

Schmerz 2006 · 20:411–417
 DOI 10.1007/s00482-006-0473-8
 Online publiziert: 4. April 2006
 © electronic version (html)
 Springer Medizin Verlag 2006
 © print & online pdf
 Deutsche Gesellschaft zum Studium
 des Schmerzes 2006. Published by
 Springer Medizin Verlag
 - all rights reserved

T. Giesecke¹ · R. H. Gracely² · D. J. Clauw² · A. Nachemson^{3,4} · M. H. Dück¹ ·
 R. Sabatowski¹ · H. J. Gerbershagen¹ · D. A. Williams² · F. Petzke¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,
 Klinikum der Universität Köln

² Division of Rheumatology in the Chronic Pain & Fatigue Research Center,
 Department of Internal Medicine of the University of Michigan, Ann Arbor, USA

³ Department of Orthopedics, Georgetown University/Washington D.C., USA

⁴ University of Göteborg, Sweden

Zentrale Schmerzverarbeitung bei chronischem Rückenschmerz

Hinweise auf verminderte Schmerzinhibition

Chronischer Rückenschmerz („chronic low back pain“, LBP) ist das häufigste muskuloskeletale Schmerzsyndrom mit den höchsten Gesundheitskosten in allen westlichen Ländern [2, 13]. Rund 70–85% aller Menschen haben irgendwann in ihrem Leben eine Episode akuter Rückenschmerzen, aber bei 90% dieser Patienten klingen die Schmerzen in der Regel innerhalb von 12 Wochen ab [38]. Persistieren die Beschwerden über mehr als 12 Wochen, ist der weitere Verlauf oft chronisch. Als Resultat belastet diese Gruppe chronischer Rückenschmerzpatienten durch hohe Krankheitskosten, Arbeitsausfall und Arbeitsunfähigkeit überproportional die Kranken- und Rentensysteme [2, 37].

Trotz dieser erheblichen Problematik gibt es nach wie vor wenige gesicherte Erkenntnisse, die das Auftreten und die Chronifizierung von Rückenschmerzen erklären können. Subjektive Symptomatik und objektive Befunde zeigen oft eine erhebliche Diskrepanz. Trotz Fortschritten in der Bildgebung kann ein kausaler Zusammenhang zwischen strukturellen Auffälligkeiten und der Schmerzsymptomatik oft nicht hergestellt werden [12, 29]. Die Einordnung struktureller Veränderungen ist auch dadurch erschwert, dass Befunde wie z. B. Bandscheibenprotrusionen zu hohen Prozentzahlen auch bei

asymptomatischen Individuen gesehen werden [7, 23]. Selbst unter Zuhilfenahme aller strukturellen, demographischen und psychosozialen Parameter bleibt die Ursache für chronischen Rückenschmerz bei einer großen Anzahl von Patienten unklar [10, 26]. Bei diesen Patienten wird dann in aller Regel die „Diagnose“ „idiopathischer“ oder „unspezifischer“ chronischer Rückenschmerz gestellt.

Neuere Untersuchungen weisen auf die mögliche Bedeutung von Veränderungen der zentralen Schmerzverarbeitung bei der Entstehung idiopathischer chronischer Rückenschmerzen hin. Ein klinischer Befund bei solchen „zentralen“ Schmerzsyndromen ist eine erhöhte Druckschmerzempfindlichkeit oder mechanische Hyperalgesie [18, 28]. Dieser Befund tritt unabhängig von begleitenden psychosozialen Faktoren auf [16] und impliziert zentralnervöse Veränderungen, die zu einer zentralen Augmentation der Schmerzverarbeitung führen können, wie z. B. auch eine verringerte deszendierende Schmerzinhibition [24, 25]. Auch Patienten mit idiopathischen chronischen Rückenschmerzen zeigten eine solche mechanische Hyperalgesie [41], die sich als relevanter Faktor für das Ausmaß des klinischen Schmerzes und das Funktionieren im Alltag erwies [10].

Neurobildgebende Verfahren haben sich als aufschlussreich für die Schmerzforschung erwiesen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) macht sich dabei den BOLD- (Blood-oxygen-level-dependent-)Effekt zunutze: Oxygeniertes und deoxygeniertes Blut haben unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Neuronale Aktivität in einem Hirnareal führt lokal zu einem vermehrten Zufluss oxygenierten Blutes und einer Veränderung der magnetischen Eigenschaft in diesem Hirnareal. So lässt sich indirekt durch Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) auf die neuronale Aktivität in einem Hirnareal schließen [30].

