Aus dem Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie
Direktor (em.): Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhart Bromm
Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
Universität Hamburg

Kortikale Substrate der Interferenz zwischen tonischem und phasischem Schmerz

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Matthias Wiechern
aus Hamburg

Hamburg, Mai 2005

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1
2.1. Probanden 3
2.2. Die Schmerzreize 3
2.2.1. Der intrakutane Schmerz (A-delta-Faser-Stimulation) 3
2.2.2. Der Ischämie-Schmerz (C-Faser-Stimulation) 3
2.3. Messgrößen 4
2.3.1. Die subjektive Schmerzeinschätzung 4
2.3.2. Schmerzschwellenbestimmung 4
2.3.3 Das Vielkanal-Elektroenzephalogramm (EEG) 5
2.3.4. Das Vielkanal-Magnetoenzephalogramm (MEG) 6
2.3.5. Evozierte cerebrale Signale 6
2.4. Datenaufnahme & Versuchsaufbau 11
2.5. Versuchsdurchführung 12
2.6. Hirnquellenanalysen 16
2.6.1. Grundlagen 16
2.6.2. Mittlere globale Werte der Felder (MGF) und Potentiale (MGP) 17
2.6.3. Quellenlokalisation 18
2.6.4. Stabilitätskriterien 18
3. Ergebnisse Teil I: Einzelfall 19
3.1. Subjektive Schmerzeinschätzung 19
3.2. Neurophysiologische Variablen 19
3.2.1. Schmerzaktivität unter Standardbedingungen 19
3.2.2. EEG-Auswertung 20
3.2.3. MEG-Auswertung 20
3.2.4. Veränderungen durch den tonischen Schmerzreiz im MEG und EEG 26
3.3. Quellenlokalisation im EEG 30
3.4. Quellenlokalisation im MEG 35
4. Ergebnisse Teil II: Gesamtergebnisse aller Probanden 39
4.1. Rating 39
4.2. Veränderung unter tonischer Schmerzgabe 42
4.2.1. EEG-Auswertung 42
4.2.2. MEG-Auswertung 42

4.3. Dipollokalisation 46
4.3.1. EEG-Auswertung 46
4.3.2. MEG-Auswertung 46
4.3.3. Mögliche Fehlerquellen 47
5. Diskussion 52
6. Zusammenfassung 56
7. Literaturverzeichnis 58
8. Danksagung 63
9. Lebenslauf von Matthias Wiechern 64
10. Eidesstattliche Versicherung 65

1. Einleitung

Seit jeher ist bekannt, dass Schmerz Schmerz hemmen kann. So halfen sich die alten Seefahrer bei Zahnoperationen dadurch, dass zugleich mit der Extraktion ein Finger des Patienten in eine Kerzenflamme gehalten wurde. Der "helle Oberflächenschmerz" durch die Hitze überdeckt den "dumpfen Tiefenschmerz" der Zahnoperation. Dieser "Schmerz-hemmt-Schmerz"-Effekt spielt, ein weiteres Beispiel, sicher auch bei der Nadel-Akupunktur eine Rolle, die erst dann wirkungsvoll wird, wenn die Behandlung schmerzhaft ist.

Eine Vielzahl von Mechanismen werden seither auf allen Ebenen des Nervensystems diskutiert, die für diesen "pain-inhibiting-pain" Effekt (nachfolgend kurz pip-Effekt) verantwortlich sein können. Seit der Publikation der "Gate Control Theory" von Melzack und Wall [Melzack et Wall, 1965] wird eine spinale Wechselwirkung zwischen dicken markhaltigen Nervenfasern (A-Fasern), vor allem des mechanosensiblen Systems, und dünnen marklosen C-Fasern, die besonders für den dumpfen Tiefenschmerz verantwortlich sind, diskutiert. Wir reiben die verletzte Stelle, wenn wir uns gestoßen haben: Durch Aktivierung der Aß-Fasern wird die nozizeptive Übertragung der C-Fasern abgeschwächt. Ähnliche Mechanismen können auch bei Aktivierung von markhaltigen Aδ-Fasern ablaufen. Subpopulationen von Aδ-Fasern sind für Kalt-Empfindung verantwortlich, und in der Tat gibt es eine Reihe von Publikationen, die zeigen, dass durch Kaltreize eine Weiterleitung von nozizeptiven Impulsen auf Rückenmarksebene reduziert oder gar blockiert werden kann [Fruhstorfer et al., 1986; Bromm at al., 1995]. Auch für den hellen Oberflächenschmerz sind Subpopulationen vom Aδ-Fasern die nozizeptiven Afferenzen. Analog könnte also bereits auf Rückenmarksebene eine Schmerzreduktion denkbar sein.

Vor allem werden allerdings supraspinale Mechanismen für den pip-Effekt diskutiert. Dies gilt insbesondere für eine durch Schmerzreize erfolgte Aktivierung des absteigenden Schmerzhemmsystems, der descending noxious inhibitory control (DNIC). Tierversuche zeigten, dass noxische Hautreizung durch Aktivierung des DNIC eine generelle Analgesie hervorrufen kann [Le Bars, 1991]. Das DNIC-System hat seinen Ursprung in Kernarealen des Stammhirns, die sowohl aufsteigend durch nozizeptive Projektionsbahnen wie absteigend vor allem von Neuronenfeldern im Cyrus cinguli und im präfrontalen Kortex aktiviert werden [Einzelheiten siehe Villanueva et Le Bars, 1995].

Die vorliegende Arbeit adressiert die kortikale Ebene des pip-Effektes in Versuchen an gesunden Probanden. Es soll herausgearbeitet werden, welche an der Schmerzverarbeitung beteiligten kortikalen Areale an der Interferenz phasischer und tonischer Schmerzen profitieren, so dass Schmerz weniger empfunden wird. Als bewährtes Modell eines quälenden Tiefenschmerzes wurde der Ischämie-Schmerz verwendet, der innerhalb von höchstens 10 Minuten zu kaum noch tolerierbaren Schmerzen führt, andererseits jedoch jederzeit durch den Probanden selbst abgesetzt werden kann [Chen et al., 1985]. Dieser Schmerz ist im wesentlichen durch langsamleitende C-Fasern vermittelt. Kurzer phasischer "Test"-Schmerz wurde intrakutan durch elektrische Stromimpulse induziert, die vor allem Aδ-Fasern aktivieren [Bromm et Scharein, 1998]. Gemessen wurde auf der subjektiven Ebene die Schmerzeinschätzung des Probanden auf beide Schmerzmodelle, die einzeln und simultan appliziert wurden, vor allem jedoch auf der neurophysiologischen Ebene die kortikalen Stationen der Schmerzverarbeitung durch Hirnquellenanalysen von Vielkanal-Elektro- (EEG) und Magnetoenzephalogrammen (MEG). Es sollte nachgewiesen werden, inwieweit die an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale nach Aktivierung durch den intrakutan applizierten phasischen Schmerzreiz (Aδ-Faser - induzierter Schmerz) durch Applikation des tonischen Ischämieschmerz (C-Faser - induzierter Schmerz) beeinflusst werden.

Als Untersuchungsmethode wurden das EEG und MEG verwendet, da sich diese beiden Messsysteme seit längerer Zeit sich besonders in der Erforschung kortikaler Verarbeitungsmechanismen bewährt haben; die Verfahren werden nachfolgend im Text ausführlich beschrieben und durch Literaturzitate belegt. Das EEG ist eine etablierte Methode für die Quantifizierung von Schmerz und Schmerzreduktion durch effiziente Analgetika. Das MEG ist eine zum EEG komplementäre Methode, die darauf beruht, dass elektrisch aktivierte Strukturen Magnetfelder erzeugen, die kreisförmig um die neuronale Stromrichtungen herumlaufen.

2. Methoden

2.1. Probanden

Die Studie wurde an 7 Probanden durchgeführt, die sorgfältig auf maximale Homogenität ausgewählt wurden: Es handelte sich um männliche Medizinstudenten zwischen 23 und 26 Jahren, zwischen 1,80 und 1,96 cm groß und zwischen 71 und 93 kg schwer (Tab. I). Die Anamnese ergab keinen Befund von Krankheitswert. Alle Probanden wurden über den Versuch genau aufgeklärt, ebenso über ihr Recht, den Versuch jederzeit ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Sie erhielten eine Aufwandsentschädigung.

2.2. Die Schmerzreize

2.2.1. Der intrakutane Schmerz (A-delta-Faser-Stimulation)

Der phasische Schmerz wurde den Probanden über eine intrakutane Fingerbeeren-Elektrode verabreicht (auch „intrakutanes Schmerzmodell“ genannt [Scharein und Bromm, 1998]), die in dieser Arbeit immer am linken Mittelfinger angebracht war. Die Dauer des Einzelreizes betrug 16 ms, die Stärke lag bei etwa der zweifachen individuellen Schmerzschwelle (240 mA ± 65 mA; Mittelwert und Standardabweichung). 3 sec nach jedem „Schmerzreiz“ folgte ein kurzer Ton, der die Probanden dazu aufforderte, die Schmerzhaftigkeit des Reizes verbal auf einer Analogskala mit Werten zwischen 0 und 8 zu nennen (s. unten). Die Einzelreize wurden mit randomisierten Abständen (zwischen 8 und 12 sec) blockweise gegeben (ein Block enthielt 60 Reize und dauerte etwa 10 min).

2.2.2. Der Ischämie-Schmerz (C-Faser-Stimulation)

Der tonische Schmerz wurde nach der Tourniquet-Methode [Smith et al., 1968] erzeugt, die vielfach bei Operationen zur Erzeugung einer lokalen Blutleere angewandt wird. Dabei wurde eine Blutdruckmanschette an den rechten Oberarm des Probanden angelegt. Der Arm des Probanden wurde über Kopfniveau gehoben und das Blut zusätzlich ausgestrichen. Die Blutdruckmanschette wurde auf einen Wert von ca. 220 mmHg aufgepumpt (Systolischer Blutdruck plus 100 mmHg). Der Proband musste dann mit einem Handdynamometer 90 sec lang

mit einer Frequenz von 2 Hz arbeiten. Dadurch wurde die Ischämie forciert und der Schmerz durch die bei der Arbeit anfallenden Stoffwechselendprodukte (z.B. Laktat) verstärkt [Chen et al., 1995]. Die Ischämie wurde in der Regel für die Dauer von 10 min (eine Blockdauer = 60 Reize) ausgehalten. Es sei nachdrücklich darauf hingewiesen, dass eine solche kurzzeitige Ischämie nicht zu Nervenschädigungen oder sonstigen Verletzungen von Gewebestrukturen führt.

2.3. Messgrößen

2.3.1. Die subjektive Schmerzeinschätzung

Der durch jeden Einzelreiz induzierte Schmerz wurde vom Probanden auf einer Analogskala von 0 bis 8 bewertet (Tab. II). Auf der Rating-Skala liegt bei dem Wert „4“ die Schmerzschwelle („gerade eben schmerzhaft“). Dieses gerade eben schmerzhafte, das erste „Ziepen“, wurde den Probanden folgendermaßen demonstriert: Mit einer Pinzette wurde ein einzelnes Haar auf dem Handrücken erfasst und ruckartig gezogen; der so erzeugte Schmerz sollte mit „4“ bewertet werden. Die Transformation dieser mechanischen Schmerzerzeugung zur elektrischen Schmerzerzeugung gelang den Probanden nach einiger Übung sehr gut. Die Aufforderung zur Schmerzbewertung wurde durch einen Ton gegeben, der 3 sec nach Reizgabe ausgelöst wurde. So war sichergestellt, dass die Schmerzbewertung erst nach Ende der Datenaufzeichnung auf den Schmerzreiz stattfand; Muskelartefakte gelangten somit nicht in die Aufzeichnung.

2.3.2. Schmerzschwellenbestimmung

Die individuelle Schmerzschwelle wurde bei jedem Probanden durch auf- und absteigende Stromintensitäten ermittelt. Dafür wurde die Reizstärke ausgehend von 0 mA in 0,02 mA Schritten gesteigert. Der Proband war aufgefordert, jedem Reiz einen Wert von 0 (nicht wahrnehmbar) bis 8 (sehr stark schmerzhaft) auf der Rating-Skala zuzuordnen. Zuerst wurde die sensible Schwelle (Ratingwert 1) erreicht, bei der der Proband das erste Mal einen Reiz überhaupt spürte, so als ob man ein Haar nur berührt. Bei weiterer Reizstärkensteigerung wurde die Schmerzschwelle (Ratingwert 4) erreicht. Die Reizstärke wurde weiter erhöht, bis der Proband die Reizstärke zum ersten Mal mit dem Wert „6“ bewertete, dann wurde die Reiz-

stärke wieder schrittweise bis unter die sensible Schwelle gesenkt. Diese Steigerung und Absenkung der Reizstärke wurde so oft wiederholt, bis der Proband mit dem Rating der Schmerzschwelle in einem stabilen Bereich lag, d.h. die Schmerzschwelle (Ratingwert = 4) immer etwa bei derselben Reizstärke angab.

In Tab. III sind für die einzelnen Probanden die individuellen Schwellen der sensiblen und schmerzhaften Wahrnehmung der verwendeten intrakutanen Reize aufgezeichnet. Die sensible Wahrnehmung intrakutaner Reize zeigte eine Variabilität von 0,05 bis 0,24 mA. Die zugehörige schmerzhafte Wahrnehmung lag im Mittel zwischen 0,11 und 0,36 mA, also bei einer doppelt so hohen Reizstärke wie die sensible Wahrnehmung der intrakutanen Reize. Im Versuch wurde eine Reizstärke verwendet, die der zweifachen Schmerzschwelle entsprach.

2.3.3 Das Vielkanal-Elektroenzephalogramm (EEG)

EEG- (Elektro-Enzephalogramm) und MEG-Messungen (Magnet-Enzephalogramm) verfolgen das neuronale Geschehen im Gehirn in Echtzeit. Die bei einer Messung aufgezeichneten Potentiale setzen sich zum einen aus dem evozierten Potential und zum anderen aus einem Rauschen zusammen. Das Rauschen ist biologisch (durch die spontan ablaufenden hirnelektrischen Prozesse, auch spontanes EEG genannt) und technisch bedingt. Die ableitbaren Spannungsamplituden liegen im Bereich zwischen 10 und 100 µV; interessant sind u.a. Frequenzen zwischen 0,1 und 40 Hz. Erste EEG-Messungen führte der Jenaer Psychiater Hans Berger im Jahr 1929 im Rahmen der Schlafforschung durch und konnte als erster Hirnströme als Kurven sichtbar machen [Berger, 1929]. Heute benutzt man eine große Anzahl von über den Kopf verteilten Elektroden zur Ableitung des Vielkanal-EEG, um die räumliche Verteilung verschiedener EEG-Muster aufzuzeichnen. In der vorliegenden Arbeit wurde eine kommerzielle Haube mit 64 Elektroden verwendet. Die Elektroden sind dabei auf der Kopfhaut mit einer leitenden Paste befestigt. Je zwei Elektroden werden mit dem Eingang eines Verstärkerkanals verbunden, der die Spannungsdifferenz zwischen den beiden elektrisch aktiven Orten unter den Elektroden misst – bzw. gegen eine gemeinsame Referenz (z.B. Ohrelektrode). Im EEG werden die evozierten Potentiale durch die verschiedenen Gewebe (Hirnsubstanz, Liquor, Knochen, Haut) in ihrer Qualität verwischt, was eine sehr genaue räumliche Auflösung schwierig macht. Die zeitliche Auflösung hingegen gelingt mit dem EEG ausgezeichnet.

2.3.4. Das Vielkanal-Magnetoenzephalogramm (MEG)

Allgemein wird angenommen, dass die elektrischen Verformungen durch Hirnsubstanz, Liquor und Knochen das MEG sehr viel weniger beeinflussen als das EEG, weshalb dieses insbesondere für oberflächlich liegende tangentiale Dipole im Kortex herangezogen wird. In der vorliegenden Arbeit wurde mit einem 31-Kanal-Biomagnetometer der Firma Philips (Hamburg) mit sphärischer Geometrie gemessen, die Sensoren waren sog. SQUID-Gradiometer (Supraconducting Quantum Interference Detector) mit einer Basislinie von 80 mm [Einzelheiten siehe Dössel at al., 1993]. Bei der digitalen Aufzeichnung wurde eine Sampling-Frequenz von 400 Hz verwendet; zudem wurde eine Filterung von 0,3 bis 250 Hz vorgenommen.

Das MEG misst die durch bewegte elektrische Ladung im Kopf entstehenden Magnetfelder mit vielen Sensoren von außen. Diese zu messenden Magnetfelder sind so schwach, dass erst seit ca. 15 Jahren entsprechende Messgeräte verfügbar sind. Der Messbereich liegt dabei zwischen Femtotesla (10^{-15}T) und Picotesla (10^{-12}T). Das Magnetfeld der Erde ist eine Millionen mal stärker. Dies bedeutet, dass die Messung von magnetischen Feldern nur in besonders gut gegenüber dem Umgebungsrauschen der Umwelt abgeschirmten Kammern erfolgen kann. Bei den Messgeräten handelt es sich um sogenannte SQUID´s (supra conducting quantum interference device). Diese supraleitenden Sensoren werden mit flüssigem Helium auf –269 Grad Celsius (4 Grad Kelvin) gekühlt, um den supraleitenden Zustand aufrecht zu erhalten (der Ohmsche Widerstand bricht bei diesen Temperaturen zusammen). Durch die Geometrie der Sensoranordnung wird nur eine bestimmte Feldkomponente gemessen. Dies sind typischerweise die senkrecht (radial) zur Kopfhaut austretenden Feldkomponenten [Joseph at al., 1991].

