetischen Untergruppen. Allerdings wies die VAL-Gruppe am Tag 1 und 11 jeweils grenzwertig höhere Werte auf der FESV-Skala *Schmerzbedingte Angst* (AN) auf (Tag 1: MET=33,4±2,5 VAL=38,8±9,5 p=0,049; Tag 11: MET=34,0±4,2 VAL=38,2±6,3 p=0,048; siehe auch **Abb. 6**). Für die aps/lps-Haplotypen konnte kein derartiger Unterschied nachgewiesen werden.

	Angst Tag 1	Angst Tag 11	p	Depression Tag 1	Depression Tag 11	p
<b>MET</b> n=15	46,51±10,91	46,17±9,70	0,865	50,80±9,70	50,03±11,56	0,640
<b>VAL</b> n=15	48,60±7,70	44,05±6,69	<b>0,040*</b>	51,15±4,83	50,75±6,82	0,786
<b>p</b>	0,562	0,507		0,906	0,842	
<b>aps</b> n=12	47,54±11,53	45,37±9,14	0,281	51,04±8,81	49,48±8,32	0,344
<b>lps</b> n=7	49,38±7,58	48,84±5,56	0,848	50,69±4,28	53,99±4,52	<b>0,044*</b>
<b>p</b>	0,726	0,400		0,926	0,227	

**Tab. 2 Hospital Anxiety and Depression Scale**

Bearbeitung vor Stimulation; Score±Standardabweichung. \* signifikanter Unterschied, wenn p<0,05.

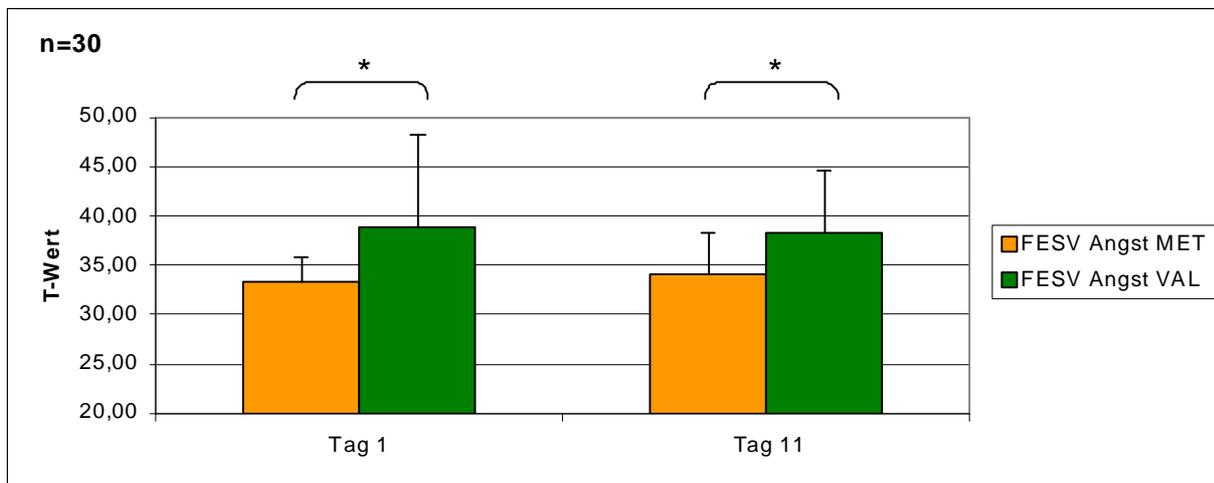


Abb. 6 FESV Schmerzbedingte Angst für den MET/VAL-Polymorphismus – Bearbeitung nach Stimulation

	Hitzeschmerzschwelle Tag 1	Hitzeschmerzschwelle Tag 11	p
<b>MET n=15</b>	43,44 ± 1,0	42,83 ± 0,9	0,207
<b>VAL n=15</b>	43,60 ± 1,0	42,63 ± 1,1	<b>0,03 *</b>
<b>p</b>	0,49	0,52	
<b>aps n=12</b>	43,38 ± 1,1	43,04 ± 0,8	0,478
<b>lps n=7</b>	43,79 ± 1,0	42,50 ± 1,3	0,125
<b>p</b>	0,468	0,305	

Tab. 3 Hitzeschmerzschwellen in °C an Stimulationstagen 1 und 11 (Wert ± Standardabweichung)

### 3.2 Ergebnisse der Schmerzratings

Die Schmerzschwelle lag durchschnittlich bei  $43,5^{\circ}\text{C} \pm 1,1^{\circ}\text{C}$ . Zwischen MET- und VAL-Homozygoten bzw. den Gruppen mit Ips- und aps-Haplotyp bestanden weder am Tag 1 noch am Tag 11 signifikante Unterschiede bei der Schmerzschwelle (**Tab. 3**). Die Schmerzschwelle innerhalb der VAL-Gruppe lag am Tag 11 im Vergleich mit Tag 1 signifikant niedriger, ansonsten zeigte keine Gruppe statistisch relevante Veränderungen (**Tab. 3**).

Die Schmerzstimulationstemperatur betrug im Mittel  $44,7^{\circ}\text{C} \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ . Ein Vergleich der Schmerzwerte für Intensität und Unangenehmheit an den Tagen mit Stimulation im Kernspintomographen zeigte weder am Tag 1 noch 11 signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen des MET/VAL-Polymorphismus (**Abb. 8 B**). Innerhalb der MET-Gruppe wurden am Tag 11 durchschnittlich signifikant geringere Intensitätsratings als am Tag 1 angegeben (Tag 1:  $I=6,7 \pm 1,1$  Tag 11:  $I=5,6 \pm 1,5$   $p=0,037$ ), die Ratings für Unangenehmheit lagen am Tag 11 ebenfalls, allerdings nicht signifikant, unter den Werten des Tags 1 (Tag 1:  $U=6,0 \pm 1,9$  Tag 11:  $U=5,1 \pm 1,8$   $p=0,09$  n.s.). Die VAL-Homozygoten wiesen am Tag 11 jeweils höhere Werte als am Tag 1 auf, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (Tag 1:  $I=5,6 \pm 1,8$  Tag 11:  $I=6,1 \pm 2,2$   $p=0,41$  n.s.; Tag 1:  $U=5,2 \pm 1,9$  Tag 11:  $U=5,8 \pm 2,3$   $p=0,43$  n.s.; siehe auch **Abb. 8 B**).

Die beiden auf Grundlage der COMT-Haplotypen gebildeten Gruppen (aps vs. Ips) unterschieden sich an keinem der beiden Messtage 1 und 11 signifikant in den Ratings für Intensität und Unangenehmheit. Die aps-Probanden gaben am Tag 11 etwas niedrigere Ratings für Intensität und Unangenehmheit als am Tag 1 an (Tag 1:  $I=6,6 \pm 1,2$  Tag 11:  $I=5,7 \pm 1,1$   $p=0,058$  n.s.; Tag 1:  $U=5,8 \pm 2,0$  Tag 11:  $U=5,2 \pm 1,7$   $p=0,29$  n.s.), während die Werte für Intensität bei der Ips-Gruppe am Messtag 11 höher lagen als am Tag 1 (Tag 1:  $I=5,2 \pm 2,0$  Tag 11:  $I=5,8 \pm 2,0$   $p=0,61$  n.s.; Tag 1:  $U=5,0 \pm 2,2$  Tag 11:  $U=5,6 \pm 2,3$   $p=0,63$  n.s.; siehe auch **Abb. 10B**).

Die Schmerzwerte der Stimulationstage 2-10 wurden mit Hilfe generalisierter linearer Regressionsmodelle (GEE: generalized estimation equations) ausgewertet (siehe Seite 19). Die MET-Gruppe lag unter Beachtung aller Datenpunkte bei den Intensitätswerten im Mittel um  $0,883 \pm 0,63$  und den Unangenehmheitswerten um  $0,777 \pm 0,63$  Skalenpunkte höher als die VAL-Gruppe. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant ( $p=0,160$  bzw.  $p=0,218$ ). Das Zusammenführen der Werte aller Probanden über die Stimulationstage 2-10 ergab einen nicht signifikanten Anstieg von  $0,054 \pm 0,05$

Skalenpunkten pro Tag bei der Intensität und  $0,077 \pm 0,04$  Skalenpunkte pro Tag für die Unangenehmheit ( $p=0,245$  bzw.  $p=0,127$ ) (**Tab. 4** bzw. **Abb. 7 A** und **B**).

Innerhalb der täglichen Stimulationsreihe aus 8 einzelnen Schmerzstimuli zeigte sich bei Betrachtung der 9 Stimulationstage (Tag 2 bis Tag 10) ein statistisch signifikanter Anstieg der Ratings für Intensität um  $0,096 \pm 0,02$  Skalenpunkte/Stimulus ( $p < 0,001$ ) und für Unangenehmheit um  $0,106 \pm 0,03$  Skalenpunkte/Stimulus ( $p < 0,001$ ) (**Tab. 4**, **Abb. 7 C** und **D**, sowie **Abb. 11** und **Abb. 12** des Anhangs). Zudem wurde in der täglichen Stimulation der letzte Schmerzreiz im Allgemeinen intensiver empfunden als der erste Schmerzreiz. Die Unterschiede der ansteigenden Schmerzempfindung waren am Tag 2 der Stimulation stärker ausgeprägter als am Tag 10. Über die Modellierung von Interaktionen wurde untersucht, ob signifikant unterschiedliche Anstiege der Ratings über die einzelnen Stimuli bzw. Stimulationstage in Abhängigkeit vom COMT-Status existierten: Es konnte kein statistisch relevanter Niveauunterschied nachgewiesen werden, die einzelnen Interaktionen sind **Tab. 4** zu entnehmen.

Auch bei der Analyse der aps/lps-Haplotypen mittels GEE konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden: Die aps-Gruppe lag bei der Intensität um  $0,223 \pm 0,74$  Skalenpunkte über und bei der Unangenehmheit  $0,064 \pm 0,87$  Skalenpunkte unter den Werten der lps-Gruppe (**Tab. 5**, **Abb. 9 A** und **B**). In der Gesamtgruppe betrug der Anstieg pro Stimulus innerhalb der täglichen Stimulationsreihe für die Intensität  $0,100 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ) und die Unangenehmheit  $0,104 \pm 0,42$  ( $p < 0,001$ ) (**Tab. 5**, **Abb. 9 C** und **D**, sowie **Abb. 13** und **Abb. 14** des Anhangs). Der Anstieg pro Tag war weder für Intensität, noch für Unangenehmheit signifikant von Null verschieden. Bei der Prüfung von Interaktionen zur Unterscheidung der Haplotypengruppen konnten wie aus **Tab. 5** ersichtlich keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Model	Variable	Regressions-Koeffizient	Std. Fehler	p
Unterschied MET – VAL insgesamt	Intensität	0,883	0,628	0,160
Anstieg pro Stimulus Gesamtgruppe täglich	Intensität	0,096	0,022	<0,001 *
Anstieg pro Tag Gesamtgruppe	Intensität	0,054	0,047	0,245
Unterschied MET – VAL insgesamt	Unangenehmheit	0,777	0,631	0,218
Anstieg pro Stimulus Gesamtgruppe täglich	Unangenehmheit	0,106	0,026	<0,001 *
Anstieg pro Tag Gesamtgruppe	Unangenehmheit	0,077	0,050	0,127
Interaktion Polymorphismus*Stimulus				
Unterschied MET – VAL	Intensität	0,041	0,075	0,582
Unterschied MET – VAL	Unangenehmheit	0,003	0,059	0,0961
Interaktion Polymorphismus*Tag				
Unterschied MET – VAL	Intensität	-0,043	0,093	0,643
Unterschied MET – VAL	Unangenehmheit	0,033	0,100	0,743
Interaktion Polymorphismus*Stimulus*Tag				
MET	Intensität	-0,012	0,009	0,197
VAL	Intensität	-0,007	0,010	0,503
MET	Unangenehmheit	-0,003	0,010	0,798
VAL	Unangenehmheit	-0,007	0,001	0,426

Tab. 4 GEE-Ergebnisse für den MET/VAL-Polymorphismus

Model	Variable	Regressions-Koeffizient	Std. Fehler	p
Unterschied aps - lps insgesamt	Intensität	0,223	0,743	0,764
Anstieg pro Stimulus Gesamtgruppe täglich	Intensität	0,100	0,026	<0,001*
Anstieg pro Tag Gesamtgruppe	Intensität	0,057	0,064	0,372
Unterschied aps - lps insgesamt	Unangenehmheit	-0,064	0,867	0,941
Anstieg pro Stimulus Gesamtgruppe täglich	Unangenehmheit	0,104	0,032	<0,001*
Anstieg pro Tag Gesamtgruppe	Unangenehmheit	0,059	0,0643	0,362
Interaktion Polymorphismus*Stimulus				
Unterschied aps – lps	Intensität	0,054	0,060	0,362
Unterschied aps – lps	Unangenehmheit	0,042	0,058	0,463
Interaktion Polymorphismus*Tag				
Unterschied aps – lps	Intensität	-0,082	0,121	0,499
Unterschied aps – lps	Unangenehmheit	0,061	0,122	0,617
Interaktion Polymorphismus*Stimulus*Tag				
aps	Intensität	-0,012	0,009	0,184
lps	Intensität	-0,003	0,014	0,816
aps	Unangenehmheit	0,0	0,010	0,982
lps	Unangenehmheit	-0,009	0,013	0,461