In einer früheren Studie [15] untersuchten wir mittels fMRT die neuronale Aktivierung einer Gruppe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (LBP) und einer Gruppe Gesunder durch objektiv gleich starke Reize (beide Gruppen ca. 4 kg) und durch subjektiv gleiche Schmerzstärke (LBP 3,9 kg, Gesunde 5,6 kg). Gleiche Druckstimuli, die in der LBP-Gruppe mäßig intensiven Schmerz, in der Kontrollgruppe jedoch nur sehr leichten Schmerz

Gefördert durch NIH grant R01 AR 46049-04 und Department of Army grant DAMD 17-002-0018.

Tab. 1 Charakteristika von Patienten mit Rückenschmerzen (LBP) und Gesunden (HC)

	HC (11)	LBP (11)
Geschlecht (m/w)	7/4	3/8
Alter (Jahre)	41±7	44±13
Body Mass Index (BMI)	25 (20–30)	24 (17–32)
Depressivität (CES-D)	4,8±5,9	11,5±7,5
<i>Ergebnisse Schmerztestung</i>		
Schmerzschwelle (kg)	2,7±2,1	0,7±0,5 ^a
Mittlerer Schmerz (kg)	5,3±2,8	2,7±2,7 ^a
Mäßig intensiver Schmerz (kg)	7,3±1,7	4,9±2,4 ^a
<i>fMRI-Scanner</i>		
Gleicher Schmerz (kg)	5,6±1,7	3,9±1,3 ^a
Schmerzbewertung (max. 20)	14±3,8	16±1,5
<i>Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung, außer BMI (Median und Spannweite); ^ap < 0,05</i>		

auslösten, führten in der LBP-Gruppe zu Aktivierungen der schmerzassoziierten somatosensorischen und limbischen Hirnareale sowie des Kleinhirns, also der gesamten sog. „Schmerzmatrix“, in der Kontrollgruppe jedoch lediglich zu einer einzigen unspezifischen Aktivierung. Subjektiv gleicher Schmerz führte dagegen zu einer Aktivierung der Schmerzmatrix beider Gruppen.

Das Ausmaß der neuronalen Aktivierung in den somatosensorischen Kortexarealen der LBP-Gruppe übertraf bei nur deskriptiver Betrachtung selbst bei gleichem Schmerz, also bei signifikant niedriger Stimulusintensität, das Ausmaß der neuronalen Aktivierung in den somatosensorischen Kortexarealen der Kontrollgruppe. Bornhøvd et al. [9] hatten jedoch gezeigt, dass bei Gesunden das Ausmaß der Aktivierung in den somatosensorischen Kortexarealen mit der Stimulusintensität korreliert. Ein verstärktes Signal im primären somatosensorischen Kortex der LBP-Gruppe könnte daher z. B. bedeuten, dass es bereits in den Hinterhörnern des Rückenmarks zu einer Signalverstärkung kommt. Gemäß der Gate-Kontroll-Theorie [27] könnte die Ursache hierfür wiederum eine veränderte Funktion der absteigenden schmerzhemmenden Systeme sein. Daher könnten Unterschiede

Tab. 2 Hirnareale mit signifikant stärkerer neuronaler Aktivierung bei Patienten mit Rückenschmerz (oberer Teil) und bei Gesunden (unterer Teil), Koordinaten und Signifikanzniveau der Differenzen

System	Seite	Region	x	y	z	Z-Score
<i>Stärkere Aktivierung bei Rückenschmerzen</i>						
S1	Rechts	Parietal	61	-20	41	4.78195
S2	Links	Parietal	-61	-15	14	3.76081
	Rechts	Parietal	57	-11	15	3.85181
LOFK	Links	Frontal	-52	48	4	3.94853
<i>Stärkere Aktivierung bei Gesunden</i>						
PAG	Links	Hirnstamm	-2	-23	-2	3.70728
PAG	Rechts	Hirnstamm	2	-27	-4	3.64286
<i>S1 primärer, S2 sekundärer somatosensorischer Kortex, LOFK lateraler orbitofrontaler Kortex, PAG periaquäduktales Grau. x, y, z sind Standardkoordinaten in mm im dreidimensionalen Talairach-Raum. Signifikanzen der Differenzen sind als Z-Scores präsentiert. Z-Scores charakterisieren eine normalisierte Verteilung mit einem Mittelwert von 0. Jeder Schritt von 1 entspricht einer Standardabweichung (z. B. z=2 bedeutet 2 SD über dem Mittelwert, z=-3 bedeutet 3 SD unterhalb des Mittelwerts)</i>						

