

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai**

Simultane EEG – fMRT Untersuchung von schmerzevozierten Reaktionen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Michaela Lehrer
aus
München

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Oliver Pogarell

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Tobias Freiling
PD Dr. med. Jennifer Linn
Prof. Dr. med. Klaus Jahn

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. Dipl. Psych. Susanne Karch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Schmerz und Nozizeption	1
1.1.1. Das nozizeptive System	2
1.1.1.1. Das periphere nozizeptive System	2
1.1.1.2. Das zentrale nozizeptive System	5
1.1.2. Schmerzformen	7
1.1.3. Schmerzkomponenten und Schmerzbewertung	8
1.1.4. Experimentelle Schmerzmessung	9
1.2. Erkenntnisse aus der funktionellen Bildgebung	12
1.2.1. Der Thalamus	12
1.2.2. Das laterale Schmerzsystem	14
1.2.2.1. Der primäre somatosensorische Kortex (SI)	14
1.2.2.2. Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII)	15
1.2.3. Die Inselregion	16
1.2.4. Das mediale Schmerzsystem	16
1.2.4.1. Der präfrontale Kortex (PFC)	17
1.2.4.2. Der anteriore Anteil des Gyrus cinguli (ACC)	18
1.2.5. Weitere an der Wahrnehmung schmerzhafter Stimuli beteiligte Hirnareale	19
1.2.6. Schmerzintensitätskodierung und neuronale Rekrutierungsmechanismen	19
1.3. Schmerzevozierte Potentiale	20
1.3.1. Generatoren und zeitlicher Verlauf schmerzevozierter Potentiale am Beispiel CHEPS	20
1.3.2. Einfluss von Stimulusparametern auf Amplitude und Latenz	21

1.3.2.1. Einfluss der Stimulationsstelle	21
1.3.2.2. Einfluss der Stimulusdauer	22
1.3.2.3. Einfluss der Stimulusintensität und Schmerzhaftigkeit	22
1.4. Einfluss des Probanden auf schmerzevozierte Reaktionen	23
1.4.1. Einfluss von Geschlecht, Alter und Persönlichkeit	23
1.4.1.1. Einfluss des Geschlechts	23
1.4.1.2. Einfluss des Alters	23
1.4.1.3. Einfluss der Persönlichkeit	24
1.4.2. Einfluss psychologischer Modulation	25
1.4.2.1. Einfluss von Aufmerksamkeit	25
1.4.2.2. Einfluss von Angst	27
1.4.2.3. Einfluss der Schmerzerwartung	28
1.4.3. Schmerzwahrnehmung psychiatrischer Patienten	28
1.4.3.1. Schmerzwahrnehmung von Depressiven	29
1.4.3.2. Schmerzwahrnehmung von Borderline-Patienten	31
2. Fragestellung und Hypothesen	
2.1. Hypothesen EEG	34
2.2. Hypothesen fMRT	34
3. Methoden	
3.1. Beschreibung der Stichprobe	35
3.2. Untersuchungsmethoden	36
3.2.1. Der „Contact Heat Evoked Potential Stimulator“(CHEPS)	36
3.2.2. EEG / Evozierte Potentiale	38
3.2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	40
3.2.4. Zusammenhang zwischen elektrophysiologischer und hämodynamischer Aktivität	42

3.2.5. Vor- und Nachteile der simultanen EEG-fMRT-Untersuchung	43
3.3. Ablauf der Untersuchung	45
3.4. Auswertung der Daten	47
3.4.1. Auswertung der psychophysikalischen Daten (VAS)	47
3.4.2. Aufnahme und Auswertung des EEGs	47
3.4.3. Auswertung fMRT	49
3.5. Statistische Analyse der Daten	49
3.5.1. EEG-Daten	50
3.5.2. fMRT-Daten	50
4. Ergebnisse	
4.1. Ergebnisse der Schwellenwertbestimmung und VAS	52
4.2. Ergebnisse evozierte Potentiale	54
4.2.1. Amplitude der P300	54
4.2.2. Amplitude der P450	56
4.2.3. Korrelation der Amplituden mit den visuellen Analogskalen	58
4.2.4. Vergleich der beiden Messzeitpunkte	59
4.3. Ergebnisse fMRT	59
4.3.1. Vergleich der Stimulusintensitäten mit der Basistemperatur	59
4.3.2. Schmerzspezifische Aktivierungen	65
4.3.3. Vergleich der beiden Messzeitpunkte	66
5. Diskussion	
5.1. Psychophysikalische Daten	67
5.1.1. Die Schwellentemperaturen	67
5.1.2. Visuelle Analogskalen	68
5.2. Evozierte Potentiale	71
5.2.1. Definierte Komponenten (P300, P450)	71

5.2.2. Einfluss der Stimulusintensität auf die Amplitude	73
5.2.3. Einfluss der Elektrodenposition auf die Amplitudenhöhe	75
5.2.4. Korrelation der Amplituden mit den visuellen Analogskalen	76
5.2.5. Vergleichbarkeit der durch ein Oddball-Paradigma ausgelösten P300 mit den von uns untersuchten positiven Komponenten	77
5.3. fMRT	78
5.3.1. Auswahl der ROIs	78
5.3.2. Aktivierungen der Hauptkomponenten der Schmerzmatrix	79
5.3.3. Weitere Aktivierungen	84
5.4. Simultane EEG-fMRT-Messung	88
5.5. Limitationen der Studie	90
6. Zusammenfassung	92
7. Literaturverzeichnis	94

1. Einleitung

Psychische Erkrankungen können mit einer veränderten Schmerzwahrnehmung sowohl im klinischen als auch im experimentellen Rahmen einhergehen. Durch die Stimulation mit einer Kontaktthermode (CHEPS – Contact Heat Evoked Potential Stimulator) können thermische und noxische Stimuli ausgelöst werden und es resultieren zerebrale Reaktionen. Mittels simultaner EEG-fMRT Untersuchung können diese präzise aufgezeichnet und untersucht werden. Die vom fMRT erfassten zerebralen Signale werden als BOLD-Reaktionen bezeichnet, das EEG registriert gleichzeitig evozierte Potentiale. Durch die simultane Messung werden die hohe zeitliche Auflösung des EEGs und die hohe räumliche Auflösung des fMRTs sinnvoll kombiniert.

Ziel dieser Studie war es, die Durchführbarkeit der simultanen EEG-fMRT Aufzeichnung an gesunden Probanden zu zeigen, um dieses Verfahren in Zukunft auch bei Patienten einsetzen zu können. Daneben sollte die Zuverlässigkeit der erhobenen neuronalen Korrelate von Schmerz geprüft werden.

1.1. Schmerz und Nozizeption

Die Internationale Schmerzgesellschaft IASP definiert Schmerz als: "... ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird". Demnach ist Schmerz eine bewusste, unlustbetonte Wahrnehmung. Schmerz wird als Folge einer Schädigung des Gewebes empfunden, selbst wenn eine solche nicht (oder nicht mehr) vorliegt (Birbaumer und Schmidt, 2006).

Abzugrenzen vom Schmerzbegriff ist die Nozizeption. Unter Nozizeption versteht man die Erregung afferenter nozizeptiver Neurone durch gewebsschädigende (noxische) Stimuli. Noxische Stimuli können intensive Hitze, starke mechanische und bestimmte chemische Reize wie z.B. Capsaicin oder ein niedriger pH-Wert sein. Nozizeption geht nicht automatisch mit Schmerzen einher. Es kann durchaus passieren, dass starke noxische Stimuli nicht als schmerzhaft wahrgenommen werden, etwa unter dem starken Einfluss von absteigenden Neuronen, die eine

schmerzhemmende Wirkung besitzen (deszendierende Inhibition) (Treede, 2003). Auch während Bewusstlosigkeit (z.B. unter Vollnarkose) entsteht keine bewusste Schmerzwahrnehmung obwohl die nozizeptiven Reize, die während eines operativen Eingriffs entstehen durchaus schmerzrelevante Strukturen im Gehirn aktivieren können. Die resultierenden nozifensiven Reaktionen in Form von Wegziehreflexen oder autonomen Herz- und Kreislaufreaktionen müssen durch die Gabe starker Schmerzmitteln unterdrückt werden (Bromm, 2001).

1.1.1. Das nozizeptive System

1.1.1.1. Das periphere nozizeptive System

Fast alle Gewebe besitzen spezielle Sensoren, die nur auf (potenziell) gewebsschädigende Reize reagieren. Man nennt sie nozizeptive Primärafferenzen oder Nozizeptoren. Auf ihrer sensorischen Seite verzweigen sie sich als freie (nichtkorpuskuläre) Nervenendigungen im Gewebe. Nozizeptoren haben definierte rezeptive Felder, das sind Areale in Organen oder auf der Haut, in denen die sensorischen Endigungen liegen. Die Einwirkung eines noxischen Reizes innerhalb dieses Areals führt zur Erregung des zugehörigen Nozizeptors. In den Nervenendigungen erfolgt die Umwandlung von noxischen Reizen in Generatorpotentiale (Transduktion) (Schaible und Schmidt, 2007). Durch den Vorgang der Transformation entstehen anschließend aus dem Generatorpotential Aktionspotentiale, die entlang dem Axon weitergeleitet werden (Schaible und Schmidt, 2007). Die meisten Nozizeptoren besitzen langsam leitende unmyelinisierte Axone (C-Fasern). Ein Teil der Nozizeptoren aber leitet seine Information schneller über dünn myelinisierte A δ -Fasern weiter. Die Dichte von C-Faser-Endigungen ist 3- bis 5-mal höher als die von A δ -Faser-Endigungen (Weiss und Miltner, 2006).

Bei sehr kurzen Schmerzstimuli kann es zu einer Zweiteilung der Schmerzwahrnehmung kommen. Diese entsteht durch die gleichzeitige Aktivierung von A δ - und C-Fasern (Seifert et al., 2008). Der Effekt der Zweiteilung der Schmerzwahrnehmung ist umso stärker, je weiter distal an den Extremitäten die Schmerzstimulation erfolgt. Bei Reizung am Körperstamm können die beiden Komponenten hingegen verschmelzen (Schepers und Ringkamp, 2010).

- **A δ -Fasern:** Durch ihre dünne Myelinisierung sind sie schneller, ihre Nervenleitgeschwindigkeit liegt zwischen 2,5-30 m/s (Schaible und Schmidt, 2007). Sie sind für die 1. Schmerzkomponente (Sofortschmerz) verantwortlich. Ihre Schwellentemperatur liegt bei ca. 46°C (Greffrath et al., 2007). Der Sofortschmerz wird normalerweise als „scharf, spitz und/oder stechend“ empfunden und ist meist nicht von langer Dauer (Weiss und Miltner, 2006).
- **C-Fasern:** Sie sind nicht myelinisiert und vermitteln mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 1 m/s die 2. Schmerzkomponente (Spätschmerz) (Schaible und Schmidt, 2007). Die Erregungsschwelle von C-Fasern liegt mit ca. 41°C tiefer als die von A δ -Afferenzen (Greffrath et al., 2007). Der Spätschmerz wird meist als „dumpf, brennend und/oder drückend“ wahrgenommen. Er tritt erst nach einer kurzen Verzögerung auf, ist deutlich langanhaltender als der erste Schmerz und übertrifft im räumlichen Ausmaß die eigentliche Stimulationsstelle (Weiss und Miltner, 2006).

Nozizeptoren werden entsprechend ihrer Antworteigenschaften auf mechanische, thermische und chemische Stimuli klassifiziert. Auf der Haut gibt es hochschwellige Mechano-Nozizeptoren („high-threshold mechano-nociceptors“, HTMs) und Mechano-Hitze Nozizeptoren mit A δ - bzw. C-Fasern („mechano-heat nociceptors of A and C fibres“, AMHs and CMHs). CMHs werden, wenn sie neben mechano- und thermosensitiven auch chemosensitive Eigenschaften besitzen, als polymodale C-Fasern (CPMs) bezeichnet. Die meisten Nozizeptoren sind solche polymodalen C-Fasern (Messlinger, 1997). A δ -Fasern sind phylogenetisch jünger als C-Fasern und haben eine höhere Stimulusspezifität. Es wurde eine Subpopulation innerhalb der A-Fasern entdeckt (sog. II-AMHs), die speziell Hitzeschmerz vermittelt (Populationskodierung) (Treede et al., 1998). Im Folgenden wird spezifisch auf den noxischen Stimulus „Hitze“ eingegangen.

Die molekulare Grundlage der Hitzeschmerz- und Temperaturwahrnehmung auf der Hautoberfläche stellen Ionenkanäle mit transienten Rezeptor Potentialen (TRP) dar, die sich in den freien Nervenendigungen befinden. Die einzelnen Membranproteine der TRP-Familie decken jeweils eine bestimmte Temperaturspanne ab. Es gibt eigene TRP-Rezeptoren für noxische bzw. nicht-noxische Wärme und solche für noxische bzw. nicht noxische Kälte. Bei der Kodierung von noxischen Hitzereizen spielt der Vanilloid-1-Rezeptor (TRPV1-Rezeptor) eine wichtige Rolle. Neben Hitze

kann auch die Substanz Capsaicin diesen Rezeptor aktivieren. Capsaicin ist z.B. in Chilipfeffer enthalten und führt zum typischen Brennschmerz beim Genuss dieses Gewürzes. Durch Hitze von $>43^{\circ}\text{C}$ oder Bindung von Capsaicin an den TRPV-1-Rezeptor öffnet sich ein Ionenkanal und Kationen, vor allem Calciumionen, strömen in die Zelle ein. Dadurch wird die Nervenendigung depolarisiert und somit die nozizeptive Primärafferenz aktiviert. Daneben scheinen noch die höherschweligen Ionenkanäle TRPV2 ($>52^{\circ}\text{C}$) und TRPV3 ($>50^{\circ}\text{C}$) eine Rolle bei der Wahrnehmung noxischer Hitzestimuli zu spielen (Schepers und Ringkamp 2010).

Die Erregungsschwelle eines Nozizeptors für noxische Reize ist nicht konstant, seine repetitive Erregung kann zu Habituation oder Sensibilisierung führen.

Sensibilisierung: Unter bestimmten Umständen, wie z.B. im Rahmen einer Entzündung des umliegenden Gewebes, kann die Erregungsschwelle von Nozizeptoren gesenkt werden. In diesem Fall spricht man von einer Sensibilisierung. TRPV-1-Kanäle werden durch Entzündungsmediatoren (niedriger pH-Wert, Bradykinin, Prostaglandine) sensibilisiert (Schepers und Ringkamp, 2010). Zusätzlich zu ihrer afferenten Funktion haben die peripheren nozizeptiven Nervenendigungen eine weitere Funktion: sie vermitteln die neurogene Entzündung. Aus dem aktivierten Neuron können Neuropeptide (Substanz P und „Calcitonin gene-related peptide“ CGRP) freigesetzt werden, die entzündungsfördernde Gefäßreaktionen nach sich ziehen. Durch präkapilläre Vasodilatation entsteht eine Rötung und Erwärmung der Haut, durch postkapilläre Plasmaextravasation ein Ödem. Dadurch verstärken die Nozizeptoren die Wirkung lokaler Entzündungsmediatoren und leisten ihrerseits einen Beitrag zur eigenen Sensibilisierung (Messlinger, 1997).

Im Rahmen pathophysiologischer Gewebsveränderungen werden außerdem sog. „schlafende“ Nozizeptoren erregbar, die unter normalen Bedingungen nicht aktiviert werden können (Messlinger, 1997). Hierzu zählen 20-30% der Nozizeptoren in der menschlichen Haut (Birbaumer und Schmidt, 2006).

Habituation: Repetitive Reizung kann jedoch auch zu einer Reaktionsabnahme führen. Sowohl innerhalb des peripheren, als auch des zentralen nozizeptiven Systems, können wiederholte schmerzhafte Reize Habituationsprozesse in Gang setzen. Der Haupteffekt ist auf die „Ermüdung“ nozizeptiver Primärafferenzen zurückzuführen. Bei experimenteller Hitzeschmerzstimulation können rasch

Anzeichen von Habituation auftreten. Zentrale Habituation entsteht durch zentrale Summation wenn die Stimulus-Wiederholungsrate eine kritische Frequenz (0,3 Hz) überschreitet (Greffrath et al., 2007).

Während in den meisten sensorischen Systemen bei wiederholter Reizung Habituation eintritt, ist im nozizeptiven System das Phänomen der Sensibilisierung vorherrschend. Nur unter bestimmten Bedingungen kann Habituation auf wiederholte noxische Stimuli beobachtet werden. Dies geschieht v.a. wenn kurze Schmerzstimuli mit moderater Intensität verwendet werden, die zu keiner Gewebsschädigung führen und somit keine periphere Sensibilisierung auslösen (Greffrath et al., 2007).

1.1.1.2. Das zentrale nozizeptive System

Die nozizeptiven Primärafferenzen (A δ - oder C-Fasern) gelangen über das Hinterhorn ins Rückenmark. Dort bilden sie Synapsen mit Neuronen, die noch auf spinaler Ebene zur Gegenseite kreuzen und anschließend im Vorderseitenstrang als Tractus spinothalamicus in Richtung Hirnstamm aufsteigen. Sie vereinigen sich mit den nozizeptiven, weitgehend aus dem Kopfbereich (N. trigeminus) stammenden Afferenzen und enden gemeinsam im Thalamus. Andere nozizeptive Neurone sind auf spinaler oder supraspinaler Ebene in Reflexbögen eingebunden und damit an der motorischen und vegetativen Schmerzkomponente beteiligt. Als Transmitter auf spinaler Ebene dient Glutamat. Im Rahmen der neurogenen Entzündung können vom Neuron ausgeschüttete Neuropeptide (Substanz P, CGRP) die synaptische Übertragung verstärken (Schaible und Schmidt, 2007).

Der Körper verfügt außerdem über ein endogenes Schmerzkontrollsystem das entgegengesetzt zu den aufsteigenden nozizeptiven Bahnen verläuft. Über absteigende Bahnen kann auf diesem Weg v.a. auf spinaler Ebene die Schmerzwahrnehmung gedrosselt werden (deszendierende Inhibition). Eine entscheidende Rolle nimmt dabei das periaquäduktale Grau (PAG) ein, da es reich an endogenen Opioiden ist (Schaible und Schmidt, 2007).

Aufsteigende spinothalamische Neurone projizieren zu verschiedenen Kerngebieten innerhalb des Thalamus. Der Thalamus stellt eine Aufzweigungsstelle dar, an der man eine anatomische und funktionelle Trennung in das mediale und das laterale Schmerzsystem vornehmen kann (s. Abbildung 1). Das **laterale Schmerzsystem** wird durch Anteile des Tractus spinothalamicus gebildet, die in lateralen

Thalamuskernen auf Neurone umgeschaltet werden. Diese ziehen anschließend zum primären und sekundären somatosensorischen Kortex (SI bzw. SII). Dem lateralen Schmerzsystem werden hauptsächlich sensorisch-diskriminative Funktionen zugeschrieben (Chen, 2007). Innerhalb des **medialen Schmerzsystems** erfolgt die neuronale Umschaltung in den medialen Kernen des Thalamus. Die Information wird im Anschluss u.a. an den anterioren zingulären Kortex (ACC) weitergeleitet. Das mediale System ist für die Integration der affektiven Bewertung zuständig, erfüllt außerdem eine Funktion innerhalb des Schmerzgedächtnisses und bei der Vermittlung von autonomen und neuroendokrinen Reaktionen (Chen, 2007). Die Inselregion ist sowohl in das mediale als auch in das laterale Schmerzsystem involviert, da hier eine Verarbeitung der sensorischen und der emotionalen Schmerzkomponenten stattfindet (Chen, 2007).

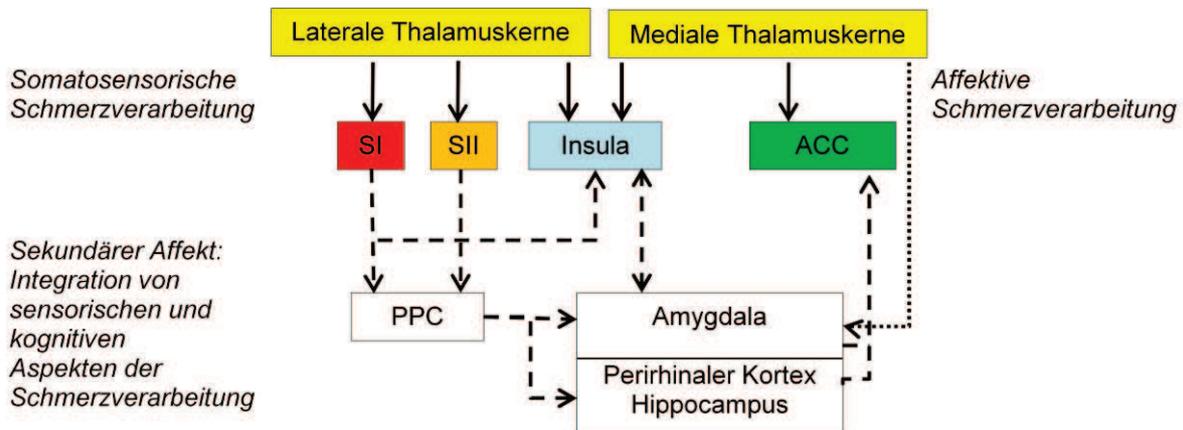


Abbildung 1 Die zerebrale Schmerzverarbeitung nach Klossika et al. (2006). SI: primärer somatosensorischer Kortex; SII: sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC: anteriorer zingulärer Kortex und PPC: posteriorer parietaler Kortex.; durchgehende Linien: direkte thalamo-kortikale Projektionen; gestrichelte Linien: ermöglichen eine Integration der sensorischen und der kognitiven Schmerzkomponente. Dadurch entsteht der sog. „sekundäre Affekt“; gepunktete Linie: direkte Projektion vom Thalamus zur Amygdala.

1.1.2. Schmerzformen

Somatischer und viszeraler Schmerz: Je nach Entstehungsort lassen sich verschiedene Schmerzqualitäten unterscheiden. Zunächst unterscheidet man zwischen den beiden Qualitäten somatischer und viszeraler Schmerz. Der viszerale Schmerz hat seinen Ursprung in den inneren Organen. Der Begriff somatischer Schmerz umfasst sowohl den Tiefenschmerz in Knochen, Muskeln und Gelenken, als auch den Oberflächenschmerz der Haut (Birbaumer und Schmidt, 2006).

Akuter und chronischer Schmerz: Akute Schmerzen, die z.B. infolge einer Verletzung auftreten, erfüllen eine wichtige Warnfunktion und sind für den Schutz des Organismus unentbehrlich. Sie führen u.a. dazu, dass das verletzte Gewebe vom noxischen Stimulus entfernt wird um sich zu erholen (Chen, 2007). Um diese Aufgabe erfüllen zu können ist es von Vorteil, dass akuter Schmerz in der Regel präzise lokalisiert wahrgenommen wird und sein Ausmaß von der Intensität des noxischen Stimulus abhängt. Diese Zusammenhänge und die Schutzfunktion für den Organismus sind im Fall von chronischen Schmerzen häufig verloren gegangen (Birbaumer und Schmidt, 2006). Dies ist beispielsweise bei chronisch neuropathischen Schmerzen, beim Phantomschmerz oder auch bei bisher unvollständig verstandenen Schmerzsyndromen wie der Fibromyalgie oder bestimmten Kopfschmerzen der Fall. Chronische Schmerzen besitzen eine Dauer von mindestens einem halben Jahr (Borsook und Becerra, 2006).

1.1.3. Schmerzkomponenten und Schmerzbewertung

Die Schmerzwahrnehmung des Menschen entsteht durch das Zusammenspiel einer sensorischen, affektiven, vegetativen und motorischen Komponente. Desweiteren erfolgt eine kognitive Bewertung der Situation (Porro, 2003) (s. Abb. 2).

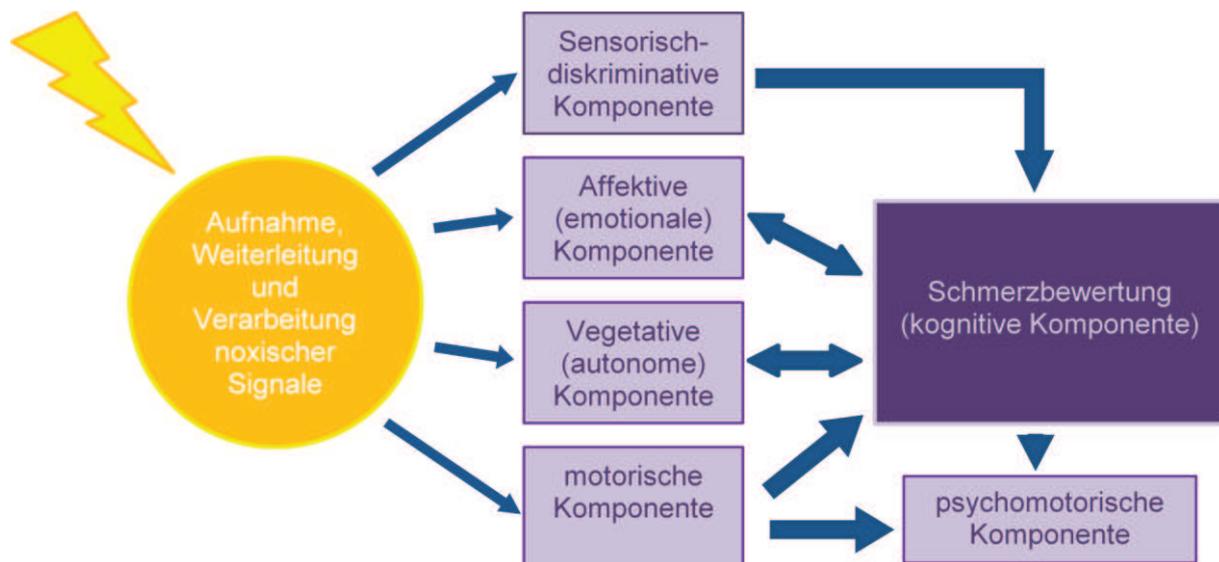


Abbildung 2 Das Zusammenspiel der einzelnen Schmerzkomponenten und dessen Auswirkungen auf die Schmerzbewertung (nach Gllacchi und Pilger, 2005)

Sensorisch-diskriminative Komponente: Sie ist zuständig für die Detektion, Lokalisation und Enkodierung der Dauer, Qualität und Intensität eines einwirkenden noxischen Stimulus (Valet et al., 2010).

Bei experimenteller Schmerzstimulation korrelieren die Schmerzintensität und das Ausmaß des unlustbetonten Affekts (affektive Komponente) meist eng miteinander (z.B. Hofbauer, 2001; Porro, 2003).

Affektive (emotionale) Komponente: In Abhängigkeit von der Situation können Sinnesreize positive oder negative Affekte hervorrufen. Im Fall von Schmerz sind diese meist deutlich negativ geprägt, verursachen Leid und stören das Wohlbefinden (Birbaumer und Schmidt, 2006).

Eine Ausnahme stellt jedoch eine Untergruppe von Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) dar. Bei BPD-Patienten, die zu selbstverletzendem Verhalten neigen, wurde eine Verbesserung des affektiven Zustands durch das bewusste Herbeiführen von nozizeptiven Reizen beobachtet, ohne dass die Patienten dabei den Schmerz sensorisch wahrnehmen (Russ et al., 1992).

Vegetative (autonome) Komponente: Über das vegetative Nervensystem kann infolge von Schmerz eine durch den Sympathikus vermittelte Stressreaktion ausgelöst werden. Reflexartig erweitern sich die Pupillen und die Atem- und Herzfrequenz nehmen zu. Infolge einer Tonuserhöhung der Blutgefäße kommt es meist zum Blutdruckanstieg, jedoch sind auch ein Blutdruckabfall und das Auftreten von Übelkeit möglich (Birbaumer und Schmidt, 2006; Schaible und Schmidt, 2007).

Motorische Komponente: Das meist unwillkürliche Einsetzen von Flucht- oder Schutzreflexen stellt die motorische Schmerzkomponente dar. Auch zählt hierzu das als psychomotorische Komponente bezeichnete Auftreten einer schmerzverzerrten Mimik (Gallacchi und Pilger, 2005).

Schmerzbewertung (kognitive Komponente): Die Schmerzbewertung, ob also ein Schmerz z.B. als unangenehm, beängstigend oder quälend eingestuft wird, ist vom Ausmaß der einzelnen Schmerzkomponenten und den im Gedächtnis gespeicherten Vorerfahrungen abhängig. Die kognitive Schmerzkomponente kann zeitlich parallel mit den anderen Schmerzkomponenten erfolgen oder diesen sogar vorausgehen (vorbewusst) (Birbaumer und Schmidt, 2006). Das Resultat der kognitiven Bewertung kann wiederum die affektive, vegetative und psychomotorische Schmerzkomponente beeinflussen (s. Abb. 2) (Gallacchi und Pilger, 2005).

Die Interaktion zwischen den einzelnen Schmerzkomponenten und der Schmerzbewertung ermöglicht letztlich eine Gesamtbeurteilung des aktuellen Schmerzes und hilft dabei das Ausmaß der unmittelbaren Bedrohung für den Organismus zu erfassen (Birbaumer und Schmidt, 2006).

1.1.4. Experimentelle Schmerzmessung

Um Probanden im experimentellen Rahmen Schmerzstimuli zu applizieren, können diverse Modalitäten noxischer Stimuli (z.B. chemisch, thermisch) eingesetzt und dementsprechend verschiedene Schmerzformen (viszeral bzw. somatisch) ausgelöst werden. Ein akuter Oberflächenschmerz der Haut kann beispielsweise durch Hitzestimuli ausgelöst werden, welche mittels einer Kontaktthermode (CHEPS) oder eines Lasers appliziert werden. Desweiteren besteht die Möglichkeit, die Haut durch Kälte- oder Elektrostimuli zu reizen. Als chemische Stimuli können Capsaicin oder Ascorbinsäure eingesetzt werden. Viszerale Schmerzen können z.B. durch die Aufblähung verschiedener Abschnitte des Verdauungstraktes (Ösophagus, Magen,

Colon, Rektum) hervorgerufen werden (Apkarian et al., 2005). Um den induzierten Schmerz zu messen (Algesimetrie) gibt es subjektive und objektive Methoden.

Subjektive Algesimetrie: Hierbei werden die Beschreibungen des Probanden berücksichtigt. Quantifizierbar werden diese z.B. durch den Einsatz einer visuellen Analogskala (VAS). Der Proband markiert auf einer Linie eine Stelle zwischen den Extrempunkten "keine Schmerzen" und "extrem starke Schmerzen". Das Verfahren ist pro Skala auf eine Dimension der Schmerzwahrnehmung beschränkt, wodurch eine VAS dem multidimensionalen Schmerzcharakter nicht gerecht werden kann. Die Aussagekraft kann jedoch erweitert werden indem man mehrere visuelle Analogskalen verwendet, die z.B. eine Bewertung darüber erlauben wie "unangenehm" der wahrgenommene Schmerz erscheint (z.B. Christmann et al., 2007, Rosier et al., 2002). Eine weitere Möglichkeit der subjektiven Algesimetrie stellen Adjektivlisten dar, anhand derer der Proband auf seinen Schmerz zutreffende Schmerzcharakteristika auswählen kann. Eine solche Liste findet sich beispielsweise im „McGill Pain Questionnaire“, einem Selbstbeurteilungsfragebogen zur Schmerzevaluation (Melzack, 2005).

