

# Schmerzdiagnostik mit phasischen und tonischen experimentellen Reizmodellen: Klinische Anwendung und funktionelle Bildgebung

*Pain diagnosis using phasic and tonic pain models:  
Clinical applications and functional neuroimaging*

D. Kleinböhl<sup>1</sup>, H.-J. Bender<sup>2</sup>, R. Hölzl<sup>1</sup>, H. Meyer<sup>3</sup>, L.-R. Schad<sup>3</sup>, M. Weiss<sup>2</sup> und M. Weitz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Otto-Selz-Institut, Labor für Klinische Psychophysiologie, Universität Mannheim

<sup>2</sup> Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

<sup>3</sup> Abteilung Biophysik und Medizinische Strahlenphysik, DKFZ Heidelberg

**Zusammenfassung:** Experimentelle Schmerzmodelle mit phasischen und tonischen Hitzeschmerzreizen aktivieren unterschiedliche zentralnervöse Schmerzverarbeitungsmodi, die durch laterales und mediales System der Reizleitung vermittelt werden. Hieraus ergibt sich eine differentielle Validität phasischer und tonischer Reizmodelle in der Diagnostik chronischer Schmerzsyndrome, wie in einer klinischen Studie gezeigt wird. Tonische Schmerzmodelle sind nach diesen Befunden eher geeignet, Merkmale des mit chronifizierenden Schmerzen assoziierten medialen Systems zu diagnostizieren. In einer funktionellen Bildgebungsstudie bei Gesunden werden erste Hinweise für die unterschiedliche zerebrale Verarbeitung phasischer und tonischer Schmerzreize gefunden.

## 1. Einführung

In der Diagnostik der Schmerzverarbeitung von Gesunden und Patienten mit chronifizierenden Schmerzen werden sogenannte experimentelle Schmerzmodelle eingesetzt, bei denen nicht gewebeschädigende und gut kontrollierbare thermische, mechanische oder chemische Reize zur Schmerzzeugung eingesetzt werden (9). Nach der zeitlichen Charakteristik der Reizmodelle werden kurzfristige phasische Schmerzreize im Sekundenbereich von lang anhaltenden tonischen oder repetitiven Schmerzreizen unterschieden. Aus tierexperimentellen Studien sind schon seit einiger Zeit empirische Befunde bekannt, welche eine differentielle zentralnervöse Verarbeitung für phasische und tonische Schmerzreize belegen:

So wurden bei der Messung der Morphinanalgesie mit phasischen Schmerzmodellen Toleranzeffekte beobachtet, die in der klinischen Praxis nicht auftraten. Die Einführung tonischer Schmerzmodelle zur Messung der Opiatanalgesie behob diese Diskrepanz zwischen Tiermodell und klinischer Erfahrung (3, 4). Weitere Befunde belegten unterschiedliche Mechanismen der Schmerzhemmung für die beiden Schmerzmodelle. Eine der Hauptbahnen absteigender Schmerzhemmung ist die Verbindung vom Nucleus raphe magnus

(NRM) über den dorsolateralen Funiculus (DLF) zu nozizeptiven Hinterhornneuronen (22). Nach systemischer Morphingabe kann die Analgesie für phasische Schmerzreize durch Läsionen des NRM (4) oder durch bilaterale Durchtrennung des DLF unterdrückt werden. Die Analgesie für tonische Schmerzreize bleibt hiervon jedoch unbeeinflusst (18). Solche und andere Unterschiede in der Verarbeitung phasischer und tonischer Schmerzreize wurden auf funktionelle Unterschiede in zwei Systemen der zentralnervösen Reizleitung zurückgeführt (12). Funktionell und anatomisch werden nach ihren Zielkernen im Thalamus das entwicklungs geschichtlich ältere mediale System (Tr. palaeospinothalamicus) und das jüngere laterale System (Tr. neospinothalamicus) unterschieden, zwei parallele Systeme der Schmerzverarbeitung mit unterschiedlichen zerebralen Projektionsgebieten (21). Das laterale System zieht über die lateralen Thalamuskern zu den primären und sekundären somatosensorischen Arealen SI und SII sowie zur Insula und ist die neurophysiologische Basis der sensorisch-diskriminativen Anteile in der Schmerzwahrnehmung. Das mediale System der Reizleitung involviert über die medialen Thalamuskern überwiegend limbische Strukturen, wie den Gyrus cinguli und die Amygdala, welche die motivational-affektiven Schmerzanteile modulieren (21). Für phasische Schmerzreize wird eine schnelle Weiterleitung im lateralen System angenommen, die durch starke absteigende Hemmung vom periaquäduktalen Grau rasch gedämpft wird. Tonische Reize aktivieren dagegen eher das mediale System und verursachen damit über die Verbindungen dieser Reizleitung zum limbischen System die affektbezogenen pathischen Schmerzanteile, die quälenden Aspekte des Leidens und der Bedrohlichkeit, die typisch für klinische und chronifizierende Schmerzen sind. Tonische experimentelle Schmerzmodelle sollten deshalb besser als phasische Reizmodelle geeignet sein, klinisch valide Aussagen über klinische bzw. chronifizierende Schmerzen zu machen, weil sie adäquate Reize für das beim chronischen Schmerz betroffene System der Reizleitung sind. Außerdem eröffnen tonische Schmerzmodelle durch ihre Reizcharakteristik

## Schmerztherapie

die Möglichkeit, Sensibilisierungsprozesse bei anhaltenden Schmerzreizen zu untersuchen. Besonders die bei tonischer oder repetitiver schmerzhafter Reizung auftretende Sensitivierung nozizeptiver „Wide-dynamic-range“-Neurone, die auf der Aktivität von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-empfindlichen Ionenkanälen beruht, wird derzeit als eine wichtige Ausgangsbedingung für weitere zentralnervöse Chronifizierungsprozesse diskutiert (7, 23).