2.3.5. Evozierte cerebrale Signale

Evozierte cerebrale Signale kann man sowohl im EEG als auch im MEG nachweisen; es sind die reizinduzierten Veränderungen in den jeweiligen Variablen. Sie können visuell, auditorisch oder durch Reizung von somatosensorischen Hautrezeptoren ausgelöst werden. Für die Reizung von Schmerzrezeptoren können z.B. ein Laser oder, wie in der vorliegenden Arbeit, intrakutane elektrische Stromimpulse verwendet werden. Die schmerzevozierten, elektrischen

Potentiale lassen sich am besten über dem Scheitel (Vertex) messen [Scharein et Bromm, 1982; Chen, Treede et Bromm, 1985]. Man unterscheidet in der Schmerzforschung frühe, mittlere und späte Komponenten. Je nach Schmerzmodell (Laser, elektrische Reizung) und Reizort (Hand, Fuß, Stirn) haben diese Komponenten unterschiedliche Latenzen. Bei der elektrischen Reizung stellt die frühe Komponente um 80-100 ms die durch den Reiz aktivierten postsynaptischen Potentiale kortikaler Neurone im primären somatosensorischen Rindenfeld (S1) dar. Dieses liegt in den oberen Teilen der sylvischen Fissur vor dem Gyrus praecentralis und in den angrenzenden Bereichen; die Aktivierung erfolgt immer in der zum Reiz kontralateral gelegenen Hemisphäre. Mittlere Komponenten treten bei intrakutaner elektrischer Reizung zwischen 120 und 160 ms auf, sie imponieren in der Vertexableitung durch eine ausgeprägte Negativität und einem Maximum um 150 ms (N150). Spätkomponenten mit Latenzzeiten zwischen 200 und 300 ms erscheinen als Vertexpositivität, im Mittel bei einem Maximum um 250 ms (P250). Hirnquellenanalysen haben ergeben, dass die P250 den Ausdruck einer reizinduzierten Aktivität in posterioren Abschnitten des Gyrus cinguli darstellen [Bromm, 2004]; sie spielen vermutlich eine entscheidene Rolle in der aversiv-emotionalen Reizbewertung, worauf weiter unten näher eingegangen wird.

Auch im spontanen MEG kann man reizinduzierte Signale deutlich erkennen. Dies betrifft insbesondere eine Aktivität zwischen 100 und 160 ms, die der N150 im EEG entspricht. Hirnquellenanalysen haben ergeben, dass es sich hier um eine bilaterale Aktivierung sekundär-somatosensorischer Rindenfelder (S2) handelt, welche lateral von S1 liegen und parietale Abschnitte des Operculum umfassen. Es hat sich gezeigt, dass diese mittleren Komponenten in S2 den Ausdruck der sensorisch-epikritischen Reizerfassung darstellen, welche Aussagen über die Stärke und den Ort des Reizes geben. Da die entsprechenden Generatoren eine sehr oberflächliche Lage einnehmen und tangential zur Schädeloberfläche ausgerichtet sind, lassen sich die entsprechenden Magnetfelder besonders gut messen. So wurde der menschliche SII-Kortex des Menschen erst nach Einführung der MEG-Methode ausführlich untersucht [Hari et al., 1983; Kakigi et al., 1995]. Frühere Komponenten lassen sich im MEG nicht darstellen. Auch die späte Komponente zwischen 200 und 300 ms erscheint im MEG sehr viel weniger ausgeprägt, da der Generator im Gyrus cinguli sehr tief im Schädel liegt und der entsprechende Generator eine ausgesprochen radiale Komponente aufweist, dessen Magnetfelder die Schädelkalotte nur wenig durchdringen.

Probanden-ID	Größe (m)	Gewicht (kg)	Alter (Jahre)
1	1,94	89	25
2	1,96	90	23
3	1,80	76	23
4	1,94	93	25
5	1,80	90	26
6	1,88	88	24
7	1,86	71	23

Tab. I: Größe, Gewicht und Alter der Probanden

Rating-Skala	
0	nicht wahrnehmbar
1	gerade eben wahrnehmbar
2	wahrnehmbar
3	deutlich wahrnehmbar
4	gerade eben schmerzhaft
5	deutlich schmerzhaft
6	stark schmerzhaft
7	sehr stark schmerzhaft
8	äußerst schmerzhaft

Tab. II: Analog-Skala zur Bewertung des phasischen und des tonischen Schmerzreizes

Diese Skala entspricht der in der Klinik gebräuchlichen VAS (Visual Analog Skale). Werte zwischen 9 und 10 kommen jedoch bei experimentellen Schmerzversuchen praktisch nicht vor.

Probanden-ID	sensible Wahr-nehmung (mA)	schmerzhafte Wahr-nehmung (mA)	verwendete Reizstärke (mA)
1	0,11	0,26	0,50
2	0,14	0,28	0,60
3	0,05	0,11	0,40
4	0,20	0,28	0,60
5	0,06	0,17	0,80
6	0,24	0,36	0,50
7	0,12	0,22	0,44
Mittelwert	0,13	0,24	0,55
Standardabweichung	0,06	0,08	0,12

Tab. III: Individuelle Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen-Mittelwerte aus jeweils 3 Serien auf- und absteigender Stromstärken.

In der letzten Kolumne sind die im jeweiligen Versuch verwendeten Reizstärken angegeben. Sie liegen deutlich im schmerzhaften Bereich.

2.4. Datenaufnahme & Versuchsaufbau

Zur Messung der elektrischen Hirnaktivität wurde, wie gesagt, ein 64 Kanal-EEG und 31 Kanal-MEG benutzt. Die Messungen fanden in einer elektrisch und magnetisch abgeschirmten Kammer statt, in der die Probanden auf einer bequemen Liege lagen. Die Daten wurden mit einer Frequenz von 200 Hz, einem Hochpassfilter von 0,3 Hz und einem Tiefpassfilter von 70 Hz sowie 1024 Zeitpunkten pro Epoche/Trial/Reiz aufgezeichnet. Die Datenaufzeichnung begann 2,5 Sekunden vor jeder Reizgabe und endete 2,5 Sekunden nach jeder Reizgabe.

Die 64 Elektroden des EEG waren nach dem internationalen 10-20 System auf eine Nylonkappe mit vorgefertigten Löchern für die Elektroden geklebt [Jasper, 1958]. Die Position jeder einzelnen EEG-Elektrode wurde mit Hilfe eines dreidimensionalen Abtastgerätes festgehalten (digitalisiert). Zusätzlich wurden insgesamt zehn charakteristische Punkte digitalisiert, die elektrischen Landmarken. Zusammen mit dem EEG wurde auch noch ein Elektrookulogramm (EOG) aufgezeichnet, um durch Augenbewegungen verursachte Artefakte sicher ausschließen zu können.

Das MEG wurde mit einem 31-Kanal-Biomagnetometer gemessen, dessen zentraler Gradiometer über C4 (rechtslateral) positioniert war (Abb. 1). Zehn Spulen wurden an international festgelegten Stellen des 10-20 er Systems der Haube befestigt. Vor jeder Messung wurden diese Spulen durch das Messgerät (Dewar) lokalisiert. Somit lagen die Abstände der einzelnen Spulen zum Meßsystem des Kryostaten vor. Die Positionen der einzelnen Messstäbe des Kryostaten sind im Auswerteprogramm festgelegt. Daraus resultieren die magnetischen Landmarken.

Zur Lokalisierung der Quellen im individuellen Gehirn wurde non jedem Probanden eine Kernspin-Tomographie des Schädels angefertigt, damit die individuelle Hirnmorphologie in die spätere Berechnung mit einfließen konnte. Vor der MR-Untersuchung wurden 10 Ölkapseln am Kopf des Probanden befestigt, die im MR ein punktförmiges Signal gaben. Somit lag das anatomische Landmarkensystem vor, welches sich im EEG und MEG wiederfand. Aus den individuellen MR-Daten wurden die spezifischen Oberflächen von Kortex, Schädelknochen und Haut segmentiert [Einzelheiten siehe CURRY User Guide].

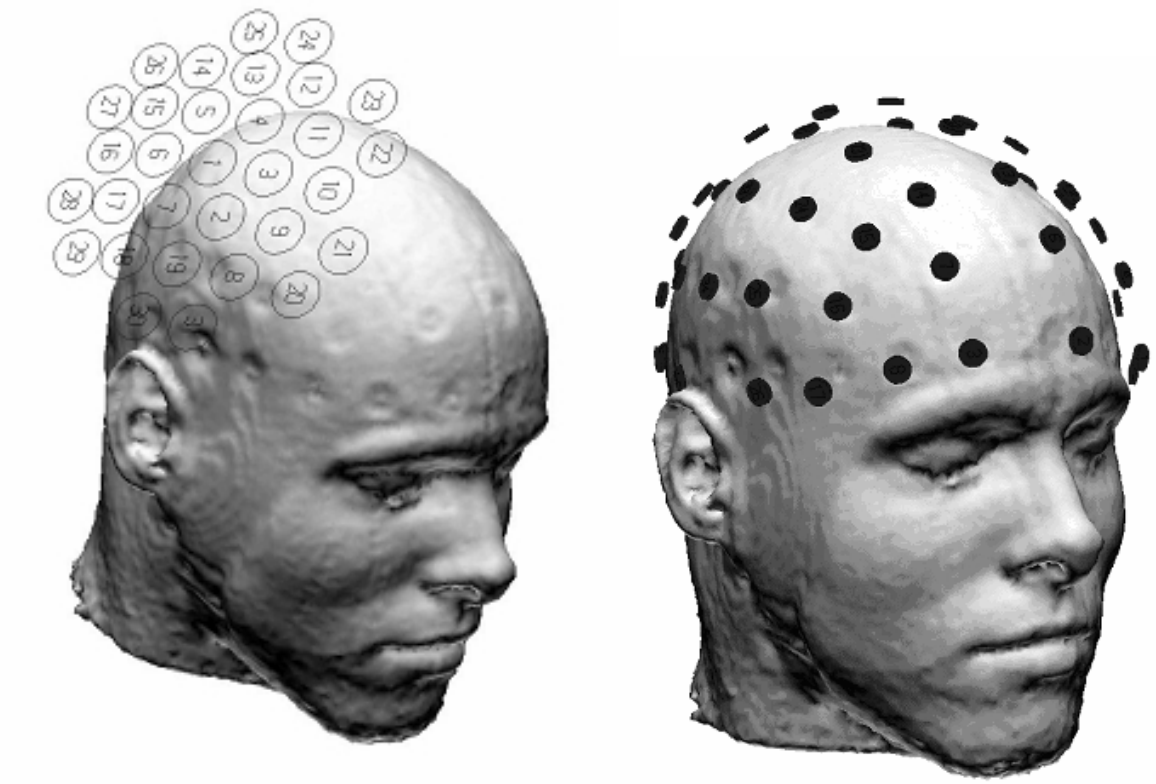
Die Zuordnung des kopfbezogenen zum sensorbezogenen System fand anhand der genannten Marker statt. Diese Marker wurden im MEG aus Spulen, im EEG vom Digitizer und beim MR aus Ölkapseln gewonnen. Mit Hilfe der magnetischen, elektrischen und anatomischen Landmarken war es möglich, die verschiedenen Koordinatensysteme aufeinander zu legen und im weiteren Verlauf die lokalisierten Quellen direkt in den Kopf zu projizieren.

Um Resultate der verschiedenen Probanden miteinander vergleichen zu können, musste ein über-individuelles Koordinatensystem eingeführt werden, auf welches jedes individuelle Probandenkoordinatensystem abgeglichen wurde [Wieringa, 1993]. In dieser Arbeit wurde das PAN-System (Präauriculäre Punkte und Nasion) verwendet. Es wurde aus dem MRT-Datensatz berechnet. Die x-Achse verbindet die beiden präauriculären Punkte von rechts nach links. Die y-Achse steht senkrecht auf der x-Achse und geht vom Schnittpunkt zum Nasion. Die z-Achse steht senkrecht auf der x-y-Ebene und tritt typischerweise ca 1,5 cm rostral von Cz (Vertex) aus dem Schädel aus.

2.5. Versuchsdurchführung

Die Messungen fanden im MEG-Labor des Physiologischen Instituts, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, in einer elektrisch und magnetisch abgeschirmten Kabine (Fa. ImedCo, Bj.1994) statt. Die Probanden wurden ab 10.00 Uhr vorbereitet und in dem Zeitraum von 13.00 bis 15.00 Uhr wurden die Messungen durchgeführt. Die Elektroden wurden angelegt und die Schmerzschwelle ermittelt. Dies war nötig, da auf die individuelle Schmerzschwelle eine Menge Faktoren einwirken. Angefangen von der Tiefe der Bohrung der Fingerbeere, der Befestigung der Elektrode, der Schweißabsonderung durch den Probanden und nicht zuletzt (das wohl wichtigste) die Aufmerksamkeit und Wachheit des Probanden. Alle Probanden waren aufgefordert, in der dem Versuchstag vorausgehenden Nacht ausreichend zu schlafen, keinen Alkohol oder sonst irgendwelche berauschenden Substanzen zu sich zu nehmen. Während der Messung lagen die Probanden auf einer bequemen Liege. Der Kopf der Probanden wurde vor jeder Messung mit einem Vakuum-Lagerungskissen fixiert und der Dewar jedes Mal über C4 (rechtes somatosensorisches Rindenfeld) positioniert. Der Doktorand saß rechts vom Probanden ebenfalls in der Kammer, zum einen zur Datenaufzeichnung der Rating-Werte, zum anderen zum Öffnen der Blutdruckmanschette. Die Anwesenheit des Doktoranden hatte keine Auswirkungen auf die Datenqualität.

Es wurden 4 Reizblöcke appliziert (60 Reize, 60 Reize, 120 Reize, 60 Reize). Der erste Reizblock diente als Habituationsblock und wurde nicht weiter ausgewertet. Zwischen dem zweiten und dritten Block gab es 10 min Pause, zwischen dem dritten und vierten Block 20 Minuten Pause. Der Präblock wurde mit 60 Reizen in der beschriebenen Art und Weise aufgezeichnet. In den folgenden 10 min Pause wurde der Proband auf die Ischämie vorbereitet. Der Hauptteil des Versuches schloss sich nun nahtlos an. Es wurde wiederum ein Block mit 60 Reizen (mit tonischer Reizgabe) verabreicht, die der Proband in beschriebener Weise zu bewerten hatte. Außerdem wurde das Schmerzempfinden des tonischen Schmerzes im Minutenabstand abgefragt. Bei Blockende wurde die Blutdruckmanschette durch den Doktoranden geöffnet und der Versuch nahtlos mit einem weiteren Block von 60 Reizen fortgeführt. Nach Beendigung des Ischämieblockes wurden dem Probanden 20 min Pause gegeben. In diesen 20 Minuten wurden die Parameter überprüft und der Kopf des Proband unter den Messgeräten neu ausgerichtet. Zum Abschluss wurde der Postblock mit 60 Reizen appliziert. Damit endete der experimentelle Teil.

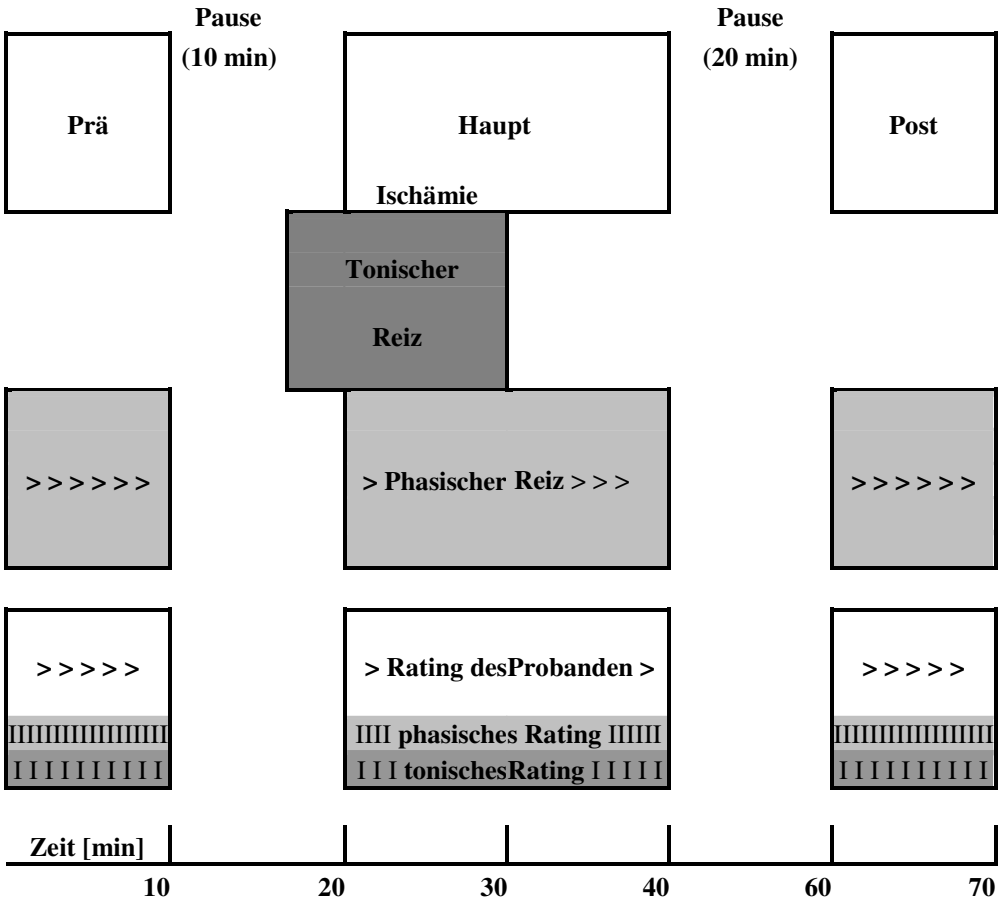


MEG **EEG**

<u>Abb. 1:</u> Position des magnetischen Messsystems (MEG links) und des elektrischen Messsystems (EEG rechts).