Je nach Versuchsparadigma kann ein Vergleich der individuellen Schmerzwahrnehmung einzelner Probanden erwünscht sein. Hierzu bietet sich die Verwendung definierter Schwellenwerte an, die als subjektive Wahrnehmungs-, Schmerz- und Toleranzschwelle bezeichnet werden. Man kann die Schwellenwerte quantifizieren, indem man schrittweise die Intensität des verwendeten Reizes erhöht und sie mit den Aussagen des Probanden abstimmt (psychophysische Prozedur).

Objektive Algesimetrie: Sie bezeichnet die Verwendung objektiv messbarer physiologischer Schmerzindikatoren. Es werden Stimuli mit definierter Qualität und Intensität appliziert und als Indikatoren z.B. vegetative Reaktionen, motorische Reflexe, die Aktivität afferenter Nervenfasern (Mikroneurographie) oder evozierte Potentiale gemessen (Gallacchi und Pilger, 2005). Auch das fMRT wird heutzutage als Methode zur objektiven Algesimetrie eingesetzt (Weiß und Schaible, 2009).

Die Kombination aus subjektiver und objektiver Algesimetrie hat gezeigt, dass eine Assoziation zwischen dem subjektiv wahrgenommenen Schmerz und dem Ausmaß der Aktivierungen bestimmter kortikaler Strukturen im fMRT besteht. Außerdem sind

die Amplituden von schmerzevozierten Potentialen stark assoziiert mit den Ergebnissen aus der subjektiven Algesimetrie (Granovsky et al., 2008).

Schmerzbewertung im Fall von experimentell ausgelöstem akuten Oberflächenschmerz: Da in unserer Studie ein akuter Oberflächenschmerz der Haut ausgelöst wurde, soll an dieser Stelle kurz auf die Besonderheiten dieser Schmerzform im Vergleich zu anderen Schmerzformen eingegangen werden.

Im Falle einer kurzzeitigen schmerzhaften Reizung auf der Hautoberfläche scheint die sensorische Schmerzkomponente im Vordergrund zu stehen. Price et al. (2000) forderten Probanden auf, anhand von zwei separaten visuellen Analogskalen auf einer Skala zwischen 0 und 10 die Schmerzintensität bzw. den damit einhergehenden negativen Affekt („unangenehm“) von kurzen experimentellen Schmerzstimuli zu bewerten. Durch die unterschiedliche Bewertung auf den beiden Skalen konnte verdeutlicht werden, dass es sich um zwei verschiedene Schmerzkomponenten handelt (sensorische und affektive Schmerzkomponente), die separat beurteilt werden können. Aus dem Ergebnis, dass das Verhältnis der „Unangenehmheit“ zur Schmerzintensität kleiner als eins war, konnte abgeleitet werden, dass die affektive Komponente schwächer ausgeprägt war als die sensorisch-diskriminative Komponente. Begründet wurde dies mit der kurzen Dauer der applizierten Stimuli und der wenig bedrohlichen Situation unter experimentellen Rahmenbedingungen. Im Gegensatz dazu findet sich bei chronischen Schmerzen häufig eine starke affektive Komponente, bei akuten viszeralen Schmerzen (z.B. Gallenkolik) hingegen oft eine ausgeprägte vegetative Komponente (Birbaumer und Schmidt, 2006). Abgesehen von der Schmerzform (akut vs. chronisch, somatisch vs. viszeral) scheint demnach auch die Situation in welcher Schmerzen auftreten (klinisch vs. experimentell) eine Rolle bei der Schmerzbewertung zu spielen.

Weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die objektive und subjektive Schmerzwahrnehmung während eines Schmerzexperiments haben können und daher währenddessen möglichst standardisiert sein sollten, werden später thematisiert.

1.2. Erkenntnisse aus der funktionellen Bildgebung

Als Hauptkomponenten des zentralen nozizeptiven Systems identifizierten Apkarian et al. (2005) in einer Metaanalyse den Thalamus, den primären und sekundären somatosensorischen Kortex (SI bzw. SII), den anterioren zingulären Kortex (ACC), die Inselregion (IC) und den präfrontalen Kortex (PFC) (s. Abbildung 3).

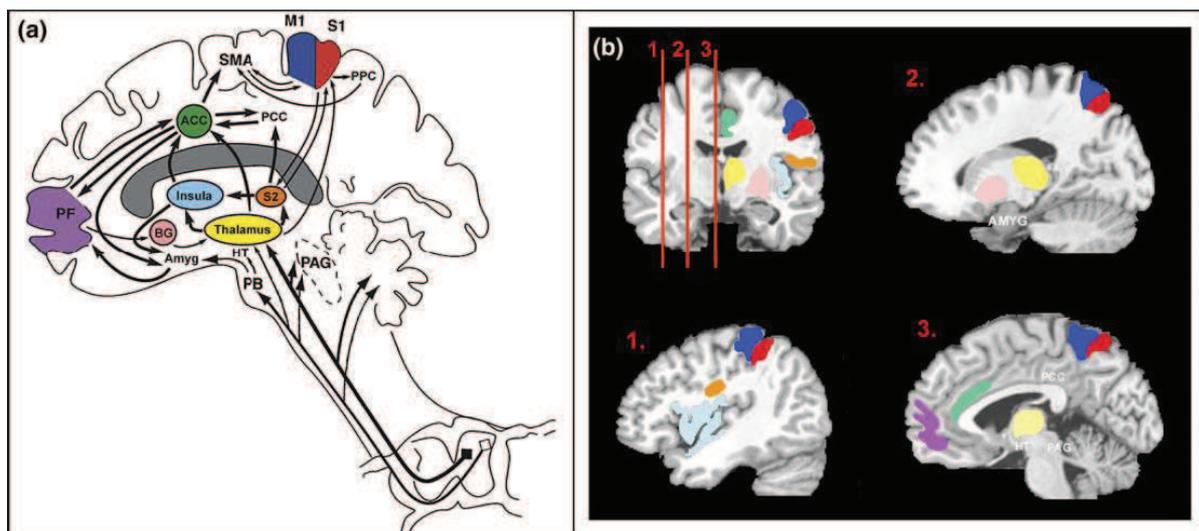


Abbildung 1 Die Schmerzmatrix nach Apkarian et al. (2005). a) Schematische Darstellung der an der Schmerzmatrix beteiligten Areale und ihrer Verbindungen untereinander b) Sagittalschnitte zur Darstellung der Komponenten der Schmerzmatrix

1.2.1. Der Thalamus

Im Thalamus erfolgt die Auftrennung in das laterale und mediale Schmerzsystem, je nachdem innerhalb welcher Kerngruppe die nozizeptive Information auf das nächste Neuron umgeschaltet wird.

Laterale Kerngruppe: Dazu zählen der Ncl. ventralis posterior medialis (VPM), der Ncl. ventralis posterior lateralis (VPL) und der Ncl. ventralis posterior inferior (VPI). VPM und VPL besitzen Bahnen, die sie mit dem primären somatosensorischen Kortex (SI) verbinden. Sie verfügen über kleine receptive Felder in somatotopischer Anordnung. Das Gesicht wird medial repräsentiert (im VPM), Rumpf und Extremitäten weiter lateral (im VPL). Der VPI hingegen besitzt Projektionen zum sekundären somatosensorischen Kortex (SII), die ebenfalls einer Somatotopie unterliegen (Treede, 2007).

Somatosensorische Thalamuskern befinden sich im ventrobasalen Anteil des Thalamus. Afferente Signale erhalten sie außer über den Tractus spinothalamicus

(Thermorezeption und Nozizeption) auch aus dem lemniskalen System (Propriozeption, Mechanorezeption). Die nozizeptiven und thermorezeptiven Neurone sind innerhalb des ventrobasalen Thalamus in dessen am weitesten kaudal und ventral gelegenem Anteil, dem Ncl. ventralis medialis, pars posterior (VMpo) lokalisiert (Treede, 2007).

Mediale Kerngruppe: Hier werden nozizeptive Informationen umgeschaltet, die anschließend dem medialen Schmerzsystem zufließen. Hierzu gehören u.a. die Projektionen zum zingulären Kortex über den spezifischen Thalamuskern MD (Ncl. medialis dorsalis) (Treede, 2007). Neurone im medialen thalamischen Kerngebiet besitzen große bilaterale rezeptive Felder. Es wird angenommen, dass diese Neurone eher in Aufmerksamkeits- und Erregungsprozesse involviert sind, als in sensorisch-diskriminative Aspekte der Schmerzverarbeitung (Bingel et al., 2003).

Bingel und Kollegen (2003) lösten bei gesunden Probanden durch unilaterale Stimulation Laser-Evozierte-Potentiale (LEPs) aus. Ein Teil des lateralen thalamischen Kerngebiets zeigte eine kontralaterale Aktivierung, während das mediale Kerngebiet bilateral aktiviert wurde. Die generelle Datenlage aus der funktionellen Bildgebung ist diesbezüglich jedoch inkonsistent. Studien, die anstatt eines fMRTs einen Positronen-Emissions-Tomographen (PET) oder anstelle von Laserstimuli eine Kontaktthermode einsetzten, konnten lediglich bilaterale thalamische Aktivierungen nachweisen. Ursachen dafür können u.a. die mangelnde räumliche Auflösung des PETs gewesen sein, wodurch eine Differenzierung der Aktivierungen der medialen und lateralen Kerngebiete nicht möglich gewesen ist. Außerdem kann bei Verwendung einer Kontaktthermode aufgrund der längeren Stimulationsdauer, im Vergleich zu Laserreizen, genug Zeit für einen transcallosalen Austausch vorhanden gewesen und auf diesem Wege eine bilaterale Thalamusaktivierung entstanden sein (Bingel et al., 2003).

1.2.2. Das laterale Schmerzsystem

1.2.2.1. Der primäre somatosensorische Kortex (SI)

Der überwiegende Teil des primär-sensiblen Kortex (SI) liegt beim Menschen auf dem Gyrus postcentralis, der ersten Hirnwindung hinter der Zentralfurche (Brodmann Areale 1, 2, 3a und 3b) (Treede, 2007). Der SI empfängt hauptsächlich nozizeptive Informationen, die innerhalb von kleinen rezeptiven Feldern auf der kontralateralen Körperhälfte registriert und entlang dem Tractus spinothalamicus weitergeleitet werden (Kenshalo et al., 1980). Um eine Abbildung des Körpers auf der Hirnrinde zu ermöglichen, unterliegen die Neurone innerhalb des SI einer sog. Somatotopie. Die Repräsentation des jeweiligen Körperareals entspricht allerdings nicht der tatsächlichen Größe des zugehörigen Hautareals, sondern ist proportional zur lokalen räumlichen Auflösung des Tastsinns (Apkarian et al., 2005). Dadurch ergibt sich eine verzerrte Darstellung des Körpers auf dem Kortex mit vergrößerter Repräsentation von Mund, Fingern und Zehen, welche als Homunkulus bezeichnet wird (Treede, 2007). Die Tatsache, dass der SI Informationen aus kleinen rezeptiven Feldern erhält und dass seine Neurone einer somatotopischen Anordnung unterliegen, stellt die Grundlage für die Funktion des SI in der Verarbeitung der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente dar. Der SI reagiert jedoch nicht nur auf noxische Stimuli, sondern bereits auf somatosensorische Stimuli nahe der Wahrnehmungsschwelle (Dubé et al., 2009). Im somatosensorischen Kortex treffen taktile, nozizeptive und andere sensorische Informationen aufeinander, wodurch die Nozizeption in ein Gesamtbild von unterschiedlichen Wahrnehmungen integriert wird (Birbaumer und Schmidt, 2006).

Mittels funktioneller Bildgebung wurde herausgefunden, dass die Verarbeitung taktiler und nozizeptiver Reize innerhalb des SI in den gleichen Neuronenverbänden erfolgt (Valet et al., 2010). Das Ausmaß von fMRT-Aktivierungen innerhalb des SI korreliert positiv mit der Stimulusintensität und -dauer (Chen, 2007). Bornhövd und Kollegen (2002) beobachteten, dass bei thermisch-nozizeptiver Stimulation die Aktivierung im kontralateralen SI lediglich bei moderatem Schmerz linear mit der Stimulusintensität korrelierte, während sie bei sehr starken Stimulusintensitäten einem Deckeneffekt unterlag. Dieser Effekt wurde dahingehend interpretiert, dass er wahrscheinlich auf die Aktivierung körpereigener antinozizeptiver Mechanismen (deszendierende Inhibition) zurückzuführen war.

1.2.2.2. Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII)

Der sekundäre somatosensorische Kortex (BA 40 und 43) ist im parietalen Operculum oberhalb der Fissura Sylvii lokalisiert (Treede, 2007; Bromm, 2001). Der SII erhält nozizeptive Projektionen aus dem Tractus spinothalamicus die im Ncl. ventralis posterior inferior (VPI) des Thalamus umgeschaltet werden (Treede, 2007). Sie erreichen den SII größtenteils direkt und unter Umgehung des SI, weshalb der SII auch als „kollaterales Sicherheitssystem“ der Schmerzwahrnehmung bezeichnet wird (Bingel et al., 2004). Durch klinische Beobachtungen wurde die Wichtigkeit des SII u.a. für die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente deutlich. Läsionen dieses Kortexareals können zu einer kontralateralen Einschränkung der sensorisch-diskriminativen Fähigkeiten (taktil und nozizeptiv) führen. Fokale epileptische Anfälle, die ihren Ursprung im SII haben, können Schmerzempfindungen auslösen, die auf ein spezielles Körperteil beschränkt sind (Bingel et al., 2004). Demzufolge kann vermutet werden, dass innerhalb des SII nozizeptive Reize der kontralateralen Körperhälfte verarbeitet werden und dass er über eine somatotopische Organisation verfügt. Die rezeptiven Felder des SII sind jedoch größer als die des SI (Bingel et al., 2004). Bromm et al. (2001) beschrieben hingegen eine bilaterale Aktivierung des SII nach einseitiger Stimulusapplikation. Sie berichteten zudem, dass beide Hemisphären ungefähr simultan aktiviert wurden, weshalb es ihnen unwahrscheinlich erschien, dass die bilaterale Aktivierung durch einen transcallosalen Austausch zustande gekommen ist.

Es wird außerdem vermutet, dass der sekundäre somatosensorische Kortex integrative Funktionen erfüllt, indem er einerseits Informationen beider Körperhälften miteinander vergleicht und andererseits auch eine senso-motorische Integration ermöglicht (Chen et al., 2008). Mittels funktioneller Bildgebung wurde zudem gezeigt, dass innerhalb des SII taktile und nozizeptive Informationen von separaten neuronalen Verbänden verarbeitet werden. Es scheint eine schmerzspezifische Region zu geben. Der SII bildet eine funktionelle Einheit mit der posterioren Inselregion (Valet et al., 2010). Zusammen kodieren sie, im Gegensatz zum SI, nicht die Stimulusintensität, sondern spezifisch die Schmerzintensität. Das bedeutet, dass nur bei Stimuli noxischer Intensität ein linearer Zusammenhang zwischen der Stimulustemperatur und dem Ausmaß der BOLD-Reaktionen zu erkennen ist (Bornhövd et al., 2002).

1.2.3. Die Inselregion

Der Inselkortex verknüpft das laterale mit dem medialen Schmerzsystem (Chen, 2007). Als funktionell heterogener Anteil der Großhirnrinde kann er dieser Funktion gerecht werden. Man unterscheidet zwischen dem anterioren und posterioren Inselkortex. Während der anteriore Inselkortex ausgeprägte Projektionen zum präfrontalen Kortex und zum limbischen System besitzt (affektive und kognitive Schmerzkomponente), verfügt der posteriore Inselkortex über Verbindungen zum SII. Letzterer wird mit der Verarbeitung sensorischer Schmerz Aspekte in Verbindung gebracht (Apkarian et al., 2005; Price, 2000). Indem der Inselkortex z.B. sensorische Aspekte an das limbische System weiterleitet, stellt er eine Verbindung zwischen dem medialen und lateralen Schmerzsystem her. Außer an der Schmerzwahrnehmung ist die Inselregion auch an der taktilen Objekterkennung und am taktilen Lernen beteiligt. Es wird außerdem vermutet, dass sie an der Integration von Schmerz mit anderen sensorischen Sinneseindrücken beteiligt ist (Chen, 2007).

Wie bereits erwähnt, bildet die posteriore Insula zusammen mit dem SII eine funktionelle Einheit, die spezifisch die wahrgenommene Schmerzintensität kodiert (Bornhövd et al., 2002). In der posterioren Inselregion ließ sich ein kontralaterales Aktivierungsmuster identifizieren und die dort verarbeitete Information soll topografische Aspekte beinhalten. Im Gegensatz dazu zeigten sich in der anterioren Inselregion bilaterale Aktivierungen im fMRT (Bingel et al., 2003).

1.2.4. Das mediale Schmerzsystem

Strukturen, die an der affektiven Schmerzverarbeitung beteiligt sind, bilden zusammen das mediale Schmerzsystem. Dazu zählen Bestandteile des limbischen Systems (zingulärer Kortex, Amygdala, Hippocampus), das mediale Kerngebiet des Thalamus, die anteriore Inselregion und der präfrontale Kortex. Das mediale Schmerzsystem wird aktiviert, wenn durch das Einwirken von Schmerzen eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens droht und lenkt das Bewusstsein auf die aversiven Eigenschaften des schmerzhaften Stimulus (Valet et al., 2010). Im Folgenden wird auf die von Apkarian et al. (2005) als Hauptbestandteile des medialen Schmerzsystems definierten Areale näher eingegangen.

1.2.4.1. Der präfrontale Kortex (PFC)

Der präfrontale Kortex (PFC) erhält seine nozizeptiven Informationen aus dem medialen Kerngebiet des Thalamus (Tracey et al., 2000) und besitzt ausgeprägte Verbindungen zum anterioren Inselkortex. Durch seine Projektionen ist der PFC an der Verarbeitung der affektiven Schmerzkomponente beteiligt (Apkarian et al., 2005). Außerdem ist der PFC an der kognitiven Schmerzkomponente beteiligt. Während der Wahrnehmung störender Stimuli ermöglicht er durch gerichtete Aufmerksamkeit ein konstantes Monitoring der Außenwelt und die Speicherung der schmerzrelevanten Information im Arbeitsgedächtnis (Chen, 2007). Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, dass Patienten nach präfrontaler Lobektomie zwar Probleme haben, die Bedeutung und Folgen eines Stimulus zu beurteilen (kognitive Schmerzkomponente), die sensorische und affektive Schmerzkomponente bleiben jedoch erhalten, da diese maßgeblich in anderen Hirnarealen verarbeitet werden (Coghill et al., 1999).

Bornhövd und Kollegen (2002) identifizierten Aktivierungen im PFC und entlang des intraparietalen Sulcus, die mit Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozessen in Verbindung gebracht wurden. In den erwähnten Arealen zeigte sich eine signifikante BOLD-Signaldifferenz zwischen Wärmestimuli unterhalb der Wahrnehmungsschwelle und solchen, die bewusst als „warm“ wahrgenommen wurden. Die Aktivierungen zwischen „leicht“, „moderat“ und „stark“ schmerzhaften Hitzestimuli unterschieden sich hingegen nicht. Dieses Aktivierungsmuster wurde als binäres „on-off“ Profil beschrieben und scheint die kognitiven Prozesse im PFC widerzuspiegeln, die in Gang gesetzt werden sobald ein Reiz bewusst wahrgenommen wird und zwar unabhängig davon, ob der Stimulus noxisch ist oder nicht. Coghill et al. (1999) beschrieben ebenfalls die binäre „on-off“ Reaktion des PFC.

Tracey et al. (2000) untersuchten zerebrale BOLD-Reaktionen indem sie mittels CHEPS noxische Hitze- und Kältestimuli applizierten. Interessanterweise war der PFC das einzige Hirnareal in dem sich zerebrale Aktivierungsherde identifizieren ließen, in denen signifikante Unterschiede bestanden je nachdem ob Kälte- oder Hitzestimuli appliziert wurden. Der PFC scheint nicht zwischen noxischen und nicht-noxischen Stimuli zu differenzieren („on-off“ Reaktion), wohl aber zwischen verschiedenen Stimulusqualitäten (kalt bzw. heiss).

1.2.4.2. Der anteriore Anteil des Gyrus cinguli (ACC)

Aufgrund der funktionellen Heterogenität des ACC unterteilten ihn verschiedene Autoren in Subregionen. Kwan et al. (2000) unterschieden beispielsweise den vorderen ACC und den hinteren ACC, während z.B. Valet et al. (2010) zusätzlich einen mittleren Anteil des ACC funktionell abgrenzten. Der ACC erhält seinen nozizeptiven Input hauptsächlich aus dem Tractus spinothalamicus nachdem die Information in mediodorsalen oder intralaminaren Thalamuskernen umgeschaltet wurde. Den ACC erreichen außerdem Projektionen aus der Amygdala und der Inselregion (Bromm, 2001).

Im vorderen Anteil des anterioren Gyrus cinguli wird der Schmerz hinsichtlich seiner Gefährlichkeit bewertet und mit Vorerfahrungen aus dem Schmerzgedächtnis verglichen (kognitive Schmerzkomponente). Der mittlere Anteil des ACC wurde in verschiedenen Studien als neuronales Korrelat der affektiven Schmerzkomponente identifiziert. Mittlere und hintere Anteile des ACC sind an der Planung und Ausführung der motorischen Schmerzkomponente beteiligt. Bestimmte Anteile des ACC spielen außerdem eine Rolle innerhalb der autonomen Schmerzkomponente (Valet et al., 2010). Aufgrund seiner funktionellen Heterogenität ist der ACC nicht zuletzt für die Integration der verschiedenen Schmerzkomponenten zuständig (Bornhövd et al., 2002).

Die funktionelle Heterogenität und integrative Funktion des ACC konnten Bornhövd und Kollegen (2002) im Rahmen einer fMRT-Studie verdeutlichen. Sie applizierten verschiedene Intensitäten noxischer und nicht-noxischer thermischer Stimuli und verglichen im Anschluss die Aktivierungsmuster innerhalb verschiedener Hirnareale, die an der zerebralen Schmerzmatrix beteiligt sind. In Unterregionen des ACC ließen sich ebenfalls alle Aktivierungsmuster identifizieren, die auch in den anderen Komponenten der Schmerzmatrix (SI, SII/post. Insula, PFC, PPC) auftraten. Das ließ vermuten, dass der ACC Informationen bezüglich unterschiedlicher Schmerzkomponenten erhält und diese zusammenfügt. Dadurch ist es dem ACC z.B. mittels seiner efferenten Projektionen möglich, eine adäquate motorische Schmerzreaktion zu generieren (Bornhövd et al., 2002).

Die nozizeptiven Neurone innerhalb des ACC sind nicht somatotopisch organisiert und besitzen große rezeptive Felder. Ihre direkte elektrische Stimulation löst jedoch

weder eine schmerzhaft noch eine unangenehme Sinnesempfindung aus. Scheinbar ist der ACC auf die gleichzeitige Aktivierung anderer kortikaler Regionen (z.B. SI, SII) angewiesen, um eine bewusste Schmerzwahrnehmung zu vermitteln. Es bleibt daher umstritten, ob der ACC als spezifisches nozizeptives Areal und somit als Hauptkomponente der Schmerzmatrix betrachtet werden sollte. Aufgrund der Beteiligung des ACC an diversen kognitiven Prozessen, Aufmerksamkeit, der Regulation autonomer Funktionen usw. könnte seine Aktivierung nach schmerzhafter Reizung auch unspezifisch sein und aus der Tatsache resultieren, dass der ACC generell in affektive und autonome Reaktionen verwickelt ist (Chen, 2007).

1.2.5. Weitere an der Wahrnehmung schmerzhafter Stimuli beteiligte Hirnareale

Abgesehen von den bereits erwähnten Hauptkomponenten der Schmerzmatrix, beschrieben Farrell et al. (2005) in einer von ihnen durchgeführten Metaanalyse (23 Studien), dass durch schmerzhaft Stimulation an der oberen Extremität zusätzlich Aktivierungen der folgenden Areale auslösbar waren: posteriorer parietaler Kortex (PPC), Posteriorer Gyrus cinguli (PCC), Ncl. Lentiformis, prämotorischer Kortex, supplementär motorisches Areal (SMA) und Cerebellum.

1.2.6. Schmerzintensitätskodierung und neuronale Rekrutierungsmechanismen

Es wird angenommen, dass die Intensität noxischer Stimuli dadurch verschlüsselt wird, dass zum einen die Entladungsfrequenz einzelner Neurone gesteigert bzw. reduziert wird und gleichzeitig die Anzahl aktivierter Neurone verändert wird. Intensivere bzw. größere BOLD-Reaktionen kommen folgedessen dadurch zustande, dass in spezifischen kortikalen Säulen die Aktivierung stärker wird und zusätzlich angrenzende Säulen involviert werden (Porro, 2003).

Die Tatsache, dass auch Areale, die nicht der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente zugeschrieben werden eine Intensitätskodierung schmerzhafter Stimuli durchführen, lässt vermuten, dass die Schmerzintensität auch für andere Schmerzkomponenten eine wichtige Grundlage darstellt (kognitive Beurteilung, Aufmerksamkeit, Affekt, motorische Komponente) (Coghill et al., 1999).

1.3. Schmerzewezierte Potentiale

Während der Applikation von Schmerzstimuli lassen sich evozierte Potentiale (EPs) über die EEG-Elektroden ableiten. Deren hohe zeitliche Auflösung ermöglicht es, zwei Schmerzkomponenten zu unterscheiden, die durch die unterschiedlichen Nervenleitungsgeschwindigkeiten von A δ - und C-Fasern zustande kommen. Bezüglich der Latenz unterscheidet man innerhalb eines schmerzevozierten Potentials verschiedene Komponenten. Die durch die Aktivierung von A δ -Fasern vermittelte Hirnaktivierung besteht aus einer frühen (100-200ms poststimulus) und einer späten Komponente (>200ms poststimulus) (Apkarian et al., 2005). Die C-Faser-Aktivierung führt zu einer ultraspäten Komponente (ca. 800-1000ms poststimulus) (Chen et al., 2001).

Im Vergleich zum A δ -Faser-Potential ist das C-Faser-Potential nur mit deutlich mehr Aufwand und zudem weniger konstant ableitbar (Seifert et al., 2008). Es wird vermutet, dass durch die schnelleren A δ -vermittelten Potentiale zentralnervöse Strukturen dahingehend beeinflusst werden, dass sie schlechter für C-Faser-Potentiale erregbar werden (Granovsky et al., 2005). Um gezielt C-Faser-Afferenzen zu erregen, wurden bestimmte Methoden entwickelt, die entweder darauf beruhen, dass die A δ -Fasern bereits „ausgeschaltet“ sind oder werden (selektive Pathologie bzw. ischämische Blockade) oder darauf, dass selektiv C-Fasern stimuliert werden. Letzteres kann dadurch erreicht werden, dass eine Stimulationstemperatur gewählt wird, die unterhalb der Aktivierungstemperatur von A δ -Fasern liegt. Auch ist es möglich mit einem gebündelten Laserstrahl ein sehr kleines Hautareal (0,15 bis 0,5mm²) zu stimulieren. Die Wahrscheinlichkeit eine C-Faser-Endigung zu erregen ist dabei größer, da diese eine höhere Dichte in der Haut aufweisen als A δ -Terminale (Weiss und Miltner, 2006).

1.3.1. Generatoren und zeitlicher Verlauf schmerzevozierter Potentiale am Beispiel CHEPS

In einer Untersuchung von Chen et al. (2001) ermöglichten spezielle Auswertungsverfahren eine Quellenanalyse der evozierten Potentiale. Nach der Applikation von Hitzestimuli mittels Kontaktthermode (CHEPS) konnte keine Aktivierung des SI registriert werden. Dies wurde auf einen Mangel an Synchronisation, entweder der peripheren Rezeptoren oder der zerebralen

Reaktionen zurückgeführt. Die früheste schmerzevozierte Reaktion stammte aus dem Bereich des sekundären somatosensorischen Kortex. Mit einer Latenz von ca. 550ms erreichte die bilaterale Aktivierung des SII über dem Vertex ihr Maximum. Ungefähr 750ms poststimulus ließ sich eine Quelle im hinteren Bereich des ACC lokalisieren (Chen et al., 2001). Von hier aus breitete sich die Aktivierung in Richtung des vorderen ACC aus und erreichte schließlich den präfrontalen Kortex (Bromm, 2001). Eine sehr späte Komponente (Latenz ca. 1000ms) spiegelte wahrscheinlich die Verarbeitung der noxischen Information im parietalen Assoziationskortex wider (Chen et al., 2001).

1.3.2. Einfluss von Stimulusparametern auf Amplitude und Latenz

Die Komponenten evozierter Potentiale lassen sich anhand zweier Charakteristika beschreiben: ihrer Latenz und ihrer Amplitude. Beide Charakteristika sind davon abhängig an welcher Stelle des Körpers die Stimulation stattfindet. Im Falle von evozierten Potentialen welche durch Hitzestimulation ausgelöst werden, beeinflusst außerdem die Zieltemperatur sowohl die Amplitude als auch die Latenz (Granovsky et al., 2008). Desweiteren spielen die Dauer der einzelnen Stimuli sowie der zeitliche Abstand zwischen den Stimuli (Interstimulusintervall) eine Rolle (Treede, 2003).

1.3.2.1. Einfluss der Stimulationsstelle

Je weiter die Stimulationsstelle von der EEG-Ableitung an der Kopfhaut entfernt ist, desto länger ist die Latenz. Wenn also durch Schmerzstimulation am Bein schmerzevozierte Potentiale ausgelöst werden, so treten diese später auf als wenn das gleiche Verfahren am Unterarm angewendet wird. Auch ist die Amplitude nach Stimulation am Bein niedriger. Es besteht jedoch eine signifikante Korrelation der Charakteristika evozierter Potentiale die beim selben Probanden am Bein bzw. am Unterarm abgeleitet wurden (Granovsky et al., 2008). Schon unterschiedliche Armlängen können, bei Schmerzstimulation an der Hand, Auswirkungen auf die Latenz haben. Auch die Behaarung der Stimulationsfläche scheint einen Einfluss auf die Charakteristika schmerzevozierter Potentiale zu haben. Behaarte Haut ist im Vergleich zu kahler Haut schmerzempfindlicher. Die gleiche Intensität eines Hitzestimulus löst bei Stimulation einer behaarten Körperstelle schmerzevozierte Potentiale aus, deren Latenz kürzer und Amplitude höher ist, als wenn eine unbehaarte Stelle stimuliert wird. Dies ist auf die unterschiedliche Verteilung von

Thermorezeptoren und Nozizeptoren zurückzuführen (Granovsky et al., 2005). Chen et al. (2006) fanden heraus, dass sich mittels CHEPS auf der volaren Seite des Unterarms (62,5%) im Vergleich zur unteren Extremität (40%) mit höherer Wahrscheinlichkeit reproduzierbare Potentiale ableiten ließen. Bezüglich der rechten und linken Körperhälfte ließen sich keine Latenz- oder Amplitudendifferenzen feststellen.