In den hier vorgestellten Studien betrachten wir phasische und tonische experimentelle Schmerzmodelle vor dem Hintergrund der beiden parallelen Schmerzverarbeitungssysteme im klinisch-diagnostischen Anwendungsbereich und in der funktionellen Bildgebung:

*Studie I* vergleicht bei chronisch Schmerzkranken und Gesunden psychophysikalische Kennwerte der Schmerzverarbeitung auf der Basis phasischer und tonischer Reizmodelle. Tonische Reizmodelle sollten eher als phasische Modelle geeignet sein, klinisch valide Merkmale der Patienten zu identifizieren. Darüber hinaus wird eine besondere Rolle von Sensibilisierungsprozessen bei tonischer Reizung in den Patientengruppen erwartet.

*Studie II* untersucht mit einem modernen Bildgebungsverfahren, der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), die hämodynamischen Reaktionen auf experimentelle phasische und tonische Hitzeschmerzreize. Es wird erwartet, daß die beiden Reizmodelle gemäß der Annahme zweier paralleler Systeme der nozizeptiven Reizleitung differentielle Aktivierungsmuster im Gehirn erzeugen.

## 2. Methodik

### 2.1 Stichproben

*Studie I:* Chronisch Schmerzkranken (N=30; Alter: 17-77;  $46.6 \pm 14.4$ ) und Gesunde (N=23; Alter: 21-47;  $30.8 \pm 8.3$ ) wurden mit verschiedenen psychophysikalischen Meßverfahren auf Basis phasischer und tonischer Schmerzreize in einer experimentellen Sitzung untersucht. Schmerzdiagnosen wurden entsprechend den Kriterien der IASP (14, 15) erstellt und umfaßten muskuloskelettale Schmerzen des Rückens (50%), chronischen Kopfschmerz vom Spannungstyp (20%) sowie eine Gruppe mit unterschiedlichen Migräneformen (30%). Alle Patienten hatten länger als 6 Monate Schmerzen. Die Untersuchung erfolgte bei der Erstvorstellung der Patienten in der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Mannheim.

*Studie II:* Die zerebralen Reaktionen gesunder Probanden (8) auf phasische und tonische Hitzeschmerzreize, wie sie in Studie I für die Diagnostik verwendet wurden, wurden mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) erfaßt. Dabei sollten vor allem die an der Verarbeitung der beiden experimentellen Schmerzmodelle beteiligten Hirnareale lokalisiert werden.

Beide Studien waren von der lokalen Ethikkommission begutachtet und befürwortet worden.

### 2.2 Experimentelle Schmerzreizung

In beiden Studien wurden PC-gesteuerte Kontaktthermodensysteme verwendet, die mit hoher Genauigkeit Temperaturreize auf der Haut applizieren können (PATH-Tester MPI 100; Medoc TSA 2001; Kontaktflächen  $5.8 \text{ cm}^2$  und  $9 \text{ cm}^2$ ). Für die Anwendung in der fMRT wurde eine modifizierte kernspintaugliche Variante eingesetzt. Die Systeme erlauben automatisierte Reizvorgaben oder Herstellungsverfahren, bei denen der Proband selbst die Reizstärke justieren kann (8). Bei den Messungen außerhalb des Tomographen gibt ein zusätzlicher Steuerrechner Instruktionen, Kontrollsignale und graphische Schätzskalen auf einem Probandenbildschirm aus. Einschätzungen der subjektiven Empfindung oder Temperaturregungen kann der Proband über eine kleine Handtastatur vornehmen. Bei Skalenabfragen wird damit auch eine Markierung auf der am Bildschirm dargebotenen Skala bewegt und mit einer Antworttaste der eingestellte Skalenwert bestätigt.

### 2.3 Psychophysikalische Meßverfahren

Die Sensibilität für schmerzhafte Temperaturreize wurde in Studie I mit zwei phasischen und einer tonischen Schwellenprozedur sowie einem tonischen Sensibilisierungsverfahren untersucht. Die Thermode wurde am Thenar der dominanten Hand befestigt.

Bei der phasischen Schmerzschwelle SS(lim) nach dem Grenzerfahren („methods of limits“) werden von  $40^\circ\text{C}$  Ausgangstemperatur insgesamt 9 Hitzereize mit konstanter Temperaturänderungsrate von  $0.7^\circ\text{C/s}$  gegeben. Der Proband beendet den Reizanstieg jeweils bei Erreichen einer „gerade schmerzhaften“ Empfindung mit einem Tastendruck. Die Temperatur beim Abbruch des Reizes wird als Schwellenwert gespeichert. Der Mittelwert der so gemessenen Schwellen über die letzten 5 Durchgänge wird als Maß für die phasische Schmerzschwelle verwendet. Für die beiden anderen Schmerzschwellenmaße stellt der Proband selbst eine gerade schmerzhaft Temperatur T1 an der Thermode ein, die nach Bestätigung über die Handtastatur für 30 Sek. konstant gehalten wird. Am Ende dieser tonischen Reizung wird der Proband aufgefordert, eine Nachjustierung der Temperatur auf den eben schmerzhaften Punkt vorzunehmen (nachgeregelt Endtemperatur T2). Der Mittelwert zweier Temperaturen T1 ist die selbsteingestellte Schmerzschwelle SS(adj), der Mittelwert der korrespondierenden Endtemperaturen T2 wird als tonische Schmerzschwelle SS(ton) bezeichnet, die bereits zum tonischen Reizmodell zählt.