MEG: Die Ziffern 1 bis 31 geben die Lage der einzelnen Messspulen des Kryostaten wieder; die Center-Spule liegt über C4.

EEG: Die schwarzen Markern bezeichnen die Lage der einzelnen Elektroden; die Center-Elektrode Cz liegt über dem Vertex.



<u>Abb. 2:</u> Schematisierter Versuchsablauf, ohne Habituationsblock.

Darstellung von Prä-, Ischämie- und Postblock, tonischer und phasischer Reiz, Rating des Probanden, Zeitachse von 1 bis 70 min.

2.6. Hirnquellenanalysen

2.6.1. Grundlagen

Beim EEG und MEG handelt es sich um teilweise komplementäre Methoden, da sich je nach Lage und Richtung der kortikalen Aktivität entweder Potentiale (EEG) oder Magnetfelder (MEG) besser darstellen lassen [Malmivuo et al., 1997]. Die Messsignale des EEG und MEG stellen die Hirnaktivität im zeitlichen Verlauf dar, die durch die zu unterschiedlicher Zeit spontan ablaufenden Hirnprozesse generiert wird. Die durch evozierte Aktivität erzeugten Signale sind kleiner als die durch spontane Hirnaktivität erzeugten Potentiale. Daher muss ein Mittelungsverfahren eingesetzt werden. Bei der reizbezogenen Mittelung überlagern sich die zeitlich zum Reiz korrelierten Anteile konstruktiv. Für zufällige Störungen und die spontane Hirnaktivität gilt dies nicht. Zur Abschätzung von Latenzzeiten mit erhöhter Aktivität nach einem Reiz wurden die mittleren globalen Werte des Feldes (MGF) im MEG und die mittleren globalen Werte der Potentiale (MGP) im EEG herangezogen. Die mittleren globalen Werte stellen ein Maß für die in einem magnetischen bzw. elektrischen Feld enthaltene Energie zu einem Zeitpunkt dar.

Ein Ziel der Arbeit ist die Bestimmung der elektrischen Aktivität im Gehirn. Wir sprechen von Hirnquellen oder Generatoren der gemessenen Signale. Dazu benutzt man ein iteratives Verfahren. Man gibt einen geschätzten Generator (Stromdipol) vor, berechnet das dadurch ausgesendete Feld, vergleicht dieses mit dem gemessenen Feld und verbessert die Lage, Stärke und Richtung des Dipols. Im allgemeinen genügen 20-50 Iterationen, bis eine hinreichende Übereinstimmung („Goodness of Fit“, siehe unten) erreicht ist.

In der vorliegenden Arbeit wird mit einem Ein-Dipol-Modell gearbeitet (single moving dipol model). Der Dipol liegt innerhalb eines definierten Volumenleiters, des Gehirns. Er wird durch die Raumkoordinaten X, Y, Z und durch die Richtungskoordinaten Ux, Uy, Uz bestimmt; daraus ergibt sich die Stärke Q. Um die Validität der Berechnungen zu beurteilen, wurde die „Goodness of Fit“ (GOF) verwendet. Diese sagt aus, wieviel Prozent der Messdaten durch das Modell erklärt werden.

Die aufgezeichneten Rohdaten der gemessenen EEG- und MEG-Signale wurden in ein Computer-Auswerteprogramm (Curry V4.0 von Philipps) geladen. Aus den Daten wurden ver-

wertbare Kanäle und Trials (Summe aller aufgezeichneten Kanäle einer aufgezeichneten Reizantwort) von gestörten selektiert, da die gestörten Kanäle und Trials bei nachfolgenden Auswertungen zu schlechten Ergebnissen führen würden. Die Selektion erfolgte visuell. Es wurden die Kanäle deselektiert, die in allen bzw. in den meisten Trials eines Blockes gestört waren, jedoch maximal 6 verschiedene Kanäle pro Block. Als Störkriterien wurden gewertet:

- hochfrequente und niederfrequente Schwingungen, die sich über das eigentliche Messsignal lagerten.
- 30 Hz Grundschwingung in allen Daten als Ausdruck myogener Artefakte.
- Trials, die durch Augenbewegungen verzerrt waren.

Diese Kanalauswahl wurde für alle Blöcke gleich durchgeführt, d.h. im Prä- Haupt- und Postblock waren jeweils dieselben Kanäle deselektiert, auch wenn z.B. ein Kanal nur in zwei Blöcken durchgehend gestört war und in einem Block eine gute Qualität aufwies. Dies war nötig, damit in allen Blöcken dieselben Kanäle zur Verfügung standen.

Anschließend wurden die Daten der einzelnen Kanäle über die Trials des Blockes gemittelt, mit einem von Hann-Filter (Tiefpass, Eckfrequenz: 70 Hz, Steigung: 7 Hz) belegt. Im MEG Common Mode Reject (CMR) nullter Ordnung und im EEG die Common Average Reference (CAR) genutzt. Im MEG wurde speziell der Zeitbereich zwischen 80 und 150 ms und im EEG der Zeitbereich zwischen 200 und 250 ms nach phasischer Reizgabe untersucht. Alle im weiteren dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf diese Zeitbereiche.

2.6.2. Mittlere globale Werte der Felder (MGF) und Potentiale (MGP)

Es folgte eine globale Aufteilung und Betrachtung der Daten des MGF/MGP. Dazu wurden jeweils 60 Einzeltrials zu einem Block zusammengefasst. Es standen somit 3 Unterblöcke zur Auswertung bereit, ein Präblock vor der tonischen Schmerzgabe, ein Block unter tonischer Schmerzgabe (Ischämie), sowie ein Block nach tonischer Schmerzgabe (Post). Diese Blockaufteilung wird auch für die später beschriebene Quellenlokalisation verwendet. Bei den dargestellten Grafiken wurden die MGF/MGP-Daten der Probanden gemittelt und alle Werte wiederum auf den Präblock gemittelt, der als 100% Ausgangswert festgelegt wurde.

2.6.3. Quellenlokalisation

Für die Rekonstruktion der Stromdipolquelle wurde das Ein-Dipol-Modell („single-moving-dipole“) gewählt. Es ermöglicht bei der Berechnung des Stromdipols diesem ein Maximum an Freiheitsgraden innerhalb physiologischer Parameter. Der zu berechnende Stromdipol wird außer durch die Vorgabe des Lösungsraumes durch keine weiteren Parameter beschränkt. Es ist also jeder beliebige Ort und jede beliebige Richtung innerhalb des Lösungsraumes möglich, um das gemessene Feld bestmöglich zu erklären.

Für die Berechnung der Stromdipole wurde im EEG als Volumenleiter das BEM-Modell (Boundary Elementary Methode = Randwertelement-Methode) verwendet. Hier wurde der Volumenleiter durch die verschieden gut leitfähigen Gewebestrukturen des Kopfes (Haut, Knochen) begrenzt, der für jeden einzelnen Probanden anhand der individuellen Kopfanatomie festgelegt wurde. Dabei handelte es sich um eine realistische Nachbildung der einzelnen Oberflächen mittels kleiner Flächenelemente.

Im Unterschied zum EEG wurde im MEG das 3-Schalen-Modell als Volumenleiter verwendet. Dabei bildeten drei konzentrische Schalen den Volumenleiter. Die Verwendung des 3-Schalen-Modells für die MEG-Auswertung war möglich, da die durch das MEG gemessenen evozierten Schmerzpotentiale im somatosensorischen Kortex II (SII) eher oberflächennah gemessen wurden. Bei der Lokalisation oberflächlicher Quellen neigte das BEM-Modell zu Instabilitäten.

2.6.4. Stabilitätskriterien

Ein Stromdipol wurde dann als stabil angesehen, wenn folgende Kriterien zutrafen.

1. GOF musste einen Wert > 90% ausweisen.
2. MGF bzw. MGP mussten ein Maximum erreichen.
3. Die mittlere räumliche Beweglichkeit (Δr) musste einen Wert unter 1 mm/ms erreichen und diesen für mindestens 10 ms aufrechterhalten.

Waren die Punkte 1 bis 3 erfüllt, dann wurde die Stabilität mittels eines grafischen Symbols gekennzeichnet.

3. Ergebnisse Teil I: Einzelfall

Im folgenden sind für Proband 7 die Ergebnisse der Auswertung ausführlich im Detail beschrieben. Die nach der gleichen Methode gewonnenen Ergebnisse der weiteren Probanden sind summarisch in Teil 4 zusammengestellt.

3.1. Subjektive Schmerzeinschätzung

Im Präblock (siehe Abb.3) bewertete der Proband den phasischen Schmerz im Mittel mit 6,5 auf der Rating-Skala, also im deutlich schmerzhaften Bereich. Unter tonischer Schmerzgabe erfolgte ein starker Einbruch der Schmerzbewertung bis auf Werte von „2“ auf der Rating-Skala. Der Reiz lag in einem Bereich, in dem er nur noch als Berührung wahrgenommen wurde. In dem Maß, wie die Bewertung des phasischen Schmerzes abnahm, nahm die Bewertung des tonischen Schmerzes auf maximal tolerierbare Werte (8) zu. Die Schmerzbewertung verläuft in diesem Bereich gegensinnig, auch gut erkennbar an dem Korrelationskoeffizienten von –0,77 zwischen der phasischen und tonischen Schmerzbewertung. Dieser negative Wert verdeutlicht eine starke gegensinnige Abhängigkeit des phasischen und des tonischen Schmerzes. Nach Beendigung der tonischen Schmerzgabe ging das tonische Rating innerhalb kurzer Zeit auf Null zurück. Das Rating des phasischen Schmerzes stieg dann schnell wieder auf das Ausgangsniveau an.

3.2. Neurophysiologische Variablen

3.2.1. Schmerzaktivität unter Standardbedingungen

Im folgenden wird der Blick auf die kortikale Schmerzaktivität gerichtet, die unter der Gabe von phasischen Schmerzreizen gemessen wurde. In der Abb. 4 sind die bei Probanden 7 ausgewerteten Kanäle im EEG dargestellt. Eine globale Aktivierung aller Kanäle ist um den Zeitbereich von 295 ms nach Reizgabe an den maximalen Kurvenverläufen zu erkennen. Die einzelne untere Kurve gibt den MGP-Verlauf wieder. Sehr gut zu sehen ist das Maximum des MGP, d.h. das Maximum der Aktivität auf den phasischen Reiz.

Im MEG (Abb. 5) stellen sich die 31 gemessenen MEG-Kanäle etwas anders dar. Zum einen liegt das Maximum der Aktivität hier um 120 ms, erkennbar an den zu diesem Zeitpunkt maximalen Ausschlägen der einzelnen Kurven.

3.2.2. EEG-Auswertung

Die MGP-Werte (siehe Abb. 6) weisen im Präblock einen Wert von 4,5 auf. Unter der Ischämie kommt es zu einer Reduktion des MGP-Wertes um 49 % auf 2,9. Im Postblock konnte mit einem MGP-Wert von 4,2 ca. 93 % des Präblock-Ausgangswertes erreicht werden. Hier konnte ein Korrelationskoeffizient von 0,99 zwischen Schmerzbewertung und gemessenem schmerzevoziertem Potential errechnet werden. Dieser Wert bedeutet, dass 98 % der gemessenen MGP-Werte durch die Schmerzbewertung erklärt werden.

3.2.3. MEG-Auswertung

Unter der tonischer Schmerzgabe kommt es im MEG (Abb. 7) zu einem sehr viel geringeren Abfall der gemessenen schmerzevozierten Aktivität als im EEG (Abb. 6). Die MGF-Werte weisen im Präblock einen Wert von 108,3 auf. Unter der Ischämie kommt es zu einer Reduktion des MGF-Wertes um 6 % auf 101,5. Im Postblock konnte mit einem MGF-Wert von 105,9 ca. 98 % des Präblock-Ausgangswertes erreicht werden. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,95 zwischen Schmerzbewertung und gemessenem schmerzevoziertem Potential. Dieser Wert bedeutet, dass 90 % der gemessenen MGF-Werte durch bekannte Werte der Schmerzbewertung erklärt werden können.

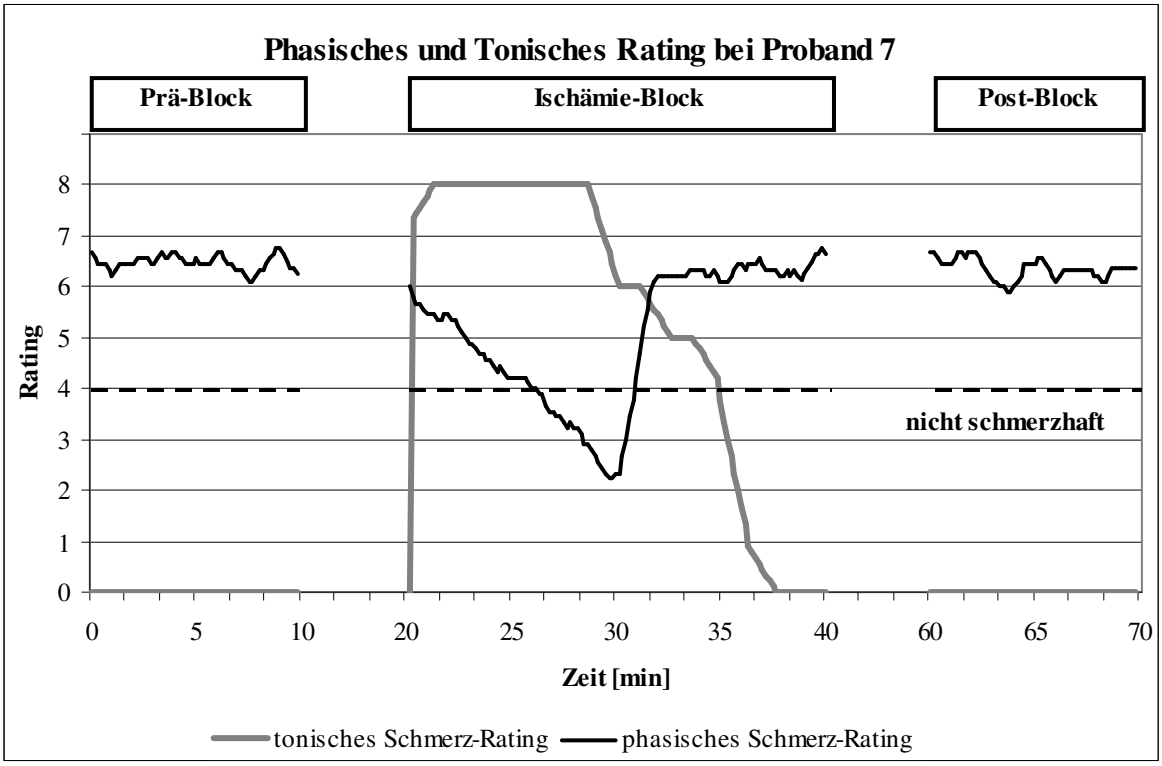
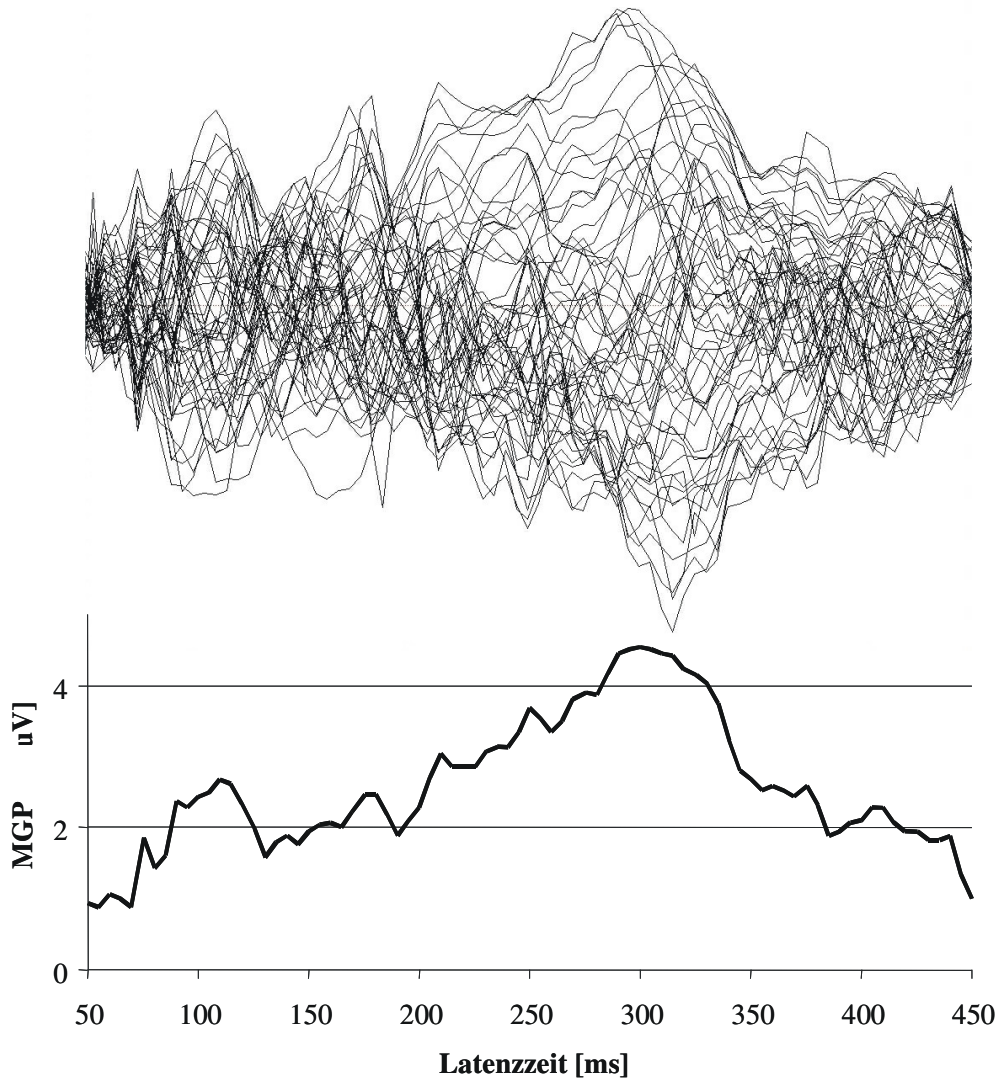