1.3.2.2. Einfluss der Stimulusdauer

Je länger ein Stimulus dauert, desto länger ist auch die Latenz bis er sein Maximum erreicht. Bei Stimulation auf der Hautoberfläche wird die Spitzentemperatur erst gegen Ende des Stimulus erreicht (Treede, 2003). Iannetti et al. (2006) verglichen zwei häufig eingesetzte Methoden zur Induktion noxischer Hitzestimuli. Schmerzevozierte Potentiale die mittels Kontaktthermode (CHEPS) ausgelöst wurden hatten eine signifikant längere Latenz und niedrigere Amplitude als solche, die durch Stimulation mit einem kurzwelligen Infrarot-Laser (Nd:YAG) entstanden. Durch die höhere Temperaturanstiegsgeschwindigkeit des Lasers ($> 1000^{\circ}\text{C/s}$) kann die Zieltemperatur viel schneller erreicht werden als mit CHEPS (max. 70°C/s) und die Erregung der nozizeptiven Afferenzen läuft beim Laser daher synchronisierter ab. Eine Rolle spielt dabei auch, dass der verwendete Laser eine entsprechende Wellenlänge besitzt, um direkt in die Gewebsschicht einzudringen in der sich die nozizeptiven Primärafferenzen befinden, während die durch die Kontaktthermode induzierte Erwärmung kontinuierlich von der Hautoberfläche her eindringt.

1.3.2.3. Einfluss der Stimulusintensität und Schmerzhaftigkeit

Es besteht eine positive Korrelation zwischen der applizierten Stimulustemperatur, der subjektiv wahrgenommenen Schmerzintensität und der Amplitudenhöhe (z.B. Granovsky et al., 2008; Chen et al., 2001). Späte Komponenten evozierter Potentiale scheinen stärker mit der subjektiv wahrgenommenen Schmerzintensität, als mit der objektiv applizierten Stimulusintensität zu korrelieren (Bromm, 2001). Besonders bei der Stimulation mit verschiedenen Temperaturintensitäten mittels CHEPS ist zu beachten, dass die Stimulusintensität einen Einfluss auf die Latenz hat. Dies ist dadurch begründet, dass es bei gleicher Temperaturanstiegsgeschwindigkeit (max. 70°C/s) länger dauert bis eine höhere Zieltemperatur erreicht wird (prozedurbasierte Beziehung) (Granovsky et al., 2008).

1.4. Einfluss des Probanden auf schmerzevozierte Reaktionen

1.4.1. Einfluss von Geschlecht, Alter und Persönlichkeit

1.4.1.1. Einfluss des Geschlechts

Eine Reihe von Forschungsergebnissen belegt, dass Frauen im Vergleich zu Männern häufiger von klinischen Schmerzsymptomen betroffen sind, mehr schmerzbezogenen Stress erleben und auch gegenüber experimentell zugefügten Schmerzreizen eine höhere Empfindlichkeit aufweisen (Paller et al., 2009). Jedoch konnten diese klinischen Beobachtungen und Ergebnisse der subjektiven Algesimetrie nicht einheitlich objektiviert werden. Während Roberts et al. (2008) nach der Stimulation mit CHEPS feststellten, dass Frauen signifikant schmerzempfindlicher sind als Männer (höhere Bewertung anhand visueller Analogskala) und sich dies auch objektiv anhand kürzerer Latenzen und höherer Amplituden der schmerzevozierten Potentiale widerspiegelte, konnten in einer ähnlichen Studie mit 35 gesunden Probanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Latenzen oder Amplituden nach CHEPS-Stimulation festgestellt werden (Chen et al., 2006).

Mittels funktioneller Bildgebung wurden geschlechtsspezifische Unterschiede im räumlichen Verteilungsmuster und der Intensität der Aktivierungen festgestellt. Bei weiblichen Probanden fielen sowohl eine stärkere Aktivierung des kontralateralen Thalamus und der kontralateralen Inselregion auf, als auch Abweichungen des Aktivierungsmusters im Bereich des präfrontalen Kortex (PFC), der u.a. für die affektive Schmerzkomponente wichtig ist (Chen, 2007). Die verstärkte Aktivierung im Bereich des PFC wurde auch darauf zurückgeführt, dass Frauen bezüglich der Registrierung sensorischer Reize über eine höhere selbstbezogene Aufmerksamkeit verfügen (Valet et al., 2010).

1.4.1.2. Einfluss des Alters

Während die meisten klinischen Studien eine relative Abnahme der Häufigkeit und Intensität von klinischen Schmerzsymptomen bei Erwachsenen im fortgeschrittenen Alter beschreiben, sind die Ergebnisse aus der experimentellen Schmerzforschung weniger eindeutig und variieren in Abhängigkeit von der Intensität und Art des applizierten Stimulus. Es ist jedoch ein Trend dahingehend erkennbar, dass die

Schmerzwahrnehmung im höheren Alter schlechter wird. Als Ursache kommen neben dem generellen Alterungsprozess auch andere mit höherem Alter assoziierte Effekte (z.B. eine höhere Komorbiditätsrate, veränderte psychosoziale Faktoren) in Betracht (Gibson und Helme, 2001). Lautenbacher und Kollegen (2005) verglichen die subjektive Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle für thermische Reize von jungen (durchschnittlich 27,1 Jahre) und älteren Erwachsenen (durchschnittlich 71,6 Jahre) und fanden heraus, dass die Wahrnehmungsschwelle für nicht-noxische Stimuli mit dem Alter zunahm, wohingegen die Schmerzschwelle für Hitzeschmerz keine altersabhängigen Veränderungen zeigte. Roberts et al. (2008) führten eine mehrdimensionale Algesimetrie nach CHEPS-Stimulation durch. Weder die subjektive Schmerzwahrnehmung (VAS), noch die objektive Schmerzwahrnehmung (Charakteristika schmerzevozierter Potentiale) korrelierte signifikant mit dem Alter. Zu beachten ist, dass in dieser Studie die Altersspanne der jungen Erwachsenen (27,7 Jahre) gering war (22-35 Jahre) und das Kollektiv relativ klein (10 Probanden).

1.4.1.3. Einfluss der Persönlichkeit

Der Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen auf die Schmerzwahrnehmung ist ein bisher wenig erforschtes Gebiet. Die bestehenden Forschungsergebnisse lassen jedoch vermuten, dass ein solcher Einfluss besteht und auch die Tatsache, dass im Rahmen von Persönlichkeitsstörungen (z.B. Borderline-Persönlichkeitsstörung) zum Teil erhebliche Abweichungen der Schmerzempfindung auftreten können, bekräftigt diese Hypothese.

In Bezug auf chronische klinische Schmerzen konnte die Existenz einer „Schmerzpersönlichkeit“ (u.a. depressiv, pessimistisch, schwermütig, ohne Lebensfreude) (nach Engel 1959) in prospektiven Studien nicht belegt werden. Es wird vermutet, dass Persönlichkeitsvariablen ein nur sehr geringes Risiko für die Entwicklung von klinischen Schmerzstörungen darstellen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben chronische Schmerzpatienten zwar einen höheren Neurotizismuswert und sind mehr von Depressivität und Ängstlichkeit betroffen, jedoch ist zu bedenken, dass diese Merkmale auch in Folge chronischer Schmerzen entstehen können (Kröner-Herwig, 2007).

Harkins und Kollegen (1989) untersuchten den Einfluss von Neurotizismus und Extraversion auf die sensorische und affektive Schmerzkomponente während

experimentell ausgelöstem Hitzeschmerz. Probanden mit einem hohen Neurotizismuswert unterschieden sich hinsichtlich ihrer sensorischen Schmerzwahrnehmung nicht gegenüber Probanden, bei denen dieses Persönlichkeitsmerkmal weniger stark ausgeprägt war. Diejenigen mit hohem Neurotizismuswert nahmen jedoch den negativen Affekt signifikant stärker wahr. Die Ergebnisse von Extravertierten und Introvertierten zeigten hingegen keine Unterschiede. Vossen et al. (2006) untersuchten die Auswirkungen von Ängstlichkeit und Depressivität auf evozierte Potentiale, die mittels elektrischer Reizung bei 75 gesunden Probanden ausgelöst wurden. Die Ergebnisse der untersuchten Facetten unterschieden sich folgendermaßen: neurotische Ängstlichkeit reduzierte die Amplitude, während neurotische Depressivität sie erhöhte. Zusammenfassend konnte daraus geschlossen werden, dass ein Persönlichkeitszug in Richtung negativer Emotionen die kortikale Schmerzverarbeitung verändert und sich dies in veränderten Amplituden widerspiegelt. Die Richtung des Effekts ist davon abhängig, ob dabei Ängstlichkeit oder Depressivität vorherrschend ist.

1.4.2. Einfluss psychologischer Modulation

Durch verschiedene Faktoren kann die Schmerzverarbeitung eines Probanden moduliert werden. Kognitive Faktoren wie Aufmerksamkeit und die Erwartung von Schmerz spielen bei der Schmerzwahrnehmung eine ebenso wichtige Rolle wie die Stimulusparameter (Chen, 2007). Ein von Angst geprägter Affekt wirkt sich wiederum auf die Aufmerksamkeit aus (Lautenbacher und Krieg, 1994). Deshalb ist es wichtig, die genannten Faktoren im Experiment weitestgehend zu standardisieren und bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

1.4.2.1. Einfluss von Aufmerksamkeit

Der Begriff Aufmerksamkeit setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen, die einer hierarchischen zerebralen Verarbeitung unterliegen und miteinander interagieren. Die basale Aufmerksamkeitskomponente kann weitestgehend mit Begriffen wie Arousal, Vigilanz und Alarmbereitschaft gleichgesetzt werden und hängt mit der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus zusammen. Die selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit dient dazu, die aktuell relevante Information aus einer Vielzahl an sensorischem Input verschiedener Modalitäten herauszufiltern (Lorenz und Garcia-Larrea, 2003).

Im Rahmen von fMRT-Studien stellt Aufmerksamkeit einen wichtigen Aspekt dar, den es zu berücksichtigen gilt. Aufgrund der beengten Verhältnisse und lauten Geräusche, die durch das Gradienten-System entstehen, ist die basale Aufmerksamkeit der Probanden erhöht. Dadurch kann die Schmerzschwelle signifikant verändert werden (Bornhövd et al., 2002). Durch Fokussierung der Aufmerksamkeit auf die experimentellen Stimuli konnten Aktivierungen innerhalb des SI und SII sowohl hinsichtlich des Aktivierungsausmaßes, als auch bezüglich der Aktivierungsintensität gesteigert werden (Valet et al., 2010). Probanden die dazu aufgefordert wurden ihre Aufmerksamkeit auf den Schmerzstimulus zu fokussieren, zeigten veränderte kortikale Aktivierungen im Vergleich zu einer Ablenkungs-Bedingung. Im Rahmen der Ablenkung nahm nicht nur die subjektive Schmerzwahrnehmung ab, sondern es imponierte auch eine Aktivitätszunahme im periventriculären Grau und im affektiven Anteil des ACCs. In anderen Arealen die mit der Schmerzverarbeitung zusammenhängen, zeigte sich hingegen eine Aktivierungsreduktion (z.B. Thalamus, Inselregion, kognitiver Anteil des ACCs) (Chen, 2007).

Auch aus elektrophysiologischen Studien ist bekannt, dass durch Aufmerksamkeit die frühe sensorische Verarbeitung innerhalb des SII und dem angrenzenden Inselkortex und die spätere Verarbeitung innerhalb des ACC moduliert werden können (Apkarian et al., 2005). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Le Pera und Kollegen (2002), die den Einfluss von Aufmerksamkeit auf evozierte Potentiale untersuchten. Dazu leiteten sie evozierte Potentiale in drei unterschiedlichen Situationen ab. Zunächst wurden die Probanden aufgefordert sich auf die Intensität des Stimulus zu konzentrieren, danach sollten sie sich auf den mit Schmerz verbundenen negativen Affekt fokussieren. Außerdem wurden noch evozierte Potentiale in einer neutralen Situation abgeleitet. Die Auswertung ergab, dass eine gerichtete Aufmerksamkeit auf die verschiedenen Schmerzkomponenten (sensorisch bzw. affektiv) keine Auswirkungen auf die Amplitude, Latenz oder Topographie der mittels CHEPS ausgelösten Potentiale hatte. Auch im Vergleich mit der neutralen Kontrollkondition stellten sie keine Unterschiede fest. Als mögliche Erklärung für die fehlende Variation der evozierten Potentiale während den verschiedenen Aufmerksamkeitsfokussierungen wurde herangezogen, dass die für die unterschiedlichen Schmerzkomponenten zuständigen zerebralen Areale räumlich zu eng zusammenliegen, sodass das EEG sie nicht differenzieren konnte. Lorenz et

al. (2003) konnten hingegen infolge selektiver Aufmerksamkeit auf einen Stimulus eine Betonung der N1-Negativierung im Latenzbereich zwischen 50 und 150ms beobachten, die durch das Zusammenspiel von exogener und endogener Komponente entsteht.

1.4.2.2. Einfluss von Angst

Der Einfluss von Angst auf die Schmerzwahrnehmung ist davon abhängig, ob die Angst in Bezug auf den Schmerz entstanden ist oder ob diese unabhängig vorliegt. Während schmerz-bezogene Angst die Schmerzwahrnehmung steigert, hat schmerz-unabhängige Angst keine Auswirkungen. Zu beachten ist zudem, dass Angst und Aufmerksamkeit eng miteinander verknüpft sind. Aufgrund von Angst kann die Aufmerksamkeit entweder auf die schmerzhafteste Stelle fokussiert werden oder in einem anderen Kontext eine Ablenkung vom Schmerz bewirken. Dieser Tatsache zufolge hängt der Effekt der Angst auf die Schmerzwahrnehmung eher mit der Richtung der resultierenden Aufmerksamkeit zusammen, als mit der Angst an sich (Lautenbacher und Krieg, 1994). Warbrick et al. (2006) induzierten vor der Applikation elektrischer Stimuli auf der Hautoberfläche gesunder Probanden schmerz-bezogene Angst und verglichen die Ergebnisse der schmerzevozierten Potentiale mit solchen, die während einer neutralen Bedingung erhoben wurden. Besonders die Amplitude der initialen Negativierung (N140) stieg während der Angstinduktion deutlich an, während die Wachheit, ersichtlich aus der Alpha-Power, nicht zunahm. Die Veränderung der negativen Komponente des schmerzevozierten Potentials führten sie ebenfalls zum großen Teil auf eine Aufmerksamkeitssteigerung zurück.

Arntz und Kollegen (1991) verglichen den Einfluss der Faktoren Aufmerksamkeit und Angst auf die subjektive und objektive (Hautleitfähigkeit, Puls) Schmerzwahrnehmung. Es ergab sich kein Hinweis dafür, dass die Schmerzwahrnehmung durch Angst allein bzw. durch die Interaktion von Angst und Aufmerksamkeit gesteigert wird. Vielmehr wurde Aufmerksamkeit allein als entscheidender Faktor identifiziert. Gesteigerte Aufmerksamkeit führte zu einer Steigerung der Schmerzempfindlichkeit die sowohl in der subjektiven, als auch in der objektiven Algesimetrie messbar war.

1.4.2.3. Einfluss der Schmerzerwartung

Die Erwartung von Schmerz hängt mit verschiedenen Faktoren wie Vorerfahrung mit Schmerzstimuli, Unsicherheit und emotionaler Erregung zusammen (Porro, 2003). Allein durch die Antizipation von Schmerz können Aktivierungen innerhalb des nozizeptiven Netzwerks induziert und das körpereigene Schmerzhemmsystem (deszendierende Inhibition) auf Höhe des Hirnstamms (PAG und rostral-ventrale Medulla) in Gang gesetzt werden. Infolgedessen kann eine nachfolgende Schmerzwahrnehmung reduziert sein (Valet et al., 2010). Meist fallen Aktivierungen, die durch Erwartung getriggert werden lediglich schwächer aus, als solche die durch tatsächliche schmerzhafte Reizung entstehen. Beobachtet wurden erwartungsinduzierte BOLD-Reaktionen im PFC, ACC, somatosensorischen Kortex, Thalamus, Cerebellum, der Insula, Amygdala und in parietalen Regionen. Umgekehrt führte die Erwartung von Analgesie oder abnehmender Schmerzintensität zu einer Abnahme der BOLD-Reaktionen in Regionen der Schmerzmatrix (Chen, 2007).

Auch die Ergebnisse des EEGs können durch die Antizipation schmerzhafter Stimuli beeinflusst werden. Dadurch, dass vor schmerzhaften Stimuli ein Signalton oder schmerzbezogene Adjektive präsentiert wurden, konnten nachfolgende EEG-Signale signifikant verstärkt werden (Apkarian et al., 2005).

1.4.3. Schmerzwahrnehmung psychiatrischer Patienten

Während Persönlichkeitsvariablen von psychiatrisch gesunden Probanden nur wenig Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung zu nehmen scheinen, können bei Persönlichkeitsstörungen z.B. im Rahmen der Borderline-Persönlichkeitsstörung erhebliche Abweichungen auftreten. Auch der affektive Zustand kann die Schmerzwahrnehmung deutlich beeinflussen. Insbesondere die Aktivierung limbischer Strukturen, z.B. Anteile des Gyrus cingulis, ist eng mit dem emotionalen Zustand des Probanden verknüpft (Apkarian et al., 2005).

Im Folgenden sollen exemplarisch die Veränderungen der Schmerzwahrnehmung im Rahmen einer affektiven Erkrankung (Depression) und einer Persönlichkeitsstörung (Borderline-Typ) näher beschrieben werden. Eine von gesunden Probanden abweichende Schmerzwahrnehmung wurde u.a. auch bei der posttraumatischen Belastungsstörung, der Schizophrenie und bei Essstörungen beobachtet (Klossika et al., 2006).

1.4.3.1. Schmerzwahrnehmung von Depressiven

Fünfundsechzig Prozent der Patienten die an einer Major Depression erkrankt sind, leiden unter einer klinischen Schmerzsymptomatik (Bair et al., 2003). Eine Depression kann das Auftreten von Schmerzen begünstigen und auch die Art und Weise wie der Betroffene mit diesen umgeht, beeinflussen (Haythornthwaite et al., 1991). Schmerzen haben einen additiv negativen Effekt auf depressive Episoden, verlängern deren Dauer, erhöhen den Schweregrad, verspäten die Inanspruchnahme psychiatrischer Hilfe und verschlechtern letztendlich die Prognose (Greist et al., 2008). Auch kann sich beim Vorliegen von Schmerzen sekundär eine Depression entwickeln. Chronische Schmerzen sind in 18-30% von depressiven Symptomen begleitet (Adler und Gattaz, 1993). Diese entsprechen in 11,3% dem Ausmaß einer Major Depression (Greist et al., 2008).

Überraschend ist es demnach, dass Dickens et al. (2003) in einer Metaanalyse zur Schmerzwahrnehmung Depressiver im experimentellen Rahmen nicht etwa eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit dieser Patienten feststellten, sondern genau das Gegenteil: depressive Patienten zeigten in allen einbezogenen Studien eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Es ist jedoch zu beachten, dass die Ergebnisse aus der experimentellen Schmerzforschung nicht ohne weiteres mit den oben erwähnten klinischen Schmerzen vergleichbar sind. Klinische Schmerzen stehen in einem anderen Kontext und werden deshalb kognitiv anders bewertet. Im Fall von chronischen Schmerzen können außerdem im Laufe der Zeit sekundäre pathophysiologische Veränderungen auftreten, die wiederum die Schmerzwahrnehmung beeinflussen (Dickens et al., 2003). Es existieren auch Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen, die eine reduzierte Schmerzschwelle bei Depressiven feststellten (z.B. Marazziti et al., 1998, Schreiber et al., 2003). Die im Experiment verwendete Modalität und Dauer des Stimulus scheint das Ergebnis der Studie zu beeinflussen. Während die Empfindlichkeit Depressiver für Oberflächenschmerz, herbeigeführt durch Hitze oder elektrische Impulse, reduziert ist, ist ihre Empfindlichkeit gegenüber ischämischen Schmerzen erhöht. Tonischer, also z.B. ischämischer Schmerz, ist von einer stärkeren affektiven Schmerzkomponente begleitet und demnach klinischen Schmerzen ähnlicher als phasischer Schmerz (Klossika et al., 2006).

Eines der Erklärungsmodelle für die erhöhte experimentelle Schmerzschwelle von Depressiven geht davon aus, dass eine Depression zu einem generell eingeschränkten Wahrnehmungsvermögen führt. Gegen diesen Ansatz spricht allerdings, dass in einigen Studien spezifisch die Schmerzschwelle erhöht war, nicht aber die Wahrnehmungsschwelle. Desweiteren wurde u.a. die „affektive Indifferenz“ von Depressiven als Ursache für die erhöhte Schmerzschwelle diskutiert. Für die gegensätzlichen Ergebnisse von experimentellen und chronischen Schmerzen bei Depressiven wird eine defizitäre Verarbeitung nozizeptiver Stimuli auf spinaler und subkortikaler Ebene in Betracht gezogen. Diese soll nicht nur eine akute Hypalgesie bewirken, sondern längerfristig auch eine insuffiziente Aktivierung von Schmerzinhibitionsmechanismen und folglich eine chronische Hyperalgesie. Diese Hypothese wurde aus der Beobachtung abgeleitet, dass zentral wirksame Analgetika gleichzeitig die akute Schmerzwahrnehmung reduzieren und natürliche Formen der deszendierenden Schmerzinhibition dämpfen. Scheinbar hat auch der Schweregrad einer Depression Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung. Studien belegen, dass leichte depressive Episoden keine Auswirkungen auf die experimentelle Schmerzschwelle haben und dass im Rahmen der Remission der Depression auch eine Normalisierung der Schmerzwahrnehmung erfolgt (Lautenbacher und Krieg, 1994).

Funktionelle MRT-Studien belegen, dass sich die BOLD-Reaktionen von Patienten, die an einer Major Depression erkrankt sind, von denen gesunder Probanden unterscheiden. Strigo et al. (2008) fanden heraus, dass Depressive schon während der Antizipation von Schmerz eine erhöhte Aktivierung in Hirnarealen zeigen, die u.a. der affektiven und kognitiven Schmerzkomponente dienen (z.B. anteriore Inselregion, Amygdala, Bereiche des dorsolateralen Präfrontalen Kortex). Zudem wurde beobachtet, dass Hirnareale, die der Schmerz- und Emotionsmodulation dienen, während der tatsächlichen Schmerzwahrnehmung bei Depressiven weniger stark aktiviert werden als bei Gesunden (z.B. periaquäduktales Grau, vorderer ACC). Anzeichen einer Hypoperfusion bzw. eines Hypometabolismus innerhalb des ACC bei depressiven Patienten wurden auch schon in anderen Bildgebungsstudien beschrieben (z.B. Buchsbaum et al., 1997; Drevets, 1998). Dies spricht für eine gestörte neuronale Verarbeitung in Hirnarealen die u.a. mit der affektiven Schmerzkomponente assoziiert sind. Es wird vermutet, dass bei Depressiven nicht alle Schmerzkomponenten gleichermaßen verändert sind, sondern selektiv die

kognitive und die affektive Schmerzkomponente, während die sensorische Schmerzkomponente nicht betroffen zu sein scheint (Klossika et al., 2006).

Schmerz und Depression sind auch neurobiologisch verbunden, da in beiden Fällen die Neurotransmitter Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) eine wichtige Rolle spielen. Antidepressiva, die die Spiegel dieser beiden Neurotransmitter erhöhen, werden außer zur Behandlung von Depressionen auch in der Schmerztherapie (z.B. diabetische Neuropathie, Fibromyalgie) eingesetzt. Hierbei haben sich ältere trizyklische Antidepressiva und neuere duale (5-HT und NA) Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) bewährt (McCleane, 2008). Der analgetische Effekt der Antidepressiva ist unabhängig von ihrer stimmungsaufhellenden Wirkung und beruht darauf, dass absteigende inhibitorische Schmerzbahnen durch das Mehrangebot von 5-HT und NA in ihrer Wirkung verstärkt werden (Marazziti et al., 2006). Trizyklische Antidepressiva sollen sogar bei topischer Anwendung eine analgetische Wirkung besitzen, die scheinbar durch periphere Mechanismen vermittelt wird (McCleane, 2008).

1.4.3.2. Schmerzwahrnehmung von Borderline-Patienten

Selbstverletzendes Verhalten ist eines der Merkmale von Patienten, die unter einer Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD - borderline personality disorder) leiden. Selbstverletzendes Verhalten kann dazu eingesetzt werden eine innere Anspannung oder Wut abzubauen, unangenehme Gefühle zu reduzieren oder um dem Zustand der Dissoziation entgegenzuwirken (Kraus et al., 2010).

Siebzig bis achtzig Prozent der BPD-Patienten führen selbstverletzendes Verhalten durch. Von denen, die sich selbst schneiden oder Verbrennungen zuführen, berichten 60% davon während solcher Handlungen keine Schmerzen wahrzunehmen (schmerz-insensitiv) (Bohus et al., 2000). In mehreren Studien wurde bereits die thermische Schmerzwahrnehmung von Patienten mit BPD mit der von gesunden Probanden verglichen. Durchgängig zeigte sich bei BPD-Patienten ein signifikant erniedrigtes subjektives Schmerzempfinden (z.B. Schmahl et al., 2004; Bohus et al., 2000). Die subjektive Schmerzwahrnehmung von „schmerz-insensitiven“ BPD-Patienten war auch im experimentellen Rahmen signifikant niedriger, als die von Patienten die während selbstverletzenden Handlungen Schmerzen wahrnehmen („schmerz-sensitiv“). Die Schmerzwahrnehmung von

„schmerz-sensitiven“ BPD-Patienten unterschied sich hingegen nicht signifikant von der Schmerzwahrnehmung gesunder Probanden. Auch nahmen nur bei den offenbar „schmerz-insensitiven“ Patienten nach der Schmerzreizung negative Affektzustände wie Depression, Angst und Ärger ab, während ihr Empfinden von Vitalität zunahm. Durch das selbstverletzende Verhalten fand demnach eine Verbesserung des affektiven Zustands statt. Diese Affektverbesserung verstärkt das pathologische Verhalten und durch die gleichzeitige Analgesie der „schmerz-insensitiven“ Patienten bleibt auch ein entgegenwirkender Effekt aus, wie er evtl. durch eine normale Schmerzwahrnehmung entstehen würde (Russ et al., 1992).

Ludäscher und Kollegen (2009) stellten fest, dass sich das Schmerzempfinden von Patienten mit BPD annähernd normalisierte, nachdem diese aufgehört hatten sich selbst zu verletzen. Bohus et al. (2000) untersuchten BPD Patienten in verschiedenen emotionalen Zuständen. Eine Messung erfolgte während subjektiv empfundener innerer Ruhe, die andere während die BPD-Probanden dem intensiven Drang unterlagen sich zu schneiden oder zu brennen. Schon im Ruhezustand zeigten BPD-Patienten eine signifikant reduzierte Schmerzwahrnehmung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Während sie den Drang zur Selbstverletzung verspürten, reduzierte sich ihre Schmerzwahrnehmung nochmals signifikant im Vergleich zum Ruhezustand.

Die Ergebnisse der bisher erwähnten Studien beruhen auf subjektiven Selbstbeurteilungsverfahren. Als objektives Messverfahren eignet sich z.B. die Ableitung Laser-evozierter Potentiale (LEPs) (Schmahl et al., 2004). Während der Ableitung wurden den BPD-Patienten bzw. den gesunden Probanden zwei Aufgaben gestellt: zum einen sollten sie eine räumliche Diskriminierung der Laserstimuli durchführen und zum anderen während der Stimulusapplikation eine Rechenaufgabe erfüllen. Bei BPD-Patienten wurden im Vergleich zu Gesunden eine signifikant höhere Schmerzschwelle und niedrigere Schmerzratings gemessen. Die Amplituden der LEPs der Patientengruppe waren hingegen entweder normal (N1, P2, P3) oder leicht erhöht (N2). Bezüglich der Latenzen der LEPs und der Leistungen in den Aufgaben ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die weitgehend normalen LEPs und die normale nozizeptive Diskriminationsfähigkeit der BPD-Patienten führten zu der Vermutung, dass ihre abgeschwächte Schmerzwahrnehmung weder auf einer Verschlechterung der sensorisch-

diskriminativen Schmerzkomponente noch auf Aufmerksamkeitsdefiziten beruht. Klossika et al. (2006) gehen davon aus, dass bei BPD-Patienten, wie auch bei Depressiven, selektiv die affektive und kognitive Schmerzkomponente Veränderungen unterliegen, die sensorische hingegen nicht beeinträchtigt ist.

Auch mit Hilfe der funktionellen Bildgebung konnten Schmahl und Kollegen (2006) nachweisen, dass die Schmerz-Insensitivität von BPD-Patienten auf Veränderungen der affektiven Schmerzkomponente und gestörten kognitiven Schmerzkontrollmechanismen beruht. Bei objektiv gleicher Temperatur im schmerzhaften Bereich zeigten sich bei BPD-Patienten eine höhere Schmerzschwelle und ein insgesamt geringeres Aktivierungsvolumen als bei Gesunden. Bei subjektiv gleicher Stimulation ergab sich zwar ein ähnliches Gesamtaktivierungsvolumen, jedoch unterschieden sich die regionalen Aktivierungsmuster der beiden Gruppen signifikant voneinander. Dieser Unterschied entspricht möglicherweise den pathologischen neuronalen Verschaltungen von BPD-Patienten und stellt die Grundlage des antinozizeptiven Mechanismus dar. Die Aktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), die u.a. der kognitiven Verarbeitung von Schmerz zugeschrieben werden, waren im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant größer. Außerdem traten bei den Patienten geringere Aktivierungen im posterioren parietalen Kortex sowie Deaktivierungen im perigenualen ACC und der Amygdala auf, die bei Gesunden nicht zu beobachten waren. Da der ACC und die Amygdala der affektiven Schmerzverarbeitung zugeschrieben werden, könnten die dort beobachteten Reaktionen die neuronale Grundlage für die Affektverbesserung bei BPD Patienten während des Schmerzempfindens darstellen (Schmahl et al., 2006).

2. Fragestellung und Hypothesen

Die simultane EEG-fMRT-Messung gilt als objektives Verfahren der Algesimetrie. Um zusätzlich die subjektive Schmerzwahrnehmung der Probanden zu untersuchen, setzten wir visuelle Analogskalen ein. Wie bereits erwähnt beeinflussen diverse Stimulusparameter und Eigenschaften der Probanden die Ergebnisse der experimentellen Schmerzmessung. In unserer Studie wurden die Auswirkungen der Stimulusintensität auf die Ergebnisse der visuellen Analogskalen und der simultanen EEG-fMRT-Messung untersucht.

Das EEG wurde von uns eingesetzt um die zeitlichen Aspekte schmerzevozierter Reaktionen zu erforschen. Präzise räumliche Daten können mittels fMRT gewonnen werden. Die Daten wurden an zwei Zeitpunkten erhoben, um das von uns verwendete Verfahren hinsichtlich seiner Reproduzierbarkeit beurteilen zu können.

2.1. Hypothesen EEG

- Die Stimulusintensität hat einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der EEG-Amplitude.
- Die Elektrodenposition hat einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der EEG-Amplitude.
- Die Höhe der EEG-Amplitude korreliert positiv mit der Intensität der subjektiv empfundenen „Schmerzhaftigkeit“ (sensorische visuelle Analogskala).
- Die Höhe der EEG-Amplitude korreliert positiv mit dem Ausmaß der subjektiv empfundenen „Unangenehmheit“ (affektive visuelle Analogskala).
- Die EEG-Daten sind reproduzierbar.