Die Sensibilisierungsneigung gegenüber tonischen Schmerzreizen wurde mit dem Verfahren der „dualen Sensitivierung“ gemessen (11). Nach kurzer Einübung, bei der der Proband die Reizstärke selbst auf eine gerade schmerzhafte Temperatur einstellt, folgen 9 vorgegebene tonische Reize von 35 Sek. Dauer, deren Reiztemperaturen in gleichen Intervallen um die individuelle Schmerzschwelle gruppiert sind (rela-

tive Reiztemperaturen: -1.0; -0.67; -0.33; 0 = Schmerzschwelle; +0.33; +0.67; +1.0; +1.67°C). Veränderungen der subjektiv wahrgenommenen Reizstärke während konstanter Reizung werden vom Probanden auf einer Schätzskaala ( $\Delta E$ -Reaktion) und mit einem Herstellungsverfahren ( $\Delta T$ -Reaktion) beurteilt. Dabei wissen die Probanden nicht, daß die Reize konstant sind. Dies und die Randomisierung der 9 Reize minimiert Verzerrungen des subjektiven Urteils (siehe Erläuterungen in Abb. 1).

## 2.4 Funktionelle Bildgebung

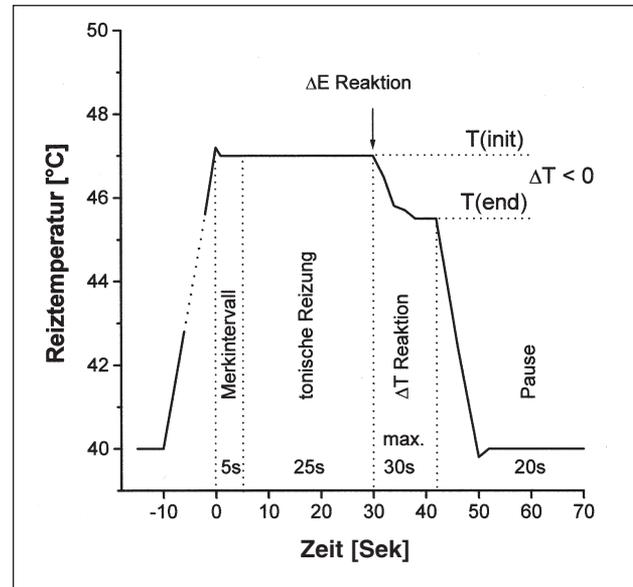
**Phasische Reizung:** In einem Vortest wurden je Proband eine als "warm" empfundene Temperatur, eine "gerade schmerzhafte" und eine "deutlich schmerzhafte" Temperatur ermittelt. Hitzereize von ca. 6 Sek. Dauer wurden dann bei diesen 3 Reizstärken jeweils 56 Mal in randomisierter Reihenfolge am linken Fuß appliziert. Die Randomisierung der Reize diente zur Minimierung von Habituationseffekten bei vielen Reizwiederholungen, während eine fortlaufende Grössenschätzungsaufgabe die Aufmerksamkeit des Probanden stabil halten sollte. Zur Bildgebung wurde eine ereignisgesteuerte Fast-Low-Angle-Shot (er-FLASH)-Technik eingesetzt (TE = 56 ms, TR = 336 ms, Flip = 40°, Schichtdicke = 4 mm, FOV = 240 x 180 mm<sup>2</sup>, Matrix = 128 x 128; vgl. (16, 19)). Es wurden zwei axiale Schichten im Bereich von Thalamus, SII, der Insula und der Amygdala positioniert, während zwei sagittale Schichten 2 mm links und rechts der Längsfurche den gesamten Gyrus cinguli und das somatosensorische Areal SI für den Fuß erfassen.

**Tonische Reizung:** Vier tonische Hitzereize bei drei verschiedenen Reizstärken (s.o.) wurden mit einer T2\*-gewichteten echo-planaren Bildgebungssequenz (EPI) untersucht (TE = 54 ms, TR = 4.5 s, Flip = 90°, Schichtdicke = 4 mm, FOV = 240 x 240 mm<sup>2</sup>, Matrix = 128 x 128). Es wurden je Bildsatz 25 axiale aufeinanderfolgende Schichten parallel zur AC-PC-Linie aufgenommen. Je Intervall wurden 10 solcher Bildsätze registriert, wobei Reiz- und Ruheintervalle (warme Ausgangstemperatur) von jeweils 45 Sek. Dauer abgewechselt wurden.

## 2.5 Statistische Auswertung

**Studie I** beruht auf Gruppenvergleichen der psychophysikalischen Kennwerte, die mit multivariaten Varianzanalysen (MANOVA) ausgewertet wurden, mit entsprechenden Post-hoc-Kontrasten für einzelne Parameter. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt, wobei wegen der multiplen Testungen eine Bonferroni-Holm-Adjustierung vorgenommen wurde (10). Gruppenunterschiede in der Sensibilisierungsneigung wurden durch multivariate Trendanalysen der beiden Sensibilisierungsgradienten von  $\Delta T$  und  $\Delta E$  über die Reiztemperatur getestet. Alle multivariaten Tests wurden durch non-parametrische Einzelvergleiche verifiziert.