Tab. 5 GEE -Ergebnisse für die aps/lps-Haplotypen

## MET/VAL-Polymorphismus n=30 (MET n=15; VAL n=15)

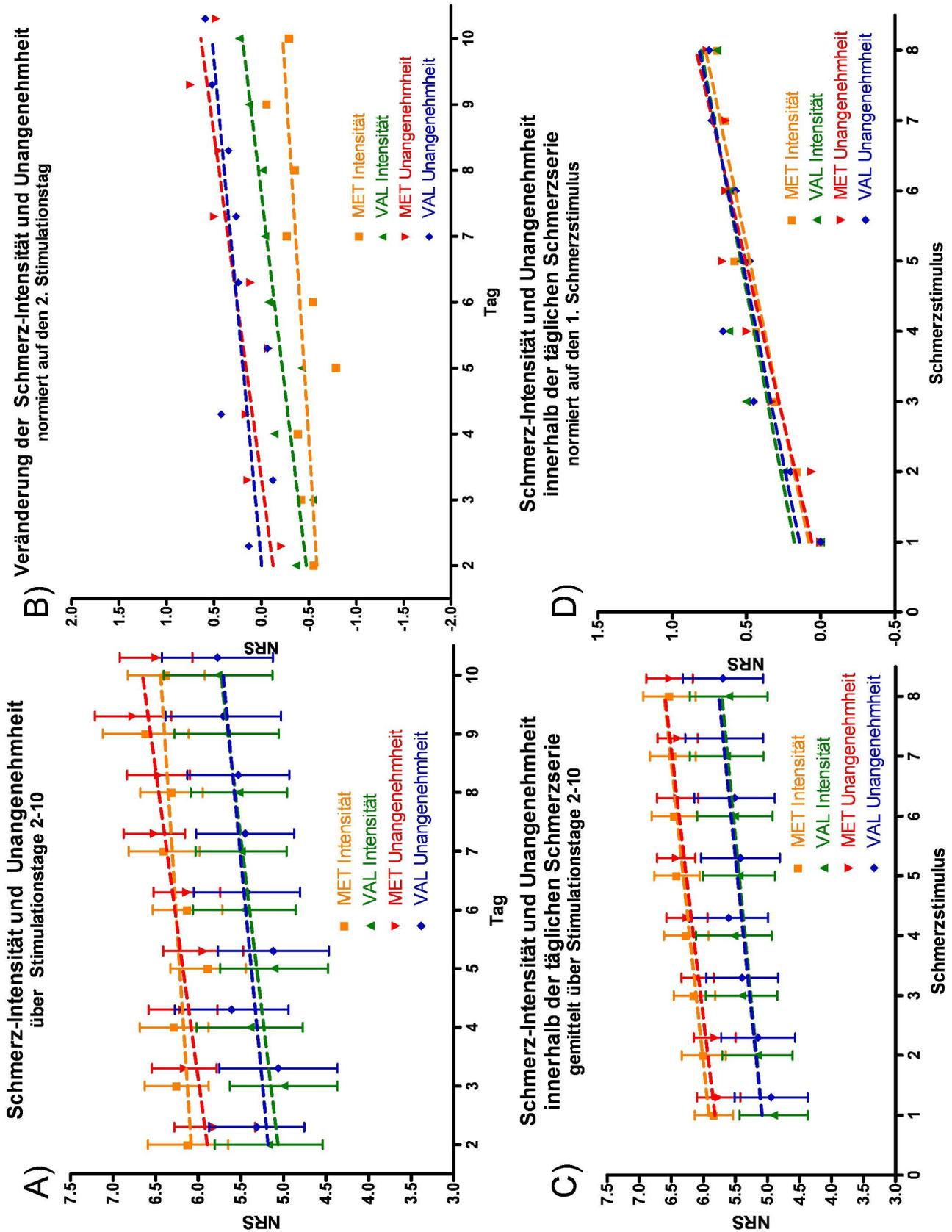


Abb. 7 Durchschnittliche Schmerz-Ratings der Tage 2-10 für den MET/VAL Polymorphismus

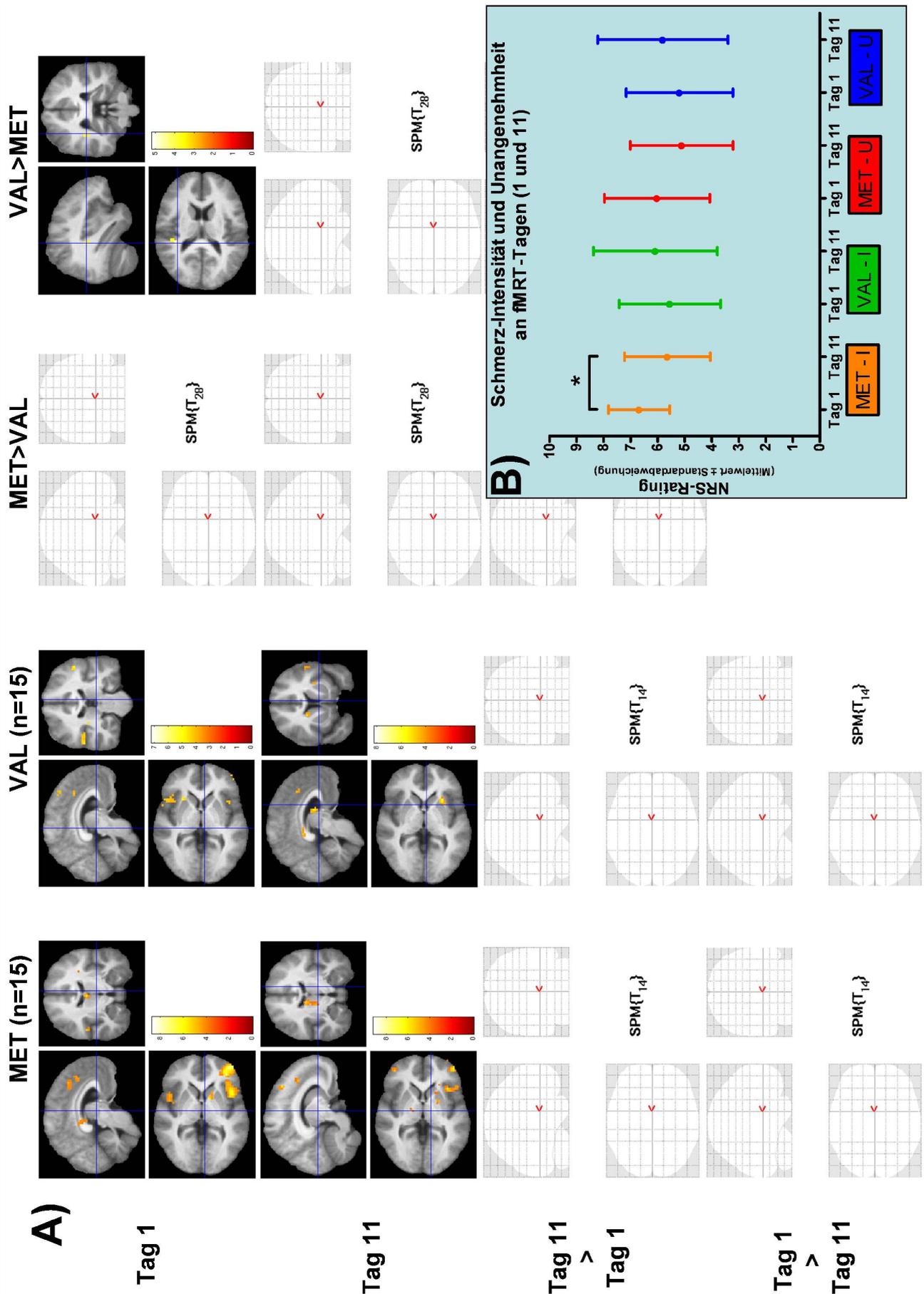


Abb. 8 Bildgebung und durchschnittliche Schmerz-Ratings an Stimulationstagen 1 und 11 für den MET/VAL-Polymorphismus

aps- / lps-Haplotypen  
n=19 (aps n=12; lps n=7)

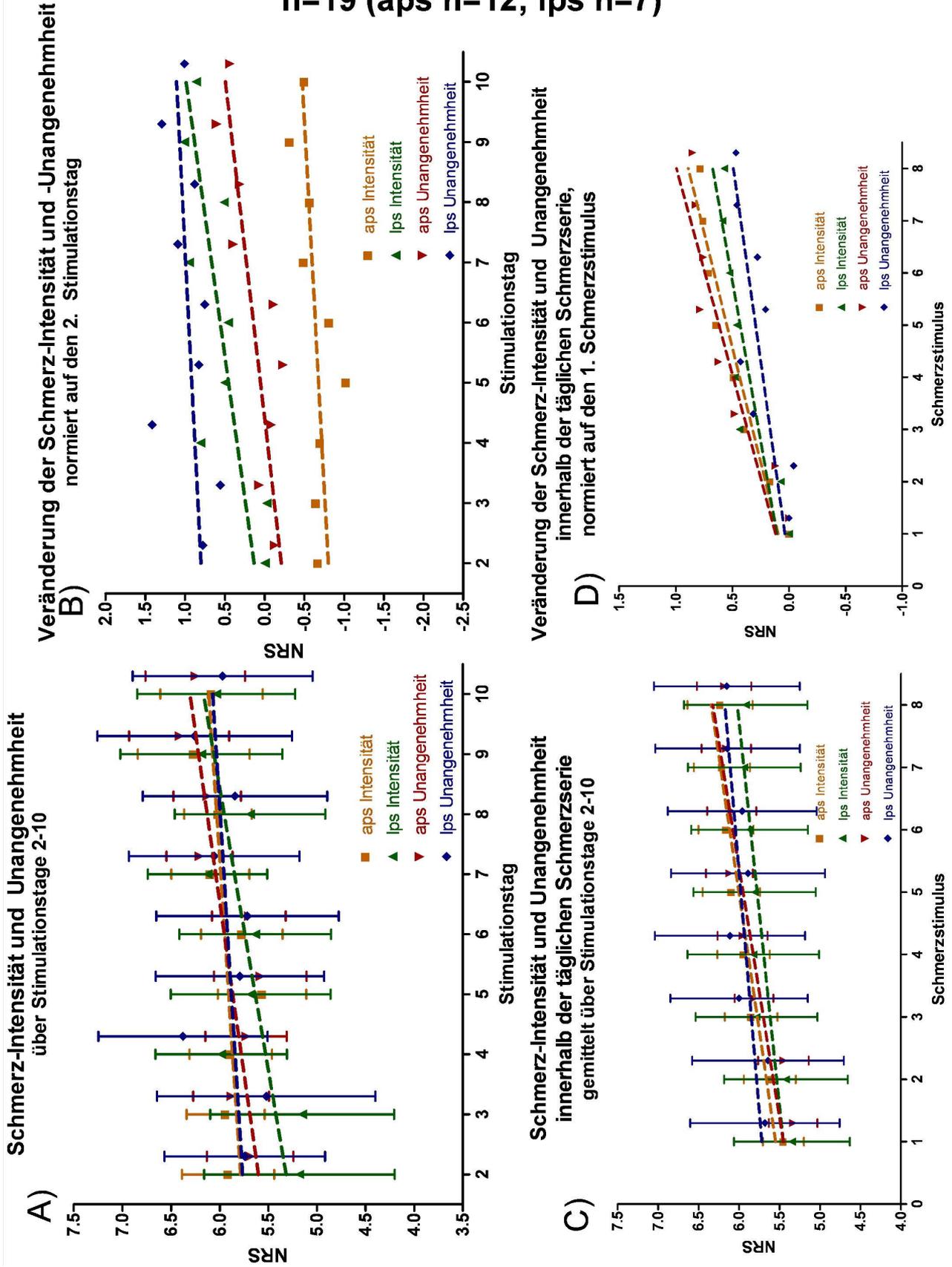


Abb. 9 Durchschnittliche Schmerz-Ratings der Tage 2-10 für die COMT-Haplotypen lps und aps

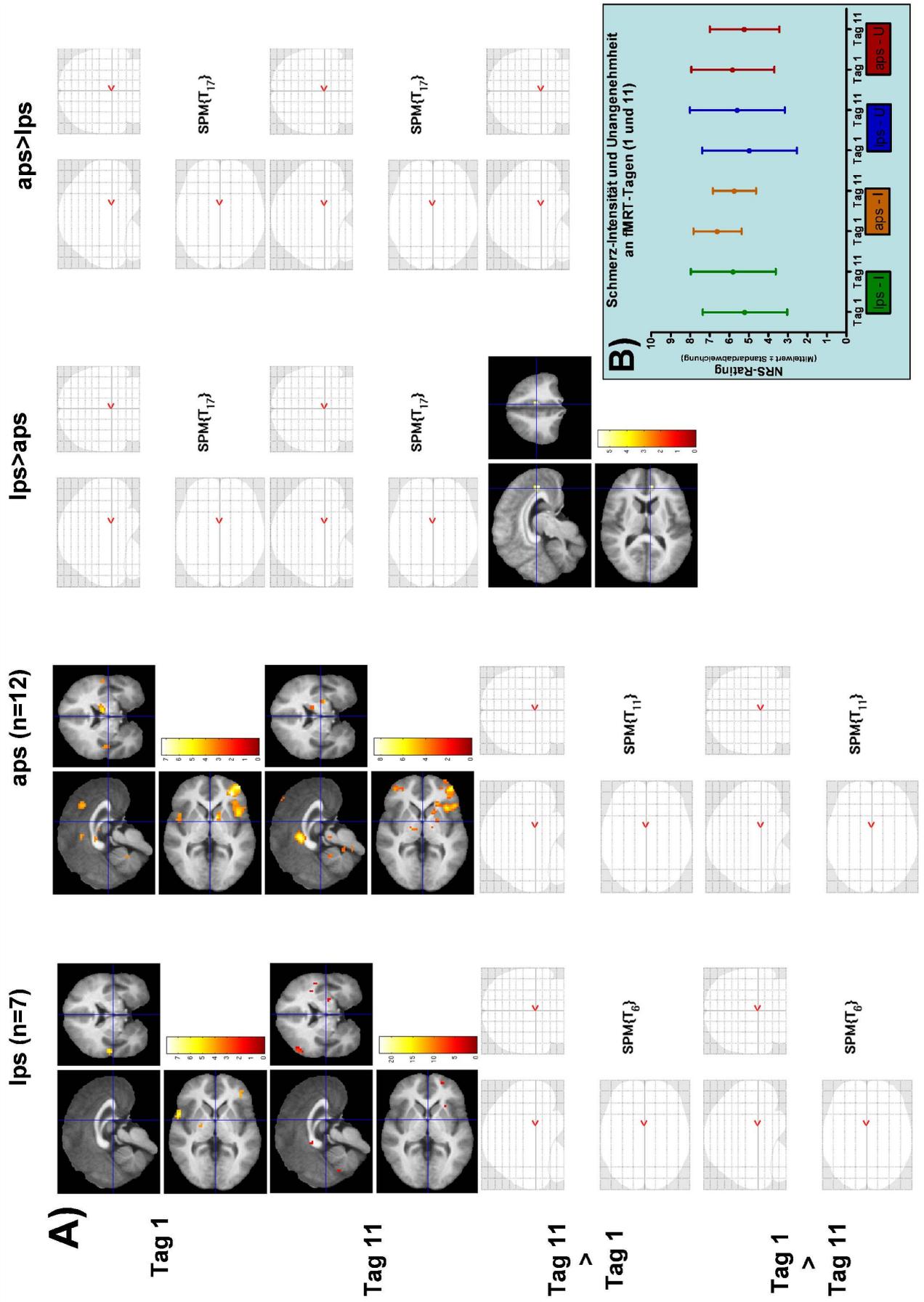


Abb. 10 Bildgebung und durchschnittliche Schmerz-Ratings an Stimulationstagen 1 und 11 für die COMT-Haplotypen lps und aps

