

Aus dem Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie des
Zentrum für Experimentelle Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas K. Engel
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Universität Hamburg

**Hemmung kortikaler Zentren der Schmerzverarbeitung durch
schmerzhafte Gegenstimulation.**
Eine kombinierte EEG- und MEG-Studie an Gonarthrose-Patienten

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

Stephanie Hille
aus Heidelberg

Hamburg, März 2006

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methoden	5
2.1 Patienten	5
2.2 Versuchsablauf	6
2.3 Schmerzreize	7
2.3.1 phasischer Schmerzstimulus	7
2.3.2 Gonarthroseschmerz	7
2.4 Messgrößen auf subjektiver Ebene	8
2.4.1 subjektive Schmerzeinschätzung (Rating)	8
2.4.2 Schwellenbestimmungen	9
2.5 Messgrößen auf neurophysiologischer Ebene	17
2.5.1 EEG-Messung	17
2.5.2 MEG-Messung	17
2.6 Hirnquellenanalyse	18
2.7 Datenaufzeichnung und -verarbeitung	23
2.8 Analyseparameter	24
2.8.1 Cz-Amplitude	24
2.8.2 Mean Global Field Power/ Mean Global Field Power	24
2.8.3 Stabilitätskriterien	25
2.8.4 Quellenrekonstruktion	26
2.8.5 Statistik	28
3. Ergebnisse Teil I: Subjektive Messebene der Schmerzverarbeitung	29
3.1 Patienten	29
3.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung	29
3.2.1 Neurologische Untersuchung	29
3.2.2 Orthopädische Untersuchung	32
3.2.3 Klinischer Score nach Aichroth	32
3.3 Subjektive Schmerzeinschätzung (Rating)	36
3.4 Sensible und schmerzhaftige Wahrnehmungsschwellen	36
4. Ergebnisse Teil II: Hirnquellenanalyse der Schmerzverarbeitung	39
4.1 EEG Cz-Kanal Analyse	39
4.2 EEG Dipol Analyse	40
4.3 MEG Dipol Analyse	41

5. Diskussion	53
6. Zusammenfassung	60
7. Literatur	62
8. Lebenslauf	70
9. Danksagung	71
10. Erklärung	72

Abkürzungen

AC	anteriore Commissur
BEM	boundary element method
D	Stetigkeitsparameter (Dipolparameter)
DNIC	diffuse noxious inhibitory controls
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulogramm
GOF	Godness of fit (Dipolparameter)
HTS	schmerzhafte heterotope Stimulation
ICH	Internationale Konferenz der Harmonisation
MEG	Magnetenzephalogramm
MGFP	Mean global field power (MEG-Parameter)
MGPP	Mean global potential power (EEG-Parameter)
PC	posteriore Commissur
SSI	Schmerzschwellenintensität
SVD	singular value decomposition (Statistikparameter)
TKP	Totale Knieendoprothese
WDR	wide dynamic range (spezielle Afferenzen)

1. Einleitung

Tierexperimentelle und klinische Studien mit Fokus auf verschiedene Mechanismen der Schmerzverarbeitung haben gezeigt, dass die Schmerzperzeption durch chronische Schmerzen verändert wird (siehe z.B. Bouhassira et al., 1987; Cervero et al., 1991; Schaible et al., 1991; Pertovaara et al., 1997; Sotgiu et al., 1998; Danziger et al., 1999; Kosek und Ordeberg, 2000; Danziger et al., 2001). Diese Veränderungen spielen sich auf allen Ebenen des zentralen Nervensystems ab, worauf nachfolgend ausführlich eingegangen wird.

In den letzten Jahrzehnten wurden sehr oft die neuroplastischen Mechanismen bearbeitet, die zu einer Chronifizierung von Schmerzen führen können (zur Übersicht s. Sandkühler et al., 2000). Exemplarisch genannt seien auf synaptischer Ebene die Prozesse der Langzeitpotenzierung, im peripheren Nervensystem die Aktivierung von „schlafenden Nozizeptoren“ (Hunt und Manthly, 2001), im Zentralmark die zentrale Sensibilisierung durch Exprimierung von Neurotransmittern (zur Übersicht s. Cook et al., 1987), auf supraspinaler und kortikaler Ebene die Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses (Birbaumer et al., 1997; Flor, 2002), welches zu einer Vergrößerung von rezeptiven Feldern als Folge eines permanenten nozizeptiven Inputs führen kann (Apkarian et al., 1992; Flor, 2002). Alle diese Mechanismen interagieren mit dem schmerzleitenden und –verarbeitenden, dem sogenannten nozizeptiven Nervensystem, welches in der Grundlagenforschung und in Tierversuchen v.a. für kurze phasische Schmerzreize untersucht worden ist.

In der vorliegenden Untersuchung geht es um den bekannten Befund, dass verschiedenartige, simultan auftretende Schmerzen, sich gegenseitig beeinflussen können (Hardy et al., 1940; Gammon and Starr, 1941; Pertovaara et al., 1982; Talbot et al., 1987; Price and McHaffie, 1988; Treede et al., 1995; Reinert et al., 2000). So ist bekannt, dass chronische Schmerzen zusätzlich auftretende phasische Schmerzen verändern können, sowohl im Sinne einer Verstärkung (Sensibilisierung), wie auch im Sinne einer Abschwächung durch Schmerzüberdeckung (Bromm und Desmedt, 1985). In humanphysiologischen Studien an gesunden Probanden wurde in einer Reihe von Arbeiten gezeigt, dass kurze phasische Schmerzreize nicht mehr als schmerzhaft empfunden werden, wenn zusätzlich subakute, tonische, starke Schmerzen appliziert werden, etwa beim Ischämieschmerz, beim Kälteschmerz (Chen et al., 1984; Treede et al., 1995), wie auch beim chemisch induzierten Schmerz, etwa durch Capsaicin (Danziger et al., 1999). Dies ist auch als „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Effekt

bekannt (Bromm, 1984; s. auch Wiechern, 2005). Auch hier spielen spinale und supraspinale Mechanismen die entscheidende Rolle in der Interaktion zwischen phasischen und chronischen Schmerzen, auf spinaler Ebene etwa eine modifizierte Gate-Control-Theorie (Melzack und Wall, 1965), im wesentlichen jedoch auf supraspinaler Ebene durch Aktivierung des inhibitorischen Schmerzsystems (diffuse noxious inhibitory control, DNIC; Le Bars, 1979a und b; zur Übersicht s. Fields und Basbaum, 1994). Dieses System wird v.a. durch tonische Schmerzen mit dem Ergebnis aktiviert, das der initiale nozizeptive Input zunächst in voller Stärke das Gehirn erreicht, sich dann jedoch nicht verstärkt, sondern eher durch das ebenfalls aktivierte absteigende Schmerzhemmsystem abgeschwächt wird. Bei chronischen Schmerzen kann sich auch dieses DNIC-System ändern (Dickenson, 1980; Le Bars et al., 1979a und b). Dabei sind zwei Möglichkeiten beobachtet worden: es kann zu einer Schmerzverstärkung kommen, indem zusätzliche applizierte phasische Schmerzen verstärkt wahrgenommen werden, wie z. B. bei der Fibromyalgie (Lorenz et al., 1998). Es kann jedoch auch zu einer verstärkten Unempfindlichkeit gegen zusätzlich applizierte phasische Schmerzen kommen, wie eben bei den oben genannten experimentellen Schmerzstudien an Mensch und Tier. Inwieweit dieser Effekt bei persistierenden klinischen Schmerzen auftreten kann, ist zentrales Thema der vorliegenden Arbeit.

Die Auswirkungen von chronischen Schmerzen auf die Funktion des DNIC-Systems, wie sie u.a. im Rahmen einer Arthrose entstehen, sind elektrophysiologisch bisher nur in Form von tierexperimentellen Studien untersucht worden (Bouhassira et al., 1987; Cervero et al., 1991; Schaible et al., 1991; Pertovaara et al., 1997; Sotgiu et al., 1998; Danziger et al., 1999; Danziger et al., 2001). Diese Arbeiten weisen auf eine deutliche Veränderung der DNIC-Funktionen unter chronischen Schmerzen hin. Danziger et al. (1999) untersuchten das DNIC-System während des akuten und chronischen Stadiums einer chemisch induzierten Monoarthritis bei Ratten. Während des akuten Stadiums kam es analog zu allen bisherigen Arbeiten (Bouhassira et al., 1987; Cervero et al., 1991; Danziger et al., 1999; Dubner et al., 1996; Danziger et al., 2001) zu einer gesteigerten DNIC induzierten Hemmung der Konvergenzneurone, welche jedoch im chronischen Stadium wieder abgefallen ist. Weiterhin beschrieben Danziger et al. (2001) eine Dissoziation zwischen dem DNIC-System und dem nozizeptiven Verhalten von Tieren mit chronischer Monoarthritis. Einerseits zeigten die Gelenke mit chronischer und akuter Arthritis identische Reaktionsmuster auf lokal applizierte Reize. Die Hypersensitivität blieb auch im chronischen Stadium erhalten. Andererseits zeigte sich bei der akuten Arthritis eine signifikant stärkere Aktivierung des DNIC-Systems, welche

im chronischen Stadium wieder deutlich abnahm. Auf dem Hintergrund der hier geschilderten Daten sind die Auswirkungen chronischer Schmerzen auf das DNIC-System gerade auch für Patienten sehr interessant, und wurden bisher nur sehr wenig untersucht (Kosek et al. 1997; Kosek und Ordeberg, 2000; Leffler et al., 2002; Witting et al., 2003). Von besonderem Interesse ist als inhaltlicher Vorläufer für die hier vorgelegte Arbeit die Studie von Kosek und Ordeberg (2000). Ziel dieser Studie war es die Mechanismen des DNIC-Systems bei Koxarthrose-Patienten vor und nach endoprothetischer Versorgung der betroffenen Hüftgelenke zu untersuchen. Dabei zeigte sich unter Einfluss der Arthroseschmerzen eine fehlende Hemmung experimenteller Druckschmerzreize, die sich jedoch nach Sanierung der Arthrose als reversibel erwies. Die Autoren werteten diesen Befund als Dysfunktion der DNIC-Mechanismen. Weiterhin wurde aus den Daten geschlossen, dass eine Dysfunktion des DNIC-Systems offenbar einen anhaltenden nozizeptiven Input benötigt, da die erfolgreiche Therapie nach 6 bis 14 Monaten zu einer Rückbildung der Befunde der DNIC-Dysfunktion geführt hatte.

Auch für die vorliegende Arbeit wurde die Gonarthrose für die weitere elektrophysiologische Untersuchung des DNIC-Systems gewählt, da die geschilderten Vorarbeiten mit diesem „Modell“ bereits deutliche Interaktionen zwischen chronischem Schmerz und dem DNIC-System erkennen lassen. Ferner bietet die Gonarthrose für die weitere Untersuchung des DNIC-Systems folgende Vorteile: Sie ist weltweit ein sehr häufiges Krankheitsbild (Grammas und Lane, 1995), das neben einer Funktionseinschränkung des Kniegelenkes über Jahre zu persistierenden, chronischen Schmerzen führt. Allein in Europa beträgt die Inzidenz der Osteoarthrose mindestens 1% pro Jahr (Engelhardt, 2003). Sind es anfänglich nur Schmerzen, die bei Belastungen auftreten, treten in fortgeschrittenen Stadien spontaner Ruheschmerz, sowie Bewegungsschmerz auf, bedingt durch Entzündung und Sensibilisierung von afferenten Fasern der Gelenkkapsel (Schaible und Schmidt, 1985). Mit steigender Tendenz werden jährlich in Deutschland etwa 120000 Operationen durchgeführt, um betroffenen Patienten im Endstadium der Erkrankung eine Endoprothese zu implantieren.

In der vorliegenden Studie sollen die bei Patienten mit Gonarthrose bisher auf psychophysischer Ebene gefundenen Veränderungen der DNIC-Funktion (Kosek und Ordeberg, 2000; Leffler et al., 2002) auf neurophysiologischer Ebene genauer untersucht und objektiviert werden. Hierzu dienen die Vielkanal-Elektroenzephalographie und die Vielkanal-Magnet-enzephalographie als Methoden der funktionellen Bildgebung des Gehirns sowie

etablierte psychophysische Methoden. Es wird insbesondere die Frage gestellt, inwieweit die auf psychophysischer Ebene in anderen Studien bereits gezeigten Veränderungen auch hinsichtlich quantitativer und topischer Effekte im ZNS typische Korrelate im Gegensatz zu gesunden Probanden aufweisen (Treede et al., 1995; Reinert et al., 2000; Wiechern, 2005). Als phasischer Teststimulus dient hierbei das klassische intrakutane Schmerzmodell (zur Übersicht s. Scharein und Bromm, 1998). Die Ergebnisse sollen auf dem Hintergrund einer möglichen neuronalen Plastizität und den bisher in Tierversuchen erhobenen Daten diskutiert werden. Diese experimentelle Studie soll weiterhin der Klärung der kontroversen Frage dienen, ob modulierende Einflüsse auf Basis einer echten „neuronalen Plastizität“ erhalten bleiben, wenn der Gonarthroseschmerz akut durch Injektion eines Lokalanästhetikum eliminiert wird. Sollten sich die modulierenden Effekte auf das DNIC sofort reversibel zeigen, so wäre nicht von einer neuronalen Plastizität, sondern von einer funktionellen Plastizität aufgrund eines kontinuierlichen Rezeptorinputs auszugehen.

2. Methoden

2.1 Patienten

Es wurden insgesamt 12 Patienten mit einer klinisch hochgradig ausgeprägten Gonarthrose für diese Studie rekrutiert. Die Beteiligung an der Studie war freiwillig. Den Patienten stand es zu jedem Zeitpunkt frei, die Untersuchung ohne Nennung von Gründen und ohne Einfluss auf die Therapie abzubrechen. Die gemäss den Einschlusskriterien teilnahmeberechtigten Patienten wurden nach einer schriftlichen Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen. Die Studie wurde auf Basis der Deklaration von Helsinki und nach den Richtlinien guter klinischer Praxis (GCP) und guter epidemiologischer Praxis (GEP) durchgeführt.

Die klinischen Einschlusskriterien sind in Tabelle I aufgeführt. Sie wurden zur Rekrutierung eines möglichst homogenen Kollektivs definiert. Radiologisch wurde eine Gonarthrose vom Grad IV bei allen Patienten festgestellt. Um jegliche anderen Einflüsse auf die Schmerzverarbeitung als die der Osteoarthrose zu vermeiden, wurden Ausschlusskriterien gemäss Tabelle I für die Patienten definiert. Neben den anamnestischen Kriterien wurden alle Teilnehmer klinisch eingehend vor Beginn des experimentellen Ablaufs untersucht, um einen normalen neurologischen Befund (Tab. II) und ebenso einen regelrechten orthopädischen Befund (Tab. III) zu dokumentieren.

Für die neurologische Untersuchung wurde eine Testbatterie herangezogen, die sich bereits in vielen anderen Versuchen etabliert hatte. Die Mechanosensibilität wurde mit Hilfe einer Stimmgabel (128 Hz) für die Vibrationsschwelle und kalibrierten Semmes-Weinstein Filamenten für die Druckempfindung erfasst. Die Temperatursensibilität wurde anhand kurzer (0.5 s) und langer (3 s) Kontakte mit kalten (22 °C) und warmen (43 °C) Teströhrchen untersucht. Die Zweipunkt- und die Spitz-Stumpf Diskrimination wurden zur Überprüfung der Tiefensensibilität zum einen mit zwei stumpfen Teststäbchen und zum anderen mit einer spitzen und stumpfen Nadel durchgeführt. Jede Testmodalität wurde zehnmal wiederholt. Die falschen Ergebnisse wurden gezählt, ein normales Ergebnis wurde nur bei 9 oder 10 korrekt detektierten Versuchen bestätigt. Bei den Semmes-Weinstein Filamenten mussten mehr als 8 Versuche einer getesteten Filamentdicke noch erkannt werden. Wurde bei absteigender Filamentdicke das dünnere Filament nicht mindestens bei acht von zehn Berührungen

bemerkt, galt das darüber korrekt verspürte Filament als Schwellenfilament. Der Aichroth-Score, der sowohl auf subjektiven als auch auf objektivierbaren Parametern beruht (Tab. IV), diente der globalen quantitativen Dokumentation der Kniefunktion der Patienten (Aichroth et al., 1978).

