

Diffusionstensor–Bildgebung der Mikrostruktur der weißen
Substanz im Gehirn bei chronischen Schmerzen
–Eine räumlich-nervtraktbasierte Statistikstudie–

Von der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften der Carl von
Ossietzky Universität zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

angenommene Dissertation

von Herrn Dominique Christopher Gronemann
geboren am 09. November 1983 in Hanau

Betreuer 1: PD Dr. med. Carsten Bantel, Ph.D., F.R.C.A., F.F.P.M.R.C.A.

Betreuer 2: PD Dr. med. Peter Sörös

Tag der mündlichen Prüfung: 05. November 2025

Für meine Familie.

Insbesondere für Rike, Emma, Fritz, Lotta und Greta.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	2
1.1 Schmerz	3
1.1.1 Akuter Schmerz	6
1.1.2 Chronischer Schmerz	7
1.2 Anatomie	8
1.2.1 Aufbau des Gehirns	9
1.2.2 Areale des Gehirns	10
1.2.3 Schmerzverarbeitung	11
1.2.4 Graue Substanz	12
1.2.5 Weiße Substanz	13
1.3 Bildgebung / Magnetresonanztomografie (MRT)	15
1.4 Bildgebung / Diffusionstensor-Magnetresonanztomografie (DT-MRT) . .	16
1.5 Graue Substanz und chronischer Schmerz	17
1.6 Weiße Substanz und chronischer Schmerz	20
1.7 Hypothese und Studienziel	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Vorwort	25
2.2 Probandinnen / Probanden	26
2.3 Demografische und klinische Daten	28
2.4 Neuropsychologische Daten	29
2.5 Datenerhebung MRT	30

2.6	Datenauswertung MRT	31
2.6.1	Vorverarbeitung T ₁ -gewichteter Bilddaten	32
2.6.2	Vorverarbeitung diffusionsgewichteter Bilddaten	33
2.6.3	Abschätzung der Diffusionstensoren	34
2.6.4	Traktbasierte räumliche Statistik (tract-based spatial statistics, TBSS)	35
2.6.5	Unterteilung des Corpus callosum	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Demografische, klinische und neuropsychologische Merkmale	39
3.2	Weißer Faserbahnen bei Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen und gesunden Kontrollen	42
3.3	Veränderung weißer Faserbahnen bei Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen in Zusammenhang mit der Schmerzdauer	43
3.4	Veränderung weißer Faserbahnen bei Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen in Zusammenhang mit der Schmerzintensität	44
3.5	Bestimmung der Volumina des Corpus callosum	45
4	Diskussion	46
4.1	ChroPain1-Studie	47
4.2	Empfehlungen für nachfolgende Studien	51
5	Zusammenfassung	53
5.1	Schlussfolgerung	54
	Abbildungsverzeichnis	57
	Tabellenverzeichnis	60
	Literaturverzeichnis	64
	Lebenslauf	79
	Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

AD	axial diffusivity
ADS–K	Allgemeine Depressionsskala–Kurzform
CLBP	chronic low back pain
CT	Computertomografie
DTI	diffusion tensor imaging
DT–MRI	diffusion tensor magnetic resonance imaging
EEG	Elektro–Enzephalogramm
FA	fractional anisotropy
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MA	mode of anisotropy
MD	mean diffusivity
MRT	Magnetresonanztomografie
NRS	Numerische Rating–Skala
RD	radial diffusivity
WST	Wortschatztest

1 Einleitung

1.1 Schmerz

Das Verständnis der Funktionsweise des menschlichen Gehirns bildet in der klinischen Anästhesiologie einen wichtigen Baustein für eine erfolgreiche Versorgung anvertrauter Patientinnen und Patienten, insbesondere im Hinblick auf die Allgemeinanästhesie; gerade hier ist das Verständnis der Wirkungsweise von Hypnotika / Sedativa und Betäubungsmitteln (Opioiden) unabdingbar, um eine sichere Narkose führen zu können und einen Interventionsbedarf korrekt zu deuten [1]. Ebenso ist im Rahmen einer (multimodalen) Schmerztherapie die Kenntnis von Schmerz als Symptom oder eigenständigem Krankheitsbild sowie der Schmerzentstehung nötig für eine zielgerichtete und wirksame Schmerzbehandlung. Darüber hinaus bedingen chronische Schmerzen sowohl eine individuelle wie auch gesamtgesellschaftliche Belastung [2,3]: Die Prävalenz von mittelschweren bis schweren chronischen Schmerzen (Krebs als Ursache ausgenommen) liegt in der erwachsenen Bevölkerung in den Industrieländern zwischen 10% und 20% [4,5]. Dementsprechend sind die finanziellen Folgen, die durch chronische Schmerzen verursacht werden, sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesellschaft insgesamt nicht unerheblich [6,7]. Es entstehen zum einen Kosten für die (oft lebenslange) medizinische Behandlung als auch durch Minderung bzw. Wegfall der Arbeitskraft der Betroffenen. Während die Auffassung, dass chronischen Schmerzen multifaktoriell einwirkende Mechanismen [8,9] zu Grunde liegen, mittlerweile eine breite Unterstützung gefunden hat, sind die genauen Entstehungsursachen dieser Mechanismen für die meisten Formen chronischer Schmerzen noch lange nicht bekannt. Hieraus ließe sich jedoch eine individualisierte Schmerztherapie ableiten, welche die Zufriedenheit der Betroffenen steigern sowie die Kosten senken könnte.

Die *International Association for the Study of Pain* (IASP) charakterisiert Schmerz «als eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verbunden ist oder in Bezug auf eine solche Schädigung beschrieben wird» [10]. Schmerz ist jedoch schwierig zu messen, da er subjektiv unterschiedlich bedeutsam empfunden wird. Die numerische Analogskala (numeric rating scale, NRS) für Schmerz gilt als geeignetes Messinstrument, insbesondere, um Schmerzen im

Verlauf zu bewerten [11,12]. Auffällig ist allerdings, dass es klinisch nur wenige Möglichkeiten gibt, das Gehirn und die während einer Allgemeinanästhesie potentiell auftretende Nozizeption zu monitoren. Nozizeption wird verstanden als Aufnahme, Verarbeitung und Weiterleitung einer gewebsverletzenden Information [13]. Die Weiterleitung dieser Information erfolgt zum Rückenmark (Medulla spinalis), von dort über den Vorderseitenstrang (Tractus spinothalamicus lateralis) zum Zwischenhirn (hier: Thalamus) und von hier zum Großhirn (hier: Cortex cerebri) [13]. Lediglich Instrumente zur Messung einer Schlaftiefe in Form eines (abgewandelten) EEG sind klinisch etabliert [14]. Um hier mehr Möglichkeiten zu erhalten, sind Studien zu anatomischen bzw. morphologischen Veränderungen im menschlichen Gehirn notwendig.

Es wurden bereits einige Studien (Apkarian et al. (2004) [15], Baliki et al. (2011) [16], As-Sanie et al. (2012) [17], Ivo et al. (2013) [18], Mansour et al. (2013) [19], Obermann et al. (2013) [20], Frøkjær et al. (2014) [21], Lieberman et al. (2014) [22], Farmer et al. (2015) [23], Wilcox et al. (2015) [24], Fritz et al. (2016) [25], Vachon-Presseau et al. (2016) [26], Chen et al. (2017) [27], Ng et al (2018) [28], Woodworth et al. (2018) [29]) bzgl. morphologischer Veränderungen der grauen¹ Substanz und der weißen² Substanz durchgeführt. Hier zeigen sich zunehmend Hinweise auf Veränderungen im Gehirn, jedoch blieben die Ergebnisse in ihren Aussagen inhomogen.

Veränderungen der morphologischen Struktur von grauer und weißer Substanz werden insbesondere bei Menschen mit chronischem Schmerzsyndrom beobachtet. Ob der chronische Schmerz jedoch Folge der Veränderungen ist oder diese verursacht, ist noch nicht abschließend geklärt. In Bezug auf die neuronalen Mechanismen chronischer Schmerzen haben aber zahlreiche Studien darauf hingewiesen, dass Schmerzen die Struktur und Funktionsweise des Gehirns umformen und so anhand dieser neuronalen Plastizität zur Chronifizierung beitragen könnten.

Chronische Schmerzen treten häufig im Zusammenhang mit kognitiv-funktionellen (z. B. Aufmerksamkeitsstörungen, gestörtes Anwenden von Erlerntem auf neue Situationen (veränderte kognitive Flexibilität), verändertes Belohnungsverhalten) [30–32] sowie emo-

¹Substantia grisea

²Substantia alba

tionalen Störungen (z.B. Depression, Schmerzkatastrophisierung, Angststörungen) [33,34] des Gehirns auf und haben auch schwerwiegende Folgen für soziale Beziehungen, die berufliche Tätigkeit und die Familie jeder / jedes Betroffenen [35].

Ob strukturelle Veränderungen, die im Gehirn von Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen beschrieben wurden, zu diesem Phänomen beitragen, soll geklärt werden.

1.1.1 Akuter Schmerz

Schmerzen dienen uns Menschen evolutionsbiologisch zum Schutz und zum Erhalt der Art, da sie eine Warnfunktion innehaben, die uns zu schützendem Verhalten, teils reflexartig, veranlasst.

Es wurden bis vor wenigen Jahren im Allgemeinen ein somatischer Schmerz (Haut, Bindegewebe, Muskeln, Knochen), ein viszeraler Schmerz (Organe mit Kolik / Entzündung) und ein neuropathischer Schmerz (Nervenschaden) als Schmerzformen voneinander unterschieden [13]. Somatische Schmerzorte können i. d. R. deutlich besser lokalisiert werden als viszerale. Das liegt auch an den entsprechenden Schmerzfasern, welche unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeiten besitzen: A δ -Fasern sind myelinisiert und leiten Informationen mit einer mittleren Leitungsgeschwindigkeit von 15m/s, wobei C-Fasern nicht myelinisiert sind und nur etwa 1m/s mittlere Leitungsgeschwindigkeit erreichen [13]. Die Haut besitzt solche A δ -Fasern. Hierdurch entstehen ein erster Schmerz (kurz andauernd), welcher beim viszeralen Schmerz fehlt [13], gefolgt von einem zweiten Schmerz (C-Fasern, nachhaltig). So können wir bei akutem, erstem (Haut-)Schmerz (z. B. Hitze, Schnitt) schnell und ortsgerichtet reagieren. Der Schmerz kann hierbei bewusst als nützlich und zweckmäßig von den Betroffenen interpretiert werden, er ist sozusagen sinnvoll.

Die aktuell gültigen, curricularen Leitlinien des IASP unterscheiden heute einen nozizeptiven Schmerz (Gewebeschaden und/oder Entzündung), einen neuropathischen Schmerz (Nervenschaden) und einen noziplastischen Schmerz (Wahrnehmung / Verarbeitung) [36]. Es wird deutlich, dass heute vermehrt die Ursache der Schmerzentstehung in den Vordergrund gestellt wird. Dieses kann auch als Hinweis auf eine zielgerichtete Therapie verstanden werden.

1.1.2 Chronischer Schmerz

Chronische Schmerzen sind in ihrem Charakter wesentlich komplexer, zwar beständig subjektiv, doch in der Wahrnehmung und Verarbeitung ohne Warnfunktion. Daher werden sie (mittlerweile) auch als eigenständiges Krankheitsbild behandelt [37] und in der aktuellen ICD–11 gar in verschiedene Syndrome unterteilt (Code: MG30) [38], welches die Komplexität der Schmerzwahrnehmung, –verarbeitung und –therapie unterstreicht. Zusätzlich beschreibt das IASP mit seinen curricularen Leitlinien [36], dass ein Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und Veränderungen im gesamten neuronalen Verarbeitungsprozess besteht, d. h. in der Peripherie (nozizeptiver Schmerz bzw. noziplastischer Schmerz), in der Nervenstruktur selbst (neuropathischer Schmerz) und zentral in Rückenmark und Gehirn (graue und weiße Substanz) stehen chronische Schmerzen und Veränderungen der neuronalen Strukturen in direkter Wirkbeziehung.

Die Dauer des Schmerzerlebnisses hat keinen alleingültigen Stellenwert, ein Zeitraum des Schmerzwahrnehmens von > 3 Monaten wird bei diversen Syndromen jedoch als charakterimmanent beschrieben [37]. Chronischer Schmerz wird nicht als sinnhaft, eher als Belastung und Einschränkung von den Betroffenen erlebt. Daher folgen nicht selten auch Komorbiditäten, wie z. B. Arbeitsunfähigkeit und psychische Erkrankungen [2, 3]. Die Behandlung erfolgt heutzutage im Rahmen eines multimodalen Schmerztherapieansatzes [39].

1.2 Anatomie

Die Verarbeitung von Reizen erfolgt in verschiedenen Teilen des Gehirns. Die Schmerzempfindung und –verarbeitung wird dabei durch entwicklungsbiologisch unterschiedlich alte Strukturen im Gehirn geprägt. Der Aufbau ist mithin für das Verständnis von chronischem Schmerz und möglich konsekutiven morphologischen Veränderungen unabdingbar.

1.2.1 Aufbau des Gehirns

Als Fortsetzung der Medulla spinalis finden sich als Hirnstamm (Truncus encephali) aufbauend verlängertes Mark (Medulla oblongata), Brücke (Pons) und Mittelhirn (Mesencephalon). Das Kleinhirn (Cerebellum) schließt sich dem Hirnstamm dorsal kaudal an und bildet zusammen mit verlängertem Mark und Brücke das Rautenhirn (Rhombencephalon). Zwischenhirn (Diencephalon) und Großhirn (Cerebrum) vereinen das Vorderhirn (Prosencephalon) [40]. Der Thalamus ist Teil des Zwischenhirns. Das Großhirn teilt sich in zwei Hemisphären auf; diese sind über den Balken (Corpus callosum) miteinander verbunden. Der Balken besteht aus weißer Substanz.

1.2.2 Areale des Gehirns

Das Großhirn (hier: Cortex cerebri) ist der Ort der Wahrnehmung (auch Schmerz), von Gedächtnis und Denkprozessen. Das Zwischenhirn (Diencephalon) beherbergt wichtige Funktionen der prozessualen Verarbeitung und Reaktion, wie das autonome Nervensystem und die Hormonproduktion, welche auch bei der Nozizeption (s. 1.1) eine bedeutende Rolle spielen. Der Hirnstamm (Truncus encephali) verschaltet basale Körperfunktionen wie Atmung, Kreislauf und Reflexe. Das Kleinhirn (Cerebellum) unterstützt motorische Aktivität, Sprech- und Koordinationsfähigkeit [41].

1.2.3 Schmerzverarbeitung

Im Laufe des Prozesses von Nozizeption (s. 1.1) und anschließender Wahrnehmung hinterlässt Schmerz, geprägt durch verschiedenartige Hirnareale, seine Qualität (stechend, bohrend, drückend, spitz, stumpf, wellenförmig etc.) und Intensität (s. 2.2).

Das Corpus amygdaloideum als Teil des limbischen Systems ist für das Entstehen von Affekten (Angst / Panik) und Anstoßen von Gedächtnisprozessen verantwortlich (affektiv–emotionale Schmerzkomponente) [42–44]. Der Thalamus gilt als Endstrecke der nozizeptiven Verarbeitung vor Überleitung in den Kortex [45].

Verschiedene kortikale Areale sind an der Umformung der Nozizeption zur Schmerzwahrnehmung beteiligt. Der somatische Gyrus postcentralis mit S_1 / S_2 (primärer / sekundärer somatosensorischer Kortex³) zeigt eine sensorisch–diskriminative Schmerzkomponente, der Gyrus cinguli eine affektive [13]. Die Insula ist mit einer emotionalen Färbung der Schmerzwahrnehmung in Verbindung zu bringen. Im präfrontalen Kortex schließlich wird dem Schmerzempfinden v. a. eine kognitive Schmerzkomponente angefügt [13]. Diese Prägungen laufen nicht stringent, es gibt mithin keine klare kortikale Reihenfolge bzgl. des Prozesses der Schmerzwahrnehmung.

Auf zellulärer Ebene sind graue⁴ und weiße⁵ Substanz für den Prozess der Schmerzverarbeitung unabdingbar verantwortlich [13]. Die graue Substanz verdankt ihre Bezeichnung einer histologischen Färbemethode: Nach Konservierung mittels Formalin färbt sie sich grau. Die weiße Substanz enthält Gliazellen und Myelin, welche optisch eine weiße Färbung hervorrufen.

³kortikale Abbildung der Körperoberfläche, aufgeteilt in diverse Wahrnehmungsareale

⁴informationsverarbeitend, –speichernd sowie –modulierend

⁵informationsleitend

1.2.4 Graue Substanz

Die graue Substanz besteht aus den originären Nervenzellen (Neuronen) sowie deren Fortsätzen mit Nervenverbindungen (Synapsen) [13]. Sie enthält gespeicherte Informationen und verarbeitet zugeleitete, neue Informationen entsprechend. Auch Hilfszellen⁶ werden der grauen Substanz zugerechnet, obwohl diese andere Funktionen innehaben (z. B. Bildung von Myelin). Das Gehirn besteht sogar zu einem Vielfachen aus Hilfszellen im Vergleich zu den originären Nervenzellen, gemessen an der Gesamtmasse des Gehirns. Hier detektierte Veränderungen sind allerdings in ihrer Interpretation streitbar, da Hilfszellen durchaus Einfluss auf die Informationsverarbeitung beim Menschen nehmen [46–49]. Beispielsweise könnten volumetrische Veränderungen⁷ der grauen Substanz durch Einfluss der Hilfszellen begünstigt worden sein, somit änderte sich die Kausalität, je nach Ausmaß des Einflusses. Möglicherweise resultieren daher auch inkonsistente Ergebnisse bei den oben zitierten Studien (s. 1.1).