### 3.3 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

Die Schmerzstimulation an Tag 1 und 11 führte bei MET und VAL-Gruppe zu Aktivierungen von Hirnregionen, die zur Schmerzmatrix gezählt werden.

In der MET-Gruppe zeigten sich am Tag 1 signifikante Aktivierungen des linken Thalamus, des linken Gyrus postcentralis, der linken Insula, des rechten lateralen präfrontalen Cortex und drei Regionen des Gyrus cinguli: rechter anteriorer cingulärer Cortex (ACC), linkes mittleres Cingulum und linker posteriorer cingulärer Cortex (PCC) ( $p < 0.001$ , **Tab. 6** und **Abb. 8 A**). Für die VAL-Gruppe zeigten sich Schmerzaktivierungen am Tag 1 im Bereich des rechten und linken Gyrus postcentralis (S1), des linken sekundären sensorischen Cortex (S2), der linken posterioren und beider anterioren Insulae, des rechten und linken präfrontalen Cortex (PFC), wie auch des rechten mittleren Cingulum ( $p < 0.001$ , **Tab. 7** und **Abb. 8 A**). Daneben waren bei beiden Gruppen verschiedene Regionen des Parietal- und Temporallappens, der Basalganglien und des Kleinhirns aktiviert.

Am Tag 11 waren bei der MET-Gruppe die rechte Insula, der rechte und linke präfrontale Cortex, der linke mittlere cinguläre Cortex und rechte ACC aktiviert (**Tab. 6** und **Abb. 8 A**), während die VAL-Gruppe Aktivierungen im rechten und linken Gyrus postcentralis, im rechten Gyrus praecentralis, im rechten PFC, im rechten und linken mittleren cingulären Cortex und im PCC zeigte (**Tab. 7** und **Abb. 8 A**). Auch am Tag 11 waren bei beiden Gruppen Anteile des Parietallappens, der Basalganglien und des Kleinhirns aktiviert.

Der Vergleich zwischen den beiden Messtagen erbrachte innerhalb der beiden Gruppen keine Strukturen, die an einem Messtag signifikant stärker als am jeweils anderen aktiviert gewesen wären (**Tab. 6**, **Tab. 7** und **Abb. 8 A**).

Vermehrte Aktivierung in der VAL-Gruppe im Vergleich zur MET-Gruppe waren am Messtag 1 in der linken posterioren Insel zu verzeichnen, während in der MET-Gruppe an keinem der beiden Tage eine Struktur signifikant stärker als in der VAL-Gruppe aktiviert war (**Tab. 8** und **Abb. 8 A**).

In einer weiteren Analyse wurden Strukturen gesucht, die bei einer Gruppe ausgeprägter als bei der anderen signifikante Aktivitätsunterschiede zwischen den beiden Messtagen aufwiesen (z. B. MET > VAL Tag1 > Tag11). Für den MET/VAL-Polymorphismus ergab sich allerdings kein statistisch relevantes Resultat.

Region	r/l	MET Tag 1		MET Tag 11		MET Tag 11 > Tag 1		MET Tag 1 > Tag 11	
		x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value
Superior frontal Gyrus	r	09 30 57	5.44	33 24 54	6.42				
	l	-09 27 57	5.94	-09 30 51	5.45				
Middle Frontal Gyrus (BA8)	r	39 21 45	7.89	30 15 36	4.14				
	l	-48 18 45	5.05	-42 15 45	5.02				
Mid Orbitofrontal Gyrus	r	42 51 -6	8.71						
Lat Prefrontal Gyrus	r	39 45 06	6.37	45 51 0	6.57				
	l			-36 51 06	5.67				
Supp. Mot. Area	r			12 24 54	5.77				
	l			-12 15 60	4.21				
Postcentral Gyrus	l	-63 -24 24	6.76						
Inferior Parietal Lobule (BA 40)	r	51 -57 54	6.25	54 -42 51	6.23				
	l	-48 -54 51	7.14	-45 -51 36	7.07				
Mid Temporal Gyrus	r	54 -30 -12	4.39						
Thalamus	l	-03 -12 15	5.67						
Insula	r			36 21 0	5.87				
	l	-48 03 03	4.76						
Posterior Cingular Cortex	l	-15 -42 30	4.98						
Mid Cingulum	l	-03 -21 42	4.86	-03 -24 33	9.18				
ACC	r	03 39 30	4.25	12 33 30	4.82				
Brain Stem	r	-3 -33 -42	4.05						
Caudatum	r	15 15 09	8.17	18 06 12	4.83				
	l	-15 12 15	4.42						
Putamen	r			24 03 -03	8.33				
Cerebellum	r	18 -75 -30	6.94	06 -57 -27	4.06				
	l	-27 -75 -27	6.45	-33 -72 -48	5.87				

Für Tag 11 > Tag 1 und Tag 1 > Tag 11 keine signifikanten Aktivierungsunterschiede

Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region mit Koordinaten gemäß dem MNI-System. Signifikanzgrenze  $p < 0,001$  unkorrigiert für multiple Vergleiche. Minimale Clustergröße sind 10 aktivierte Voxel (1 Voxel=3x3x3mm).

**Tab. 6 Aktivierungen Tag 1 und Tag 11 MET-Gruppe**

Region	r/l	VAL Tag 1		VAL Tag 11		VAL Tag11>Tag1		VAL Tag1>Tag11	
		x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value
Superior frontal Gyrus	r	09 30 57	4.13						
Middle Frontal Gyrus (BA 9)	r	45 24 42	7.21						
	l	-45 12 51	5.58						
Inferior Frontal Gyrus	r	57 18 24	5.17	33 27 24	7.48				
	l	-54 15 21	4.87						
Medial Frontal Gyrus	l	-06 39 39	4.94						
Supp. motor. Area		0 15 57	4.49						
Precentral Gyrus	r			51 03 18	8.18				
Postcentral Gyrus (S1)	r	54 -27 36	4.99	57 -36 54	5.93				
	l	-60 -24 18	4.67	-54 -39 54	5.04				
Inferior Parietal Lobule (BA 40)	r	57 -42 48	5.73	36 -39 27	6.04				
	l	-42 -54 45	6.35						
Superior Temporal Gyrus (BA 22)	l	-66 -48 9	4.84						
S2	l	-51 -27 21	4.49						
Anterior Insula	r	42 15 -03	4.21						
	l	-24 18 -03	5.59						
Posterior Insula	l	-30 -21 9	5.26						
Mid Cingulum	r	06 27 33	4.12	09 -21 33	4.87				
	l			-06 -09 30	4.73				
Posterior Cingular Cortex				0 -24 24	4.43				
Putamen	r			27 15 -3	5.77				
Cerebellum	r	27 -75 -39	5.44						
	l			-12 -78 30	6.68				

Für Tag 11>Tag 1 und Tag 1 > Tag 11 keine signifikanten Aktivierungsunterschiede

Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region mit Koordinaten gemäß dem MNI-System. Signifikanzgrenze  $p < 0,001$  unkorrigiert für multiple Vergleiche. Minimale Clustergröße sind 10 aktivierte Voxel (1 Voxel=3x3x3mm).

**Tab. 7 Aktivierungen Tag 1 und Tag 11 VAL-Gruppe**

Region	r/l	VAL>MET Tag 1		VAL >MET Tag 11		VAL>MET Tag11>Tag1		VAL>MET Tag 1>Tag11	
		x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value
Posterior Insula	l	-36 -36 15	5.16						
Für Tag 11 > Tag 1 und Tag 1 > Tag 11 keine signifikanten Aktivierungsunterschiede Für VAL > MET am Tag 11 keine signifikanten Aktivierungsunterschiede Für MET > VAL keine signifikanten Aktivierungsunterschiede									
Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region mit Koordinaten gemäß dem MNI-System. Signifikanzgrenze $p < 0,001$ unkorrigiert für multiple Vergleiche. Minimale Clustergröße sind 10 aktivierte Voxel (1 Voxel=3x3x3mm).									

**Tab. 8 Aktivierungen VAL>MET und MET>VAL**

Die Stimulationen an den fMRT-Messtagen führten bei den Probanden in den nach den COMT-Haplotypen eingeteilten Gruppen aps und Ips zu Aktivierungen der Schmerzmatrix. An Tag 1 waren in der aps-Gruppe der rechte und linke Thalamus, der linke sekundäre sensorische Cortex, die rechte Insula, der rechte und linke PFC und der linke PCC aktiviert (**Tab. 9** und **Abb. 10 A**), in der Ips-Gruppe Anteile der rechten Insula, rechter und linker PFC, der linke PCC und der Gyrus praecentralis (**Tab. 10** und **Abb. 10 A**). Aktivierte Zentren lagen an Tag 11 bei der aps-Gruppe in beiden Thalamushälften, rechter Insula, rechtem und linkem PFC, rechtem ACC und linkem mittleren Cingulärer Cortex (**Tab. 9** und **Abb. 10 A**), bei der Ips-Gruppe in beiden sekundär sensorischen Kortizes, der rechten Insula, rechtem und linkem PFC, dem rechten ACC, dem rechten und linken mittleren Cingulum, sowie dem rechten und linken Gyrus praecentralis (**Tab. 10** und **Abb. 10 A**). An beiden Tagen waren außerdem bei beiden Gruppen Bereiche des Temporal- und Parietallappens, sowie der Basalganglien und des Kleinhirns aktiviert.

Beim Vergleich zwischen den beiden fMRT-Messtagen innerhalb der beiden Gruppen konnten keine signifikant stärker aktivierten Areale gefunden werden (**Tab. 9**, **Tab. 10** und **Abb. 10 A**). Die Analyse von Regionen, in denen die Aktivität von Tag 1 zu Tag 11 zugenommen hatte, ergab, dass dies für den rechten ACC und Hippocampus bei der Ips-Gruppe stärker als bei der aps-Gruppe der Fall war (**Tab. 11** bzw. **Tab. 12** und **Abb. 10 A**).

Region	r/l	aps Tag 1		aps Tag 11		aps Tag 11 > Tag 1		aps Tag 1 > Tag 11	
		x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value
Superior frontal Gyrus	l	-09 27 57	5.61						
	r	09 30 57	4.60						
Mid Frontal Gyrus (BA 8)	r	39 24 45	6.38	33 24 51	5.92				
	l	-33 15 60	4.52	-36 48 09	5.08				
Inferior Frontal Gyrus	r			42 48 03	7.02				
Superior Orbitofrontal Gyrus	r			24 45 -12	4.92				
Mid Orbitofrontal Gyrus	r	42 51 -06	7.31						
Inferior Parietal Lobule	r	51 -57 54	5.82	54 -42 54	5.80				
	l	-48 -54 51	5.86	-48 -54 42	6.14				
Mid Temporal Gyrus	r			60 -30 -9	6.04				
Thalamus	r	09 00 09	4.99	15 -21 15	4.55				
	l	-03 -12 15	4.66	-12 -24 18	8.49				
S2	l	-63 -21 24	5.99						
Insula	r	42 12 -3	5.06	36 21 03	6.90				
Posterior Cingular Cortex	l	-18 -45 30	6.06						
Mid Cingulum	l			-03 -24 33	8.55				
ACC	r			15 27 27	5.62				
Caudatum	r	15 18 91	6.76	15 15 15	6.39				
Putamen	r			24 03 -06	7.48				
Cerebellum	r	18 -75 -30	5.99	27 -72 -36	6.89				
	l	-27 -75 -27	5.84	-24 -60 -30	7.09				
Für Tag 11 > Tag 1 und Tag 1 > Tag 11 keine signifikanten Aktivierungsunterschiede									
Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region mit Koordinaten gemäß dem MNI-System. Signifikanzgrenze $p < 0,001$ unkorrigiert für multiple Vergleiche. Minimale Clustergröße sind 10 aktivierte Voxel (1 Voxel=3x3x3mm).									