2.2 Versuchsablauf

Die Versuche wurden im Institut für Physiologie in der Abteilung für Neuro- und Sinnesphysiologie (Direktor: Prof. Dr. Dr. B. Bromm) des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg durchgeführt. Alle Teilnehmer wurden in bequemer halbliegender Position auf einer verstellbaren Untersuchungsfläche in einer elektromagnetisch abgeschirmten, geräuschisolierten Kammer gelagert. Die Kammer wurde vor Beginn der Studie von der Abteilung für medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätskrankenhauses Eppendorf begutachtet und für die intraartikuläre Infiltration als uneingeschränkt geeignet freigegeben. Die experimentellen Versuche liefen nach einem konstanten Zeitschema ab, um den Einfluss des zirkadianen Rhythmus zu minimieren. Jeder Teilnehmer nahm an einer Versuchssitzung teil, die einen Zeitraum von etwa 3,5 Stunden in Anspruch nahm (Tab. V/Abb. 1). Zur Gewährleistung eines einheitlichen tageszeitlichen Ablaufs wurden die Teilnehmer jeweils ab 08.00 Uhr vorbereitet, im Zeitraum von 09.00 bis 11.30 Uhr wurden die Messungen durchgeführt. Alle Teilnehmer waren aufgefordert, in der dem Versuchstag vorausgehenden Nacht ausreichend zu schlafen und keinen Alkohol oder Medikamente zu sich zu nehmen. Die Teilnehmer hatten am Vormittag des Versuchstages auf ihre Schmerzmedikation verzichtet, sofern eine solche eingenommen wurde, um Interaktionen mit dem Experiment auszuschließen. Pro Patient und Tag wurden 3 Reizblöcke mit Applikation von je 60 Reizen, mit randomisierten Interstimulus-Intervallen (8 bis 12 s) und Stimulusintensitäten (2facher individuellen Schmerzschwelle) durchgeführt. Jeder Block dauerte 10 Minuten, die Pausen zwischen den Blöcken waren mit 10 min. beziehungsweise 20 min. festgelegt, um insbesondere während der dritten Pause die intraartikulären Injektionen (bei 6 Patienten) durchführen zu können (Abb.1). Durch die Randomisierung der Reizintensitäten und der Interstimulus-Intervalle wurde eine konstante Vigilanz der Teilnehmer während der Versuche garantiert. Die Applikation eines sogenannten Adaptationsblocks diente lediglich der Gewöhnung an das gesamte experimentelle *Setting*. Die Daten dieses Blocks, die in identischer Weise wie in den folgenden Blöcken erhoben wurden, wurden nicht weiter

ausgewertet. Die drei Blöcke zur Datengewinnung, bezeichnet als Pre-, Main- und Postblock, stellten den Anteil des Versuchsablaufs zur Datengewinnung dar (Einzelheiten s. bei Scharein und Bromm, 1998).

2.3 Schmerzreize

2.3.1 Phasischer Schmerzstimulus

Bei dem phasischen Schmerz handelt es sich um einen elektrischen Impuls, der in seiner Intensität so bemessen war, dass er eine klar erkennbare, leicht pieksende Qualität annahm (vergleichbar dem Gefühl des moderaten Zuges an einem Haar). Insgesamt konnte die Belastung für die Patienten dabei als gering angesehen werden. Der phasische Schmerz wurde den Patienten gemäss dem „intrakutanen Schmerzmodell“ (Einzelheiten s. Scharein und Bromm, 1998) über eine intrakutane Fingerbeerenelektrode verabreicht. Die intrakutane Lage einer speziell angefertigten Elektrode wurde dadurch erreicht, dass die Kutis in einer entsprechenden Ausformung durch einen Zahnarztbohrer vertieft wurde. Die Dauer des Einzelreizes betrug 16ms, die Stärke lag etwa bei der zweifachen individuellen Schmerzschwelle (Tab. XI).

Die Einzelreize wurden mit randomisierten Abständen (zwischen 8 und 12 s) blockweise gegeben (ein Block enthielt 60 Reize und dauerte etwa 10 min). Drei Sekunden nach jedem Stimulus forderte ein Ton (1000 Hz, 80 dB, SPL 0.5 s) die Patienten auf, ihre subjektive Bewertung der Reize auf einer Ratingskala (0 - 10) anzugeben.

2.3.2 Gonarthroseschmerz

Um die Effekte einer chronischen Schmerzerkrankung zu untersuchen, wurde als tonischer Schmerzstimulus der chronische Knieschmerz benutzt. Vorweg ist zu sagen, dass alle Patienten im Rahmen der konservativen Therapie unmittelbar für eine Injektion mit einem Lokalanästhetikum (plus Kortikosteroid) vorgesehen waren. Alle Patienten wurden in entspannter Rückenlage untersucht. Im sogenannten Preblock wurden die Patienten aufgefordert, das Knie mit der Gonarthrose schmerzfrei zu lagern (chronischer Schmerz „off“). Im Mainblock wurde das jeweilige Knie so umgelagert, dass der typisch bekannte Schmerz hervorgerufen wurde (chronischer Schmerz „on“). Dies geschah durch eine dem

jeweiligen Patienten individuell bekannte Lagerung des betroffenen Beines, die zur temporären Provokation eines im Alltag typischen tonischen Knieschmerzes führte. Dieser Zustand war problemlos und rasch meist durch eine leichte Hyperextension herzustellen. Abschliessend wurde im Postblock wieder ein schmerzfreier Zustand (chronischer Schmerz „off“) hergestellt. Dies geschah durch zwei verschiedene Prozeduren, wobei die Patienten zu beiden Prozeduren randomisiert zugeteilt wurden: Die Hälfte der Patienten (n=6) wurde gebeten, das jeweilige Knie wieder in eine angenehme Position zurückzulagern (normalerweise eine 20° – 30° Flexion), in der vollständige Schmerzfreiheit erreicht werden konnte. Die andere Hälfte der Patienten (n= 6) erhielt eine intraartikuläre Injektion mit einem Lokalanästhetikum (10 ml Bupivacaine® 0,5 % plus Triamcinolon 40 mg), wie sie im Rahmen der Therapie ohnehin geplant war. Hinsichtlich der experimentellen Prozedur bestand das Ziel der Injektion darin, Schmerzfreiheit zu erreichen. Dieses Verfahren, welches häufig in der Behandlung einer Gonarthrose eingesetzt wird, führt bekanntermassen zu einer vollständigen Blockade der afferenten Fasern einschliesslich der Nozizeptoren der Gelenkkapsel. Im Postblock waren somit alle Patienten subjektiv frei von klinischen Schmerzen. Die Patienten wurden während des Pre-, Main- und Postblock jeweils aufgefordert den tonischen Gonarthroseschmerz auf der Ratingskala mit Werten zwischen 0 und 10 zu benennen.

2.4 Messgrössen auf subjektiver Ebene

2.4.1 Subjektive Schmerzeinschätzung (Rating)

Die Schmerzbewertung jedes einzelnen Stimulus wurde nach einem standardisierten, validierten und vielfach angewandten Protokoll vorgenommen (Einzelheiten s. Scharein und Bromm, 1998): Während die Nummer 0 bis 3 einer steigenden taktilen Empfindung zuzuordnen war (wahrnehmbar, aber nicht schmerzhaft), wurde der Skalenpunkt 4 als erstes schmerzhaftes Ereignis definiert. Der Patient empfindet ein leichtes „Pieksen“, ähnlich wie beim Ziehen an einem Haar. Damit grenzt sich der experimentelle Schmerz deutlich von der mechanosensiblen Empfindung ab. Zusammengefasst gilt also, dass der Wert 0 auf der Skala „keine Empfindung“ bedeutet, der Wert 1 gilt als „gerade spürbar“ und nicht schmerzhaft, der Wert 3 als „deutlich spürbar“ und nicht schmerzhaft, der Wert 4 als „erster, eben schmerzhafter Reiz“ und der Wert 10 als „nicht tolerierbarer Schmerz“. Werte oberhalb von 6 wurden in

Versuchen dieser Art nicht erreicht, um den Versuchskomfort nicht zu gefährden. Zahlreiche Vorversuche haben gezeigt, dass durch das hier geschilderte Vorgehen eine hohe interindividuelle Stabilität des Ratings als wichtigem psychophysischem Parameter erzielt werden kann. Die im Versuch applizierte Reizstärke lag bei der zweifachen individuellen Schmerzschwelle (Tab. X).

Während des Versuches wurden die individuellen Schmerzangaben bezüglich der tonischen Knieschmerzen festgehalten. Dabei wurde die gleiche Skalierung wie für den phasischen Schmerz zugrunde gelegt (Tab. X).

2.4.2 Schwellenbestimmung

Die individuelle Schmerzschwelle wurde bei jedem Patienten durch auf- und absteigende Stromintensitäten ermittelt (Tab.X). 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 10 (sehr stark wahrnehmbar) auf der Ratingskala zuzuordnen. Zuerst wurde die sensible Schwelle (Ratingwert 1) erreicht, bei der der Patient das erste Mal einen Reiz überhaupt spürt, so als ob man ein Haar nur berührt. Bei weiterer Reizstärkensteigerung wurde die Schmerzschwelle (Ratingwert 4) erreicht. Die Reizstärke wurde weiter erhöht, bis der Patient die Reizstärke zum ersten Mal mit dem Wert „6“ bewertete, dann wurde die Reizstärke wieder schrittweise bis unter die sensible Schwelle gesenkt. Diese Steigerung und Absenkung der Reizstärke wurde so oft wiederholt, bis der Patient mit dem Rating der Schmerzschwelle in einem stabilen Bereich lag, d.h. die Schmerzschwelle (Ratingwert=4) immer etwa bei der derselben Reizstärke angab.

Tab. I: Einschluss-/Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch monolaterale idiopathische Gonarthrose mit Dauerschmerz seit mind. 6 Monaten • eingeschränkte Gehstrecke • mindestens phasenweise auftretende Ruheschmerzen • BMI des Altersdurchschnitts bei $\pm 10\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • vorausgegangene Operationen an der Wirbelsäule oder am ZNS • infektiöse, chronisch entzündliche oder neoplastische Erkrankungen • epidurale Injektionen innerhalb der letzten Woche vor der Untersuchung • bilaterale Osteoarthrose oder andere Schmerzsymptome • keine metabolische Erkrankung mit Beeinflussung der zentralen oder peripheren Nervenleitgeschwindigkeit • Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems

Tab. I: Einschluss-/Ausschlusskriterien.

Die klinischen Einschlusskriterien wurden zur Rekrutierung eines möglichst homogenen Kollektivs definiert. Die klinischen Ausschlusskriterien wurden zur Vermeidung jeglicher anderer Einflüsse als die der Gonarthrose auf die Schmerzverarbeitung definiert.

Tab. II: Neurologische Testkriterien.

Mechanosensibilität	Normal (2)	Reduziert (1)	Ausfall (0)
Wattebausch	≥ 80 % korrekt empfunden	< 80% korrekt empfunden	Keine Empfindung
Spitz-Stumpf Diskrimination			
2-Punkt Diskrimination	Seitendifferenz = 0 cm	Seitendifferenz > 0 cm	
Stimmgabel	Keine Differenz	Jede Differenz	
Semmes-Weinstein Filament	2,83 N	3,22 – 4,31 N	> 4,56 N
Thermosensibilität	Normal (2)	Reduziert (1)	Ausfall (0)
Kalt (20°C) kurz	≥ 80 % korrekt empfunden	< 80% korrekt empfunden	Keine Empfindung
Kalt (20°C) lang			
Warm (45°C) kurz			
Warm (45°C) lang			

Tab. II: Neurologische Testkriterien.

Neurologische Testkriterien zur genauen Erhebung eines neurologischen Befundes.

Tab. III: Orthopädische Testkriterien.

Schwellung:	Ja	Nein			
Rötung:	Ja	Nein			
Überwärmung:	Ja	Nein			
Fehlform:	Valgus	Varus			
Erguss:	Ja	Nein			
Kapselverdickung:	Ja	Nein			
Druckschmerz:	Patellar (1)	Kapselum- schlagfalte (2)	Innerer Gelenkspalt (3)	Äusserer Gelenkspalt (4)	
Extension/ Flexion:	Grad	Grad			
Vorderes Kreuzband:	Vordere Schublade	Lachmann- Test			
Hinteres Kreuzband:	Hintere Schublade				
Mediales Seitenband:	30° Kniebeugung (Valgustest)				
Laterales Seitenband:	30° Kniebeugung (Varustest)				
Durchblutung:	A. femoralis	A.poplitea	A. tibialis posterior	A. dorsalis pedis	
Motorik:	Hüftbeuger (L3)	Knie- strecker (L4)	Zehenspitzen- stand (S1)	Grosszehen- heber (L5)	Fussheber (L4/L5)
Reflexe:	Patellar- sehnenreflex (L4)	Achilles- sehnen- reflex (S1)			

Tab. III: Orthopädische Testkriterien.

Orthopädische Testkriterien zur genauen Erhebung eines orthopädischen Befundes.

Tab. IV: Aichroth-Score.

Aichroth-Score	Punkte
1. Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> • Keine • Leichte Schmerzen, welche nicht den Schlaf oder andere Aktivitäten einschränken • Mässige Schmerzen, welche entweder Aktivitäten reduzieren oder den Schlaf stören • Schwere Schmerzen 	4 3 2 1
2. Fähigkeit zu laufen <ul style="list-style-type: none"> • > 1 km (unbegrenzt) oder > 60 min. • bis zu 1 km oder 30- 60 min. • bis zu 500m oder 10- 30 min. • 50- 100m (im Freien) oder 5-10 min. • nur im Haus • unmöglich 	5 4 3 2 1 0
3. Hilfsmittel zur Fortbewegung <ul style="list-style-type: none"> • keine • Gehstock im Freien • Gehstock immer • Krücken/Gehgitter • Unmöglich zu gehen 	4 3 2 1 0
4. Gangart <ul style="list-style-type: none"> • Normal frei schwingend • Leichte Einschränkung im Gangbild • Minimale Bewegungen • Steifes Knie 	4 3 2 1
5. Flexionsdefizit <ul style="list-style-type: none"> • 0° • < 10° • 11°- 20° • 21°- 30° • >30° 	5 4 3 2 1
6. Maximale Flexion <ul style="list-style-type: none"> • >100° • 81°- 100° • 61°- 80° • >60° 	4 3 2 1
7. Extensionsdefizit <ul style="list-style-type: none"> • 0° • <10° • <20° • >20° 	4 3 2 1
8. Valgus Winkel <ul style="list-style-type: none"> • 0° oder Varus • <20° • <30° • >30° 	4 3 2 1

Fortsetzung: Tab. IV: Aichroth-Score.

9. Varus Winkel <ul style="list-style-type: none"> • 0° oder Valgus • <10° • <20° • <30° • >30° 	5 4 3 2 1
10. Fähigkeit vom Stuhl aufzustehen <ul style="list-style-type: none"> • mit Leichtigkeit • mit Schwierigkeit • nur mit Hilfe der Arme • unmöglich 	4 3 2 1
11. Fähigkeit Treppen zu steigen <ul style="list-style-type: none"> • normal • jeweils eine Stufe • nur mit Hilfe des Geländers • unmöglich oder nur mit einer seltsamen Methode 	4 3 2 1
12. Zustand des anderen Kniegelenks <ul style="list-style-type: none"> • normal • leichte Einschränkung • mässige Einschränkung • schwere Einschränkung • Prothese 	5 4 3 2 1
13. Zustand der Hüften <ul style="list-style-type: none"> • normal • leichte Einschränkung • mässige Einschränkung • schwere Einschränkung • Prothese 	5 4 3 2 1
14. Zustand der Fussgelenke <ul style="list-style-type: none"> • normal • leichte Einschränkung • mässige Einschränkung • schwere Einschränkung • Prothese 	5 4 3 2 1

Tab. IV: Aichroth-Score.