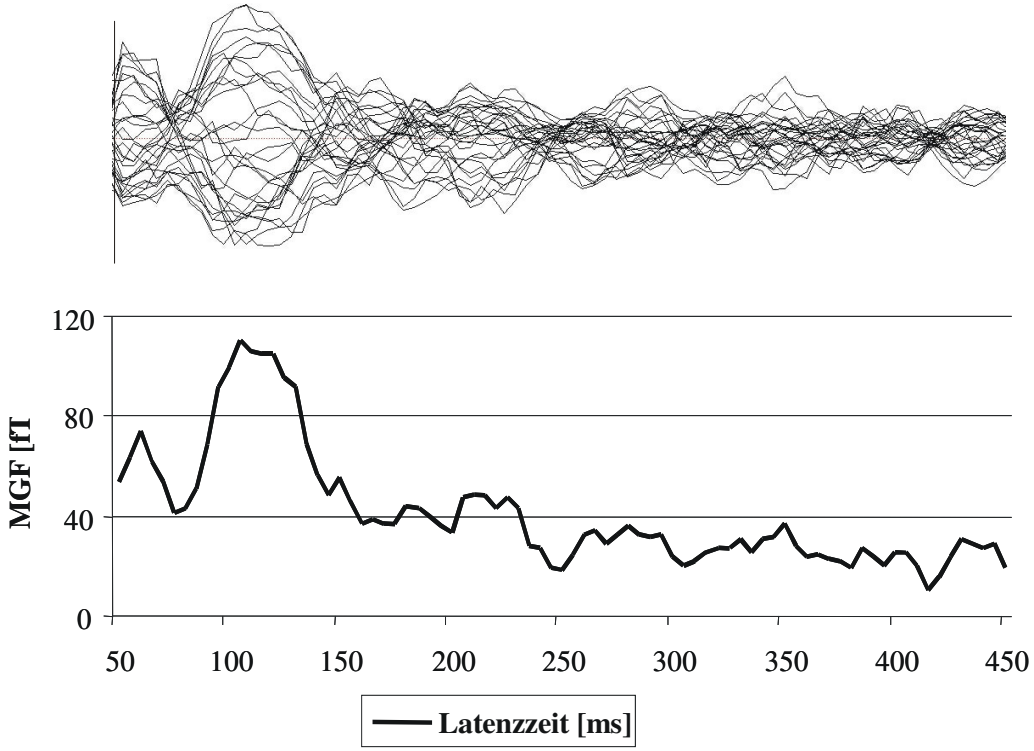
Abb. 3: Phasisches und tonisches Rating bei Proband 7.

Gleitende Mittelwerte (fortlaufend berechnete Mittelwerte von jeweils 8 Einzelwerten) beim phasischen und tonischen Rating, Abzisse: Zeit in min; Ordinate: Schmerzrating von 0 bis 8.



<u>Abb. 4:</u> Typischer EEG-Viel-Kanal-Verlauf der gemittelten Daten als Funktion der Zeit nach wiederholten Gabe phasischer intrakutaner Reize ohne Gabe eines zusätzlichen tonischen Reizes. Die einzelne Kurve stellt den MGP-Verlauf dar.

Abzisse: Zeit in ms nach Reizgabe von 50-450 ms; Ordinate oben: Potentiale der gemessenen Hirnaktivität in µV von –10 bis +10 µV; Ordinate unten: MGP in µV von 0 bis 5 µV.



<u>Abb. 5:</u> Typischer MEG-Kanal-Verlauf der gemittelten Daten als Funktion der Zeit nach wiederholter Gabe phasischer Reize ohne zusätzliche Gabe eines tonischen Reizes.
Abzisse: Zeit in ms nach Reizgabe von 50-450 ms; Ordinate oben Potentiale der gemessenen Hirnaktivität in fT von –240 bis +280 fT; Ordinate unten: MGF in fT von 0 bis 120 fT.

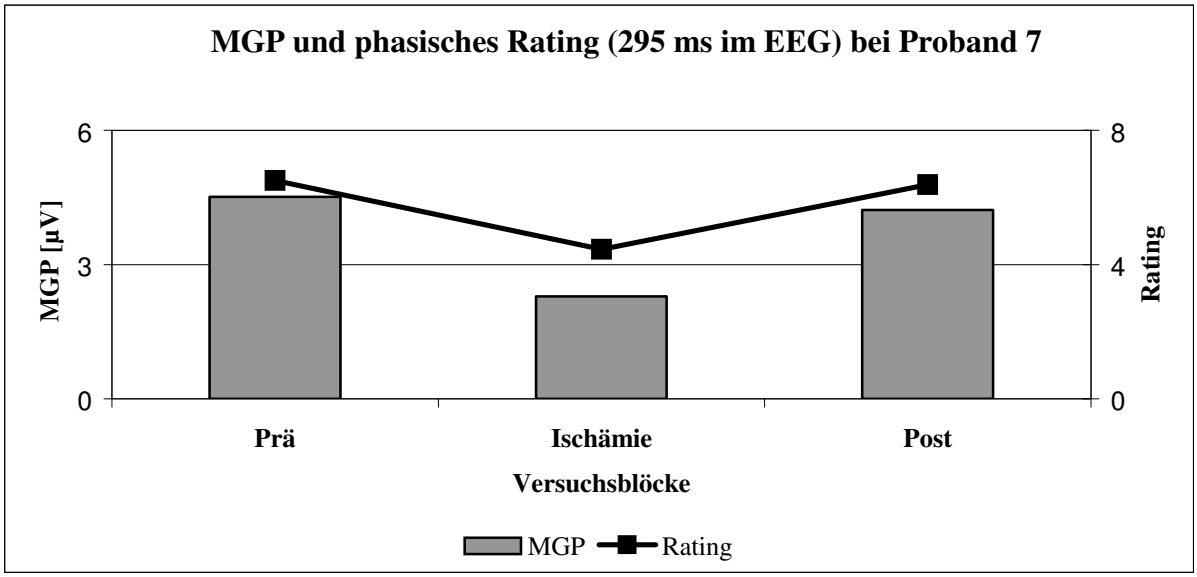
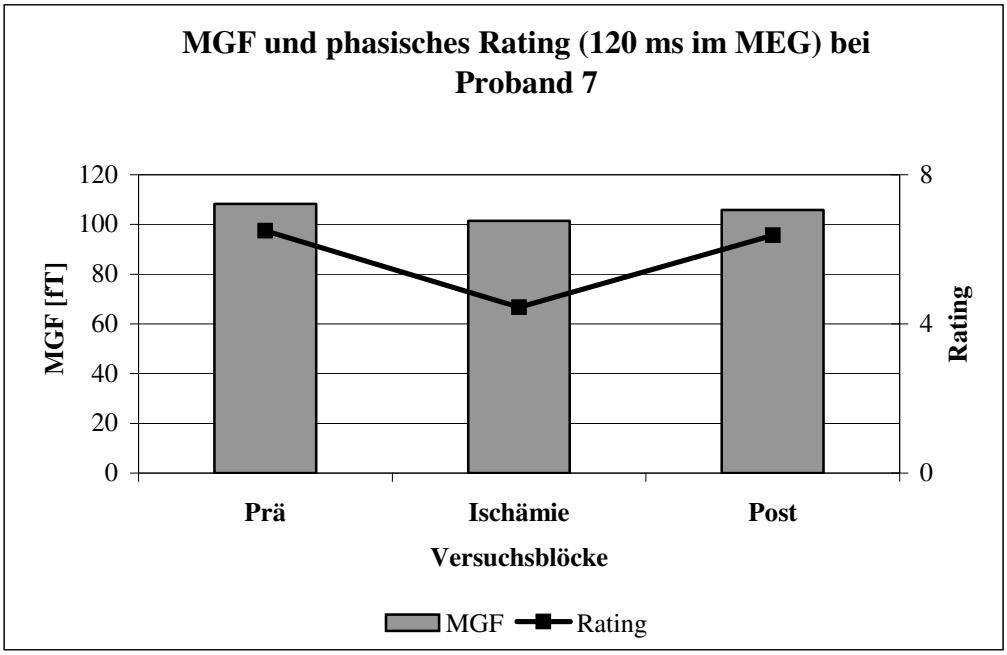


Abb. 6: MGP und phasisches Rating (295 ms im EEG) bei Proband 7.

Abzisse: Auswerteblöcke; linke Ordinate: MGP [µV]; rechte Ordinate: Rating.



<u>Abb. 7:</u> MGF und phasisches Rating (120 ms im MEG) bei Proband 7.

Abzisse: Auswerteblöcke; linke Ordinate: MGF [fT]; rechte Ordinate: Rating.

3.2.4. Veränderungen durch den tonischen Schmerzreiz im MEG und EEG

In der Abb. 8 sind die Zeitbereiche dargestellt, in denen eine stabile Aktivitätslokalisation bei Proband 7 gelang. Im linken Block sind die stabilen Zeitbereiche für die MEG-Auswertung und im rechten Block die für die EEG-Auswertung aufgezeichnet. Die gestrichelte senkrechte Linie stellt jeweils den ausgewerteten Zeitbereich der EEG bzw. MEG-Lokalisation dar. Im MEG lagen in allen ausgewerteten Blöcken zu dem Zeitpunkt 120 ms nach Reizgabe stabile Lokalisationen vor. Im EEG gelang eine stabile Lokalisation nicht im Ischämie-Block, jedoch lagen die berechneten Werte sehr dicht unter der Grenze zur Vergabe des Stabilitätskriteriums.

Die Kurven der Abb. 9 stellen jeweils das mittlere globale Potential, im Zeitverlauf der einzelnen drei Blöcke im Zeitbereich von 50 bis 450 ms nach phasischer Reizgabe dar. Im EEG wird besonders beim Zeitpunkt 295 ms nach Reizgabe ein Aktivitätsmaximum – ohne tonische Schmerzgabe - bei diesem Probanden verzeichnet. Anhand von Abb. 9 ist deutlich zu erkennen, dass sowohl die MGP-Kurve des Präblockes als auch die Kurve des Postblockes nahezu identisch übereinander liegen (jeder Block war jeweils ohne tonische Schmerzgabe gemessen). Unter tonischer Schmerzgabe im Ischämieblock sind die Kurven des MGP stark erniedrigt. Insgesamt ist aber zu sehen, dass nach Ende der tonischen Schmerzgabe das MGP eine Tendenz aufzeigt, auf Ausgangswerte zurückzukehren.

Im MEG ist ein anderes Ergebnis zu verzeichnen. Dies zeigt die Abb. 10. Zum einen liegt der für die Auswertung interessante Zeitbereich bei 120 ms. Hier ist das Maximum der Aktivität zu verzeichnen. Zum anderen konnte im MEG keine bzw. kaum eine Veränderung hinsichtlich der gemessenen MGF-Werte aufgezeigt werden. Sowohl die Kurve des Präblockes, die Kurve Ischämie als auch die sich daran anschließenden Werte des MGF lagern nahezu übereinander, so dass hier keine signifikante Veränderung durch tonischer Schmerzgabe beobachtet werden konnte.

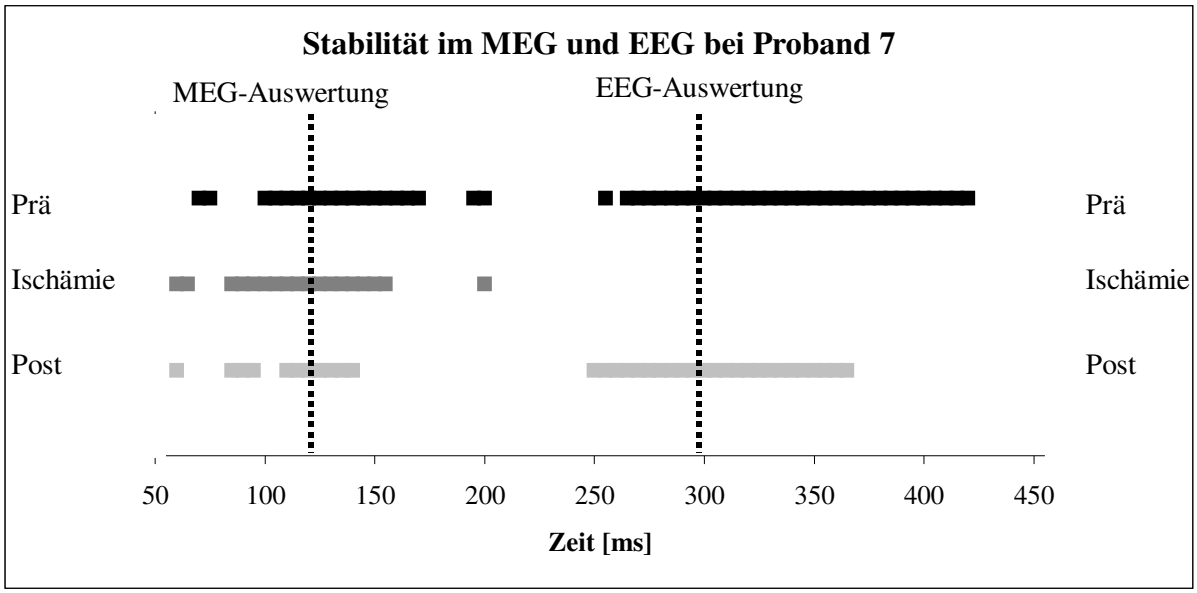
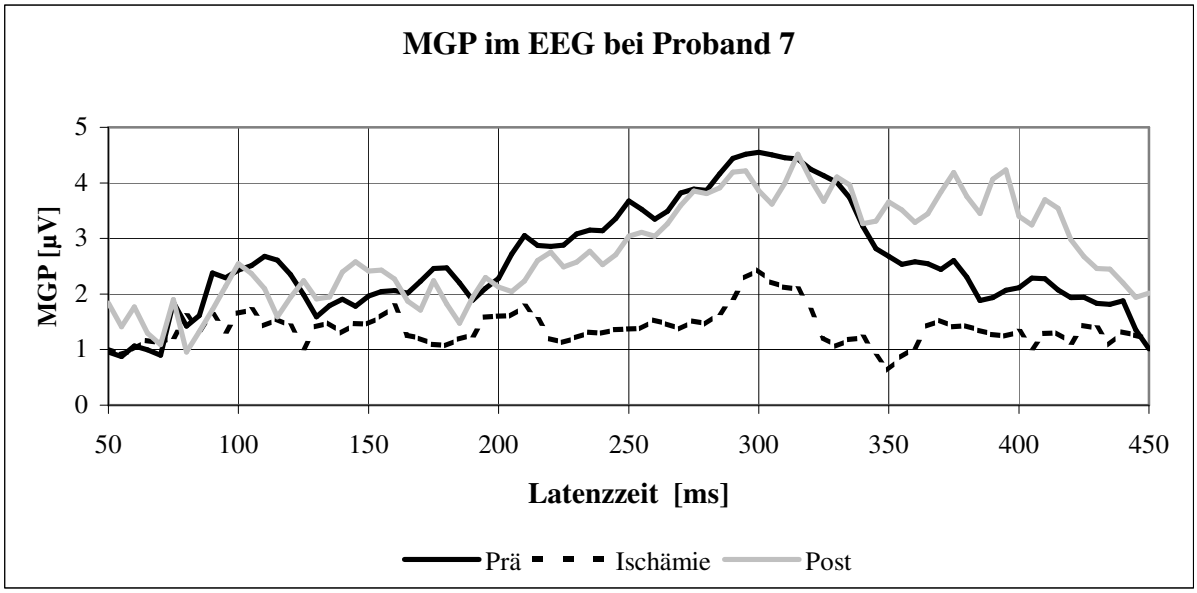


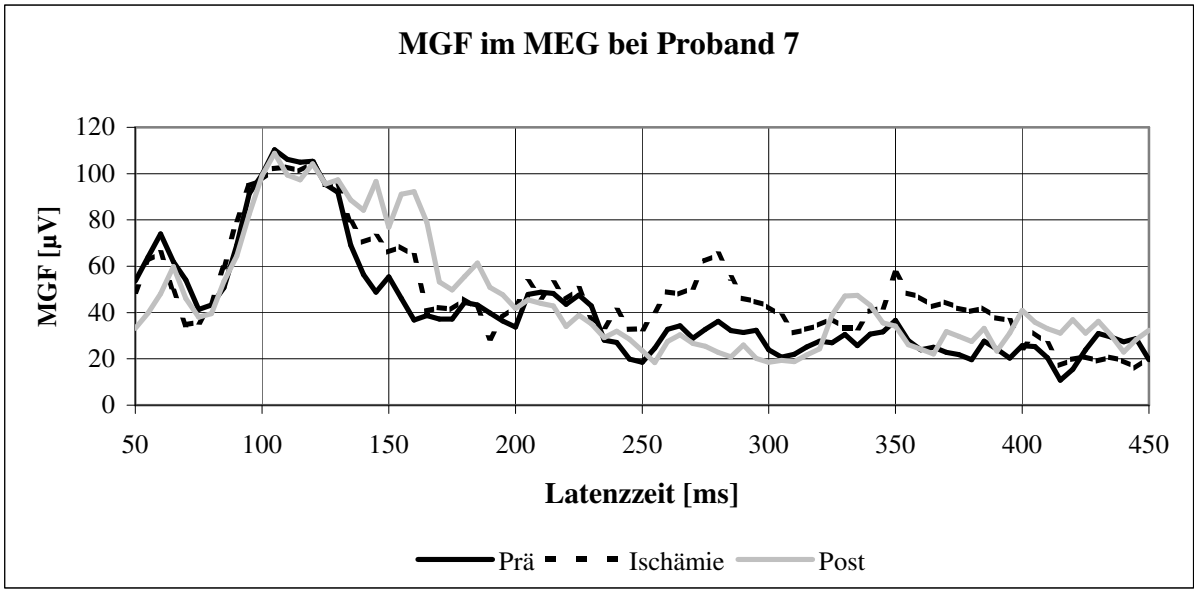
Abb. 8: Stabilität im MEG und EEG bei Proband 7.