⁶auch: Neuroglia oder Glia

⁷i. e. Abnahme der Dichte

1.2.5 Weiße Substanz

Die weiße Substanz besteht hauptsächlich aus markhaltigen Fasern (Axone), die dieser ihr mikroskopisch charakteristisches, farbliches Spektrum verleihen (s. 1.2.3). Auch sind Hilfszellen zu finden und andere marklose Fasern [13]. Die Verschaltung der einzelnen markhaltigen Fasern hat erheblichen Einfluss auf die Verarbeitung der Informationen in den Nervenzellen und somit auch auf die Prägung eines Schmerzreizes. Je nachdem, welchen Weg elektrische Erregungen (Aktionspotentiale) anhand der markhaltigen sowie nicht-markhaltigen Fasern nehmen, werden Informationen den entsprechenden Hirnarealen zugeleitet und verarbeitet [13].

Die grundlegende Informationsweiterleitung geschieht in der Regel mittels häufig genutzter Bahnen und Verbindungen (Hauptwege), weniger genutzte Bahnen und Verbindungen (Nebenwege) werden bei Gesunden eher abgeschaltet, Reize in den entsprechenden Nervenzellen (Neuronen) und Verbindungen (Synapsen) somit abgeschwächt, um das Gehirn nicht mit überflutenden Informationen zu strapazieren.

Bei pathologischen Veränderungen der weißen Substanz, welche z. B. bei Bestehen chronischer Schmerzen auftreten könnten, können jedoch auch weniger genutzte Bahnen und Verbindungen aktiviert werden, welche die ankommenden Informationen wiederum abändern und somit Einfluss auf die Schmerzverarbeitung nehmen. Dieser Vorgang wird als Neuroplastizität beschrieben [13].

Chronische Schmerzen nehmen Einfluss auf die Neuroplastizität, es entstehen u. a. morphologische Volumen- und Dichteunterschiede von grauer sowie weißer Substanz (s. 1.1). Die Ergebnisse der zitierten Studien zeigen jedoch, dass chronische Schmerzen nicht regelhaft zu solchen Veränderungen führen. Möglicherweise sind die entsprechenden Studien aber unterpower⁸ und/oder das Matching der Probandengruppen⁹ berücksichtigte Merkmale wie Geschlecht, Alter und Bildungsgrad als Einflussvariablen nicht ausreichend.

Von Interesse sind in dieser Arbeit die Veränderungen der weißen Substanz (Axone, Faserbahnen) im Hinblick auf verstärkte bzw. verminderte Reizweiterleitung, welche

⁸Dieses entspricht einer (zu) geringen Stichprobengröße, sodass die beabsichtigten Effekte nicht gezeigt werden konnten.

⁹Testgruppe und Kontrollgruppe

als fraktionale Anisotropie (*FA*) beschrieben wird. Die fraktionale Anisotropie gibt die Gerichtetheit eines Reizstromes entlang entsprechender Faserbahnen wieder¹⁰ und kann mittels diffusionsgewichteter Tensor-Magnetresonanztomografie (DTI-MRT) zur Darstellung gebracht werden [50]. Ebenso werden weitere Diffusionsparameter (s. 2.6.4) statistisch getestet. Die Probandengruppen wurden entsprechend gematcht (s. 2.2).

Die Kenntnis veränderter Faserbahnen bei Menschen mit chronischen Schmerzen könnte zu zielgerichteteren Therapiemöglichkeiten beitragen, insbesondere im Hinblick auf einen multimodalen Ansatz der Schmerztherapie.

¹⁰Daher spiegelt die *FA* auch die Hauptdiffusionsrichtung wider (s. 2.6.3).

1.3 Bildgebung / Magnetresonanztomografie (MRT)

Diverse wissenschaftlich–medizinische Fragestellungen erfordern die Darstellung des menschlichen Gehirns anhand einer Bildgebung (Tomografie).

Das menschliche Gehirn besteht zu etwa 80% aus Wasser [51]. Diese Gegebenheit bietet für die bildliche Darstellung mittels MRT einen entscheidenden Vorteil: Während eine Computertomografie (CT) ionisierende Strahlung zur Erzeugung von Tomogrammen einsetzt, wird bei der Erzeugung von Tomogrammen mittels Magnetresonanz die positive Ladung der Wasserstoff–Atomkerne (Protonen) und deren Verhalten im Magnetfeld ausgenutzt [13, 52]. Dadurch lassen sich insbesondere Gewebe mit hohem Wasser– und Fettanteil (sog. Weichteile) detailreich differenziert zur Darstellung bringen. Das zu untersuchende Weichteilgewebe wird dafür in ein starkes Magnetfeld verbracht; die Protonen richten sich auf Grund ihrer Ladung nun an den Feldlinien dieses Magneten aus. Durch kurzfristige Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses werden die Protonen aus dem Magnetfeld ausgelenkt und kehren nach Impulsende wieder in ihre Ausrichtung entlang des Magnetfeldes zurück (Relaxation)¹¹. Das hierbei ausgesendete Signal wird aufgezeichnet und in Form eines Magnetresonanztomogrammes verbildlicht [13, 52].

Je nach Fragestellung lassen sich z. B. Flüssigkeiten und Tumore sowie dichtere Strukturen (z. B. Knochenmark) differenzieren. Dieses geschieht anhand T_1 / T_2 –gewichteter Bildberechnungen. Je nach Wahl der gewichteten Darstellung stellen sich Flüssigkeiten / Gewebe auf Grund unterschiedlicher Relaxationszeiten entweder *hypointens*¹² oder *hyperintens*¹³ dar [13].

Als nachteilig zeigen sich der deutlich höhere Zeitaufwand pro durchgeführter Untersuchung sowie die von zu Untersuchenden empfundene räumliche Enge im Magnetresonanztomografen. Zusätzlich können seine intensiven Geräuschpegel belastend auf die zu Untersuchenden einwirken, wodurch teils Untersuchungen wegen Angst oder Panik abgebrochen, ausgesetzt oder in Narkose durchgeführt werden müssen. Zudem sind die Aufnahmen stärker artefaktanfällig, da über einen vielfach längeren Zeitraum als bei einer CT ruhig gelegen werden muss [13, 53].

¹¹Die Zeit, welche hierbei vergeht, wird als *Relaxationszeit* bezeichnet.

¹²schwarz / dunkel

¹³weiß / hell

1.4 Bildgebung /

Diffusionstensor–Magnetresonanztomografie (DT–MRT)

Während Läsionen der grauen Substanz auf herkömmlichen T_1 – oder T_2 –gewichteten Bildern identifiziert werden können¹⁴, kann die Gewebestruktur normal erscheinender, weißer Substanz mit der Diffusionstensor–Bildgebung (DTI) differenzierter eingeschätzt werden.

Weißer Substanz besteht –wie beschrieben– hauptsächlich aus markhaltigen Fasern (Axone) (s. 1.2.5), welche sich in Form von Bahnen, mithin dreidimensional, im Gehirn ausdehnen. Um den Verlauf dieser Bahnen und etwaige pathologische Veränderungen zu zeigen, wird eine zusätzliche, dritte Ebene, welche die Rotation von Wasserstoffionen um die eigene Achse darstellt, erfasst. Die Diffusionstensor–Magnetresonanztomografie (DT–MRT) als Sonderform diffusionsgewichteter MRT ermöglicht Untersuchungen der Makrostruktur (z. B. der Dicke und Faserdichte der Hauptfaserbündel der weißen Substanz) und der Mikrostruktur von weißer Substanz. Einzelne Bildpunkte (sog. Voxel) werden in eine 3×3 Matrix (sog. Tensoren) eingeteilt und ihr Diffusionsverhalten entlang dieser Tensoren festgehalten. Abschließend werden 3D–Bilder des Gehirns angezeigt [52].

¹⁴Beispielsweise werden Veränderungen der grauen Substanz, bedingt durch Ischämie bei stattgehabtem Schlaganfall (stroke), detektiert.

1.5 Graue Substanz und chronischer Schmerz

Eine der ersten wegweisenden Studien, die einen Hinweis auf Veränderungen im Gehirn durch Einwirken chronischer Schmerzen lieferten, wurden von Apkarian et al. (2004) unter Verwendung T₁-gewichteter MRT-Gehirnscans und voxelbasierter Morphometrie durchgeführt [15]. Sie zeigten, dass Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen und -probanden aufwiesen, welches mit der Schmerzdauer korrelierte. Diese Reduktion trat hauptsächlich im Thalamus und im dorsolateralen präfrontalen Kortex auf.

Später haben Baliki et al. (2011) [16] beschrieben, dass andere Regionen wie Insula, Cingulum, somatosensorische Cortices und Hippocampus an der Abnahme des Volumens der grauen Substanz bei Personen mit chronischen Schmerzen beteiligt sind. Sie zeigten jedoch auch in einigen kortikalen Bereichen wie dem Hippocampus und dem visuellen Kortex abgeschwächte Dichten, obwohl diese Regionen nicht an der Weiterleitung nozizeptiver Pfade zum Kortex beteiligt sind. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass chronische Schmerzen zu spezifischen morphologischen Gehirnmustern führen. Ivo et al. (2013) [18] unterstützten diese Annahme und fanden auch Veränderungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex, Thalamus und mittleren cingulären Kortex.

Andere Schmerzursachen führen ebenfalls zu Veränderungen in der Morphologie der grauen Substanz. Zum Beispiel haben As-Sanie et al. (2012) [17] Frauen mit chronischen Beckenschmerzen, die durch Endometriose verursacht wurden, untersucht und fanden ein verringertes Volumen der grauen Substanz im linken Thalamus, im linken Gyrus cinguli sowie im rechten Putamen und in der rechten Insula.

Obermann et al. (2013) [20] zeigten, dass primärer und sekundärer somatosensorischer und orbitofrontaler Kortex, Thalamus, Insula, anteriorer cingulärer Kortex, Kleinhirn und dorsolateraler präfrontaler Kortex bei Patientinnen und Patienten mit Trigeminusneuralgie von der Abnahme der grauen Substanz betroffen sind.

Woodworth et al. (2018) [29] gaben an, dass die Bereiche der grauen Substanz im oberen Frontalgyrus, im vorderen Gyrus cinguli, im Precuneus und im Putamenvolumen bei

Patientinnen und Patienten mit zervikaler Spondylose verringert sind. Interessanterweise standen einige dieser Veränderungen ebenso im Zusammenhang mit Schmerzintensität und –dauer.

Andere Studien zu Veränderungen der grauen Substanz bei chronischen Schmerzen zeigten aber auch widersprüchliche Ergebnisse:

Fritz et al. (2016) [25] haben eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit Probandinnen und Probanden mit chronischem Rückenschmerz durchgeführt, in der sie eine verminderte regionale graue Substanz im ventrolateralen und dorsolateralen präfrontalen Kortex, im ventralen und dorsalen medialen präfrontalen Kortex sowie in der anterioren Insula unter Berücksichtigung der Schmerzintensität zeigten. Sie konnten jedoch, trotz einer großen Anzahl von 2.154 untersuchten Probandinnen und Probanden (nach Ausschlusskriterien verblieben 543 Probandinnen und Probanden zur Auswertung ($n = 111$ mit chronischem Rückenschmerz, $n = 432$ gesunde Kontrollen)), keine Hinweise auf verminderte Bereiche der grauen Substanz im primären und sekundären somatosensorischen Kortex finden. Baliki et al. (2011) und Obermann et al. (2013) konnten genau das zeigen, hatten aber eine deutlich kleiner Studienpopulation ($n < 50$).

Koordinatenbasierte, quantitative Metaanalysen [54, 55] wurden durchgeführt, um diese Befunde einzugrenzen. Sie identifizierten tatsächlich Bereiche mit verringerter und erhöhter Dichte grauer Substanz bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen. Wesentlich ist hierbei jedoch, dass Bereiche mit Veränderungen der grauen Substanz nicht nur Teile des nozizeptiven Systems, wie den primären somatosensorischen Kortex, den Thalamus und die Insula, sondern auch Bereiche außerhalb des zentralen nozizeptiven Systems, wie den Frontallappen, umfassten. Der präfrontale Kortex spielt wahrscheinlich auch eine unterstützende Rolle für die mathematische Korrelation des Zahlensinns. Ferner wurde der frontoparietale Kortex mit der Bewertung von Mengen und Proportionen in Verbindung gebracht [56, 57]. Die Bewertung der Schmerzintensität anhand der numerischen Analogskala (numeric rating scale, NRS) könnte somit beeinflusst werden.

Die Mechanismen, die zu Veränderungen der grauen Substanz bei chronischen Schmerzen führen, sind bislang unbekannt. Allerdings lieferten strukturelle MR-Bilder von

Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen auch keine Hinweise auf eine Neurodegeneration oder ein vorzeitiges Altern des Gehirns [58].

In der Zwischenzeit wurde zunehmend deutlich, dass auch Fasertrakte der weißen Substanz (die immerhin das Zehnfache –im Vergleich zur grauen Substanz– an der Gesamtgehirnmasse ausmacht) eine entscheidende Rolle für die neuronale Funktion spielen. Eine Störung der Fasertrakte ist z. B. verbunden mit globaler kognitiver Dysfunktion sowie einem Rückgang der Exekutivfunktionen und des verbalen Gedächtnisses.

Bald, nach den o. g. ersten Studien zur grauen Substanz, begannen weitere Studien, mögliche Veränderungen der weißen Substanz bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen zu untersuchen.

1.6 Weiße Substanz und chronischer Schmerz

Mansour et al. (2013) [19] untersuchten den Zusammenhang zwischen Patientinnen und Patienten mit subakuten Rückenschmerzen und den Ursachen für die Genesung bzw. Persistenz derselben. Für die Auswertung der Daten, die mittels DTI generiert wurden, ist die fraktionelle Anisotropie (*FA*) von entscheidender Bedeutung; sie zeigt die Richtungsabhängigkeit und Integrität der Diffusion von Wasserstoffionen an. Dadurch sind Rückschlüsse auf die Faserdichte und den Myelinisierungsgrad sowie den Axondurchmesser der weißen Substanz möglich [52]. So konnten sie zeigen, dass bereits vorhandene anatomische Veränderungen (veränderte *FA* in Bereichen des Nucleus accumbens und des medialen präfrontalen Kortex) Rückschlüsse auf die Entstehung persistierender Schmerzen aus zuvor subakuten Rückenschmerzen zulassen. Die Studiengruppe von 24 Patientinnen und Patienten wurde hier in persistierende ($n = 12$) und genesene ($n = 12$) Schmerzpatientinnen und -patienten unterteilt. Die veränderte fraktionelle Anisotropie ließ präzise Vorhersagen über die Schmerzentwicklung innerhalb eines Jahres zu; die Veränderung der *FA* blieb über ein Jahr konstant.

Als nächstes haben Lieberman et al. (2014) [22] bei 46 Patientinnen und Patienten mit primären chronischen muskuloskelettalen Schmerzen, verglichen mit 33 altersentsprechenden gesunden Kontrollpersonen, eine verminderte fraktionelle Anisotropie im Splenium des Corpus callosum und linkem Cingulum nachgewiesen. Diese Veränderungen korrelierten positiv mit der Schmerzstärke; je stärker die Verminderung der *FA* ausgeprägt war, desto ausgeprägter wurde eine erhöhte Schmerzstärke angegeben. Für diese verringerte fraktionelle Anisotropie gaben sie mehrere möglich Gründe an: Entweder kann eine Prädisposition für die Entstehung von primär chronisch muskuloskelettalem Schmerz aus der verringerten fraktionellen Anisotropie abgeleitet werden oder die beschriebene Verringerung ist als Ursache oder Konsequenz der Entstehung von primär chronisch muskuloskelettalem Schmerz zu werten. Auch eine kompensatorische Anpassung an den primären chronischen muskuloskelettalen Schmerz ist denkbar.

Weiter konnten Wilcox et al. (2015) [24] eine verminderte fraktionelle Anisotropie in der Wurzeintrittszone des Trigeminusnervs, der zugehörigen spinalen Faserbahn

und der ventralen trigeminothalamischen Faserbahn nachweisen. Es wurden 22 Patientinnen und Patienten mit Schmerzen bei temporomandibulären Störungen mit 40 schmerzfreien Teilnehmerinnen und Teilnehmern verglichen. Sie vermuteten ebenfalls, dass chronisch muskuloskelettaler Schmerz pathologische Veränderungen der weißen Faserbahnen verursacht.

Auch Van Riper et al. (2017) [59] zeigten –allerdings bei 30 Golf–Kriegs–Veteranen verglichen mit 31 Kontrollprobanden– eine verminderte *FA* in Fasertrakten der weißen Substanz wie Corpus callosum, Cingulum und in der frontalen weißen Substanz. Die Veteranen wiesen mehr Schmerzsymptome und psychische Begleitstörungen als die Kontrollen auf. Verzerrungen durch traumatisierende Ereignisse sind hier jedoch möglich.