**Studie II:** Nach Bewegungskorrektur (nur EPI; für erFLASH nicht möglich) wurde eine Regressions-



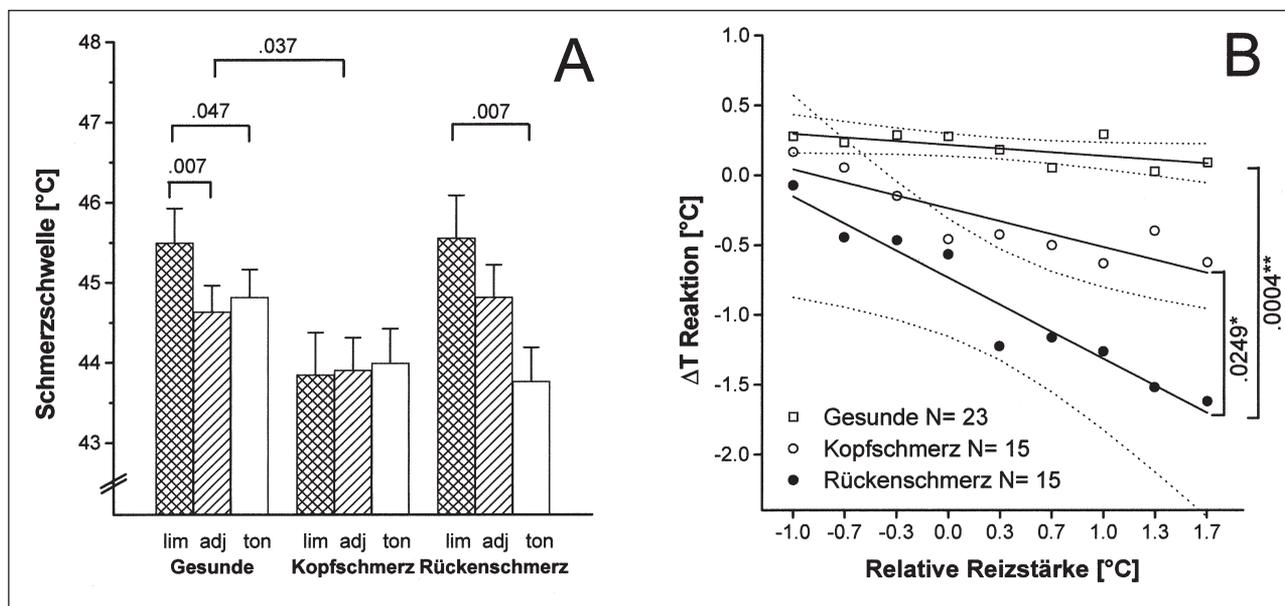
**Abbildung 1:** Verfahren der „dualen Sensitivierung“: Sensibilisierung bei tonischer Reizung im subjektiven Urteil und im Verhaltensmaß: Tonische Reizung beginnt bei einer Ausgangstemperatur von 40°C. Merkintervall: während 5 Sek. prägt sich der Proband die aktuelle Empfindung ein. Tonische Reizung: weitere 25 Sek. Reizung bei konstanter Intensität  $T(\text{init})$ .  $\Delta E$ -Reaktion: Danach schätzt der Proband die wahrgenommene Temperaturänderung  $\Delta E$  auf einer graphischen Schätzskaala ein.  $\Delta T$ -Reaktion: In einem Herstellungsverfahren reproduziert der Proband durch Regelung auf  $T(\text{end})$  die Empfindung aus dem Merkintervall. Das Sensibilisierungsmaß  $\Delta T$  wird als Differenz  $T(\text{end}) - T(\text{init})$  berechnet, wobei negative Werte Sensibilisierung, positive Werte Gewöhnung anzeigen (nach Kleinböhl et al., 1999 (11); mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Science).

analyse mit einer Referenzfunktion als Regressor durchgeführt, welche den geschätzten hämodynamischen Reaktionsverlauf abbildet (2). Bei phasischer Reizung wurde ein Halbsinus (Maximum bei 6 Sek.) als Referenz verwendet, bei tonischer Reizung eine Rechteckfunktion, welche Reizintervalle (ON) und Ruhephasen (OFF) kodiert. Als Parameter funktioneller Aktivierung wurde bildpunktweise der Regressionskoeffizient in einer Farbkarte dargestellt, wenn die zugehörige Signaländerung grösser als 3% war (Schwellenkriterium). Die so gewonnenen Parameterkarten wurden hochauflösenden T1-gewichteten anatomischen Bildern überlagert, um eine Zuordnung der Aktivierung zu Hirnstrukturen zu ermöglichen. Anzahl und Lokalisation der aktiven Areale wurde für phasische und tonische Reize verglichen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Phasische und tonische Schmerzmodelle in der Diagnostik chronischer Schmerzsyndrome

**Phasische und tonische Schwellen:** Schmerzschwellenmaße auf Basis phasischer Reizung erbrachten keine



**Abbildung 2: Physische und tonische Kennwerte der Schmerzverarbeitung**

**(A) Schmerzschwellen:** Mittelwerte  $\pm$  SEM sowie exakte MANOVA-Signifikanzen für physische (lim, adj) und tonische Schwellenkennwerte über Untersuchungsgruppen.