**Tab. 9 Aktivierungen Tag 1 und 11 aps-Gruppe**

Region	r/l	lps Tag 1		lps Tag 11		lps Tag 11 > Tag1		lps Tag 1 > Tag11	
		x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value
Superior Frontal Gyrus	r	36 42 36	7.90	21 60 0	7.37				
Mid Frontal Gyrus (BA 9)	r	45 24 42	6.81	45 30 21	8.98				
	l	-39 12 36	5.44	-45 42 18	8.69				
Inferior Frontal Gyrus	r			39 24 30	5.81				
	l			-57 12 27	8.15				
Precentral Gyrus	l	-33 -12 60	5.91	-54 3 45	8.46				
	r			42 6 48	6.53				
Inferior Parietal Lobule (BA 40)	r	-60 -30 30	7.87	-30 -42 45	11.35				
	l			48 -54 48	9.17				
Superior Temporal Gyrus	l	-57 3 6	6.91						
S2	r			54 -18 24	6.54				
	l			-63 -24 21	6.61				
Posterior Cingular Cortex	l	-6 -33 27	9.07						
Mid Cingulum	r			15 6 39	6.74				
	l			06 30 33	6.39				
ACC	r			09 30 24	5.27				
Anterior/Mid Insula	r	39 30 6	5.86	-45 3 -6	6.59				
Caudatum	r			12 18 3	5.90				
Cerebellum	r	21 -75 -24	7.13						
	l	-30 -60 -36	6.05	-21 -66 -42	22.86				
Für Tag 11 > Tag 1 und Tag 1 > Tag 11 keine signifikanten Aktivierungsunterschiede									
Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region mit Koordinaten gemäß dem MNI-System. Signifikanzgrenze $p < 0,001$ unkorrigiert für multiple Vergleiche. Minimale Clustergröße sind 10 aktivierte Voxel (1 Voxel=3x3x3mm).									

**Tab. 10 Aktivierungen Tag 1 und 11 lps-Gruppe**

Region	r/l	aps>lps Tag 1		aps>lps Tag 11		aps>lps Tag 11 > Tag 1		aps>lps Tag 1 > Tag 11	
		x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value
ACC	r							6 39 12	5.68
Hippocampus	r							30 -24 -06	4.21
Für Tag 1, Tag 11 und Tag11 > Tag 1 keine signifikanten Aktivierungsunterschiede									
Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region mit Koordinaten gemäß dem MNI-System. Signifikanzgrenze $p < 0,001$ unkorrigiert für multiple Vergleiche. Minimale Clustergröße sind 10 aktivierte Voxel (1 Voxel=3x3x3mm).									

**Tab. 11 Aktivierungen aps>lps**

Region	r/l	lps>aps Tag 1		lps>aps Tag 11		lps>aps Tag 11 > Tag 1		lps>aps Tag 1 > Tag 11	
		x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value	x/y/z	T-Value
ACC	r					6 39 12	5.68		
Hippocampus	r					30 -24 -6	4.21		
Für Tag 1, Tag 11 und Tag 1 > Tag 11 keine signifikanten Aktivierungsunterschiede									
Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region mit Koordinaten gemäß dem MNI-System. Signifikanzgrenze $p < 0,001$ unkorrigiert für multiple Vergleiche. Minimale Clustergröße sind 10 aktivierte Voxel (1 Voxel=3x3x3mm).									

**Tab. 12 Aktivierungen lps>aps**

## 4. Diskussion

Der Effekt repetitiver Schmerzstimulation auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerzen, kann bezüglich des Stimulationszeitraums in zwei Komponenten zerlegt werden. Auf der einen Seite kann der Effekt der Stimulationen über einen Zeitraum von mehreren Tagen (*long-term*) gemessen werden: Es kann die Schmerzempfindung der Probanden durch die *Numerische Rating Skala* (NRS) erfasst werden, außerdem ist durch funktionelle Kernspintomographie die Darstellung von Unterschieden in der Schmerzaktivierung in Strukturen des ZNS zwischen verschiedenen Stimulationstagen möglich (Valet et al. 2006; Bingel et al. 2007). Auf der anderen Seite steht die Untersuchung der psychophysikalischen Effekte über den relativ kurzen Zeitraum einer Stimulationsserie (*short-term*): Sie kann, wie auch in dieser Studie am Tag 2 bis 10 geschehen, relativ engmaschig durch NRS-Ratings der Probanden bei jedem einzelnen Schmerzreiz erfolgen (Diatchenko et al. 2006).

Im weiteren Verlauf der Diskussion wird näher auf die nachträgliche Unterteilung des COMT Polymorphismus in Haplotypen eingegangen und in Zusammenschau mit den vorliegenden Studienergebnissen erläutert.

### Psychophysikalische Variablen – long term

Der *long-term*-Vergleich zwischen Studientag 1 und 11 erbrachte für die psychophysikalischen Werte kein einheitliches Ergebnis: Die VAL-Gruppe zeigte am Tag 11 leicht - aber nicht signifikant - höhere Schmerzwerte für Intensität und Unangenehmheit im Vergleich zu Tag 1, während die MET-Gruppe am Tag 11 niedrigere Schmerzwerte angab, wobei der Unterschied nur für die Intensität signifikant war (**Abb. 8 B**). Die VAL-Gruppe zeigte am Tag 11 eine im Vergleich mit Tag 1 um 1°C niedrigere Schmerzschwelle (**Tab. 3**). Bei der Analyse der Ratings der Tage 2-10 zeigte sich in der linearen Regressionskurve graphisch zwar ein leichter Anstieg der Schmerzwerte für beide Gruppen (**Abb. 7 A und B**), die GEE-Analyse erbrachte jedoch keinen signifikanten Anstieg im Verlauf der Tage bzw. einen Gruppenunterschied (**Tab. 4**).

Aufgrund der Ergebnisse von Zubieta et al. (Zubieta et al. 2003) und einer früheren Bildgebungsstudie ohne genetische Unterscheidung (Valet et al. 2006) wurde in der vorliegenden Studie die Hypothese geäußert, dass die MET-Gruppe eher auf Schmerzreize sensitivieren würde als die VAL-Gruppe. Diese Hypothese konnte durch die

vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Der Effekt kontinuierlicher oder repetitiver Schmerzstimulation war bisher bis auf einige ältere Studien, die Kältereize einsetzten, wenig untersucht (LeBlanc et al. 1966; Strempele 1976; Strempele 1978). Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit einem ähnlichen Design und ebenfalls ohne genetische Unterscheidung kam zu dem Ergebnis, dass Ratings von Probanden nach 8 Tagen Schmerzstimulation signifikant niedriger lagen als am Tag 1 (VAS-Mittelwert Tag 1: 80; VAS-Mittelwert Tag 8: 62;  $p < 0,05$ ) (Bingel et al. 2007). Außerdem fand sich in einer linearen Regressionsanalyse ein signifikantes Absinken der Schmerzratings über die Stimulationstage. Beides wurde von den Autoren als Zeichen einer Habituation gedeutet (Bingel et al. 2007). Der Ansatz von Bingel et al. stützt sich auf den bei praktisch allen Sinnesmodalitäten beobachteten unspezifischen physiologischen Prozess der Habituation: Wiederholte Stimuli haben immer kleiner werdende Antworten zur Folge (Glaser et al. 1953). Schmerzhaft Reize hätten im ersten Moment die Funktion, den Körper auf schädigende Vorgänge hinzuweisen. Durch Habituation auf zentraler Ebene solle der Organismus allerdings Reize, die für seine momentane Situation zwar unangenehm aber nicht bedrohlich erscheinen, ignorieren, um sich auf andere Aufgaben konzentrieren zu können (Bingel et al. 2007).

Valet et al. gehen hingegen davon aus, dass repetitive Schmerzstimulation ein Modell der Sensitivierung und damit die Vorstufe für die Entwicklung chronischer Schmerzen sein könnte. Die ständige Wiederholung noxischer Reize solle zu einer Sensitivierung und damit zur Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses führen (Valet et al. 2006), so wie dies auch klinisch beobachtet werden kann (Markenson 1996; Jensen et al. 2001; Zimmermann 2004).

Unsere Studie konnte weder die einen noch die anderen Ergebnisse und Konzepte bestätigen. Ursachen dafür könnten in den unterschiedlichen Stimulationsparametern (Valet et al.: täglich 8 Stimuli à 40s; Bingel et al.: täglich 10 Blöcke mit je 6 Stimuli à 6s; Eigene Studie: täglich 8 Stimuli à 40s) oder auch der Gruppenzusammensetzung (Valet et al.: 4 Frauen und 10 Männer zwischen 27 und 62 (im Mittel: 43,3) Jahren; Bingel et al.: 20 Männer v. a. Studenten zwischen 21 und 33 ( $24 \pm 5$ ) Jahren; Eigene Studie: 30 Männer Alter zwischen 30 und 65 Jahren ( $42,7 \pm 9,5$ ) Jahren) zu finden sein.

Bei genauer Betrachtung der Ergebnisse von Bingel et al. fanden sich in einer single-subject-Analyse der Probanden auch mehrere Personen ohne Habituation bzw. sogar mit Sensitivierung. Die Autoren spekulieren deshalb, ob Habituation zwar einen gewissen Schutzmechanismus des Körpers darstellt, es bei Menschen mit dysfunktionalen Habituationsmechanismen bisher ungeklärter Ursache, längerfristig doch zu einer

Sensitivierung, also Schmerzchronifizierung kommen kann.

Ein anderer Aspekt betrifft die sehr große Streubreite der Schmerzratings, wie sie in **Abb. 11**, **Abb. 12**, **Abb. 13** und **Abb. 14** des Anhangs zu sehen ist. Möglicherweise werden die Effekte durch die sehr unterschiedliche interindividuelle Schmerz Wahrnehmung hinsichtlich Sensitivierung oder Habituation verwischt.

### **Funktionelle Bildgebung – long term**

Die Verabreichung von Hitzschmerzen führte in beiden Gruppen zu Aktivierungen von Regionen der Schmerzmatrix (**Tab. 6**, **Tab. 7** und **Abb. 8 A**) wie beispielsweise des Thalamus, der Insula, des PFC und des Cingulären Cortex sowohl an Tag 1 als auch an Tag 11. Allerdings zeigten sich keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Tagen und zwischen beiden Gruppen.

Damit ergeben sich völlig andere Ergebnisse als in den beiden vorangegangenen Studien ohne genetische Unterscheidung (Valet et al. 2006, Bingel et al. 2007). In der Studie Valet et al. war am letzten Tag der Studie eine verstärkte Aktivität in Amygdala, Hippocampus und rostralem ACC gefunden worden (Valet et al. 2006). In der Studie Bingel et al. waren dagegen schwächere Aktivierungen in Thalamus, Insula, SII und Putamen und eine stärkere Aktivierung im rostralen ACC gefunden worden (Bingel et al. 2007). Besonders die verstärkte Aktivierung des ACC spielte in beiden Studien eine wichtige Rolle, allerdings bei einerseits höheren (Valet et al. 2006) und andererseits niedrigeren (Bingel et al. 2007) Schmerzwerten, was durch Sensitivierungs- bzw. Habituationsmechanismen erklärt wurde.

Bingel et al. vermuten im ACC ein Zentrum für die endogene Schmerzkontrolle und berufen sich dabei auf vorangegangene Studien, die eine Rolle des ACC bei Schmerzmodulation durch Aufmerksamkeit (Rainville et al. 1997; Bantick et al. 2002; Valet et al. 2004), Antizipation von Schmerz (Ploghaus et al. 1999; Porro et al. 2003), Hypnose (Faymonville et al. 2000), Placebo-Analgesie (Zubieta et al. 2005; Bingel et al. 2006; Kong et al. 2006) oder Hirnstimulation zur Schmerzbekämpfung (Davis et al. 2000; Willloch et al. 2003) sahen.

Valet et al. diskutieren drei Varianten der Rolle des ACC in der Schmerzverarbeitung:

1. Auf Grundlage früherer Schmerzstudien (Tölle et al. 1999; Peyron et al. 2000) wurde die vermehrte ACC-Aktivierung mit der Prozessierung affektiver Komponenten von Schmerz in Verbindung gebracht.
2. Ausgehend vom Wissen um neuroanatomische Verbindungen zwischen ACC und der Hippocampus-Amygdala-Formation (Insausti et al. 1987) könnte der ACC eine Rolle beim

Abruf emotionaler Inhalte spielen, die wiederum als Verstärker bei der emotionalen Prozessierung von Schmerzen dienen.

3. In Bezug auf vorangegangene Arbeiten, die vermehrte ACC-Aktivität mit der kognitiven Modulation von Schmerz in Verbindung brachten (Petrovic et al. 2000; Bantick et al. 2002; Petrovic et al. 2002; Valet et al. 2004), diskutieren die Autoren bei Betrachtung ihrer eigenen Ergebnisse mögliche Mechanismen, die zur Schmerzsensitivierung bei den Probanden führten, nämlich eine Insuffizienz des ACC im Verbund mit dem schmerzinhibitorischen System des periaquäduktalen Graus (PAG) oder ein dazu antagonistisches und damit schmerzsensitivierendes Hippocampus-Amygdala-System.

Die Ursache dafür, dass sich in der vorliegenden Studie mit einer Ausnahme für keine der Untergruppen eine signifikant erhöhte ACC-Aktivierung am Ende der Stimulationen im Vergleich mit Tag 1 ergab, kann im Einklang mit den größtenteils ebenfalls nicht signifikant veränderten Schmerz-Ratings zu sehen sein. Die Ausnahme betrifft den Vergleich Ips>aps (**Abb. 10 A** und **Tab. 12**) bei der eine erhöhte ACC-Aktivierung festgestellt wurde und auf die später eingegangen werden soll. Tendenzen von Aktivierungszu- oder -abnahmen bzw. Veränderungen der psychophysikalischen Werte zeigen sich wahrscheinlich in kleinen relativ homogenen Gruppen. In der verglichen mit den vorangegangenen Studien relativ großen Gruppe könnten sich gegenläufige Effekte unter Umständen herausmitteln und so insgesamt zu gering ausgeprägt sein, um signifikante Langzeiteffekte der Schmerzmodulation zu erzielen.