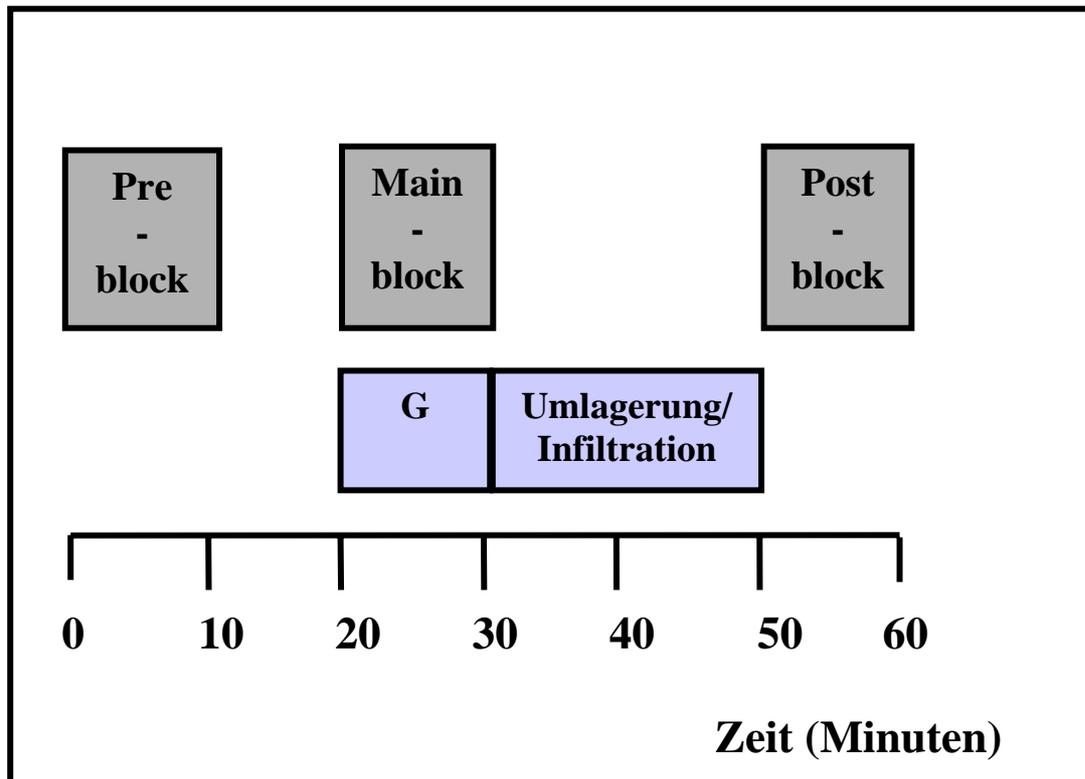
Internationaler Test zur genauen Objektivierung der Kniegelenksfunktion.

Tab. V: Tagessablauf.

Uhrzeit	Procedere
8.00- 8.30	klinische Untersuchung
8.30- 9.15	Befestigung der EEG Kopfelektroden und der Fingerelektroden
9.15- 9.45	Adaption an die Teststimuli, Festlegung der Schmerzschwelle
9.50- 10.00	Adaptionsblock
10.20- 10.30	Preblock (Messung der subjektiven und objektiven Schmerzeffekte)
10.30- 10.40	schmerzhafte Lagerung des betroffenen Kniegelenks
10.40- 10.50	Mainblock (Messung der subjektiven und objektiven Schmerzeffekte)
10.50- 11.10	Umlagerung/intraartikuläre Injektion eines Lokalanästhetikums
11.10- 11.20	Postblock (Messung der subjektiven und objektiven Schmerzeffekte)
11.20- 11.30	Abschlussuntersuchung

Tab. V: Tagessablauf.

Der ca. 3,5 stündig andauernde Versuchablauf ist hier als Zeitprotokoll festgehalten.



G= Gonarthroseschmerz

Abb. 1 : Versuchsablauf.

Die 10-minütigen Versuchsblöcke (Pre-, Main-, Postblock) sind über die Zeit des Experimentes dargestellt. In jedem Reizblock erfolgte die gleiche Anzahl von physischen experimentellen Schmerzreizen gleicher Intensitätsfolgen. Im Mainblock wird zusätzlich der Arthroseschmerz ausgelöst.

2.5 Messgrößen auf neurophysiologischer Ebene

2.5.1 Elektroenzephalogramm (EEG) Messung

Das EEG verfolgt das neuronale Geschehen im Gehirn in Echtzeit. Die evozierten Potentiale entstehen nach reizgetriggelter Mittelung der induzierten Antwortkurven im EEG über jeweils 60 Einzelreize. Zur Messung der elektrischen Hirnaktivität wurde ein 64-Kanal-EEG benutzt. Die 64 Elektroden waren nach dem internationalen 10-20er Standardsystem auf der Kopfhaut mittels einer kommerziell erhältlichen Haube angeordnet (Abb. 2) und mit zwei 32 Kanal EEG Verstärkern (Synamp, Neuroscan, Bandpass 1-300 Hz) verbunden. Je zwei Elektroden wurden 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). Die EEG-Signale wurden in einem Frequenzbereich von 0.3 bis 150 Hz (12-bit-A/D-Wandler) mit einer Samplingfrequenz von 200 Hz digitalisiert. 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. Zusammen mit dem EEG wurde noch ein Elektrokulogramm (EOG) aufgezeichnet, um durch Augenbewegungen verursachte Artefakte sicher ausschliessen zu können.

2.5.2 Magnetenzephalogramm (MEG) Messung

Allgemein wird angenommen, dass die Leitwiderstände durch Hirnsubstanz, Liquor und Knochen das MEG sehr viel weniger beeinflussen als das EEG, weshalb dieses insbesondere für oberflächlich liegende tangentielle Dipole im Kortex herangezogen wird. Das MEG wurde mittels eines 31-Kanal-Biomagnetometer der Firma Philips (Hamburg) mit sphärischer Geometrie aufgezeichnet, die Sensoren waren sog. SQUID-Gradiometer (Supraconducting Quantum Interference Detector) mit einer Basislinie von 80 mm (Einzelheiten s. Dössel et al., 1993). Die MEG-Signale wurden über Synamp-Verstärker in einem Frequenzbereich von 0.3 bis 250 Hz (12-bit-A/D-Wandler) mit einer Samplingfrequenz von 400 Hz digitalisiert. Das MEG misst die durch bewegte elektrische Ladung im Kopf entstehenden Magnetfelder mit vielen Sensoren von aussen. Die supraleitenden Sensoren werden mit flüssigem Helium auf -

269 Grad Celsius (4 Grad Kelvin) gekühlt, um den supraleitenden Zustand aufrecht zu halten (der Ohmsche Widerstand bricht bei diesen Temperaturen zusammen). Durch die Geometrie der Sensoranordnung wird nun eine bestimmte Feldkomponente gemessen. Dies sind typischerweise die senkrecht (radial) zur Kopfhaut austretenden Feldkomponenten. Der Messkopf des MEG wurde bei den Teilnehmern über der kontralateral zur Reizseite gelegenen Hirnhemisphäre positioniert, um die dort zu erwartenden Signale des SII-Kortex ideal zu erfassen (Position C3/C4; Abb. 3).

2.6 Hirnquellenanalyse

Um eine valide Quellenrekonstruktion und Lokalisation der Aktivität individuell im Gehirn des Probanden darstellen zu können, musste die Anordnung und Position der Messsensoren relativ zum Kopf des Probanden bekannt sein. Dies geschah mit Hilfe funktioneller (magnetischer/elektrischer) und anatomischer Landmarken. Bei den funktionellen elektrischen Landmarken (EEG) wurden die Positionskoordinaten mit Hilfe eines dreidimensionalen Digitizers festgehalten. Bei den funktionellen magnetischen Landmarken (MEG) handelte es sich um Positionskoordinaten von Transmitterspulen, die auf dem Kopf des Probanden an definierten Stellen angebracht waren. Die Positionerspulen dienten dazu, die Lage des Patientenkopfes relativ zum SQUID-Magnetometer genau zu bestimmen (Abb. 3). Nachdem die funktionellen (magnetischen/elektrischen) und die anatomischen Landmarken mit Hilfe des Computerprogramms zur relativen Übereinstimmung gebracht wurden, konnte man feststellen, wo die Messsensoren des MEG/ EEG bei jeder Messung positioniert waren. Man hatte damit die Position des Messkopfes zum individuellen Probandenkopf zur Verfügung, was für eine genaue Quellenrekonstruktion (Kapitel 2.8.4) unerlässlich ist. Anhand dieser Koordinatenbestimmung konnten die Ergebnisse der Dipolrekonstruktion und der Koordinaten in eindeutigen Koordinatensystemen angegeben werden. Im weiteren Verlauf der Auswertung wurden die lokalisierten Quellen direkt in einen sogenannten Standard-Kopf (Evans et al. 1993) projiziert, um sie anatomischen Strukturen direkt zuordnen zu können. Mit Hilfe der Software 'CURRY®' wurde zur dreidimensionalen Rekonstruktion der Ergebniskoordinate ein aus 305 Einzelköpfen (239 Männer; 66 Frauen; Alter 23,4 +/- 4,1 Jahre) gemitteltes Standard-Magnetresonanztomogramm des Gehirns benutzt. Es wurde eine Vorlage kreiert, welche möglichst nahe dem Talairach-Gehirn

(Talairach und Tournoux, 1988) (Abb. 4) angenähert werden sollte. Dies geschah in zwei Schritten. Zunächst wurden anhand von 241 normalen MRT Bildern manuell verschiedene Landmarken definiert, um eine möglichst ähnliche Linie wie die AC-PC Verbindung zu erhalten. Jedes Gehirn wurde so vermessen, dass die Landmarken äquivalente Positionen im Talairach Atlas hatten. Anschliessend wurden weitere 305 normale MRT-Bilder (alle Rechtshänder, 239 Männer, 66 Frauen, Alter 23,4 +/- 4,1) auf den Durchschnitt der 241 MRT-Bilder gemittelt. Abschließend wurde auf den Durchschnitt der 305 MRT-Bilder der Standardkopf generiert.

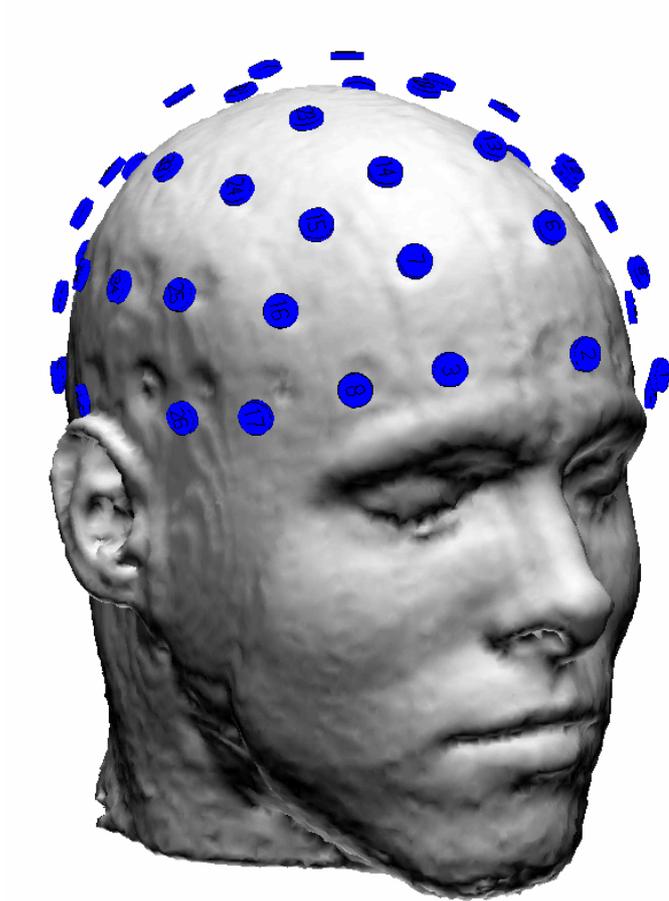


Abb. 2: Positionen der Kopfhautelektroden im EEG.

In die dreidimensionale Probandenkopfrekonstruktion sind die 64 Elektrodenpositionen nach dem internationalen 10-20er Standardsystem abgebildet.

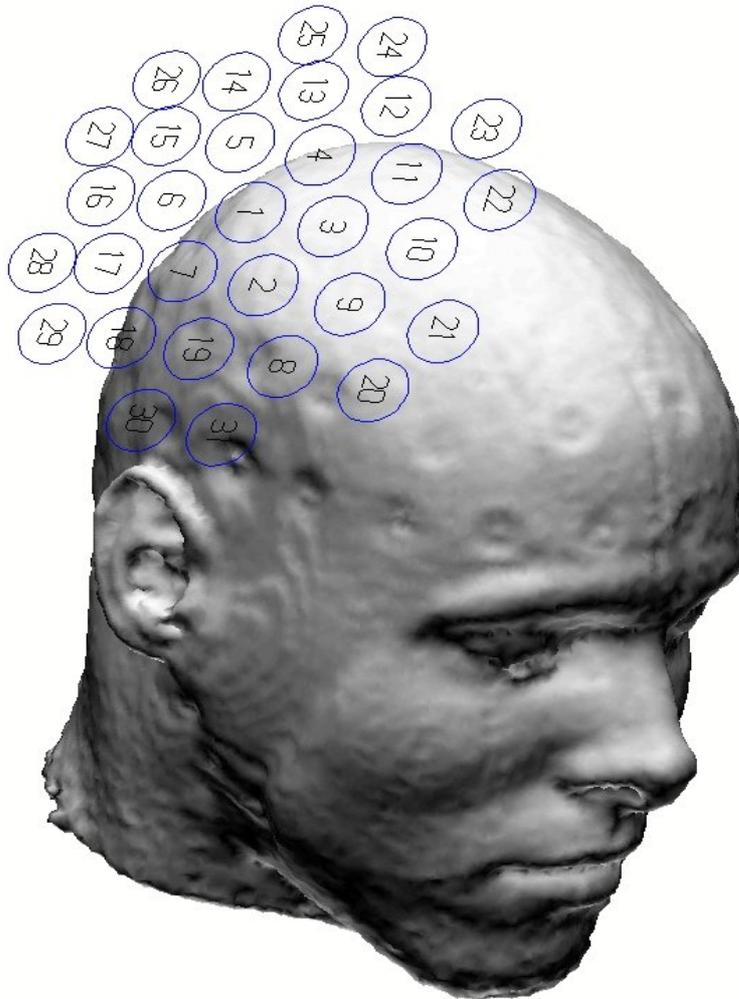


Abb. 3: Position der SQUID-Sensoren.

In die dreidimensionale Probandenkopfrekonstruktion sind die Empfängerspulen der 31-SQUID-Sensoren eingezeichnet (zentraler Gradiometer über Position C3).

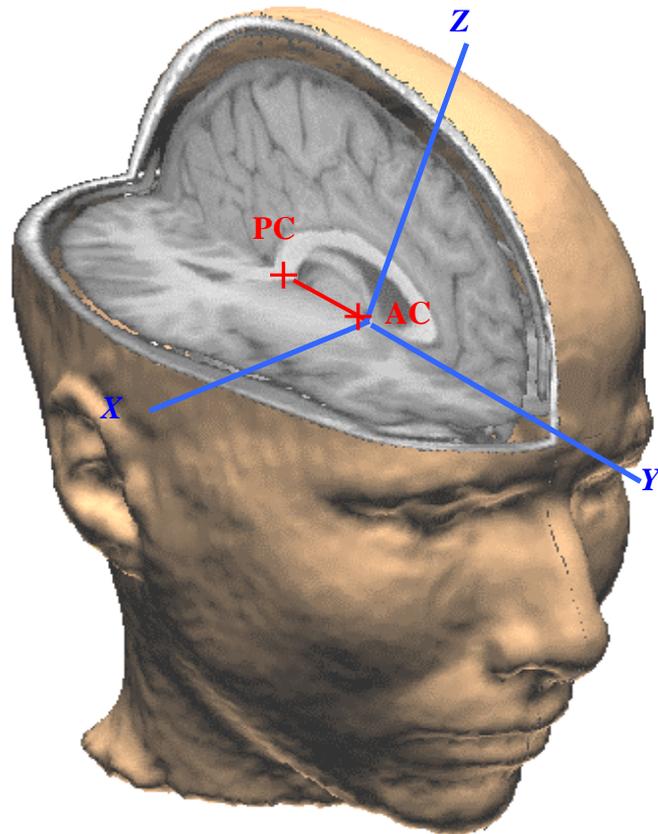


Abb. 4: Talairach Koordinatensystem.

Das Talairach-System wird durch die anatomisch eindeutig bestimmbare anteriore (AC) und posteriore Kommissur (PC) definiert. Die Verlängerung der Verbindungslinie von AC und PC ist die Y-Achse des Koordinatensystems, wobei der Nullpunkt in der AC liegt.