Die aufgezeichneten Linien stellen stabile Bereich der Aktivitätslokalisation dar, die gestrichelten senkrechten Linien jeweils den ausgewerteten Zeitbereich im MEG und EEG; Abzisse: Zeitbereich von 50 bis 450 ms nach Reizgabe.



<u>Abb. 9:</u> Verlauf des MGP im EEG bei Proband 7.

Abzisse: Zeitbereich 50 bis 450 ms nach Reizgabe; Ordinate: MGP [/µV].



<u>Abb. 10:</u> Verlauf des MGF im MEG bei Proband 7.

Abzisse: Zeitbereich 50 bis 450 ms nach Reizgabe; Ordinate: MGF [fT].

3.3. Quellenlokalisation im EEG

Bei der genauen Auswahl des Zeitbereiches, der im folgenden dargestellt wird, wurde diese Annahme zugrunde gelegt. Es wurde zum einen nach dem Maximum im MGP im Präblock zu einem Zeitpunkt von ca. 270 bis 300 ms nach Reizgabe gesucht. Des weiteren wurden die Stabilitätskriterien betrachtet. Es wurde ein Zeitpunkt ausgesucht, bei dem ein maximaler Wert im MGP zu verzeichnen war und bei dem die Stabilitätskriterien erfüllt waren. Nun wurden die übrigen zwei Blöcke betrachtet zu eben diesem Zeitpunkt und die Ergebnisse der Berechnungen extrahiert. In der Abb. 11 ist die GOF beim Probanden 7 für den Zeitbereich 200-350 ms nach Reizgabe dargestellt für alle Blöcke. Für den Zeitbereich 250 ms bis 360 ms liegt ein stabiler Bereich im Prä- und Postblock vor mit GOF-Werten oberhalb 90 %, teilweise über 95 %. Hier kann eine Dipolaktivität bei erfüllten Stabilitätskriterien lokalisiert werden. In den Hauptblöcken unter tonischer Schmerzgabe werden in diesem Zeitbereich zwar auch – für den jeweiligen Block zutreffende – maximale Werte erreicht, diese liegen jedoch deutlich unter den Prä/Postblock-Werten. Eine Dipolaktivität kann hier nur mit geringerer Genauigkeit berechnet werden.

Um die relative Lageveränderung des Dipols zwischen Präblock und Postblock zu zeigen, wurden die jeweiligen Koordinaten voneinander subtrahiert (siehe Abb. 12). Berechnet sich ein Wert von null, so bedeutet dies, dass sich die Lage des Dipols zwischen beiden Messungen nicht verändert hat. Weicht der errechnete Wert stark von null ab, so hat sich die Lage des Dipols im Vergleich beider Messwerte stark verändert. Die geringgradigen Veränderung zwischen den Dipolkoordinaten des Prä- und Postblockes zeigen, dass die kortikale Verarbeitung schmerzevozierter Reize in gleicher Art und Weise, d.h. in den gleichen kortikalen Arealen vor und nach Gabe eines tonischen Reizes vonstatten ging.

Im Folgenden (Abb. 13) ist die im EEG lokalisierte und auf das MRT projizierte Aktivität dargestellt. Dabei ist der Schädel des Probanden in den drei Ebenen geschnitten - in sagittaler, axialer und coronarer Ebene. Als Pfeil ist der berechnete Dipol zum Zeitpunkt von 295 ms nach Reizgabe eingezeichnet. Gehirnaktivitäten, ausgelöst durch phasische intrakutane elektrische Schmerzreize, werden mit ihrem Stromdipol im Gyrus Cinguli lokalisiert. Unter der Gabe eines zusätzlichen tonischen Schmerzes sind nur geringe Veränderungen zu beobachten. Es kam in der X-Achsen-Richtung zu Abweichungen von 0,8 mm, in Y-Achsen-Richtung zu 12,2 mm Abweichung und in der z-Achse zu 4,8 mm Abweichung (siehe Tab. IV).

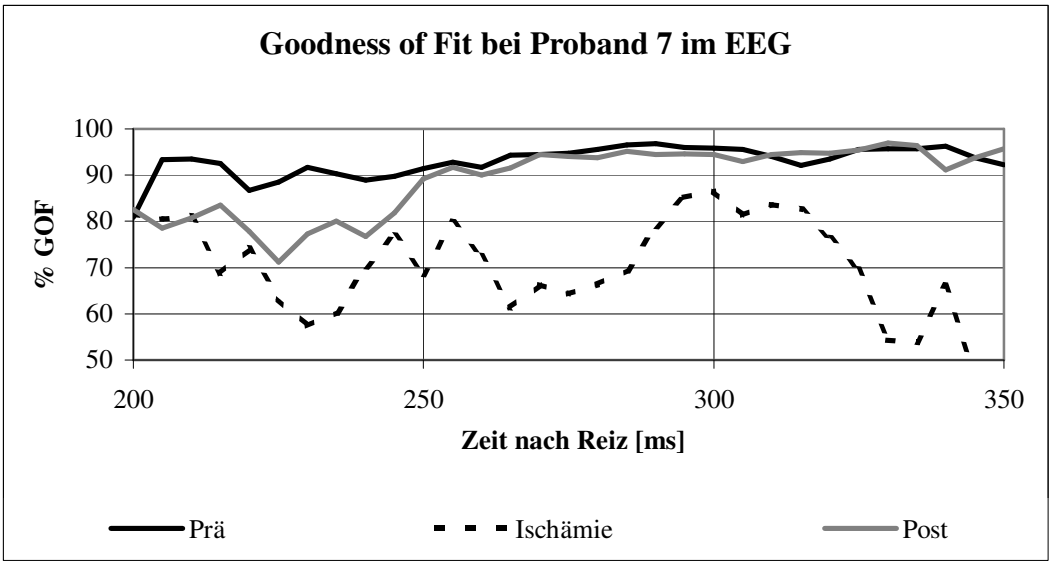
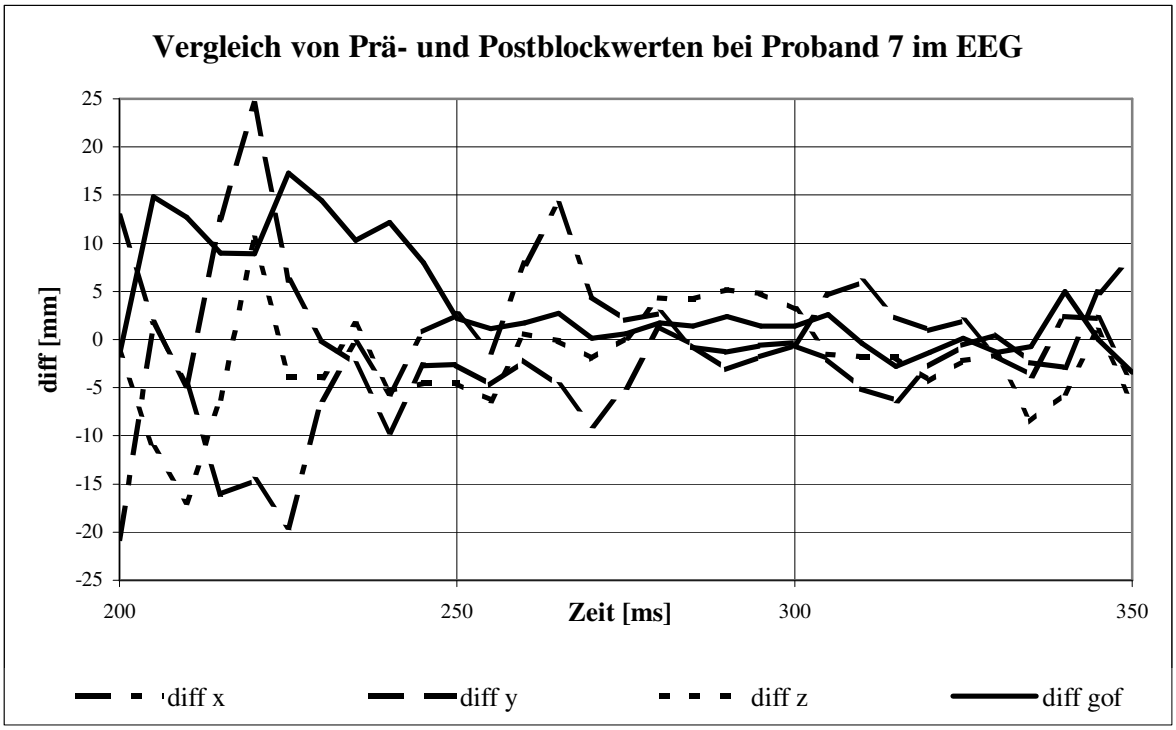


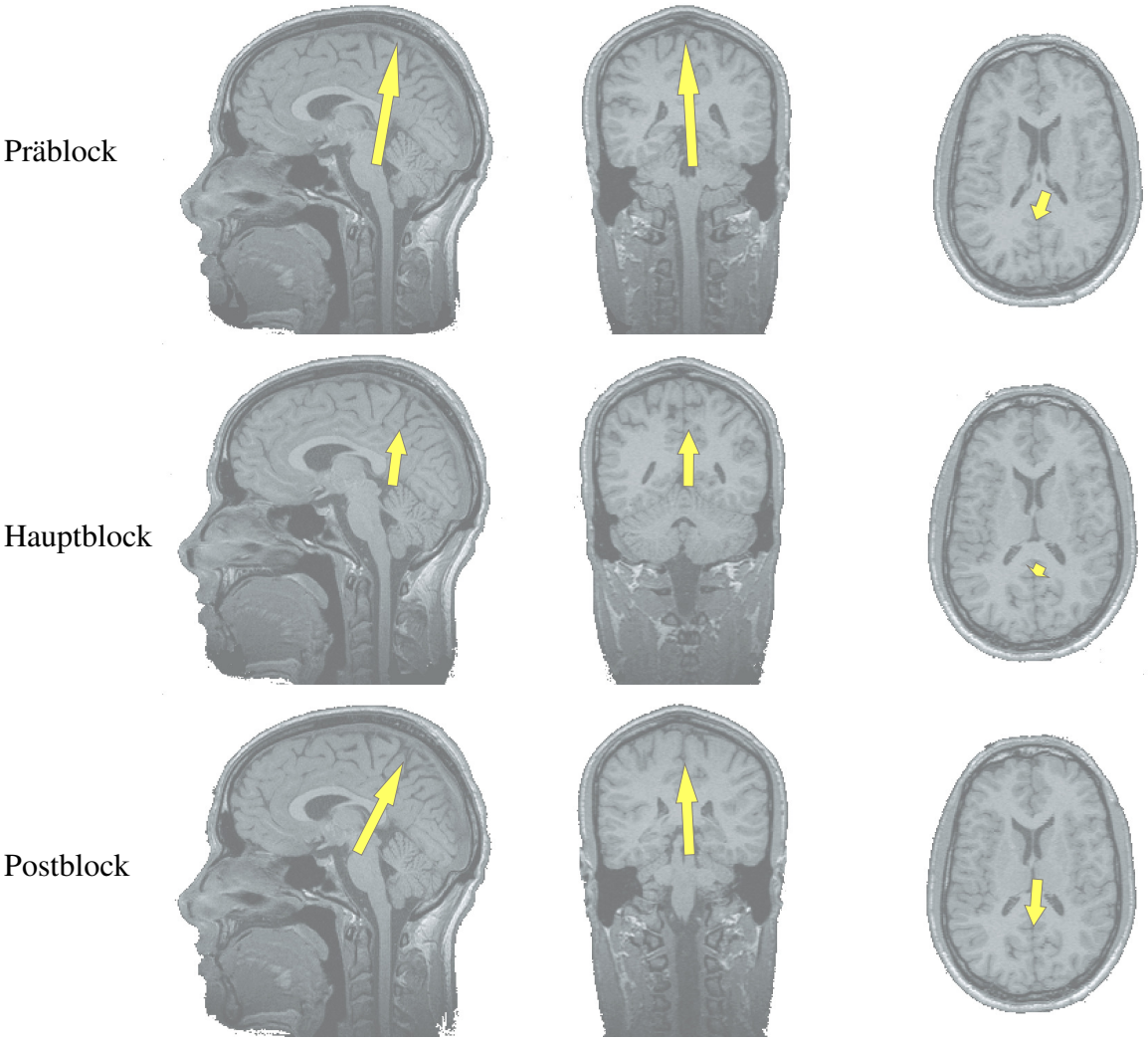
Abb. 11: Goodness of Fit bei Proband 7 im EEG.

Abzisse: Zeitbereich: 200 bis 350 ms nach Reizgabe; Ordinate: % der GOF.



<u>Abb. 12:</u> Vergleich der Prä- und Postblockdipolkoordinaten bei Proband 7 zur Darstellung der Dipolstabilität eines schmerzinduzierten Reizes in verschiedenen Blöcken.

Auf der Abzisse aufgetragen ist der Zeitbereich von 200 bis 350 ms nach Reizgabe, auf der Ordinate die numerische Differenz von Prä- zu Postblockwerten der einzelnen Dipolkoordinatenbestandteile.



<u>Abb. 13:</u> Darstellung der Stromdipolaktivität bei Proband 7 im EEG 295 ms nach Reizgabe.

Schnittbilder des individuellen Gehirns in sagittaler, axialer und coronarer Ebene. Die einzelnen Schnittebenen der Abbildungen sind jeweils auf den Ursprung des Dipols zentriert. Eingezeichnet ist der berechnete Stromdipol zum Zeitpunkt 295 ms nach Reizgabe. Die Länge gibt die Komponente in der jeweiligen Richtung an und die Dicke gibt die Stärke an.

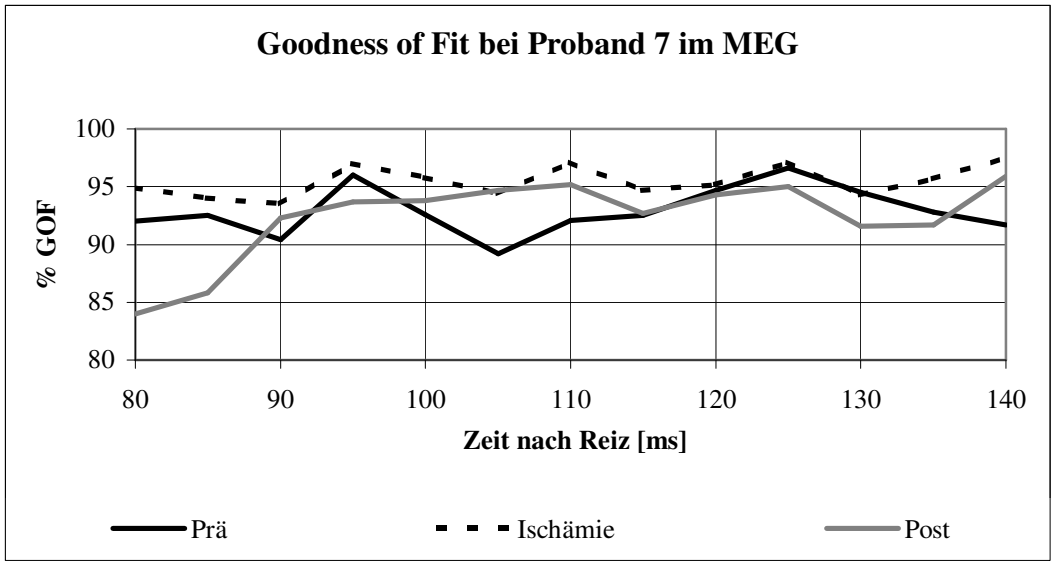
Block	Lifetime [ms]	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Ux [ ]	Uy [ ]	Uz [ ]	Q [uAmm]	GOF [%]	MGP [µV]
Prä	250-365	-2,5	7,9	59,4	-0,092	0,117	0,989	90,7	96,0	4,514
Ischämie		-1,7	-2,5	58,4	-0,061	0,166	0,984	45,0	85,2	2,292
Post	265-420	-1,9	9,7	54,6	-0,107	-0,123	0,987	79,6	94,6	4,217

Tab. IV: Dipollokalisation (Proband 7, alle Blöcke) im PAN-System im EEG zum Zeitpunkt 295 ms nach Reizgabe (Maximum der Aktivität im Präblock).

Lifetime: Zeitfenster, in welchem der Dipol stabil vorlag; Raumkoordinaten: X, Y, Z; Richtungskoordinaten: Ux, Uy, Uz; Stärke: Q.

3.4. Quellenlokalisation im MEG

In Abb. 14 ist die GOF für alle drei Blöcke im Zeitbereich von 80 bis 140 ms nach Reizgabe aufgezeichnet. Der relevante Auswertungsbereich liegt dabei bei 120 ms. In dem dargestellten Zeitraum erreicht die GOF maximale Werte und diese halten sich für diesen Zeitbereich auf einem hohen Niveau. Hier liegt ein stabiler Stromdipol vor. Dieser hielt sich in allen Blöcken stabil an seinem Platz und zeigte nur minimale Abweichungen (Abweichung in X-Achse: 6,6 mm; in Y-Achse: 4,0 mm; in Z-Achse: 6,8 mm) (siehe Tab. V). Diese geringgradigen Abweichungen sind auch ein Ergebnis der besonders guten räumlichen Auflösung der MEG-Signale im Gegensatz zu den EEG-Signalen. Die lokalisierten Stromdipole im MEG zum Zeitpunkt von 120 ms nach Reizgabe sind in Abb. 15 dargestellt. Die Stromdipollokalisation ergab ein Aktivitätszentrum im somatosensorischen Kortex II (SII) in der rechten Gehirnhemisphäre.