Zunahmen und Abnahmen der Integrität der weißen Substanz wurden von Farmer et al. (2015) [23] in einer Gruppe von Patientinnen mit chronischer Blasenentzündung ($n = 34$) und gesunden Kontrollpersonen ($n = 32$) beobachtet, aber einige ihrer Patientinnen nahmen schmerzmodulierende Medikamente ein; zu beachten ist, dass die ganze Gruppe ($n = 66$) nur aus Frauen bestand.

Bemerkenswerterweise fanden nicht alle Studien Veränderungen in der Mikrostruktur der weißen Substanz bei chronischen Schmerzen; in mehreren Studien wurden keine Unterschiede zwischen Patientinnen bzw. Patienten und gesunden Probandinnen und Probanden festgestellt:

Dazu haben Frøkjær et al. (2014) [21] 13 Patientinnen und Patienten mit funktionellen Brustschmerzen und 20 gematchte gesunde Kontrollen untersucht. Sie fanden keine Veränderungen hinsichtlich der fraktionellen Anisotropie im sekundären sensorischen Kortex, im cingulären Kortex, in der Insula, im präfrontalen Kortex oder in der Amygdala. Hier scheint also die weiße Substanz nicht betroffen zu sein.

Auch Vachon–Presseau et al. (2016) [26] haben eine Gruppe von 159 Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen oder Arthrose und 29 gesunden Kontrollpersonen untersucht, aber nur 69 Patientinnen und Patienten und eine verhältnismäßig kleine, ungematchte Kontrollgruppe ($n = 20$) wurden für ein 1–Jahres–Follow–up nachbeobachtet. Hier zeigten Bereiche mit Bezug zur Schmerzwahrnehmung der Rückenschmerzen im Gruppenvergleich keine dichteren Verbindungen der weißen Substanz. Sie fanden dafür

kortikolimbische Netzwerke (Emotionen) mit dichteren Verbindungen der weißen Substanz, die zur Entwicklung chronischer Schmerzen führten; es waren zusammenfassend keine typischen schmerzbezogenen Bereiche beteiligt.

Des Weiteren stehen zwei systematische Übersichtsarbeiten über Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich zur Verfügung, in denen die Ergebnisse mehrerer MR-Bildgebungsverfahren, einschließlich DTI, vorgestellt werden. Über Patientinnen und Patienten mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen wurde eine weitere systematische Übersichtsarbeit anhand struktureller und funktioneller MR-Bildgebung des Gehirns, einschließlich DTI, veröffentlicht:

In ihrer systematischen Übersicht haben Kregel et al. (2015) [60] berichtet, dass sich bisher nur fünf veröffentlichte Studien mit Patientinnen und Patienten mit chronischem Rückenschmerz des Lendenwirbelbereiches¹⁵ und der Darstellung von Veränderungen der weißen Substanz befasst haben. Diese Studien verwendeten eine oder mehrere strukturelle oder funktionelle MRT-Techniken. Es zeigte sich jedoch auch, dass die Studienqualität unterschiedlich war, was zu inkonsistenten Nachweisen von Veränderungen der weißen Substanz im Sinne von Zunahme und Abnahme führte. Zwei Studien [61,62] zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich veränderter weißer Faserbahnen bei Vorhandensein chronischer Schmerzen im unteren Rückenbereich. Darüber hinaus lag ein mittleres bis hohes Verzerrungspotential vor.

Eine systematische Übersichtsarbeit von Ng et al. (2018) [28] stellte Veränderungen der weißen Substanz im Gehirn in unterschiedlichem Ausmaß fest, indem sie acht Studien analysierten (sieben Studien ergaben Veränderungen der weißen Substanz), denen ein geringes bis mäßiges Verzerrungspotenzial nachgewiesen werden konnte, wobei nur zwei Studien strukturelle MRT-Daten erhoben hatten.

Ein systematischer Review aller verfügbaren Studien zur Mikrostruktur der weißen Substanz bei allen Formen chronischer Schmerzen existiert bislang nicht.

¹⁵CLBP; Dauer von mindestens drei Monaten

1.7 Hypothese und Studienziel

Als erste Nullhypothese soll gelten, dass das Vorhandensein chronischer Schmerzen keine Veränderungen der weißen Faserbahnen im Gehirn nach sich zieht. Als zweite Nullhypothese soll gelten, dass ein Matching von Probanden- und Kontrollgruppe keinen Einfluss auf die Detektion von Veränderungen weißer Faserbahnen bei Vorhandensein von chronischen Schmerzen nimmt.

Die vorliegende Querschnittstudie soll belegen, dass die Alternativhypothese von Veränderungen weißer Faserbahnen durch Vorhandensein chronischer Schmerzen wahr ist und die erste Nullhypothese somit verworfen werden muss sowie ein ungenaues Matching von Kontroll- und Probandengruppen zu fehlerhaft nicht vorhandenen Änderungen der weißen Faserbahnen beiträgt und konsekutiv die zweite Nullhypothese ebenfalls zu verwerfen ist.

Ich möchte zeigen, dass chronische Schmerzen zu Veränderungen in den weißen Faserbahnen führen. In Anbetracht der aufgeführten, heterogenen Studienlage möchte ich in dieser Querschnittstudie zusätzlich belegen, dass die Zusammenstellung der Kontroll- und Probandengruppen Einfluss auf die Detektion von Veränderungen weißer Faserbahnen bei Vorhandensein von chronischen Schmerzen nimmt. Daher wird in dieser Studie ein *pair matching* angewendet¹⁶. Hierdurch wird das Risiko des Vorliegens eines Bias, beispielsweise durch Geschlechts-, Alters- und / Bildungsunterschiede, minimiert.

¹⁶pair matching (s. 2.2): Jeder / Jedem Kontrollprobandin / -probanden wird genau eine gematchte Kontrollperson zugeordnet.

2 Material und Methoden

2.1 Vorwort

Das Thema

«Diffusionstensor-Bildgebung der Mikrostruktur der weißen Substanz im Gehirn bei chronischen Schmerzen – Eine räumlich-nerctraktbasierte Statistikstudie»

ist Teil eines größeren Forschungsprojektes (ChroPain1-Studie mit neuropsychologischen (Spindler et al., 2018) [32] und neuronalen Veränderungen (Sörös et Bantel, 2020) [58] bei Vorhandensein chronischer Schmerzen). Die Datensätze habe ich von meinen Mentoren PD Dr. med. Carsten Bantel und PD Dr. med. Peter Sörös erhalten und ausgewertet.

Die ChroPain1-Studie wurde von der Ethikkommission für medizinische Forschung der Universität Oldenburg in Oldenburg, Deutschland (25 / 2015), genehmigt. Alle Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den geltenden Richtlinien und Vorschriften der *Deklaration von Helsinki* [63] durchgeführt. Alle Probandinnen und Probanden haben vor Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben. Jede / Jeder Kontrollprobandin / -proband erhielt eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 10€/h.

2.2 Probandinnen / Probanden

Ursprünglich wurden 42 Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen, welche hauptsächlich durch die Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie des Klinikum Oldenburg in Oldenburg rekrutiert wurden, sowie 42 gesunde Kontrollprobandinnen und –probanden in die Studie eingeschlossen. Fehlende Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen und alle Kontrollprobandinnen und –probanden wurden anhand von Zeitungsinseraten der Lokalpresse, einem online–Aufruf auf der Homepage der Carl–von–Ossietzky–Universität Oldenburg in Oldenburg, Deutschland, Flyern und im persönlichen Gespräch rekrutiert.

Es erfolgte ein *pair matching* (s. 1.7) (de Graaf et al., 2011) [64]: Jede / Jeder Schmerzprobandin / –proband wurde mit einer / einem geschlechts– und altersgleichen (± 5 Jahre), gesunden Kontrollprobandin / –probanden verglichen. Zum Einen aufgrund unvollständiger Datensätze, zum Anderen wegen fehlender, passend gematchter Probandinnen bzw. Probanden, mussten acht Probandinnen bzw. Probanden je Gruppe ausgeschlossen werden, sodass schlussendlich die Datensätze von 34 Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen und 34 alters– und geschlechtsgematchten, gesunden Kontrollprobandinnen und –probanden ausgewertet werden konnten.

Chronische Schmerzen wurden für diese Studie definiert als Zeitraum von mindestens 12 Monaten, da davon auszugehen ist, dass Veränderungen an weißen Faserbahnen dann deutlich wahrscheinlicher signifikant darzustellen sind. Ebenso mussten chronische Schmerzen an mehr als 15 Tagen pro Kalendermonat mit leichter bis schwerer Intensität ($\geq 3/10$ Punkten auf der numerischen Analogskala (s. 2.3)), (Breivik et al., 2008) [65]) vorhanden sein. Diese Einschlusskriterien wurden anhand klinischer Diagramme bzw. Tabellen und im persönlichen, strukturierten Gespräch überprüft. Desgleichen wurden Ausschlusskriterien für alle Probandinnen und Probanden definiert. Probandinnen und Probanden, welche neurologische Erkrankungen bzw. Störungen (wie beispielsweise Demenz, Morbus Parkinson, Schlaganfall, Epilepsie, Multiple Sklerose, Migräne oder traumatisch bedingte Hirnschädigungen) und/oder psychiatrische Erkrankungen bzw.

Störungen (wie beispielsweise Schizophrenie oder Major-Depressionen) und/oder Drogenmissbrauch (sowohl aktuell wie auch in der Vergangenheit oder beides) und/oder Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen und/oder maligne Erkrankungen aufwiesen, wurden nicht zur Studienteilnahme zugelassen.

2.3 Demografische und klinische Daten

In einem persönlichen, strukturierten Gespräch wurden auch frühere und aktuelle Erkrankungen, die zu einem Ausschluss aus der Studie führen konnten (s. 2.2), vollständige Medikationsunterlagen sowie Geburtsdatum, Geschlecht, Rechts-/Links- oder Beidhändigkeit, höchsterlangter Bildungsabschluss und Dauer des Bestehens chronischer Schmerzen (in Jahren) abgefragt. Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen wurden vor der MRT-Untersuchung gebeten, ihre durchschnittliche Schmerzintensität der letzten 24 Stunden mittels der numerischen Analogskala (NRS) (Breivik et al., 2008) [65] einzuschätzen. Hierbei wurden Zahlenwerte von «0» (keine) bis «10» (stärkst vorstellbare) durch die Probandinnen und Probanden zugewiesen.

2.4 Neuropsychologische Daten

Das Matching der Probandinnen und Probanden zielte auch darauf ab, in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten (Intelligenz und Bildungsgrad) möglichst vergleichbare Aussagen treffen zu können. Daher wurde ein standardisierter Wortschatztest (Schmidt und Metzler, 1992) [66] mit den Probandinnen und Probanden durchgeführt. Die Ergebnisse sind in hohem Maße deckungsgleich mit den zu testenden kognitiven Fähigkeiten (Satzger et al., 2002) [67] [68].

Zur Wortschatztestung wurden allen Probandinnen und Probanden 42 Buchstabenreihen, bestehend aus je sechs zusammenhängenden Wörtern, vorgelegt. Je Reihe waren ein korrektes, deutsches Wort und fünf sinnfreie Wörter enthalten. Mithin mussten 42 korrekte Wörter identifiziert werden. Die erreichte Punktzahl wurde analog der Empfehlung in IQ-Punkte umgerechnet (Schmidt und Metzler, 1992) [66].

Zum Ausschluss depressiver Symptome wurde die Allgemeine Depressionsskala (ADS-K) (Hautzinger et al., 2012) [69] angewandt. Diese enthält 15 Fragen zur Beurteilung des Vorliegens depressiver Symptome. Jede Frage musste unter Anwendung einer 4-Punkte Likert-Skala beantwortet werden. Symptome lagen in der vorangegangenen Woche vor: «nie oder selten» (an weniger als 1 Tag; entspricht 0 Punkten), «manchmal» (an 1–2 Tagen; entspricht 1 Punkt), «häufig» (an 3–4 Tagen; entspricht 2 Punkten) und «dauerhaft» (an 5–7 Tagen; entspricht 3 Punkten). Als Endergebnis waren somit zwischen 0 und 45 Punkten möglich. Ab einem Punktwert von ≥ 18 Punkten ist entsprechend Hautzinger et al. von einer klinisch relevanten Depression auszugehen.

2.5 Datenerhebung MRT

Zur Erhebung der Bilddaten stand ein 3-Tesla MAGNETOM Prisma Ganzkörper-MRT (Siemens, Erlangen, Deutschland) zur Verfügung, welcher sowohl ein XR Gradientensystem (Feldstärke = 80mT/m und Anstiegszeit = 200T/m/s in allen drei Feldebene gleichzeitig) als auch eine 64-Kanal Kopf-/Hals-Empfangsarray-Spule integriert hat. Der MAGNETOM Prisma Ganzkörper-MRT befindet sich in der Neuroimaging Unit der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg in Oldenburg, Deutschland:

<https://uol.de/en/medicine/biomedicum/neuroimaging-unit>¹⁷.

Die Nutzung der MPRAGE-Sequenz ermöglichte die Darstellung dreidimensionaler, T_1 -gewichteter MR-Bilder. Folgende Parameter bzw. Einstellungen wurden hierfür angewandt: Wiederholungszeit (time of repetition, TR): 2.000ms , Echozeit (echo time, TE): $2,41\text{ms}$, Inversionszeit (inversion time, TI): 920ms , Kippwinkel (flip angle): 9° , Voxelfläche (voxel dimensions) = $0,7 \times 0,7\text{mm}^2$, Schichtdicke (slice thickness) = $0,9\text{mm}$ und axiale Schichten (axial slices) = 208.

Die Berechnung der diffusionsgewichteten Tensorenbilder (DTI) erfolgte mittels einer zweidimensionalen Echo-Planar-Sequenz. Folgende Parameter bzw. Einstellungen wurden hierfür angewandt: Wiederholungszeit (time of repetition, TR): 3.000ms , Echozeit (echo time, TE): 73ms , Voxelvolumen (voxel dimensions) = $2,5 \times 2,5 \times 2,5\text{mm}^3$ und axiale Schichten (axial slices) = 27; zusätzlich lag eine isotrope (gleichmäßige) Bildverteilung über 64 Richtungen mit einem b-Wert von 1.500s/mm^2 vor. Ergänzend wurden sechs Aufnahmen ohne Diffusionsgewichtung erfasst ($b = 0\text{s/mm}^2$).

Sowohl zur Berechnung von T_1 -gewichteten als auch von diffusionsgewichteten Sequenzen wurde die in-plane Beschleunigung (GRAPPA (verkürzte Aufnahmezeiten oder erhöhte räumliche Auflösung in der gleichen Untersuchungszeit; generalized autocalibrating partially parallel acquisitions) [70] mit einem Beschleunigungsfaktor von «2» angewandt. In beiden Sequenzen wurde der pre-scan Normalisierungsfilter von Siemens zur Kompensation regionaler Signalinhomogenitäten eingesetzt.

¹⁷Letzter Zugriff: 28. September 2024

2.6 Datenauswertung MRT

Nach der erfolgreichen Datenerhebung und vor weiteren Auswertungsmöglichkeiten mussten sowohl T_1 -gewichtete als auch diffusionsgewichtete Bilddaten vom Siemens DICOM-Format in das komprimierte NifTI-Format (*.nii.gz*) umgewandelt werden. Dieses geschah unter Verwendung der Konvertersoftware *dcm2nii* (<https://github.com/rordenlab/dcm2nii>¹⁸). Hierbei entstanden *bvecs*- und *bvals*-Dateien, welche Informationen über die Gradientenrichtung und die angewandte Diffusionswichtung enthalten.

Die anschließende Datenauswertung aller gewichteten Bilddaten auf einem Apple iMac (Betriebssystem: macOS 10.14 Mojave) erfolgte unter Anwendung der Software *FSL*, *Version 6.0.2* (FMRIB Software Library; Jenkinson et al., 2012 [71]; Smith et al., 2004 [72]; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>¹⁹). Unterstützend dienten Erläuterungen bzw. Empfehlungen von *MRtrix3* (Tournier et al., 2019 [73]; <https://www.mrtrix.org>²⁰).

Zur Auswertung der Datensätze des Corpus callosum betreffend war die Abgrenzung dieser Hirnregion von den übrigen Regionen erforderlich. Hierfür wurde die Software *FreeSurfer*, *Version 6.0.0* (<https://freesurfer.net>²¹; Fischl et al., 2002 [74]; Fischl, 2012 [75]) auf einem Hochleistungs-Cluster-Rechner (Betriebssystem: Red Hat Enterprise Linux) der Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg in Oldenburg, Deutschland (<https://uol.de/fk5/wr/hochleistungsrechnen/hpc-facilities/carl>²²) eingesetzt.

¹⁸Letzter Zugriff: 20. Mai 2022

¹⁹Letzter Zugriff: 25. Mai 2022

²⁰Letzter Zugriff: 25. Mai 2022

²¹Letzter Zugriff: 22. Oktober 2022

²²Letzter Zugriff: 26. Oktober 2022

2.6.1 Vorverarbeitung T₁-gewichteter Bilddaten

Die Vorverarbeitung T₁-gewichteter Bilddaten in sieben Schritten erfolgte analog der entsprechenden Empfehlungen bezüglich Anwendung der Software *FSL* (https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/fsl_anat²³) anhand der Standardeinstellungen.