der neuronalen Aktivierung in Hirnarealen, die mit Funktionen der Schmerz-inhibition assoziiert sind, ursächlich mit der beobachteten augmentierten Schmerzverarbeitung bei diesen Patienten in Zusammenhang stehen. In einer umfangreichen, neuen Analyse des bestehenden Datensatzes untersuchten wir daher, in welchen Hirnarealen sich die neuronalen Aktivierungen der LBP- und Kontrollgruppe, ausgelöst durch subjektiv gleich schmerzhafte Reize, signifikant unterscheiden.

Methoden

Studienteilnehmer

Elf Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die im Spine Center des Georgetown University Hospital, Washington DC, rekrutiert wurden, und 11 gesunde Kontrollpersonen wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten mussten Rückenschmerzen über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen haben. Das Vorliegen anderer Schmerzsyndrome, von Osteoporose, Frakturen, Entzündungen, Tumoren oder stattgefundenen operativen Eingriffen führte zum Ausschluss. Die Kontrollpersonen wurden aus der Bevölkerung rekrutiert.

Bei einer weiteren Gruppe von Patienten mit Fibromyalgie, die Bestandteil der ursprünglichen Studienpopulation war, lag das Mittelhirn bei 11 von 16 Patienten im Randbereich des vom MRT-Scanner erfassten Areal. Da die Signalstärke hier rapide abfällt, waren die Scans

dieser Patienten für diese Analyse nicht zu verwerten. Wir entschlossen uns, aufgrund mangelnder Aussagekraft auch die verbleibenden 5 Fibromyalgiepatienten nicht in die Analyse einzuschließen.

Eine Therapie mit Antidepressiva musste bis zu 4 Wochen (abhängig von der Halbwertszeit des Medikaments) vor der Untersuchung unterbrochen werden. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) durften bis 3 Tage vor der Untersuchung eingenommen werden. Patienten unter Therapie mit Opioiden der WHO-Stufe 3 wurden nicht eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer hatten schriftlich in die Teilnahme eingewilligt, das Studienprotokoll war von der Ethikkommission der Georgetown University Medical School positiv bewertet worden.

Depressivität

Die „Center for Epidemiological Studies Depression Scale“ (CES-D [35]) ist ein 20-Item-Fragebogen, der depressive Symptome bei nicht psychiatrisch erkrankten Erwachsenen misst. Das Instrument besitzt gute psychometrische Eigenschaften und korreliert gut mit anderen Instrumenten zur Messung von Depression und Depressivität [22]. Werte von mehr als 16 Punkten implizieren ein „wahrscheinliches Vorliegen einer Depression“.

Schmerztestung und fMRT

Der Ablauf der experimentellen Schmerztestung und des fMRT-Experiments mit

allen Parametern sind in einer anderen Veröffentlichung detailliert beschrieben [15]. Die Druckschmerzstimulation erfolgte am linken Daumen. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Serie Stimuli ansteigender Intensität zur Festlegung des maximal tolerierten Drucks. Dann wurde innerhalb dieses Bereichs mittels der „Multiple-random-staircase- (MRS-)Methode“ [17] eine Serie Druckstimuli in zufälliger Reihenfolge verabreicht. Die MRS-Methode ist eine interaktive Schmerztestmethode, die bei einem Individuum die für beliebige Schmerzintensitäten (in unserem Fall „mäßig intensiv“) benötigten Stimulusintensitäten bestimmt. Die individuell kalibrierte Intensität für einen „mäßig intensiven“ Schmerz wurde dann im MRT-Scanner in einem Blockparadigma verwandt. 25 s schmerzhafter Stimulation (ON-Phase) wechselten mit 25 s Ruhe (OFF-Phase), dabei wurde alle 5 s das komplette Gehirn zur Messung des BOLD-Effekts gescannt.