### **Psychophysikalische Variablen – short-term**

Die *short-term* Analyse basiert auf der Auswertung der Schmerzratings, die unmittelbar nach jedem der acht schmerzhaften Hitzereize an den Studientagen 2-10 abgefragt wurden. Lineare Regressionsgeraden (**Abb. 7 C** und **D**) zeigen einen Anstieg der Ratingwerte im Verlauf der Stimulation. Die Auswertung mittels generalized estimation equations (GEE), ergab einen signifikanten Anstieg von Intensität und Unangenehmheit von Stimulus zu Stimulus (**Tab. 4**, und **Abb. 11** bzw. **Abb. 12** des Anhangs). Diatchenko et al. beobachteten ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Ratings ihrer Probanden während der Stimulation mit schmerzhaften Hitzereizen (Diatchenko et al. 2006), allerdings unter Verwendung anderer Parameter: Relativ kurze Reize (1,5 s) wurden in rascher Folge (1,5 s Pause zwischen den Reizen) verabreicht. Eine ältere Studie, in welcher Schmerztoleranzzeiten von Probanden, die in kurzer Folge ihre Hand in Eiswasser tauchten, gemessen wurden, kam zu dem Ergebnis, dass es bei

Kurzzeitwiederholungen zu Habituation kommen sollte (Strempel 1978). Für Hitzeschmerzreize kann aber auf Grund der aktuellen Studien gefolgert werden, dass Wiederholungen im Bereich von Sekunden bis Minuten psychophysikalisch Sensitivierung bewirken.

### **Gibt es einen Einfluss des MET/VAL-Polymorphismus auf die Schmerzempfindung?**

Der Polymorphismus der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) am Codon 158 wurde von Zubieta et al. für die unterschiedliche Ausprägung von  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren und damit für eine verstärkte Schmerzwahrnehmung bei Met/Met-Homozygoten im Vergleich mit Val/Val-Homozygoten verantwortlich gemacht (n=29) (Zubieta et al. 2003). Diatchenko et al. untersuchten u. a. die Effekte dieses genetischen Unterschieds auf die Wahrnehmung von repetitiven Hitzeschmerzreizen und fanden, dass Met/Met-Homozygote bei gleicher Reiztemperatur signifikant höhere Schmerzratings abgaben und die Kurven der mittleren VAS-Ratings steiler anstiegen als dies bei Val/Val-Homozygoten der Fall war (n=202) (Diatchenko et al. 2006). Unterstützt wird die These von einem Einfluss dieses Polymorphismus der COMT auf die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung auch durch zwei klinische Studien zu einem Patientenkollektiv (n=207), die zeigten, dass Met/Met-Homozygote bei Tumorschmerzen niedrigere Morphin-Dosen benötigen als Val/Val-Homozygote, was auf die unterschiedliche Opioid-Rezeptoren-Ausprägung und damit Morphin-Effizienz zurückgeführt wurde (Rakvag et al. 2005; Reyes-Gibby et al. 2007)

In unserer Studie konnte allerdings auf psychophysikalischer Ebene kein Nachweis für eine starke Rolle des Polymorphismus erbracht werden: Beim Vergleich der Schmerz-Ratings an den Studientagen 1 und 11 war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (**Abb. 8 B**). Die Analyse der Daten der Schmerzstimulation an den Tagen 2-10 mittels GEE konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen MET- und VAL-Gruppe ermitteln (**Abb. 7 A und B und Tab. 4**). Auch der Vergleich der short-term-Effekte in den täglichen Stimulationssitzungen erbrachte nur eine leichte statistisch nicht signifikante Differenz (**Abb. 7 C und D, Tab. 4 und Abb. 11 bzw. Abb. 12** des Anhangs).

Auch andere Studien konnten keinen Unterschied bei experimenteller Schmerzreizung bzw. klinischen Schmerzzuständen nachweisen, der auf den VAL<sup>158</sup>MET-Polymorphismus der COMT zurückzuführen ist. Kim et al. konnten mit einer großen Probandenanzahl (n=500) die Ergebnisse von Zubieta et al. auf psychophysikalischer Ebene nicht reproduzieren und vermuteten, dass dies unter Umständen auf die unterschiedlich Methode zur Schmerzstimulation zurückzuführen sei (Kim et al. 2004; Kim et al. 2006b). Ähnlich wie in der vorliegenden Studie wurden schmerzhafte Hitzereize verwendet, die für

einen relativ kurzen Zeitraum auf den Probanden einwirkten, während Zubieta Injektionen von hypertoner Kochsalzlösung als relativ lang anhaltenden Schmerzstimulus verwendete. Auch Diatchenko et al. vermuten, dass die Methode der Schmerzstimulation eine entscheidende Rolle dafür spielt, ob genetische Unterschiede eine Rolle für die Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung spielen. (Diatchenko et al. 2006)

Diverse Studien, die klinische Schmerzzustände untersuchten konnten keinen Zusammenhang von verstärkter Schmerzsensitivität mit dem VAL<sup>158</sup>MET-Polymorphismus der COMT feststellen. Eine Fall-Kontrollstudie unter spanischen Patienten mit neuropathischen Schmerzen (n=283) wie auch eine norwegische Studie zu muskuloskelettalen Beschwerden (n=3017) bzw. Migräne (n=2451) erbrachte keine Hinweise auf eine verstärkte Schmerzausprägung in Abhängigkeit vom COMT-Genotyp (Armero et al. 2005; Hagen et al. 2006b; Hagen et al. 2006a). Kim et al. untersuchten Patienten (n=112), die sich einer standardisierten dentalchirurgischen Behandlung unterzogen und fanden bei Evaluierung des post-OP-Schmerzes kein Einfluss des VAL<sup>158</sup>MET-Polymorphismus auf die Schmerzsensitivität (Kim et al. 2006a).

Zusammenfassend scheint der COMT Polymorphismus am Codon 158 nur einen geringen Einfluss auf die Empfindung von Akutschmerzreizen auszuüben. Eine viel größere Rolle kommt dem Polymorphismus bei der Expression von Opioidrezeptoren und damit der veränderten Suszeptibilität und Wirksamkeit für exogen zugeführte Opioide. Eine COMT abhängige Schmerzsensitivierung konnte bisher nicht belegt werden.

### **Einfluss des COMT Polymorphismus auf Angst und Depression?**

Der Polymorphismus am Codon 158 der Catechol-O-Methyltransferase wurde in der psychiatrischen Literatur für Unterschiede in Verhaltensweisen und sogar Anfälligkeit für verschiedene Krankheitsbilder verantwortlich gemacht. So wurde u. a. die „Warriors vs. Worriers“-These formuliert: Val-Homozygote seien tendenziell Warriors (Krieger), die mit unlustbetonten Reizen, wie z. B. Schmerz besser umgehen könnten, während Met-Homozygote als Worriers (Sorgenvolle) Vorteile bei Gedächtnis und Aufmerksamkeit hätten und aversiven Stimuli eher mit Angst begegneten (Stein et al. 2006).

Die vorliegenden Daten konnten allerdings diese Hypothesen nicht bestätigen. Der klinische Screeningfragebogen für Angst und Depression (HADS) ergab keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen (**Tab. 2**), bei der schmerzbedingten Angst der FESV-Skala lag die VAL-Gruppe an beiden Messtagen sogar signifikant über der MET-Gruppe (**Abb. 6**).

Auch klinische und epidemiologische Studien sehen keinen Zusammenhang zwischen

COMT-Genotyp und unterschiedlicher Ausprägung von Angst und Depression: Bei der Untersuchung des Effekts von radikulären Schmerzen bei lumbalen Bandscheibenvorfällen auf den Affekt von Patienten konnte kein Einfluss des COMT-Polymorphismus nachgewiesen werden (Max et al. 2006). Eine groß angelegte epidemiologische Studie in der norwegischen Bevölkerung wies keine Assoziation von COMT-Polymorphismus und erhöhten Angst- bzw. Depressionswerten im HADS-Fragebogen nach (Baekken et al. 2008). Zusammenfassend führen die Ergebnisse der bisherigen Studien zur Schlussfolgerung, dass der COMT-Genotyp keinen Einfluss auf Angst und Depression ausübt und damit die generelle Einteilung in Warriors und Worriers hinfällig zu sein scheint.

### **Funktionelle Bildgebung in Abhängigkeit vom MET/VAL-Polymorphismus**

Beim Vergleich der VAL- gegen die MET-Gruppe war lediglich für Tag 1 der Schmerzstimulation eine signifikante Mehraktivierung in der posterioren Insula zugunsten der VAL-Gruppe ermittelt worden (**Abb. 8 A** und **Tab. 8**). Allerdings waren die Schmerzratings der VAL-Gruppe niedriger als die der MET-Gruppe (**Abb. 8 B**), was eine Interpretation der Ergebnisse erschwert bis unmöglich macht: In anderen Bildgebungsstudien wurden verstärkte Aktivierungen der Insula eher in Zusammenhang mit einer verstärkter Schmerzintensität gebracht (Peyron et al. 2000). Aufgrund der mangelnden Korrelation zwischen Schmerzempfindung und Aktivierung könnte es sich daher um einen Zufallsbefund handeln. Da ansonsten keine weiteren Unterschiede zwischen MET- und VAL-Gruppe ermittelt wurden, kann auch auf Grund der funktionellen Bildgebung die Hypothese einer unterschiedlichen Schmerzprozessierung, die durch den MET/VAL-Polymorphismus am Codon 158 der COMT bedingt ist, mit unserer Studie nicht aufrecht erhalten werden.

### **Rationale für weitere Gruppenbildung auf Haplotypenbasis (aps/lps)**

Die Probandenauswahl und Einteilung in zwei Vergleichsgruppen geschah vor Beginn der Studie unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Zubieta et al. und damit nur mit Focus auf den MET/VAL-Polymorphismus am Codon 158 der COMT (Zubieta et al. 2003). Während der Laufzeit der Studie veröffentlichten Diatchenko et al. eine Arbeit, in der weniger der einzelne Polymorphismus, als vielmehr Haplotypen, also statistisch überzufällig häufig vererbte Kombinationen von Polymorphismen der COMT in Zusammenhang mit unterschiedlicher Schmerzwahrnehmung gebracht wurden. Vier häufige SNPs (rs6269, rs4633; rs4818; rs4680 (val158met)) wurden in die COMT-

Haplotypen hps (High Pain Sensivity = hohe Schmerzempfindlichkeit), aps (Average Pain Sensivity = mittlere Schmerzempfindlichkeit) und lps (Low Pain Sensivity = geringe Schmerzempfindlichkeit) eingeteilt. Methodisch kamen Hitze, Druck und Ischämie für die Schmerzreizung zum Einsatz. Hinsichtlich der Schmerzsensitivität ergab sich für die Hitzeschmerzstimulation folgende Reihenfolge: hps/aps > aps/aps > hps/lps > aps/lps > lps/lps. Probanden mit hps/aps-Diplotyp zeigten auch bei Schmerzreizung mit Druck und Ischämie die höchste Schmerzsensitivität, der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (Diatchenko et al. 2006).

Um auch diesen Aspekt in die Studie einfließen zu lassen, wurden die bereits gemessenen 30 Probanden im Nachhinein auf ihren Haplotyp-Status hin untersucht und dementsprechend in Gruppen eingeteilt. Allerdings konnten nur 19 Probanden in zwei zahlenmäßig nicht gleichen Gruppen in die Auswertung mit einbezogen werden, da sich nur für den aps/aps- und lps/lps-Diplotyp eine für Statistik und Bilgebungsanalyse ausreichende Anzahl von 12 bzw. 7 Probanden ergab.

### **Gibt es einen Einfluss der aps/lps-Haplotypen auf die Schmerzempfindung?**

Bisher wurden die Ergebnisse von Diatchenko et al. nur in einer klinischen Studie (n=58) zu postoperativen Schmerzen an der Schulter bestätigt. Eine Patientengruppe mit starker Katastrophisierung von Schmerzen und aps/hps-Genotyp hatte eher hohe post-OP Schmerzen als eine lps-Gruppe (George et al. 2008).

Die *short-term*-Analyse ergab einen signifikanten Anstieg im täglichen Stimulationsdurchlauf, also einen Sensitivierungseffekt bei beiden Gruppen, so wie er bereits für die beiden Gruppen des MET/VAL-Polymorphismus gezeigt wurde (**Abb. 9 C** und **D**, **Tab. 5**, **Abb. 13**, **Abb. 14**). In der *long-term*-Analyse zeigte sich weder ein relevanter Unterschied der Ratings zwischen den beiden Gruppen, noch im Vergleich der Tage 2 bis 10 (**Tab. 5**). Auch beim Vergleich der Schmerzratings an den Stimulationstagen 1 und 11 ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen (**Abb. 10 B**).

Auch für die Haplotypen-Gruppen konnte also über den Zeitraum von 11 Tagen kein eindeutiger Hinweis für Sensitivierung oder Habituation gefunden werden. Die Ergebnisse von Diatchenko et al., dass aps-Probanden höhere Schmerzratings und einen stärkeren Anstieg als lps-Probanden zeigen, konnten in unserer Studie weder im *short-term*- noch *long-term*-Verlauf reproduziert werden. Allerdings wird die Aussagekraft dieser Studie durch die niedrige Fallzahl und die unterschiedlichen Gruppengrößen deutlich eingeschränkt (aps n=12; lps n=7). Unterstützt werden unsere Ergebnisse durch eine

Studie von Kim et al., die ebenfalls die Ergebnisse von Diatchenko et al. mit einer sehr großen Fallzahl (n=735) nicht bestätigen konnten (Kim et al. 2006b). Zusammenfassend kann man annehmen, dass auch durch noch spezifischere Einteilung nach COMT-Haplotypen keine Aussagen zu Unterschieden in der Schmerzsensitivität getroffen werden können.