**(B) Sensibilisierungsneigung:** Mittlerer Gradient des Verhaltenskennwerts  $\Delta T$  gemäß multivariater Varianzanalyse incl. Regressionsgeraden (gerade Linien) und 95% Konfidenzintervallen (gestrichelte Linien). Zur besseren Übersicht sind nur die Konfidenzbereiche von Gesunden und Rückenschmerzpatienten dargestellt. Die Symbole zeigen die Mittelwerte in Abhängigkeit von der relativen Reizstärke für Gesunde ( $\square$ ), Kopfschmerz- ( $\circ$ ) und Rückenschmerzpatienten ( $\bullet$ ). Sensibilisierung wird durch negative  $\Delta T$ s angezeigt. Signifikante Unterschiede der linearen Trends bei Gesunden und Patientensubgruppen sind durch Klammern mit Angabe der exakten MANOVA-Signifikanzen markiert (\*adjustiertes  $p < .05$ , \*\*adjustiertes  $p < .01$ ). Der Sensibilisierungsgradient  $\Delta T(T(\text{init}))$  differenziert Rückenschmerz- von Kopfschmerzpatienten und Gesunden (nach Kleinböhl et al., 1999; mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Science).

signifikanten Gruppenunterschiede ( $p = .11$ ; n.s.), obwohl die Schwellen in der Kopfschmerzgruppe insgesamt erniedrigt waren (Abb. 2 A). Der Vergleich der Schwellen untereinander über alle Gruppen hinweg war jedoch signifikant ( $p = .006$ , adjustiertes  $p < .05$ ), was auf Unterschiede einzelner Schwellenwerte innerhalb der Gruppen Gesunder ( $p = .016$ , adjustiertes  $p < .05$ ) und der Rückenschmerzpatienten ( $p = .009$ , adjustiertes  $p < .05$ ) zurückzuführen ist (Abb. 2 A). Insbesondere bei Rückenschmerzpatienten ist die tonische Schwelle (ton) gesenkt, während die beiden physischen Schwellen (lim, adj) in dieser Gruppe sich nicht von denen Gesunder unterscheiden.

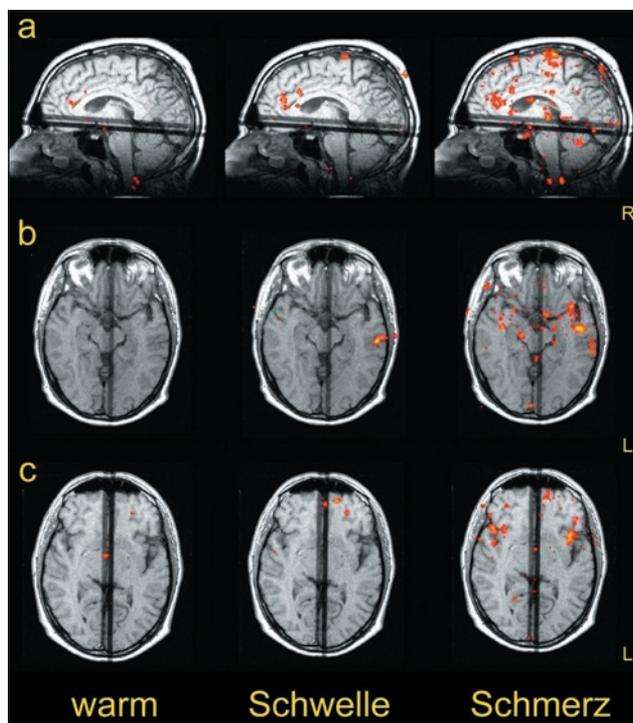
**Tonische Sensibilisierung:** Der Vergleich der Sensibilisierungskennwerte  $\Delta T$  und  $\Delta E$  bei chronisch Schmerzkranken und Gesunden zeigt charakteristische Gruppenunterschiede hinsichtlich Sensibilisierung und Gewöhnung im Verlauf tonischer Hitzereize. Generell wurde Gewöhnung eher bei nicht-schmerzhaften Reizen gefunden und Sensibilisierung bei schmerzhaften Reizen. Während Gesunde jedoch durch starke Gewöhnung bei nicht-schmerzhaften Reizen charakterisiert sind, zeigen chronisch Schmerzkranken schon nahe der Schmerzschwelle Sensibilisierung, die bei schmerzhaften Reizen sehr viel stärker zunimmt als bei Gesunden (Abb. 2 B). Das Ausmaß der Sensibilisierung hing dabei weitgehend linear von

der Reiztemperatur ab, und die Gruppen zeigten signifikante Unterschiede in diesen „Sensibilisierungsgradienten“.  $\Delta T$  trennt dabei signifikant Gesunde und die beiden Patientengruppen, wobei der Effekt für Rückenschmerzpatienten am stärksten ist (Abb. 2 B).  $\Delta E$  differenziert Gesunde von Patienten, trennt aber nicht zwischen den Patientengruppen.

### 3.2 Funktionelle Bildgebung physischer und tonischer Hitzeschmerzreize

**Physische Reizung:** Funktionelle Karten wurden individuell und separat für die drei thermischen Reizbedingungen erstellt. Die sagittalen Schnitte zeigen Aktivierung im kontralateralen Areal SI sowie Aktivierung im perigenualen anterioren Gyrus cinguli (Abb. 3 a). Eine Aktivierungszunahme in diesen Arealen über die drei Reizstärken (warm, Schmerzschwelle, schmerzhaft) ist erkennbar. In den axialen Schnitten sind bei schmerzhaften Reizen aktive Areale ipsilateral (Abb. 3 b, c) und kontralateral (Abb. 3 c) in anteriorer und posteriorer Insula nachweisbar. Das beschriebene Aktivierungsmuster konnte bei drei von vier Probanden beobachtet werden (Tab. 1).