Hervorhebend wurden die BIAS-Feldkorrektur mittels *FSL*'s *FAST* (FMRIB's Automated Segmentation Tool; Zhang et al., 2001) [76] und die Gehirnextraktion²⁴ mittels *FSL*'s *FNIRT* (FMRIB's Non-Linear Image Registration Tool; Jenkinson et al., 2012) [71] umgesetzt.

²³*Letzter Zugriff: 25. Mai 2022*

²⁴Darstellung des Gehirns ohne weitere Bildanteile, z. B. Knochen: Jeder Bilddatensatz wird an ein vorhandenes Standard-Gehirn angeglichen. Hierdurch wird eine Vergleichbarkeit zwischen den Probandinnen und Probanden bei Vorliegen individueller Gehirnmorphologien gewährleistet.

2.6.2 Vorverarbeitung diffusionsgewichteter Bilddaten

Die Vorverarbeitung diffusionsgewichteter Bilddaten in vier aufeinander folgenden Schritten erfolgte unter Anwendung des *MRtrix3 package* (Tournier et al. 2019 [73]; <https://www.mrtrix.org>²⁵):

(1) Befehl *dwidenoise* (Reduktion von Wärmerauschen): Die originären DTI-Daten wurden einer Hauptkomponentenanalyse zugeführt, wodurch unerwünschtes Rauschen gefiltert wurde. Dieses Procedere hatte eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zur Folge (Veraart et al. 2016) [77].

(2) Befehl *mrdegibbs* (Reduktion von Gibbs-Artefakten): Bei der Erzeugung von DTI-Daten entstehen häufig feine, zusätzliche Linien in der Darstellung des Gehirns. Diese Artefakte können bei der Auswertung fehlgedeutet werden (<https://mriquestions.com/gibbs-artifact.html>²⁶). Die Anwendung dieses Befehls führte zu einer Eliminierung mittels artefaktorientierter Voxelschiebung (Kellner et al. 2016) [78].

(3) Skript-Anwendung *dwipreproc mit -rpe_none-Option* (Korrektur von Bewegungsartefakten und Ausgleich von Wirbelstrom-Verzerrungen (i. e. eddy current; Andersson, Sotiropoulos 2016) [79]): Es lagen keine Bilddaten in umgekehrter Phasenkodierung vor. Es wurde das eddy-current-Korrekturmodul von *FSL* (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/eddy>²⁷) eingesetzt, wobei die Bilder mit $b = 0 \text{ s/mm}^2$ als Referenz verwendet wurden.

(4) Befehl *dwi2mask* (Erzeugung eines Ganzhirn-Datensatzes anhand der vorverarbeiteten Daten der Schritte (1)–(3); Vorgehen nach den Empfehlungen von *MRtrix3* (s. 2.6.2) zur visuellen Qualitätskontrolle): Der hier entstandene, vorverarbeitete Datensatz wurde vom originären Datensatz substrahiert und die verbliebenen Restgrößen gesichtet. Es wurde festgestellt, dass alle DTI-Datensätze eine ausreichende Qualität aufwiesen und somit in die Auswertung einfließen konnten.

²⁵Letzter Zugriff: 25. Mai 2022

²⁶Letzter Zugriff: 25. Mai 2022

²⁷Letzter Zugriff: 25. Mai 2022

2.6.3 Abschätzung der Diffusionstensoren

Für jedes Voxel in jedem vorverarbeiteten Datensatz wurde ein Diffusionstensorenmodell etabliert. Hierfür wurde die Software *DTIFIT* von *FSL* (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide/#DTIFIT>²⁸) verwendet. Mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate wurden die entsprechenden Daten in eine logarithmische Skala umgerechnet (Näheres siehe: Curran et al. 2016 [80]; Dhollander 2016 [81]). Es wurden Ganzhirn-Datensätze anhand folgender Parameter erstellt:

(1) Der erste, zweite und dritte Eigenwert ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), der die drei Richtungen der Wasserdiffusivität beschreibt. Der erste Eigenwert (λ_1) wird auch als axiale Diffusionsfähigkeit (*AD*) bezeichnet und bildet die maximale Diffusion parallel zur Hauptdiffusionsrichtung ab (Winklewski et al. 2018) [82].

(2) Die Fraktionale Anisotropie (*FA*), welche die Standardabweichung der drei Eigenwerte ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) dividiert durch deren quadratischen Mittelwert darstellt und somit die Hauptdiffusionsrichtung vorgibt.

(3) Die Art der Anisotropie (*MA*), das sog. dritte Moment des Tensors, welches angibt, ob ein Tensor sich linear, planar oder orthotrop in der entsprechenden Region verhält (Ennis et Kindlmann, 2006) [83].

(4) Die Mittlere Diffusionsfähigkeit (*MD*), dargestellt als Mittelwert der drei Eigenwerte ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$).

(5) Die radiale Diffusionsfähigkeit (*RD*) wird errechnet aus dem Mittelwert des zweiten und dritten Eigenwerts (λ_2, λ_3), wodurch die Diffusion senkrecht zur Hauptdiffusionsrichtung ersichtlich wird (Winklewski et al. 2018) [82].

²⁸Letzter Zugriff: 25. Mai 2022

2.6.4 Traktbasierte räumliche Statistik (tract-based spatial statistics, **TBSS**)

Die voxelbasierte, statistische Auswertung der DTI-Datensätze erfolgte mit Hilfe der Software *FSL TBSS* (Smith et al., 2006 [84]; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>²⁹).

Für jeden unter 2.6.3 genannten Diffusionsparameter (*AD*, *FA*, *MA*, *MD* und *RD*) wurde ein nicht-parametrischer t-Test angewendet, um Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen mit gesunden Probandinnen und Probanden (Kontrollen) zu vergleichen. Ob Schmerzdauer und Schmerzintensität geeignet sind, diese Diffusionsparameter vorherzusagen, galt es unter Anwendung der linearen Regressionsanalyse mit Schmerzdauer und Schmerzintensität als Regressorvariablen zu eruieren. Die folgenden vier Schritte wurden zur Analyse für jeden einzelnen Diffusionsparameter gleichsam angewendet:

(1) Die errechneten Bilder des Diffusionsparameters wurden mit der Anwendung *tbss_1_preproc* bereinigt. Hierbei wurden mögliche Ausreißer der Diffusionstensorbildgebung eliminiert.

(2) Die Anwendung *tbss_2_reg* glich die errechneten Bilder des Diffusionsparameters jeweils an ein $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ großes Voxel des MNI152-Standardgehirns (*FMRIB58_*) an [85]. So war lediglich eine Dateneingabe je Probandin bzw. je Proband erforderlich und es waren gute Ausrichtungsergebnisse zu erwarten (*FSL FNIRT*; <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FNIRT/UserGuide>³⁰).

(3) Die Anwendung *tbss_3_postreg* passte die jeweiligen Probandinnen- und Probandendaten des entsprechenden Diffusionsparameters an einen MNI152-Standardraum an. Anschließend wurde der Durchschnitt aller Bilder des Diffusionsparameters berechnet. Das neu entstandene Mittelwert-Bild wurde bearbeitet, sodass die weißen Faserbahnen hervorhebend dargestellt werden konnten.

²⁹Letzter Zugriff: 25. Mai 2022

³⁰Letzter Zugriff: 25. Mai 2022

(4) Die Anwendung *tbss_4_prestats* bereitete den Datensatz auf die statistische Auswertung vor, indem die entstandenen Mittelwert-Bilder des Diffusionsparameters je Probandin bzw. je Proband auf einen Schwellenwert von 0,2 festgesetzt wurden. Die einzelnen Diffusionsparameterdaten je Probandin bzw. je Proband wurden mit dem Schwellenwert-Bild verglichen. Die statistische Auswertung wurde unter Verwendung einer binären Maske der hervorhebend dargestellten weißen Faserbahnen durchgeführt, um sicherzustellen, dass nur Voxel innerhalb jedes Trakts analysiert wurden (Vermeidung unvollständiger Volumeneffekte). Die auf diese Weise aufbereiteten Diffusionsparameterdaten wurden voxelweise unter Anwendung der Software *FSL randomise* mit 10.000 zufälligen Permutationen analysiert (Winkler et al. 2014) [86]. Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgelegt und die Daten wurden für das statistische Problem der Mehrfachvergleiche korrigiert. Hierfür wurde die parameterbezogene Fehlerrate kontrolliert sowie eine nicht schwellenwertgebundene Clusterverstärkung (*threshold-free cluster enhancement*, *TFCE*; Smith et Nichols, 2009) [87] über alle weißen Faserbahnen der Ganzhirn-Datensätze eingesetzt.

2.6.5 Unterteilung des Corpus callosum

Zur Auswertung der Bilddaten des Corpus callosum kam die Software *FreeSurfer*, Version 6.0.0 mit dem Befehl *recon-all* zum Einsatz (Fischl et al., 2002; Fischl, 2012) [74,75]. Hierbei wurden die Daten für Bewegungsartefakte korrigiert, Nicht-Hirngewebe wurde herausgerechnet (nach: Ségonne et al. 2004) [88], eine automatisierte Talairach-Transformation in ein 3D-Koordinatensystem wurde durchgeführt und subkortikal gelegene Strukturen wurden abgegrenzt (Fischl et al. 2002) [74]. Das Corpus callosum wurde in einem automatisierten Prozess in fünf Regionen unterteilt:

- (1) anterior
- (2) Mitte-anterior
- (3) zentral
- (4) Mitte-posterior
- (5) posterior.

Aufgrund der unterschiedlich dimensionierten Probandengehirne wurden die Volumina der fünf Regionen je Probandin bzw. je Proband ins Verhältnis zum geschätzten intracraniellen Gesamtvolumen (*estimated total intracranial volume, eTIV*) je Probandin bzw. je Proband gesetzt. Diese Methodik wird von der Software *FreeSurfer* (Buckner et al., 2004) [89] vorgegeben. Hierdurch fand eine Korrektur der Größenunterschiede statt. Die originären volumetrischen Daten und die jeweils korrigierten Größen wurden mit Hilfe des Welch-t-Test zwischen Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen und gesunden Kontrollprobandinnen und -probanden verglichen.

Das Corpus callosum besteht aus Millionen weißer Faserverbindungen und sorgt zudem als wichtigste Schnittstelle für den Informationsaustausch der beiden Hemisphären des Gehirns. Veränderungen der weißen Faserbahnen des Gehirns aufgrund des Vorhandenseins chronischer Schmerzen sollten hier am wahrscheinlichsten detektiert werden können.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische, klinische und neuropsychologische Merkmale

Die demografischen, klinischen und neuropsychologischen Daten aller teilnehmenden Probandinnen und Probanden [chronische Schmerzen ($n = 34$); gematchte Kontrollen ($n = 34$)] werden in **Tabelle 1** zusammenfassend dargestellt. Alle Probandinnen und Probanden waren in Deutschland geboren und aufgewachsen.

Ersichtlich ist, dass Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen ein signifikant niedrigeres Bildungsniveau als die Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe aufweisen. Der verbale IQ (getestet mittels Wortschatztest, s. 2.4) zeigt sich ebenfalls signifikant niedriger bei Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen. Die unter Anwendung der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) (s. 2.4) gemessenen Werte hinsichtlich depressiver Symptome liegen signifikant höher bei Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen. Weitere Ergebnisse dieser Kohorte bezüglich kognitiver Funktionseinschränkungen bei Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen wurden bereits im Rahmen des Forschungsprojektes präsentiert (Spindler et al. 2018) [32].

Bedauerlicherweise ist es nicht gelungen, ausreichend Kontrollprobandinnen und –probanden mit niedrigerem Bildungsabschluss für das Forschungsprojekt zu gewinnen. Um nicht eine zu große Anzahl an Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen ausschließen zu müssen, wurde das Bildungsniveau nicht in das Matching (chronische Schmerzen; Kontrollen) einbezogen.

Alle teilnehmenden Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen ($n = 34$) wurden regelmäßig von der spezialisierten Schmerzambulanz der Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie des Klinikum Oldenburg in Oldenburg untersucht, beobachtet und begleitet. Der ursprüngliche Vorstellungsgrund war das Vorhandensein chronischer Schmerzen als Beschwerde. Hierbei lagen –in absteigender Reihenfolge– degenerative Wirbelsäulenerkrankungen ($n = 21$), Fibromyalgie ($n = 7$), degenerative Gelenkerkrankungen ($n = 4$) und

	Kontrollen [n = 34]	Chronische Schmerzen [n = 34]	Statistische Testung
Alter (a)	54 ± 8	54 ± 8	t (65.90) = 0.04; p = 0.96
Geschlecht			
♀, n (%)	25 (74)	25 (74)	
♂, n (%)	9 (26)	9 (26)	
Schmerzdauer (a)	—	17 ± 11 (1–50)	
Schmerzintensität NRS¹	—	6 ± 2 (3–9)	
Händigkeit			
rechts, n	32	29	
rechts (umerzogen), n	1	5	
links, n	1	0	
Höchster Bildungsabschluss			χ^2 (3, n = 68) = 16.25; p = 0.001
Hauptschule, n	1	15	
Realschule, n	15	10	
Abitur, n	6	3	
Universität, n	12	6	
Verbaler IQ²	106 ± 9	97 ± 9	t (66) = 3.76; p = 0.000365
Depressionsskala³	5 ± 4	16 ± 10	t (43.76) = -6.06; p = 0.000000279

Tabelle 1: Demografische, klinische und neuropsychologische Daten aller Probandinnen und Probanden. Darstellung der Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung.

¹11-Punkte Numerische Rating-Skala:

0 = kein Schmerz, 10 = schlimmster, vorstellbarer Schmerz.

²Wortschatztest (WST).

³Allgemeine Depressionsskala (ADS-K).

unspezifische Abdominalbeschwerden ($n = 2$) zu Grunde. Als medikamentöse Begleitbehandlung wurden –in absteigender Reihenfolge– Nicht-Opioid-Analgetika ($n = 20$; 59%), Antidepressiva ($n = 16$; 47%), Opioid-Analgetika ($n = 14$; 41%), Antiepileptika ($n = 4$; 12%) und Glukokortikoide ($n = 2$; 6%) einzeln oder additiv eingenommen.

3.2 Weiße Faserbahnen bei Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen und gesunden Kontrollen

Die Ganzhirn-Datensätze, welche mit Hilfe von *TBSS* (s. 2.6.4) ausgewertet wurden, zeigten nach Korrektur für Mehrfachvergleiche keine signifikanten Unterschiede zwischen Probandinnen und Probanden mit Vorhandensein chronischer Schmerzen und gesunden Kontrollen für die untersuchten Variablen *AD*, *FA*, *MA*, *MD* und *RD*.

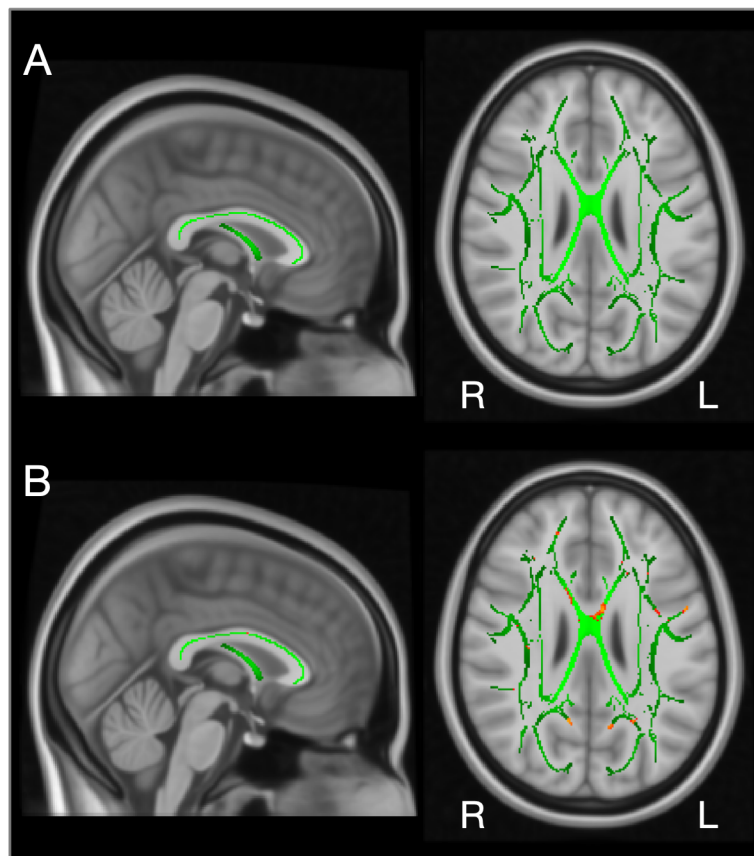


Abbildung 1: DTL.tiff

Abbildung 1(A) veranschaulicht das gemittelte Bild der weißen Faserbahnen nach Korrektur, welches für die voxelbasierte *TBSS*-Auswertung zu Grunde gelegt wurde.