2.2. Hypothesen fMRT

- Die Präsentation von schmerzhaften Reizen löst Aktivierungen in schmerzrelevanten Hirnregionen aus.
- Die Ausprägung der BOLD-Reaktion korreliert mit der Stimulusintensität.
- Die BOLD-Reaktionen sind reproduzierbar.

3. Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt. Jeder Studienteilnehmer erhielt eine mündliche und schriftliche Aufklärung bezüglich der geplanten Untersuchungen und wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist. Im Anschluss unterzeichneten die Teilnehmer eine Einverständniserklärung, die jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen werden konnte.

3.1. Beschreibung der Stichprobe

Untersucht wurden 12 gesunde Probanden (8 Frauen, 4 Männer), die über Aushänge in der LMU München und im Bekanntenkreis rekrutiert wurden. Zum zweiten Messzeitpunkt, der durchschnittlich nach 34 Tagen stattfand (SD = 8,00) (min: 27; max: 45), wurden 6 der Probanden erneut untersucht (5 Frauen, 1 Mann). Die Diskrepanz der Probandenzahl zwischen dem ersten und dem zweiten Messzeitpunkt ergab sich dadurch, dass einige Probanden die Studie vorzeitig abbrachen. Die Probanden waren zwischen 23 und 32 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 25,92 Jahre (SD = 3,554). Alle untersuchten Patienten waren deutschsprachig und Rechtshänder (Edinburgh Fragebogen zur Händigkeit; Oldfield 1971). Die durchschnittliche Summe der Schul-, Ausbildungs-, bzw. Studienjahre lag bei 18,17 Jahren (SD = 2,32).

Psychiatrische Erkrankungen: Anhand eines Fragebogens zur Selbstbeurteilung (BDI) wurde bei allen Probanden das Vorliegen einer aktuellen depressiven Episode ausgeschlossen.

Neurologische Erkrankungen: Aus der Selbstbeurteilung der Probanden ergab sich, dass es bei keinem der Probanden Auffälligkeiten während der Geburt oder der frühkindlichen Entwicklung gegeben habe. Ein Proband gab an, dass er 9 Jahre vor dem Untersuchungstermin einen epileptischen Anfall gehabt habe. Eine Probandin habe einen Bandscheibenvorfall im unteren Wirbelsäulenbereich erlitten und leide unter einer Ischialgie.

Weitere Erkrankungen: Eine Probandin gab an, an einer beidseitigen Gonarthrose erkrankt zu sein. Zwei Probandinnen berichteten eine Schilddrüsenunterfunktion zu haben.

Medikamenteneinnahme: Aufgrund einer Hypothyreose würden zwei Probandinnen das Schilddrüsenmedikament L-Thyrox® (Levothyroxin) einnehmen. Ansonsten habe keiner der Probanden regelmäßig Medikamente eingenommen.

Suchtmittel: Keiner der Probanden gab an psychotrope Substanzen zu konsumieren. Zwei Teilnehmer der Studie waren Raucher (max. 2 Zigaretten/Tag).

Ausschlusskriterien:

- Psychiatrische Erkrankung
- Neurologische Erkrankung
- sonstige Erkrankungen oder Medikation, die eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung an der oberen Extremität bewirkt
- Herzschrittmacher oder magnetisierbare Metallteile im Körper (z.B. Metallprothesen, Insulinpumpen, Hörgeräte)
- Platzangst
- Schwangerschaft, Stillzeit

Die definierten Ausschlusskriterien führten nicht dazu, dass Probanden ausgeschlossen werden mussten.

3.2. Untersuchungsmethoden

3.2.1. Der „Contact Heat Evoked Potential Stimulator“(CHEPS)

Der CHEPS (Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) besitzt eine Stimulationsfläche von 752,5mm². Die Dauer der applizierten Stimuli betrug ca. 500ms und war abhängig von der Zieltemperatur, da jeweils mit der maximal möglichen Temperaturanstiegsgeschwindigkeit von 70°C/s stimuliert wurde. Bei gleicher Temperaturanstiegsgeschwindigkeit dauert es aus methodischen Gründen länger eine höhere Temperatur zu erreichen, als eine niedrigere. Zwischen der Applikation von Wärmereizen kehrt die Thermode auf eine Basistemperatur (Baseline, 32°C) zurück. Der CHEPS kann durch die Kombination einer Hitzefolie mit einem Peltierelement zur aktiven Rückkühlung relativ schnelle Temperaturänderungen auslösen (bis zu 70°C/s) (Greffrath et al., 2007).

Auf die Haut aufgesetzt, appliziert der CHEPS wiederholt quantifizierbare und standardisierbare Stimuli und generiert dabei wärme- bzw. schmerzevozierte Reaktionen. Die Verwendung einer nicht-noxischen Kontrollbedingung (warmer Stimulus auf Höhe der Wahrnehmungsschwelle) ermöglicht die Identifizierung von schmerzspezifischen Aktivierungen und somit die Abgrenzung der Nozizeption gegenüber generellen taktilen Empfindungen (Farrell et al., 2005).

Gegenüber anderen in der Schmerzforschung eingesetzten Methoden bietet der CHEPS eine Vielzahl von Vorteilen. Aufgrund der relativ großen Stimulationsfläche z.B. im Vergleich zu Laser-evozierten-Potentialen (LEPs) kommt es zur Erregung einer größeren Anzahl nozizeptiver Primärafferenzen und folglich zu einer stärkeren zerebralen Reaktion (höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis). Auch entspricht die durch den CHEPS ausgelöste Schmerzwahrnehmung eher als bei Laserstimulation der eines natürlichen Reizes (Granovsky et al., 2008). Probanden anderer Studien beschrieben eine zweigeteilte Schmerzempfindung nach der Stimulation mit dem CHEPS. Zuerst nahmen sie einen stechenden, scharfen Schmerz wahr, gefolgt von einem brennenden Schmerz mit dumpfer Qualität. Diese Wahrnehmungen wurden auf die unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten von A δ -Fasern und C-Fasern zurückgeführt. (z.B. Le Pera, 2002). Es wurde bereits gezeigt, dass es mit dem CHEPS prinzipiell möglich ist selektiv A δ - und C-Fasern auf der menschlichen Haut zu erregen, obwohl mit ihm nicht kontaktlos gereizt werden kann. Durch das Aufliegen der Thermode auf der Haut ist eine Kostimulation von Mechanosensoren nicht auszuschließen (Seifert et al., 2008). Es sollte deshalb darauf geachtet werden den Druck der Thermode auf der Haut möglichst konstant zu halten und sie an einer möglichst ebenen Körperfläche anzulegen (Granovsky et al., 2008). Die Stimulation mittels CHEPS ist nicht invasiv und repetitiv möglich ohne, dass es zu Hautreizungen kommt (Nielsen und Arendt-Nielsen, 1997). Die Anwendbarkeit ist einfach, es ist z.B. kein spezieller Augenschutz wie bei der Laseranwendung notwendig und das Gerät ist MRT-kompatibel. Die Reproduzierbarkeit der BOLD-Reaktionen und subjektiven Schmerzwahrnehmung nach der CHEPS-Stimulation wurde bereits an gesunden Probanden gezeigt (Roberts et al., 2008).

Einige Punkte sind bei der experimentellen Anwendung des CHEPS sowohl für die praktische Durchführung, als auch bei der Auswertung der Ergebnisse zu beachten. Im Vergleich zur Laserstimulation (>1000°C/s) ist die

Temperaturanstiegsgeschwindigkeit des CHEPS gering. Es resultiert eine weniger synchronisierte Aktivierung nozizeptiver Primärafferenzen und daher eine Reduktion der zeitlichen Summation (Roberts et al., 2008). Auch können mit dem CHEPS hervorgerufene evozierte Potentiale schnell Anzeichen von Habituation aufweisen, v.a. wenn die Reizung wiederholt an derselben Stelle stattfindet. Die Reaktionsabnahme nach mehrfacher Reizung ist insbesondere auf eine Ermüdung peripherer nozizeptiver Neurone zurückzuführen und kann die effektive Stimulationstemperatur um 5°C reduzieren (Greffrath et al., 2007). In einigen Studiendesigns wurde dies umgangen, indem die Thermode zwischen den einzelnen Stimuli an eine andere Stelle verschoben wurde (z.B. Roberts et al., 2008). Allerdings ist es bei gleichzeitiger Verwendung bildgebender Verfahren von Vorteil eine fixe Position der Thermode beizubehalten (Greffrath et al., 2007). Dies ist nicht zuletzt auf die beengten räumlichen Verhältnisse und die Entstehung von Bewegungsartefakten z.B. im MRT zurückzuführen.

3.2.2. EEG / Evozierte Potentiale

Das Elektroenzephalogramm (EEG) stellt eine Methode dar, mit der man hirnelektrische Aktivität nicht-invasiv untersuchen kann. Das EEG wird von der Kopfhaut abgeleitet und detektiert elektrische Potentialänderungen, die von synchronisierten synaptischen Prozessen in kortikalen Pyramidenzellen generiert werden. Es spiegelt damit die intrinsische elektrische Aktivität wider und stellt ein direktes Messverfahren für spontane oder durch bestimmte Stimuli evozierte neuronale Aktivität dar (Iannetti et al., 2005). Im Gegensatz zu Untersuchungen schmerzabhängiger Veränderungen der Spontanaktivität (z.B. Ploner et al., 2006) eignet sich der Einsatz evozierter Potentiale, um die exakte Chronometrie der Schmerzverarbeitung zu erforschen. Hierfür werden den Probanden während der EEG-Aufzeichnung wiederholt gleiche Reize präsentiert. Die Gehirnaktivität wird dann auf die Reize hin gemittelt, wodurch die evozierten Potentiale aus der Spontanaktivität hervortreten. Durch die Applikation sehr kurzer Stimuli lassen sich deutlichere und spezifischere evozierte Potentiale auslösen (hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis), als durch länger andauernde, tonische Stimuli (Apkarian et al., 2005).

Anhand der Potentialcharakteristika (Latenz, Polarität, Amplitude) lassen sich innerhalb der evozierten Potentiale einzelne Komponenten beschreiben, die anschließend für Vergleiche herangezogen werden können. Bezüglich der Latenz unterscheidet man eine frühe (<200ms poststimulus) und eine späte (>200ms poststimulus) Komponente, die beide auf die Aktivierung von A δ -Fasern zurückzuführen sind (Apkarian et al., 2005). Desweiteren kann durch die Aktivierung von C-Fasern eine ultraspäte Komponente (ca. 1000ms poststimulus) hervorgerufen werden (Chen et al., 2001).

Die Potentialcharakteristika evozierter Potentiale (EPs) stehen unter dem Einfluss von exogenen und endogenen Faktoren. Die Stimulusattribute (Modalität, Intensität, Dauer und Wiederholungsrate) werden als exogene Komponente bezeichnet, während die endogene Komponente komplexere Prozesse widerspiegelt, die vom Probanden und vom Versuchsparadigma abhängen (z.B. Kognition, Aufmerksamkeit). Desweiteren spielen der „Neuheits-Effekt“, die Relevanz des Stimulus und im Gedächtnis gespeicherte Vorerfahrungen eine Rolle (Lorenz und Garcia-Larrea, 2003).

Aufgrund ihrer Objektivität, Reproduzierbarkeit und Quantifizierbarkeit werden evozierte Potentiale häufig in der Schmerzforschung eingesetzt (Granovsky et al., 2008). Die sehr hohe zeitliche Auflösung, in der Größenordnung von Millisekunden, hebt das EEG/ evozierte Potentiale gegenüber anderen in der Schmerzforschung verwendeten Verfahren hervor (z.B. Roberts et al., 2008). Anhand evozierter Potentiale lässt sich die duale Schmerzwahrnehmung darstellen. Ausgelöst durch einen einzigen Stimulus sind aufgrund der unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten von A δ - und C-Fasern zwei aufeinanderfolgende Gehirnaktivierungen im EEG ableitbar (Le Pera et al., 2002).

Nachteilig ist, dass sich die Quelle elektrischer Aktivität innerhalb des Gehirns nur schwer lokalisieren lässt. Der Schädel und die Meningen, die das Gehirn umgeben, führen zu Auslenkungen der elektrischen Signale und verschlechtern dadurch die räumliche Auflösung. Dies erschwert die Differenzierung zwischen funktionell getrennten, jedoch räumlich nah zusammenliegenden neuronalen Strukturen (Baumgartner, 2004). Zudem nimmt die Genauigkeit des Verfahrens mit steigender

Entfernung der Hirnstruktur zur Kopfhautoberfläche ab, sodass im EEG z.B. keine Thalamusaktivität nachweisbar ist (Apkarian et al., 2005).

3.2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Während die strukturelle MRT eine weitverbreitete Methode darstellt, um Informationen über anatomische Strukturen in-vivo zu gewinnen, erweitert die fMRT das Spektrum an Einsatzmöglichkeiten, indem es zusätzlich Funktionen zur Darstellung bringt (Ogawa et al., 1990).

Grundprinzipien der Magnetresonanztomographie: Die MRT macht sich zu Nutzen, dass das Gewebe zu einem hohen Anteil aus Wasser besteht und verwendet die Kerne von Wasserstoffatomen zur Bildgebung (Ogawa et al., 1990). Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Protonen, die im menschlichen Körper z.B. als Wasserstoff (^1H) vorkommen, können als kleine Magnete oder magnetische Dipole betrachtet werden. Sie besitzen einen Eigendrehimpuls, den sog. Spin (Goebel, R., und Kriegeskorte N., 2005). Wenn die Atomkerne dem vom MRT erzeugten statischen Magnetfeld ausgesetzt werden, richten sich die zunächst zufällig angeordneten Dipole parallel bzw. antiparallel zu den Feldlinien aus (Logothetis, 2002). Dabei führen die Dipole Kreisbewegungen mit einer charakteristischen Frequenz (Lamorfrequenz) aus, die direkt proportional zur Magnetfeldstärke ist. Es entsteht eine makroskopische Magnetisierung in Längsrichtung (longitudinale Magnetisierung in z-Richtung). Der resultierende Magnetisierungsvektor wird jedoch nicht im feldparallelen Gleichgewichtszustand belassen. Durch kurze Hochfrequenzimpulse (HF-Impulse) erfährt er eine genau festgelegte Richtungsänderung entsprechend dem Kippwinkel α . Die magnetischen Dipole bewegen sich nun in der xy-Ebene (transversale Magnetisierung). Das Ausmaß der Auslenkung wird durch die Dauer und Stärke des HF-Impulses bestimmt. Nach Beendigung des HF-Impulses bewirkt das statische Magnetfeld die Rückkehr der Dipole in den feldparallelen Gleichgewichtszustand, die transversale Magnetisierung nimmt wieder ab. Die Rotation des Magnetisierungsvektors zurück in die z-Richtung löst ein messbares Signal (MR-Signal) aus und die Gleichgewichtswiederherstellung erfolgt mit zwei charakteristischen Zeitkonstanten: T_1 und T_2 (Habel et al., 2002).

Die T_1 - (longitudinale-) Relaxation beruht auf der Wiederherstellung der Längsmagnetisierung. Dies geschieht zum einen aufgrund des Bedürfnisses in den Gleichgewichtszustand zurückzukehren und zum anderen, weil sich mit einer Zeitkonstanten T_2 (transversale oder Spin-Spin-Relaxation) durch die Interaktionen benachbarter Spins deren synchrone Kreiselbewegung aufhebt und dadurch die transversale Magnetisierung nachlässt. Die Zeitkonstanten T_1 und T_2 sind gewebeabhängig. Dabei spielen chemische Faktoren (z.B. Molekülgröße), die Dichte von Spins und Gewebeprozesse wie Diffusion, Perfusion und die Geschwindigkeit des Blutflusses eine Rolle. Durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten einzelner Strukturen entsteht der Bildkontrast (Goebel, R., und Kriegeskorte N., 2005).

Die funktionelle Magnetresonanztomographie: Sie ermöglicht es, in vivo und nicht-invasiv, detaillierte Einblicke in kortikale und subkortikale Hirnfunktionen zu gewinnen. Man macht sich dabei die positive Korrelation zwischen der neuronalen Aktivität, dem lokalen Sauerstoff- und Energiebedarf und dem regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) zu Nutzen. Das MRT ist sensitiv genug um zerebrale Signaländerungen darzustellen, die vom Sauerstoffgehalt des Blutes abhängig sind („Blood Oxygen Level-Dependent“-Kontrast). Um den BOLD-Kontrast abzubilden gibt es verschiedene Methoden. Im Folgenden wird auf die heute dominierende Darstellung funktioneller Zeitserien mit Echo-Planar-Imaging (EPI) eingegangen (Habel et al., 2002). Die Signaländerungen in der auf dem BOLD-Kontrast basierenden fMRT werden durch die paramagnetischen Eigenschaften von deoxygeniertem Hämoglobin (Deoxy-Hb) bestimmt. Es steigert die Interaktionen benachbarter Spins und beeinflusst dadurch die transversale Relaxation (T_2) und besonders die nicht-refokussierte transversale Relaxation (T_2^*). Deoxygeniertes Hämoglobin stellt sich in T_2^* -gewichteten Sequenzen als paramagnetische Substanz signalarm dar (Goebel, R., und Kriegeskorte N., 2005).

Mit Hilfe der Infrarotabsorptionsspektroskopie wurde der zeitliche Ablauf der neuronalen Erregung aufgeschlüsselt. Nach Einsetzen eines Stimulus kommt es postkapillär zunächst zu einer Zunahme des Deoxy-Hb-Gehalts, was die lokal erhöhte Sauerstoffextraktion widerspiegelt. Nach ca. 2,5s erreicht die Deoxy-Hb-Konzentration ihr Maximum. Im Anschluss kommt es zu einer überproportional starken Erhöhung des rCBFs (neurovaskuläre Kopplung). Der Gehalt an Deoxy-Hb fällt aufgrund der überschießenden Kompensation wieder. Dieser späte Abfall von

Deoxy-Hb breitet sich räumlich viel weiter aus als der initiale Anstieg. Im fMRT zeigt sich die initiale Zunahme von Deoxy-Hb als Signalabnahme in T_2^* -gewichteten Sequenzen. Die spätere Abnahme der Deoxy-Hb-Konzentration imponiert als Signalzunahme im fMRT (Di Salle et al., 1999).

Die zeitliche Auflösung der funktionellen Kernspintomographie wird eingeschränkt durch die zeitliche Latenz von einigen Sekunden, der die Regulation des rCBFs unterliegt (Habel et al., 2002). Außerdem dauert die hämodynamische Reaktion selbst einige Sekunden. Neuronale Veränderungen können mit Hilfe der fMRT nur indirekt untersucht werden. Die Veränderungen der Oxygenierung sind zwar mit der neuronalen Aktivität assoziiert, stellen jedoch kein Äquivalent dar. Der Vorteil der fMRT ist, dass sie eine sehr hohe räumliche Auflösung in der Größenordnung von Millimetern bietet (Iannetti et al., 2005).

3.2.4. Zusammenhang zwischen elektrophysiologischer und hämodynamischer Aktivität

Während ereigniskorrelierte Potentiale direkt die neuronale Aktivität abbilden, hängt die im fMRT dargestellte hämodynamische Reaktion über den Energieverbrauch nur indirekt mit der neuronalen Aktivierung zusammen. Den genauen Zusammenhang zwischen dem gemessenen fMRT-Signal und der zugrundeliegenden neuronalen Aktivität aufzudecken, machten sich einige Forschungsgruppen zum Thema. Logothetis und Kollegen (2001) gingen der Frage nach, ob die im fMRT abgebildete neuronale Aktivität durch synaptische Übertragungsprozesse oder durch die neuronale Entladungsrate in Form von Aktionspotentialen hervorgerufen wird. Dazu führten sie an Affen simultan zur fMRT intrakortikale elektrophysiologische Ableitungen durch. Dabei wurden intrakortikale lokale Feldpotentiale (LFPs) separat von Aktionspotentialen (Einzel- und Summenaktionspotentiale) erfasst. Die Ergebnisse zeigten, dass eine signifikante positive Korrelation nur zwischen den BOLD-Reaktionen und den lokalen Feldpotentialen (LFPs) bestand. Daraus wurde abgeleitet, dass eine lokale BOLD-Reaktion nicht den neuronalen Output in Form von Aktionspotentialen abbildet, sondern die neuronalen Verarbeitungsprozesse innerhalb eines Hirnareals. Mit derselben Fragestellung befassten sich auch Viswanathan et al. (2007), indem sie einen Stimulus applizierten der in der Lage ist eine synaptische Aktivität hervorzurufen ohne dabei Aktionspotentiale auszulösen. In

parallelen Aufzeichnungen von neuronalen und metabolischen Aktivitäten beobachteten sie ebenfalls eine starke Assoziation von LFPs, also synaptischen Prozessen, und Änderungen der neuronalen Oxygenierung. Jedoch gibt es auch Forschungsergebnisse die vermuten lassen, dass unter bestimmten Bedingungen eine Dissoziation zwischen der BOLD-Reaktion, Aktionspotentialen und LFPs auftreten kann. Die von Ekstrom et al. (2010) veröffentlichten Daten ermöglichen eine Abschätzung davon, wann die BOLD-Reaktion die neuronale Verarbeitung widerspiegelt und wann eine Dissoziation auftreten kann.

3.2.5. Vor- und Nachteile der simultanen EEG-fMRT-Untersuchung

Die simultane Messung von BOLD-Reaktionen mittels fMRT und evozierter Potentialen mittels EEG bietet die Möglichkeit, die Vorteile beider Verfahren zu kombinieren und gegenseitig Defizite zu kompensieren. Dadurch lassen sich präzise zeitliche und räumliche Erkenntnisse zur Schmerzverarbeitung gewinnen. Jedoch sind die technischen Interferenzen der beiden Verfahren zu berücksichtigen, um die Sicherheit der Probanden und eine gute Datenqualität zu gewährleisten. Dazu sind neben einer speziellen Ausrüstung (EEG-Zubehör mit möglichst wenig ferromagnetischem Material), ein entsprechendes Studiendesign und die Anwendung bestimmter Artefakt-Reduktions-Algorithmen erforderlich (Laufs et al., 2008).

Während der Aufnahme von funktionellen MRT-Daten kommt es durch die Hochfrequenzimpulse und die Änderungen des Magnetfeldes zu Artefakten in den EEG-Rohdaten (Gradientenartefakte). Diese können sehr ausgeprägt sein und das ganze EEG überschatten (Iannetti et al., 2005). Bei der anschließenden Datenverarbeitung kann das Entfernen der Artefakte theoretisch zu Einbußen der Datenqualität führen. Jedoch wurde die Reproduzierbarkeit von simultaner fMRT-EEG-Messung bereits mehrfach belegt (z.B. Roberts et al., 2008, Iannetti et al., 2005). In diesen Studien wurden die EEG-Daten, die während einer fMRT-Untersuchung abgeleitet wurden mit EEG-Daten verglichen, die unter einer Baseline-Bedingung (EEG ohne MRT) erhoben wurden. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede der Latenzen und Amplituden feststellen.

Die EEG-Elektroden führen zu keinem nennenswert nachteiligen Effekt auf die MRT-Datenqualität, wenn die Anzahl von 64 EEG-Elektroden nicht überschritten wird (Scarff et al., 2004). Roberts et al. (2008) werteten MRT-Bilder aus, die bei

simultaner EEG-Aufzeichnung entstanden, während mittels CHEPS stimuliert wurde. Sie stellten dabei keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollbedingung (MRT ohne Anwesenheit von EEG-und CHEPS-Ausrüstung) fest.

In den meisten Studien in denen fMRT und EEG kombiniert werden, erfolgt eine zeitlich versetzte Datengewinnung (interleaved design), d.h. die fMRT-Daten werden nicht direkt im Anschluss an die Stimuluspräsentation aufgenommen, sondern mit kurzer Verzögerung und zwar nach der Aufzeichnung der evozierten Potentiale. Dabei macht man sich zu Nutzen, dass die hämodynamische Reaktion erst einige Sekunden nach der neuronalen Aktivität auftritt und deshalb auch dann in der Regel noch dieselbe neurophysiologische Reaktion darstellt. Dadurch lassen sich einige technische Herausforderungen im Vergleich zur streng simultanen und kontinuierlichen Ableitung umgehen und relativ Artefakt-arme evozierte Potentiale darstellen (Iannetti et al., 2005).

Durch die Pumpleistung des Herzens und den resultierenden Blutfluss im statischen Magnetfeld des MRTs entstehen regelmäßige Pulsartefakte (Iannetti et al., 2005). Diese lassen sich später aus den EEG-Rohdaten entfernen, da das Versuchsprotokoll meist eine gleichzeitige EKG-Ableitung beinhaltet. Weitere Quellen für Artefakte sowohl im EEG, als auch in den fMRT-Daten stellen Bewegungen des Kopfes und Sprechen dar. Diese sind durch eine Instruktion der Probanden weitestgehend zu vermeiden. Nicht vermeidbar sind jedoch Artefakte, die durch Schlucken oder Augenzwinkern entstehen.

Bei der EEG-Ableitung während fMRT können die Magnetfeldschwankungen und HF-Impulse des MRTs Stromflüsse in EEG-Elektroden und -kabeln auslösen. Der Proband der sich innerhalb dieses Stromkreises befindet, kann potenziell durch Stromstöße und Hautschädigungen (Verbrennungen) gefährdet werden. Auch eine Schleifenbildung der Elektrodenkabel kann zu Risiken führen (Laufs et al., 2008). Um eine Gefährdung des Probanden zu vermeiden, sollten Schleifenbildungen und Überkreuzungen der Elektrodenkabel ausgeschlossen werden und Widerstände in die Kabel integriert sein (Roberts et al., 2008).

3.3. Ablauf der Untersuchung

Die experimentelle Untersuchung fand im Institut für Radiologische Diagnostik im Klinikum Großhadern statt. Es waren pro Proband zwei Untersuchungstermine im Abstand von 4-6 Wochen vorgesehen. Am ersten Termin (Dauer ca. 1,5 Stunden) wurden die Probanden über den allgemeinen Untersuchungsablauf aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung.

Es wurden soziodemografische (Alter, Muttersprache, Anzahl der Schul-, Ausbildungs- bzw. Studienjahre, Schulabschluss; Beruf; Anzahl der Berufsjahre; Schulabschluss und Beruf der Eltern) und medizinische Daten (psychiatrische, neurologische und sonstige Erkrankungen; Medikamenteneinnahme; Hörstörung; Auffälligkeiten bei der Geburt und in der Entwicklung; Erkrankungen von erst- und zweitgradig Verwandten; Zigaretten- und Drogenkonsum; Schmerzanamnese) erhoben. Darüber hinaus beantworteten die Probanden folgende Fragebögen:

- **BDI** (Beck-Depressions-Inventar) (Beck et al., 1961; deutschsprachige Version: Hautzinger et al., 1994)
- **Neo-FFI** (NEO Five Factor Personality Inventory) (Costa, McCrae, 1989; deutschsprachige Version: Borkenau, Ostendorf, 1993)
- **STAI X1 und X2** (State-Trait-Angst-Inventar) (Spielberger et al., 1970; deutschsprachige Version: Laux et al., 1981)
- **McGill Pain Questionnaire** (Melzack, 1975),
- **Händigkeitsfragebogen** (deutsche Version des Edinburgh Handedness Inventory: Oldfield, 1971)

Im Anschluss erfolgte das Setzen der EEG-Haube (Dauer etwa 30 min). Daraufhin wurde den Probanden die CHEPS-Elektrode auf die volare Seite des rechten Unterarms aufgelegt. Aufgrund eines möglichen Einflusses des Thermodrucks und einer damit einhergehenden Stimulation von Mechanosensoren wurde versucht, den Druck der Thermode während der Stimulation konstant zu halten. Auch wurde eine möglichst ebene Stimulationsfläche gewählt.

Vor der Aufzeichnung der evozierten Potentiale hatten die Probanden die Gelegenheit sich anhand weniger Probestimuli mit der Schmerzreizung vertraut zu machen. Dadurch sollte ein initialer Erwartungs- und Neuheitseffekt vermieden werden (Granovsky, 2005). Im Anschluss wurden Wärmestimuli mit ansteigender Temperatur appliziert, um zunächst folgende individuelle Schwellentemperaturen zu ermitteln:

- **Wahrnehmungsschwelle:** Intensität ab der ein Reiz bewusst wahrgenommen wird
- **Schmerzschwelle:** Reiz wird als „deutlich unangenehm“ empfunden
- **Toleranzschwelle:** maximale Intensität mit der stimuliert wurde; aus Sicherheitsgründen auf 53°C begrenzt

Die Bestimmung der individuellen Schwellentemperaturen erfolgte außerhalb des fMRTs. Die beengten Verhältnisse und lauten Geräusche innerhalb des Scanners können das Arousal steigern und dadurch die Schwellenwertbestimmung signifikant beeinflussen (Bornhövd et al., 2002).

Im Anschluss begann die Untersuchung im Magnetresonanztomographen. Es wurde ein hochauflösender 3 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomograph (Trio bzw. Verio; Siemens Medial Systems, Erlangen) mit zirkulär polarisierter Kopfspule verwendet. Zunächst wurde eine anatomische Sequenz mit 193 Schichten aufgezeichnet (3D MPRAGE Gradientensequenz in sagittaler Schnittführung; T1-gewichtet) (ca. 10 min). Diese hochauflösenden Bilder der individuellen Hirnanatomie wurden angefertigt, um sie später mit den funktionellen Daten zu überlagern und eine genaue hirnanatomische Lokalisation der BOLD-Reaktionen zu ermöglichen.

Danach wurde die Stimulation mit subjektiv gleichen Reizen gestartet (ca. 30 min). Die Erstellung eines CHEPS-Stimulationsprotokolls ermöglicht die Präsentation unterschiedlicher Temperaturwerte in pseudorandomisierter Reihenfolge. Dabei können sowohl die Dauer der einzelnen Stimuli, als auch die Zeit zwischen ihnen (Interstimulusintervall) festgelegt werden. Während unseres Versuchsprotokolls wurden 39 Stimuli auf Höhe der Wahrnehmungs-, 40 auf Höhe der Schmerz- und 44 auf Höhe der Toleranzschwelle appliziert. Die insgesamt 123 Stimuli wurden auf vier Sequenzen verteilt und in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert. Zwischen

den einzelnen Stimuli kehrte die Kontaktthermode auf die Basistemperatur (32°C) zurück. Während des Versuchsprotokolls erfolgte eine kontinuierliche EEG-Ableitung und Stimulus-getriggerte Aufzeichnung der BOLD-Reaktionen. Der BOLD Effekt wurde mit einer T2*-gewichteten EPI Sequenz in 16 Schichten (à 4,2 mm Schichtdicke, Abstand zwischen zwei benachbarten Schichten 1,26 mm) gemessen [TE = 53 ms; Matrix:128 x 128; interleaved acquisition]. Es wurde alle 4s ein dreidimensionales Bild des Gehirns erzeugt (TR), der zeitliche Abstand zwischen zwei Schichten (Inter slice time) betrug 100ms. Die Schichtführung erfolgte in axialer Orientierung, gekippt entlang der Verbundlinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur.