**Tonische Reizung:** Bei tonischer Reizung wurde ebenfalls bei individueller Auswertung Aktivierung des somatosensorischen Areals SI und der anterioren Insula kontralateral zum Reizort gefunden (Abb. 4 a).



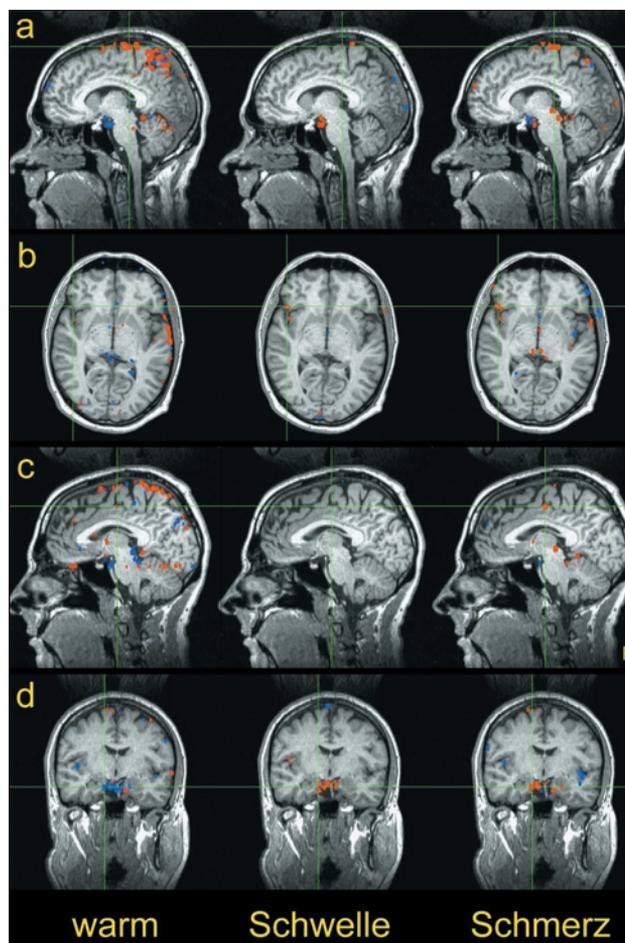
**Abbildung 3:** Funktionelle Bildgebung phasischer Schmerzreize. Ausgewählte sagittale und axiale Schnitte desselben Probanden in Abhängigkeit von der Reizstärke. Die funktionelle Aktivierung (Regressionskoeffizient; s. Text) wurde auf einer Glühskala kodiert und einer T1-gewichteten Anatomie überlagert. Phasische Schmerzreize aktivieren überwiegend Projektionsareale des lateralen Systems, wie SI (a), SII (b) und Insula (b, c).

Auch hier ist eine Aktivierungszunahme über die Reizstärken nachweisbar (Abb. 4 a, b). Im Unterschied zur phasischen Reizung werden jedoch auch limbische Areale der affektiven Reizverarbeitung erregt: Vor allem in der schmerzhaften Reizbedingung wird Aktivität im mittleren Abschnitt des Gyrus cinguli sowie in der kontralateralen Amygdala beobachtet (Abb. 4 c, d). Das Aktivierungsmuster ist jedoch über die vier Probanden nicht einheitlich; am stabilsten ist bei allen Probanden die Aktivierung der Insula zu finden. SI, Amygdala und mittlerer Gyrus cinguli sind bei zwei Probanden meßbar aktiv (Tab. 1).

Die Verteilung der aktivierten ROIs über alle Probanden in Abhängigkeit vom Reizmodell und den Strukturen des lateralen und medialen Systems der Schmerzverarbeitung zeigt, daß das laterale System von phasischen und tonischen Reizen gleichermaßen aktiviert wird. Dagegen werden Reaktionen in den für die aversiven Schmerzanteile relevanten medialen Strukturen fast ausschließlich bei tonischer Schmerzreizung beobachtet (Tab. 1).

#### 4. Diskussion

Phasische und tonische Schmerzmodelle wurden in einer klinisch-diagnostischen Anwendungsstudie und



**Abbildung 4:** Funktionelle Bildgebung tonischer Schmerzreize. Ausgewählte sagittale, axiale und coronare Schnitte desselben Probanden in Abhängigkeit von der Reizstärke (Erläuterungen siehe Text; funktionelle Kartierung wie in Abb. 3; Signalreduktionen als blaue Glühskala). Tonische Schmerzreize aktivieren sowohl Projektionsareale des lateralen Systems, wie SI (a) und der Insula (b), als auch des medialen Systems, wie der mittlere Gyrus cinguli (c) und der Amygdala (d).

**Tabelle 1:** Aktivierte „Regions-of-Interest“ (ROI) bei phasischer und tonischer Reizung.

ROI	Phasische Reizung (N = 4)	Tonische Reizung (N = 4)
<b>Laterales System:</b>		
SI	3	2
SII	1	2
Insula	3	4
<b>Mediales System:</b>		
Ant. Gyrus cinguli	3	-
Medialer Gyrus cinguli	-	2
Amygdala	-	2

## Schmerztherapie

in einer Grundlagenstudie mit funktioneller Bildgebung auf ihre unterschiedlichen Verarbeitungsaspekte hin untersucht.