Abbildung 1(B) zeigt zwar signifikant verminderte fraktionale Anisotropie (*FA*) zwischen den verglichenen Gruppen (rote Voxel), jedoch entfällt die Signifikanz nach Korrektur für Mehrfachvergleiche.

3.3 Veränderung weißer Faserbahnen bei Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen in Zusammenhang mit der Schmerzdauer

Die Ganzhirn-Datensätze, welche mit Hilfe von *TBSS* (s. 2.6.4) ausgewertet wurden, zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Veränderung von *AD*, *FA*, *MA*, *MD*, *RD* und der Schmerzdauer.

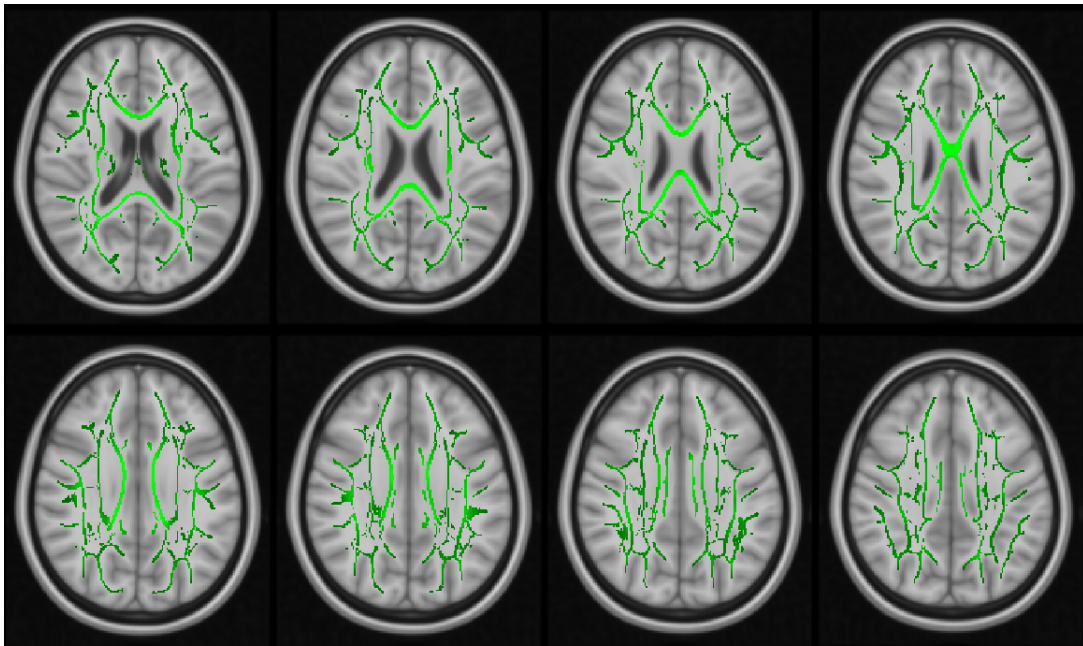


Abbildung 2: DTI.tiff

Abbildung 2 veranschaulicht das gemittelte Bild der weißen Faserbahnen in Zusammenhang mit der Schmerzdauer nach Korrektur, welches für die voxelbasierte *TBSS*-Auswertung zu Grunde gelegt wurde. Für alle getesteten Parameter (*AD*, *FA*, *MA*, *MD*, *RD*) zeigten sich keine Signifikanzen (fehlende rote Voxel).

3.4 Veränderung weißer Faserbahnen bei Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen in Zusammenhang mit der Schmerzintensität

Die Ganzhirn-Datensätze, welche mit Hilfe von *TBSS* (s. 2.6.4) ausgewertet wurden, zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Veränderung von *AD*, *FA*, *MA*, *MD*, *RD* und der Schmerzintensität. Die Schmerzintensität wurde definiert als Zeitraum der letzten 24 Stunden vor Durchführung der MR-Bildgebung und gemessen mittels numerischer Analogskala (numeric rating scale, NRS; Skala von 0–10) (s. 2.3).

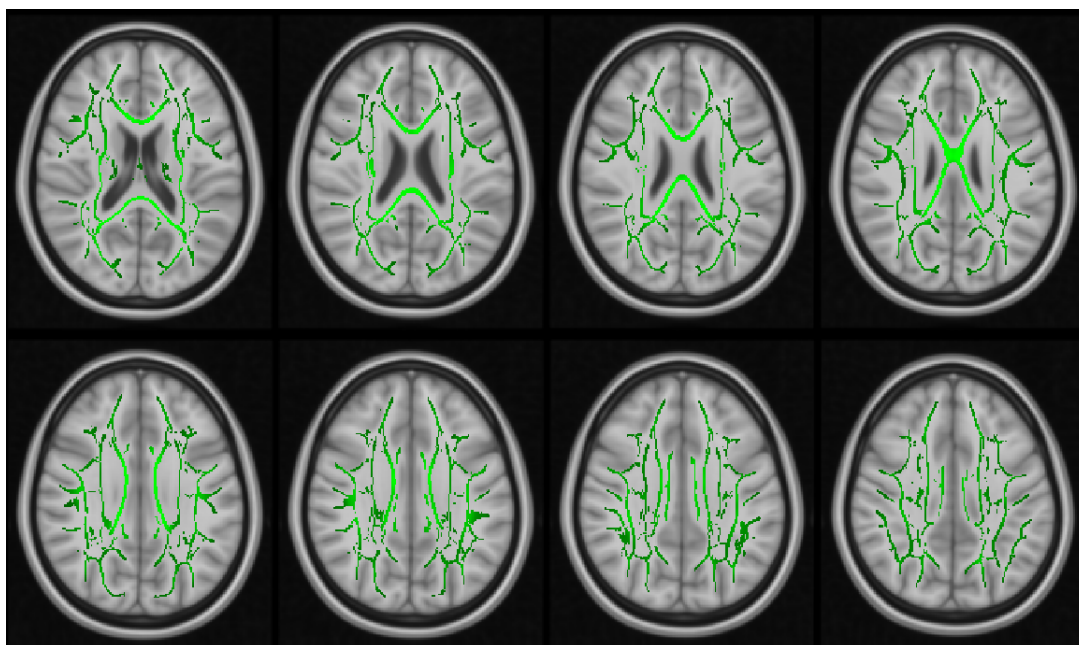


Abbildung 3: DTI.tiff

Abbildung 3 veranschaulicht das gemittelte Bild der weißen Faserbahnen in Zusammenhang mit der Schmerzintensität nach Korrektur, welches für die voxelbasierte *TBSS*-Auswertung zu Grunde gelegt wurde. Für alle getesteten Parameter (*AD*, *FA*, *MA*, *MD*, *RD*) zeigten sich keine Signifikanzen (fehlende rote Voxel).

3.5 Bestimmung der Volumina des Corpus callosum

Im Vergleich der fünf Regionen des Corpus callosum (s. 2.6.5) zwischen Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen und Kontrollprobandinnen und -probanden konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede detektiert werden. Dieses galt sowohl für die originären als auch für die größenkorrigierten intracraniellen Volumina, aufgeführt in **Tabelle 2**.

Regionen	Kontrollen [n = 34]	Chronische Schmerzen [n = 34]	Welch's t-Test
Volumina, roh			
anterior	943 ± 152mm ³	939 ± 186mm ³	t (63.47) = 0.10; p = 0.92
Mitte-anterior	560 ± 127mm ³	579 ± 182mm ³	t (58.88) = -0.51; p = 0.61
zentral	589 ± 133mm ³	583 ± 176mm ³	t (61.42) = 0.16; p = 0.88
Mitte-posterior	545 ± 82mm ³	533 ± 126mm ³	t (56.62) = 0.47; p = 0.64
posterior	1.004 ± 123mm ³	982 ± 192mm ³	t (56.02) = 0.56; p = 0.58
Volumina / TIV			
anterior	0.00065 ± 0.00011	0.00067 ± 0.00009	t (63.98) = -0.89; p = 0.38
Mitte-anterior	0.00038 ± 0.00008	0.00041 ± 0.00010	t (63.19) = -1.23; p = 0.22
zentral	0.00040 ± 0.00009	0.00042 ± 0.00011	t (64.07) = -0.49; p = 0.63
Mitte-posterior	0.00037 ± 0.00005	0.00038 ± 0.00008	t (60.23) = -0.42; p = 0.68
posterior	0.00069 ± 0.00008	0.00070 ± 0.00010	t (61.34) = -0.57; p = 0.57

Tabelle 2: Volumina der Corpus callosum-Regionen aller Probandinnen und Probanden. Zuerst erfolgt die Darstellung der unkorrigierten Volumina (**Volumina, roh**), danach erfolgt die Darstellung der korrigierten Volumina bezogen auf das totale intracranielle Volumen (**Volumina / TIV**). Darstellung der Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung.

4 Diskussion

4.1 ChroPain1–Studie

Die vorliegende Querschnittstudie untersuchte die Mikrostruktur der weißen Substanz sowie die Beschaffenheit des Corpus callosum als Verbindungsbrücke der Gehirnhemisphären; die Hemisphären kommunizieren ausschließlich über diese Schnittstelle. Hierfür wurden 34 Probandinnen und Probanden mit chronischen Schmerzen (wobei Krebs nicht als Schmerzauslöser ursächlich war) und 34 gesunde, alters- und geschlechtsspezifisch gematchte Kontrollprobandinnen und –probanden in die Studie eingeschlossen. Traktbasierte, räumliche Statistikanalysen (tract-based spatial statistics, *TBSS*) von axialer Diffusionsfähigkeit (*AD*), fraktionaler Anisotropie (*FA*), der Art der Anisotropie (*MA*), mittlerer Diffusionsfähigkeit (*MD*) und radialer Diffusionsfähigkeit (*RD*) sowie eine Unterteilung des Corpus callosum in fünf Regionen (s. 2.6.5) und deren gesonderte Analysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die spezielle Betrachtung des Corpus callosum wurde zusätzlich eingefügt, da eine verminderte bzw. erhöhte fraktionale Anisotropie (*FA*) bzw. Veränderungen der anderen Diffusionsparameter in dieser Hirnstruktur Hinweise auf die Entstehungs- und Verarbeitungsmodalitäten von chronischen Schmerzen liefern würden³¹. Ebenso bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang der Beschaffenheiten der Mikrostruktur der weißen Substanz bzw. des Corpus callosum der beiden Probandengruppen und der Schmerzdauer bzw. Schmerzintensität. Die Nullhypothesen (s. 1.7) sind somit nach dieser Datenlage als wahr anzusehen und die Alternativhypothesen zu verwerfen.

Die Ergebnisse dieser Überprüfung stehen im Widerspruch zu mehreren anderen Studien (s. auch 1.6) [muskuloskelettaler Schmerz mit Verringerung der fraktionalen Anisotropie (*FA*) und Zunahme von axialer sowie radialer Diffusionsfähigkeit (*AD*, *RD*) (Lieberman et al., 2014; Van Riper et al., 2017) [22,59]; Fibromyalgie mit Verringerung der fraktionalen Anisotropie (*FA*) und Zunahme von axialer sowie radialer Diffusionsfähigkeit (*AD*, *RD*) (Kim et al., 2014) [90]; Trigeminusneuralgie mit Verringerung der fraktionalen Anisotropie (*FA*) (DeSouza et al., 2014; Hayes et al., 2017; Wang et al., 2017; Liu et al., 2018) [91–94];

³¹Chronische Schmerzen entstehen nicht an einem einzigen, lokalisierten Ort im Gehirn, sondern sind Folge oder Ursache von Veränderungen der grauen und/oder weißen Substanz diverser Areale (s. 1.2.3 sowie 1.2.5). Da verschiedene Hirnareale und kortikale Prägungen Einfluss nehmen, muss eine Kommunikation dieser Bereiche erfolgen und dieses geschieht mittels weißer Faserbahnen. Das Corpus callosum bildet die einzige Schnittstelle zwischen den Hemisphären; wegen der hohen Dichte weißer Fasertrakte würde eine veränderte Beschaffenheit hier am wahrscheinlichsten zu detektieren sein.

Trigeminusneuralgie mit Zunahme der radialen Diffusionsfähigkeit (*RD*) (DeSouza et al., 2014; Hayes et al., 2017; Liu et al., 2018) [91–93]]. Die beschriebenen Veränderungen in den genannten Studien wurden hauptsächlich in denjenigen Faserbahnen der weißen Substanz der regionalen Vernetzungsarchitektur beobachtet, welche an der somatosensorischen, kognitiven und/oder affektiven Schmerzverarbeitung beteiligt sind.

Jedoch existieren auch einige Studien, welche keine statistisch signifikanten Unterschiede der untersuchten Diffusionsparameter finden konnten (s. auch 1.6) [Migräne (Neeb et al., 2015; Petrušić et al., 2018; Planchuelo–Gomez et al., 2020) [95–97]; Fibromyalgie (Sundgren et al., 2007; Fayed et al., 2010) [98, 99]; neuropathische Schmerzen (Gustin et al., 2010; Yoon et al., 2013) [100, 101]].

Diese Daten zeigen eine inkonsistente Reproduzierbarkeit von Veränderungen der weißen Substanz in allen Studien zu chronischen Schmerzen und innerhalb der zu betrachtenden Diffusionsparameter (Kregel et al., 2015; Coppieters et al., 2016; Ng et al., 2018) [28, 60, 102]. Hier sind zwei Hauptgründe dieser widersprüchlichen Ergebnisse zu nennen:

(1) Ein wichtiges methodisches Anliegen von Neuroimaging–Studien ist eine ausreichende Stichprobengröße. In den meisten Studien wurden nur kleine Probandenzahlen ($n < 20$ gesamt) getestet, wodurch die Studien statistisch wahrscheinlich unterpower sind. Hierdurch ist die Wahrscheinlichkeit zur Detektion statistisch signifikanter Gruppenunterschiede deutlich eingeschränkt. Darüber hinaus besteht das Risiko, dass trotz vorliegender statistischer Signifikanz die Effektgrößen übertrieben und die Wahrscheinlichkeit für unzutreffende Schlussfolgerungen (z. B. Erkennen klinisch relevanter Unterschiede, obwohl keine vorliegen) erhöht werden (Button et al., 2013) [103].

(2) Die Anwendung eines stark vereinfachten Diffusionstensorsmodells (hauptsächlich Betrachtung der fraktionalen Anisotropie (*FA*) als Diffusionsparameter) wertet nur *eine* statistische Größe (s. 2.6.3) aus. Die so ausschließlich betrachtete Hauptrichtung der Diffusion ist aber —wie auch die übrigen statistischen Größen— beeinflusst vom jeweils eingesetzten MRT (Teslastärke³²), den Einstellungen bei der Datenerhebung am Tomografen und entsprechender Vorverarbeitung der Daten, den probandenseits vorliegenden divergenten Körperformen und –maßen sowie der Beschaffenheit der weißen Faserbahnen

³²entspricht der Stärke des statischen Magnetfeldes

(Dichte, Durchmesser und Myelinisierungsgrad) (Alba–Ferrara et de Erausquin, 2013; Jones et al., 2013; Curran et al., 2016) [80, 104, 105]. Ebenso können Vernetzungspunkte der weißen Faserbahnen interindividuell unterschiedlich vorhanden sein und somit die Richtung beeinflussen (Jones et al., 2013; Raffelt et al., 2017) [105, 106].

Die unterschiedlichen Vernetzungsmuster der Probandinnen und Probanden beeinflussen gleichsam die fraktionale Anisotropie (*FA*) der betrachteten Voxel (Jeurissen et al., 2013) [107]. Dennoch ist die Anwendung eines vereinfachten Diffusionstensorsmodells weitgehend akzeptiert (Szabo et al., 2013; Kim et al., 2014; Chong et Schwedt, 2015) [90, 108, 109].

In der ChroPain1–Studie wurden mehrere Diffusionsparameter (*AD*, *FA*, *MA*, *MD* und *RD*) (s. 2.6.3) betrachtet. Hierdurch war eine umfassendere statistische Bewertung möglich. Zudem konnte ein 3–Tesla–MRT (s. 2.5) zur Darstellung einer höheren Auflösung eingesetzt werden. Um eine große Stichprobengröße ($n = 68$) zu erreichen und somit eine größere Power, wurden in der ChroPain1–Studie Probandinnen und Probanden mit verschiedenartigen chronischen Schmerzen mit gesunden Kontrollprobandinnen und –probanden verglichen. Das Hauptaugenmerk lag hier auf der Chronizität der Schmerzen (mittlere Schmerzdauer von 17 Jahren). Jedoch könnte die heterogene Probandengruppe zum Ausbleiben signifikanter Unterschiede im Vergleich mit der Kontrollgruppe beigetragen haben. Ebenso lagen letztlich nicht zu korrigierende Unterschiede der Probanden– und Kontrollgruppe im Hinblick auf das Bildungsniveau, den Wortschatz bzw. die Ausdrucksfähigkeit und eine depressive Stimmungslage vor. Hier können ebenfalls Störvariablen (sog. confounder) vorliegen, welche das Studienergebnis beeinflusst haben.