Die Probanden wurden im Anschluss an die Stimulationssequenzen darum gebeten, auf zwei visuellen Analogskalen zu quantifizieren wie schmerzhaft (sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente) bzw. unangenehm (affektive Schmerzkomponente) ihnen die zuvor applizierten drei Stimulusintensitäten erschienen sind. Sie markierten dazu, ihrer subjektiven Empfindung entsprechend, einen beliebigen Punkt zwischen den Extrempunkten „nicht wahrnehmbar“ und „unerträglich schmerzhaft“ bzw. „nicht wahrnehmbar und „unerträglich unangenehm“. Zwischen den Extrempunkten waren die beiden Skalen jeweils noch mit fünf weiteren Markierungen versehen („gar nicht schmerzhaft bzw. unangenehm“, „leicht schmerzhaft bzw. unangenehm“, „deutlich schmerzhaft bzw. unangenehm“, „stark schmerzhaft bzw. unangenehm“, „extrem schmerzhaft bzw. unangenehm“).

3.4. Auswertung der Daten

3.4.1. Auswertung der psychophysikalischen Daten (VAS)

Die von den Probanden angegebenen Werte wurden für beide visuellen Analogskalen separat ausgemessen und als Abstand zum Nullpunkt angegeben.

3.4.2. Aufnahme und Auswertung des EEGs

Die Ableitung der EEG-Daten erfolgte über 64 Elektroden mit dem MRT-kompatiblen EEG-Verstärkersystem (BrainProducts, München) nach dem internationalen 10-10 System (Silber/Silberchlorid Elektroden; Cz als Referenz; EOG; 3 Elektroden für die Ableitung des Herzschlags; Aufnahmezeitrate 1000Hz; keine Filterung während der Aufnahme). Die Elektroden wurden mit Elektrodengel beschichtet, der Widerstand

zwischen ihnen und der Kopfhaut lag unter $5\text{k}\Omega$. Die EEG-Signale wurden an einen Verstärker gesendet, digitalisiert und dann über Lichtleiter an einen Computer außerhalb des abgeschirmten MRT-Untersuchungsraums übertragen.

Als erster Verarbeitungsschritt der EEG-Rohdaten wurde in BESA© (MEGIS Software; Version 5.1.4) eine Referenz bestimmt. Anschließend wurden einzelne Kanäle, die besonders von Artefakten betroffen waren, interpoliert (max. 5 pro Datensatz). Durch die gleichzeitige EKG-Ableitung war es möglich kardioballistische Artefakte zu detektieren und diese anschließend mit Hilfe der auf dem „surrogate model“ beruhenden automatischen Artefakt-Korrektur zu korrigieren.

Die weitere Datenverarbeitung erfolgte mit Vision Analyzer© (Brain Products; Version 1.05). Die EEG-Daten wurden gefiltert (high cutoff 20 Hz; 48 dB/oct) und das zunächst kontinuierliche EEG wurde segmentiert. Zur Darstellung der evozierten Potentiale wurde ein Zeitintervall von 150 ms vor und 600 ms nach dem jeweiligen Stimulus gewählt. Im Anschluss wurden eine Baseline Korrektur (-150 bis 0 ms) und eine Artefaktkorrektur durchgeführt, wobei Segmente mit einer Aktivität von mehr als $\pm 90\mu\text{V}$ ausgeschlossen wurden. Die übriggebliebenen Segmente wurden dann entsprechend der experimentellen Bedingung (Wahrnehmungs-, Schmerz-, Toleranzschwelle) gemittelt. Nur Potentiale, welche auf mindestens 28 Mittelungen beruhten, wurden in der endgültigen Auswertung berücksichtigt. Die EEG-Daten von 8 Probanden, erhoben zum ersten Messzeitpunkt und von 3 Probanden, erhoben zum zweiten Messzeitpunkt, konnten zur Berechnung des Mittelwerts verwendet werden. Insgesamt mussten 6 EEG-Datensätze ausgeschlossen werden. Fünf davon konnten die für die Mittelung notwendige Anzahl an Ereignissen nach der Artefaktkorrektur nicht erfüllen. Bei einem Datensatz war die Aufnahme fehlerhaft.

Im Anschluss wurde mit Hilfe der Vision Analyzer Software© eine Amplituden-Analyse durchgeführt. Späte positive Amplituden sind in individuellen Datensätzen schwer zu identifizieren, da sich diese Komponenten oft überlappen und folglich als eine lange positive Aktivität abgebildet werden. Deshalb bietet es sich an, die maximale positive Aktivität in zwei Zeitfenstern zu identifizieren (Warbrick et al., 2006). Die P300 wurde als positivster Wert im Intervall zwischen 200 und 400ms nach Präsentation des Stimulus definiert. Außerdem wurde die P450 als positivster Wert zwischen 400 und 600ms ermittelt. Anschließend konnten die Peak-

Informationen (Latenz, Amplitude) in parametrisierter Form exportiert und anschließend in das Programm **SPSS 17.0 for Windows** eingelesen werden (s. 3.5.1. Statistische Analyse der EEG-Daten).

3.4.3. Auswertung fMRT

In der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgte die Nachbearbeitung der dreidimensionalen Datensätze mit der Brainvoyager Version 1,7© (Rainer Goebel, Maastricht, Niederlande). Zunächst wurden die funktionellen Daten bearbeitet. Die ersten drei Bilder jeder Sequenz wurden aufgrund des T1-Sättigungs-Effekts aus der Analyse ausgeschlossen, sodass in der 1. Sequenz 98 Bilder, in der 2. Sequenz 94 Bilder, in der 3. Sequenz 98 Bilder und in der 4. Sequenz 100 Bilder übrig blieben. Diese konnten in die Analyse eingehen. Die Anzahl der Bilder variierte innerhalb der einzelnen Sequenzen aufgrund der unterschiedlichen Anzahl applizierter Stimuli und der variablen Dauer der Interstimulusintervalle. Die 3D-Bewegungskorrektur erfolgte durch trilineare Interpolation mit einem reduzierten Datensatz. Die Aufnahmezeiten der verschiedenen Schichten wurden mit Hilfe der sinc Interpolation korrigiert. Eine zeitliche Glättung erfolgte und der lineare Trend wurde aus den Daten entfernt. Anschließend wurden die anatomischen Daten in das Programm eingelesen und durch manuelle Markierung von Referenzpunkten und Ausrichtung entlang definierter Achsen dem Talairachkoordinatensystem (Talairach 1988) angepasst. Es folgte eine manuelle Überlagerung der funktionellen und der talairachisierten anatomischen Daten und anschließend eine räumliche Glättung (Gaussian filter FWHM 8). Im Anschluss konnte die statistische Analyse der Daten stattfinden.

3.5. Statistische Analyse der Daten

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm **SPSS 17.0 for Windows** durchgeführt.

3.5.1. EEG-Daten

Für die Probanden, die am ersten Messtermin teilgenommen hatten, wurde eine **ANOVA** mit Messwiederholungen (repeated measures) zur Bestimmung des Einflusses der Stimulusintensität (leicht, mittel, stark) auf die Höhe der Amplitude (Baseline-to-Peak-Amplitude P300, P450) an verschiedenen Elektrodenpositionen (FCz, Cz und Pz), durchgeführt. Das Signifikanz-Niveau wurde auf $p < 0,05$

festgelegt. Da der Mauchly-Test auf Sphärizität (Abhängigkeit zwischen Ergebnissen einer Variablen verschiedener Teilerperimente) keine signifikanten Ergebnisse erbrachte, wurde Sphärizität angenommen. Im Anschluss wurden Post Hoc Tests berechnet.

Zur Berechnung der Korrelation zwischen den visuellen Analogskalen und den Amplituden wurde der **Spearman-Korrelationstest** verwendet. Von 6 Probanden, die am ersten Messtermin untersucht wurden, waren sowohl vollständige visuelle Analogskalen, als auch verwertbare EEG-Daten vorhanden, sodass diese in der Korrelationsberechnung berücksichtigt werden konnten.

Lediglich von einem der drei Probanden, die zum zweiten Messzeitpunkt erneut untersucht werden konnten, waren nach der Bearbeitung auswertbare EEG-Kurven vom 1. und 2. Messzeitpunkt vorhanden. Deshalb konnte kein statistischer Vergleich der Ergebnisse der beiden Messzeitpunkte durchgeführt werden.

Auf eine statistische Auswertung der Latenzen wurde verzichtet, da die Stimuli alle mit der maximalen Temperaturanstiegsgeschwindigkeit des CHEPS (70°C/s) appliziert wurden. Bei gleicher Temperaturanstiegsgeschwindigkeit dauert es länger eine höhere Zieltemperatur zu erreichen (prozedurbasierte Beziehung). Wenn, wie in der vorliegenden Studie, jeweils eine Grand Average innerhalb einer Stimulusintensität gebildet wird, ist die statistische Auswertung der Latenzen daher nicht relevant (Granovsky et al., 2008).

3.5.2. fMRT-Daten

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe eines General Linear Models (GLMs). Die entsprechend dem Versuchsparadigma erwarteten Signalveränderungen wurden unter Berücksichtigung der hämodynamischen Reaktion bestimmt und mit der tatsächlichen neuronalen BOLD-Reaktion korreliert. Im Modell wurden 3 Versuchsbedingungen (unabhängige Variablen) unterschieden: die Präsentation eines „leichten Stimulus“ (Wahrnehmungsschwelle), eines „mittleren Stimulus“ (Schmerzschwelle) und eines „starken Stimulus“ (Toleranzschwelle).

Im Anschluss erfolgte eine **Region of Interest (ROI) - Analyse**. Diese bietet die Möglichkeit hämodynamische Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen zu quantifizieren. Dazu werden sie anhand ihrer Lokalisation, ihres räumlichen

Ausmaßes (Voxel) und ihrer durchschnittlichen und maximalen Aktivierungsintensität beschrieben. Die Größe der ROIs wurde anhand funktioneller Kriterien bestimmt:

1. Grundlage für die Definition der ROIs waren signifikante Mehraktivierungen nach Präsentation der Stimuli (leicht, mittel, stark) im Vergleich zum Ruhezustand (Signifikanzniveau: $p < 0,0001$).
2. Um schmerzspezifische ROIs zu identifizieren erfolgte eine gemeinsame Darstellung der BOLD-Reaktionen die durch schmerzhafte Stimulation (mittlerer und starker Stimulus) ausgelöst wurden. Gleichzeitig wurden die BOLD-Reaktionen die durch die Wahrnehmung von Wärme (leichter Stimulus) entstanden heraus gerechnet (Signifikanzniveau: $p < 0,005$).

Zur Quantifizierung der ROIs erfolgte eine Auszählung der Voxel. Es wurden lediglich ROIs berücksichtigt, die aus mehr als 30 Voxeln bestanden.

Vergleich der beiden Messzeitpunkte: Um mögliche Unterschiede der BOLD-Reaktionen zwischen den beiden Messzeitpunkten festzustellen, erfolgte eine Subtraktion der Ergebnisse die während des zweiten Termins erhoben wurden von denen, die während des ersten Messtermins am selben Probanden erhoben wurden. Es wurde eine Random effects-Analyse durchgeführt, das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,005$ festgelegt und es wurden Aktivierungen mit einer Größe ab 30 Voxel berücksichtigt.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Schwellenwertbestimmung und VAS

Die Applikation von Hitzestimuli mit CHEPS löste gut wahrnehmbare Wärme- bzw. Schmerzempfindungen aus, anhand derer zu Beginn der Untersuchung die individuelle Wahrnehmungs-, Schmerz- und Toleranzschwelle bestimmt werden konnten (s. Tab. 1).

	Wahrnehmungsschwelle (leichter Stimulus)	Schmerzschwelle (mittlerer Stimulus)	Toleranzschwelle (starker Stimulus)
Bestimmung der Schwellenwerte	42,00°C (SD=1,58) „nicht schmerzhaft“	48,89°C (SD=0,33) „deutlich unangenehm“	52,67°C (SD=0,71) „stark schmerzhaft“

Tabelle 1 SD: Standardabweichung

Nach wiederholter Applikation der Stimuli auf Höhe der drei Schwellenwerte wurden deren „Schmerzhaftigkeit“ und „Unangenehmheit“ von den Probanden durchschnittlich wie folgt quantifiziert:

	Wahrnehmungsschwelle (leichter Stimulus)	Schmerzschwelle (mittlerer Stimulus)	Toleranzschwelle (starker Stimulus)
VAS Schmerzhaftigkeit	1,22 (SD=0,90) zwischen „nicht wahrnehmbar“ und „gar nicht schmerzhaft“	2,76 (SD=0,87) zwischen „gar nicht schmerzhaft“ und „leicht schmerzhaft“	4,69 (SD=1,52) zwischen „leicht schmerzhaft“ und „deutlich schmerzhaft“
VAS Unangenehmheit	1,14 (SD=0,79) zwischen „nicht wahrnehmbar“ und „gar nicht unangenehm“	2,44 (SD=0,80) zwischen „gar nicht unangenehm“ und „leicht unangenehm“	4,53 (SD=1,42) zwischen „leicht unangenehm“ und „deutlich unangenehm“

Tabelle 2 VAS: Visuelle Analogskala, SD: Standardabweichung

Verhältnis der beiden Schmerzkomponenten: Das Verhältnis der affektiven zur sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente („Unangenehmheit“ / „Schmerzhaftigkeit“) ergab für die beiden als schmerzhaft wahrgenommenen Stimuli folgende Verhältnisse:

mittlerer Stimulus: = 2,44 / 2,76 (= 0,885)

starker Stimulus: = 4,53 / 4,68 (= 0,967)

4.2. Ergebnisse evozierte Potentiale

4.2.1. Amplitude der P300

Einfluss der Stimulusintensität auf die Amplitude: Die durchschnittliche Amplitudenhöhe über den drei Elektrodenpositionen stieg mit zunehmender Stimulusintensität.

In der ANOVA war der Haupteffekt der Stimulusintensität auf die Amplitudenhöhe der P300 signifikant ($F [2;14] = 5,424; p = 0,018$).

Stimulus	Mittelwert [μV]	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
			Untergrenze	Obergrenze
leicht	5,111	1,086	2,542	7,680
mittel	6,188	,624	4,712	7,664
stark	7,800	1,275	4,785	10,815

Tabelle 3 Einfluss der Stimulusintensität auf die Amplitude der P300

Die post-hoc Tests zeigten, dass die Amplitude der P300 nach Applikation des starken Stimulus signifikant höher war, als nach Applikation des leichten Stimulus ($p = 0,003$). Die Unterschiede zwischen dem leichten und mittleren bzw. dem mittleren und starken Stimulus waren nicht signifikant.

Einfluss der Elektrodenposition auf die Amplitude: In der ANOVA war der Haupteffekt der Elektrodenposition nicht signifikant ($F[2;14] = 2,908; p = 0,088$).

Interaktion zwischen Ausprägung des Stimulus und der Elektrodenposition (Elektrode * Bedingung): Der Haupteffekt für die Interaktion zwischen der Elektrodenposition und der Intensität des Stimulus erwies sich als nicht signifikant ($F [4;28] = 1,539; p = 0,218$).

Stimulus	Elektroden- position	Mittelwert [μ V]	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
leicht	FCz	6,679	2,359	1,101	12,256
	Cz	5,967	,921	3,788	8,146
	Pz	2,687	,771	,864	4,510
mittel	FCz	7,230	1,098	4,634	9,826
	Cz	5,880	,415	4,899	6,861
	Pz	5,454	,907	3,309	7,600
stark	FCz	8,297	1,750	4,160	12,434
	Cz	8,746	1,269	5,746	11,746
	Pz	6,357	1,201	3,518	9,197

Tabelle 4 Interaktion zwischen Ausprägung des Stimulus und der Elektrodenposition

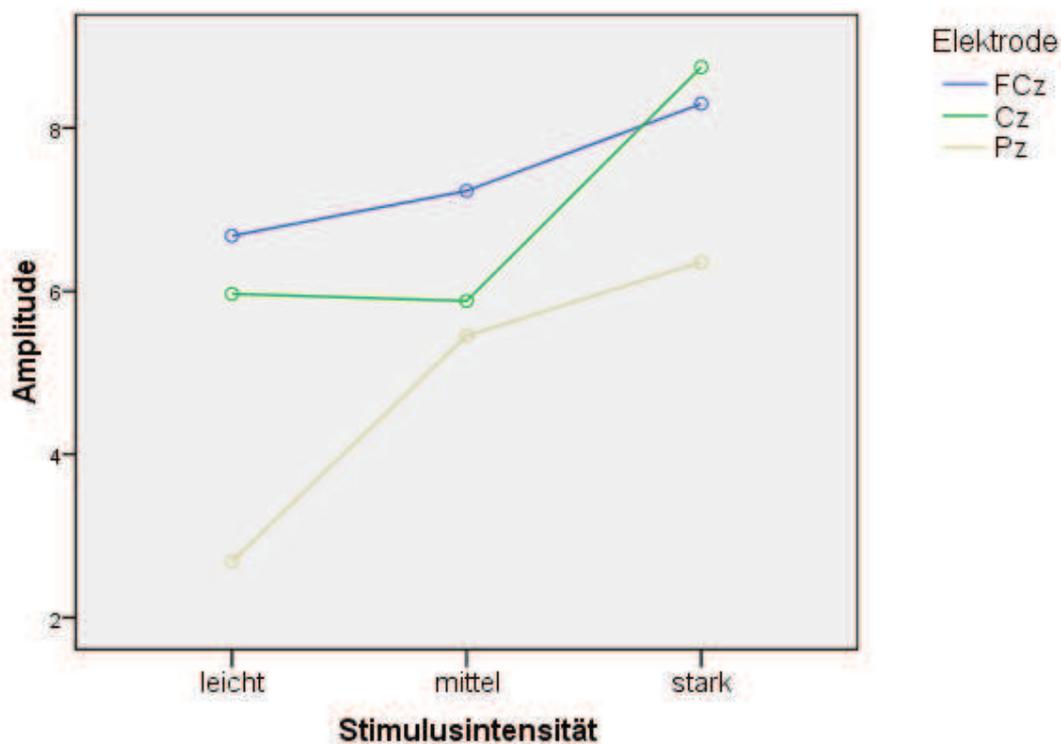


Abbildung 4 Einfluss der Stimulusintensität auf die Amplitudenhöhe der P300 an den Elektrodenpositionen FCz, Cz, Pz

4.2.2. Amplitude der P450

Einfluss der Stimulusintensität auf die Amplitude: Die durchschnittliche Amplitudenhöhe über den drei Elektrodenpositionen stieg mit zunehmender Stimulusintensität.

In der ANOVA war der Haupteffekt der Stimulusintensität auf die Amplitudenhöhe der P450 signifikant ($F [2;14] = 5,654; p = 0,016$).

Stimulus	Mittelwert [μV]	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
			Untergrenze	Obergrenze
leicht	5,380	,964	3,101	7,659
mittel	6,445	1,009	4,059	8,832
stark	7,925	1,141	5,227	10,622

Tabelle 5 Einfluss der Stimulusintensität auf die Amplitude der P450

Die post-hoc Tests zeigten, dass sich die Amplituden zwischen dem leichten und starken ($p = 0,035$) bzw. dem mittleren und starken Stimulus ($p = 0,042$) signifikant unterschieden. Zwischen dem leichten und mittleren Stimulus bestand kein signifikanter Unterschied.

Einfluss der Elektrodenposition auf die Amplitude: In der ANOVA war der Haupteffekt der Elektrodenposition nicht signifikant ($F[2;14] = 2,085; p = 0,161$).

Interaktion zwischen Ausprägung des Stimulus und der Elektrodenposition (Elektrode * Bedingung): Der Haupteffekt für die Interaktion zwischen der Elektrodenposition und der Intensität des Stimulus erwies sich als signifikant ($F [4;28] = 3,538; p = 0,019$).

Stimulus	Elektroden- position	Mittelwert [μ V]	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
leicht	FCz	7,407	1,752	3,266	11,549
	Cz	6,025	,876	3,953	8,097
	Pz	2,708	,923	,527	4,890
mittel	FCz	6,445	1,759	2,285	10,605
	Cz	6,171	,697	4,522	7,820
	Pz	6,720	1,233	3,804	9,636
stark	FCz	9,075	1,465	5,610	12,539
	Cz	7,556	,954	5,301	9,811
	Pz	7,144	1,467	3,676	10,613

Tabelle 6 Interaktion zwischen Ausprägung des Stimulus und der Elektrodenposition

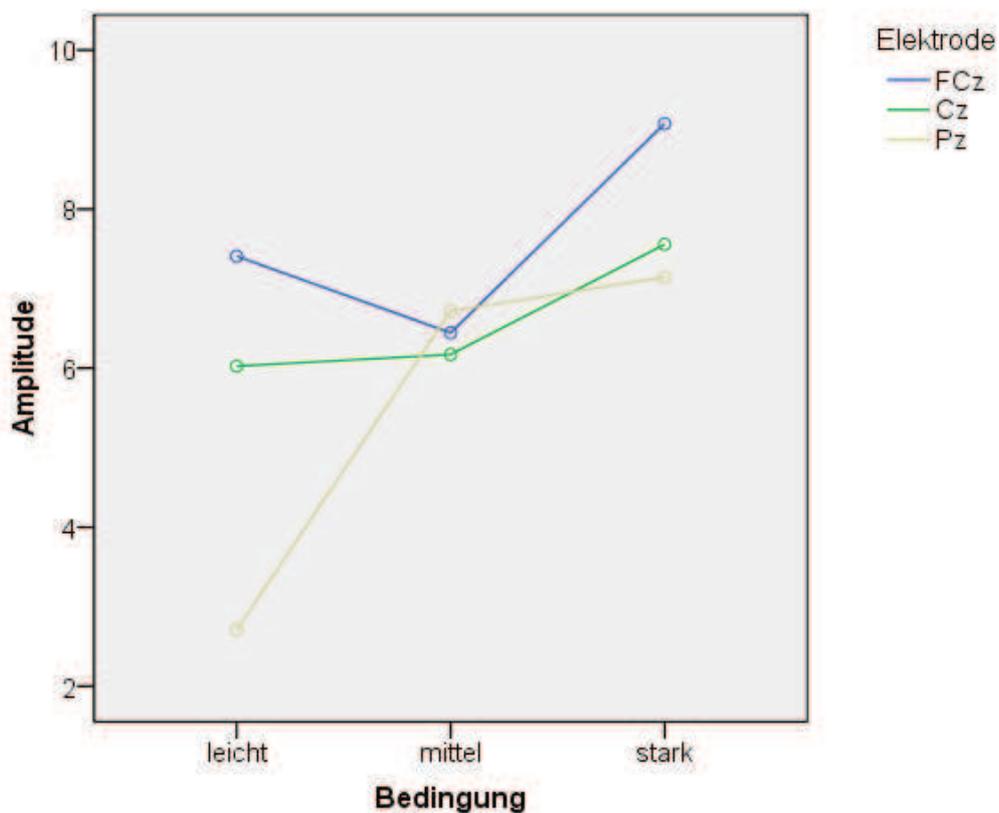


Abbildung 5 Einfluss der Stimulusintensität auf die Amplitudenhöhe der P450 an den Elektrodenpositionen FCz, Cz, Pz

4.2.3. Korrelation der Amplituden mit den visuellen Analogskalen

Es bestand keine Korrelation zwischen der Amplitude der P300 und den Ergebnissen der subjektiven Algesimetrie.

		Schmerzhaftigkeit		Unangenehmheit	
Stimulus	Elektrodenposition	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
leicht	FCz	,261	,618	,174	,742
	Cz	,000	1,000	,261	,618
	Pz	-,203	,700	-,116	,827
mittel	FCz	,600	,208	,600	,208
	Cz	,029	,957	,029	,957
	Pz	,029	,957	,029	,957
stark	FCz	-,086	,872	,143	,787
	Cz	,371	,468	,600	,208
	Pz	,257	,623	,371	,468

Tabelle 7 Korrelation zwischen der Amplitude der P300 und den visuellen Analogskalen

Es bestand keine Korrelation zwischen der Amplitude der P450 und den Ergebnissen der subjektiven Algesimetrie.

		Schmerzhaftigkeit		Unangenehmheit	
Stimulus	Elektrodenposition	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
leicht	FCz	,261	,618	,522	,288
	Cz	-,058	,913	,203	,700
	Pz	,203	,700	,464	,354
mittel	FCz	,486	,329	,486	,329
	Cz	,486	,329	,486	,329
	Pz	-,371	,468	-,371	,468
stark	FCz	-,314	,544	,200	,704
	Cz	-,371	,468	-,029	,957
	Pz	-,371	,468	-,086	,872

Tabelle 8 Korrelation zwischen der Amplitude der P450 und den visuellen Analogskalen

4.2.4. Vergleich der beiden Messzeitpunkte

Wie bereits im Methodenteil erläutert, konnten aufgrund einer zu kleinen Anzahl auswertbarer Daten die EEG-Daten nicht hinsichtlich der Messzeitpunkte verglichen werden.

4.3. Ergebnisse fMRT

4.3.1. Vergleich der Stimulusintensitäten mit der Basistemperatur

Bei steigender Stimulusintensität veränderte sich das Aktivierungsmuster schmerzrelevanter zerebraler Strukturen. Während innerhalb der Inselregion und des ACC BOLD-Reaktionen auf alle drei Stimulusintensitäten ausgelöst wurden (s. Abb. 6 und 7 bzw. Tab. 9-11), zeigten einige Strukturen erst bei Stimulation im schmerzhaften Bereich Aktivierungen (Thalamus, SII, PFC, PCC, PPC, SMA) (s. Abb. 6 bzw. Tab. 9-11).

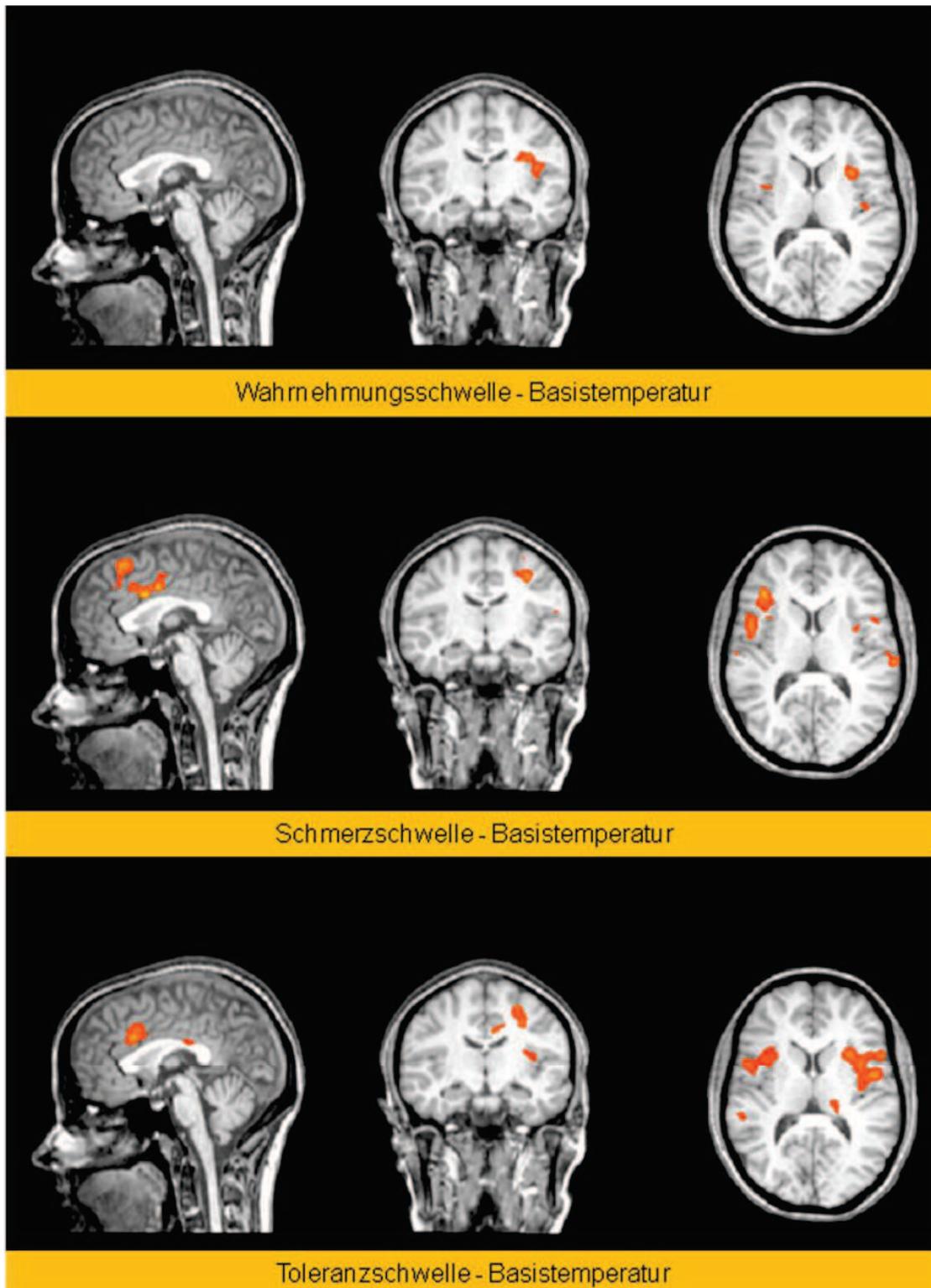


Abbildung 6 Sagital-, Frontal- und Transversalschnitte zur Darstellung des Vergleichs der verschiedenen Stimulusintensitäten mit der Basistemperatur ($x=0$, $y=-13$, $z=11$); $p < 0,0001$; Aktivierungen <30 Voxel wurden ausgeschlossen.

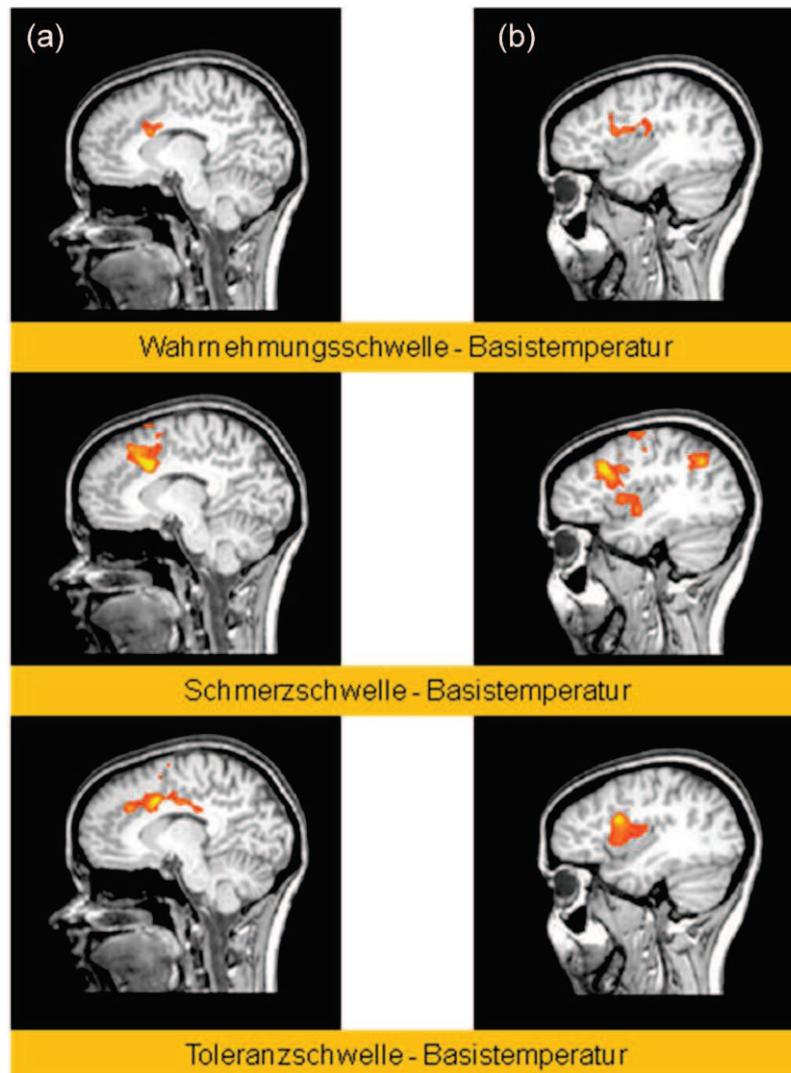


Abbildung 7 Sagittalschnitte a) Aktivierung des linken Gyrus cinguli ($x=-9$, $y=11$, $z=23$); b) Aktivierung der linken Inselregion ($x=-37$, $y=-12$, $z=13$); jeweils $p < 0,0001$; Aktivierungen <30 Voxel wurden jeweils ausgeschlossen.