2.7 Datenaufzeichnung und Datenverarbeitung

Die Aufzeichnung und Digitalisierung sowie die Verarbeitung und -auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Auswertungssoftware „*Current Reconstruction and Imaging*“ (Fuchs et al. 1998, CURRY®, Firma Neuroscan). Die reizgetriggerten Aufzeichnungen der Hirnaktivität aus dem EEG und MEG begannen 2,5 Sekunden vor und endeten 2,5 Sekunden nach jeder Reizgabe. Sie wurden pro Kanal und pro Reiz aufgezeichnet (Einzelepoch), so dass mit den Rohdaten alle Möglichkeiten des „*Post-processings*“ (Eliminierung technischer Artefakte, Bildung von Subgruppen-Mittelwerten etc.) gegeben waren. Die Kanäle der Pre- und Poststimulus Segmente wurden über einen Zeitraum von 2500 ms beobachtet und in jeder Einzelepoch visuell auf Artefakte kontrolliert und über die nicht mit Artefakten oder anderen technischen Störungen behafteten Stimuli pro Block gemittelt. Die minimal geforderte Zahl der zu mittelnden Reize betrug dabei 50. Gestörte Kanäle erschienen im EEG insbesondere bei den für die Quellenlokalisierung weniger bedeutsamen basisnahen Positionen, bei denen durch Andrücken der Auflage oder auch durch mangelhaften Sitz der Elektrodenhaube in diesem Bereich die Übergangswiderstände letztlich zu hoch ausfielen. Im Durchschnitt wurden daher zwischen 5 und 10 Einzelepochen der insgesamt pro Block gemessenen 60 Einzelsegmente aussortiert. Es wurden jedoch nie mehr als 10 Einzelepochen pro Block eliminiert. Nachteile bei der weiteren Datenverarbeitung, insbesondere bei der Lokalisation der Quellen, ergaben sich dadurch im weiteren Verlauf nicht. Die Mittelung der Daten pro Proband und Block als Grundlage der weiteren Verarbeitung erfolgte automatisiert. Eine Referenzierung der einzelnen Kanäle des EEG und des MEG kann auf verschiedene Arten erfolgen. In dieser Arbeit wurde die sogenannte „*Common mode rejection*“ für das MEG beziehungsweise die „*Common average reference*“ für das EEG gewählt, wobei mathematisch die Mittelwertbildung über alle Kanäle als Referenzierung zugrunde lag. Darüber hinaus erfolgte bei allen Probanden eine einheitliche Lowpass-Filtertransformation nach Hanning (70 Hz, Flankensteilheit 7 dB/dek.). Dadurch wurden zufällige Veränderungen in den elektrischen und magnetischen Feldern herausgemittelt. Zur weiteren qualitativen und quantitativen Analyse der EEG-Daten wurde der Zeitraum von 0 bis 500 ms nach schmerzhafter Reizung herangezogen, da hier die ausgeprägteste schmerzinduzierte Aktivität des ZNS zu erwarten war (Lorenz et al., 1998). Auch für das MEG zeigten sich die schmerzinduzierten Aktivitäten in dem Zeitraum von 0 bis 500 ms, die Maxima konnten gegenüber dem EEG (155 ms, 280 ms, 310 ms) jedoch früher, zwischen 90 ms und 150 ms beobachtet werden. Die rekonstruierten Dipole konnten in vorausgegangenen Arbeiten dem

SII-Kortex zugeordnet werden (Hari et al., 1983; Howland et al., 1995; Bromm und Chen, 1996; Timmermann et al., 2001; Ploner et al., 2002), welcher in erster Linie für die sensorisch-diskriminativen Informationen verantwortlich ist und dem Individuum Aufschluss über Ort, Dauer und Intensität des Schmerz geben und dem lateralen Schmerzsystem zugeordnet werden.

2.8 Analyseparameter

2.8.1 Cz-Amplitude

Die Auswertung der evozierten Potentiale in den EEG-Messungen basiert auf einer Charakterisierung ihrer Kurvenmorphologie. Die Antwortkurve auf schmerzhafte Reize weist eine charakteristische Negativität (N_2) sowie eine ebenso charakteristische Positivität (P_2) auf. Diese sogenannten *Peaks* erscheinen zu typischen Zeitpunkten (Latenzen) nach dem Stimulus und werden insbesondere von der Körperlänge bestimmt, wenn die Reizweiterleitung ansonsten ungestört ist. Die höchsten Amplituden der schmerzevozierten Potentiale lassen sich über der Vertxelektrode ableiten und im Cz-Kanal des EEG darstellen. Insbesondere die Amplitude der Reizantwort, gemessen zwischen der N_2 und der P_2 , gilt als sehr guter Parameter für die quantitative Messung der Schmerz evozierten Aktivität und bietet sich daher gut für den intra- und interindividuellen Vergleich an (Scharein und Bromm, 1998). Verglichen mit anderen quantitativen Parametern, wie etwa der Dipol-Stärke, ist die Cz-Kanal-Analyse wesentlich unabhängiger vom Signal-Rausch-Verhältnis. Darüber hinaus ist bekannt, dass die N_2 - P_2 -Amplitude des Cz-Kanals stark mit der schmerzevozierten Aktivität des anterioren Gyrus cinguli (ACC) korreliert.

2.8.2 Mean global field power (MGFP)/ Mean global potential power (MGPP)

Die MGFP/MGPP sind ein Maß für die in einem elektrischen/magnetischen Feld enthaltene Energie zu einem untersuchten Zeitpunkt. Sie dient der Identifikation von Aktivitäten, die als Basis einer Quellenlokalisierung ein ausreichendes Aktivitätsmaximum bieten.

2.8.3 Stabilitätskriterien

Um eine standardisierte Auswertung von berechneten Dipolen zu erreichen, wurden Kriterien aufgestellt, die Minimalanforderungen an wichtige Kenngrößen eines Stromdipols stellen. Diese Kriterien wurden auch als Stabilitätskriterien bezeichnet. Mindestanforderungen an diese Stabilitätskriterien bei der Dipolrekonstruktion wurden formuliert, um innerhalb des inversen Rechenprozesses eine möglichst realistische Formulierung der Quellen zu erreichen. Eine dieser Größen stellte die „*Goodness of fit*“ (GOF) dar, welche bei der Quellenrekonstruktion die Übereinstimmung zwischen dem gemessenen und dem berechneten Stromdipol angab. Das berechnete Feld wurde mit dem gemessenen Feld verglichen und immer weiter optimiert, bis beide maximal übereinstimmten. Der Grad der Übereinstimmung wurde als Prozentangabe wiedergegeben und als GOF bezeichnet.

Eine wichtige Rolle neben der GOF spielte die Beweglichkeit der gefundenen Quelle in einem vorgegebenen Zeitraum. Hier sollte eine realistische Ortsstabilität einer Quelle einfließen, die als Voraussetzung einer zugrundeliegenden realen Hirnaktivität gefordert werden musste. Die natürliche und selbstverständlich anatomisch vorgegebene Einschränkung für die Quellen war, dass sie sich innerhalb der Hirnsubstanz befinden musste. Diese Vorbedingung wurde definiert durch einen sogenannten „*Binary overlay*“. Hierfür wurden die „*Boundary element method*“ (BEM) (Fuchs et al., 1998) für die EEG- und das 3-Schalen Modell als Volumenleiter für die MEG-Daten herangezogen. Zur Berechnung dieser mathematischen Modelle wurde die kommerzielle Curry Software (Philips Research, Hamburg, Deutschland) genutzt.

Eine weitere, grundlegende Voraussetzung für die Feststellung einer Quellenaktivität war natürlich die ausreichend hohe Aktivität des beobachteten EEG beziehungsweise MEG, insbesondere in Relation zum Grundrauschen der Systeme, das ausreichend hoch übertroffen werden musste. Ein Dipol wurde als stabil angesehen, wenn sich die genannten Größen in den folgenden Grenzen bewegt haben:

1. Die GOF muss einen Wert von $> 90\%$ aufweisen.
2. Das MGF bzw. MGP musste ein Maximum erreichen, das mindestens 2,5fach höher als das Rauschen der Messung ist.
3. Die mittlere Beweglichkeit (Δr) musste einen Wert unter 1 mm/ms erreichen, die sich für mindestens 10 Sekunden hält ($\Delta r < 1\text{mm/ms}$ für mind. 10 msek).

Die lokalisierte Quelle wurde als stabil eingestuft, wenn alle drei Parameter gleichzeitig als Mindestvoraussetzung für die Beobachtungszeiträume erfüllt waren.

2.8.4 Quellenrekonstruktion

Im physikalischen Sinne stellt ein Dipol einen Teil eines geschlossenen Stromkreises dar. Ströme fließen entlang neuronaler Strukturen und umliegender Gewebe zu ihrem Ursprung zurück. Die extrazellulären, sogenannten Volumenströme sind bei der Erzeugung des EEG von entscheidender Bedeutung. Bei Induktion neuronaler Aktivität im Gehirn zu bestimmten Zeitpunkten gehen die messbaren Volumenströme idealerweise von einer Quelle aus. Diese Quelle verhält sich wie ein elektrischer Dipol. Die inverse Berechnung des Dipols, der durch die gemessenen EEG-Daten am besten als Ursprungsquelle dieser gemessenen Aktivität erklärt wird, wird als Quellenrekonstruktion bezeichnet. Im Gegensatz zum „Vorwärtsproblem“, das die Berechnung von Feldwerten bei bekannten Strömen umfasst, ist das inverse Problem ohne weitere Zusatzinformationen nicht zu lösen, worauf bereits Helmholtz (1853) verwies. Dementsprechend können die Quellen nicht direkt von den erhobenen Daten errechnet werden, sondern es bedarf der Einbeziehung weiterer Informationen in die Berechnung. Zu diesen Informationen zählen die Anzahl und die Struktur der angenommenen Quellen, der Lösungsraum, in dem sich die Quellen aufhalten können, sowie das verwendete Volumenleitermodell. Die Wahl dieser Zusatzangaben ergibt sich aus der Fragestellung der Studie. Die Lokalisation der Quellen elektrischer Hirnaktivität kann einerseits intraindividuell erfolgen, andererseits ist bei der Abbildung bestimmter Gruppeneffekte auch eine interindividuelle Darstellung nach Mittelung der primären individuellen Daten sinnvoll. Neben den Mittelungstechniken, die für die intraindividuellen Daten herangezogen wurden, erfolgte daher auch eine interindividuelle Mittelung. Vorher wurde Auslöschungsphänomene durch unterschiedlichen Latenzen der einzelnen Probanden durch eine Latenzkorrektur der Daten begegnet, in deren Rahmen die Peak-Maxima der Cz-Amplitude des ersten Peaks auf die mittlere Latenz aller beobachteten Peaks jeweils gleichgerichtet wurden (Bildung eines „Grand-mean-average“). Die Latenzkorrektur wurde erreicht, indem die individuellen Daten rechnerisch auf die mittlere Latenz des ersten durch Mittelungsverfahren errechneten und gut identifizierbaren Amplitudenausschlags des Cz-Kanals einer Gruppe gelegt wurden. Da die Ursprungsquellen der N₂ sowie der P₂

interindividuell stabil waren, war eine solche Latenzkorrektur als Basis eines interindividuellen Mittelwertes erlaubt. Ein derartiges Vorgehen hatte sich bereits in der Darstellung von Gruppeneffekten auf die Quellenlokalisierung in anderen Studien bewährt (Freybott, 1999). Dieses Verfahren bot eine optimale Möglichkeit, um für den weiteren Auswertungsprozess ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis zu erlangen. Die Einflussfaktoren auf die Latenz des ersten Peaks waren in dem von uns gewählten Kollektiv nur von der Körpergrösse und minimalen individuellen Leitgeschwindigkeitsunterschieden abhängig. Als Volumenleiter wurde zur Berechnung der Quelle der Standardkopf (Evans et al., 1993) gewählt. Um das aussagekräftigste Dipol Modell auswählen zu können, wurde zunächst eine sogenannte „*Singular value decomposition*“ (SVD) durchgeführt. Anhand dessen konnte die Anzahl der unabhängigen Quellen, welche während der maximalen Aktivität im MEG und EEG aktiv waren, abgeschätzt werden. Die durchschnittlichen Antworten wurden dem „*One moving dipole*“ angenähert. Hierzu wurde zunächst ein Dipol mit seinen Koordinaten in einer geschätzten Position angenommen und die dadurch bedingten räumlichen Magnetfeldverteilungen berechnet. Anschliessend wurde das berechnete und das gemessene Feld verglichen. Die Koordinaten des geschätzten Dipols wurden so lange optimiert, bis sich die Felder maximal glichen, was mit dem Parameter GOF („*Goodness of fit*“, Kapitel 2.8.3) beschrieben wurde. Dieses Vorgehen ist in vorherigen Studien (Bromm et al., 1998) als geeignet für die Gyrus cinguli- und SII-Auswertung bewiesen worden. Bei einem relativen Maximum der „*Mean global field power*“ (MGFP) zwischen 80 und 160ms im MEG und zwischen 140 und 340ms im EEG, musste der am besten passende Dipol bestimmte Voraussetzungen/Stabilitätskriterien erfüllen (siehe Kapitel 2.8.3). Um die gefundene Gyrus cinguli-Aktivität weiter untersuchen zu können, wurde das „*fixed-dipole-model*“ angewandt, bei dem die Lokalisation des Dipols an einem bestimmten Ort festgehalten wurde. Die Position und Ausrichtung des Dipols wurden aus den „*one-moving-dipole*“ Berechnungen der Preblocks im EEG zum Zeitpunkt von 280 ms bis 310 ms sowie im MEG zum Zeitpunkt von 95 ms gewonnen, da hier das jeweilige Signal den Stabilitätskriterien entsprach und im Gyrus cinguli- (EEG) bzw. im SII-Kortex (MEG) lokalisiert war. Als Ergebnis der „*fixed-dipole*“ Rechnung erhielt man die Dipolquellstärke (Q) und die GOF. Die Quellstärke entsprach der Aktivierung im fixierten Bereich, also der schmerzevozierten Gyrus cinguli- bzw. SII-Kortex-Aktivität.

2.8.5 Statistik

Es wurde eine ANOVA Analyse als “*overall test*” mit den abhängigen Variablen „Blöcke“ (Pre, Main, Post), EEG Cz-Amplitude, EEG Dipolstärke, MEG MGFP, MEG-Dipolstärke und Schmerzratings und unabhängigen Variablen (Infiltration, Positionsveränderung und Arthroседauer) berechnet. Anhand des Medians der Arthroседauer (5 Jahre) wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Vorhandene Varianzinhomogenitäten wurden durch eine Greenhouse-Geisser-Korrektur ausgeglichen. Bei der Greenhouse-Geisser-Methode handelt es sich um eine Korrektur der Freiheitsgrade von Messwiederholungsplänen mit Haupt- oder Wechselwirkungseffekten, die mehr als 2 Effektstufen (Block) aufweisen. Im Falle eines signifikanten „*overall-tests*“ wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Blöcken mit einem einseitig gepaarten „*Students-t-Test*“ für abhängige Stichproben getestet. Um Korrelationen zwischen der Gyrus cinguli- und SII-Aktivität und den Schmerzratings zu ermitteln, wurde eine Korrelationsrechnung durchgeführt. Alle statistischen Rechnungen wurden mit dem Programm SPSS® 10.0 (Firma SPSS, Chicago, IL) durchgeführt.

3. Ergebnisse Teil I: Subjektive Messebene der Schmerzverarbeitung

Vorbemerkung

Die statistische Analyse zeigte, dass die Symptombdauer der Arthrosebeschwerden einen Einfluss auf die hier ausgewerteten Parameter, der kortikalen Schmerzverarbeitung haben kann. Aus diesem Grund sind einige Ergebnisse da wo es sinnvoll erschien nach Symptombdauer gruppiert (Symptome länger und kürzer als 5 Jahre). Die Patienten mit Symptomen kürzer als 5 Jahren wurden dann der Gruppe 1 zugeordnet und die Patienten mit Symptomen länger als 5 Jahren der Gruppe 2.

3.1 Patienten

Insgesamt wurden 12 Patienten mit hochgradig ausgeprägter Gonarthrose für diese Studie rekrutiert. Es handelte sich um 3 männliche und 9 weibliche Patienten, mittleres Alter 61,4 Jahren \pm 10,5 Jahre, mittlere Grösse 1,67 m \pm 0,09 m, mittleres Gewicht 83,4 kg \pm 12,4 kg (Tab. VI).