### **Funktionelle Bildgebung in Abhängigkeit der aps/lps-Haplotypen**

Bei Betrachtung der Ergebnisse der funktionellen Bildgebung konnten der ACC und der Hippocampus als Strukturen identifiziert werden, die am letzten Tag (Tag 11) der Schmerzstimulation im Vergleich zum ersten Tag in der lps-Gruppe eine stärkere Aktivierungszunahme als in der aps-Gruppe erfahren hatten (**Abb. 10 A** und **Tab. 12**).

Bei leicht – nicht signifikant – gestiegenen Werten für Intensität und Unangenehmheit am Tag 11 im Vergleich mit Tag 1 der lps-Gruppe, fiel die aps-Gruppe in ihren Werten – ebenfalls nicht signifikant – ab, beide Gruppen bewegten sich auf etwa gleichem Niveau. Dieses Ergebnis bestätigt frühere Studien, die im ACC und Hippocampus Schlüsselregionen für die Schmerzverarbeitung und –bewertung sahen (Hsieh et al. 1999; Tölle et al. 1999; Bantick et al. 2002; Valet et al. 2004; Bingel et al. 2006; Kong et al. 2006; Valet et al. 2006; Bingel et al. 2007) und kann im Einklang mit den Ergebnissen von Valet et al. zu sehen sein, dass vermehrte ACC-Aktivierung mit erhöhten Schmerzratings einher gehen, auch wenn dieses Ergebnis in unserer Studie nur für eine Untergruppe gezeigt werden konnte.

In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse und der existierenden Studien scheint der MET/VAL-Polymorphismus am Codon 158 der Catechol-O-Methyltransferase allein bzw. die von Diatchenko et al. definierten Haplotypen hps/aps/lps einen geringeren Einfluss auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerzen zu haben als ursprünglich angenommen. Zwar gibt es Hinweise, dass die Polymorphismen der COMT in speziellen klinischen Schmerzzuständen eine Rolle spielen, bei experimentell erzeugtem akutem Schmerz sind die phänotypischen Effekte des COMT-Genotyps wahrscheinlich zu gering, um reproduzierbare Unterschiede in Psychophysik und funktioneller Bildgebung mittels fMRT nachzuweisen.

Untersuchungen weiterer Variationen in Genen wie der transient receptor potential A subtype 1 (TRPA1), M subtype 8 (TRPM8), V subtype 1 (TRPV1),  $\delta$ -opioid receptor subtype 1 (OPRD1) und fatty acid amide hydrolyase (FAAH) und Kombination mehrerer SNPs in Haplotyp-Blöcken (Kim et al. 2006b) können möglicherweise Aufschluss über die

## ***Diskussion***

---

genetischen Ursachen von unterschiedlicher Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung geben. Entscheidungen zur individuellen Therapie von Schmerzen können somit zurzeit noch nicht auf Grund genetischer Faktoren getroffen werden.

## 5. Zusammenfassung

Schmerz ist ein multidimensionales Erlebnis, dessen Wahrnehmung und Verarbeitung interindividuell variiert und u. a. von genetischen Faktoren beeinflusst wird. In einer vor mehreren Jahren erschienen funktionellen Neurobildgebungsstudie wurde in Abhängigkeit eines bestimmten Polymorphismus am Codon 158 (VAL<sup>158</sup>MET) des Katecholamine abbauenden Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT) eine weniger stark ausgeprägten Aktivierbarkeit des endogenen Opioid-Systems festgestellt, die mit einer erhöhten Schmerzempfindung einherging.

In dieser funktionellen Bildgebungsarbeit wurden an einem Kollektiv gesunder Männer (n=30) die zentralnervösen Korrelate einer möglichen Sensitivierung durch repetitive Schmerzreize in Abhängigkeit vom COMT-Genotyp (Methionin- (n=15) vs. Valin- (n=15) homozygot) untersucht. Über einen Zeitraum von 11 Tagen erhielten die Probanden eine tägliche ca. zwanzigminütige Schmerzstimulation, bei der 8 schmerzhaft Hitzereize mit einer Dauer von jeweils 40 Sekunden sequentiell verabreicht wurden.

Beim Vergleich des letzten Tages mit dem ersten Tag der Schmerzstimulation zeigte die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) keine zentralnervösen Aktivierungsunterschiede auf die experimentellen Schmerzreize. Ebenso ergab sich kein Anhalt für eine Habituation oder Sensitivierung der subjektiven Schmerzempfindung im Verlauf der Tage. Lediglich während der täglichen Schmerzstimulation selbst kam es zu einer signifikant zunehmenden Schmerzempfindung im Verlauf der Schmerzreizung.

Auf Grundlage von während der Laufzeit der Studie veröffentlichten Ergebnissen zur Bedeutung von Haplotypen der COMT wurden in einer weiteren Analyse ein Teil der Probanden im Nachhinein in eine aps- (Average Pain Sensivity) und eine lps-Gruppe (Low Pain Sensivity) eingeteilt. Auch hier konnten keine signifikanten Differenzen psychophysikalischer Werte oder eindeutige Aktivierungsunterschiede zerebraler Strukturen zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

Die dargestellten Befunde zeigen, dass der untersuchte Polymorphismus bzw. die Haplotypen der COMT allein keinen entscheidenden Einfluss auf die Wahrnehmung, Verarbeitung und Sensitivierung von Schmerzen zu haben scheinen.

## 6. Anhang

Autor	Methode	Stimulationsmethode	Aktivierungen
Jones et al. (1991)	PET	Contact heat	ACC, Th, BG
Talbot et al. (1991)	PET	Contact heat	S1, S2, ACC
Apkarian et al. (1992)	SPECT	Contact heat	S1 decrease
Crawford et al. (1993)	SPECT	Ischemia	S1
Casey et al. (1994)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC, Th, BS, CB
Davis et al. (1995)	fMRI	Electric shock	S1, ACC
Casey et al. (1996)	PET	Contact heat	S2, IC, ACC, Th, PFC, PMC, PCC, BG, BS, CB
Craig et al. (1996)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC
Craig et al. (1996)	PET	Cold	S1, S2, IC, ACC
Craig et al. (1996)	PET	Thermal grill illusion	S1, S2, IC, ACC
Vogt et al. (1996)	PET	Contact heat	ACC
Aziz et al. (1997)	PET	Painful esophagus distention	S1, S2, IC, ACC
Davis et al. (1997)	fMRI	Electric shock	ACC
Derbyshire et al. (1997)	PET	Contact heat	S1, ACC, Th, PFC, PMC, PP, Hippo, Amyg decrease
Rainville et al. (1997)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC,
Silverman et al. (1997)	PET	Rectal distension	ACC
Svensson et al. (1997)	PET	Laser heat	S2, IC, Th, PFC, PP, PMC, CB
Svensson et al. (1997)	PET	Muscular electric shock	S1, S2, IC, ACC, Th, PP, CB, BG
Binkofski et al. (1998)	fMRI	Esophagus distension	S1, S2, IC, ACC, PMC
Coghill et al. (1998)	PET	Capsaicin	Global decrease
Davis et al. (1998)	fMRI	Cold	S2, IC, Th
Davis et al. (1998)	fMRI	Contact heat	S2, IC, Th
Disbrow et al. (1998)	fMRI	Electric shock	S1, S2, CB
Iadarola et al. (1998)	PET	Capsaicin	S1, IC, ACC, Th, CB, BG, SMA, PAG, superior colliculus
Jones et al. (1998)	fMRI	Cold	ACC, PFC, parieto-occipital
Derbyshire and Jones (1998)	PET	Contact heat tonic	IC, ACC, Th, PFC, BG
Derbyshire et al. (1998)	PET	Contact heat	ACC
Oshiro et al. (1998)	fMRI	Electric shock	S2, IC
Paulson et al. (1998)	PET	Contact heat	IC, ACC, PMC, PFC, CB
Porro et al. (1998)	fMRI	Ascorbic acid	S1, ACC, PMC, M1
Svensson et al. (1998)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC,
Apkarian et al. (1999)	fMRI	Contact heat	IC, PP
Baciu et al. (1999)	fMRI	Rectal distension	S1, S2, IC, ACC, PFC, PCC, PP, occipital
Becerra et al. (1999)	fMRI	Contact heat	S1, S2, IC, PFC, CB Amyg, Hypo decrease
Gelnar et al. (1999)	fMRI	Contact heat	S1, S2, IC, PCC, M1
Coghill et al. (1999)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC, Th, PFC, BG, CB
Peyron et al. (1999)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC, Th, PFC
Tolle et al. (1999)	PET	Contact heat	Th, ACC, PFC, PCC, PVG
Apkarian et al. (2000)	fMRI	Contact heat	S1, S2, IC, M1
Creac_h et al. (2000)	fMRI	Cutaneous pressure	S1, S2, IC, ACC, Th, PFC, PCC, temporal
Kwan et al. (2000)	fMRI	Contact heat	ACC
Kwan et al. (2000)	fMRI	Cold	ACC
Mertz et al. (2000)	fMRI	Rectal distension (normal subjects)	IC, ACC, Th, PFC
Tracey et al. (2000)	fMRI	Contact heat	S1, IC, ACC, Th, PFC, M1, PMC, PP, BG
Tracey et al. (2000)	fMRI	Cold	S1, IC, ACC, Th, PFC, M1, PMC, PP, BG
Becerra et al. (2001)	fMRI	Contact heat	S1, IC, Th, CB, Amyg, PAG, VT
Casey et al. (2001)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC, Th, CB
Coghill et al. (2001)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC, Th, PFC, CB, BG
Fulbright et al. (2001)	fMRI	Cold	S1, S2, ACC, IC, Th, PFC
Hofbauer et al. (2001)	PET	Contact heat	S1, S2, IC, ACC
Ladabaum et al. (2001)	PET	Gastric distension	IC, Th, ACC, BG, CB, occipital
Bingel et al. (2002)	fMRI	Laser heat	BG, CB, Amyg, BS, Hippo
Buchel et al. (2002)	fMRI	Laser heat	S1, S2, IC, Amyg
Buchel et al. (2002)	fMRI	Laser heat	ACC
Chang et al. (2002)	fMRI	Contact heat	S1, S2
Davis et al. (2002)	fMRI	Cold prickle	S2, IC, ACC, Th, PFC, PMC, BG
Fabri et al. (2002)	fMRI	Cutaneous pressure	S1, S2, IC, ACC
Korotkov et al. (2002)	PET	Muscular hypertonic saline	IC, BG
Kurata et al. (2002)	fMRI	Contact heat	S2, IC, ACC, PFC, BG, PMC
Niddam et al. (2002)	fMRI	Muscular electric shock	S2, IC, ACC, Th, PFC, BG, PCC,
Peyron et al. (2002)	PET and fMRI	Laser heat	S2, IC
Petrovic et al. (2002b)	PET	Cold	S1
Bingel et al. (2003)	fMRI	Laser heat	S1, S2, IC, Th
Helmchen et al. (2003)	fMRI	Contact heat	CB
Rolls et al. (2003)	fMRI	Cutaneous pressure	IC, ACC, PFC
Strigo et al. (2003)	fMRI	Contact heat	S1, S2, IC, ACC, Th, PFC, BG, CB
Strigo et al. (2003)	fMRI	Esophagus distension	S1, S2, IC, ACC, Th, BG, CB

Tab. 13 Aktivierungen bei Schmerzstimulation in Bildgebungsstudien (aus Apkarian et al. 2005)

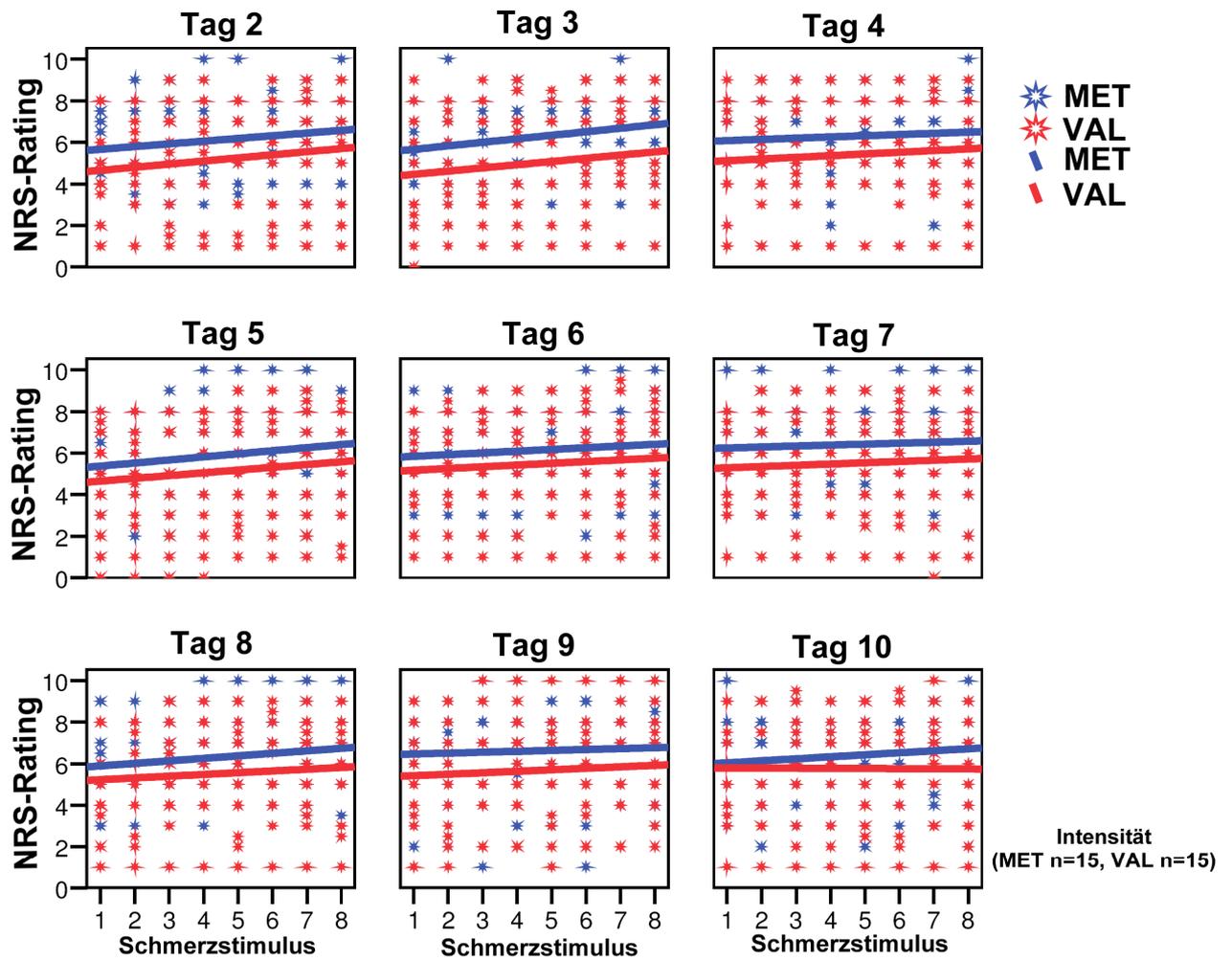


Abb. 11 Einzelwerte der täglichen Schmerzratings: MET/VAL-Polymorphismus, Intensität