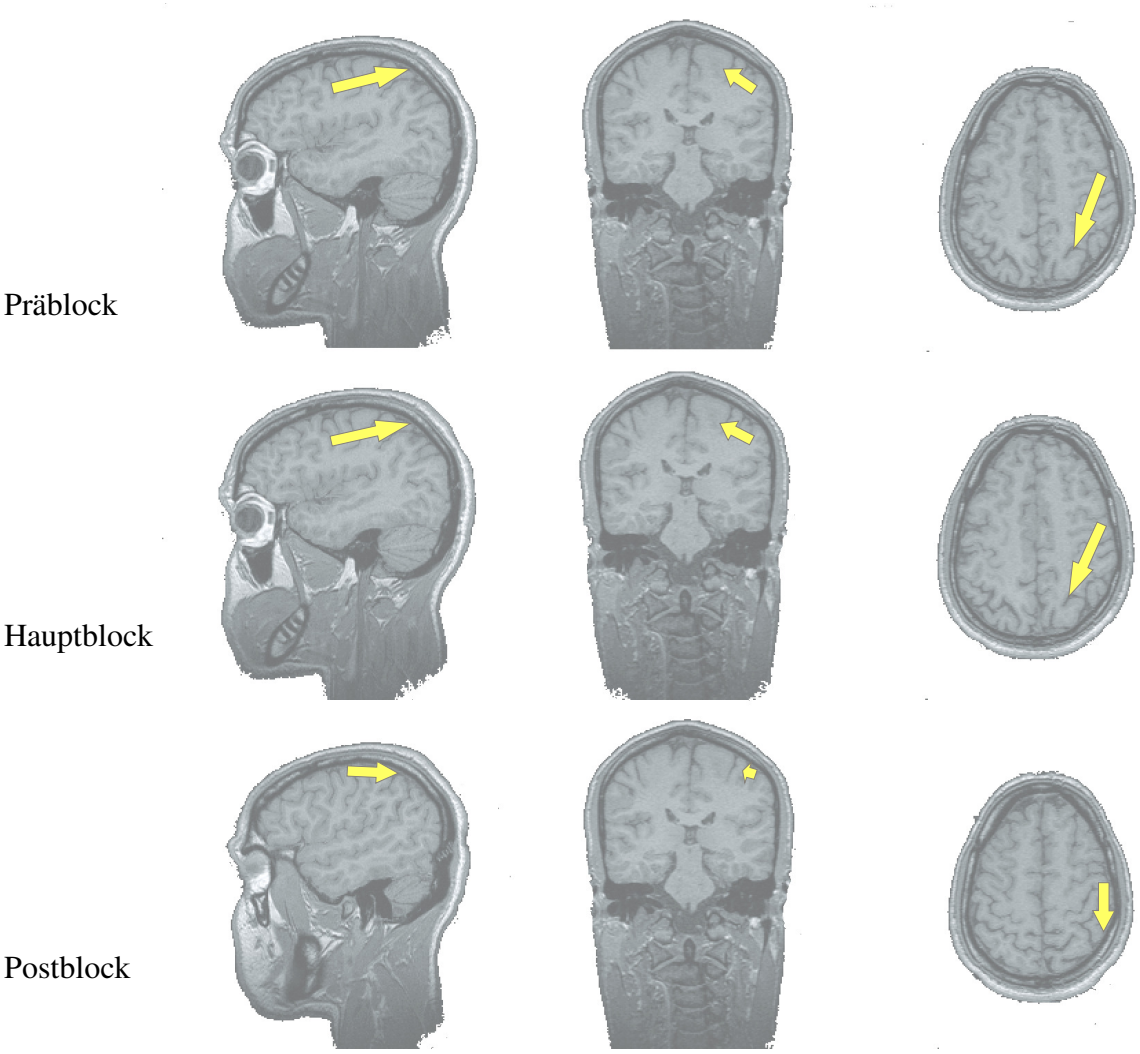
<u>Abb. 14:</u> Goodness of Fit bei Proband 7 im MEG im Zeitbereich 80-140 ms nach Reizgabe.

Abzisse: Zeitbereich von 80 bis 140 ms nach Reizgabe; Ordinate: % des GOF.

Block	Lifetime [ms]	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Ux [ ]	Uy [ ]	Uz [ ]	Q [uAmm]	GOF [%]	MGF [fT]
Prä	110-140	32	23,6	81,5	-0,396	-0,788	0,471	30,7	94,7	103,6
Ischämie	85-155	36,8	21,7	82,4	-0,371	-0,852	0,371	32,7	95,2	111
Post	95-165	38,6	25,7	88,3	-0,051	-0,971	0,232	19,1	94,3	101,1

Tab. V: Stromdipollokalisation (Proband 7, alle Blöcke) im PAN-System im MEG zum Zeitpunkt 120 ms nach Reizgabe (Maximum der Aktivität im Präblock).

Lifetime: Zeitfenster, in welchem der Dipol stabil vorlag; Raumkoordinaten: X, Y, Z; Richtungskoordinaten: Ux, Uy, Uz; Stärke: Q.



<u>Abb. 15:</u> Darstellung der Stromdipolaktivität bei Proband 7 im MEG 120 ms nach Reizgabe.

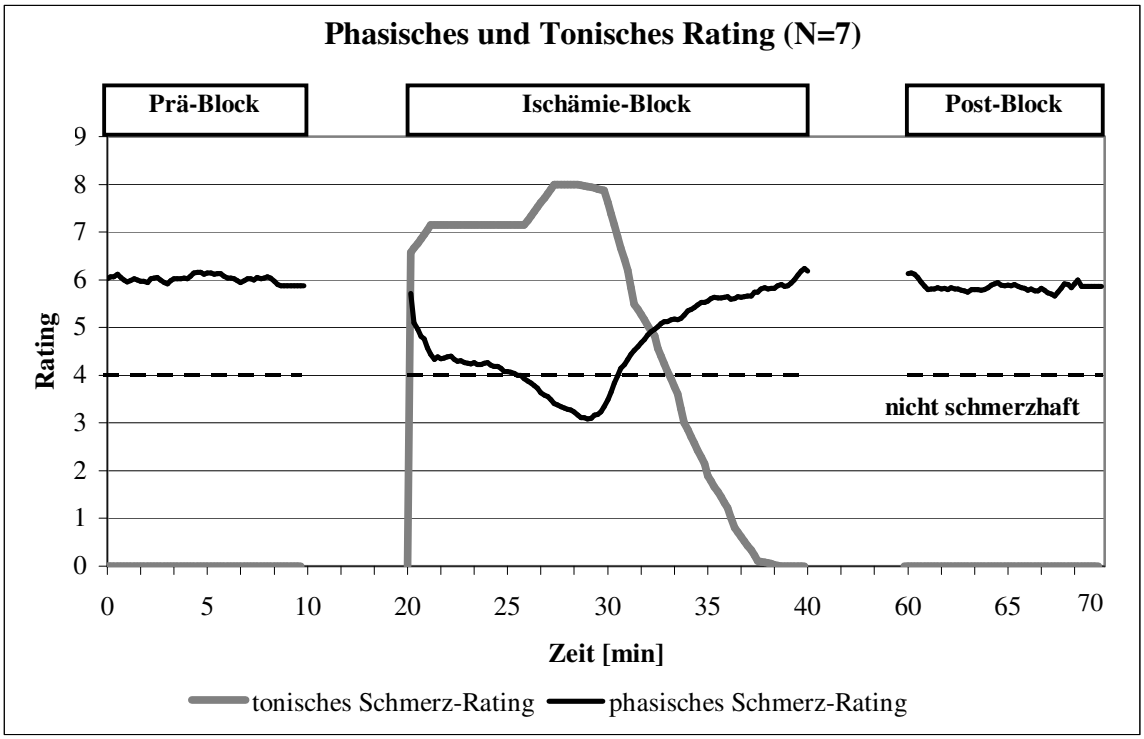
Schnittbilder des individuellen Gehirns in sagittaler, axialer und coronarer Ebene. Die einzelnen Schnittebenen der Abbildungen sind jeweils auf den Ursprung des Dipols zentriert. Eingezeichnet ist der berechnete Stromdipol zum Zeitpunkt 120 ms nach Reizgabe. Die Länge gibt die Komponente in der jeweiligen Richtung an und die Dicke gibt die Stärke an.

4. Ergebnisse Teil II: Gesamtergebnisse aller Probanden

4.1. Rating

Von jedem Probanden lagen zwei Rating-Listen vor. Einmal die Bewertung des phasischen Reizes und zum anderen die Bewertung des tonischen Reizes (die grafische Darstellung erfolgt in Abb. 16). Alle Probanden bewerteten den phasischen Reiz zu Beginn des Präblockes im deutlich schmerzhaften Bereich zwischen 5 und 8 auf der Rating-Skala (Mittelwert aller Probanden: 6,0). Hier gab es probandenspezifische Unterschiede (siehe Tab. VI).

Wurde zusätzlich der tonische Schmerz appliziert, so sank die Bewertung des phasischen Schmerzreizes deutlich in den nicht schmerzhaften Bereich (unter 4) ab. Das Schmerzempfinden stieg jedoch im weiteren Versuchsablauf wieder in den deutlich schmerzhaften Bereich an, sobald der tonische Schmerzreiz abgestellt war. Die Ausgangswerte wurden wieder nahezu erreicht. Im selben Maße, wie das Schmerzempfinden des tonischen Schmerzes vom nicht schmerzhaften Bereich auf maximal tolerierbar schmerzhafte Werte anstieg, fiel das des phasischen Schmerzempfindens von deutlich schmerzhaften in den nichtschmerzhaften Bereich ab. Bei Öffnen der Blutdruckmanschette (Ende des tonischen Reizes) fiel die Bewertung des Schmerzempfinden des tonischen Schmerzes wieder in den nichtschmerzhaften Bereich und etwas später in den nicht wahrnehmbaren Bereich ab. Die Bewertung des Schmerzempfindens des phasischen Reizes stieg wieder auf Ausgangswerte an. Diese beiden Kurven verlaufen gegensinnig. Der Korrelationskoeffizient zwischen phasischem Reiz und tonischem Reiz im Mittelwert aller Probanden beträgt –0,937. Dies bedeutet, dass beide Wertepaare sich umgekehrt proportional zueinander verhalten. Hier zeigt sich deutlich, dass der tonische Schmerz die Wahrnehmung und subjektive Bewertung des phasischen Schmerzes sehr stark zu verringern bzw. zu unterdrücken vermag.



<u>Abb. 16:</u> Phasisches und tonisches Rating im Average bei 7 Probanden.

Gleitende Mittelwerte im phasischen und tonischen Rating; Abzisse: Zeit in min; Ordinate: Ratingwerte von 0 bis 8.

Proband	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Bereich des Rating-Wertes des phasischen Reizes	5-8	5-7	4-6	5-7	4-6	4-7	6-7
Mittelwert des Präblock des phasischen Reizes	7,0	6,3	4,9	6,3	5,5	5,7	6,5
Mittelwert des Postblockes des phasischen Reizes	6,6	5,9	5,2	5,9	5,2	6,1	6,4
Unterschied Präblock <-> Postblock	4,9 %	6,1 %	6,0 %	6,1 %	6,0 %	6,1 %	1,9 %
Min-Wert des phasischen Reizes unter tonischem Reiz	3	2	3	2	4	2	2

Tab. VI: Inter- und intraindividueller Probanden-Vergleich der Schmerzbewertung.

4.2. Veränderung unter tonischer Schmerzgabe

In der Tab. VII sind die individuellen Zeitbereiche, zu denen die Stromdipollokalisation erfolgte, dargestellt. Im MEG konnte im Bereich von 95 bis 110 ms nach Reizgabe ein stabiler Stromdipol lokalisiert werden. Im EEG wurde ein Stromdipol im Zeitbereich von 275 bis 300 ms nach Reizgabe lokalisiert.

4.2.1. EEG-Auswertung

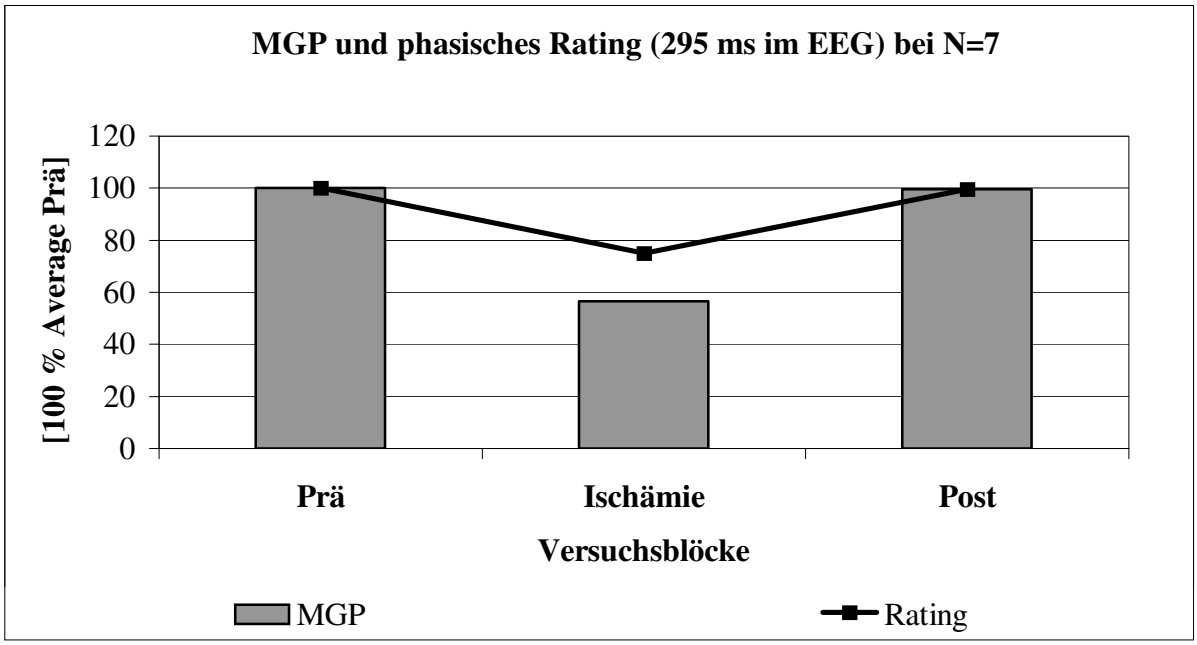
In Abb. 17 ist der Amplituden- und der Rating-Verlauf im EEG als Mittelwert aller 7 Probanden dargestellt. Zu Beginn des Versuches lagen die MGP-Werte im Präblock bei der 100 % Marke. Unter der Ischämie kam es zu einem Abfall der gemessenen MGP-Werte auf 56 % gegenüber Präblock-Ausgangswerten. Nach Absetzen des tonischen Schmerzes konnten im Postblock MGP-Werte gemessen werden, die den Präblock-Werte nahezu glichen. Die Schmerzbewertung des phasischen Reizes lag im Präblock bei 100 %. Unter der Ischämie sank die Bewertung des phasischen Reizes auf 75 % des Ausgangswertes ab. Im Postblock lagen die Ratingwerte konstant bei 100 % Ausgangswerten. Der Korrelationskoeffizient im EEG beträgt 0,99 d.h., dass 99 % der gemessenen MGP-Wert-Veränderungen durch bekannte Ratingwerte erklärt werden können.

4.2.2. MEG-Auswertung

Im MEG waren die Veränderungen der gemessenen MGF-Werte unter der tonischen Schmerzgabe nicht so stark reduziert wie im EEG (Abb. 18). Im Präblock lagen konstante MGF-Werte vor. Im Hauptblock gab es nur geringe Veränderungen direkt unter tonischer Schmerzgabe. Im Verlauf der tonischen Schmerzgabe kam es zu einer leichten Reduktion der gemessenen MGF-Werte um 4 %. Der Korrelationskoeffizient beträgt im MEG 0,77. Damit können nur 77 % der gemessenen Amplitudenveränderungen durch bekannte Rating-Werte erklärt werden.

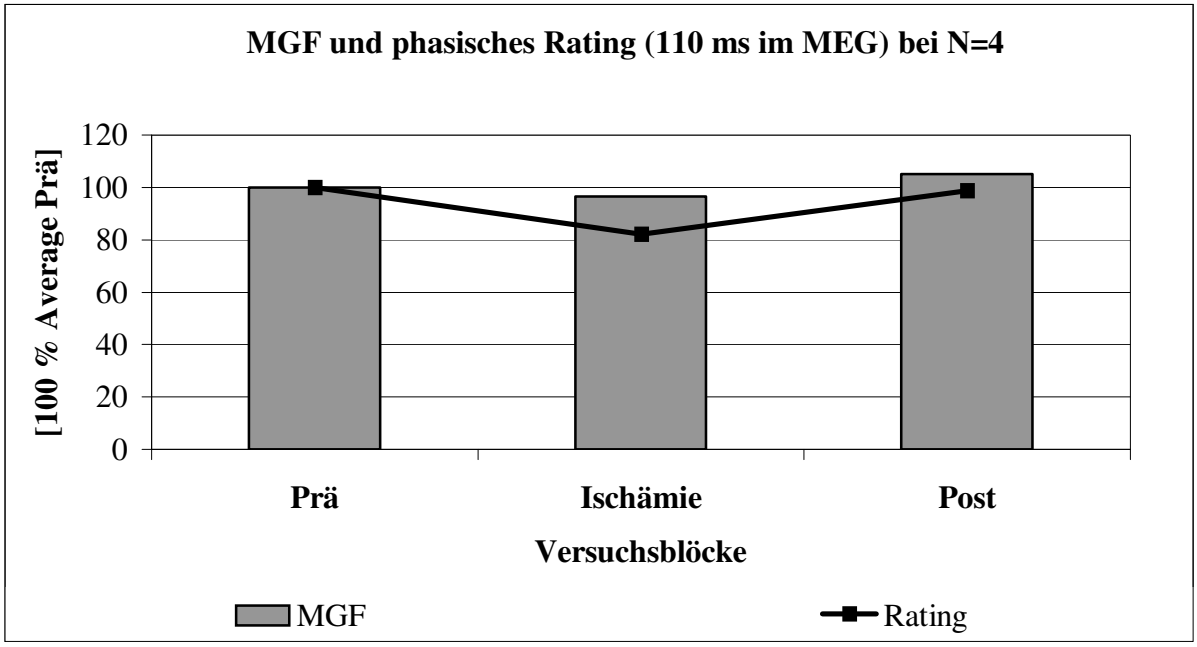
Proband	MEG (Zeit in ms)	EEG (Zeit in ms)
1	110	280
2	110	285
3		280
4		275
5	125	300
6		280
7	120	295

Tab. VII: Ausgewertete Zeitbereiche für die Berechung der Amplitudengröße.