Eine weitere Einschränkung der ChroPain1–Studie ist, dass nur Diffusionsbilder bei b –Werten von $0s/mm^2$ und $1.500s/mm^2$ aufgenommen wurden; es lagen somit nur zwei Kontrastniveaus zwischen den Faserbahnen als Zielstruktur vor [110]. Dieses ist zwar kein unübliches Vorgehen [111], nur war hierdurch die Anwendung weitergehender Analysetechniken (s. 4.2) nicht möglich.

Bezugnehmend auf die klinische Anästhesiologie sind weitere Studien zur Klärung der Entstehung chronischer Schmerzen erforderlich. Die Ursache der Entstehung von chronischen Schmerzen zeigt sich als nicht singulär; daher wäre die Möglichkeit eines klinisch

einzusetzenden Schmerz-Monitorings sehr wünschenswert und von erheblichem Benefit für Patientinnen und Patienten. Chronifizierung soll gar nicht erst ein Boden bereitet werden bzw. bei bereits eingetretener Chronifizierung soll ein individuelles, den entsprechend der detektierten Veränderungen der (grauen und/oder weißen) Gehirnsubstanz angepasstes Therapieprocedere angeboten werden können.

4.2 Empfehlungen für nachfolgende Studien

(1) Die detaillierte Erfassung persönlicher Merkmale aller Probandinnen und Probanden in Form standardisierter Fragebögen ist zu empfehlen. Insbesondere sollte der Status quo bezüglich des Vorhandenseins aktueller Emotionen (z. B. Wut, Angst, Ohnmacht), der Kognitionsleistung (Ausdrucksfähigkeit, Bildung), vorliegender Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (durch Vorhandensein chronischer Schmerzen) und der subjektiv empfundenen Lebensqualität abgefragt und eingeordnet werden. Hier sollte die beschriebene Klassifikation des IASP (s. 1.1.2) zur Unterscheidung der Schmerzzustände «primär chronisch» und «sekundär chronisch» zu Grunde gelegt werden (Treede et al., 2019) [37].

(2) Ein probandenzentriertes Matching (mindestens im Hinblick auf «Alter» und «Geschlecht»), wie auch in der ChroPain1-Studie durchgeführt, ist zu empfehlen. Diverse Querschnitt- und Längsschnittstudien haben gezeigt, dass auch bei gesunden Probandinnen und Probanden höheren Alters eine Abnahme der fraktionalen Anisotropie (*FA*) vorliegen kann (Teipel et al., 2010) [112]. Eine Subgruppenanalyse wurde in der ChroPain1-Studie aufgrund mangelnder Probandinnen und Probanden höheren Alters nicht durchgeführt.

(3) Wie unter 4.1 bereits erwähnt, sollten weitergehende Analysetechniken [*DKI*³³ (diffusion kurtosis imaging; Hansen et Jespersen, 2017) [113], *CHARMED*³⁴ (composite hindered and restricted model of diffusion; Assaf et Basser, 2005) [114], *NODDI*³⁵ (neurite orientation dispersion and density imaging; Zhang et al., 2012) [115], *fixel-based analysis* (Auswertung mittels *MRtrix3* (Tournier et al., 2019) [73], welche die fasertraktspezifischen Unterschiede der Fasern innerhalb eines Voxels berücksichtigt, um den Verlust der weißen Substanz über alle Fixel³⁶ hinweg zu bewerten; Raffelt et al., 2017) [106], *generalized q-sampling imaging* oder *q-space diffeomorphic reconstruction*, welche das Spinverteilungsverhalten bei DTI berücksichtigen (Auswertung mittels *DSI Studio*) [116]] bei der Auswertung der Daten zum Einsatz kommen. Die Auflösung und

³³Ermittlung abweichender Verläufe vom Verlauf einer Normalverteilung

³⁴Jede Gewebeart beeinflusst die Diffusion von Wassermolekülen in einem betrachteten Voxel unterschiedlich stark.

³⁵Axone können die Diffusionsbildgebung beeinflussen.

³⁶spezifisches Fasergeflecht (hier: weiße Fasern) im Verlauf eines speziell betrachteten Voxels

Abgrenzung der weißen Faserbahnen von den übrigen, im Gehirn befindlichen Zellen bzw. Flüssigkeiten kann so verbessert werden. Diese Zusatzinformationen sind nicht alleine aus den Daten von FA , AD und RD zu errechnen.

(4) Die Bildgebung und die generierten Daten sowie der Auswertungsweg sollen reproduzierbar sein (Nichols et al., 2017) [117]. Für nachfolgende Querschnittstudien ist die Generierung zweier identischer MRI-Datensätze am selben Tag, idealerweise mit nur kurzer Neupositionierungsunterbrechung der Probandinnen und Probanden zu empfehlen (Sörös et al., 2021) [118].

5 Zusammenfassung

5.1 Schlussfolgerung

Es existiert eine heterogene Vielfalt von Studien, welche sich mit Veränderungen der weißen Faserbahnen im menschlichen Gehirn bei Patientinnen und Patienten mit Vorhandensein chronischer Schmerzen auseinandersetzen. Die Reproduzierbarkeit und Stabilität der Daten ist jedoch in Teilen nicht gegeben. In der ChroPain1-Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in der Beschaffenheit der weißen Faserbahnen zwischen Probanden- und Kontrollgruppe gezeigt werden, obwohl einige Vorstudien von verminderter fraktionaler Anisotropie (FA) und verstärkter radialer Diffusionsfähigkeit (RD) sowie verstärkter axialer Diffusionsfähigkeit (AD) berichtet haben. Ebenso konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden- und Kontrollgruppe im Areal des Corpus callosum gezeigt werden.

Vermutlich tragen die eventuell noch zu geringe Stichprobengröße und die fehlende Einbeziehung zusätzlicher Analysetechniken zu der inhomogenen Datenlage bei. Möglicherweise existieren aber auch keine signifikanten Unterschiede in der Morphologie der weißen Faserbahnen bei Patientinnen und Patienten mit Vorhandensein chronischer Schmerzen, verglichen mit gesunden Kontrollen. Unter Berücksichtigung der vorgetragenen Aspekte werden zukünftige Studien vermutlich zu einer Verbesserung der Datenlage im Sinne von Reproduzierbarkeit und Stabilität führen.

Abstract

The pathophysiology of many chronic pain disorders is unresolved. MR imaging indicated that chronic pain might lead to changes in brain structure and brain function. These changes may contribute to cognitive and emotional impairment and even to the chronification of pain. However, the evidence for pain-related changes in gray and white matter is inconclusive. Hence this study investigated potential changes of white matter microstructure in 34 adults with chronic noncancer pain and 34 sex- and age-matched healthy individuals using single-shell diffusion tensor imaging (DTI). Whole-brain tract-based spatial statistics (*TBSS*) analyses of axial diffusivity (*AD*), fractional anisotropy (*FA*), mode of anisotropy (*MA*), mean diffusivity (*MD*), and radial diffusivity (*RD*) did not show significant differences after correction for multiple comparisons. The volumes of subdivisions of the corpus callosum were not significantly different either.

Still to small sample size and the lack of inclusion of additional analysis techniques probably contribute to the inhomogeneous data situation in this study. However, there may also be no significant differences in the morphology of the white fiber tracts in patients with chronic pain compared to healthy controls. Advanced imaging techniques based on multi-shell diffusion data should be used in future studies and may probably lead to an improvement in the data situation in terms of reproducibility and stability of white matter changes seen in chronic pain.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

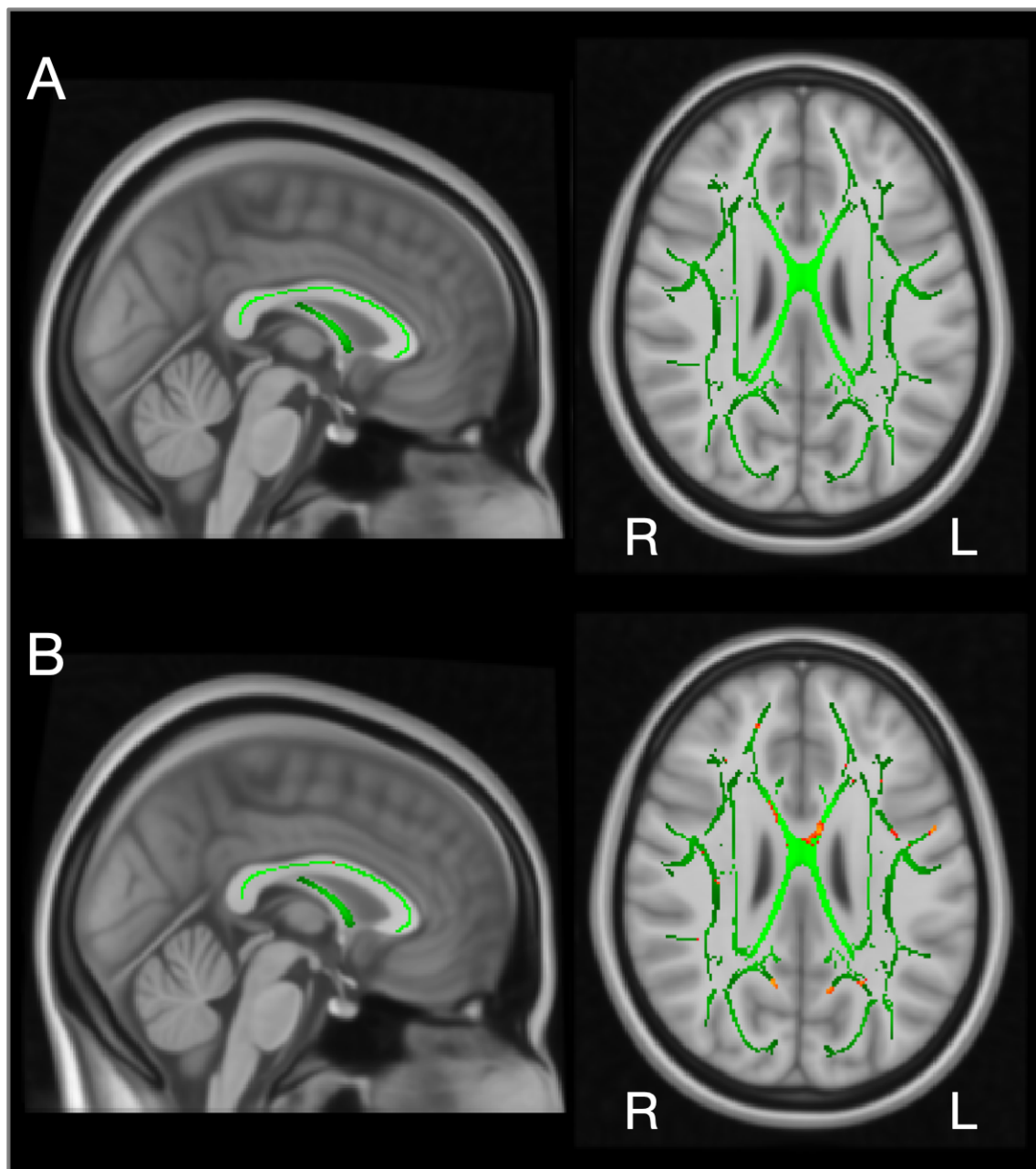


Abbildung 1: DTI.tiff

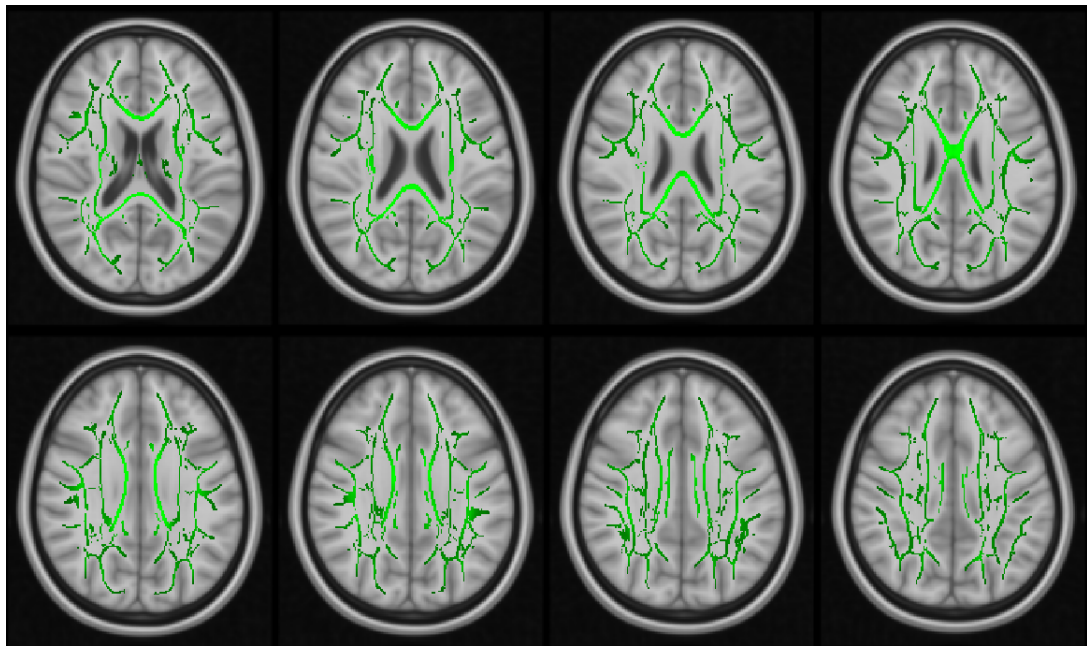


Abbildung 2: DTI.tiff

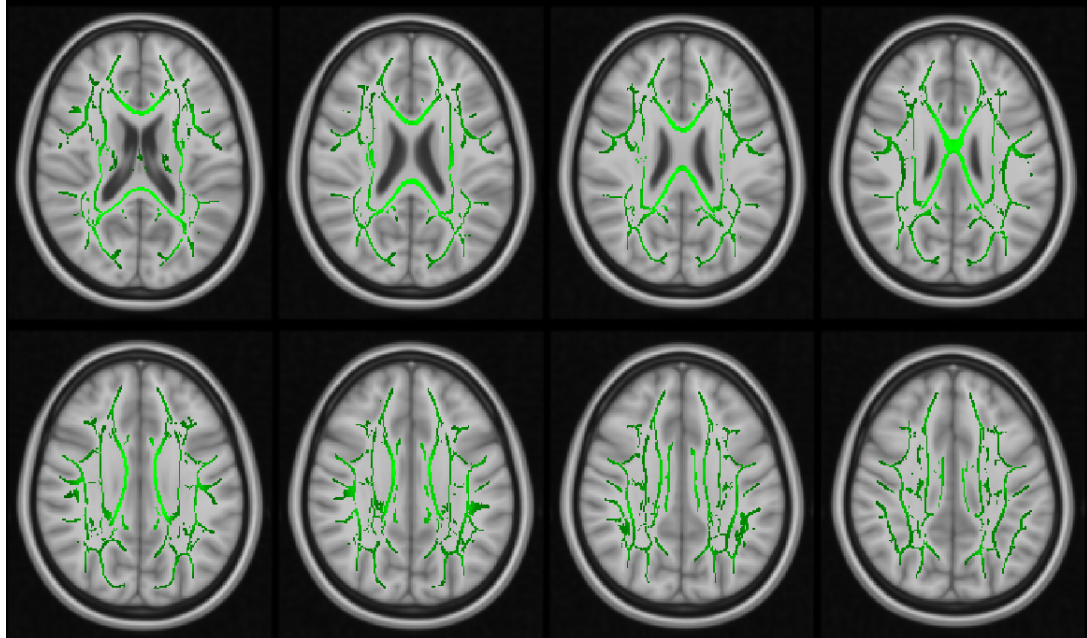


Abbildung 3: DTI.tiff

Tabellenverzeichnis

	Kontrollen [n = 34]	Chronische Schmerzen [n = 34]	Statistische Testung
Alter (a)	54 ± 8	54 ± 8	t (65.90) = 0.04; p = 0.96
Geschlecht			
♀, n (%)	25 (74)	25 (74)	
♂, n (%)	9 (26)	9 (26)	
Schmerzdauer (a)	—	17 ± 11 (1–50)	
Schmerzintensität NRS¹	—	6 ± 2 (3–9)	
Händigkeit			
rechts, n	32	29	
rechts (umerzogen), n	1	5	
links, n	1	0	
Höchster Bildungsabschluss			χ^2 (3, n = 68) = 16.25; p = 0.001
Hauptschule, n	1	15	
Realschule, n	15	10	
Abitur, n	6	3	
Universität, n	12	6	
Verbaler IQ²	106 ± 9	97 ± 9	t (66) = 3.76; p = 0.000365
Depressionsskala³	5 ± 4	16 ± 10	t (43.76) = -6.06; p = 0.000000279

Tabelle 1: Demografische, klinische und neuropsychologische Daten aller Probandinnen und Probanden. Darstellung der Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung.

¹11-Punkte Numerische Rating-Skala:

0 = kein Schmerz, 10 = schlimmster, vorstellbarer Schmerz.

²Wortschatztest (WST).

³Allgemeine Depressionsskala (ADS-K).