Wahrnehmungsschwelle im Vergleich zur Basistemperatur:

<i>Hirnregion</i>	<i>BA</i>		<i>Koordinate</i>			<i>Voxel</i>	\emptyset	<i>max.</i>
			<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>			
Frontallappen								
sub-gyral und		R	39	4	18	1752	6,658	9,683
sub-gyral und		L	-29	10	19	3864	7,470	12,365
anteriore Insula								
Insula	13	L	-36	-11	19	1324	6,487	7,910
ACC	24	L	-14	17	27	2226	6,715	9,404

Tabelle 9 xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; \emptyset : durchschnittlicher t-Wert; max.: maximaler t-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel

Schmerzschwelle im Vergleich zur Basistemperatur:

Hirnregion	BA		Koordinate			Voxel	Ø	max.
			x	y	z			
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior und medius (SMA)	6	L	-15	8	60	1245	6,570	8,611
Gyrus frontalis superior und ACC	32	R	11	16	35	2119	7,128	11,920
Gyrus frontalis superior (PFC) und ACC	32, 8,9	L	-6	18	38	5233	7,423	13,755
Gyrus frontalis medius und superior (PFC)	8	R, L	2	23	46	4946	6,921	10,616
Gyrus frontalis medius und superior (PFC)	9	R	38	34	28	1008	7,245	15,943
Gyrus frontalis medius (PFC)	8, 9	R	41	10	40	9648	7,345	15,943
Gyrus frontalis medius (SMA)	6	R	26	3	57	3620	6,926	9,772
Gyrus frontalis medius (DLPFC)	9, 46	L	-42	14	26	8848	7,197	14,072
Gyrus präcentralis (SMA)	6	L	-32	-9	51	1401	6,567	9,297
Gyrus präcentralis und Insula		R	47	8	11	3504	6,514	8,490
Insula	13	L	-39	4	4	3100	6,673	9,106
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior, Gyrus postcentralis	40	R	57	-25	22	2238	6,397	7,597
Gyrus postcentralis	40	L	-61	-21	16	1499	6,708	8,387
Lobulus parietalis inferior, Gyrus angularis	39	R	37	-59	38	4301	7,297	11,651
Gyrus angularis	39	L	-34	-61	35	4762	7,025	11,545

Tabelle 10 xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; Ø: durchschnittlicher t-Wert; max.: maximaler t-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel

Toleranzschwelle im Vergleich zur Basistemperatur:

<i>Hirnregion</i>	<i>BA</i>		<i>Koordinate</i>			<i>Voxel</i>	\emptyset	<i>max.</i>
			<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>			
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius	6	L	-15	4	58	890	6,901	11,253
Gyrus frontalis medius	6	L	-27	-11	44	1521	6,590	8,711
Gyrus frontalis inferior (PFC)	44, 45	R	52	12	21	2114	6,791	8,925
sub-gyral und Insula	13	L	-38	6	13	11510	6,880	13,010
Insula	13	R	39	12	11	3026	6,401	7,599
ACC	32, 24	R	18	17	34	9702	6,879	10,315
ACC	32, 24	L	-7	17	33	5098	7,069	14,891
Temporal- und Parietallappen								
Gyrus temporalis superior und Lobulus parietalis inferior	40	L	-57	-42	21	875	6,608	8,587
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior	40	R	58	-32	22	1959	6,610	8,512
Gyrus supramarginalis	40	R	39	-44	33	1536	6,332	7,871
Thalamus								
Pulvinar		L	-20	-31	5	1232	6,800	9,300
PCC								
	23	L	-8	-15	34	1348	6,510	8,445

Tabelle 11 xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; \emptyset : durchschnittlicher t-Wert; max.: maximaler t-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel

4.3.2. Schmerzspezifische Aktivierungen

Einige schmerzrelevante zerebrale Strukturen zeigten schmerzspezifische Aktivierungen (Inselregion, ACC, PFC, PPC, Okkzipitallappen, PCC, Ncl. Lentiformis, Hirnstamm).

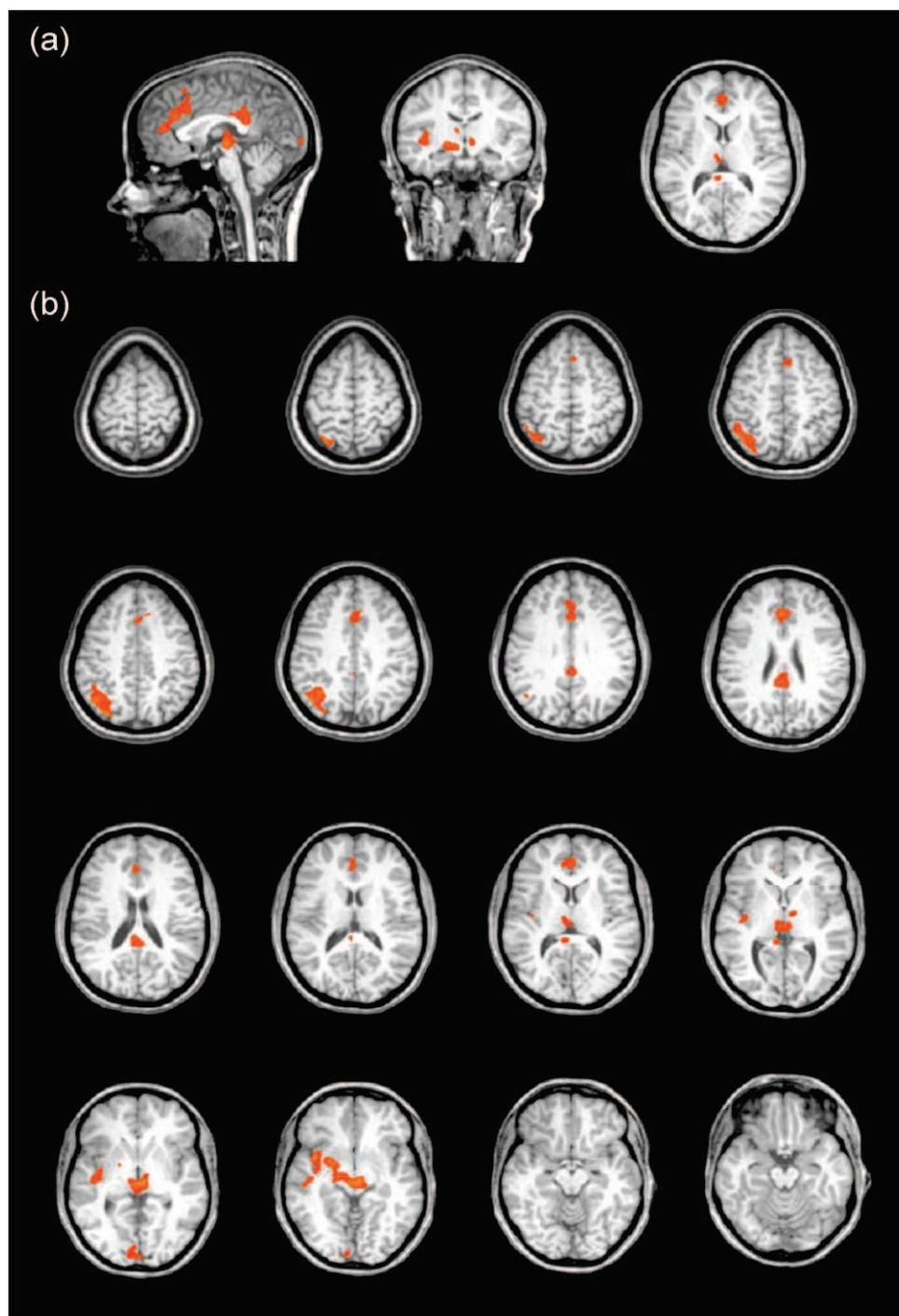


Abbildung 8 a) Sagital-, Frontal- und Transversalschnitt ($x=0$, $y=-13$, $z=11$) b) Transversalschnitte ($x=0$, $y=-13$, $z= 60$ bis -15 in 5er Schritten); jeweils $p<0,005$; Aktivierungen <30 Voxel wurden jeweils ausgeschlossen.

Schmerzspezifische Aktivierungen:

Hirnregion	BA		Koordinate			Voxel	Ø	max.
			x	y	z			
Frontallappen								
PFC und ACC	32	R, L	1	29	28	3808	3,958	6,265
Insula	13	R	40	-7	-2	2092	3,965	6,993
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior	7, 39	R	37	-60	42	5896	4,333	6,686
Okkzipitallappen								
Gyrus lingualis	17	R	5	-90	0	888	3,810	4,733
PCC								
	23	R, L	2	-37	23	2487	3,997	5,691
Nucleus lentiformis								
Lateraler Globus pallidus		R	21	-3	-5	1344	4,343	7,553
Hirnstamm								
		R, L	0	-19	0	4077	4,357	8,877

Tabelle 12 xyz: Talairach-Koordinaten; R: rechts; L: links; BA: Brodmann Areal; Ø: durchschnittlicher t-Wert; max.: maximaler t-Wert; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel

4.3.3. Vergleich der beiden Messzeitpunkte

Es bestanden weder nach nicht-schmerzhafter (leicht) noch nach schmerzhafter Stimulation (mittel, stark) signifikanten Unterschiede hinsichtlich der BOLD-Reaktionen zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt.

5. Diskussion

5.1. Psychophysikalische Daten

5.1.1. Die Schwellentemperaturen

Die durchschnittliche **Wahrnehmungsschwelle** wurde in der vorliegenden Studie als „nicht schmerzhaft“ Wärmeempfindung bei 42,00°C (SD = 1,58) definiert. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien in denen ebenfalls mit Hilfe von CHEPS nicht-noxische Temperaturstimuli appliziert wurden. Le Pera und Kollegen (2002) konnten bei gesunden Probanden bereits bei 41°C eine als „leichte“, „nicht schmerzhaft Wärme“ wahrgenommene Empfindung auslösen. Gesunde Probanden einer anderen CHEPS-Studie nahmen auch 43°C noch als „nicht schmerzhaft Wärme“ wahr (Granovsky et al., 2005).

Die individuelle **Schmerzschwelle** entsprach einer „deutlich unangenehm“ Temperaturempfindung der Probanden. Im Durchschnitt wurde diese in unserer Studie bei 48,89°C (SD = 0,33) erreicht. Greffrath et al. (2007) legten in ihrer Untersuchung an gesunden Probanden bereits bei $40,3 \pm 0,7^\circ\text{C}$ (CHEPS) die Schmerzschwelle fest und argumentierten, dass diese etwa mit der Erregungsschwelle von C-Fasern ($40,7 \pm 0,4^\circ\text{C}$) übereinstimme. Die von uns bestimmte Schmerzschwelle ist im Vergleich deutlich höher und entspricht eher der Erregungsschwelle schnell leitender A δ -Fasern ($46,0 \pm 2,9^\circ\text{C}$) (Greffrath et al., 2007).

Die durch CHEPS induzierte Erwärmung dringt kontinuierlich von der Hautoberfläche her ein und wird dabei aufgrund der schlechten Wärmeleitfähigkeit der Haut leicht abgekühlt (Iannetti et al., 2006 Greffrath et al., 2007). Möglicherweise wurden unsere Ergebnisse der Schmerzschwellenbestimmung dadurch beeinflusst, dass die erreichte Spitzentemperatur in der Haut geringer ausgefallen ist, als die im CHEPS-Stimulationsprotokoll festgelegte Zieltemperatur (Greffrath et al., 2007). Eventuell ist daher die von uns als Schmerzschwelle festgelegte Temperatur, deren Höhe der Programmierung im CHEPS-Stimulationsprotokoll entsprach, höher gewesen als die Temperatur, die tatsächlich in die Haut eingedrungen ist und zur Erregung peripherer Nozizeptoren geführt hat.

Die **Toleranzschwelle** wurde von uns als die Temperatur bestimmt, auf deren Höhe ein Stimulus als „stark schmerzhaft“ beschrieben wurde. Durchschnittlich lag sie bei 52,67°C (SD = 0,71). Sie wurde jedoch von vornherein nach oben begrenzt (max. 53°C) um die Sicherheit der Probanden nicht zu gefährden. Deshalb entsprach sie streng genommen wohl nicht der maximal tolerierbaren Temperatur aller Probanden. Auch im Rahmen anderer Studien wurde die maximale Stimulustemperatur ähnlich gewählt z.B. bei 52°C, entsprechend einer „starken nadelstichartigen Schmerzempfindung“ (Granovsky et al., 2005). Hingegen nahmen gesunde Probanden in der Untersuchung von Le Pera und Kollegen (2002) eine mit CHEPS applizierte Temperatur von 54,5°C lediglich als „moderat schmerzhaft“ wahr.

Da die von uns verwendeten Stimuli von kurzer Dauer waren und ihre Intensität so gewählt wurde, dass mit keiner Gewebsschädigung zu rechnen war, ist es vermutlich nicht zu einer Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren gekommen (Greffrath et al., 2007).

5.1.2. Visuelle Analogskalen

Visuelle Analogskalen gelten als valides und reliables Verfahren der subjektiven Algesimetrie (Williamson, 2005). In den einzelnen Studien werden jedoch häufig individuell erstellte Skalen anstelle von standardisierten Skalen verwendet, wodurch der Vergleich von Ergebnissen deutlich erschwert ist.

Die sensorisch-diskriminative VAS: Die Ergebnisse der visuellen Analogskala zur Beurteilung der „Schmerzhaftigkeit“ lassen sich gut mit denen aus anderen Studien vergleichen, in denen ebenfalls eine Quantifizierung der Stimuli anhand vergleichbarer zehnstufiger sensorisch-diskriminativer visueller Analogskalen erfolgte. Im Folgenden erfolgt eine Einordnung der Ergebnisse unserer Studie (unterstrichen) in die Ergebnisse aus anderen CHEPS-Studien an gesunden Probanden:

- **41°C:** VAS 0,9 („leichte Wärme“, „nicht-schmerzhaft“) (Le Pera et al., 2002); VAS 0,8 („warm“) (Chen et al., 2001)
- **42,00°C:** VAS 1,22 (zwischen „nicht wahrnehmbar“ und „gar nicht schmerzhaft“) (durchschnittliche Wahrnehmungsschwelle)

- **45°C**: VAS 2,9 („moderate Wärme“, „nicht-schmerzhaft“) (Le Pera et al., 2002)
- **48,89°C**: VAS 2,76 (zwischen „gar nicht schmerzhaft“ und „leicht schmerzhaft“) (durchschnittliche Schmerzschwelle)
- **49,5°C**: VAS 2,7 („leicht schmerzhaft“) (Chen et al., 2001)
- **51°C**: VAS 3,86 (Seifert et al., 2008) bzw. VAS 5,97 (Roberts et al., 2008)
- **52,67°C**: VAS 4,69 (zwischen „leicht schmerzhaft“ und „deutlich schmerzhaft“) (durchschnittliche Toleranzschwelle)
- **54,5°C**: VAS 5,8 („moderate Schmerzen“) (Le Pera et al., 2002); VAS 5,9 („moderat schmerzhaft“) (Chen et al., 2001).

Die Vergleichbarkeit ist dadurch eingeschränkt, dass in den einzelnen Studien nicht die identischen Temperaturen anhand visueller Analogskalen bewertet wurden und die Skalenmarkierungen nicht identisch waren. Im Allgemeinen ist jedoch erkennbar, dass mit ansteigender Stimulustemperatur auch die subjektive Schmerzwahrnehmung anstieg.

Aus der Reihe fällt, dass die von uns bestimmte Schmerzschwelle (48,89°C) mit 2,761 auf der VAS als weniger schmerzhaft eingestuft wurde als der 45°C-Stimulus in der Studie von Le Pera und Kollegen (2002) (2,9 auf der VAS). Wenn man jedoch die Skalenmarkierungen der beiden visuellen Analogskalen vergleicht, so fällt auf, dass sich der 45°C-Stimulus bei Le Pera et al. zwischen „moderate Wärme“ und „nicht-schmerzhaft“ befand während unsere Probanden 48,89°C zwischen den Markierungen „gar nicht schmerzhaft“ und „leicht schmerzhaft“ einstufen. Dadurch ist ein Vergleich der Zahlenwerte der beiden visuellen Analogskalen nicht möglich. Zudem ist bei der Interpretation zu beachten, dass die Probanden der Vergleichsstudie aufgefordert wurden ihren Unterarm nach jedem Stimulus zu bewegen, wodurch sich im Vergleich zu unserer Studie die Ermüdung peripherer nozizeptiver Primärafferenzen reduzieren ließ (Greffrath et al., 2007). Dies könnte sich in Form einer höheren subjektiven Schmerzwahrnehmung widerspiegeln haben.

Außerdem fällt in der vergleichenden Darstellung der Temperaturen und Ergebnisse der visuellen Analogskalen auf, dass die Probanden in der Studie von Roberts et al. (2008) die Stimulustemperatur von 51°C im Vergleich zu den anderen aufgeführten Ergebnissen relativ hoch eingestuft haben (VAS 5,97). Im Unterschied zu Seifert et al. (2008) und Le Pera et al. (2002) führten Roberts und Kollegen, wie auch wir in der vorliegenden Studie, eine simultane fMRT-Messung durch. Einen möglichen Einfluss der Simultanmessung auf die Schmerzratings konnten Roberts et al. (2008) jedoch durch die Untersuchung einer Vergleichsbedingung (Schmerzstimulation und Schmerzquantifizierung auf VAS außerhalb des fMRTs) ausschließen. Es wurden keine signifikanten Differenzen der Schmerzratings durch die gleichzeitige fMRT-Untersuchung verursacht. Roberts und Kollegen (2008) stimulierten außerdem nur mit einer Intensitätsstufe. Eventuell hat der Mangel an Vergleichstemperaturen zu der relativ hohen Einstufung geführt.

Zu beachten ist ferner, dass die Evaluation von Stimuli auf Höhe von Schwellenwerten generell schwieriger ist, als die Bewertung von Temperaturen die ober- oder unterhalb der Schwellenwerte liegen (Coghill et al., 1999). Da die von uns definierte Toleranzschwelle streng genommen keiner Schwellentemperatur entsprach, sollte ihre Evaluation demnach am genauesten gelungen sein.

Die affektive VAS: Unsere Daten zur Quantifizierung der affektiven Schmerzkomponente zeigen, dass bei ansteigender Stimulustemperatur und Schmerzhaftigkeit auch die subjektiv empfundene „Unangenehmheit“ zunimmt. Es liegen nach derzeitigem Kenntnisstand keine vergleichbaren Werte einer affektiven VAS während CHEPS-Stimulation vor.

Verhältnis der beiden Schmerzkomponenten: In der vorliegenden Studie ergab das Verhältnis der affektiven zur sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente, quantifiziert anhand der beiden visuellen Analogskalen der beiden als schmerzhaft wahrgenommenen Stimuli (mittel und stark), folgendes Verhältnis: „Unangenehmheit“ / „Schmerzhaftigkeit“ < 1. Price und Kollegen (2000) beschrieben, dass bei kurzem, experimentell ausgelösten Oberflächenschmerz (bis zu 5s andauernder Hitze- oder elektrischer Stimulus) dieses Verhältnis systematisch kleiner als 1,0 ausfällt. Sie erklärten dies dadurch, dass aufgrund der kurzen Dauer der Stimuli und der wenig bedrohlichen Situation unter experimentellen Rahmenbedingungen die sensorisch-

diskriminative Komponente im Vordergrund steht. Im Gegensatz dazu ist das Verhältnis bei länger andauernden Stimuli (Ischämie oder Cold Pressor Test) größer als 1,0. Insgesamt wird dadurch verdeutlicht, dass die beiden Schmerzkomponenten tatsächlich separat wahrgenommen und beurteilt werden können (Price et al., 2000). Auch unseren Probanden gelang es die beiden Komponenten der Schmerzwahrnehmung anhand der Skalen separat zu bewerten.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Christmann und Kollegen (2007). Sie applizierten gesunden Probanden kurze transkutane elektrische Stimuli, deren Intensität sich zwischen der individuellen Schmerz- und Toleranzschwelle befand. Dabei untersuchten sie simultan evozierte Potentiale und BOLD-Reaktionen. Die Probanden evaluierten im Anschluss an die Stimulation, wie in der vorliegenden Studie, anhand zweier visueller Analogskalen. Dabei stellte sich heraus, dass die „Unangenehmheit“ im Vergleich zur „Schmerzhaftigkeit“ deutlich stärker ausgeprägt war (8,2 / 4,9). Die Modalität des verwendeten Stimulus (elektrisch anstelle einer Kontaktthermode) könnte dabei einen entscheidenden Einfluss gehabt haben.

5.2. Evozierte Potentiale

5.2.1. Definierte Komponenten (P300, P450)

Um die Auswirkungen verschiedener Faktoren auf die Amplitude evozierter Potentiale zu untersuchen, wählten wir zwei Zeitfenster um die späten positiven Komponenten zu identifizieren. Dies ist empfehlenswert, da sich späte positive Potentiale häufig überlappend und folglich als lange positive Aktivität darstellen (Warbrick et al., 2006). Ähnlich gingen beispielsweise Warbrick und Kollegen (2006) vor. Aufgrund einer im Vergleich zu unserer Studie anderen Stimulusmodalität (elektrische Stimulation) und weiter distal gelegenen Stimulationsstelle (Zeigefinger) wählten sie jedoch andere Zeitfenster.

Generell ist zu betonen, dass auch der Vergleich von Ergebnissen verschiedener Studien mit CHEPS dadurch erschwert ist, dass individuell festgelegte Stimulusparameter (Intensität, Dauer, Interstimulusintervall, Stimulationsstelle) Einfluss auf die Potentialcharakteristika haben. Die verwendeten Stimulusparameter variieren zwischen den einzelnen Studienprotokollen meist erheblich, weshalb es sich empfiehlt für jedes Studiendesign eigene Normwerte zu bestimmen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse von Studien dargestellt, die im von uns untersuchten Latenzbereich liegen und durch schmerzhafte Stimulation ausgelöst wurden. Einige Autoren beschrieben eine frühe Negativierung N1, die sich am besten ableiten ließ, indem eine temporale Elektrodenposition (T3, T4) mit einer frontalen Referenz verwendet wurde. Ihr Maximum erreichte sie z.B. durch einen 51°C-Stimulus nach $295 \pm 7,5$ ms (Greffrath et al., 2007). In unserer Studie stellte sich im Mittel aller drei Stimulusintensitäten keine N1 dar. Im Anschluß an die N1 folgte in verschiedenen Studien das biphasische späte Hauptpotential, das aus einer Negativierung mit darauffolgender Positivierung (N2 - P2) bestand. Dieses war am besten über den Elektrodenpositionen der Mittellinie ableitbar und besaß ein Maximum über dem Vertex („Vertex-Potential“). Die späte Negativierung (N2) trat z.B. bei 51°C nach $358 \pm 7,3$ ms (Greffrath et al., 2007) oder bei 52°C nach $320,4 \pm 28,4$ ms auf (Granovsky et al., 2008). Die späte Positivierung (P2) war z.B. bei 51°C nach $462 \pm 8,5$ ms ableitbar (Greffrath et al., 2007) oder bei 52°C nach $425,4 \pm 31,0$ ms (Granovsky et al., 2008). Die von uns definierte P300 (positivster Wert zwischen 200 und 400ms poststimulus) war mit der von Granovsky et al. (2008) zwischen 300 und 500ms poststimulus als P2 definierten Komponente vergleichbar. In unserer Studie traten zwei positive Peaks, jedoch keine Negativierung auf.

Eine mögliche Ursache methodischer Art könnte sein, dass wir die temporalen Elektroden zur Darstellung der N1 nicht gegenüber einer frontalen Referenz abgeleitet haben. Das Fehlen der Negativierung N2 könnte eventuell darauf beruhen, dass wir eine Referenzelektrode wählten, die sich, wie auch die Elektrode von der jeweils abgeleitet wurde, ebenfalls auf der Mittellinie befand. Eine Ableitung von Elektrodenpositionen der Mittellinie gegenüber dem Ohr läppchen als Referenz wäre eventuell eine Alternative gewesen um späte schmerzevozierte Potentiale darzustellen (Treede, 2003).

Warbrick et al. (2006) stellten außerdem fest, dass sich die Amplitude der durch schmerzhafte elektrische Stimulation hervorgerufenen frühen negativen Komponente (N140) erhöhte, wenn der Schmerzstimulus zuvor verbal angekündigt wurde und dadurch schmerzbezogene Angst sowie ein negativer affektiver Kontext ausgelöst wurden. Laut unseres Versuchsprotokolls erfolgten weder eine Ankündigung der schmerzhaften Stimulation noch andere Angst-induzierende Maßnahmen. Außerdem hätte die Amplitude der N1 möglicherweise durch fokussierte Aufmerksamkeit auf

den Stimulus gesteigert werden können (Warbrick et al., 2006). Ähnliche kognitive Modulationen scheinen sich auch auf N2 auszuwirken. Anhand von Laserstimuli wurde belegt, dass sich das Vertex-Potential (N2-P2) sowohl durch Vigilanz und Arousal, als auch durch fokussierte Aufmerksamkeit beeinflussen lässt. Die negative Komponente (N2) kann z.B. dadurch verstärkt werden, dass der Aufmerksamkeitsfokus auf eine bestimmte Körperstelle gerichtet wird (Lorenz und Garcia-Larrea, 2003).

Eventuell ist in diesem Zusammenhang auch zu bedenken, dass die negativen Komponenten im Rahmen unserer Studie durch die simultane fMRT-Untersuchung unterdrückt worden sind. Durch die beengten Verhältnisse in der Röhre und die lauten Geräusche während der Aufnahmen wird nicht nur die basale Aufmerksamkeit (Arousal) gesteigert, sondern auch die Schmerzwahrnehmung kann signifikant verändert werden (Bornhövd et al., 2002). Möglicherweise reduzierte sich die fokussierte Aufmerksamkeit auf die Schmerzstimuli dadurch, dass gleichzeitig noch andere sensorische Reize (z.B. ungewöhnliche akustische Wahrnehmung) registriert wurden. Auch wurden die Probanden, unserem Versuchsprotokoll entsprechend, zunächst nicht darüber informiert, dass sie im Anschluss an die wiederholte Stimulus-Präsentation die Stimuli anhand von visuellen Analogskalen bewerten sollen. Wären sie hingegen zuvor darüber informiert gewesen, hätten sie sich wahrscheinlich gezielter auf die Wahrnehmung der Stimuli fokussiert. Gegen diese Theorie spricht allerdings, dass durch andere Studien die Durchführbarkeit der EEG-fMRT-Simultanmessung bei Schmerzreizung bereits belegt worden ist. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede der Latenzen und Amplituden während der Simultanmessung im Vergleich zur Kontrollbedingung (EEG außerhalb des Scanners) gefunden werden (z.B. Roberts et al., 2008; Iannetti et al., 2005).

5.2.2. Einfluss der Stimulusintensität auf die Amplitude

Die Höhe der Amplitude der P300 nahm mit zunehmender Stimulusintensität signifikant zu. Nicht signifikant waren hingegen die Amplitudendifferenzen zwischen den Stimulusintensitäten leicht und mittel bzw. mittel und stark.

Auch die Amplitude der P450 stieg mit zunehmender Stimulusintensität signifikant an. Keine signifikante Amplitudendifferenz lag jedoch zwischen den Stimulusintensitäten leicht und mittel vor.

Amplitudendifferenz zwischen Wahrnehmungs- und Toleranzschwelle: Sowohl für die P300, als auch für die P450 bestand ein signifikanter Unterschied der Amplitudenhöhe in Abhängigkeit davon, ob auf Höhe der Wahrnehmungs- oder der Toleranzschwelle stimuliert wurde. Dabei war die Amplitude höher nachdem der starke Stimulus (Toleranzschwelle) appliziert wurde.

Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die ebenfalls noxische und nicht noxische Temperaturstimuli verwendeten. Le Pera et al. (2002) beschrieben, dass sie bei der visuellen Inspektion von evozierten Potentialen, die durch CHEPS-Stimulation mit niedrigen Temperaturen (41 und 45°C) ausgelöst wurden keine deutlichen schmerzevozierten Potentiale identifizieren konnten. Es konnte lediglich eine flache positive Komponente an Pz und Cz zwischen 900 und 1000ms poststimulus ausgelöst werden. Ebenso stellten Chen und Kollegen (2001) fest, dass bei niedriger Stimulusintensität (41°C) mittels CHEPS nur eine flache, ultraspäte positive Komponente in Cz ableitbar war, während sie im Bereich schmerzhafter Stimulusintensitäten deutliche Potentiale darstellen konnten. Das Fehlen spezifischer Potentiale bei nicht schmerzhaften Intensitäten führten sie darauf zurück, dass die Aktivierung von Wärme- und/oder niederschweligen Mechano-Hitzerezeptoren weniger synchronisiert abläuft. Da in unserer Studie die Segmentierung nur eine Zeitspanne bis 600ms poststimulus einschloss, lag das aus der Stimulation mit dem leichten Stimulus resultierende Potential wahrscheinlich außerhalb des dargestellten Latenzspektrums und eine Ableitung war nicht möglich.

Amplitudendifferenz zwischen Schmerz- und Toleranzschwelle: Die Amplitude der P450 war bei Applikation des starken Stimulus (Toleranzschwelle) signifikant höher als bei Reizung auf Höhe des mittleren Stimulus (Schmerzschwelle), während die Auswertung der P300 diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied erbrachte.

Die durchschnittliche Amplitudenhöhe der P300 stieg zwischen dem mittleren und dem starken Stimulus zwar an, jedoch war dieser Anstieg nicht von signifikantem Ausmaß. Vergleichbar ist die von uns definierte P300 (positivster Wert zwischen 200 und 400ms poststimulus) mit einer von Granovsky und Kollegen (2008) untersuchten positiven Komponente, welche zwischen 300 und 500ms nach Reizung mit CHEPS auftrat und P2 genannt wurde, weil sie die zweite positive Komponente des evozierten Potentials im zeitlichen Verlauf darstellte. Anhand der P2 wurde eine

Assoziation zwischen der Stimulusintensität und der Amplitude beobachtet. Die Assoziation war innerhalb eines gewissen Temperaturbereichs (46°C bis 49°C) konsistent, ging jedoch bei der höchsten applizierten Temperatur (52°C) verloren. Dafür machten sie den neuronalen Deckeneffekt des sekundären somatosensorischen Kortex verantwortlich, von dem angenommen wird, dass er am späten Hauptpotential (N2-P2) beteiligt ist. Schmerz steigert die Aufmerksamkeit. Die Aktivität des SII ist aufmerksamkeitsabhängig und unterliegt auch in Bezug auf Aufmerksamkeit einem Deckeneffekt (Granovsky et al., 2008). Möglicherweise ist die fehlende Signifikanz in unseren Ergebnissen dahingehend zu interpretieren, dass die von uns untersuchte P300 maßgeblich auf eine SII-Aktivierung zurückzuführen ist, die im Temperaturbereich zwischen der Schmerz- und der Toleranzschwelle dem eben beschriebenen Deckeneffekt unterliegt.