3.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung

3.2.1 Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung erfolgte zum Ausschluss relevanter neurologischer Erkrankungen mit einer erweiterten neurophysiologischen Testbatterie (Tab. II). Die Testergebnisse der Schmerzempfindung, der Thermosensibilität und der Mechanosensibilität lagen bei allen Patienten im altersentsprechenden Normbereich, dies entspricht einem Ergebnis von 2. Seitendifferenzen fielen nicht auf. Die einzelnen Ergebnisse finden sich in Tabelle VII.

Tab. VI: Patientenkollektiv.

Patient	Alter	Grösse	Gewicht	Betroffenes Knie	Schmerzdauer (Jahre)	Infiltration
Patient 1	62	188	95	rechts	25	Ja
Patient 2	74	165	76	rechts	10	Ja
Patient 3	75	165	80	rechts	2	Ja
Patient 4	48	168	95	links	2	Ja
Patient 5	69	155	60	links	7	Ja
Patient 6	41	168	88	rechts	3	Ja
Patient 7	61	176	90	rechts	2	Nein
Patient 8	68	172	86	rechts	11	Nein
Patient 9	67	158	65	rechts	6	Nein
Patient 10	62	166	95	links	4	Nein
Patient 11	50	168	97	links	2	Nein
Patient 12	60	157	74	links	6	Nein

Tab. VI: Patientenkollektiv.

Alter, Grösse, Gewicht, betroffenes Kniegelenk, Schmerzdauer und Infiltrationstherapie der einzelnen Patienten.

Tab. VII: Neurologische Testergebnisse.

Test Modalitäten	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12
Mechanosensibilität												
Semmes Weinstein Filamente	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Stimmgabel	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Wattebausch	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Gelenkstellung	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2-Punkte Diskrimination	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Temperatur Sensibilität												
Hitzegefühl												
43°C: kurz = 0,5 s	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
43°C: lang = 3,0 s	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Kältegefühl												
55°C: kurz = 0,5 s	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
55°C: lang = 3,0 s	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Schmerz Sensibilität												
Haar ziehen	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Nadelstich	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Spitz/ Stumpf Diskrimination	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Tab. VII: Neurologische Testergebnisse.

Die Testergebnisse der Schmerzempfindung, der Thermosensibilität und der Mechano-sensibilität lagen bei allen Patienten im altersentsprechenden Normbereich, dies entspricht einem Ergebnis von 2. Insbesondere fielen keine Seitendifferenzen auf.

3.2.2 Orthopädische Untersuchung

Die Patienten zeigten in der orthopädischen Untersuchung im Bewegungsapparat ausserhalb des betroffenen Kniegelenkes insgesamt regelrechte Befunde. Im Einklang mit der monolateralen Gonarthrose wurden typische Funktionsstörungen des betroffenen Kniegelenkes dokumentiert. Die Befunde wiesen zusammengefasst für die betroffenen Kniegelenke eine klinisch höhergradige Gonarthrose aus. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle VIII zusammengefasst.

3.2.3 Klinischer Score nach Aichroth

Der Aichroth-Score wurde zur Quantifizierung und Objektivierung der Kniefunktion bei allen Patienten erhoben. Hiermit wurde bei allen getesteten Patienten ein hoher klinischer Grad der Gonarthrose diagnostiziert. Der durchschnittliche Wert des Aichroth-Score lag bei $36,5 \pm 3,7$, der Median bei 37,5 mit einem Minimum von 32 und einem Maximum von 42. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Score Ergebnissen zwischen den Patienten der Gruppe 1 und Gruppe 2. (Gruppe 1: $35,8 \pm 4,1$; Gruppe 2: $37,5 \pm 3,0$). Neben der klinischen Untersuchung ergab auch das Ergebnis des Scores ein homogenes Patientengut mit höhergradiger Gonarthrose (Tab. IX).

Tab. VIII: Orthopädische Testergebnisse.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12
1. Schwellung	u	u	+	+	+	u	u	+	u	U	+	u
2. Rötung	u	u	u	u	u	u	u	u	u	U	u	u
3. Überwärmung	u	u	+	+	u	u	u	u	u	U	+	u
4. Fehlf orm	u	O	O	u	O	u	u	O	u	O	u	u
5. Erguss	+	u	+	+	+	+	u	u	u	U	+	+
6. Kapselverdickung	+	+	+	+	u	+	u	+	+	+	+	u
7. Druckschmerz												
- patellar	+	+	+	+	+	+	+	u	+	+	+	+
-Kapselumschlagfalte	u	u	+	+	u	+	+	u	+	U	+	+
-Innerer Gelenkspalt	+	+	+	+	+	+	+	u	+	+	u	+
-Äusserer Gelenkspalt	u	+	u	+	+	+	u	+	+	+	u	+
8. Extension/Flexion	0/10/ 130	0/10/ 140	0/20/ 120	0/10/ 140	0/5/ 160	0/0/ 160	0/0/ 150	0/20/ 140	0/0/ 160	0/0/ 140	0/10/ 140	10/0/ 160
9. vorderes Kreuzband												
- vordere Schublade	u	u	u	u	u	u	u	u	u	U	u	u
- Lachmann- Test	u	u	u	u	u	u	u	u	u	U	u	u
10. hinteres Kreuzband												
- hintere Schublade	u	u	u	u	u	u	u	u	u	U	u	u
11. mediales Seiten band												
- Valgustest	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
12. laterales Seitenband												
- Varustest	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
13. Durchblutung												
- A. Femoralis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- A. Poplitea	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- A. tibialis posterior	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- A. dorsalis pedis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14. Motorik												
- Hüftbeuger (L3)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- Kniestrecke r (L4)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- Zehenspitzenstand (S1)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grosszehenheber (L5)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fussheber (L4/L5)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15. Reflexe												
-Patellarsehnenreflex (L4)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
-Achillessehnenreflex (S1)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

- = nicht vorhanden + = vorhanden u= unauffällig, O = Odeformität, S = stabil

Tab. VIII: Orthopädische Testergebnisse.

Die Patienten zeigten in der orthopädischen Untersuchung insgesamt regelrechte Befunde.

Tab. IX: Aichroth Testergebnis.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12
1. Schmerzen	2	3	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2
2. Lauffähigkeit	4	5	2	2	4	4	4	3	4	4	4	5
3. Gehhilfen	4	3	1	4	4	4	4	3	4	4	4	3
4. Gangart	3	3	2	3	3	4	3	3	3	3	3	3
5. Flexion	4	4	4	4	4	4	4	2	4	4	4	5
6. Maximale Flexion	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3	4
7. Extension lag	3	3	3	3	3	4	4	2	3	3	3	4
8. Valgus Winkel	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4
9. VarusWinkel	5	4	4	4	4	4	4	5	4	3	4	5
10. Fähigkeit vom Stuhl aufzustehen	3	4	2	2	2	4	2	2	3	2	3	3
11. Fähigkeiten Treppen zu steigen	3	2	2	2	2	4	2	2	4	2	4	2
12. Zustand des anderen Kniegelenks	5	3	5	5	4	5	4	3	4	4	5	4
13. Zustand der Hüftgelenke	4	5	5	5	4	5	5	5	5	5	4	5
14. Zustand der Fussgelenke	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	4	5

Tab. IX: Aichroth Testergebnis.

Klinischer Score zur Quantifizierung und Objektivierung der Kniefunktion. Bei allen Patienten wurde ein hoher klinischer Grad der Gonarthrose diagnostiziert.

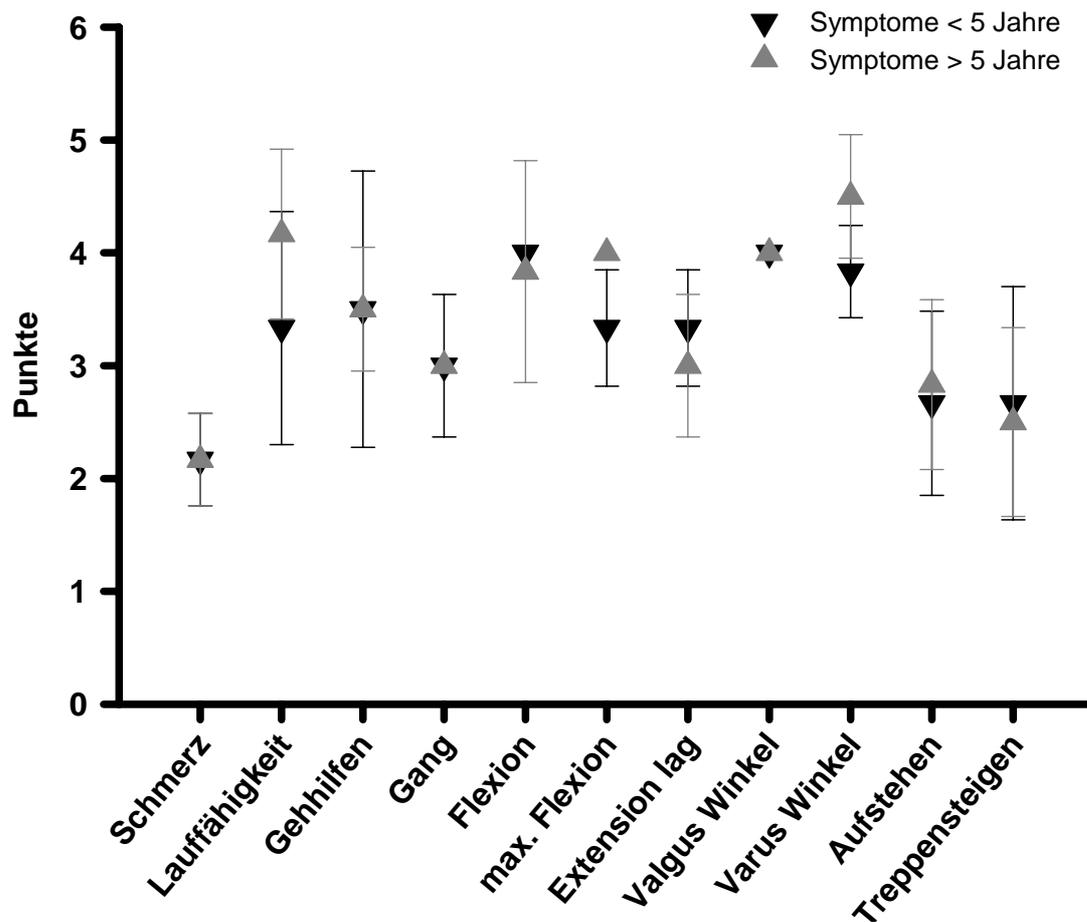


Abb. 5: Mittelwerte der Aichroth Ergebnisse.

Es sind die Mittelwerte der Aichroth Ergebnisse mit Standardabweichung des Mittelwertes der Gruppe 1 (n= 6) und der Gruppe 2 (n= 6) abgebildet. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Score Ergebnissen zwischen den Patienten der Gruppe 1 und Gruppe 2.

3.3 Schmerzeinschätzung (Rating)

Die durchschnittlichen phasischen Schmerzratings waren für jeden Block nahezu identisch (PRE: $5,0 \pm 1,0$; MAIN $4,9 \pm 0,9$; POST $4,9 \pm 1,0$), so dass zwischen den einzelnen Blöcken kein signifikanter Unterschied gefunden wurde (Abb. 6). Dynamische Ratingeffekte im Zeitverlauf der Blöcke ergaben sich demzufolge ebenfalls nicht. Die Höhe der Schmerzratings im Verlauf der Blöcke wiesen keine statistische Interaktion mit anderen erfassten Parametern (Aichroth-Score, Schmerzstärke, Infiltration des Kniegelenkes) auf. Eine interessante Interaktion ergab sich für die Patienten der Gruppe 1 ($n=6$), da sie in allen drei Blöcken signifikant niedrigere Schmerzratings als die Gruppe 2 ($n=6$) zeigten (Gruppe 1: PRE $4,6 \pm 0,7$; MAIN $4,5 \pm 0,6$; POST $4,6 \pm 0,6$; Gruppe 2: PRE $5,3 \pm 1,1$; MAIN $5,3 \pm 1,0$; POST $5,1 \pm 1,3$; PRE: $T=2,31$, $p<.05$; MAIN: $T=-2,45$, $p<.05$; POST: $T=2,36$, $p<.05$). Die Analyse der durchschnittlichen Ratings aller Patienten ergab keine Interaktion zwischen den phasischen und tonischen Schmerzen im Mainblock.

Die tonischen Schmerzratings der Gonarthroseschmerz waren bei allen Patienten gleich. Das durchschnittliche Rating für den tonischen Schmerz lag als Mittelwert der Patienten bei $5,8 \pm 0,9$ (Gruppe 1: $5,8 \pm 0,9$; Gruppe 2: $5,8 \pm 0,9$; $T=1,89$, $p=.07$) (Tab. X). Es konnten keine signifikanten Interaktionen zwischen der Symptombdauer, dem Aichroth-Score und dem Knieschmerz für die tonischen Schmerzratings evaluiert werden.

3.4 Sensible und schmerzhaftes Wahrnehmungsschwellen

Die durchschnittliche Wahrnehmungsschwelle (± 1 Standardabweichung) lag bei $0,17 \pm 0,12$ mA, die durchschnittliche Schmerzschwelle (± 1 Standardabweichung) nach elektrischem Stimuli betrug $0,30 \pm 0,16$ mA (Tab. X). In Bezug auf die unterschiedliche Symptombdauer zeigten die Patienten der Gruppe 1 eine leichte Tendenz für eine höhere Wahrnehmungsschwelle sowie eine deutliche Tendenz für eine höhere Schmerzschwelle ($0,2 \pm 0,15$ mA und $0,34 \pm 0,17$ mA) als Patienten der Gruppe 2 ($0,13 \pm 0,08$ mA und $0,24 \pm 0,14$ mA). Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant (Wahrnehmungsschwelle $T=0,8$; $p=0,43$, Schmerzschwelle $T=1,0$; $p=0,34$) (Tab. X).

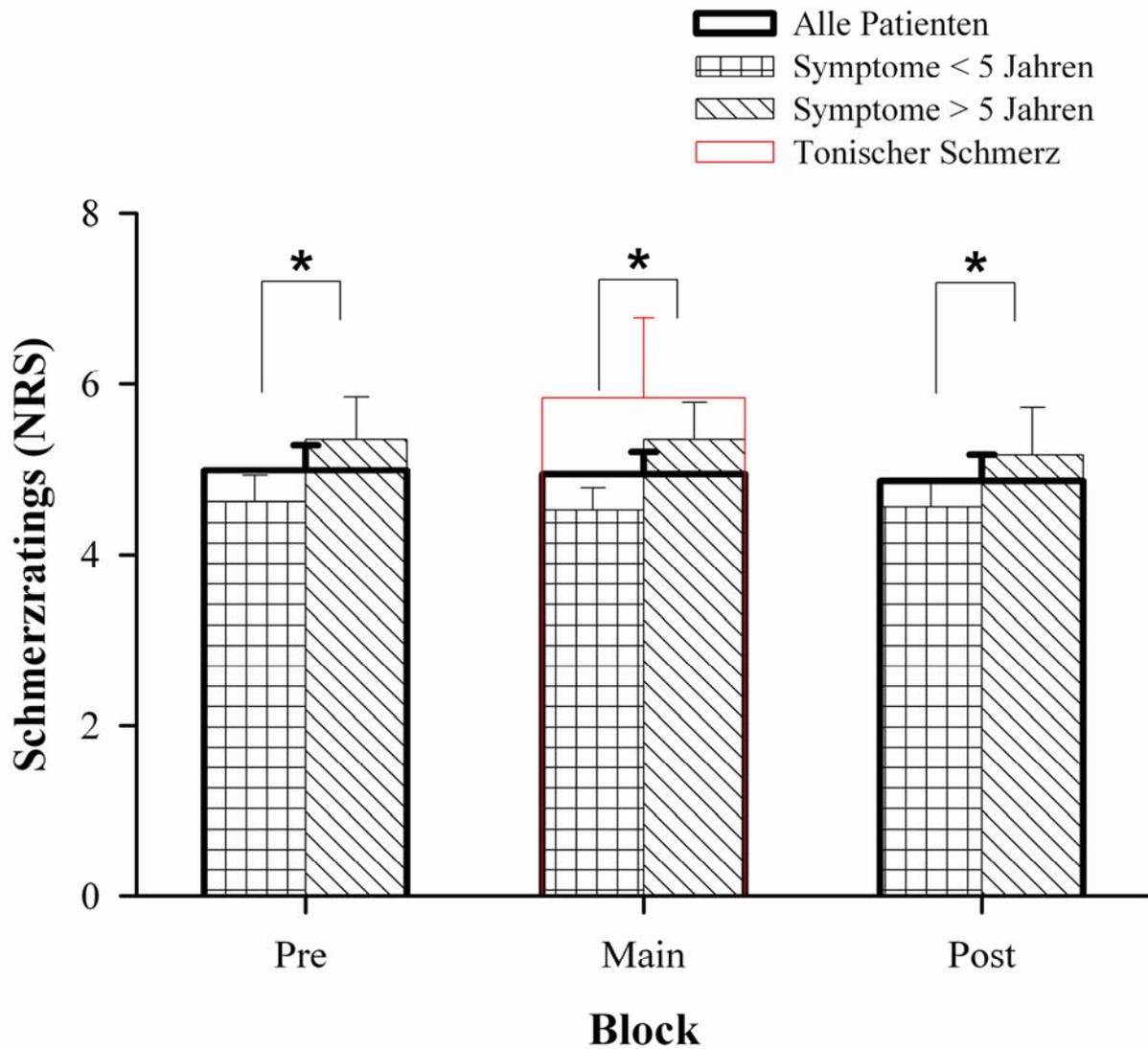


Abb. 6: Mittelwerte der Schmerzratings.