<u>Abb. 17:</u> MGP und phasisches Rating im Mittel im EEG bei 7 Probanden.

Die Werte sind normiert auf den Mittelwert des Präblockes, der als 100 % festgelegt wird.



<u>Abb. 18:</u> MGF und phasisches Rating im Mittel von 4 Probanden im MEG.

Die Werte sind normiert auf den Mittelwert des Präblockes, der als 100 % festgelegt wird.

4.3. Dipollokalisation

4.3.1. EEG-Auswertung

Durch die Verwendung des bereits erläuterten PAN-Systems ist es möglich, verschiedene Probanden auch untereinander zu vergleichen. Nach oben aufgeführten Berechnungen konnten die in der Tab. VIII dargestellten Werte errechnet werden. Für jeden Probanden sind für drei Versuchsblöcke die Daten des jeweiligen Stromdipols aufgelistet. Es handelt sich um die Stromdipolkoordinaten zum Zeitpunkt des MGP-Maximums für alle Präblöcke.

Im Prinzip lagen bei allen Probanden ähnliche Ergebnisse vor. Bei allen Probanden war ein Einbruch des MGP-Wertes im Hauptblock zu verzeichnen. Bei den Probanden 2, 3 und 5 reduzierte sich die GOF nicht auf Werte unter 90 %. Lediglich bei Proband 4 wurde im Hauptblock ein GOF-Wert von 54 % gemessen. Bei allen anderen Probanden lag dieser Wert wesentlich höher. Trotz größerem Einbruch der Stabilitätsparameter kommt es aufgrund der anatomischen Gegebenheiten des Gyrus cinguli (große Ausdehnung) dennoch zu Stromdipollokalisationen, die im Gyrus cinguli zu liegen kommen.

Bei der Untersuchung der PAN-Stromdipolkoordinaten in der individuellen Gehirnanatomie der Probanden konnte gezeigt werden dass der überwiegende Anteil dieser EEG-Lokalisation im Gyrus cinguli liegt (Tab. IX). Zu 71 % konnte die Stromdipolaktivität in den Gyrus cinguli lokalisiert werden. In einigen Fällen kam es zu Abweichungen der Lage des lokalisierten Stromdipols. Bei Proband 5 kam die Lokalisation in der Fornix zu liegen. Bei dem Probanden 4 wurde die Aktivität jeweils außerhalb des Gyrus cinguli in unmittelbar benachbarte Kortexareale lokalisiert.

4.3.2. MEG-Auswertung

Bei den Probanden 3, 4 und 6 wurde wegen probandenbedingter und technischer Störung die MEG-Auswertung verworfen. So haben Vorversuche in den vorangehenden Jahren gezeigt, dass vorbeifahrende Fahrzeuge, Reparaturarbeiten in den Nachbarkliniken, erhöhte kosmische Strahlung u.a. trotz aller Sorgfalt erhebliche magnetische Einstrahlungen verursachen können. Die GOF lag im MEG immer über den geforderten 90 %, in 9 von 12 Fällen lag sie zum Teil deutlich über 95 % (siehe Tab. X). Der Ursprung des Stromdipols veränderte sich geringgra-

dig bei den Probanden 1, 5 und 7. Bei Proband 2 veränderte sich die Lage des Stromdipols in der Z-Koordinate etwas stärker. Bei allen Probanden lag in allen ausgewerteten Blöcken ein stabiler Stromdipol vor. Mittels der berechneten Stromdipolkoordinaten im PAN-System ist es möglich die Lage des Stromdipols im individuellen Gehirn zu ermitteln. Diese Lage ist in Tab. XI dargestellt. Die mit dem MEG gemessene Stromdipolaktivität wurde in 2/3 der Fälle direkt im sekundären somatosensorischen Rindenfeld, welches dem Gyrus postcentralis zugeordnet wird, lokalisiert. In 1/3 der Fälle wurde diese Aktivität in unmittelbar angrenzenden Bereichen des Gyrus postcentralis lokalisiert. Bei Proband 2 wurde in den ersten beiden Blöcken und bei Proband 5 in allen Blöcken die Stromdipolaktivität in unmittelbar an den Gyrus postcentralis angrenzende Hirnareale lokalisiert.

4.3.3. Mögliche Fehlerquellen

Das Dipol-Modell, dem die gesamte Lokalisation zugrunde liegt, ist eine stark vereinfachte Beschreibung der Aktivität des Gehirns. Es fasst die gemessene Aktivität in einem Gehirnareal zu einem Schwerpunkt zusammen. Das bedeutet aber auch, dass bei einer zusätzlichen Aktivierung anderer Gehirnareale eine Verschiebung dieses Schwerpunktes erfolgt. So kann es mathematisch bedingt vorkommen, dass die Aktivität in ein Hirnareal lokalisiert wird, welches nicht aktiviert war. Dieses Phänomen ist mit einem Ring zu vergleichen, bei dem der Schwerpunkt in der Mitte liegt, obwohl dort kein Material vorhanden ist.

Bei der phasischen Reizung der Fingerbeere ist es möglich, dass nicht nur Schmerzfasern sondern auch taktile Anteile des somatosensorischen Systems aktiviert werden. Durch Überlappen der taktilen und nozizeptiven Areale, wobei die nozizeptiven Areale näher an den zirkulären Sulcus als an die Silvanische Fissur geordnet werden [Treede et al., 2000], kann es zu einer Abweichung der Lokalisation Richtung Sulcus centralis kommen.

Durch die zusätzliche, unerwünschte Aktivierung taktiler Fasern kommt es zu einer frühen Aktivierung im primären somatosensorischen Kortex. Dadurch kann es zu einer Verzerrung des Aktivitätsschwerpunktes kommen.

Proband	BLOCK	Lifetime [ms]	Time [ms]	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Q [uAmm]	GOF [%]	MGP [µV]
1	Prä	245-300	280	-2	33,8	60,4	78,3	96,3	4,417
	Ischämie		280	6,3	9,1	68	56,5	85	2,77
	Post	250-380	280	2,7	17,4	65,7	75,1	94,5	4,044
2	Prä	260-305	285	-6,8	30,5	80,4	53,8	92,4	2,743
	Ischämie	280-285	285	-3,3	31	79	35,9	90,1	2,063
	Post	230-355	285	-9,3	41,8	74,2	83,7	97	3,926
3	Prä	180-320	280	3,2	27,9	76,2	122	97,7	5,068
	Ischämie	280-305	280	-5,3	29,3	81,2	50,4	91,1	2,414
	Post	190-375	280	2	22,2	77,3	165	97,4	6,771
4	Prä	270-290	275	3,8	31,8	52,4	128	90,8	4,388
	Ischämie		275	-4,2	41,3	122,1	3,24	54,4	1,635
	Post		275	2,8	31,2	58,4	97,2	86,9	3,567
5	Prä	250-430	300	1,7	11,9	67,9	208	95,8	7,124
	Ischämie	300-310	300	-0,9	19,6	65,1	127	90,5	4,607
	Post	205-385	300	-3,1	15,9	69,9	192	95,1	6,93
6	Prä	270-290	280	-2,1	22,6	77,3	103	91,3	4,656
	Ischämie		280	7,5	9,6	78,3	42,2	75,2	2,871
	Post		280	-2,4	29,9	81,9	62,1	79	3,285
7	Prä	250-365	295	-2,5	7,9	59,4	90,7	96	4,514
	Ischämie		295	-1,7	-2,5	58,4	45	85,2	2,292
	Post	265-420	295	-1,9	9,7	54,6	79,6	94,6	4,217
	BLOCK	**Lifetime [ms]**	**Time [ms]**	**X [mm]**	**Y [mm]**	**Z [mm]**	**Q [uAmm]**	**GOF [%]**	**MGP [µV]**

<u>Tab. VIII:</u> Werte der berechneten Stromdipollokalisation (alle 7 Probanden, alle Blöcke) im PAN-System im EEG.

Lifetime: Zeitfenster, in welchem der Dipol stabil vorlag; Time: Zeitpunkt, der jeweils betrachtet wird. Raumkoordinaten: X, Y, Z; Richtungskoordinaten: Ux, Uy, Uz; Stärke: Q.

Proband	Prä	Ischämie	Post
1	G ci	G ci	G ci (Fornix nah)
2	G ci	G ci	G ci
3	G ci	G ci	G ci
4	Thalamus	G prc	Thalamus
5	Fornix	Fornix	Fornix
6	G ci	G ci	G ci
7	G ci	G ci	G ci

Tab. IX: Individuelle Dipollokalisation aufgrund der Pan-Daten im individuellen Kortex im EEG.

Proband	BLOCK	Lifetime [ms]	Time [ms]	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Q [uAmm]	GOF [%]	MGF [fT]
	Prä	85-105	110	51,6	71,0	81,0	40.8	98.0	119
1	Ischämie	90-115	110	50,2	68,2	80,8	31.7	91.8	114.7
	Post	85-115	110	48,8	64,5	73,9	59.3	96.3	137.5
	Prä	85-115	110	54,1	38,9	51,1	59,4	99,3	141,6
2	Ischämie	85-120	110	52,5	43,8	68,8	35,7	97,9	135,9
	Post	110	110	54,1	33,0	71,0	52,2	97,1	195,4
	Prä	90-140	125	52,1	27,8	82,5	51.6	96.6	167.9
5	Ischämie	90-130	125	46,7	30,0	76,9	63	96.1	151.5
	Post	90-130	125	57,8	24,6	90,2	36.8	98.2	125.5
	Prä	110-140	120	32	23,6	81,5	30,7	94,7	103,6
7	Ischämie	85-155	120	26,8	21,7	82,4	32,7	95,2	111
	Post	95-165	120	38,6	25,7	88,3	19,1	94,3	101,1
Proband	**BLOCK**	**Lifetime [ms]**	**Time [ms]**	**X [mm]**	**Y [mm]**	**Z [mm]**	**Q [uAmm]**	**GOF [%]**	**MGF [fT]**

<u>Tab. X:</u> Werte der berechneten Dipollokalisation (4 Probanden, alle Blöcke) im PAN-System im MEG.

Lifetime: Zeitfenster, in welchem der Dipol stabil vorlag; Time: jeweiliger Zeitpunkt, der betrachtet wird. Raumkoordinaten: X, Y, Z; Richtungskoordinaten: Ux, Uy, Uz; Stärke: Q.

Proband	Prä	Ischämie	Post
1	G poc	G poc	G poc
2	G ts	G sm / G poc	G poc
5	S c	S c	S c
7	G poc	G poc	G poc

Tab. XI: Individuelle Stromdipollokalisation aufgrund der Pan-Daten im individuellen Kortex im MEG.

5. Diskussion

Die vorliegende humanphysiologische Arbeit an sieben Probanden liefert ein weiteres Beispiel dafür, dass phasischer Schmerz durch tonischen Schmerz gehemmt werden kann. Dieser „Schmerz hemmt Schmerz“ - oder „pain inhibits pain“ Mechanismus wird seit Jahren in der Schmerztherapie eingesetzt. Neu ist in der vorliegenden Arbeit jedoch, dass hier erstmals durch Hirnquellenanalysen mit Hilfe des Vielkanal-Elektro- und Vielkanal-Magneto-Enzephalogramms nachgewiesen wurde, dass dieser Mechanismus nicht durch Ablenkung, sondern durch Interaktion der beiden Schmerzmodalitäten im schmerzverarbeitenden Nervensystems erfolgt. Dies sei nachfolgend ausführlich diskutiert.

Als phasisches Schmerzmodell wurde das seit Jahrzehnten vor allem in Analgetika-Prüfungen verwendete Modell des intrakutan applizierten Stromstosses verwendet. Die Reize sind nur wenige msec lang und erzeugen dadurch, dass sie durch Präparation der Haut direkt an die schmerzaufnehmenden A-delta-Nozizeptoren herangeführt werden, eine stechende, gut lokalisierbare Schmerzempfindung [zur Übersicht siehe Scharein und Bromm, 1998]. Bei sorgfältiger Einhaltung einer Reihe von experimentellen Randbedingungen gelingt es, die Schmerzsensationen in wiederholten Messungen am gleichen Probanden konstant zu halten, zugleich evozierte cerebrale Potentiale abzuleiten, deren Amplitudendifferenzen ein Maß für die Stärke des subjektiv empfunden Schmerzes darstellt. Als Modell zur Erzeugung der tonischen Schmerzen wurde die in der Literatur am meisten verwendete „Tourniquet pressure-method“ [Smith et al., 1968] benutzt: Durch eine Blutdruckmanschette wird im betroffenen Arm eine Ischämie erzeugt, gleichzeitig muss die Hand eine definierte mechanische Arbeit leisten; als Resultat entsteht innerhalb weniger Minuten ein rasch zunehmender Schmerz, der nach etwa zehn Minuten die Toleranzgrenze erreicht. Da dieser Schmerz jederzeit durch den Probanden abgesetzt werden kann, hat sich die Methode des Ischämieschmerzes als Modell eines tonischen Schmerzes weitgehend durchgesetzt [zur Übersicht siehe Chen et al., 1995].

Tatsächlich zeigte sich auf der subjektiven Schmerzebene, nämlich in der Registrierung der vom Probanden angegeben Schmerzeinschätzungen auf den phasischen Reiz, dass diese durch den zusätzlichen tonischen Reiz schnell abnahmen und deutlich unter der Schmerzgrenze lagen, während der Ischämieschmerz zunahm. Mit anderen Worten: der phasische Schmerz war weg, während der tonische Schmerz stark war. Das traf für alle sieben Probanden dieser Stu-

die in gleicher Weise zu. Interessant wurden die Befunde dadurch, dass gleichzeitig neben den Schmerzeinschätzungen auf der objektiven Schmerzebene, nämlich in der Registrierung des Vielkanal-EEG und –MEG, sich diese Effekte wiederfanden. Der phasische Reiz erzeugte neben einer Schmerzempfindung eine reizinduzierte Veränderung in den gemessenen Hirnsignalen, die durch Mittelungstechniken nach der Methode der evozierten Potentiale bzw. Magnetfelder ausgewertet wurde. Dadurch, dass an gleichen Positionen über der Kopfoberfläche sowohl das EEG wie auch das MEG gemessenen werden konnte, ließen sich sog. „Hirnmaps“ (Gehirn-Landkarten) im Potentialbereich und im Feldbereich konstruieren, aus denen auf den Ort und die Stärke der kortikalen Generatoren geschlossen werden kann, die für diese extern gemessenen Signale verantwortlich sind.

Hirnquellenanalysen aus Vielkanal-EEG- und Vielkanal-MEG-Registrierungen werden seit einigen Jahren durchgeführt [Hari et al., 1983; Tarkka und Treede, 1993; Kakigi et al., 1995; Bromm und Chen, 1995; zur Übersicht Bromm et al., 2000]. In der Schmerzforschung hat sich herausgestellt, dass das MEG vor allem für eine Registrierung von schmerzrelevanter Aktivität im sekundär-somatosensorischen Kortex (SII) entscheidend ist [siehe z.B. Bromm et al., 2000]. Da der phasische intrakutane Reiz das somatosensorische System (schmerzhaft) aktiviert, wird Aktivität in den somatosensorischen Kortexarealen zu erwarten sein. Allerdings liegen die schmerzrelevanten Felder im primär-somatosensorischen Kortex (SI) tief, so dass reizinduzierte Signale aus SI in der Schmerzforschung am Menschen bis heute nicht eindeutig nachgewiesen wurden. Ganz anders verhält es sich mit dem sekundär somatosensorische Kortex, der relativ oberflächlich unter der Schädelkalotte liegt und der vor allem Kolumnen ausweist mit starker tangentialer Richtung. Genau das ist die Voraussetzung dafür, dass die aktivierten Neuronenpopulationen als „current dipoles“ [Williamsen et al., 1983] deutliche Magnetfeldkomponenten außerhalb des Schädels erzeugen.