Amplitudendifferenz zwischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle: Es bestand sowohl für die P300, als auch für die P450 kein signifikanter Unterschied der Amplitudenhöhe zwischen der Stimulation auf Höhe der Wahrnehmungs- und der Schmerzschwelle.

Eventuell hat Habituation dazu geführt, dass die Temperaturdifferenz zwischen dem leichten und dem mittleren Stimulus reduziert wahrgenommen wurde. Greffrath et al. (2007) fanden heraus, dass die Amplituden von „moderat schmerzhaften“ Stimuli (45,8°C) am stärksten von Habituation betroffen sind. Habituation tritt vor allem dann schnell auf, wenn kurze schmerzhafte Stimuli appliziert werden, die keine Gewebsschädigung mit anschließender peripherer Sensibilisierung hervorrufen und wenn die Thermode zwischen der Stimulusapplikation nicht verschoben wird (Greffrath et al., 2007).

5.2.3. Einfluss der Elektrodenposition auf die Amplitudenhöhe

Die Höhe der Amplituden der P300 und P450 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Elektrodenpositionen FCz, Cz und Pz. Die höchsten Amplituden beider positiven Peaks ließen sich jedoch nach der Applikation aller drei Stimulusintensitäten über den zentralen Positionen FCz bzw. Cz ableiten. Ursächlich für die fehlende Signifikanz dieses Ergebnisses könnte sein, dass eine zu geringe Anzahl an EEG-Daten einbezogen werden konnte bzw. die Stichprobe zu klein war.

Die relativ gesehen stärksten Reaktionen wurden auch in anderen Studien vor allem über Mittellinienelektroden abgeleitet (z.B. Treede, 2003; Warbrick et al., 2006). Als besonders prominent gelten dabei die Aktivierungen im Bereich des Vertex (Cz) (Seifert et al., 2008; Chen et al., 2001). Als eine wichtige Quelle später evozierter Potentiale wurde, u.a. mit Hilfe intrakranieller EEG-Ableitung, der im Bereich der Mittellinie befindliche zinguläre Kortex identifiziert (Bromm, 2001).

5.2.4. Korrelation der Amplituden mit den visuellen Analogskalen

Es bestand keine Korrelation zwischen den Amplituden (P300 und P450) und den Ergebnissen der visuellen Analogskalen (somatosensorisch-diskriminative und affektive VAS).

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Resultaten anderer Studien mit ähnlichem Versuchsaufbau. Mehrfach wurde bereits festgestellt, dass die subjektiv wahrgenommene Schmerzhaftigkeit einen signifikanten Einfluss auf die Amplitudenhöhe von Potentialen hat, die mittels CHEPS ausgelöst wurden (Granovsky et al., 2008; Roberts et al., 2008; Chen et al., 2001). Insbesondere späte evozierte Potentiale sollen sogar stärker mit der subjektiv wahrgenommenen Schmerzintensität als mit der tatsächlichen Stimulusintensität korrelieren (Bromm, 2001). Dadurch ist die Hypothese entstanden, dass schmerzevozierte Potentiale eine quantitative Methode zur Abbildung der subjektiven Schmerzwahrnehmung gesunder Personen darstellen könnten (Granovsky et al., 2008). Unseren Ergebnissen zufolge ist diese Hypothese eher abzulehnen.

Die gegensätzlichen Ergebnisse unserer Studie beruhen möglicherweise darauf, dass die von uns verwendeten Stimulationsintensitäten auf Höhe der individuell bestimmten Schwellentemperaturen bereits den Einfluss der subjektiven Schmerzwahrnehmung enthielten. Im Gegensatz dazu wurden z.B. in der Studie von Granovsky et al. (2008) oder Roberts et al. (2008) einheitliche Temperaturen appliziert, die erst im Anschluss anhand von visuellen Analogskalen subjektiv bewertet wurden. Eventuell ist daher in unseren Ergebnissen die Auswirkung der subjektiven Schmerzwahrnehmung auf die Amplitudenhöhe bereits in den Ergebnissen enthalten, die einen signifikanten Haupteffekt der Schmerzintensität auf die Amplituden der P300 und P450 zeigen und/oder es wurde dadurch die Korrelation zwischen den Schmerzratings und der Amplitudenhöhe reduziert.

Desweiteren ist zu beachten, dass die Evaluation von Stimuli auf Höhe von Schwellenwerten generell schwieriger ist als die von Temperaturen die sich ober- oder unterhalb der Schwellenwerte befinden (Coghill et al., 1999). Unsere Probanden hatten die Aufgabe Stimuli zu bewerten, welche exakt ihren individuellen Schwellenwerten entsprachen. Außerdem fand die Stimulusevaluation jeweils am Ende einer Sequenz (ca. 30 Stimuli) statt, sodass die Probanden während der Untersuchung nicht abgelenkt wurden. Eventuell konnten sie die Stimuluscharakteristika daher nicht mehr exakt und der jeweiligen Intensität entsprechend beurteilen.

5.2.5. Vergleichbarkeit der durch ein Oddball-Paradigma ausgelösten P300 mit den von uns untersuchten positiven Komponenten

Späte Komponenten von Laser-evozierten Potentialen (LEPs) wurden mit der bekannten P300 verglichen, die typischerweise im Rahmen eines Oddball-Paradigmas ausgelöst wird. Dabei löst ein unregelmäßiger sog. Oddball-Stimulus (z.B. ein hoher Ton) eine P300 aus, wenn dieser innerhalb einer Serie regelässiger Standardstimuli präsentiert wird (z.B. tiefe Töne) (Lenz und Treede, 2002). Man könnte annehmen, dass dies auch auf die P300 zutrifft, die durch den CHEPS ausgelöst wird, da die dabei entstehenden Potentiale eine große Ähnlichkeit zu LEPs besitzen. Diese Ähnlichkeit betrifft die Charakteristika der Wellenform, das Maximum des evozierten Potentials über dem Vertex und die Assoziation zu Schmerzratings und Schmerzintensitäten (Granovsky et al., 2008).

Die Amplitude der durch das Oddball-Paradigma ausgelösten P300 ist abhängig von der Aufmerksamkeit die auf ein bestimmtes Ereignis gerichtet wird, von der Wahrscheinlichkeit mit welcher dieses eintritt, der Überraschung die es auslöst und der Deutlichkeit mit der es wahrgenommen wird. Kurze schmerzhaft stimuli besitzen daher die entsprechenden Eigenschaften um eine P300 hervorzurufen auch ohne den Versuchsaufbau eines Oddball-Paradigmas einzuhalten: sie fokussieren die Aufmerksamkeit, steigern die Wachheit, besitzen eine Überraschungskomponente und einen Neuheitseffekt (Lenz und Treede, 2002). Zu beachten ist, dass die schmerzhaft evozierte P300 im Vergleich zur klassischen auditorischen P300 aufgrund einer anderen Nervenleitungsgeschwindigkeit im nozizeptiven System und ggfs. einer größeren zurückzulegenden Entfernung,

insbesondere bei Stimulation an den Extremitäten, später auftritt (Treede, 2003). Im Falle von LEPs ist ein P300-Äquivalent frühestens 500ms poststimulus zu erwarten (Lorenz und Garcia-Larrea, 2003). Durch CHEPS evozierte Potentiale besitzen eine längere Latenz als Laser-evozierte Potentiale (Roberts et al., 2008). Deshalb wäre das Auftreten eines zur P300 äquivalenten Potentials, das durch CHEPS ausgelöst wurde, noch später zu erwarten. Die von uns untersuchte P300 (200-400ms) ist daher höchst wahrscheinlich nicht mit der klassischen P300 vergleichbar.

5.3. fMRT

5.3.1. Auswahl der ROIs

Zur Darstellung schmerzrelevanter Aktivierungen mittels funktioneller Bildgebung hat es sich bewährt nicht-noxische Stimuli als Kontrollbedingung einzusetzen. Die auf diesem Wege gewonnenen „nicht-noxischen Informationen“ können im Anschluss von den durch noxische –Stimuli entstandenen Daten subtrahiert werden. Als Ergebnis erhält man Aktivierungen, die im Gegensatz zu generellen taktilen Empfindungen, spezifisch für die Schmerzwahrnehmung sind (Farrell et al., 2005; Kwan et al., 2000). Als Kontrollbedingung verwendeten wir in unserer Studie den leichten Stimulus (Wahrnehmungsschwelle).

Schmerzspezifische Aktivierungen: Hierzu fassten wir BOLD-Reaktionen zusammen, die der Applikation des mittleren und starken Stimulus folgten. Durch die größere Anzahl an schmerzevozierten Reaktionen erhofften wir eine größere Aussagekraft. Gleichzeitig wurden BOLD-Reaktionen heraus gerechnet, die aus der Applikation des leichten Stimulus resultierten.

Vergleiche mit der Basistemperatur: Im Gegensatz zu den schmerzspezifischen Aktivierungen bot die Darstellung der einzelnen Stimulusintensitäten im Vergleich zur Basistemperatur (Ruhezustand) einen anderen Vorteil. Diese Darstellung ermöglichte es die Unterschiede der BOLD-Reaktionen zu veranschaulichen, die sich entsprechend der Intensität des applizierten Stimulus ergaben. Außerdem wurden dabei unspezifische Reaktionen heraus gerechnet, die während oder zwischen der Applikation von Stimuli auftraten.

5.3.2. Aktivierungen der Hauptkomponenten der Schmerzmatrix

Aktivierung des Thalamus

Bei Stimulation mit dem stark schmerzhaften Stimulus (Toleranzschwelle) war im Bereich des kontralateralen lateralen Thalamus (Pulvinar) eine signifikante Mehraktivierung im Vergleich zum Ruhezustand zu erkennen. Auch in der Auswertung der schmerzspezifischen Aktivierungen zeigte sich eine große schmerzspezifische Hirnstamm-Aktivierung, die bilateral Bereiche des Thalamus und des Mittelhirns (Tegmentum mesencephali) umfasste.

Unsere Ergebnisse stimmen überein mit denen von Kwan et al. (2000). Sie stimulierten ebenfalls mittels Kontakthermode im nicht-noxischen und noxischen Temperaturbereich und beobachteten anhand der resultierenden BOLD-Reaktionen, dass die Wahrscheinlichkeit eine Aktivierung des Thalamus hervorzurufen bei schmerzhafter Reizung größer war. Coghill et al. (1999) beschrieben darüber hinaus einen positiven Zusammenhang zwischen der Intensität eines schmerzhaften experimentellen Reizes und dem Aktivierungsmaß im bilateralen Thalamus. Diese positive Korrelation konnte durch unsere Daten nicht bestätigt werden.

Die von uns identifizierte Aktivierung des kontralateralen Thalamus im Bereich des lateral gelegenen Pulvinars stimmt überein mit den Ergebnissen von Bingel et al. (2003). Sie lösten bei gesunden Probanden durch unilaterale Stimulation Laser-Evozierte-Potentiale (LEPs) aus und beschrieben eine Aktivierung des lateralen Thalamus mit kontralateraler Betonung. Die Verwendung von CHEPS soll dazu weniger geeignet sein. Dies begründeten sie damit, dass aufgrund der relativ langen Stimulationsdauer im Vergleich zu Laserstimuli genug Zeit für einen transcallosalen Informationsaustausch vorhanden sein soll und infolgedessen lediglich eine bilaterale Thalamusaktivierung zu beobachten ist (Bingel et al., 2003). Unsere Ergebnisse widersprechen dieser Argumentation.

Das Pulvinar des Thalamus spielt eine Rolle innerhalb der Steuerung der selektiven Aufmerksamkeit. Diese wird dann aktiviert, wenn gleichzeitig eine große Vielfalt sensorischer Information registriert wird und die zentrale Informationsverarbeitung dadurch an ihre Kapazitätsgrenze gelangt. Das sog. hintere Aufmerksamkeits-Netzwerk, bestehend aus dem Pulvinar des Thalamus, dem posterioren

Parietallappen und dem Colliculus superior, fokussiert dabei die Aufmerksamkeit auf den relevantesten Input (Lorenz und Garcia-Larrea, 2003). Anscheinend hat in unserer Studie nur der stark schmerzhafteste Stimulus die Schwelle erreicht, die es braucht, um durch fokussierte Aufmerksamkeit gegenüber anderer Wahrnehmungen hervorgehoben zu werden. Anteile des ebenfalls an der fokussierten Aufmerksamkeit beteiligten posterioren Parietallappens wurden in unseren Daten ebenfalls nur durch schmerzhafteste Stimulation aktiviert.

Aktivierung des sekundären somatosensorischen Kortex (SII)

Nach Applikation schmerzhafter Stimuli (mittel und stark) zeigte sich innerhalb des SII (BA 40) eine signifikante Aktivierungszunahme im Vergleich zur Basistemperatur. Sowohl auf Höhe der Schmerz-, als auch der Toleranzschwelle breitete sich die SII-Aktivierung bilateral aus.

Auch andere Autoren beobachteten mittels fMRT (Christmann et al., 2007; Bingel et al., 2003) und PET (Coghill et al., 1999), dass nach einseitiger Schmerzstimulation in großen Bereichen des SII eine bilaterale Aktivierung erfolgte. Die bilaterale Aktivierung wurde darauf zurückgeführt, dass der SII außer seiner Beteiligung an der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente auch integrative Funktionen erfüllt. Eine bilaterale etwa zeitgleiche Aktivierung des SII ist u.a. Voraussetzung für die Integration von Informationen beider Körperhälften. Der SII soll die erste kortikale Stelle sein, an der Informationen beider Körperhälften zusammentreffen und es wird davon ausgegangen, dass erst durch die vergleichende Evaluation beider Seiten die Identifizierung der schmerzenden Stelle möglich ist (Bromm, 2001). Coghill et al. (1999) beschrieben zudem eine qualitative Veränderung der Aktivierung innerhalb des SII. Während in ihren Messungen die Aktivierung des SII im nicht-noxischen Bereich (35°C) und auf Höhe der Schmerzschwelle (46°C) v.a. kontralateral auftrat, breitete sie sich im höheren Temperaturbereich zunehmend bilateral aus. Eine derartige qualitative Aktivierungsveränderung konnte durch unsere Daten nicht bestätigt werden. Auf Höhe der Schmerzschwelle zeichnete sich zwar kontralateral eine intensivere und größere SII-Aktivierung ab, jedoch war auf Höhe der Toleranzschwelle die ipsilaterale Aktivierung deutlich ausgeprägter.

Es wurde beschrieben, dass es innerhalb des SII eine schmerzspezifische Region geben soll, die nur durch nozizeptive Reize aktiviert wird (Valet et al., 2010). Der SII

bildet zudem zusammen mit der angrenzenden posterioren Inselregion eine funktionelle Einheit, die der Intensitätskodierung schmerzhafter Stimuli dient (Bornhövd et al., 2002). Unsere Daten weisen ebenfalls darauf hin, dass der SII nur bei schmerzhafter Reizung aktiviert wurde. Ein Aktivierungsmuster, das der Kodierung der Schmerzintensität zugeschrieben werden kann, konnten wir jedoch nur im Bereich des ipsilateralen SII beobachten. Nach Applikation des starken Stimulus im Vergleich zum mittleren Stimulus nahmen hier sowohl das Aktivierungsvolumen als auch die Aktivierungsintensität zu.

Aktivierung der Inselregion

Die Präsentation der leichten, mittleren und starken Reize führte zu einer bilateralen Aktivierung im Bereich der Inselregion. Schmerzspezifisch wurde ein Areal innerhalb der ipsilateralen posterioren Inselregion aktiviert.

Wie bereits erwähnt, kodieren die posteriore Inselregion und der SII als funktionelle Einheit spezifisch die Intensität von Stimuli im schmerzhaften Bereich (Bornhövd et al., 2002). Aus unseren Daten ist eine schmerzspezifische Aktivierung der ipsilateralen posterioren Inselregion (BA 13) ersichtlich. Diese könnte mit der eben erwähnten Schmerzkodierung in Zusammenhang stehen, da auch der angrenzende ipsilaterale SII ein entsprechendes Aktivierungsmuster erkennen ließ. Im Gegensatz dazu beschrieben Bingel et al. (2003), dass sie durch eine unilaterale Applikation schmerzhafter Stimuli in der posterioren Insula eine Aktivierung mit kontralateraler Betonung auslösten. In der anterioren Inselregion identifizierten sie hingegen eine bilaterale Aktivierung nach schmerzhafter Reizung.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass anteriore Anteile der Insula bereits auf Höhe der Wahrnehmungsschwelle bilateral aktiviert wurden. Dieser Bereich der Inselregion wird u.a. der affektiven Schmerzkomponente zugeschrieben. Es wurde herausgefunden, dass bereits die Erwartung schmerzhafter Stimuli schmerzrelevante Strukturen wie die Inselregion aktivieren kann (Valet et al., 2010). Eventuell sind die hier beobachteten BOLD-Reaktionen auf dieses Phänomen zurückzuführen, da unsere Probanden während des Wahrnehmens der warmen Stimuli damit zu rechnen hatten, dass bald darauf wieder einer der schmerzhaften Stimuli folgen würde.

Coghill et al. (1999) stellten in ihrer Studie zur Schmerzintensitätskodierung thermaler Stimuli fest, dass bilateral sowohl anteriore als auch posteriore Anteile der Inselregion involviert waren. Auch unsere Daten sprechen dafür, dass sich bilateral anteriore und posteriore Anteile der Insula an der Wahrnehmung noxischer und nicht-noxischer Wärmestimuli beteiligen. Auf der kontralateralen Seite ist eine Zunahme des Aktivierungsausmaßes in Abhängigkeit von der Intensität erkennbar (s. Abb. 7b bzw. Tab. 9-11).

Aktivierung des präfrontalen Kortex (PFC)

Im Bereich des PFC zeigte sich nur bei Applikation schmerzhafter Stimuli (mittel und stark) eine signifikante Aktivierungszunahme im Vergleich zur Basistemperatur. Die Aktivierungen des präfrontalen Kortex waren auf beiden Seiten am stärksten ausgeprägt, wenn der mittlere Stimulus präsentiert wurde und umfassten dabei auch Bereiche des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) (BA 9, 46). Die bilaterale schmerzspezifische Aktivierung des PFC breitete sich bis in den angrenzenden anterioren Gyrus cinguli aus.

Während Bornhövd et al. (2002) schon auf Höhe der Wahrnehmungsschwelle PFC-Aktivierungen beobachten konnten, war laut unseren Ergebnissen der PFC nur an der Verarbeitung schmerzhafter Stimuli beteiligt. Das von Bornhövd et al. (2002) beschriebene „on-off-Phänomen“ des DLPFC besagt, dass die Schmerzverarbeitung innerhalb dieses Areals unabhängig von der Schmerzintensität stattfindet. Jedoch soll sie davon abhängig sein, ob ein Stimulus bewusst wahrgenommen wird oder nicht. Den leichten Stimulus, der im Rahmen unserer Studie appliziert wurde, bewerteten unsere Probanden anhand der visuellen Analogskalen durchschnittlich zwischen „nicht wahrnehmbar und gar nicht schmerzhaft“ bzw. „nicht wahrnehmbar und gar nicht unangenehm“. Das könnte eine Erklärung dafür sein, dass der PFC in unserer Studie erst durch den mittleren Stimulus aktiviert wurde und sich keine eindeutige Abhängigkeit der Aktivierungen dieses Areals von der Schmerzintensität erkennen ließ.

Die Analyse der schmerzspezifischen Aktivierungen ergab, dass bilateral der mediale PFC aktiviert wurde. Dieser Bereich des präfrontalen Kortex wird zusammen mit dem anterioren ACC der kognitiven Beurteilung schmerzhafter Stimuli zugeschrieben (Valet et al., 2010).

Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli (ACC)

Im kontralateralen ACC zeigte sich bei allen drei Intensitäten eine signifikante Aktivierungszunahme im Vergleich zur Basistemperatur, auf der ipsilateralen Seite hingegen nur bei Stimulation mit schmerzhaften Stimuli (Schmerz- und Toleranzschwelle). Dabei nahm die Ausprägung der Aktivierungen bei schmerzhafter Stimulation im Vergleich zu nicht-schmerzhafter Stimulation deutlich zu. Im Bereich des anterioren Gyrus cinguli zeigte sich bilateral eine schmerzspezifische Aktivierung.

Der aus unseren Daten ersichtliche positive Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität und der Aktivierungsintensität innerhalb des ACC beider Hemisphären (s. Abb. 7a bzw. Tab. 9-11) wurde auch von Coghill et al. (1999) beobachtet.

Kwan et al. (2000) lösten durch nicht-noxische Wärme-Stimuli (40-43°C) eine Aktivierung im anterioren ACC aus, deren Aktivierungsvolumen sich nicht signifikant zwischen der ipsi- und kontralateralen Seite unterschied. Im Gegensatz dazu konnten wir auf Höhe der Wahrnehmungsschwelle (42°C) lediglich auf der kontralateralen Seite eine signifikante Aktivierung des ACC zeigen.

Nach Stimulation mit dem stark schmerzhaften Stimulus erfolgte auf der kontralateralen Seite eine Ausbreitung der ACC-Aktivierung in den Bereich des posterioren ACC. Dieser Bereich des Gyrus cinguli ist in die Planung und Ausführung der motorischen Schmerzkomponente involviert (Valet et al., 2010). Auch Kwan et al. (2000) beobachteten, dass sich Aktivierungen infolge noxischer Stimuli sowohl innerhalb anteriorer als auch posteriorer Bereiche des ACC ausbreiteten. Ihre Ergebnisse führten insgesamt dazu, dass sie den ACC unterteilten. Sie beschrieben ein anterior gelegenes, nicht-spezifisches Aufmerksamkeits- und Arousal System und ein posteriores Schmerzsystem.

Ausbleiben der Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex (SI)

Wir konnten keine Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex nachweisen.

Studien in denen eine Aktivierung des SI beobachtet werden konnte, beschrieben, dass deren Ausmaß in der kontralateralen Hemisphäre mit steigender

Schmerzintensität zunahm (z.B. Coghill et al., 1999). Jedoch widerspricht es der wichtigen Funktion des SI innerhalb der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente nicht, wenn wie in unserer Studie keine Aktivierung innerhalb des SI ausgelöst werden konnte. Die Ergebnisse von Metanalysen belegen, dass nach Schmerzstimulation lediglich in ca. der Hälfte der PET- und fMRT-Studien (Farrell et al., 2005) bzw. 76% der fMRT-Studien allein eine SI-Aktivierung auftrat. Die Nachweiswahrscheinlichkeit ist höher, wenn ein Bildgebungsverfahren mit präziserer räumlicher Auflösung eingesetzt wird (fMRT besser geeignet als PET), da das räumliche Ausmaß der SI-Aktivierung relativ gering ist (Apkarian et al., 2005). Zudem scheint auch das verwendete Verfahren zur Applikation der Schmerzstimuli eine Rolle zu spielen. Bei Stimulation mittels CHEPS wird aufgrund der im Vergleich zu Laserstimuli relativ langsamen Temperaturanstiegsgeschwindigkeit eine weniger synchronisierte Aktivierung nozizeptiver Primärafferenzen hervorgerufen (reduzierte zeitliche Summation) (Roberts et al., 2008). Aus Tierexperimenten ist bekannt, dass das Brodmann Areal 3a den nozizeptiven Input erhält der über A δ - und C-Fasern vermittelt wird. Diese Region ist klein und sehr tief im Sulcus centralis gelegen. Der nozizeptive Input stellt zudem nur einen geringen Anteil der gesamten somatosensorischen Information dar, die hier verarbeitet wird. Die Aktivierung von SI ist zudem kurz, sodass insgesamt eine Aktivierung entstehen kann, die zu schwach ist um gemessen zu werden. Um die Nachweiswahrscheinlichkeit zu erhöhen, würde eine sehr hohe Anzahl an Stimuluswiederholungen notwendig sein. Im Fall der schmerzhaften Stimulation bestehen jedoch Limitierungen bezüglich der Anzahl von Stimuli die appliziert werden können (Bromm, 2001). Es können u.a. die Sicherheit und das Wohlbefinden der Probanden gefährdet werden und das Antwortverhalten der nozizeptiven Primärafferenzen kann sich bei zu häufiger Wiederholung verändern (Sensibilisierung, Habituation).

5.3.3. Weitere Aktivierungen

Aktivierung des posterioren Gyrus cinguli (PCC)

Bei Applikation eines stark schmerzhaften Stimulus (Toleranzschwelle) stellte sich im Bereich des PCC auf der kontralateralen Kortexhälfte eine signifikante Aktivierung dar. Im Bereich des posterioren Gyrus cinguli konnte eine schmerzspezifische Aktivierung identifiziert werden.

Neben dem ACC ist auch der posteriore Gyrus cinguli (PCC) an der Schmerzwahrnehmung beteiligt. Den Großteil seines nozizeptiven Inputs erhält er aus dem Hippocampus und der Amygdala (affektive Schmerzkomponente). Außerdem besitzt er reziproke Verbindungen zu ausgedehnten Regionen der parietalen und temporalen Kortices. Es wird angenommen, dass der posteriore Gyrus cinguli außer einer Beteiligung an der affektiven Schmerzwahrnehmung auch dafür zuständig ist, den aversiven Input in Bewegung umzuwandeln. Dies geschieht unter Berücksichtigung der räumlichen Orientierung, des Schmerzgedächtnisses und der Bedeutung des Stimulus für den Organismus. Die relativ kurze Dauer der Aktivierung des PCC infolge von Schmerzstimuli wurde als Begründung dafür herangezogen, weshalb seine Aktivierung mittels funktioneller Bildgebung manchmal nicht darstellbar ist (Bromm, 2001).

Unsere Daten weisen darauf hin, dass der posteriore Gyrus cinguli nur im Rahmen der Schmerzwahrnehmung aktiviert wurde. Aus unseren Daten ist außerdem ersichtlich, dass auch Anteile des Parietal- und Temporallappens, mit denen der PCC über reziproke Projektionen verbunden ist (Bromm, 2001), erst im schmerzhaften Temperaturbereich aktiviert wurden.

Aktivierung des posterioren parietalen Kortex (PPC)

Anteile des posterioren parietalen Kortex, der die Brodmann Areale 5/7 und 39/40 einschließt (Duncan und Albanese, 2003), wurden nach der Applikation schmerzhafter Stimuli (mittel und stark) bilateral aktiviert. Das Ausmaß der Aktivierung war am größten, nachdem der mittlere Stimulus präsentiert wurde. Im Bereich des rechten PPC zeigte sich eine schmerzspezifische Aktivierung.

Der posteriore parietale Kortex integriert Informationen unterschiedlicher sensorischer Modalitäten, die innerhalb (Interozeption) oder außerhalb des Körpers (Exterozeption, z.B. Sehen) wahrgenommen werden. Er besitzt ausgeprägte Verbindungen zum SI und SII und seine Projektionen erreichen den insulären Kortex und limbische Strukturen (Farrell et al., 2005). Die ausgeprägte Konvergenz afferenter Signale im PPC ermöglicht u.a. die dort ablaufende sensomotorische Koordination. Durch diese wird im Rahmen der Schmerzwahrnehmung eine zielgerichtete motorische Schmerzkomponente generiert (Forss et al., 2005). Die von

uns nach schmerzhafter Stimulation beobachteten Aktivierungen könnten mit der motorischen Schmerzkomponente in Zusammenhang stehen.

PPC erhält die sensorischen Informationen bezüglich des schmerzhaften Stimulus aus dem SI und SII (Klossika et al., 2006). Die Tatsache, dass in unseren Ergebnissen auch die Aktivierung des SII nur auf Höhe der Schmerz- und Toleranzschwelle zu beobachten war, unterstützt zusätzlich die Vermutung, dass das Aktivierungsmuster des PPC vom sensorischen Input aus dem SII mitbestimmt wird.

Der parietale Assoziationskortex ist außerdem an der Schmerzbeurteilung beteiligt (kognitive Schmerzkomponente) (Valet et al., 2010). Es wurde beobachtet, dass sich die Aktivierung des PPC verstärkt, wenn Probanden dazu angehalten wurden einen experimentellen Schmerzreiz anhand einer VAS zu bewerten (Forss et al., 2005). Die Evaluation von Stimuli in unserer Studie hatte daher wahrscheinlich ebenfalls einen Einfluss auf die Aktivierung des PPC.

Eine schmerzspezifische Aktivierung konnten wir in den Brodmann Arealen 7 und 39 identifizieren. Aus Tierstudien ist bekannt, dass u.a. das Brodmann Areal 7 nozizeptive Neurone mit komplexen Eigenschaften besitzt. Diese reagieren am besten auf multimodale Stimuli, können jedoch weder die Stimulusintensität noch die Stimuluslokalisierung präzise kodieren (Forss et al. 2005). Die von uns beobachtete Aktivierung in diesem Areal könnten möglicherweise auf dem multimodalen Charakter der mit CHEPS ausgelösten Stimuli beruhen, die neben Nozizeptoren gleichzeitig auch Mechanosensoren aktivieren können.

Aktivierung supplementär motorischer Areale (SMA)

Bei Stimulation mit den schmerzhaften Stimuli (Schmerz- und Toleranzschwelle) war bilateral eine signifikante Aktivierung im Bereich supplementärer motorischer Areale (SMA) (BA 6) zu beobachten. Auf beiden Seiten nahm das Aktivierungsvolumen mit steigender Schmerzintensität ab. Es ließen sich keine schmerzspezifischen Aktivierungen innerhalb der SMA identifizieren.

Kwan et al. (2000) beschrieben, unserem Ergebnis entsprechend, dass die Wahrscheinlichkeit BOLD-Reaktionen in supplementär motorischen Arealen auszulösen größer ist, wenn noxische Hitzestimuli anstelle von nicht-noxischen Wärmereizen verwendet werden. Außerdem fanden sie heraus, dass die

Verarbeitung der motorischen Schmerzkomponente in denselben Bereichen innerhalb der SMA stattfindet, wie die Verarbeitung der Willkürmotorik. Valet et al. (2010) machten u.a. den Einfluss der bewussten oder unbewussten Motivation des Probanden, sich motorisch dem Reiz zu entziehen, dafür verantwortlich, dass eine systematische Untersuchung der motorischen Schmerzkomponente mittels funktioneller Bildgebung bisher nicht erfolgte. Eventuell sind die von uns beobachteten Aktivierungen in diesem Areal auch durch Abwehrbewegungen der Probanden zustande gekommen. Allerdings wäre auch in diesem Fall ein positiver Zusammenhang mit der Schmerzintensität zu erwarten gewesen.

Aktivierung des Nucleus Lentiformis

Auf der ipsilateralen Seite wurde in unserer Studie der Globus pallidus, ein Anteil des Nucleus Lentiformis, schmerzspezifisch aktiviert.