Es sind die Mittelwerte der Schmerzratings mit Standardabweichung des Mittelwertes aller Patienten (n= 12), der Gruppe 1 (n= 6) und der Gruppe 2 (n= 6) über alle 3 Blöcke (Pre-, Main-, Postblock) abgebildet. Werte ab 4 bedeuten eine schmerzhaft empfindung. Es zeigen sich keine signifikanten Ratingveränderungen im Verlaufe der Blöcke. *= p< 0,5.

Tab. X: Individuelle Wahrnehmungs-, Schmerzschwellen- und Arthroseschmerz-Mittelwerte und Standardabweichungen.

Patienten	sensible Wahrnehmung (mA)	schmerzhafte Wahrnehmung (mA)	Reizstärke (mA)	Arthrosesch merz (Rating)
1	0,12	0,22	0,44	7
2	0,24	0,16	0,32	5
3	0,1	0,23	0,46	7
4	0,12	0,32	0,64	5
5	0,28	0,56	1,12	6
6	0,24	0,28	0,56	5
7	0,2	0,56	1,12	7
8	0,12	0,2	0,4	5
9	0,14	0,2	0,4	6
10	0,1	0,28	0,56	5
11	0,14	0,3	0,6	6
12	0,2	0,28	0,56	5
Mittelwert	0,17	0,3	0,56	5,8
Standard- abweichung	0,12	0,16	0,26	0,9

Tab. X: Individuelle Wahrnehmungs-, Schmerzschwellen- und Arthroseschmerz-Mittelwerte und Standardabweichungen.

Es sind für die Patienten die individuellen Schwellen der sensiblen und schmerzhaften Wahrnehmung der verwendeten intrakutanen Reize aufgezeichnet. Die sensible Wahrnehmung der verwendeten intrakutanen Reize zeigte eine Variabilität von 0,1 bis 0,28 mA. Die zugehörige schmerzhafte Wahrnehmung lag im Mittel zwischen 0,16 und 0,56 mA. Im Vergleich wurde eine Reizstärke verwendet, die der zweifachen Schmerzschwelle entsprach.

In der letzten Spalte sind die im Mainblock angegebenen Arthroseschmerzen dargestellt. Sie liegen deutlich im schmerzhaften Bereich.

4. Ergebnisse Teil II: Hirnquellenanalyse der Schmerzverarbeitung

4.1 EEG Cz-Kanal-Analyse

Wie bereits im Methodenteil (Kapitel 2.8.1) beschrieben, ist die Cz-Amplitude der stabilste Parameter, um die kortikale Schmerzverarbeitung zu objektivieren. Die anschliessend durchgeführte Hirnquellenanalyse macht deutlich, dass die evozierten Vertexpotentiale sehr genau die kortikale Aktivität im Gyrus cinguli widerspiegeln. Zunächst wurden daher die zu beobachteten quantitativen Effekte und dynamischen Effekte der Reizantwortkurve hinsichtlich ihrer Stärke anhand der Cz-Amplitude analysiert. Die dynamischen Effekte im Zeitverlauf vom Pre- zum Postblock wurden durch prozentuale Amplitudenveränderungen dargestellt. Dabei wurde der Pre-Wert der Amplitude jeweils mit 100% als Ausgangswert festgelegt (Abb. 7). Diese Vorgehensweise wird bei derartigen dynamischen Analysen gewählt, da die individuellen Unterschiede der Amplituden, in Abhängigkeit von individuellen Faktoren wie Übergangswiderstand, Zustand der Kopfhaut etc. sehr groß sein können. Bei sehr kleinen Ausgangsamplituden käme es zu einer Kaschierung von Effekten, wenn nur die absoluten Amplitudenwerte verglichen werden würden. Die ANOVA-Analysen der Messwiederholungen ergaben für die Cz-Amplitude einen signifikanten Blockeffekt ($f=12,8$; $p < 0,001$). Es wurden jedoch keine weiteren Interaktionen gefunden. Weiterführende Students-t-Tests zeigten folgende Unterschiede: PRE $14,6 \pm 4,8 \mu\text{V}$ zu MAIN $10,4 \pm 3,6 \mu\text{V}$; $T=2,18$, $p=0,002$; MAIN zu POST $11,8 \pm 4,3 \mu\text{V}$; $T=-3,1$; $p < 0,5$ und PRE zu POST; $T=2,89$; $p < 0,05$. Der Effekt lässt sich durch einen signifikanten Abfall der schmerzbezogenen ZNS-Aktivität im Zusammenhang mit dem tonischen Knieschmerz erklären. Weitere Analysen ergaben keine signifikante Wechselwirkung zu den restlichen Faktoren (Aichroth-Score, Knieinfiltration, epidemiologische Faktoren). Beim Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 2 ist ein stärkerer Abfall vom Pre- zum Mainblock und ein stärkerer Wiederanstieg vom Main- zum Postblock in der Cz-Amplitude bei der Gruppe 1 zu beobachten (Gruppe 1: PRE $17,0 \pm 3,9 \mu\text{V}$; MAIN $11,2 \pm 2,8 \mu\text{V}$; POST $13,3 \pm 3,1 \mu\text{V}$; Gruppe 2: PRE $12,3 \pm 4,5 \mu\text{V}$; MAIN $9,5 \pm 4,1 \mu\text{V}$; POST $10,3 \pm 4,7 \mu\text{V}$). Zusätzlich wurde bei den Patienten der Gruppe 1 ein höherer Erholungsgrad als bei Gruppe 2 beobachtet. Dieser Effekt war gerade eben statistisch nicht signifikant.

4.2 EEG Dipol-Analyse

Auf der folgenden Seite sind für alle drei Blöcke (Pre-, Main-, Postblock) die *Butterflyplots*, d.h. alle 64 Kanäle des EEG graphisch übereinander gelegt, des Grandmean (n= 12) abgebildet (Abb. 8). Die maximale elektrische Aktivität nach schmerzhafter Reizung ist im Preblock zwischen 280 ms und 310 ms nach Stimulation identifiziert worden. Für die Darstellung der quantitativen Effekte der Dipolaktivität wurde eine prozentuale Darstellung gewählt. Das Ergebnis im Preblock wurde mit 100 % festgelegt und die Ergebnisse der darauffolgenden Blöcke in Bezug gebracht. Innerhalb der Latenzzeit zwischen 280 ms und 320 ms war die GOF des identifizierten Dipols deutlich über 90 %. Seine Lage blieb innerhalb weniger Millimeter (Stetigkeitsparameter D) stabil. Diese räumliche Stabilität entspricht der Mess- bzw. Auswertegenauigkeit der verwendeten Methode, wenn man das nach 60 Mittelungen immer noch vorhandene „Restrauschen“ mit einbezieht. Es ergibt sich für mindestens 40 ms eine stabile Aktivität im Gyrus cinguli mit einem Latenzmaximum um 310 ms, ausgelöst durch den schmerzhaften Reiz.

Die durchschnittlichen Talairach-Koordinaten hatten die Werte $x= 13,4 \pm 17,1$; $y= -17,8 \pm 31,7$ und $z= 33,2 \pm 41,5$, so dass sich wieder eine Lokalisation im Gyrus cinguli bestätigte (Abb. 9). In Tabelle XI sind die Lokalisationsergebnisse aller Patienten im Talairach-Koordinaten-System dargestellt.

Als Ergebnis der „*fixed-dipole*“ Rechnung erhielt man die Dipol-Quellstärke und die GOF. In Abbildung 10 ist diese Dipolstärke (Quellstärke) zum Zeitpunkt 310 ms als Verlauf über die Versuchsblöcke (Pre-, Main-, Postblock) dargestellt.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die mittels der Cz-Amplituden (Abb. 11) erfassten quantitativen Effekte unter tonischem Schmerz überwiegend im Gyrus cinguli lokalisiert sind. Eine signifikante Reduktion in der Gyrus cinguli-Aktivität ($p= 0,01$) ist während des Mainblock (Gonarthroseschmerz) -korrespondierend zu den Cz-Ergebnissen-gezeigt worden, jedoch ist es verglichen mit dem Preblock im Postblock zu keiner Erholung gekommen ($p= 0,03$).

Die ANOVA-Analyse der Dipolstärke zeigte einen signifikanten Blockeffekt ($f= 8,6$; $p< 0,01$). Weitere post-hoc Students-t-Tests haben folgende Unterschiede gezeigt: PRE $238,3 \pm$

152,5 μAmm zu MAIN $111,6 \pm 84,1 \mu\text{Amm}$; $T= 3,1$; $p < 0,05$; MAIN zu POST $143,4 \pm 90,4 \mu\text{Amm}$; $T= -1,2$; $p= 0,25$ und PRE to POST; $T= 3,7$; $p < 0,01$.

4.3 MEG Dipol-Analyse

Drei von 12 Patienten zeigten starke Artefakte im MEG. Daher wurden nur 9 Patienten in die weitere MEG Datenanalyse eingeschlossen. Der Grandmean Butterflyplot ($n= 9$) über alle 31 Kanäle des Magnetometers ist für den Preblock in Abbildung 12 abgebildet. Die maximale magnetische Aktivität nach schmerzhafter Reizung ist im Preblock zwischen 90 ms bis 120 ms nach Stimulation identifiziert worden. Für die Darstellung der Ergebnisse wurde eine prozentuale Darstellung gewählt. Das Ergebnis im Preblock wurde mit 100 % festgelegt und die Ergebnisse der darauffolgenden Blöcke in Bezug gebracht. Die individuellen Dipolkoordinaten der Patienten sind in Tabelle 12 abgebildet. Die durchschnittlichen Talairach-Koordinaten lagen bei $x= 32,8 \pm 25,4$; $y= -33,0 \pm 20,7$; $z= 15,0 \pm 21$, welche im SII-Kortex lokalisiert waren (Abb. 12). Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die mittels der A28-Amplituden (Abb. 13) quantifizierten Effekte unter tonischem Schmerz überwiegend im SII-Kortex lokalisiert sind. Eine signifikante Reduktion in der SII-Aktivität ist während des Mainblocks nicht zu erkennen. Die ANOVA-Analyse der Summenaktivität (MGFP) zeigte auch keine signifikanten Effekte ($f= 1,0$; $p= 0,38$) (Abb. 14). Zudem konnten keine signifikanten dynamischen Effekte bzw. Interaktionen zwischen den einzelnen Blöcken in den folgenden post- hoc Students-t-Tests evaluiert werden (PRE $122,7 \pm 60,5 \text{ fT}$ zu MAIN $115,0 \pm 82,3 \text{ fT}$; $T= 2,2$, $p = 0,06$; MAIN zu POST $104,6 \pm 68,9 \text{ fT}$; $T = 0,15$, $p = 0,88$ und PRE zu POST; $T= 1,1$; $p = 0,29$). Das magnetische Feld war während allen Blöcken stabil und zeigte im Verlauf einen geringen Habituationseffekt.

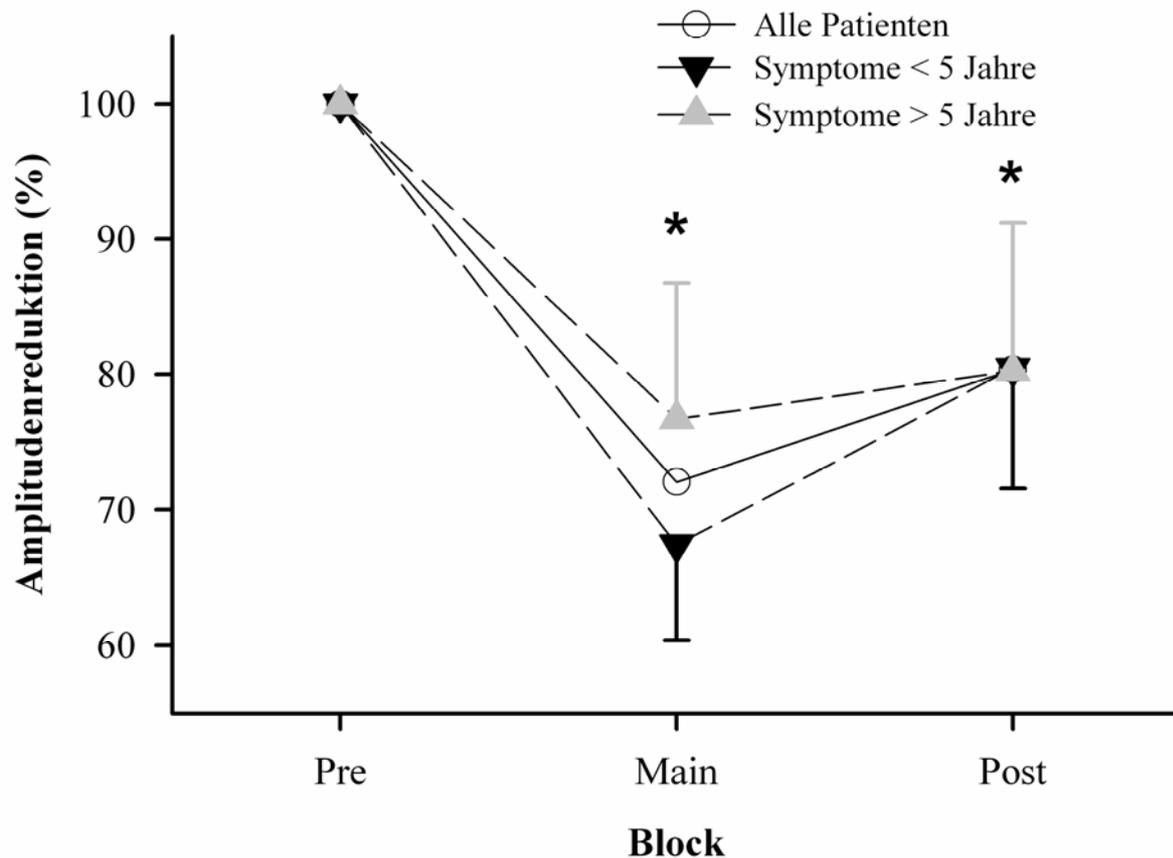


Abb. 7: Veränderung des Vertexpotentials (Cz) in den Reizblöcken Main und Post gegenüber den Werten im Preblock.

Die y-Achse stellt die prozentuale Amplitudenreduktion des Cz-Kanals dar. Die x-Achse zeigt die drei Versuchsblöcke (Pre-, Main-, Postblock). Es fanden sich bei allen Patienten (n= 12) signifikante Veränderungen im Verlauf der Versuchsblöcke. Bei der Gruppe 1 (n= 6) ist im Vergleich zur Gruppe 2 (n= 6) ein stärkerer Abfall vom Pre- zum Mainblock und ein stärkerer Wiederanstieg vom Main- zum Postblock zu beobachten. * = $p < 0,5$.