fMRT-Analyse

Die vorbereitenden Analyseschritte (Korrektur von Bewegungsartefakten, Intensitätsnormalisierung) sind in einer anderen Veröffentlichung beschrieben [15]. Auch die erneute Analyse erfolgte mit dem Softwarepaket MEDx (Sensor Systems, Sterling, VA, USA). Für die jetzige Analyse wurden zunächst wiederum die dreidimensionalen Hirnscans der ON-Phasen mittels T-Test mit den dreidimensionalen Hirnscans der OFF-Phasen verglichen. Allerdings wurde nun für jeden Voxel die mittlere Differenz berechnet und für jedes Individuum eine „mean difference map“ (MDM), also eine dreidimensionale Darstellung der mittleren Differenzen aller Voxel, erstellt. Jede dieser MDM wurde zum Zwecke der interindividuellen Vergleichbarkeit in einen Standardraum übertragen. MDM für die gesamten Gruppen wurden berechnet, indem die einzelnen MDMs aufsummiert und durch die Quadratwurzel der Anzahl der MDM geteilt wurden. Mittels eines weiteren T-Tests wurde dann die mittlere Aktivierung jedes Voxels der Gruppe der Patienten mit der des entsprechenden Voxels der Kontrollgruppe verglichen.

Die multiplen statistischen Vergleiche wurden bei der Signifikanzberech-

Schmerz 2006 · 20:411–417 DOI 10.1007/s00482-006-0473-8

© electronic version (html) Springer Medizin Verlag 2006

© print & online pdf Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes 2006

Published by Springer Medizin Verlag - all rights reserved

T. Giesecke · R. H. Gracely · D. J. Clauw · A. Nachemson · M. H. Dück · R. Sabatowski
H. J. Gerbershagen · D. A. Williams · F. Petzke

Zentrale Schmerzverarbeitung bei chronischem Rückenschmerz. Hinweise auf verminderte Schmerz-inhibition

Zusammenfassung

Hintergrund. Eine vergleichende Untersuchung hatte eine verstärkte zentralnervöse Schmerzverarbeitung bei Patienten mit idiopathischem chronischem Rückenschmerz („chronic low back pain“, LBP) v. a. in den somatosensorischen Kortexarealen (S1, S2) gezeigt. In einer weiteren Analyse untersuchten wir diesen und weitere Unterschiede der neuronalen Aktivierung zwischen LBP und Gesunden im Hinblick auf mögliche zentrale Pathomechanismen.

Methoden. Während der fMRT-Experimente waren Druckschmerzstimuli gleicher Schmerzintensität (mäßig intensiv) am linken Daumnagel in einem Blockparadigma verabreicht worden. In einer weiteren Analyse der fMRT-Daten wurden Unterschiede in der schmerzbezogenen neuronalen Aktivierung beider Gruppen statistisch verglichen.

Ergebnisse. Subjektiv gleich schmerzhafte Stimuli lösten bei den Patienten im Bereich des periaquäduktalen Grau (PAG) eine signifikant reduzierte neuronale Aktivierung aus. Dagegen war das Ausmaß der Aktivierung bei LBP in S1, S2 und dem lateralen, orbitofrontalen Kortex (LOFK) signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung. Bei Patienten mit LBP könnte eine Funktionsverminderung in den vom PAG kontrollierten absteigenden schmerzinhibierenden Systemen eine mögliche Ursache der klinischen Schmerzsymptomatik sein.

Schlüsselwörter

Rückenschmerz · Psychophysische Schmerztestung · Druckschmerz · Fibromyalgie · Funktionelles MRT

Central pain processing in chronic low back pain. Evidence for reduced pain inhibition

Abstract

Introduction. A study of patients with low back pain (LBP) had revealed altered central pain processing. At an equal pain level LBP patients had considerably more neuronal activation in the somatosensory cortices than controls. In a new analysis of this dataset, we further investigated the differences in central pain processing between LBP patients and controls, looking for possible pathogenic mechanisms.

Methods. Central pain processing was studied by functional magnetic resonance imaging (fMRI), using equally painful pressure stimuli in a block paradigm. In this study, we reanalyzed the fMRI data to statistically compare pain-elicited neuronal activation of both groups.

Results. Equally painful pressure stimulation resulted in a significantly lower increase of regional cerebral blood flow (rCBF) in the periaqueductal gray (PAG) of the LBP patients. The analysis further revealed a significantly higher increase of rCBF in LBP than in HC in the primary and secondary somatosensory cortex and the lateral orbitofrontal cortex (LOFK), elicited by these same stimuli.

Conclusions. These findings support a dysfunction of the inhibitory systems controlled by the PAG as a possible pathogenic mechanism in chronic low back pain.