Farrell et al. (2005) konnten in mehreren Studien, die sie in einer Metaanalyse untersuchten, Aktivierungen des Ncl. Lentiformis im fMRT bzw. PET identifizieren, die infolge schmerzhafter Stimulation auftraten. Der Nucleus Lentiformis zählt zu den Basalganglien. Diese dienen der Ausführung motorischer, kognitiver und affektiver Handlungen. Im Rahmen der Schmerzwahrnehmung erfüllen sie eine integrative Funktion zwischen den verschiedenen Schmerzkomponenten (Borsook et al., 2010). Coghill et al. (1999) beschrieben ebenfalls eine ipsilaterale Aktivierung im Bereich des Globus pallidus, die in positivem Zusammenhang zur Schmerzintensität stand.

Aktivierung des Okzipitallappens

Unsere Daten weisen auf eine schmerzspezifische Aktivierung des ipsilateralen Okzipitallappens hin.

In der Metaanalyse von Apkarian et al. (2005) werden einige wenige Studien erwähnt, die ebenfalls eine okzipitale Aktivierung infolge experimentellem oder klinischem Schmerz beobachteten. Dies führte jedoch nicht dazu, dass dem Okzipitallappen eine Funktion innerhalb der Schmerzmatrix zugeschrieben wurde (Apkarian et al., 2005). Coghill et al. (1999) beobachteten, dass das Aktivierungsausmaß des Okzipitallappens in negativer Korrelation zur Schmerzintensität steht und führten die Aktivierungen auf visuelle Prozesse zurück (Coghill, 1999). Auch die von uns beobachtete Aktivierung ist wahrscheinlich darauf

zurückzuführen, dass die Probanden aufgrund der Schmerzwahrnehmung ihre Augen öffneten und daraufhin visuelle Reize hier verarbeitet wurden.

5.4. Simultane EEG-fMRT-Messung

Die simultane Messung von BOLD-Reaktionen mittels fMRT und evozierter Potentialen mittels EEG bietet die Möglichkeit sowohl räumliche als auch zeitliche Aspekte von schmerzevozierten Reaktionen zu untersuchen.

Das von uns verwendete Auswertungsverfahren ermöglicht generell keine Quellenanalyse der evozierten Potentiale und somit keine direkten Rückschlüsse auf deren Generatoren. Eine gemeinsame Betrachtung unserer zeitlichen und räumlichen Ergebnisse ist jedoch möglich, wenn unsere Ergebnisse mit denen einer von Chen et al. (2001) durchgeführten Studie verglichen werden, in der eine Quellenanalyse der evozierten Potentiale durchgeführt wurde. Nach der Applikation von Hitzestimuli mittels Kontaktthermode (CHEPS) konnten Chen und Kollegen (2001) keine Aktivierung des SI registrieren. Es ist anzunehmen, dass auch in unserer Studie der SI das schmerzevozierten Potentials nicht generierte, da mittels fMRT keine Aktivierung dieses Areals beobachtet werden konnte. Außerdem ist zu bedenken, dass das Brodmann Areal 3a, welches innerhalb des SI den nozizeptiven Input registriert, klein und sehr tief im Sulcus centralis gelegen ist (Bromm, 2001). Die Genauigkeit des EEGs nimmt mit steigender Entfernung der Hirnstruktur zur Kopfhautoberfläche ab, sodass Aktivierungen tief gelegener Strukturen mittels EEG teils gar nicht nachweisbar sind (Apkarian et al., 2005). Somit ist außerdem auszuschließen, dass unsere evozierten Potentiale auf eine Aktivierung des Thalamus zurückzuführen sind.

Die früheste von Chen und Kollegen beobachtete schmerzevozierte Reaktion trat mit einer Latenz von ca. 550 ms auf und stammte aus dem Bereich des sekundären somatosensorischen Kortex. Sie war bilateral zu beobachten. Diesem Latenzspektrum entspricht das von uns P450 genannte Potential, dessen Amplitude bei Applikation des starken Stimulus (Toleranzschwelle) signifikant höher war, als bei Reizung auf Höhe des mittleren Stimulus (Schmerzschwelle). Ein entsprechendes Aktivierungsmuster konnte von uns im Bereich des ipsilateralen SII beobachtet werden. Hier nahmen nach Applikation des starken Stimulus im Vergleich zum

mittleren Stimulus sowohl das Aktivierungsvolumen als auch die Aktivierungsintensität zu. Es kann daher vermutet werden, dass der ipsilaterale SII als Generator der P450 zu betrachten ist. Die Amplitude der von uns analysierten P300 stieg zwar an, wenn anstelle des mittleren der starke Stimulus präsentiert wurde, jedoch war der Unterschied der gemessenen Amplituden nicht signifikant. Wie bereits erwähnt, könnte dieses Aktivierungsmuster eventuell auf den neuronalen Deckeneffekt des SII zurückzuführen sein, wobei das Latenzspektrum der P300 nicht dem von Chen und Kollegen (2001) beschriebenen entspricht.

Ungefähr 750ms poststimulus lokalisierten Chen und Kollegen (2001) eine Quelle im hinteren Bereich des ACC. Weiteren Studien zufolge breitet sich die Aktivierung anschließend in Richtung des vorderen ACC aus und erreicht danach den präfrontalen Kortex (Bromm, 2001). Eine sehr späte Komponente (Latenz ca. 1000ms) spiegelt wahrscheinlich die Verarbeitung der noxischen Information im parietalen Assoziationskortex wider (Chen et al., 2001). Mittels fMRT konnten wir Aktivierungen in den eben genannten zerebralen Arealen (ACC, PFC, Parietallappen) nachweisen, jedoch untersuchten wir die zeitlichen Aspekte schmerzevozierter Reaktionen nur in einem Latenzspektrum bis zu 600ms poststimulus, sodass an dieser Stelle keine Rückschlüsse auf die Generatoren evozierter Potentiale im Latenzspektrum >750ms gezogen werden können.

Die Kombination von fMRT und evozierten Potentialen bot uns den Vorteil sowohl zeitliche als auch räumliche Aspekte schmerzevozierter Reaktionen analysieren zu können, jedoch ergaben sich durch die Kombination der beiden Verfahren auch technische Schwierigkeiten. Obwohl wir versuchten, die Interferenzen durch Anwendung eines sog. interleaved designs weitgehend zu umgehen, kam es während der Aufnahme der funktionellen MRT-Daten zu erheblichen Artefakten in den EEG-Daten (Gradientenartefakte). Teils waren diese sehr ausgeprägt, sodass die evozierten Potentiale einzelner Probanden aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Durch die geringere Anzahl an verwertbaren Datensätzen wurde die Aussagekraft unserer Ergebnisse reduziert. Auch ist nicht auszuschließen, dass die Artefaktkorrektur die Qualität der Datensätze beeinträchtigt hat. Die EEG-Elektroden führten hingegen zu keinem nachteiligen Effekt auf die MRT-Datenqualität.

5.5. Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist Limitierungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind.

In diesem Zusammenhang ist die verwendete Modalität der Schmerzstimulation zu nennen. Der CHEPS löst Schmerzempfindungen aus, deren Qualität nicht mit der eines natürlichen Schmerzreizes identisch ist. Dadurch ist die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf den klinischen Kontext eingeschränkt. Innerhalb der Verfahren zur experimentellen Schmerzstimulation gelten die Charakteristika von CHEPS allerdings als relativ natürlich, etwa im Vergleich zu Laser evozierten Potentialen (Granovsky et al., 2008). Wie in der Einleitung dieser Arbeit dargestellt, ist die Schmerzwahrnehmung eine komplexe Sinneserfahrung, die sich aus verschiedenen Schmerzkomponenten zusammensetzt. Im Rahmen unserer Studie untersuchten wir die sensorisch-diskriminative und die affektive Schmerzkomponente. Eine erweiterte Apparatur wäre notwendig gewesen um auch Aussagen über die motorische und die vegetative Schmerzkomponente treffen zu können.

Die Tatsache, dass der CHEPS während der Applikation einzelner Stimuli nicht verschoben wurde, macht es wahrscheinlich, dass eine gewisse Habituation unsere Ergebnisse beeinflusst hat. Unbekannt bleibt das Ausmaß dieser Beeinflussung.

Eingeschränkt ist die Aussagekraft unserer Studie durch die relativ geringe Anzahl an Probanden. Durch das Fernbleiben einiger Probanden zum zweiten Messtermin und einzelne durch Artefakte verunreinigte Daten konnte keine Aussage zur Reliabilität der evozierten Potentiale getroffen werden. Die Mittelung einer größeren Anzahl an auswertbaren EEG-Daten hätte wahrscheinlich zu einem deutlicheren Hervortreten der evozierten Potentiale aus der Grundaktivität geführt. Außer durch eine höhere Probandenanzahl hätte man diesen Effekt auch durch eine höhere Anzahl applizierter Stimuli pro Proband erreichen können. Dahingehend waren wir jedoch in unserem Studiendesign eingeschränkt, da zum einen das Wohlbefinden der Probanden unter einer zu häufigen Stimulation gelitten hätte und zum anderen, weil vermutlich Phänomene wie Habituation oder Sensibilisierung dann deutlicher geworden wären. Ein größeres Probandenkollektiv wäre demnach die bessere Option gewesen. Es ist jedoch hervorzuheben, dass wir mit unserer Studie einige

signifikante Ergebnisse erhielten und wir die meisten Hypothesen hinsichtlich ihrer Richtigkeit beurteilen konnten.

Möglicherweise hatte auch die unausgeglichene Geschlechterverteilung mit einem Überwiegen weiblicher Probanden einen Einfluss auf die Ergebnisse unserer Studie. Während Methoden der subjektiven Algesimetrie das Vorliegen von Geschlechtsunterschieden nicht eindeutig beweisen konnten, wurden mittels fMRT-Studien Geschlechterunterschiede hinsichtlich des räumlichen Verteilungsmusters von schmerzrelevanten Aktivierungen entdeckt (Chen, 2007; Valet et al., 2010). Daher ist anzunehmen, dass die Mittelung unserer fMRT-Daten eher einem „weiblichen“ Aktivierungsmuster entspricht.

Hinsichtlich der von uns durchgeführten Schwellenwertbestimmung ist als kritisch anzuführen, dass die von uns als Toleranzschwelle bezeichnete Schmerzintensität streng genommen nicht der maximal tolerierbaren Schmerzhaftigkeit entsprochen hat. Das strenge Einhalten dieser Definition hätte wohl noch deutlichere Unterschiede der zerebralen Reaktionen auf Höhe der Toleranzschwelle im Vergleich zu denen auf Höhe der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle erbracht, jedoch hätte dies wahrscheinlich Verletzungen und Studienabbrüche von Probanden zur Folge gehabt.

Das Ausbleiben einer signifikanten Korrelation zwischen den Beurteilungen anhand der visuellen Analogskalen und der Höhe der Amplituden der evozierten Potentiale ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die applizierten Stimuli jeweils der subjektiven Schwellentemperatur der Probanden entsprachen. Es hätte wahrscheinlich deutlichere Unterschiede gegeben wenn identische Stimuli appliziert worden wären. Außerdem erfolgte die Evaluation der Stimuli jeweils am Ende einer Sequenz von ca. 30 Stimuli, die hinsichtlich der Intensität pseudo-randomisiert waren. Die Probanden konnten sich wahrscheinlich nicht immer präzise an die einzelnen Stimulusqualitäten erinnern, eventuell kam es auch zu Verwechslungen.

Die Verarbeitung der MRT-Daten erfolgte teils durch ein manuelles und visuelles Verfahren. Dadurch ist eine gewisse Ungenauigkeit und Subjektivität nicht auszuschließen. Jedoch konnte die Reliabilität des Verfahrens im Rahmen unserer Studie bewiesen werden.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Verarbeitung des akuten Oberflächenschmerzes der Haut untersucht. Um diese Schmerzform experimentell zu untersuchen, verwendeten wir eine Kontaktthermode (CHEPS – Contact Heat Evoked Potential Stimulator). Auf die Hautoberfläche aufgesetzt, applizierte der CHEPS kurze Hitzestimuli in drei Intensitäten und pseudo-randomisierter Reihenfolge. Die Algesimetrie dient der Erfassung der Schmerzwahrnehmung. Es werden subjektive und objektive Verfahren unterschieden. In unserer Studie kombinierten wir visuelle Analogskalen (subjektives Verfahren) mit einer simultanen EEG-fMRT Untersuchung (objektive Verfahren). Der CHEPS löst zerebrale Reaktionen aus, die mittels fMRT im Gehirn lokalisierbar sind und sich mittels EEG als evozierte Potentiale ableiten lassen. Die simultane EEG-fMRT-Messung kombiniert die Vorteile beider Verfahren, da das EEG über eine hohe zeitliche und das fMRT über eine hohe räumliche Auflösung verfügt. So konnten wir sowohl Komponenten schmerzevozierter Potentiale, als auch schmerzrelevante zerebrale Strukturen identifizieren, deren Charakteristika bzw. Aktivierungen sich in Abhängigkeit der Schmerzintensität verändern. Als Nachteil der Simultanmessung sind ausgeprägte Gradientenartefakte zu nennen, welche die EEG-Datenqualität teils erheblich beeinträchtigten.

Die hohe räumliche und zeitliche Präzision der simultanen EEG-fMRT-Untersuchung geht damit einher, dass eine Reihe an Faktoren einen Einfluss auf die resultierenden Ergebnisse hat. Durch wiederholte Stimulation mit gleichartigen Reizen kann sich die Erregungsschwelle von Nozizeptoren verändern. Habituation oder Sensibilisierung können auftreten, physiologische Prozesse, die die Ergebnisse der experimentellen Algesimetrie beeinflussen. Auch Faktoren wie Aufmerksamkeit, Angst und die Schmerzerwartung spielen eine Rolle.

Mit der vorliegenden Studie wurde die Durchführbarkeit und Reliabilität der Kombination aus Verfahren der subjektiven und objektiven Algesimetrie untersucht. Es wurden Daten einer gesunden Kontrollgruppe erhoben, die in Zukunft zu Vergleichen herangezogen werden können (insgesamt 12 Probanden, Frauen und Männer im Alter zwischen 23 und 32 Jahren).

Die Auswertung der visuellen Analogskalen zeigte, dass der CHEPS entsprechend der applizierten Intensität Wärme- bzw. Schmerzempfindungen auslöste. Die durchschnittliche Wahrnehmungsschwelle lag bei 42,00°C (SD=1,58), die Schmerzschwelle bei 48,89°C (SD=0,33) und die Toleranzschwelle bei 52,67°C (SD=0,71). Innerhalb der evozierten Potentiale konnten wir zwei späte positive Komponenten identifizieren (P300 und P450), deren Amplitudenhöhe in Abhängigkeit von der Stimulusintensität signifikant anstieg. Am höchsten waren die Amplituden jeweils über den zentralen Elektrodenpositionen im Bereich der Mittellinie. Die Auswertung der fMRT-Daten ergab, dass folgende Hirnareale, die als Hauptkomponenten der Schmerzmatrix gelten, signifikant aktiviert wurden: der Thalamus, der sekundäre somatosensorische Kortex (SII), der anteriorer zinguläre Kortex (ACC), die Inselregion und der präfrontale Kortex (PFC). Zusätzlich konnten wir signifikante Aktivierungen in weiteren Hirnarealen auslösen, die bereits in anderen Studien mit speziellen Funktionen im Rahmen der Schmerzverarbeitung in Verbindung gebracht wurden: der posteriore Gyrus cinguli (PCC), der posteriore parietale Kortex (PPC), supplementäre motorische Areale (SMA), der Nucleus Lentiformis und der Okzipitallappen.

Insgesamt sprechen unsere Ergebnisse für eine erfolgreiche Stimulation mit dem CHEPS und für die Durchführbarkeit einer simultanen EEG-fMRT-Untersuchung der neuronalen Korrelate. Die von uns verwendete Methode zur Algesimetrie eignet sich dazu, in Zukunft auch bei psychiatrischen Patienten eingesetzt zu werden, um weitere Erkenntnisse zur veränderten Schmerzwahrnehmung bei psychischen Erkrankungen zu gewinnen.

7. Literaturverzeichnis

- Adler, G., und Gattaz, W. *Pain perception Threshold in Major Depression. Biol Psychiatry* (1993) 34(10): 687-9.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., und Zubieta, J. K. *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. European Journal of Pain* (2005) 9(4): 463-84.
- Arntz, A., Dreessen, L., und Merckelbach, H. *Attention, not anxiety, influences pain. Behav Res Ther* (1991) 29(1): 41-50.
- Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., und Kroenke, K. *Depression and Pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med* (2003) 163(20): 2433-45.
- Baumgartner, C. (2004). *Controversies in clinical neurophysiology. MEG is superior to EEG in the localization of interictal epileptiform activity: Con. Clinical Neurophysiology* (2004) 115(5): 1010-20. Review.
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., und Büchel, C. *Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. NeuroImage* (2003) 18(3): 740-8.
- Bingel, U., Lorenz, J., Glauche, V., Knab, R., Gläscher, J., Weiller, C., und Büchel, C. *Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. NeuroImage* (2004) 23: 224-32.
- Birbaumer, N., und Schmidt, R. Nozizeption und Schmerz. In N. Birbaumer, und R. Schmidt, ed., *Biologische Psychologie*, 6. Auflage. Springer Verlag, 2006.
- Bohus, M., Limberger, M., Ebner, U., Glocker, F. X., Schwarz, B., Wernz, M., und Lieb, K. *Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. Psychiatry Res* (2000) 95(3): 251-60.
- Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., und Büchel, C. *Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula und somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. Brain* (2002) 125(Pt 6): 1326-36.
- Borsook, D., und Bercera, L. R. *Breaking down the barriers: fMRI applications in pain, analgesia and analgesics. Mol Pain* (2006) 2:30.
- Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E. H., Bercera, L. *A key role of the basal ganglia in pain and analgesia-insights gained through human functional imaging. Mol Pain.* (2010) 13;6:27.
- Bromm, B. *Brain Images of pain. News Physiol Sci* (2001) 16: 244-49.

- Buchsbaum, M., Wu, J., Siegel, B. V., Hackett, E., Trenary, M., Abel, L., und Reynolds, C. *Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. Biol Psychiatry* (1997) 41(1): 15-22.
- Chen, A. C., Niddam, D. M., und Arendt-Nielsen, L. *Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects. Neurosc Lett* (2001) 316(2): 79-82.
- Chen, I. A., Hung, S. W., Chen, Y. H., Lim, S. N., Tsai, Y. T., Hsiao, C. L., Hsieh, H. Y., und Wu, T. *Contact heat evoked potentials in normal subjects. Acta Neurol Taiwan* (2006) 15 (3): 184-91.
- Chen, L. M. *Imaging of pain. Int Anesthesiol Clin* (2007) 45(2): 39-57.
- Chen, T. L., Babiloni, C., Ferretti, A., Perrucci, M., Romani, G. L., Rossini, P. M., Tartaro, A., und Del gratta, C. *Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: an fMRI study. Neurolmage* (2008) 40(4): 1765-71.
- Christmann, C., Koeppe, C., Braus, D. F., Ruf, M., und Flor, H. *A simultaneous EEG-fMRI study of painful electric stimulation. Neurolmage* (2007) 34(4): 1428-37.
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., und Iadarola, M. J. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* (1999) 82(4): 1934-43.
- Di Salle, F., Formisano, E., Linden, D. E., Goebel, R., Bonavita, S., Pepino, A., Smaltino, F., und Tedeschi, G. *Exploring brain function with magnetic resonance imaging. Eur J Radiol* (1999) 30(2): 84-94.
- Dickens, C., Mc Gowan, L., und Dale, S. *Impact of Depression on Experimental Pain Perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. Psychosom Med* (2003) 65(3): 369-75. Review
- Drevets, W. *Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. Annu Rev Med* (1998) 49: 341-61.
- Dubé, A. A., Duquette, M., Roy, M., Lepore, F., Duncan, G., und Rainville, P. *Brain activity associated with the electrodermal reactivity to acute heat pain. Neurolmage* (2009) 45(1): 169-80.
- Duncan, G. H., und Albanese, M. *Is there a role for the parietal lobes in the perception of pain? Adv Neurol* (2003) 93: 69-86. Review.
- Ekstrom, A. *How and when the fMRI BOLD signal relates to underlying neural activity: the danger in dissociation. Brain Res Rev* (2010) 62(2): 233-44.

- Farrell, M. J., Laird, A. R., und Egan, G. F. *Brain Activity associated with painfully hot stimuli applied to the upper limb: a meta-analysis. Hum Brain Mapp (2005) 25(1): 129-139.*
- Forss, N., Raij, T. T., Seppä, M., und Hari, R. *Common cortical network for first and second pain. NeuroImage (2005) 24(1): 132-42.*
- Gallacchi, G., und Pilger, B. Algesimetrie. In G. Gallacchi, und B. Pilger, ed., *Schmerzkompedium, Schmerzen verstehen und behandeln*, 2. Aufl. Thieme Verlag, 2005.
- Gibson, S. J., und Helme, R. D. *Age-related differences in pain perception and report. Clin Geriatr Med (2001) 17(3): 433-56. Review*
- Goebel, R., und Kriegeskorte N. Funktionelle Magnetresonanztomographie. In H. Walter, ed., *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, Methodische Grundlage und klinische Anwendungen*, Schattauer Verlag, 2005.
- Granovsky, Y., Matre, D., Sokolik, A., Lorenz, J., und Casey, K. *Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: a contact heat evoked potential analysis. Pain (2005) 115(3): 238-47.*
- Granovsky, Y., Granot, M., Nir, R. R., und Yarnitsky, D. *Objective correlate of subjective pain perception by contact heat-evoked potentials. The Journal of Pain (2008) 9(1): 53-63.*
- Greffrath, W., Baumgärtner, U., und Treede, R. D. *Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. Pain (2007) 132(3): 301-11.*
- Greist, J., Greden, J. F., Jefferson, J. W., und Grivedi, M. H. *Depression and Pain. J Clin Psychiatry (2008) 69(12): 1970-8.*
- Habel, U., Posse, S., und Schneider, F. *Funktionelle Kernspintomographie in der klinischen Psychologie und Psychiatrie. Fortschr Neurol Psychiatr (2002) 70(2): 61-70.*
- Harkins, S. W., Price, D. D., und Braith, J. *Effects of extraversion and neuroticism on experimental pain, clinical pain, and illness behavior. Pain (1989) 36 (2): 209-18.*
- Haythornthwaite, J. A., Sieber, W. J., und Kerns, R. D. *Depression and chronic pain experience. Pain (1991) 46(2): 177-84.*
- Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., und Bushnell, M. C. *Cortical representation of the sensory dimension of pain. J Neurophysiol (2001) 86(1): 402-11.*
- Iannetti, G. D., Niazy, R. K., Wise, R. G., Jezzard, P., Brooks, J. C., Zambreanu, L., Vennart, W., Matthews, P. M., Tracey I. *Simultaneous recording of laser-evoked*

brain potentials and continuous, high-field functional magnetic resonance imaging in humans. Neuroimage (2005) 28(3): 708-19.

Iannetti, G. D., Zambreanu, L., und Tracey, I. *Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans. J Physiol* (2006) 577(Pt 1): 235-248.

Kenshalo Jr., D. R., Giesler Jr., G. J., Leonard, R. B., und Willis, W. D. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* (1980) 43(6): 1594-614.

Klossika, I., Flor, H., Kamping, S., Bleichhardt, G., Trautmann, N., Treede, R. D., Bohus, M., und Schmahl, C. *Emotional modulation of pain: a clinical perspective. Pain* (2006) 124(3): 264-8.

Kraus, A., Valerius, G., Seifritz, E., Ruf, M., Bremner, J. D., Bohus, M., und Schmahl, C. *Script-driven imagery of self-injurious behavior in patients with borderline personality disorder: a pilot fMRI study. Acta Psychiatr Scand* (2010) 121(1): 41-51.

Kröner-Herwig, B. Die Schmerzpersönlichkeit-eine Fiktion? In B. F. Kröner-Herwig, ed., *Schmerzpsychotherapie, 6. Auflage*. Springer Verlag, 2007.

Kwan, C. L., Crawley, A.P., Mikulis, D. J., und Davis, K. *An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. Pain* (2000) 85(3): 359-74.

Laufs, H., Daunizeau, J., Carmichael, D. W., und Kleinschmidt, A. *Recent advances in recording electrophysiological data simultaneously with magnetic resonance imaging. NeuroImage* (2008) 40(2): 515-28.

Lautenbacher, S., Krieg, J. C. *Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. J Psychiatr Res.* (1994) 28 (2): 109-22. Review.

Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., und Arendt-Nielsen, L. *Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. Pain* (2005) 115 (3): 410-8.

Le Pera, D., Valeriani, M., Niddam, D., Chen, A. C., und Arendt-Nielsen, L. *Contact heat evoked potentials to painful and non-painful stimuli: effects of attention towards stimulus properties. Brain Topogr* (2002) 15 (2): 115-23.

Lenz, F. A., und Treede, R. D. *Attention, novelty, and pain. Pain* (2002) 99(1-2): 1-3. Review

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A. *Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature* (2001) 412(6843):150-7.

- Logothetis, N. K. *The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (2002) 357(1424): 1003-37. Review.
- Lorenz, J., und Garcia-Larrea, L. *Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. Neurophysiol Clin* (2003) 33(6): 293-301.
- Ludäscher, P., Greffrath, W., Schmahl, C., Kleindienst, N., Kraus, A., Baumgärtner, U., Magerl, W., Treede, R. D., und Bohus, M. *A cross-sectional investigation of discontinuation of self-injury and normalizing pain perception in patients with borderline personality disorder. Acta Psychiatr Scand* (2009) 120(1): 62-70.
- Marazziti, D., Castrogiovanni, P., Rossi, A., Rosa, C., Ghione, S., Di Muro, A., Panattoni, E., und Cassano, G. B. *Pain threshold is reduced in depression. Int J Neuropsychopharmacol* (1998) 1(1): 45-48.
- Marazziti, D., Mungai, F., Vivarelli, L., Presta, S., und Dell'Osso, B. *Pain and psychiatry: a critical analysis and pharmacological review. Clin Pract Epidemiol Ment Health* (2006) 2: 31.
- Mc Cleane, G. *Antidepressants as Analgesics. CNS Drugs* (2008) 22(2): 139-56.
- Melzack, R. *The McGill pain questionnaire: from description to measurement. Anesthesiology* (2005) 103(1): 199-202.
- Messlinger, K. *What is a nociceptor? Schmerz* (1997) 11(5): 353-66.
- Nielsen, J., und Arendt-Nielsen, L. *Spatial summation of heat induced pain within and between dermatomes. Somatosens Mot Res* (1997) 14(2): 119-25.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., und Tank, D. W. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci* (1990) 87: 9868-72.
- Paller, C. J., Campbell, C. M., Edwards, R. R., und Dobs, A. S. *Sex-based differences in pain perception and treatment. Pain Med* (2009) 10(2): 289-99.
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., und Schnitzler, A. *Pain suppresses spontaneous brain rhythms. Cereb Cortex* (2006) 16(4): 537-40.
- Porro, C. A. *Functional imaging and pain: behavior, perception, and modulation. The Neuroscientist* (2003) 9(5): 354-69. Review
- Price, D. D. *Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science* (2000) 288(5472): 1769-72. Review
- Roberts, K., Papadaki, A., Goncalves, C., Tighe, M., Atherton, D., Shenoy, R., Mc Robbie, D., und Anand, P. *Contact heat evoked potentials using simultaneous EEG and fMRI and their correlation with evoked pain. BMC Anaesthesiol* (2008) 8(8).

- Rosier, E. M., Iadarola, M. J., und Coghill, R. C. *Reproducibility of pain measurement and pain perception. Pain* (2002) 98(1-2): 205-16.
- Russ, M. J., Roth, S. D., Lerman, A., Kakuma, T., Harrison, K., Shindledecker, R. D., Hull, J., und Mattis, S. *Pain perception in self-injurious patients with borderline personality disorder. Biol Psychiatry* (1992) 32(6): 501-11.
- Scarff, C. J., Reynolds, A., Goodyear, B. G., Ponton, C. W., Dort, J. C., und Eggermont, J. J. *Simultaneous 3-T fMRI and high-density recording of human auditory evoked potentials. NeuroImage* (2004) 23(3): 1129-42.
- Schaible, H. G., und Schmidt, R. Nozizeption und Schmerz. In R. F. Schmidt, und F. Lang, ed., *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 30. Aufl. Springer Verlag, 2007.
- Schepers, R. J., und Ringkamp, M. *Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci Biobehav Rev* (2010) 34(2): 177-84. Review
- Schmahl, C., Greffrath, W., Baumgärtner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Philippen, A., Lieb, K., Bohus, M., und Treede, R.D. *Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behaviour: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. Pain* (2004) 110(1-2): 270-9.
- Schmahl, C., Bohus, M., Esposito, F., Treede, R. D., Di Salle, F., Greffrath, W., Ludäscher, P., Jochims, A., Lieb, K., Scheffler, K., Hennig, J., und Seifritz, E. *Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. Arch Gen Psychiatry* (2006) 63(6): 659-67.
- Schreiber, S., Shmueli, D., Grunhaus, L., Dolberg, O. T., Feldinger, E., Magora, F., und Shapira, S. C. *The influence of electroconvulsive therapy on pain threshold and pain tolerance in major depression patients before, during and after treatment. Eur J Pain* (2003) 7(5): 419-24.
- Seifert, C. L., Nitzsche, D., Valet, M., Tölle, T. R., und Sprenger, T. *Kontakthitzeevozierte Potenziale. Nervenarzt* (2008) 79(8): 899, 902-7.
- Strigo, I., Simmons, A., Matthews, S., Craig, A., und Paulus, M. *Association of major depressive disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain. Arch Gen Psychiatry* (2008) 65(11): 1275–84.
- Tracey, I., Becerra, L., Chang, I., Breiter, H., Jenkins, L., Borsook, D., und González R.G. *Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Lett* (2000) 288(2): 159-62.

Treede, R. D., Meyer, R. A., und Campbell, J. N. *Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties*. *J Neurophysiol* (1998) 80(3): 1082-93.

Treede, R. D. *Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders*. *J Neurol* (2003) 250(10): 1152-61. Review

Treede, R.D. Das somatosensorische System. In R. F. Schmidt, und F. Lang, ed., *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 30. Aufl. Springer Verlag, 2007.

Valet, M., Sprenger, T., und Tölle, T. R. *Untersuchungen zur zerebralen Verarbeitung von Schmerzen mit funktioneller Bildgebung*. *Schmerz* (2010) 24(2): 114-21.

Viswanathan, A., und Freeman, R. D. *Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity*. *Nat Neurosci* (2007) 10 (10): 1308-12.

Vossen, H. G., van Os, J., Hermens, H., und Lousberg, R. *Evidence that trait-anxiety and trait-depression differentially moderate cortical processing of pain*. *Clin J Pain* (2006) 22(8): 725-9.

Warbrick, T., Sheffield, D., und Nouwen, A. *Effects of pain-related anxiety on components of the pain event-related potential*. *Psychophysiology* (2006) 43(5): 481-5.

Weiss, T., und Miltner, W. H. *Selektive C-Faser-Stimulation durch Stimulation winziger Hautareale*. *Schmerz* (2006) 20(3): 238-44.

Weiß, T., und Schaible, H. G. Sensomotorisches System. In W. Laube, ed., *Physiologie der Nozizeption und Wahrnehmung von Schmerz*. Thieme Verlag, 2009.

Williamson, A., und Hoggart, B. *Pain: a review of three commonly used pain rating scales*. *J Clin Nurs* (2005) 14(7): 798-804.