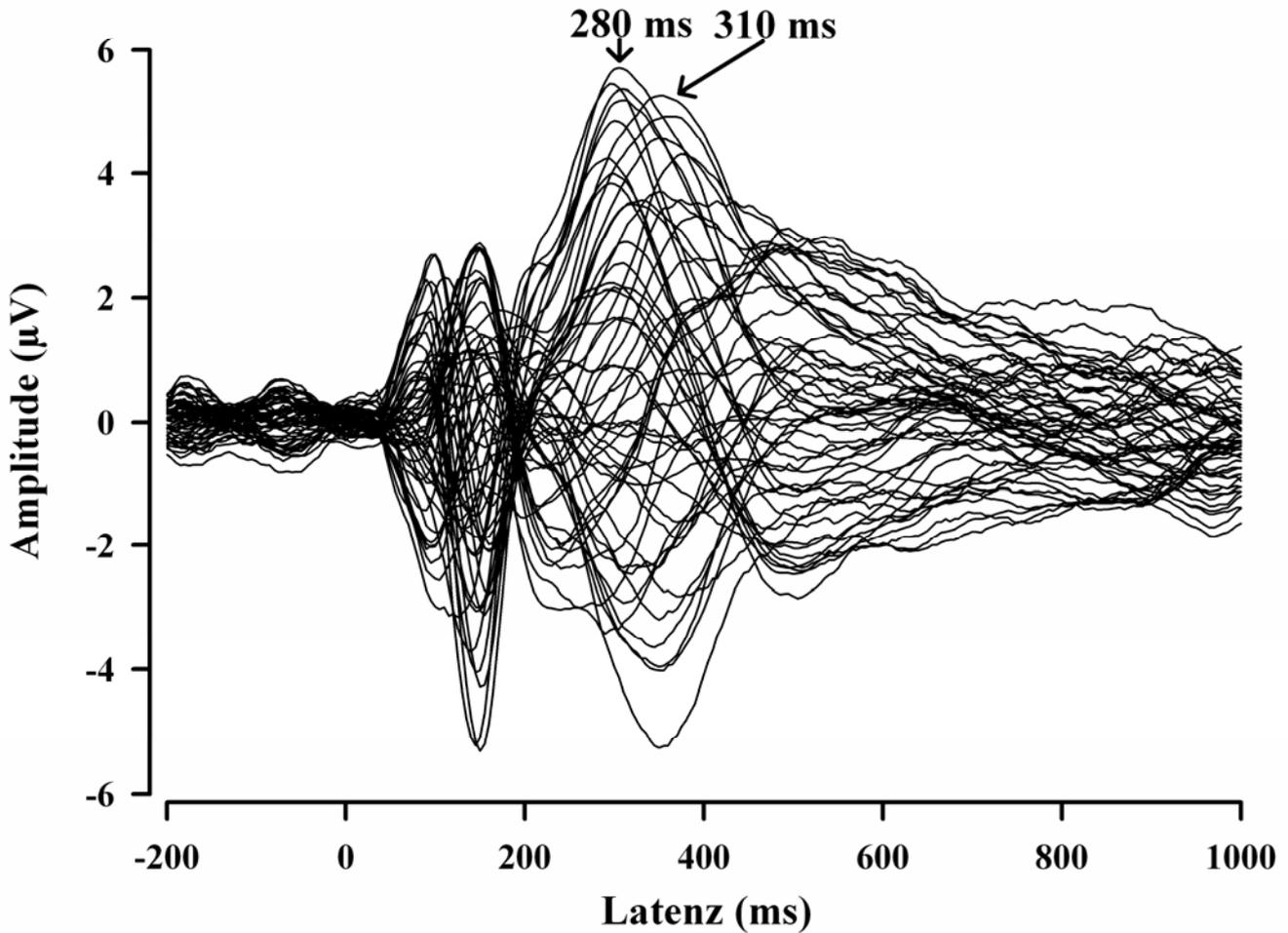


Abb. 8: ButterflyPlot des EEG (Preblock).

Grandmean aller über einen Reizblock (Preblock) gemittelten Feldverläufe der evozierten kortikalen Aktivität, die an C4 definierter Elektrode über der Kopfhaut (64 Kanal-EEG) gemessen wurde und hier graphisch übereinander dargestellt sind („*Butterfly Plot*“). Die Reize wurden zum Zeitpunkt $t=0$ gegeben. Die stärksten reizevozierten Werte finden sich bei einer Latenz von 280 bis 310 ms, hier durch Pfeile gekennzeichnet.

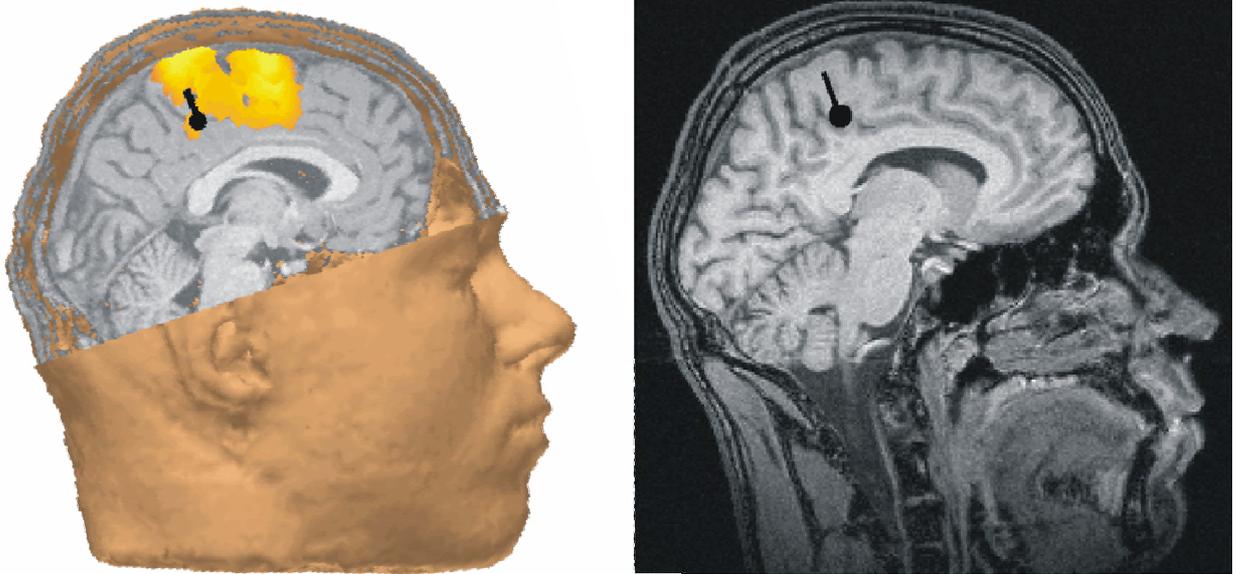


Abb. 9: Darstellung des Dipols im Gyrus cinguli in MRT-Schnittbildern 310 ms nach Reiz.

In den MRT-Schnittbildern ist zu erkennen, dass der Dipol (schwarzes Symbol) 310 ms nach Reizgebung im Gyrus cinguli lokalisiert ist. Das gelbe Areal markiert das betroffene Erregungsareal im Gehirn mit dem Dipol als Hauptaktivität.

Tab. XI: Koordinaten der einzelnen Dipollokalisierungen im EEG.

	<i>Block</i>	<i>Zeit</i> [ms]	<i>x</i> [mm]	<i>y</i> [mm]	<i>z</i> [mm]	<i>Q</i> [μ Amm]	<i>D</i> [mm]	<i>GOF</i> [%]	<i>MGFP</i> [fT]
Patient 1	Pre	295	12,5	33,5	-20,9	435	0,325	89,4	2,617
	Main	295	-18,5	53,3	-34,5	405	0,472	77,7	2,13
	Post	295	-6,5	48,7	-46,1	617	0,418	82,5	2,224
Patient 2	Pre	315	22,5	-81,7	-39	914	0,177	96,9	4,076
	Main	315	19,5	-67	-55,4	850	0,185	96,6	3,153
	Post	315	20,1	-24,7	-42,7	477	0,233	94,6	2,464
Patient 3	Pre	320	21,8	9,4	41,3	135	0,466	78,3	3,853
	Main	320	19,9	19,3	54,7	99,3	0,449	79,9	2,528
	Post	320	14,7	1,3	37	83,2	0,3	91	2,706
Patient 4	Pre	290	25,8	-1,3	48,2	102	0,345	88,1	3,72
	Main	290	14	14,8	66,8	117	0,425	82	3,045
	Post	290	17,2	17,3	18,6	104	0,372	86,2	3,568
Patient 5	Pre	310	33,9	-23,6	-39,6	1050	0,24	94,3	4,638
	Main	310	16,9	-27,1	28,1	158	0,268	92,8	2,607
	Post	310	34,6	-55	2,1	427	0,231	94,7	4,109
Patient 6	Pre	325	28,6	38	-6,4	636	0,191	96,4	5,439
	Main	325	29	53,7	-47,1	150	0,372	86,2	3,524
	Post	325	20,4	13,8	20,8	318	0,181	96,7	5,561
Patient 7	Pre	305	43	18	30,5	251	0,222	95,1	3,665
	Main	305	33,6	4,9	37,4	195	0,258	93,3	3,237
	Post	305	40,4	-0,1	27,6	201	0,274	92,5	3,119
Patient 8	Pre	300	-8,8	6,3	38,3	159	0,432	81,4	3,795
	Main	300	24	-17,4	51,3	114	0,423	82,1	3,398
	Post	300	19,7	-7	29,2	81,5	0,479	77	2,598
Patient 9	Pre	320	-13,3	8,3	79	205	0,205	95,8	3,087
	Main	320	-32,6	15,5	50,8	86,5	0,266	92,9	2,52
	Post	320	-31,3	-4,3	66,8	85,5	0,24	94,2	2,014
Patient 10	Pre	345	46,8	-2,9	71	132	0,238	94,3	4,239
	Main	345	22,9	-21,4	87	127	0,314	90,1	3,256
	Post	345	24,2	14,4	60,1	105	0,303	90,8	3,1
Patient 11	Pre	295	-0	2,8	48,8	215	0,112	98,7	4,626
	Main	295	-5,7	1,8	37,7	58,9	0,407	83,5	1,575
	Post	295	6,8	11,5	49,7	106	0,239	94,3	2,255
Patient 12	Pre	300	15,2	-13,8	40,4	242	0,24	94,2	5,803
	Main	300	2,6	-1,8	48,6	193	0,285	91,9	5,592
	Post	300	7	-5,9	35,1	166	0,382	85,4	4,511

Tab. XI: Koordinaten der einzelnen Dipollokalisierungen im EEG.

Dipolkoordinaten, Stabilitätskriterien und Dipolstärke der Patienten zum jeweiligen MGFP-Maximum im Talairach-System. Die Blöcke (Pre-, Main-, Postblock) sind getrennt untereinander angeordnet.

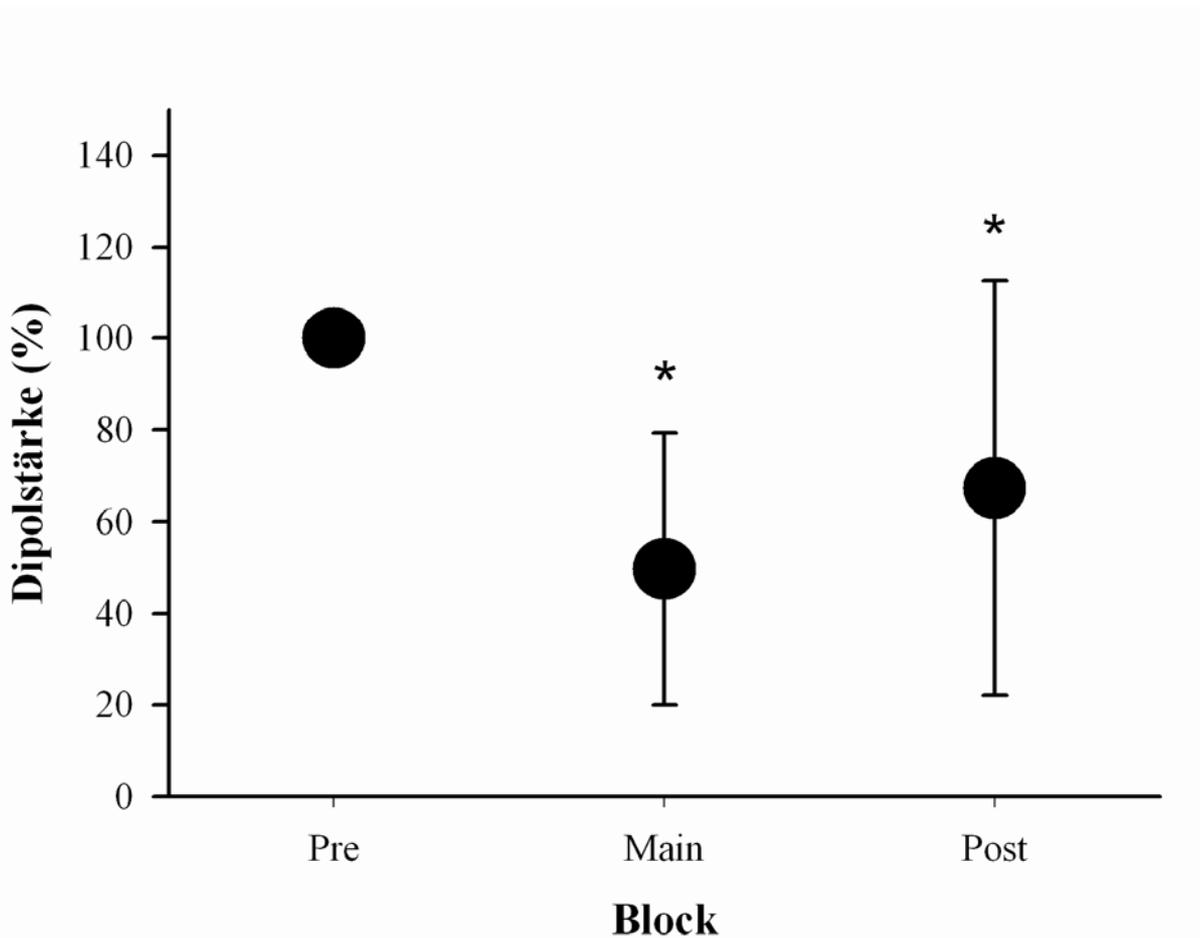


Abb. 10: Mittelwerte des Quellstärke-Verlauf im EEG zum Zeitpunkt von 310ms.

Es ist der Mittelwert der Quellstärke mit Standardabweichung über alle Patienten ($n=12$) und über alle 3 Blöcke (Pre-, Main-, Postblock) abgebildet. Die y-Achse stellt die Dipolstärke (Quellstärke) zum Zeitpunkt von 310 ms dar. Sie werden über alle Patienten auf 100% normiert. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Blöcke (Pre-, Main-, Postblock) aufgetragen. Eine signifikante Reduktion in der Gyrus cinguli-Aktivität ($p=0,01$) ist während des Mainblock (Gonarthroseschmerz) gezeigt worden, jedoch ist es, verglichen mit dem Preblock, im Postblock noch zu keiner Erholung gekommen ($p=0,03$).