Keywords

Low back pain · Psychophysic pain sensory testing · Pressure pain · Fibromyalgia · Echo-planar imaging

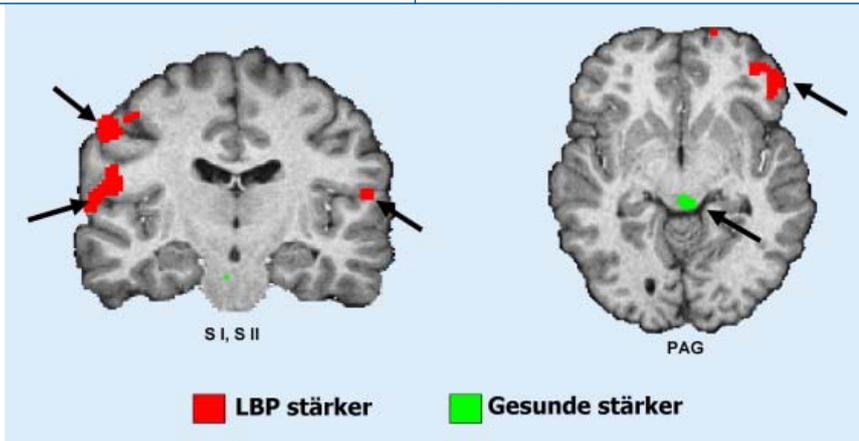


Abb. 1 ▲ Schmerzvozierte neuronale Aktivierungen. Areale mit signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen sind farbig über ein hochauflösendes T1-gewichtetes Hirn-MRT gelegt. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Mehraktivierung im kontralateralen primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S1, S2) und im lateralen orbitofrontalen Kortex sowie eine signifikante Minderaktivierung im periaquäduktalen Grau (PAG) der Rückenschmerzgruppe (LBP)

nung durch Korrektur mittels Gauß-Feldtheorie [42] berücksichtigt. Die Signifikanzschwelle lag bei einem korrigierten $p=0,05$. Hirnregionen mit unterschiedlicher neuronaler Aktivierung wurden durch Überlagerung der Ergebnisse über ein hochauflösendes MRI-Bild eines Standardhirnes lokalisiert. Die Koordinaten statistisch signifikant unterschiedlicher Hirnareale wurden in das Talairach-Koordinatensystem übertragen und mit Hilfe automatisierter Software identifiziert. Statistische Signifikanzen sind präsentiert als Z-Werte. Z-Werte charakterisieren eine normalisierte Verteilung mit einem Mittelwert von 0. Jeder Schritt von 1 entspricht einer Standardabweichung (z. B. $z = 2$ bedeutet 2 SD über dem Mittelwert, $z = -3$ bedeutet 3 SD unterhalb des Mittelwerts).

Ergebnisse

Die Daten von Patienten und Gesunden sind in **Tab. 1** dargestellt. Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter und Body Mass Index (BMI) vergleichbar. Patienten hatten tendenziell höhere Depressivitätscores auf der „Center-for-epidemiological-studies-Depressionsskala“ (CES-D), der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Kein Patient hatte Depressivitätswerte über 16 Punkte, was das gleichzeitige Vorhandensein einer Depression zumindest unwahrscheinlich macht. Patienten hatten signifikant niedrigere

Schmerzschwellen innerhalb und außerhalb des MRT-Scanners.

Die statistische Analyse der durch gleich schmerzhaft, in der LBP-Gruppe signifikant niedrigere (3,9 vs. 5,6 kg, $p=0,03$) Druckstimuli ausgelösten neuronalen Aktivierungen beider Gruppen zeigte eine signifikant reduzierte Aktivierung im periaquäduktalen Grau (PAG) in der LBP-Gruppe sowie eine signifikant stärkere Aktivierung im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (S1), sekundären somatosensorischen Kortex (S2) und lateralen orbitofrontalen Kortex (LOFK), verglichen mit der Kontrollgruppe (**Tab. 2**; **Abb. 1**).

Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigten bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine signifikant reduzierte Aktivierung im Bereich des periaquäduktalen Grau zusammen mit einer signifikant stärkeren Aktivierung im Bereich der somatosensorischen Kortizes und des lateralen orbitofrontalen Kortex. Diese Unterschiede der neuronalen Aktivierungen konnten beobachtet werden, obwohl Stimuli subjektiv gleicher Schmerzintensität verabreicht wurden, die bei den Patienten signifikant niedrigere Drücke erforderten.