Regionen	Kontrollen [n = 34]	Chronische Schmerzen [n = 34]	Welch's t-Test
Volumina, roh			
anterior	943 ± 152mm ³	939 ± 186mm ³	t (63.47) = 0.10; p = 0.92
Mitte-anterior	560 ± 127mm ³	579 ± 182mm ³	t (58.88) = -0.51; p = 0.61
zentral	589 ± 133mm ³	583 ± 176mm ³	t (61.42) = 0.16; p = 0.88
Mitte-posterior	545 ± 82mm ³	533 ± 126mm ³	t (56.62) = 0.47; p = 0.64
posterior	1.004 ± 123mm ³	982 ± 192mm ³	t (56.02) = 0.56; p = 0.58
Volumina / TIV			
anterior	0.00065 ± 0.00011	0.00067 ± 0.00009	t (63.98) = -0.89; p = 0.38
Mitte-anterior	0.00038 ± 0.00008	0.00041 ± 0.00010	t (63.19) = -1.23; p = 0.22
zentral	0.00040 ± 0.00009	0.00042 ± 0.00011	t (64.07) = -0.49; p = 0.63
Mitte-posterior	0.00037 ± 0.00005	0.00038 ± 0.00008	t (60.23) = -0.42; p = 0.68
posterior	0.00069 ± 0.00008	0.00070 ± 0.00010	t (61.34) = -0.57; p = 0.57

Tabelle 2: Volumina der Corpus callosum-Regionen aller Probandinnen und Probanden. Zuerst erfolgt die Darstellung der unkorrigierten Volumina (**Volumina, roh**), danach erfolgt die Darstellung der korrigierten Volumina bezogen auf das totale intracranielle Volumen (**Volumina / TIV**). Darstellung der Parameter als Mittelwert ± Standardabweichung.

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- [1] P. Laferrière-Langlois, L. Morisson, S. Jeffries, C. Duclos, F. Espitalier, and P. Richebé, “Depth of anesthesia and nociception monitoring: Current state and vision for 2050,” *Anesthesia & Analgesia*, vol. 138, pp. 295–307, Jan. 2024.
- [2] R. Andrew, S. Derry, R. S. Taylor, S. Straube, and C. J. Phillips, “The costs and consequences of adequately managed chronic non–cancer pain and chronic neuropathic pain,” *Pain Practice*, vol. 14, pp. 79–94, Mar. 2013.
- [3] N. Henschke, S. J. Kamper, and C. G. Maher, “The epidemiology and economic consequences of pain,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 90, pp. 139–147, Jan. 2015.
- [4] K. J. Reid, J. Harker, M. M. Bala, C. Truyers, E. Kellen, G. E. Bekkering, and J. Kleijnen, “Epidemiology of chronic non–cancer pain in europe: Narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact,” *Current Medical Research and Opinion*, vol. 27, pp. 449–462, Jan. 2011.
- [5] A. Fayaz, P. Croft, R. M. Langford, L. J. Donaldson, and G. T. Jones, “Prevalence of chronic pain in the UK: A systematic review and meta–analysis of population studies,” *BMJ Open*, vol. 6, p. e010364, May 2016.
- [6] C. B. Groenewald, B. S. Essner, D. Wright, M. D. Fesinmeyer, and T. M. Palermo, “The economic costs of chronic pain among a cohort of treatment–seeking adolescents in the United States,” *The Journal of Pain*, vol. 15, pp. 925–933, Sept. 2014.
- [7] M.-E. Hogan, A. Taddio, J. Katz, V. Shah, and M. Krahn, “Incremental health care costs for chronic pain in Ontario, Canada: A population–based matched

- cohort study of adolescents and adults using administrative data,” *Pain*, vol. 157, pp. 1626–1633, Mar. 2016.
- [8] G. L. Engel, “The need for a new medical model: A challenge for biomedicine,” *Science*, vol. 196, pp. 129–136, Apr. 1977.
- [9] R. J. Gatchel, Y. B. Peng, M. L. Peters, P. N. Fuchs, and D. C. Turk, “The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions.,” *Psychological Bulletin*, vol. 133, no. 4, pp. 581–624, 2007.
- [10] H. Merskey and N. Bogduk, *Part III: Pain Terms: A current list with definitions and notes on usage*. In: *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, p. 209–214, Seattle, USA: IASP Press: IASP Task Force on Taxonomy, 1994.
- [11] C. S. Rodriguez, “Pain measurement in the elderly: A review,” *Pain Management Nursing*, vol. 2, pp. 38–46, June 2001.
- [12] J. D. Childs, S. R. Piva, and J. M. Fritz, “Responsiveness of the numeric pain rating scale in patients with low back pain,” *Spine*, vol. 30, pp. 1331–1334, June 2005.
- [13] G. Aumüller, ed., *Anatomie. Duale Reihe*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007. CD-ROM-Beil. u. d. T.: Interaktiver Präparierkurs (Leipziger Lehrplan).
- [14] C. R. D. Oliveira, W. M. Bernardo, and V. M. Nunes, “Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis,” *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, vol. 67, pp. 72–84, Jan. 2017.
- [15] A. V. Apkarian, Y. Sosa, S. Sonty, R. M. Levy, R. N. Harden, T. B. Parrish, and D. R. Gitelman, “Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 24, pp. 10410–10415, Nov. 2004.

- [16] M. N. Baliki, T. J. Schnitzer, W. R. Bauer, and A. V. Apkarian, “Brain morphological signatures for chronic pain,” *PLoS ONE*, vol. 6, p. e26010, Oct. 2011.
- [17] S. As-Sanie, R. E. Harris, V. Napadow, J. Kim, G. Neshewat, A. Kairys, D. Williams, D. J. Clauw, and T. Schmidt-Wilcke, “Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: A voxel-based morphometry study,” *Pain*, vol. 153, pp. 1006–1014, May 2012.
- [18] R. Ivo, A. Nicklas, J. Dargel, R. Sobottke, K.-S. Delank, P. Eysel, and B. Weber, “Brain structural and psychometric alterations in chronic low back pain,” *European Spine Journal*, vol. 22, pp. 1958–1964, Feb. 2013.
- [19] A. R. Mansour, M. N. Baliki, L. Huang, S. Torbey, K. M. Herrmann, T. J. Schnitzer, and V. A. Apkarian, “Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain,” *Pain*, vol. 154, pp. 2160–2168, Oct. 2013.
- [20] M. Obermann, R. Rodriguez-Raecke, S. Naegel, D. Holle, D. Mueller, M.-S. Yoon, N. Theysohn, S. Blex, H.-C. Diener, and Z. Katsarava, “Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia,” *NeuroImage*, vol. 74, pp. 352–358, July 2013.
- [21] J. B. Frøkjær, A. S. Boldea, D. A. L. Hoff, A. L. Krarup, J. G. Hatlebakk, G. Dimcevski, and A. M. Drewes, “Do patients with functional chest pain have neuroplastic reorganization of the pain matrix? A diffusion tensor imaging study,” *Scandinavian Journal of Pain*, vol. 5, pp. 85–90, Apr. 2014.
- [22] G. Lieberman, M. Shpaner, R. Watts, T. Andrews, C. G. Filippi, M. Davis, and M. R. Naylor, “White matter involvement in chronic musculoskeletal pain,” *The Journal of Pain*, vol. 15, pp. 1110–1119, Nov. 2014.
- [23] M. A. Farmer, L. Huang, K. Martucci, C. C. Yang, K. R. Maravilla, R. E. Harris, D. J. Clauw, S. Mackey, B. M. Ellingson, E. A. Mayer, A. J. Schaeffer, and A. V. Apkarian, “Brain white matter abnormalities in female interstitial cystitis / bladder

- pain syndrome: A MAPP network neuroimaging study,” *Journal of Urology*, vol. 194, pp. 118–126, July 2015.
- [24] S. Wilcox, S. Gustin, P. Macey, C. Peck, G. Murray, and L. Henderson, “Anatomical changes within the medullary dorsal horn in chronic temporomandibular disorder pain,” *NeuroImage*, vol. 117, pp. 258–266, Aug. 2015.
- [25] H.-C. Fritz, J. H. McAuley, K. Wittfeld, K. Hegenscheid, C. O. Schmidt, S. Langner, and M. Lotze, “Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter: Results from a population-based cohort study,” *The Journal of Pain*, vol. 17, pp. 111–118, Jan. 2016.
- [26] E. Vachon-Presseau, P. Tétreault, B. Petre, L. Huang, S. E. Berger, S. Torbey, A. T. Baria, A. R. Mansour, J. A. Hashmi, J. W. Griffith, E. Comasco, T. J. Schnitzer, M. N. Baliki, and A. V. Apkarian, “Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain,” *Brain*, vol. 139, pp. 1958–1970, May 2016.
- [27] F. Chen, F. Chen, Z. Shang, Y. Shui, G. Wu, C. Liu, Z. Lin, Y. Lin, L. Yu, D. Kang, W. Tao, and Y. Li, “White matter microstructure degenerates in patients with postherpetic neuralgia,” *Neuroscience Letters*, vol. 656, pp. 152–157, Aug. 2017.
- [28] S. K. Ng, D. M. Urquhart, P. B. Fitzgerald, F. M. Cicuttini, S. M. Hussain, and B. M. Fitzgibbon, “The relationship between structural and functional brain changes and altered emotion and cognition in chronic low back pain brain changes: A systematic review of MRI and fMRI studies,” *The Clinical Journal of Pain*, vol. 34, pp. 237–261, Mar. 2018.
- [29] D. C. Woodworth, L. T. Holly, E. A. Mayer, N. Salamon, and B. M. Ellingson, “Alterations in cortical thickness and subcortical volume are associated with neurological symptoms and neck pain in patients with cervical spondylosis,” *Neurosurgery*, vol. 84, pp. 588–598, Mar. 2018.

- [30] J. Wolrich, A. Poots, B. Kuehler, A. Rice, A. Rahman, and C. Bantel, “Is number sense impaired in chronic pain patients?,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 113, pp. 1024–1031, Dec. 2014.
- [31] D. M. Higgins, A. M. Martin, D. G. Baker, J. J. Vasterling, and V. Risbrough, “The relationship between chronic pain and neurocognitive function: A systematic review,” *The Clinical Journal of Pain*, vol. 34, pp. 262–275, Mar. 2018.
- [32] M. Spindler, K. Koch, E. Borisov, J. Özyurt, P. Sörös, C. Thiel, and C. Bantel, “The influence of chronic pain and cognitive function on spatial–numerical processing,” *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 12, Aug. 2018.
- [33] J. Goesling, D. J. Clauw, and A. L. Hassett, “Pain and depression: An integrative review of neurobiological and psychological factors,” *Current Psychiatry Reports*, vol. 15, Nov. 2013.
- [34] A. Malfliet, I. Coppieters, P. Van Wilgen, J. Kregel, R. De Pauw, M. Dolphens, and K. Ickmans, “Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review,” *European Journal of Pain*, vol. 21, pp. 769–786, Feb. 2017.
- [35] M. Dueñas, B. Ojeda, A. Salazar, J. A. Mico, and I. Failde, “A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system,” *Journal of Pain Research*, vol. Volume 9, pp. 457–467, June 2016.
- [36] IASP (2024), “IASP Curriculum outline on pain for medicine, <https://www.iasp-pain.org/education/curricula/iasp-curriculum-outline-on-pain-for-medicine/>.” *Letzter Zugriff: 16. September 2024*.
- [37] R.-D. Treede, W. Rief, A. Barke, Q. Aziz, M. I. Bennett, R. Benoliel, M. Cohen, S. Evers, N. B. Finnerup, M. B. First, M. A. Giamberardino, S. Kaasa, B. Korwisi, E. Kosek, P. Lavand’homme, M. Nicholas, S. Perrot, J. Scholz, S. Schug, B. H. Smith, P. Svensson, J. W. Vlaeyen, and S.-J. Wang, “Chronic pain as a symptom or

- a disease: The IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD–11),” *Pain*, vol. 160, pp. 19–27, Jan. 2019.
- [38] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2024), “ICD–11, https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html;jsessionid=EDC9B18BAEEE44BA0E6328473207D3A0.internet282.” *Letzter Zugriff: 10. Juni 2024*.
- [39] E. Dragioti, M. Björk, B. Larsson, and B. Gerdle, “A meta–epidemiological appraisal of the effects of interdisciplinary multimodal pain therapy dosing for chronic low back pain,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, p. 871, June 2019.
- [40] M. Schünke, ed., *Kopf und Neuroanatomie*. Prometheus (Lernatlas der Anatomie), Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.
- [41] R. Buckner, “The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging,” *Neuron*, vol. 80, pp. 807–815, Oct. 2013.
- [42] M. Gallagher and A. A. Chiba, “The amygdala and emotion,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 6, pp. 221–227, Apr. 1996.
- [43] J. LeDoux, “The amygdala,” *Current Biology*, vol. 17, pp. R868–R874, Oct. 2007.
- [44] P. Sah, “Fear, anxiety, and the amygdala,” *Neuron*, vol. 96, pp. 1–2, Sept. 2017.
- [45] C.-T. Yen and P.-L. Lu, “Thalamus and pain,” *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, vol. 51, pp. 73–80, June 2013.
- [46] S. Meller, C. Dykstra, D. Grzybycki, S. Murphy, and G. Gebhart, “The possible role of glia in nociceptive processing and hyperalgesia in the spinal cord of the rat,” *Neuropharmacology*, vol. 33, pp. 1471–1478, Nov. 1994.
- [47] S. Bradesi, “Role of spinal cord glia in the central processing of peripheral pain perception: Spinal glia and pain processing,” *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 22, pp. 499–511, Mar. 2010.

- [48] M. R. Suter, “Microglial role in the development of chronic pain,” *Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 29, pp. 584–589, Oct. 2016.
- [49] K. Inoue, “Nociceptive signaling of P2X receptors in chronic pain states,” *Purinergic Signalling*, vol. 17, pp. 41–47, Oct. 2020.
- [50] J. M. Soares, R. Magalhães, P. S. Moreira, A. Sousa, E. Ganz, A. Sampaio, V. Alves, P. Marques, and N. Sousa, “A hitchhiker’s guide to functional magnetic resonance imaging,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, Nov. 2016.
- [51] Y. Li, U. Schmidt-Edelkraut, F. Poetz, I. Oliva, C. Mandl, G. Hölzl-Wenig, K. Schö-nig, D. Bartsch, and F. Ciccolini, “ γ -Aminobutyric A Receptor (GABA_AR) regu-lates Aquaporin 4 expression in the subependymal zone,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 290, pp. 4343–4355, Feb. 2015.
- [52] H. Johansen-Berg and T. E. J. Behrens, eds., *Diffusion MRI*. Amsterdam: Academic Press, 1st ed., 2009. Includes bibliographical references and index.
- [53] Magnetresonanztomographie (2024), “MRT, <https://de.wikipedia.org/wiki/Magnetresonanztomographie>.” *Letzter Zugriff: 02. April 2024*.
- [54] R. F. Smallwood, A. R. Laird, A. E. Ramage, A. L. Parkinson, J. Lewis, D. J. Clauw, D. A. Williams, T. Schmidt-Wilcke, M. J. Farrell, S. B. Eickhoff, and D. A. Robin, “Structural brain anomalies and chronic pain: A quantitative meta-analysis of gray matter volume,” *The Journal of Pain*, vol. 14, pp. 663–675, July 2013.
- [55] F. Cauda, S. Palermo, T. Costa, R. Torta, S. Duca, U. Vercelli, G. Geminiani, and D. M. Torta, “Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 4, pp. 676–686, 2014.
- [56] S. N. Jacob and A. Nieder, “Tuning to non-symbolic proportions in the human frontoparietal cortex,” *European Journal of Neuroscience*, vol. 30, pp. 1432–1442, Oct. 2009.

- [57] M. Corbetta and G. L. Shulman, “Spatial neglect and attention networks,” *Annual Review of Neuroscience*, vol. 34, pp. 569–599, July 2011.
- [58] P. Sörös and C. Bantel, “Chronic noncancer pain is not associated with accelerated brain aging as assessed by structural magnetic resonance imaging in patients treated in specialized outpatient clinics,” *Pain*, vol. 161, pp. 641–650, Mar. 2020.
- [59] S. M. Van Riper, A. L. Alexander, K. F. Koltyn, A. J. Stegner, L. D. Ellingson, D. J. Destiche, R. J. Dougherty, J. B. Lindheimer, and D. B. Cook, “Cerebral white matter structure is disrupted in gulf war veterans with chronic musculoskeletal pain,” *Pain*, vol. 158, pp. 2364–2375, Dec. 2017.
- [60] J. Kregel, M. Meeus, A. Malfliet, M. Dolphens, L. Danneels, J. Nijs, and B. Cagnie, “Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review,” *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 45, pp. 229–237, Oct. 2015.
- [61] N. Buckalew, M. W. Haut, L. Morrow, and D. Weiner, “Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults: Preliminary evidence,” *Pain Medicine*, vol. 9, pp. 240–248, Mar. 2008.
- [62] D. A. Seminowicz, T. H. Wideman, L. Naso, Z. Hatami-Khoroushahi, S. Fallatah, M. A. Ware, P. Jarzem, M. C. Bushnell, Y. Shir, J. A. Ouellet, and L. S. Stone, “Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 31, pp. 7540–7550, May 2011.
- [63] World Medical Association, “Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects,” *JAMA*, vol. 310, p. 2191, Nov. 2013.
- [64] M. A. de Graaf, K. J. Jager, C. Zoccali, and F. W. Dekker, “Matching, an appealing method to avoid confounding?,” *Nephron Clinical Practice*, vol. 118, pp. c315–c318, Feb. 2011.