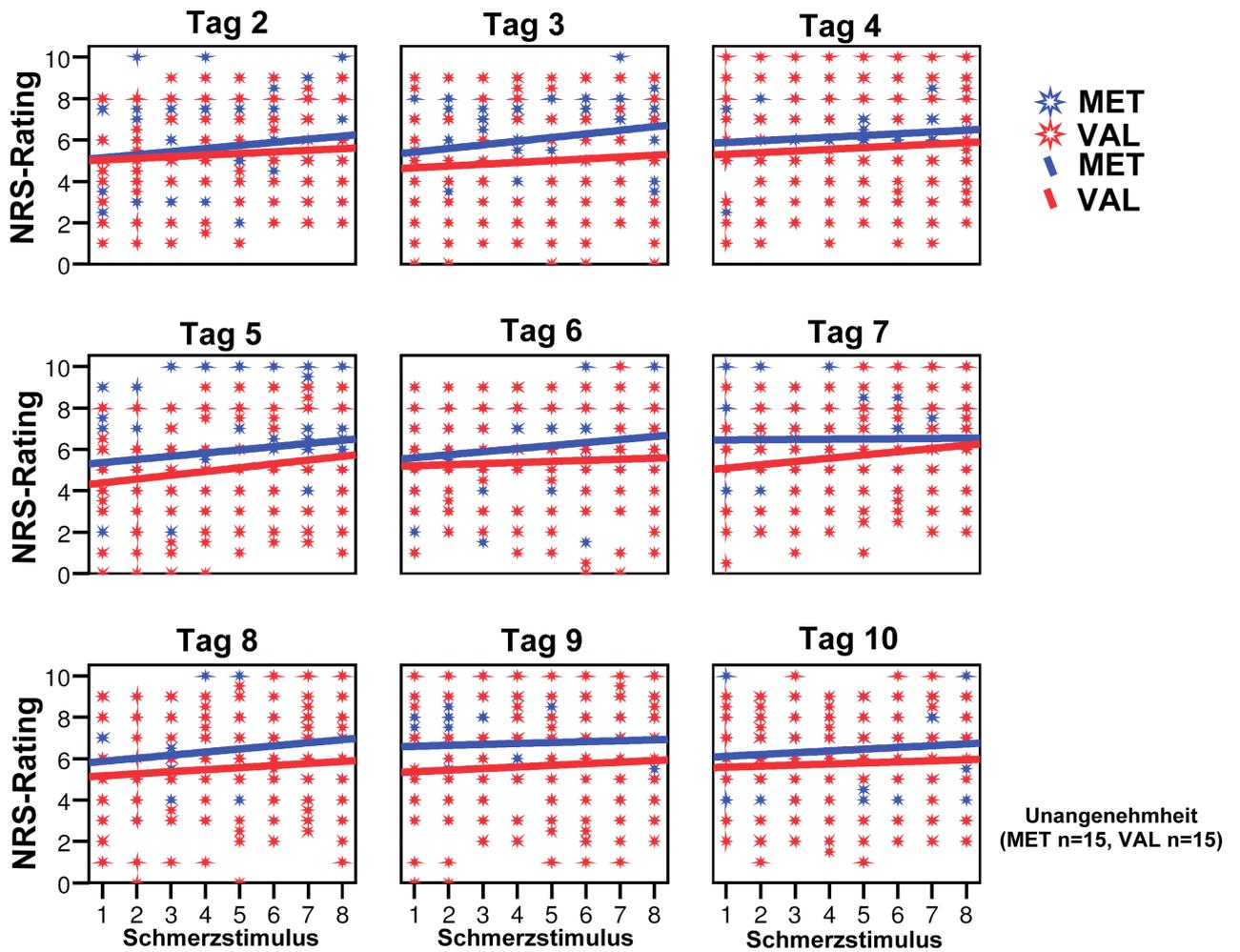


Abb. 12 Einzelwerte der täglichen Schmerzratings: MET/VAL-Polymorphismus, Unangenehmheit

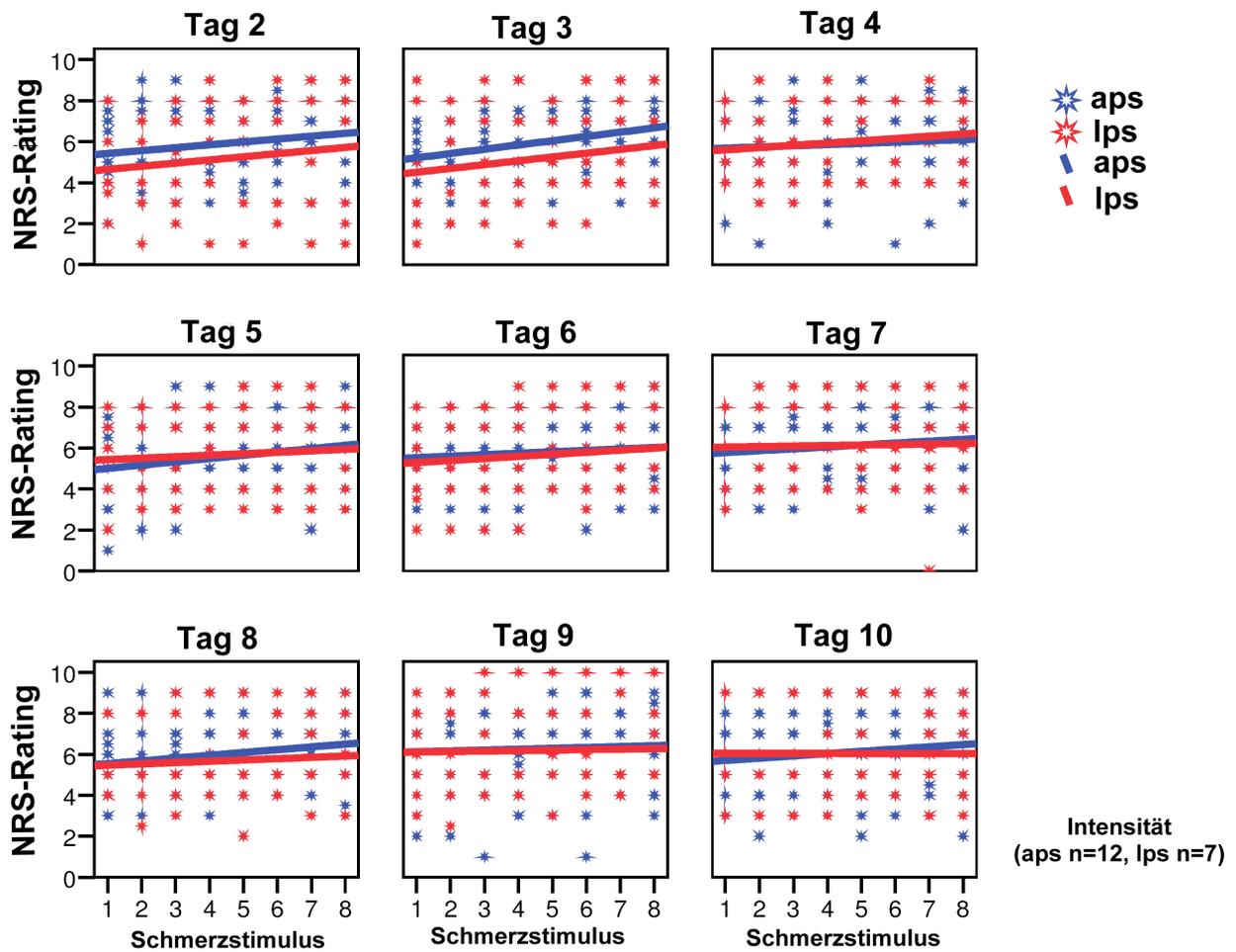


Abb. 13 Einzelwerte der täglichen Schmerzratings: aps/lps-Haplotypen, Intensität

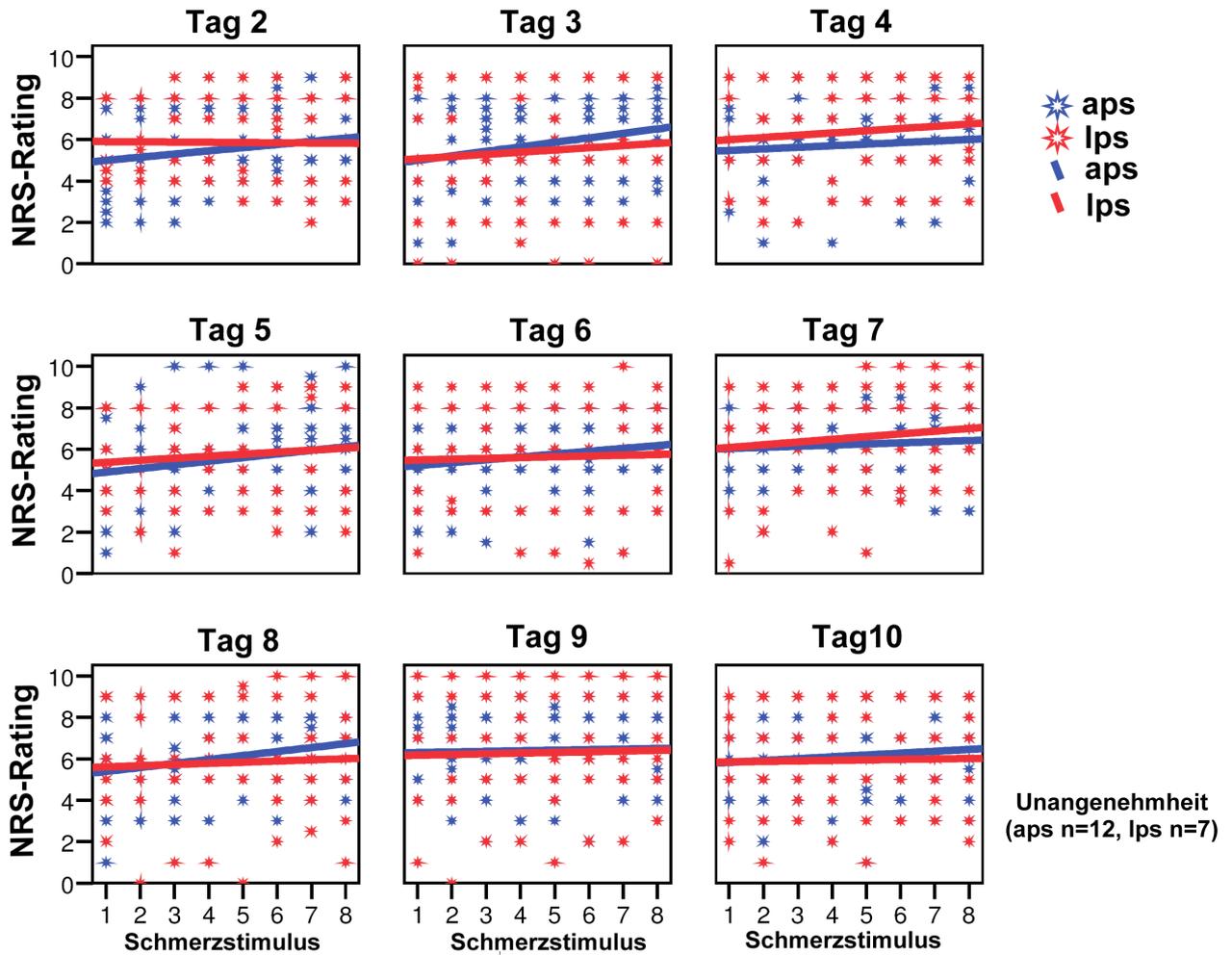


Abb. 14 Einzelwerte der täglichen Schmerzratings: aps/lps-Haplotypen, Unangenehmheit