Zentrale Schmerzverarbeitung

Das PAG (zusammen mit der rostralen ventralen Medulla, RVM) gilt als zen-

trale Schaltstelle der absteigenden inhibitorischen Systeme. Dieses Konzept wird durch experimentelle [4] und klinische Studien [39] unterstützt. Das System funktioniert durch die schnelle, automatische Gegenregulation zur Kontrolle nozizeptiver afferenter Information via absteigender inhibitorischer Bahnen. Das PAG erhält u. a. Signale vom Frontalkortex [40], Hypothalamus [6], dem anterioren Insulakortex [21] und den Amygdalae [20], die alle auch mit der Schmerzverarbeitung assoziiert wurden. Das kaudale PAG leitet die Informationen weiter zur RVM, die diese ihrerseits zu den schmerzübertragenden Neuronen des Hinterhorns und der Trigeminusganglien weiterleitet. So lässt sich z. B. durch direkte elektrische Stimulation des PAG Analgesie induzieren [1, 5, 8, 36].

Ebenso wie beim PAG produziert die elektrische Stimulation der RVM Analgesie und inhibiert die schmerzübertragenden Neurone des Hinterhorns und der Trigeminusganglien [1, 5].

Aktivierungen im primären und sekundären somatosensorischen und lateralen orbitofrontalen Kortex werden konsistent in fMRT-Studien mit Schmerzstimulation beobachtet [3, 33]. Somatosensorische Kortexareale werden mit der Verarbeitung der Stimulusintensität assoziiert [9, 19], und ihre Aktivierung korreliert linear mit der Intensität des verabreichten Stimulus [9]. Die Aktivierung des LOFK wird mit der affektiven und kognitiven Schmerzdimension in Verbindung gebracht [32]. Dieses Areal soll die Schmerzempfindung modulieren, indem z. B. die affektive Schmerzantwort unterdrückt wird [31]. Gesteigerte Aktivität im LOFK wurde auch im Zusammenhang mit der Erwartung von Schmerzreizen berichtet [34].

Unsere Gruppe chronischer Rückenschmerzpatienten zeigte also eine reduzierte Aktivierung in Regionen der Antinozizeption (PAG), und auf der anderen Seite überproportional stärkere Aktivierungen in Regionen der basalen Nozizeption (S1, S2) und Schmerzkognition (LOFK). Schmerzmodulierende Neurone in PAG und RVM erhalten nozizeptive Informationen von der gesamten Körperoberfläche. Die nozizeptiven Signale werden von den Trigeminuskernen und spi-

Hier steht eine Anzeige.



nenalen Hinterhörnern über den retikulospinalen und den dorsolateralen Funikulus zur Schaltstelle im PAG weitergeleitet. Die Neurone dort werden gemeinsam aktiviert, was dafür spricht, dass das inhibitorische System die Kontrolle über die Schmerzneurone der Trigeminikerne und Hinterhörner eher als Gesamtheit ausübt, denn als topographisch getrennte Einheiten. Es erscheint daher möglich, dass eine Minderfunktion des PAG wie in unserer Studie zu der beobachteten, erhöhten Aktivierung in den somatosensorischen Kortizes führen kann.

Einschränkend muss gesagt werden, dass die Region des Mittelhirns, in der wir die signifikanten Unterschiede lokalisierten, am Rand des mit der fMRT untersuchten Hirnareals liegt und somit anfällig für Artefakte ist. So war die Analyse einer weiteren Gruppe von Patienten mit Fibromyalgie, die Bestandteil der ursprünglichen Studienpopulation war, nicht möglich, da bei der Mehrzahl der Patienten das Mittelhirn zu sehr im Randbereich des erfassten Areals lag. Da die Signalstärke am Rand des sog. „field of view“ (FOV) rapide abnimmt, waren neuronale Aktivierungen im Bereich des Mittelhirns in dieser Gruppe nicht zu verwerten. Das PAG lässt sich jedoch grundsätzlich im fMRT darstellen [39], d. h. es gibt in dieser Region einen BOLD-Effekt. Allerdings ist das PAG eine kleine Struktur, sodass bei der Auflösung der fMRT-Bilder eine eindeutige Identifikation solcher Strukturen an ihre Grenzen stößt. Auf jeden Fall sollte bei fMRT-Studien der Schmerzverarbeitung darauf geachtet werden, dass das Mittelhirn großzügig im FOV eingeschlossen ist.