Die Ergebnisse der klinischen Studie belegen, daß psychophysikalische Kennwerte auf der Basis phasischer Reizmodelle für Patientengruppen und Gesunde kaum unterschiedlich sind und somit keine klinische Validität besitzen. Lediglich für die Kopfschmerzgruppe wurde ein generalisierter Trend in Richtung einer höheren Schmerzempfindlichkeit gefunden, der jedoch nicht signifikant war. Auffällig ist vor allem innerhalb der Gruppe der Rückenschmerzpatienten die vergleichsweise niedrige tonische Schmerzschwelle, die bereits eine schwelennahe Sensibilisierung bei tonischer Reizung anzeigt. Betrachtet man die überschwellig tonischen Reize des Sensibilisierungsverfahrens, wird deutlich, daß sich diese Patientengruppe gegenüber Gesunden und der Kopfschmerzgruppe durch eine verstärkte Sensibilisierungsneigung auszeichnet, die bereits bei nichtschmerzhaften Reizen einsetzt und bei schmerzhaften Reizen sehr viel stärker zunimmt als bei Gesunden. Das tonische Reizmodell beweist also vor allem bei eindeutig schmerzhaften Reizstärken seine klinische Validität, ein Aspekt experimenteller Schmerzmodelle, der bei Schmerzschwellenmaßen naturgemäß verlorengelht. Bei Schwellenmessungen bewegt man sich immer am unteren Ende des relevanten Intensitätsbereichs klinischer Schmerzerfahrung.

Die funktionelle Bildgebung phasischer und tonischer Schmerzreize zeigt, daß der Intensitätsaspekt alleine nicht ausreicht, um die mangelnde klinische Validität phasischer Reizmodelle zu erklären. Auch eindeutig schmerzhaft phasische Reize aktivieren bei den bisher vorliegenden Daten kaum die relevanten Strukturen des medialen Systems bis auf den anterioren Gyrus cinguli. Die zeitlichen Aspekte der schmerzhaften Reizung und damit auch die Sensibilisierung durch anhaltende Schmerzreize müssen demnach hinzukommen, um das mediale System adäquat anzusprechen. Tonische Schmerzreize aktivieren dagegen parallele Verarbeitungsprozesse in lateralem und medialem System, da hier die mit beiden Systemen assoziierten Hirnareale aktiv sind. Dies scheint plausibel, weil sich die aversiven Schmerzanteile und auch eine Sensibilisierung erst im Verlauf einer fortdauernden Schmerzreizung einstellen.

Eine Reihe von Argumenten sprechen für die These, daß die gefundene verstärkte Sensibilisierungsneigung der Patienten gegenüber konstanter tonischer Reizung ein perzeptuelles Korrelat sogenannter „Wind-up“-Prozesse an nozizeptiven „Wide-dynamic-range“-Neuronen ist. Erstens sind es solche Neurone, die in den oberen Laminae des Hinterhorns thermozizeptiven Information übertragen (z.B. (20)). Zweitens sind die beim Verfahren der „dualen Sensitivierung“ angewendeten thermischen Reize zur Auslösung von „Wind-up“ geeignet (z.B. (17) u.a.). Drittens ist das Zeitfenster von 5 - 20 Sek. in dem im subjektiven Urteil Sensibilisierung auftritt, identisch mit dem

Zeitfenster, in dem reversibler „Wind-up“ im Tierexperiment auftritt (24). Dies sind starke Belege für die Annahme, daß die Sensibilisierungsneigung gegenüber tonischen Hitzereizen im Sekunden- bis Minutenbereich als perzeptives Korrelat zeitlicher Summations- und Bahnungsprozesse afferenter Signale interpretiert werden kann. Dies ist in Übereinstimmung mit früheren Befunden von Price et al. (17) und anderen, die eine Verbindung zwischen Schmerzsensibilisierung, neuronalem „Wind-up“ und der NMDA-Rezeptoraktivität herstellen.

NMDA-basierte Sensibilisierungsprozesse an nozizeptiven WDR-Neuronen sind allerdings mit Sicherheit nicht auf spinale afferente Neurone beschränkt. Solche Neurone sind auch aus den zerebralen Strukturen des medialen (mediale Thalamus-Kerne (5)), aber auch des lateralen Systems bekannt (SI, (1)). Die Kombination experimenteller Schmerzmodelle mit funktioneller Bildgebung kann die Rolle der zentralen Sensibilisierung bei chronifizierenden Schmerzen weiter aufklären. Die adäquaten Reizmodelle hierfür sind die Modelle, welche das mediale System der Schmerzverarbeitung aktivieren sowie Sensibilisierungsprozesse auslösen können, nämlich tonische und tonisch-repetitive Reize. Weitere Studien in dieser Richtung müssen vor allem die zentralnervösen hämodynamischen (fMRT) oder elektrophysiologischen (EEG) Korrelate der Sensibilisierungsneigung aufklären, um verbesserte diagnostische Verfahren für chronifizierende Schmerzen zu entwickeln. Solche spezifischen Diagnoseverfahren könnten beispielsweise die Grundlage für rationale Indikationen der adjuvanten Therapie chronischer Schmerzen mit NMDA-Antagonisten liefern.

## Danksagungen

Die klinische Studie wurde ermöglicht durch die fortwährende Unterstützung von Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. van Ackern, Direktor des Instituts für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim. Die Studie zur funktionellen Bildgebung wurde durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert („Funktionelle Echtzeit-MR-Bildgebung multifokaler zerebraler Aktivierung am Modell der Schmerzverarbeitung“; Projekte SCHA-546/9-2 und HO-904/10-2).