Tätigkeit in SII lässt sich daher sehr gut durch Mittelungstechniken im Vielkanal-MEG untersuchen, wie es auch in der vorliegenden Arbeit geschehen ist. Dabei hat sich herausgestellt, dass offensichtlich eine bilaterale Aktivierung in den korrespondieren SII-Arealen beider Hemisphären erfolgt [Bromm et al., 1996; Kakigi et al., 1995; Xu et al., 1997; Frot et al., 2001]. Diese Aktivierung beginnt etwa 100 ms nach intrakutaner Fingerreizung und endet etwa 60 bis 80 ms später. Es hat sich weiter herausgestellt, dass die durch der Schmerzreize aktivierten SII-Areale offensichtlich eine entscheidene Rolle spielen in der lemniskalen Reizverarbeitung, die die Stärke des Reizes, den Ort des Reizgeschehen und die Art des Reizes

erfasst [Hari et al., 1983; Laudahn et al., 1995; Bromm et al., 1996, 2000]. Reinert et al., 2000 konnten in einer ähnlich konzipierten Studie die Veränderungen des EEG-Musters unter tonischer Schmerzgabe beobachten und dabei keine signifikanten Veränderungen der schmerzevozierten Potentiale entdecken, die einen Rückschluss auf eine verringerte Vigilanz zulassen würden. Im Gegenteil wurde durch den starken tonischen Schmerzreiz die Vigilanz und Aufmerksamkeit der Probanden erhöht und auf den tonischen Reiz gerichtet.

Vor kurzem wurde durch Vielkanal-MEG-Analysen nachgewiesen, dass die durch Schmerzreize aktivierten SII-Areale in ihrem Antwortverhalten sehr stark von der Vigilanz des Probanden abhängen. Ablenkung, Ermüdung, Nachlassen der Mitarbeit am Experiment, auch Tranquilizer und auch Hypnotika führen dazu, dass trotz in der Peripherie gleichbleibenden Reizen die SII-Aktivität stark abnimmt [Bromm et al., 2000; Nakamura et al., 2002]. Das gilt ganz besonders unter Narkose, in der der Proband bewusstlos wird; wenn er den Reiz überhaupt nicht mehr spürt, findet man auch so gut wie keine SII-Aktivität mehr. Es entspricht daher den oben berichteten Ergebnissen in der Literatur, wenn die vorliegende Untersuchung gezeigt hat, dass in SII sich nicht der entscheidende „pain inhibiting pain Effekt“ abspielt; hier fand sich im Mittel eine Reduktion der SII-Antwort unter starken tonischen Schmerzen von allenfalls 4 %.

Die aversive-emotionale Schmerzkomponente, die das Widerwärtige, Quälende, Folternde, ausmacht, also das, was für den Schmerz so typisch ist, wird nicht in SII abgebildet, sondern später nach dem Reiz in tiefen Strukturen des limbischen Systems, vor allem im Gyrus cinguli, hier wieder beginnend in posterioren Abschnitten, die in enger Faserverbindung mit dem parietalen Hirnbereichen stehen [Bromm et al., 2000; Bromm, 2004]. Es ist daher kein Wunder, dass in diesen Bereichen effiziente Analgetika, v.a. Morphine und andere Narkoanalgetika volle Wirksamkeit entfalten [Bromm et al., 1998]. Schmerzrelevante Aktivität im Gyrus cinguli lässt sich am besten im Vielkanal-EEG dokumentieren, da die entsprechenden Generatoren eine ausgeprägte radiale Komponente haben, so dass deren Magnetfeld die Kalotte kaum erreicht oder durchdringt. Radiale Komponenten erzeugen jedoch einen oberflächlichen Volumenstrom, der sich besonders gut im EEG nachweisen lässt [Williamsen et al., 1981; Bromm et Scharein, 1982; Bromm et Lorenz, 1998; Bromm, 2004]. Tatsächlich wurden die daraus resultierenden Vertexpositivität zwischen 200 und 300 ms nach dem Reiz auch seit Jahren zur Objektivierung einer Schmerzempfindung auf phasische Reizung herangezogen.

Aus diesem Grund wird, wie schon gesagt, auch deren Abschwächung zum quantitativen Wirkungsvergleich verschiedener Analgetika benutzt.

Wie die vorliegenden Arbeit bewiesen hat, greift der untersuchte „pain-inibiting-pain Effekt“ genau an dieser Stelle: Aktivität im zingulären Generator auf phasische Schmerzreize wurde drastisch reduziert, wenn der tonische Schmerz wirksam wird. Es kam unter dem Ischämieschmerz zu einer Reduktion von im Mittel um 56% gegenüber den Ausgangswerten. Applikation von tonischem Schmerz hatte damit auf die Gyrus cinguli - Aktivität einen ähnlich starken Einfluss wie auf die subjektive Schmerzbewertung. Es bestand ein enger Zusammenhang zwischen der Abnahme der Gyrus cinguli - Aktivität und dem verringerten Schmerzrating. Diese Schmerzreduktion auf subjektiver und objektiver Messebene durch tonischen Schmerz hatte das gleiche Ausmaß wie Gabe eines systemisch wirkenden Opioides [Bromm et al., 1998]. Die Reduktion der Aktivität im Gyrus cinguli hatte kurz vor Öffnen der Blutdruckmanschette ihr größtes Ausmaß und hielt nach Öffnen der Blutdruckmanschette für mindestens weitere 20 min an. Derselbe Effekt, nämlich die über die Schmerzgabe hinaus anhaltende Reduktion der evozierten Potentiale, wurde auch schon bei Arbeiten über die muskuläre Schmerzschwelle [Pantaleo et al., 1988], für nozizeptive Reflexe [Willer et al., 1989] und für Hitze induzierte Schmerzen [Talbot et al., 1987] beobachtet.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht an sieben Probanden Veränderungen schmerzevozierter Hirnaktivität, ausgelöst durch phasische intrakutane elektrische Reize, unter zusätzlicher Applikation eines tonischen Schmerzreizes. Zur Identifizierung der beteiligten kortikalen Strukturen wurden die Magnetoenzephalographie (MEG) und die Elektroenzephalographie (EEG) herangezogen. Mit beiden Verfahren wurden verschiedene Schwerpunkte im Nachreiz-Latenzbereich untersucht, die unterschiedlichen Kortexarealen zugeordnet werden können.

Im MEG wurde eine frühe Aktivierung kortikaler Neurone aus dem Areal des Gyrus postcentralis bei 110 ms nach Reizgabe gemessen. Dieses Areal wird dem sekundär somatosensorischen Kortex (SII) zugeordnet und liegt oberflächennah. Das EEG dagegen zeichnete bei 290 ms nach Reizgabe eine Aktivierung kortikaler Areale im Bereich des Gyrus Cinguli auf. Dieser Bereich liegt in der Tiefe des Großhirns.

Bei Applikation des zusätzlichen tonischen Schmerzes (in dieser Studie appliziert als Ischämieschmerz durch eine Blutdruck-Manschette) wurde ein unterschiedliches Verhalten der gemessenen EEG und MEG- Amplituden verzeichnet. Während es im EEG unter tonischem Schmerz zu einem Einbruch der Amplituden in einem Latenzbereich zwischen 200 und 350 ms auf 56% der Ausgangswerte kam, zeigte das MEG für den Latenzbereich zwischen 100 und 160 ms nur geringe Effekte; hier fielen die Amplitudenwerte um maximal 4%, ein nicht signifikanter Effekt bei Mittelung über das Gesamtkollektiv von sieben Probanden.

Die Auswertung der ebenfalls gemessenen Schmerzratings zeigte, dass der als deutlich schmerzhaft bewertete phasische Reiz unter dem zusätzlichen tonischen Reiz seine Schmerzhaftigkeit verlor und nur noch als nichtschmerzhafte Empfindung wahrgenommen wurde. Nach Beendigung des tonischen Reizes wurde der phasische Reiz jedoch wieder als genauso schmerzhaft empfunden wie zu Beginn der Sitzung. Der tonische Schmerzreiz war in seinem Maximum relativ stark; er wurde dann als gerade eben noch tolerierbar bewertet. Damit ist der Verlauf der phasischen und tonischen Schmerzbewertung stark negativ korreliert (-0,937).

Das MEG identifizierte die frühe Hirnaktivität in den Bereich des SII, das EEG die spätere Aktivität im Bereich des Gyrus cinguli. In 73 % der Fälle wurde die Aktivität exakt in diese

Areale lokalisiert, in 27 % lag die Lokalisation in unmittelbar angrenzenden Kortexarealen, was auf eine gewisse Fehlerbreite in den Mess- und Auswerteverfahren zurückgeführt wurde.

Ein phasischer Schmerz wird in dem Erleben seiner Schmerzhaftigkeit durch einen tonischen Schmerz stark reduziert, so dass er nicht mehr als schmerzhaft empfunden wird. Dieser „pain inhibiting pain“-Effekt findet, wie beschrieben, nicht im sekundären somatosensorischen Kortex, sondern in tiefen Strukturen des limbischen Systems statt, vor allem im Gyrus cinguli. Die Hirnquellenanalysen zeigen damit, dass dieser Mechanismus nicht durch mentale Ablenkung vom phasischen Reizereignis erfolgt, wofür die Aktivität in SII steht, sondern durch Interaktion der beiden Schmerzmodalitäten im Gyrus cinguli auf der limbischen Ebene der aversiven Schmerzverarbeitung.

7. Literaturverzeichnis

Berger, H. 1929. “Über das Elektroencephalogramm des Menschen.“ Arch. Psychiatr. Nerv. **87**: 527-70.

Bromm, B. 2004. “The involvement of the posterior cingulate gyrus in phasic pain processing of humans.” Neurosci Lett **361**: 245-9.

Bromm, B., Chen, A.C.N. 1995. ”Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation.” Electroencephalogr Clin Neurophysiol **95**: 14-26.

Bromm, B., Desmedt, J.R. 1995. “Pain and the brain: from nociception to cognition.” Advances in Pain Research and Therapy **22**: 377-91.

Bromm, B., Lorenz, J., Scharein, E. 1996. “Dipol source analysis of brain activity in the assesement of pain.” In: Recent Advances in Clin Neurophysiol, edited by Kimura, J. and Shibasai, H. Amsterdam: Elsevier: 328-35.

Bromm, B., Lorenz, J. 1998. ”Neurophysiological evalution of pain.” Electroencephalogr Clin Neurophysiol **107**: 227-53.

Bromm, B., Scharein, E. 1998. ”The intracutaneus pain model in the assessment of analgesic efficacy.” Pain Rev **5**: 216-46.

Bromm, B., Scharein, E., Vahle-Hinz, C. 2000.“Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain.“ Progress in Brain Research **12**: 289-302.

Chen, A.C.N., Treede, R.D. 1985 “The McGill Pain Questionnaeire in the Assessment of Phasic and Tonic Experimental Pain: Behavioral Evaluation of the ‘Pain inhibiting Pain’ Effect.” Pain **22**: 67-79.

Chen, A.C.N., Treede, R.D., Bromm, B. 1985. “Tonic pain inhibits phasic pain: Evoked cerebral potential correlates in man.” Psych Research **14**: 343-51.

CURRY User Guide, © 1999 Neuroscan Inc.

Dössel, O., David, B., Fuchs, M., Krüger, J., Lüdeke, K.M., Wischmann, H.A. 1993. “A 31 channel SQUID system for biomagnetic imaging.” Applied Superconductivity **1**: 1813-25.

Frot, M., Garcia-Larrea, L., Guenot, M., Mauguiere, F. 2001. “Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intracerebral recordings.” Pain **94**(1): 65-73.

Fruhstorfer, H., Hermanns, M., Latzke, L. 1986. “The effects of thermal stimulation on clinical and experimental itch.” Pain **24**: 259-69.

Hari, R., Kaukoranta, E., Reinikainen, K., Huopaniemie, T., Mauno, J. 1983. “Neuromagnetic localization of cortical activity evoked by painful dental stimulation in man.” Neurosci Lett **42**: 77-82.

Hari, R., Hamalainen, M., Kaukoranta, E., Reinikainen, K. and Teszner. D. (1983). “Neuro-magnetic responses from the second somatosensory cortex in man.” Acta Neurol Scand **68**(4): 207-12.

Jasper, H.H. 1958. ”The ten twenty electrode system of the international federation.” Electroencephalogr Clin Neurophysiol **10**: 371-73.

Joseph, J., Howland, E.W., Wakai, R., Backonja, M., Baffa, O., Potenti, F.M., Cleeland, C.S. 1991. “Late pain-related magnetic fields and electrical potentials by intracutaneus electrical finger stimulation.” Electroencephalogr Clin Neurophysiol **80**: 46-52.

Kakigi, R., Koyama, S., Hoshiyama, M., Shimojo, M., Kitamura, Y., Watanabe, S. 1995 “Topography of somatosensory evoked magnetic fields following posterior tibial nerve stimulation.” Electroencephalogr Clin Neurophysiol **95**(2): 127-34.

Kakigi, R., Koyama, S., Hoshiyama, M., Kitamura, Y., Shimojo, M. and Watanabe, S. 1995. "Pain-related magnetic fields following painful CO2 laser stimulation in man." Neurosci Lett **192**(1): 45-8.

Kakigi R., Koyama, S., Hoshiyama, M., Kitamura, Y., Shimojo, M., Watanabe, S., Nakamura, A. 1996. "Effects of tactile interference stimulation on somatosensory evoked magnetic fields." Neuroreport **7**(2): 405-8.

Le Bars, D., Villanueva, L., Willer, J., Bouhassira, D. 1991. "Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and man." Acupunct Med **9**: 47–56.

Laudahn, R., Kohlhoff, H., Bromm, B. 1995. "Magnetoencephalography in the investigation of the cortical pain processing system." In: Pain and the Brain: From Nociception to Cognition, edited by B. Bromm, and J. E. Desmedt . New York: Raven, 267-282.

Malmivuo, J., Suihko, V., Eskola, H. 1997. "Sensitivity distributions of EEG and MEG measurements." IEEE Trans. Biomed. Eng. **3**: 196-208.

Melzack, R., Wall, P.D. 1965. "Pain mechanism: A new theory." Science **150**: 971-79.

Nakamura, Y., Paur, R., Zimmermann, R., Bromm, B. 2002. „Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex. A magnetoencephalographic study." Neurosci Lett **328**: 29-32.

Pantaleo, T., Duranti, R., Bellini, F. 1988. "Effects of heterotopic ischemic pain on muscular pain threshold and blink reflex in humans." Neurosci Lett **85**: 56-60.

Reinert, A., Treede, R.D., Bromm, B. 2000. „The pain inhibiting pain effect: an electrophysiological study in humans." Brain Research **862**: 103-10.

Scharein, E., Bromm, B. 1982. "Principal component analysis of pain-related cerebral potentials to mechanical and electrical stimulation in man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **53**(1): 94-103.

Smith, G.M., Lowenstein, E., Hubbard, J.H., Beecher, H.K. 1968. “Experimental pain produced by the submaximum effort tourniquet technique: further evidence of validity.” Pharmacol. Exp. Ther. **163**: 468-74.

Talbot, J.D., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., Boyer, M. 1987. “Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychiophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain.” Pain **30**: 221-32.

Tarkka, I. and Treede, R. 1993. “Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser.” J Clin Neurophysiol **10**(4): 513-9.

Treede, R.D., Apkarian, A.V., Bromm, B., Greenspan, J.D., Lenz, F.A. 2000. “Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus.” Pain **87**(2): 113-9.

Treede, R., Vania Apkarian, A., Bromm, B., Greenspan, D., Lenz, F. 2000. “Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral Sulcus.” Pain **87**: 113-19.

Villanueva, L., Le Bars, D. 1995. “ The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls.” Biol. Res. **28**(1): 113-25.

Wieringa, H.J. 1993. ”MEG, EEG and the integration with Magnetic Resonance Images.” Neurosoft, Inc 1993, ISBN 90-9006505-9.

Willer, J.C., Broucker, T., Le Bars, D. 1989. ”Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans.” J. Neurophysiol. **62**: 1028-38.

Williamsen, S.J., Kaufman, L. 1981. ”Magnetism Magnet Mater.” Biomagnetism. J. **22**: 129–201.

Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S., Mima, T., Hanakawa, T., Magata, Y., Kanda, M., Fujiwara, N., Shindo, K., Nagamine T. and Shibasaki, H. 1997. “Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET.” Neuroreport **8**: 555-59.

8. Danksagung

Hiermit möchte ich mich für die Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit bedanken bei

Herrn Professor Dr. Dr. B. Bromm für die Bereitstellung und Vergabe der Dissertationsarbeit, sowie zahlreichen Diskussionen,

Herrn Dr. R. Zimmermann für die hervorragende Hilfe bei der Datenauswertung und experimentellen Durchführung,

Herrn Dipl. Ing. G. Steinmetz für die Mithilfe bei der Datenerfassung,

Frau S. Saha für die Vorbereitung der Probanden und deren Betreuung bei den Messungen.

Außerdem danke ich meiner Frau Daniela für ihre Geduld und ihr Verständnis mit mir, und schließlich meinen Eltern und meinen Grosseltern für viele Hilfen im Leben während der Dissertationszeit.

9. Lebenslauf von Matthias Wiechern

17.05.1976	Geburt in Hamburg als zweiter Zwillingssohn des Ehepaares Dr. med. Hartmut Wiechern und Angelika Wiechern, geb. Bochnik
1982 – 1986	Besuch der Grundschule Pestalozzi in Stade
1986 – 1988	Besuch der Orientierungsstufe Camper Höhe in Stade
1988 – 1996	Besuch des Gymnasiums Athenaeum in Stade
1986 – 1996	aktives Mitglied bei der Pfadfindergruppe Stamm Hasko e.V. in Stade, zuletzt als Jugendgruppenleiter
Juli 1994	Führerscheinprüfung
Mai 1996	Erlangung der Hochschulreife
Juli 1996 –April 1997	Bundeswehrdienst als Sanitäter
Oktober 1997	Aufnahme des Medizinstudiums in Hamburg
August 1999	Ärztliche Vorprüfung
August 2000	1. Staatsexamen
September 2002	2. Staatsexamen
November 2003	3. Staatsexamen
Ab Januar 2004	AIP im Evangelischen Krankenhaus Alsterdorf in Hamburg – Abteilung für Innere Medizin
Mai 2004	Trauung mit Daniela Wiechern, geb. Kunze
Seit Oktober 2004	Assistenzarztstelle im Evangelischen Krankenhaus Alsterdorf

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.