Mögliche Einflussfaktoren

Viele Patienten mit chronischen Rückenschmerzen leiden auch an Depressionen oder depressiven Verstimmungen [11]. In einem kürzlich erschienenen Artikel konnten wir zeigen, dass zu den durch Depression beeinflussten Hirnarealen die Amygdalae gehören [16], die Verbindungen zum PAG haben [20]. Eine gleichzeitig vorliegende Depression könnte also Einfluss auf unsere Untersuchungsergebnisse haben. Die Depressivität unserer Patienten war zwar tendenziell höher als die der Gesunden, der Unterschied war je-

doch nicht signifikant. Kein Patient hatte einen Depressivitätsscore über 16 Punkte, was das Vorhandensein einer manifesten Depression bei unseren Patienten zumindest unwahrscheinlich macht. Wir sind daher der Meinung, dass die beobachteten Unterschiede der Schmerzverarbeitung nicht durch das Vorliegen einer Depression beeinflusst sind.

Aufgrund der geringen Fallzahl und Selektion der Patienten ist es nicht möglich, unsere Ergebnisse auf andere Patienten mit chronischen Rückenschmerzen auszudehnen. Diese sind jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach eine sehr heterogene Population, die lediglich die symptomatische Endstrecke, nämlich die Schmerzsymptomatik und Lokalisation, gemeinsam haben. Wenn aber die Veränderung der zentralen Schmerzverarbeitung bei einer gewissen Anzahl von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eine Rolle spielt, hätte dies auch klinische Bedeutung. Die Messung der individuellen Schmerzschwelle könnte Bestandteil der klinischen Evaluation werden, und eine erniedrigte Schmerzschwelle könnte auf eine Minderfunktion des absteigenden inhibitorischen Systems hinweisen.

Unterschiede in der Schmerzverarbeitung bei Männern und Frauen wurden beschrieben [14]. Da die Geschlechterverteilung in unseren Studiengruppen unterschiedlich war, wollten wir ausschließen, dass die beschriebenen Ergebnisse durch diesen Unterschied bedingt sind. Ein Vergleich der Schmerzschwellen und der neuronalen Aktivierungen zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen innerhalb der Studiengruppen.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Analyse deuten darauf hin, dass gesunde Individuen inhibierende Systeme aktivieren, um die Schmerzempfindung zu regulieren und zu kontrollieren. Unsere Patienten mit chronischen Rückenschmerzen zeigten eine signifikant geringere Aktivierung der Antinozizeption und vermutlich als Folge davon einen stärkeren nozizeptiven Input in den somatosensorischen Kortextearen. Diese zentralnervöse Patho-

physiologie ging mit einer ausgeprägten mechanischen Hyperalgesie einher und könnte ein möglicher Pathomechanismus für die klinische Schmerzsymptomatik sein.

Fazit für die Praxis

Diese neue Analyse von fMRT-Daten einer Gruppe von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen identifiziert einen möglichen Pathomechanismus für die klinische Schmerzsymptomatik. Eine veränderte Funktion der schmerzinhäbitorischen Systeme, deren Zentrale das PAG ist, könnte Ursache für eine zentrale Schmerzverstärkung sein. Natürlich bedürfen präliminäre Studien wie diese der Replikation. Sollte sich jedoch bestätigen, dass die Schmerzsymptomatik bei einer Untergruppe von Patienten mit idiopathischem chronischem Rückenschmerz eher auf eine reduzierte zentrale Schmerzinhäbition als auf Schädigung oder Entzündung peripherer Strukturen zurückzuführen ist, müsste sich bei diesen Patienten der diagnostische und therapeutische Fokus in Zukunft verstärkt auf diese Funktion des zentralen Nervensystems konzentrieren. Erniedrigte mechanische Schmerzschwellen könnten im Rahmen der klinischen Evaluation erhoben werden und ein Hinweis auf diesen zentralnervösen Pathomechanismus sein.