- [65] H. Breivik, P. Borchgrevink, S. Allen, L. Rosseland, L. Romundstad, E. Breivik Hals, G. Kvarstein, and A. Stubhaug, “Assessment of pain,” *British Journal of Anaesthesia*, vol. 101, pp. 17–24, July 2008.
- [66] K. Schmidt and P. Metzler, *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz., 1992.
- [67] W. Satzger, H. Fessmann, and R. R. Engel, “The equivalence of three German vocabulary tests and the German Version of the Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised (HAWIE–R),” *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, vol. 23, no. 2, pp. 159–170, 2002.
- [68] W. Satzger, H. Fessmann, and R. R. Engel, “Liefern HAWIE–R, WST und MWT–B vergleichbare IQ–Werte?,” *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 2002.
- [69] M. Hautzinger, M. Bailer, D. Hofmeister, and F. Keller, *Allgemeine Depressionsskala*. Göttingen: Hogrefe, 2012.
- [70] GRAPPA, “Parallel Imaging Technique, <https://www.siemens-healthineers.com/it/magnetic-resonance-imaging/options-and-upgrades/clinical-applications/syngo-grappa>.” *Letzter Zugriff: 11. Juli 2022*.
- [71] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, “FSL,” *NeuroImage*, vol. 62, pp. 782–790, Aug. 2012.
- [72] S. M. Smith, M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J. M. Brady, and P. M. Matthews, “Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL,” *NeuroImage*, vol. 23, pp. S208–S219, Jan. 2004.
- [73] J.-D. Tournier, R. Smith, D. Raffelt, R. Tabbara, T. Dhollander, M. Pietsch, D. Christiaens, B. Jeurissen, C.-H. Yeh, and A. Connelly, “MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation,” *NeuroImage*, vol. 202, p. 116137, Nov. 2019.

- [74] B. Fischl, D. H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. van der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness, A. Montillo, N. Makris, B. Rosen, and A. M. Dale, “Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain,” *Neuron*, vol. 33, pp. 341–355, Jan. 2002.
- [75] B. Fischl, “FreeSurfer,” *NeuroImage*, vol. 62, pp. 774–781, Aug. 2012.
- [76] Y. Zhang, M. Brady, and S. Smith, “Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation–maximization algorithm,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 45–57, 2001.
- [77] J. Veraart, D. S. Novikov, D. Christiaens, B. Ades-Aron, J. Sijbers, and E. Fieremans, “Denoising of diffusion MRI using random matrix theory,” *NeuroImage*, vol. 142, pp. 394–406, Nov. 2016.
- [78] E. Kellner, B. Dhital, V. G. Kiselev, and M. Reisert, “Gibbs–ringing artifact removal based on local subvoxel–shifts,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 76, pp. 1574–1581, Nov. 2016.
- [79] J. L. Andersson and S. N. Sotiropoulos, “An integrated approach to correction for off–resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging,” *NeuroImage*, vol. 125, pp. 1063–1078, Jan. 2016.
- [80] K. M. Curran, L. Emsell, and A. Leemans, *Quantitative DTI measures*. New York: Springer, 2016. In: Van Hecke, W., Emsell, L., Sunaert, S. (Ed.): Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook.
- [81] T. Dhollander, *From diffusion to the diffusion tensor*. New York: Springer, 2016. In: Van Hecke, W., Emsell, L., Sunaert, S. (Ed.): Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook.
- [82] P. J. Winklewski, A. Sabisz, P. Naumczyk, K. Jodzio, E. Szurowska, and A. Szarmach, “Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes – What do we know?,” *Frontiers in Neurology*, vol. 9, Feb. 2018.

- [83] D. B. Ennis and G. Kindlmann, “Orthogonal tensor invariants and the analysis of diffusion tensor magnetic resonance images,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 55, pp. 136–146, Jan. 2006.
- [84] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Z. Cader, P. M. Matthews, and T. E. Behrens, “Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data,” *NeuroImage*, vol. 31, pp. 1487–1505, July 2006.
- [85] Standardgehirn (2018–2022), “FMRIB58_FA, https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/docs/#/other/fmrib58_fa.” *Letzter Zugriff: 22. Oktober 2022*.
- [86] A. M. Winkler, G. R. Ridgway, M. A. Webster, S. M. Smith, and T. E. Nichols, “Permutation inference for the general linear model,” *NeuroImage*, vol. 92, pp. 381–397, May 2014.
- [87] S. Smith and T. Nichols, “Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference,” *NeuroImage*, vol. 44, pp. 83–98, Jan. 2009.
- [88] F. Ségonne, A. Dale, E. Busa, M. Glessner, D. Salat, H. Hahn, and B. Fischl, “A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI,” *NeuroImage*, vol. 22, pp. 1060–1075, July 2004.
- [89] R. L. Buckner, D. Head, J. Parker, A. F. Fotenos, D. Marcus, J. C. Morris, and A. Z. Snyder, “A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: Reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume,” *NeuroImage*, vol. 23, pp. 724–738, Oct. 2004.
- [90] D. J. Kim, M. Lim, J. S. Kim, K. M. Son, H. A. Kim, and C. K. Chung, “Altered white matter integrity in the corpus callosum in fibromyalgia patients identified by tract-based spatial statistical analysis,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 66, pp. 3190–3199, Oct. 2014.

- [91] D. D. DeSouza, M. Hodaie, and K. D. Davis, “Abnormal trigeminal nerve microstructure and brain white matter in idiopathic trigeminal neuralgia,” *Pain*, vol. 155, pp. 37–44, Jan. 2014.
- [92] D. J. Hayes, D. Q. Chen, J. Zhong, A. Lin, B. Behan, M. Walker, and M. Hodaie, “Affective circuitry alterations in patients with trigeminal neuralgia,” *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 11, Sept. 2017.
- [93] J. Liu, J. Zhu, F. Yuan, X. Zhang, and Q. Zhang, “Abnormal brain white matter in patients with right trigeminal neuralgia: A diffusion tensor imaging study,” *The Journal of Headache and Pain*, vol. 19, June 2018.
- [94] Y. Wang, D.-Y. Cao, B. Remeniuk, S. Krimmel, D. A. Seminowicz, and M. Zhang, “Altered brain structure and function associated with sensory and affective components of classic trigeminal neuralgia,” *Pain*, vol. 158, pp. 1561–1570, May 2017.
- [95] L. Neeb, K. Bastian, K. Villringer, H. C. Gits, H. Israel, U. Reuter, and J. B. Fiebach, “No microstructural white matter alterations in chronic and episodic migraineurs: A case–control diffusion tensor magnetic resonance imaging study,” *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, vol. 55, pp. 241–251, Feb. 2015.
- [96] I. Petrušić, M. Daković, K. Kačar, O. Mičić, and J. Zidverc-Trajković, “Migraine with aura and white matter tract changes,” *Acta Neurologica Belgica*, vol. 118, pp. 485–491, July 2018.
- [97] A. Planchuelo-Gómez, D. García-Azorín, A. L. Guerrero, S. Aja-Fernández, M. Rodríguez, and R. de Luis-García, “White matter changes in chronic and episodic migraine: A diffusion tensor imaging study,” *The Journal of Headache and Pain*, vol. 21, Jan. 2020.
- [98] P. C. Sundgren, M. Petrou, R. E. Harris, X. Fan, B. Foerster, N. Mehrotra, A. Sen, D. J. Clauw, and R. C. Welsh, “Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging in fibromyalgia patients: A prospective study of whole brain diffusivity, apparent diffusion coefficient, and fraction anisotropy in different regions of the brain and

- correlation with symptom severity,” *Academic Radiology*, vol. 14, pp. 839–846, July 2007.
- [99] N. Fayed, J. Garcia-Campayo, R. Magallón, H. Andrés-Bergareche, J. V. Luciano, E. Andres, and J. Beltrán, “Localized ^1H -NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: A controlled study of changes in cerebral glutamate / glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate,” *Arthritis Research & Therapy*, vol. 12, no. 4, p. R134, 2010.
- [100] S. M. Gustin, P. J. Wrigley, P. J. Siddall, and L. A. Henderson, “Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury,” *Cerebral Cortex*, vol. 20, pp. 1409–1419, June 2010.
- [101] E. J. Yoon, Y. K. Kim, H. I. Shin, Y. Lee, and S. E. Kim, “Cortical and white matter alterations in patients with neuropathic pain after spinal cord injury,” *Brain Research*, vol. 1540, pp. 64–73, Dec. 2013.
- [102] I. Coppieters, M. Meeus, J. Kregel, K. Caeyenberghs, R. De Pauw, D. Goubert, and B. Cagnie, “Relations between brain alterations and clinical pain measures in chronic musculoskeletal pain: A systematic review,” *The Journal of Pain*, vol. 17, pp. 949–962, Sept. 2016.
- [103] K. S. Button, J. P. A. Ioannidis, C. Mokrysz, B. A. Nosek, J. Flint, E. S. J. Robinson, and M. R. Munafò, “Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 14, pp. 365–376, Apr. 2013.
- [104] L. M. Alba-Ferrara and G. A. de Erausquin, “What does anisotropy measure? Insights from increased and decreased anisotropy in selective fiber tracts in schizophrenia,” *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 7, 2013.
- [105] D. K. Jones, T. R. Knösche, and R. Turner, “White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do’s and don’ts of diffusion MRI,” *NeuroImage*, vol. 73, pp. 239–254, June 2013.

- [106] D. A. Raffelt, J.-D. Tournier, R. E. Smith, D. N. Vaughan, G. Jackson, G. R. Ridgway, and A. Connelly, “Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis,” *NeuroImage*, vol. 144, pp. 58–73, Jan. 2017.
- [107] B. Jeurissen, A. Leemans, J. Tournier, D. K. Jones, and J. Sijbers, “Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging,” *Human Brain Mapping*, vol. 34, pp. 2747–2766, Nov. 2013.
- [108] N. Szabó, Z. T. Kincses, A. Párdutz, E. Tóth, D. Szok, G. Csete, and L. Vécsei, “White matter disintegration in cluster headache,” *The Journal of Headache and Pain*, vol. 14, July 2013.
- [109] C. D. Chong and T. J. Schwedt, “Migraine affects white-matter tract integrity: A diffusion-tensor imaging study,” *Cephalalgia*, vol. 35, pp. 1162–1171, Feb. 2015.
- [110] J. H. Burdette and A. D. Elster, “Diffusion-weighted imaging of cerebral infarctions: Are higher b values better?,” *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 26, pp. 622–627, July 2002.
- [111] N. J. Beauchamp, A. M. Ulug, T. J. Passe, and P. C. van Zijl, “MR diffusion imaging in stroke: Review and controversies,” *RadioGraphics*, vol. 18, pp. 1269–1283, Sept. 1998.
- [112] S. J. Teipel, T. Meindl, M. Wagner, B. Stieltjes, S. Reuter, K.-H. Hauenstein, M. Filippi, U. Ernemann, M. F. Reiser, and H. Hampel, “Longitudinal changes in fiber tract integrity in healthy aging and mild cognitive impairment: A DTI follow-up study,” *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 22, pp. 507–522, Oct. 2010.
- [113] B. Hansen and S. N. Jespersen, “Recent developments in fast kurtosis imaging,” *Frontiers in Physics*, vol. 5, p. 40, 2017.
- [114] Y. Assaf and P. J. Basser, “Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain,” *NeuroImage*, vol. 27, pp. 48–58, Aug. 2005.

- [115] H. Zhang, T. Schneider, C. A. Wheeler-Kingshott, and D. C. Alexander, “NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain,” *NeuroImage*, vol. 61, pp. 1000–1016, July 2012.
- [116] DSI Studio (2021), “Software, <https://zenodo.org/record/4978980#.YYF1ES271iM>.” *Letzter Zugriff: 07. Januar 2022*.
- [117] T. E. Nichols, S. Das, S. B. Eickhoff, A. C. Evans, T. Glatard, M. Hanke, N. Kriegeskorte, M. P. Milham, R. A. Poldrack, J.-B. Poline, E. Proal, B. Thirion, D. C. Van Essen, T. White, and B. T. T. Yeo, “Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using MRI,” *Nature Neuroscience*, vol. 20, pp. 299–303, Mar. 2017.
- [118] P. Sörös, L. Wölk, C. Bantel, A. Bräuer, F. Klawonn, and K. Witt, “Replicability, repeatability, and long-term reproducibility of cerebellar morphometry,” *The Cerebellum*, vol. 20, pp. 439–453, Jan. 2021.

Lebenslauf

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dominique Christopher Gronemann, geb. Paul
Geburtsdatum: 09. November 1983
Geburtsort: Hanau
Familienstand: verheiratet, 4 Kinder

Schulischer Werdegang

08/1990–06/1994 Grundschule Roßdorf in Bruchköbel
08/1994–01/2000 Hohe Landesschule in Hanau
02/2000–06/2003 Gymnasium an der Schweizer Allee in Dortmund
27. Juni 2003 Allgemeine Hochschulreife

Beruflicher Werdegang I

07/2003–04/2004 Zivildienst;
Knappschafts Krankenhaus in Dortmund
04/2004–03/2007 Ausbildung zum Gesundheits– und Krankenpfleger;
Kath. St. Johannes–Gesellschaft in Dortmund
01. April 2007 Erlaubnis zur Führung der Berufsbezeichnung
„Gesundheits– und Krankenpfleger“
04/2007–09/2008 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
(Chefarzt: Prof. Dr. med. Michael Sydow);
St. Johannes–Hospital in Dortmund

Universitärer Werdegang I

WS 2008/2009 Beginn des Studiums der Humanmedizin;
Ruprecht–Karls–Universität zu Heidelberg
08. September 2010 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02. Dezember 2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang II

03. Dezember 2014	Erteilung der „Approbation als Arzt“
01/2015–06/2019	Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie (Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Weyland, D. E. A. A.); Klinikum Oldenburg AöR in Oldenburg (Oldb.)
19. Januar 2017	Prüfarzt
19. März 2018	Zusatzbezeichnung –Notfallmedizin–
08/2019–12/2020	Klinik für Anästhesiologie (Chefarzt: PD Dr. med. Martin Beiderlinden); Marienhospital Osnabrück GmbH in Osnabrück
02. Juni 2020	Facharzt für Anästhesiologie
01/2021–08/2024	Oberarzt Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Chefarzt: Dr. med. Manfred Thien, M. Sc.); Christliches Klinikum Melle GmbH in Melle sowie Oberarzt Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Chefarzt: Dr. med. Manfred Thien, M. Sc.); Klinikum St. Georg GmbH / Krankenhaus St. Raphael in Ostercappeln
seit 06/2022	Leitender Notarzt Stadt und Landkreis Osnabrück
05. April 2023	Zusatzbezeichnung –Palliativmedizin–

09/2024–07/2025

Oberarzt

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
(Chefarzt: Dr. med. Thorsten Heuter);
Christliches Klinikum Melle GmbH in Melle

sowie

Oberarzt

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
(Chefarzt: Dr. med. Thorsten Heuter);
Klinikum St. Georg GmbH / Krankenhaus St. Raphael
in Ostercappeln

09/2024–07/2025

Transplantationsbeauftragter Arzt

Klinikum St. Georg GmbH / Krankenhaus St. Raphael
in Ostercappeln

seit 08/2025

Oberarzt

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
(Chefarzt: Dr. med. Thorsten Heuter);
Christliches Klinikum Melle GmbH in Melle

sowie

Oberarzt

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
(Chefarzt: Dr. med. Thorsten Heuter);
Klinikum St. Georg GmbH / Franziskus-Hospital Harderberg
in Georgsmarienhütte

Danksagung

Ich bedanke mich bei *Prof. Dr. Simon Schäfer* für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu forschen und die damit verbundene Unterstützung meiner Promotion.

Bei *PD Dr. Carsten Bantel* bedanke ich mich dafür, dass er mir als Doktorvater einen Exkurs in die wissenschaftliche Arbeitswelt ermöglicht hat und mir darüber hinaus in allen Belangen mit fachlichem Rat vertrauensvoll zur Seite stand.

Ich danke *PD Dr. Peter Sörös* für die fachliche Heranführung an die Erhebung, Bearbeitung und Auswertung von DTI-Datensätzen, verbunden mit großem Dank für das Aufbringen unendlicher Geduld.

Bei *Katharina Koch* und *Melanie Spindler* bedanke ich mich für die Überlassung Ihrer erhobenen Rohdatensätze im Rahmen der ChroPain1-Studie und der damit einhergehenden Möglichkeit, Teil eines größeren Forschungsprojektes gewesen zu sein.

Ganz herzlich danke ich *meiner Mutter* sowie *meinen Großeltern* ohne deren Unterstützung auf meinem Lebensweg diese Promotion nicht möglich gewesen wäre. Ich bin dankbar, Euch an meiner Seite gehabt zu haben.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei *meinen Schwiegereltern* für Ihre Unterstützung während der gesamten Promotionsphase bedanken.

Unendlich dankbar bin ich *meiner Frau Rike* und *meinen Kindern Emma, Fritz, Lotta* und *Greta* für Ihre bedingungslose Liebe und Geduld; ihr seid das größte Glück meines Lebens.