**Summary: Experimental pain models based on phasic and tonic contact heat pain involve two modes of central nervous pain processing, mediated by the lateral and medial afferent system. This is the cause for differential clinical validity of phasic and tonic pain models in chronic pain diagnostics. A clinical study shows that tonic pain models are superior in identifying aspects of medial pain processing in chronic pain syndromes. Functional neuroimaging in healthy subjects verify a separate cerebral processing of phasic and tonic pain stimuli.**

**Key-words:**

**Pain;**  
**Pain Measurement;**  
**Magnetic Resonance Imaging;**  
**Receptor, N-Methyl-D-Aspartate;**  
**Neurophysiology.**

**Literatur**

1. *Apkarian, A. V.*: Thalamic anatomy and physiology of pain perception: connectivity, somato-visceral convergence, and spatio-temporal dynamics of nociceptive information coding. In: Besson, J. M. (ed): Forebrain mechanisms of pain. John Libby, (1995) 93-118
2. *Bandettini, P. A., Jesmanowic, A., Wong, E. C., Hyde, J. S.*: Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn. Reson. Med.* 30 (1993) 161-173
3. *Abbott, F. V., Franklin, K. B. J., Ludwick, R. J. & Melzack, R.*: Apparent lack of tolerance in the formalin test suggests different mechanisms for morphine analgesia in different types of pain. *Pharm. Biochem. Behav.*, 15 (1981) 637-640
4. *Abbott, F. V., Melzack, R. & Samuel, C.*: Morphine analgesia in the tail-flick and formalin pain tests is mediated by different neural systems. *Exp. Neurol.*, 75 (1982) 644-651
5. *Bushnell, M. C., Duncan, G. H.*: Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues? *Exp. Brain. Res.*, 78 (1989) 415-418
6. *Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L., Melzack, R.*: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence, *Pain*, 52 (1993) 259-285
7. *Dickenson, A. H.*: NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41 (1997) 112-5
8. *Galfe, G., Lautenbacher, S., Hölzl, R., Strian, F.*: Diagnosis of small-fibre neuropathy: computer-assisted methods of combined pain and thermal sensitivity determination, *Hospimedica*, 8, 7 (1990) 38-48
9. *Handwerker, H. O., Kobal, G.*: Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiological Reviews* 73 (3) (1993) 639-671
10. *Holm, S.*: A simple sequentially rejective multiple test procedure, *Scand. Statist.*, 6 (1979) 65-70
11. *Kleinböhl, D., Hölzl, R., Möltner, A., Rommel, C., Weber, C., Osswald, P. M.*: Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain*, 81 (1999) 35-43
12. *Melzack, R.*: Morphium und schwere chronische Schmerzen. *Spektrum der Wissenschaft*, 4 (1990) 56-64
13. *Mendell, L. M.*: Physiological properties of unmyelinated fiber projections to the spinal cord, *Exp. Neurol.*, 16 (1966) 316-332
14. *Merskey, H.*: Classification of chronic pain, *Pain, Suppl.* 3 (1986) 1-226
15. *Merskey, H., Bogduk, N.*: Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, ISAP Press, International Association for the Study of Pain, Seattle, 1994
16. *Meyer, H., Baudendistel, K., Bock, M., Kleinböhl, D., Schad, L.R.*: Monitoring Cerebral Pain Processing with event-related FLASH. in: Proceedings of the 7th ISMRM (1999) 764
17. *Price, D. D., Mao, J., Frenk, H., Mayer, D. J.*: The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*, 59 (1994) 165-174
18. *Ryan, S. M., Watkins, L. R., Mayer, D. J. & Maier, S. F.*: Spinal pain suppression mechanisms may differ for phasic and tonic pain. *Brain Research*, 334 (1985) 172-175
19. *Schad, L. R., Wiener, E., Baudendistel, K. T., Müller, E., Lorenz, W. J.*: Event-related functional MR imaging of visual cortex stimulation at high temporal resolution using a standard 1.5T imager. *Magn. Reson. Imaging* 13, 6 (1995) 899-901
20. *Talbot, J. D., Duncan, G. H., Bushnell, M. C.*: Effects of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) on the sensory-discriminative dimension of pain perception, *Pain*, 36 (1989) 231-238
21. *Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Graceley, R. H., Jones, A. K. P.*: The cortical representation of pain. *Pain* 79 (1999) 105-111
22. *Watkins, L. R. & Mayer, D. J.*: Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems, *Science*, 216 (1982) 1185-1192
23. *Weber, C.*: (NMDA-receptor antagonist in pain therapy). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 33, 8 (1998) 475-83
24. *Willis, W. D.*: Electrophysiological evidence for a role of altered discharges of spinothalamic tract neurones in hyperalgesia. In: Dimitrijevic, M. R., Wall, P. D., Lindblom, U. (Ed.): Recent achievements in restorative neurology 3: altered sensation and pain. Karger, Basel, 1990, pp. 153-164.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. phil. *Dieter Kleinböhl*  
 Labor für Klinische Psychophysiologie  
 Universität Mannheim  
 Otto-Selz-Institut  
 Schloß EW 184  
 D-68131 Mannheim.

**Nürnberg**

Anästhesist/in in **Teilzeit (Di/Do ganztags)**  
 für ambulanten Gynäkologie-OP gesucht,  
 überwiegend Stand-By und Kurznarkosen.  
 Kassenzulassung nicht erforderlich.  
 Telefon 0171 - 2303739