Korrespondierender Autor

Dr. T. Giesecke

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität Köln
Kerpener Str. 62, 50924 Köln
t.giesecke@uni-koeln.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC (1976) Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 191: 961–962
2. Andersson GBJ (1999) Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 354: 581–585

3. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005) Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9: 463–484
4. Basbaum AI, Fields HL (1984) Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 7: 309–338
5. Baskin DS, Mehler WR, Hosobuchi Y, Richardson DE, Adams JE, Flitter MA (1986) Autopsy analysis of the safety, efficacy and cartography of electrical stimulation of the central gray in humans. *Brain Res* 371: 231–236
6. Beitz AJ (1982) The sites of origin brain stem neurotensin and serotonin projections to the rodent nucleus raphe magnus. *J Neurosci* 2: 829–842
7. Boden SD, McCowin PR, Davis DO, Dina TS, Mark AS, Wiesel S (1990) Abnormal magnetic-resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg [Am]* 72: 1178–1184
8. Boivie J, Meyerson BA (1982) A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. *Pain* 13: 113–126
9. Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C (2002) Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125: 1326–1336
10. Clauw DJ, Williams D, Lauerma W, Dahlman M, Aslami A, Nachemson AL, Koberne AI, Wiesel SW (1999) Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. *Spine* 24: 2035–2041
11. Currie SR, Wang J (2004) Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain* 107: 54–60
12. Deyo RA (2002) Diagnostic evaluation of LBP – reaching a specific diagnosis is often impossible. *Arch Intern Med* 162: 1444–1447
13. Deyo RA, Weinstein JN (2001) Primary care – low back pain. *New Eng J Med* 344: 363–370
14. Ge HY, Madeleine P, Arendt-Nielsen L (2004) Sex differences in temporal characteristics of descending inhibitory control: an evaluation using repeated bilateral experimental induction of muscle pain. *Pain* 110: 72–78
15. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ (2004) Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 50: 613–623
16. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ (2005) The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 52: 1577–1584
17. Gracely RH, Lota L, Walter DJ, Dubner R (1988) A multiple random staircase method of psychophysical pain assessment. *Pain* 32: 55–63
18. Granges G, Littlejohn G (1993) Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 36: 642–646
19. Grant MAB, Farrell MJ, Kumar R, Clauw DJ, Gracely RH (2001) fMRI evaluation of pain intensity coding in fibromyalgia patients and controls. *Arthritis Rheum* 44: S394
20. Gray TS, Magnuson DJ (1992) Peptide immunoreactive neurons in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis project to the midbrain central gray in the rat. *Peptides* 13: 451–460
21. Hardy SG, Leichnetz GR (1981) Cortical projections to the periaqueductal gray in the monkey: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neurosci Lett* 22: 97–101
22. Hertzog C, Van Alstine J, Usala PD, Hultsch D, Dixon R (1990) Measurement properties of the center for epidemiological studies depression scale (CES-D) in older populations. *Psychol Assess* 2: 64–72
23. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS (1994) Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *New Eng J Med* 331: 69–73
24. Kosek E, Hansson P (1997) Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 70: 41–51
25. Leffler AS, Hansson P, Kosek E (2002) Somatosensory perception in a remote pain-free area and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from long-term trapezius myalgia. *Eur J Pain* 6: 149–159
26. Linton SJ (2000) A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine* 25: 1148–1156
27. Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971–979
28. Mense S, Hoheisel U, Reinert A (1996) The possible role of substance P in eliciting and modulating deep somatic pain. *Progr Brain Res* 110: 125–135
29. Nachemson A, Vingard E (2000) Assessment of patients with neck and back pain: a best-evidence synthesis. In: Nachemson A, Jonsson E (eds) *Neck and back pain. The scientific evidence of causes, diagnosis and treatment*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 189–235
30. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 9868–9872
31. Petrovic P, Ingvar M (2002) Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 95: 1–5
32. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Maugeiere F, Michel D, Laurent B (1999) Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 122 (Pt 9): 1765–1780
33. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 30: 263–288
34. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN (1999) Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 284: 1979–1981
35. Radloff LS (1977) The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measure* 1: 385–401
36. Reynolds DV (1969) Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164: 444–445
37. Shekelle PG, Markovich M, Louie R (1995) Comparing the costs between provider types of episodes of back pain care. *Spine* 20: 221–226
38. Shekelle PG, Markovich S, Louie R (1995) An epidemiologic study of episodes of back pain care. *Spine* 20: 1668–1673
39. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM (2002) Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 22: 2748–2752
40. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR (2004) Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain – an fMRI analysis. *Pain* 109: 399–408
41. Wilder-Smith OHG, Tassonyi E, Arendt-Nielsen L (2002) Preoperative back pain is associated with diverse manifestations of central neuroplasticity. *Pain* 97: 189–194
42. Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P (1992) A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 900–918