## 7. Literaturverzeichnis

1. Amaral, D. Memory: anatomical organization of candidate brain regions. In: "Handbook of Physiology; The Nervous System", Plum, F. (Hrsg.), Amer Physiol Soc, Bethesda, 1987, 5. Higher Functions of the Brain, Part 1. Auflage, 211-294
2. Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta, J.K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9 (2005). 463-484
3. Armero, P., Muriel, C., Santos, J., Sanchez-Montero, F.J., Rodriguez, R.E., Gonzalez-Sarmiento, R. COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population. *Eur J Pain* 9 (2005). 229-32
4. Baekken, P.M., Skorpen, F., Stordal, E., Zwart, J.A., Hagen, K. Depression and anxiety in relation to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in the general population: the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *BMC Psychiatry* 8 (2008). 48
5. Bantick, S.J., Wise, R.G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S.M., Tracey, I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 125 (2002). 310-9
6. Berthier, M., Starkstein, S., Leiguarda, R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 24 (1988). 41-9
7. Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., Buchel, C. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain* 120 (2006). 8-15
8. Bingel, U., Schoell, E., Herken, W., Buchel, C., May, A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain* 131 (2007). 21-30
9. Bush, G., Luu, P., Posner, M.I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4 (2000). 215-222
10. Cox, R., Jesmanowicz, A. Real-time 3D image registration for functional MRI. *Magn Reson Med* 42 (6) (1999). 1014-1018
11. Davis, K.D., Taub, E., Duffner, F., Lozano, A.M., Tasker, R.R., Houle, S., Dostrovsky, J.O. Activation of the anterior cingulate cortex by thalamic stimulation in patients with chronic pain: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 92 (2000). 64-9
12. Diatchenko, L., Nackley, A.G., Slade, G.D., Bhalang, K., Belfer, I., Max, M.B., Goldman, D., Maixner, W. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* 125 (2006). 216-24

13. Diatchenko, L., Slade, G.D., Nackley, A.G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S.A., Shagin, D., Max, M.B., Makarov, S.S., Maixner, W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 14 (2005). 135-43
14. Eddy, W., Fitzgerald, M., Noll, D. Improved image registration by using Fourier interpolation. *Magn Reson Med* 36 (6) (1996). 923-931
15. Faymonville, M.E., Laureys, S., Degueldre, C., DelFio, G., Luxen, A., Franck, G., Lamy, M., Maquet, P. Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis. *Anesthesiology* 92 (2000). 1257-67
16. Folz, E.L., White, L.E. Pain 'relief' by frontal cingulumotomy. *J Neurosurg* 19 (1962). 89-100
17. Fox, P.T., Raichle, M.E. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83 (1986). 1140-4
18. Frackowiak, R., Friston, K., Frith, C., Dolan, R., Mazziotta, J. "Human Brain Function" Academic Press USA, 1997
19. Friston, K., Ashburner, J., Frith, C., Poline, J., Heather, J., Frackowiak, R. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 2 (1995a). 165-189
20. Friston, K., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J., Frith, C., Frackowiak, R. Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2 (1995b). 189-210
21. Friston, K., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R., Turner, R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 35 (3) (1996). 346-355
22. Gabriel, S.B., Schaffner, S.F., Nguyen, H., Moore, J.M., Roy, J., Blumenstiel, B., Higgins, J., DeFelice, M., Lochner, A., Faggart, M., Liu-Cordero, S.N., Rotimi, C., Adeyemo, A., Cooper, R., Ward, R., Lander, E.S., Daly, M.J., Altshuler, D. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 296 (2002). 2225-9
23. George, S.Z., Wallace, M.R., Wright, T.W., Moser, M.W., Greenfield, W.H., 3rd, Sack, B.K., Herbstman, D.M., Fillingim, R.B. Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain* 136 (2008). 53-61
24. Glaser, E.M., Whittow, G.C. Evidence for a non-specific mechanism of habituation. *J Physiol* 122 (1953). 43-4P
25. Greenspan, J.D., Winfield, J.A. Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain* 50 (1992). 29-39

26. Hagen, K., Pettersen, E., Stovner, L.J., Skorpen, F., Zwart, J.A. The association between headache and Val158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: the HUNT Study. *J Headache Pain* 7 (2006a). 70-4
27. Hagen, K., Pettersen, E., Stovner, L.J., Skorpen, F., Zwart, J.A. No association between chronic musculoskeletal complaints and Val158Met polymorphism in the Catechol-O-methyltransferase gene. The HUNT study. *BMC Musculoskelet Disord* 7 (2006b). 40
28. Hong, J., Shu-Leong, H., Tao, X., Lap-Ping, Y. Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuroreport* 9 (1998). 2861-4
29. Hsieh, J.C., Stone-Elander, S., Ingvar, M. Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 262 (1999). 61-4
30. Hudson, A.J. Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci* 27 (2000). 2-16
31. Hünenbein, R. Radiologische Verfahren. In: "Duale Reihe Radiologie", Reiser, B., Kuhn, F.-P., Debus, J. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 2004, 1. Auflage, 83-87
32. Insausti, R., Amaral, D.G., Cowan, W.M. The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 264 (1987). 356-95
33. Jensen, T.S., Gottrup, H., Kasch, H., Nikolajsen, L., Terkelsen, A.J., Witting, N. Has basic research contributed to chronic pain treatment? *Acta Anaesthesiol Scand* 45 (2001). 1128-35
34. Jones, E., Powell, T. An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93 (1970). 793-820
35. Kim, H., Lee, H., Rowan, J., Brahim, J., Dionne, R.A. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. *Mol Pain* 2 (2006a). 24
36. Kim, H., Mittal, D.P., Iadarola, M.J., Dionne, R.A. Genetic predictors for acute experimental cold and heat pain sensitivity in humans. *J Med Genet* 43 (2006b). e40
37. Kim, H., Neubert, J.K., San Miguel, A., Xu, K., Krishnaraju, R.K., Iadarola, M.J., Goldman, D., Dionne, R.A. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 109 (2004). 488-496
38. Kong, J., Gollub, R.L., Rosman, I.S., Webb, J.M., Vangel, M.G., Kirsch, I., Kaptchuk, T.J. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 26

(2006). 381-8

39. Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R., et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 (1992). 5675-9
40. Lautenbacher, S., Roscher, S., Strian, F. Tonic pain evoked by pulsating heat: temporal summation mechanisms and perceptual qualities. *Somatosens Mot Res* 12 (1995). 59-70
41. LeBlanc, J., Potvin, P. Studies on habituation to cold pain. *Can J Physiol Pharmacol* 44 (1966). 287-93
42. Lötsch, J., Geisslinger, G. Are mu-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? *Trends Mol Med* 11 (2005). 82-9
43. Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., Taskinen, J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34 (1995). 4202-4210
44. Mannisto, P.T., Kaakkola, S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* 51 (1999). 593-628
45. Markenson, J.A. Mechanisms of chronic pain. *Am J Med* 101 (1996). 6S-18S
46. Marx, J. Pain research. Why other people may not feel your pain. *Science* 305 (2004). 328
47. Max, M.B., Wu, T., Atlas, S.J., Edwards, R.R., Haythornthwaite, J.A., Bollettino, A.F., Hipp, H.S., McKnight, C.D., Osman, I.A., Crawford, E.N., Pao, M., Nejm, J., Kingman, A., Aisen, D.C., Scully, M.A., Keller, R.B., Goldman, D., Belfer, I. A clinical genetic method to identify mechanisms by which pain causes depression and anxiety. *Mol Pain* 2 (2006). 14
48. Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 2(2) (1995). 89-101
49. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87 (1990). 9868-72
50. Oldfield, R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1971). 97-113

51. Petrovic, P., Ingvar, M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 95 (2002). 1-5
52. Petrovic, P., Petersson, K.M., Ghatan, P.H., Stone-Elander, S., Ingvar, M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 85 (2000). 19-30
53. Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 30 (2000). 263-288
54. Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J.S., Clare, S., Menon, R.S., Matthews, P.M., Rawlins, J.N. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284 (1999). 1979-81
55. Popescu, A. Neuroanatomy of pain. In: "The neurological basis of pain", Pappagallo, M. (Hrsg.), The McGraw-Hill Companies, New York, 2005, 1. Auflage, 121-150
56. Porro, C.A., Cettolo, V., Francescato, M.P., Baraldi, P. Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage* 19 (2003). 1738-47
57. Price, D.D. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288 (2000). 1769-72
58. Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., MacLeod, A.M., Pardo, J.V., Fox, P.T., Petersen, S.E. Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex* 4 (1994). 8-26
59. Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B., Bushnell, M.C. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277 (1997). 968-71
60. Rakvag, T.T., Klepstad, P., Baar, C., Kvam, T.M., Dale, O., Kaasa, S., Krokan, H.E., Skorpen, F. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 116 (2005). 73-8
61. Reyes-Gibby, C.C., Shete, S., Rakvag, T., Bhat, S.V., Skorpen, F., Bruera, E., Kaasa, S., Klepstad, P. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 130 (2007). 25-30
62. Rutherford, K., Alhandery, E., McMillan, A., Daggett, V., Parson, W.W. The V108M mutation decreases the structural stability of catechol O-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta* 1784 (2008a). 1098-105
63. Rutherford, K., Bennion, B.J., Parson, W.W., Daggett, V. The 108M polymorph of human catechol O-methyltransferase is prone to deformation at physiological temperatures. *Biochemistry* 45 (2006). 2178-88

64. Rutherford, K., Le Trong, I., Stenkamp, R.E., Parson, W.W. Crystal structures of human 108V and 108M catechol O-methyltransferase. *J Mol Biol* 380 (2008b). 120-30
65. Schaible, H.-G., Schmidt, R.F. Nozizeption und Schmerz. In: "Physiologie des Menschen", Schmidt, R.F., Lang F., Thews G. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005, 29. Auflage, 317-333
66. Shi, M.M., Bleavins, M.R., de la iglesia, F.A. Technologies for detecting genetic polymorphisms in pharmacogenomics. *Mol Diagn* 4 (1999). 343-51
67. Snaith, R.P. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes* 1 (2003). 29
68. Stein, D.J., Newman, T.K., Savitz, J., Ramesar, R. Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. *CNS Spectr* 11 (2006). 745-8
69. Stempel, H. [Adaptive modifications of cold pain (author's transl)]. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 36 (1976). 19-25
70. 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
71. Talairach, J., Tournoux, P. "Coplanar stereotaxic atlas of the human brain" Thieme, Stuttgart, 1988
72. Tölle, T.R., Flor, H. Schmerz. In: "Neurobiologie psychischer Störungen", Förstl, H., Hautzinger, M., Roth, G. (Hrsg.), Springer Verlag, Heidelberg, 2006, 1. Auflage,
73. Tölle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgansberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B., Bartenstein, P. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 45 (1999). 40-7
74. Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H., Jones, A.K. The cortical representation of pain. *Pain* 79 (1999). 105-11
75. Trepel, M. "Neuroanatomie" Urban & Fischer, München, 2004
76. Valet, M. "Die Beeinflussung der zentralen Schmerzverarbeitung beim Menschen durch konkurrierende Aufmerksamkeitsleistung mit einer Stroop-Aufgabe. Eine Untersuchung mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)." München 2003, Neurologische Klinik und Poliklinik Technische Universität München
77. Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Rummey, E., Tölle, T. Repetitive Pain Exposure: Neuronal Correlates in the Human Brain. *Proceedings of the 11th World*

Congress on Pain (2006). 431-438

78. Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., Tolle, T.R. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain* 109 (2004). 399-408
79. Willloch, F., Gamringer, U., Medele, R., Steude, U., Tolle, T.R. Analgesia by electrostimulation of the trigeminal ganglion in patients with trigeminopathic pain: a PET activation study. *Pain* 103 (2003). 119-30
80. Worsley, K.J., Evans, A.C., Marrett, S., Neelin, P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 12 (1992). 900-18
81. Worsley, K.J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A.C., Friston, K.J., Evans, A.C., : A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping* 4 (1996). 58-73
82. Zimmermann, M. [Neuronal mechanisms of chronic pain]. *Orthopade* 33 (2004). 515-24
83. Zubieta, J.K., Bueller, J.A., Jackson, L.R., Scott, D.J., Xu, Y., Koeppe, R.A., Nichols, T.E., Stohler, C.S. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 25 (2005). 7754-62
84. Zubieta, J.K., Heitzeg, M.M., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R.A., Stohler, C.S., Goldman, D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299 (2003). 1240-1243

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei:

- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas R. Tölle für die interessante Themenstellung, die stete Förderung dieser Arbeit und die anregenden wissenschaftlichen Diskussionen
- em. Prof. Dr. med. B. Conrad und Prof. Dr. med. B. Hemmer für die Möglichkeit die Arbeit in der Neurologischen Klinik der TU München durchzuführen
- Dr. Andreas Wöller und Dr. Michael Valet für die engagierte Betreuung, die hervorragende Zusammenarbeit und das unermüdliche Korrekturlesen.
- PD Dr. Till Sprenger für die zahlreichen hilfreichen Tipps und die Unterstützung während der Studie.
- Dipl.-Phys. Dr. Afra Wohlschläger für die Hilfe bei Planung, Durchführung und Auswertung der funktionellen Bildgebung.
- PD Dr. med A. Berthele, Dr. Stefan Platzer und dem Labor der Neurologischen Klinik für die Unterstützung bei der Bestimmung der COMT-Genotypen.
- Dipl.-Stat. Tibor Schuster für die statistische Beratung.
- Dr. Christian Dresel für die Vermittlung der Arbeit.
- Den MTRAs der Abteilung für Neuroradiologie und hier insbesondere Josette Höhn für die Unterstützung bei den langwierigen Messungen im MRT
- Den Probanden, ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.
- Allen anderen Mitarbeitern der Neurologischen Klinik, die direkt oder indirekt an der Erstellung dieser Dissertation beteiligt waren.
- Nicht zuletzt meinen Eltern und meiner Frau Anna für die ständige Unterstützung während Studium und Promotion.