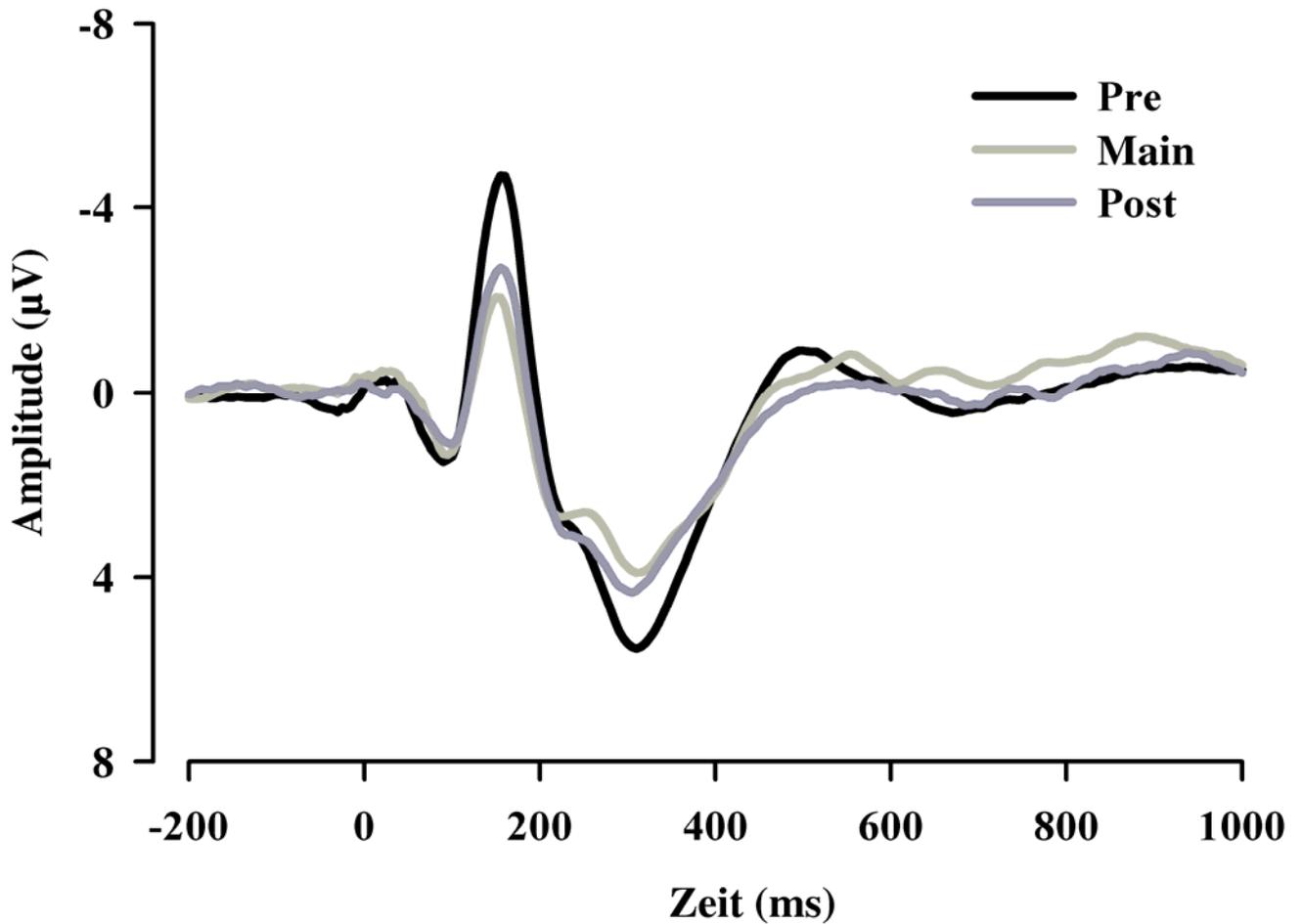


Abb. 11: Darstellung des Aktivitätsverlauf der Cz-Amplitude in den verschiedenen Blöcken (Pre-, Main-, Postblock).

Die Gesamtaktivität im EEG repräsentiert durch die Cz-Amplitude. Zu beachten ist die Rückkehr der Aktivität im Postblock, die auch in dieser Darstellung deutlich wird.

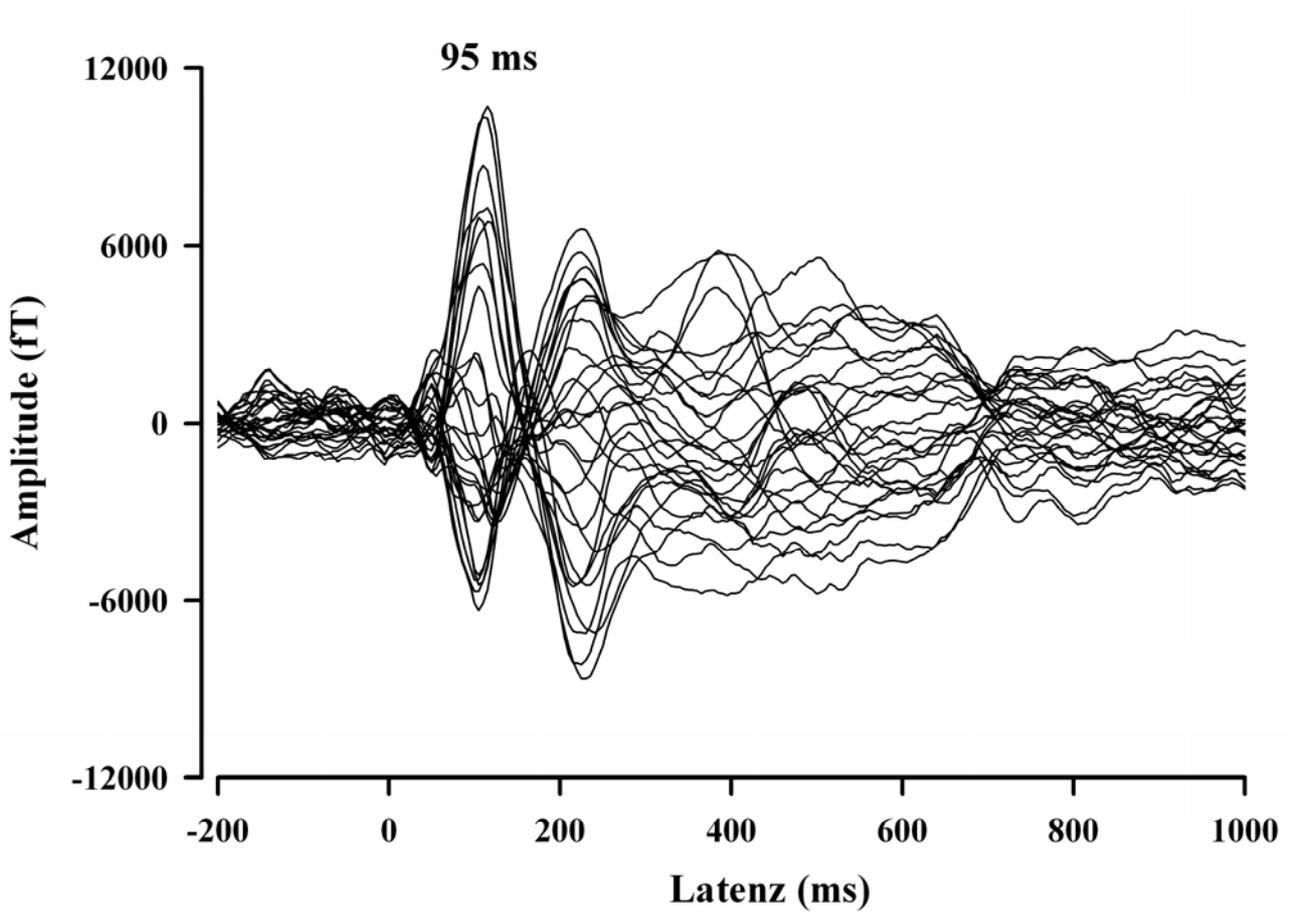


Abb. 12: Butterflyplot des MEG.

Grandmean aller gemittelten Feldverläufe der evozierten kortikalen Aktivität im Preblock, dargestellt als *Butterflyplot*, d.h. die 31 Kanäle des MEG liegen graphisch übereinander. Die Hauptaktivitäten finden sich bei einer Latenz von 95 ms. Weiterhin ist das gute Signal-Rauschverhältnis anhand der Grundlinie zu beachten.

Tab. XII: Koordinaten der einzelnen Dipollokalisierungen im MEG.

	<i>Block</i>	<i>Zeit</i> [ms]	<i>x</i> [mm]	<i>y</i> [mm]	<i>z</i> [mm]	<i>Q</i> [μ Amm]	<i>D</i> [mm]	<i>GOF</i> [%]	<i>MGF</i> [fT]
Patient 1	Pre	120	51,5	-1	-7,6	0,055	0,575	66,9	59,15
	Main	120	-42,5	-48,6	16,6	0,493	0,369	86,4	25,82
	Post	120	37,8	-45,5	16,7	0,523	0,484	76,6	19,2
Patient 2	Pre	125	36,6	-23,5	38,4	48,1	0,23	94,7	88,87
	Main	125	12,8	-1,1	2,4	290	0,107	98,9	153,5
	Post	125	-45,5	22,7	-14,4	195	0,325	89,4	110,3
Patient 3	Pre	90	35,7	-26,5	29,5	90,2	0,142	98	256,4
	Main	90	22,6	-31,3	30,5	113	0,126	98,4	196,3
	Post	90	41,1	-34,6	35,9	45,4	0,348	87,9	209
Patient 4	Pre	90	-1,5	-2	-19,1	179	0,339	88,5	137,8
	Main	90	-1,2	12,9	-5,4	139	0,337	88,6	126,1
	Post	90	-57,4	-21,6	5,3	23,4	0,4	84	113,3
Patient 5	Pre	55	0,3	-22,6	12,6	16200	0,463	78,5	35,3
	Main	55	-21,1	-30,4	10,1	31,6	0,575	66,9	30,96
	Post	55	14,5	-2,1	69,9	24,3	0,395	84,4	69,39
Patient 6	Pre	110	32,3	-45,5	42,4	25,2	0,239	94,3	81,87
	Main	110	35,9	-54,5	31,3	23,5	0,312	90,2	76,09
	Post	110	40,7	-63,6	43,8	6,33	0,424	82	49,16
Patient 8	Pre	90	15,4	-60,3	-14,3	117	0,23	94,7	117,9
	Main	90	32,8	-25,9	30,9	31,2	0,399	84,1	82,13
	Post	90	9,6	-62,3	-11,7	73,6	0,28	92,1	74,06
Patient 9	Pre	90	58,2	-50,1	21,7	20,2	0,356	87,3	72,29
	Main	90	4,6	-75	15,7	47,2	0,273	92,5	61,71
	Post	90	41,2	-54,3	-8,9	42,1	0,259	93,3	66,07
Patient 12	Pre	75	-69,2	-27,2	17,2	9,3	0,362	86,9	78,93
	Main	75	-68,6	-26,8	23,4	9,88	0,335	88,8	90,76
	Post	75	-65	-31,9	31,2	17,2	0,308	90,5	150,3

Tab. XII: Koordinaten der einzelnen Dipollokalisierungen im MEG.

Dipolkoordinaten, Stabilitätskriterien und Dipolstärke der Patienten zum jeweiligen MGFP-Maximum im Talairach-System. Die Blöcke (Pre-, Main-, Postblock) sind getrennt untereinander angeordnet.

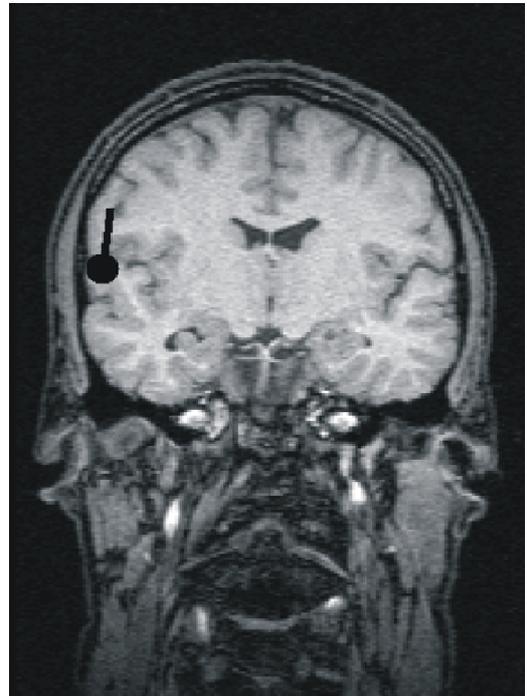
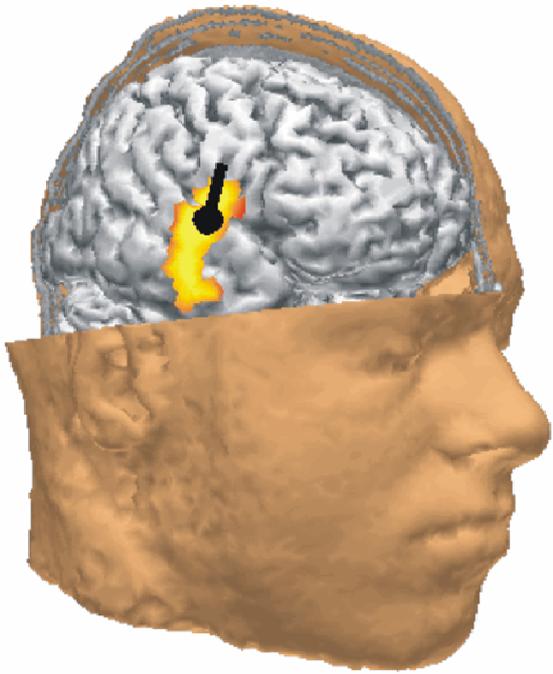


Abb. 12: Darstellung des SII Dipol in MRT- Schnittbildern 95 ms nach Reiz.

In den MRT-Schnittbildern ist zu erkennen, dass der Dipol (schwarzes Symbol) des Grandmean 95 ms nach Reizgebung im SII-Kortex lokalisiert war. Das gelbe Areal markiert das betroffene Erregungsareal im Gehirn mit dem Dipol als Hauptaktivität.

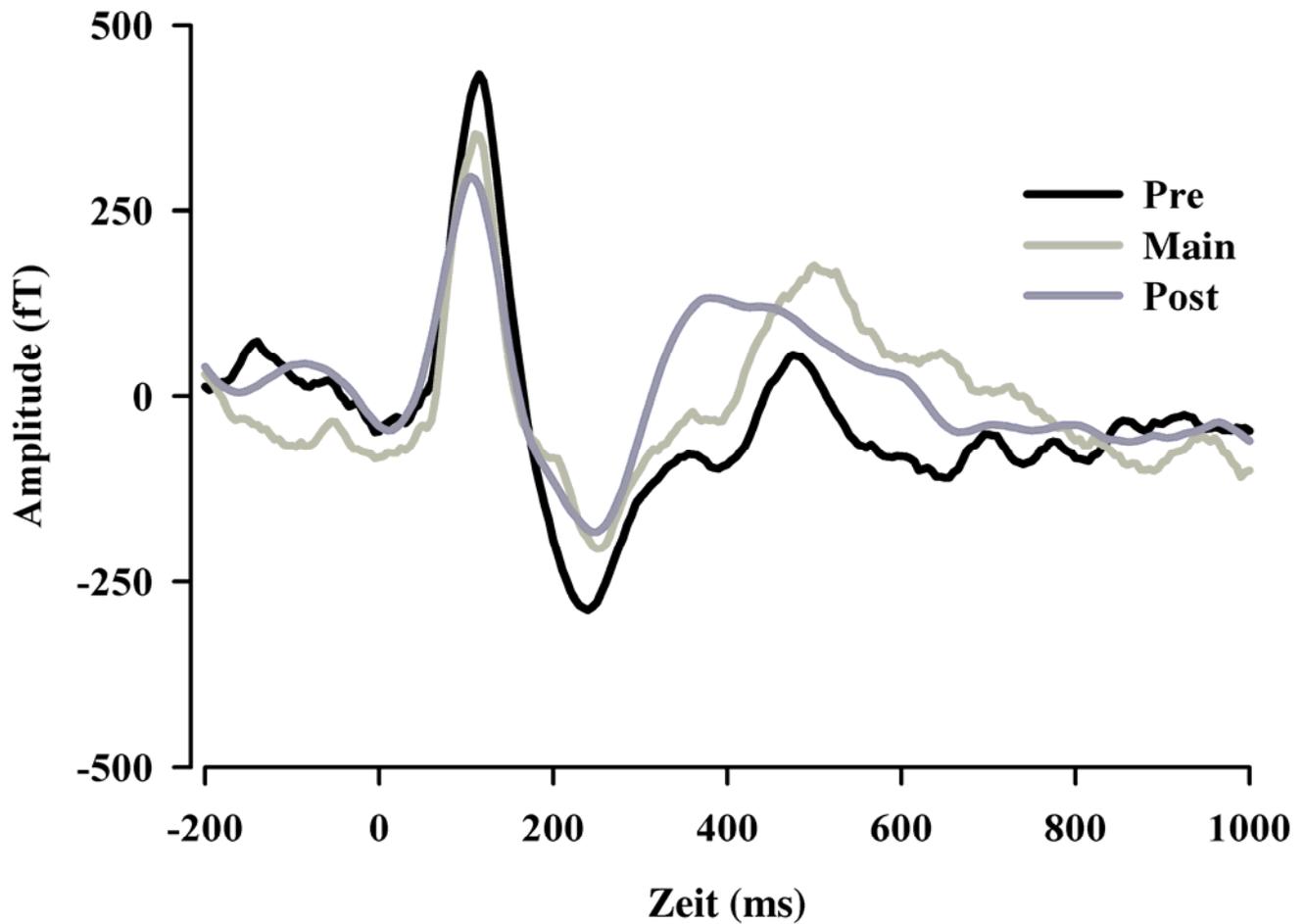


Abb. 13: Darstellung des Aktivitätsverlaufs des A28-Kanal im MEG in den verschiedenen Blöcken (Pre-, Main-, Postblock).

Die Gesamtaktivität im MEG repräsentiert durch die A28-Amplitude. Eine signifikante Reduktion in der SII-Aktivität ist während des Mainblocks nicht zu erkennen.

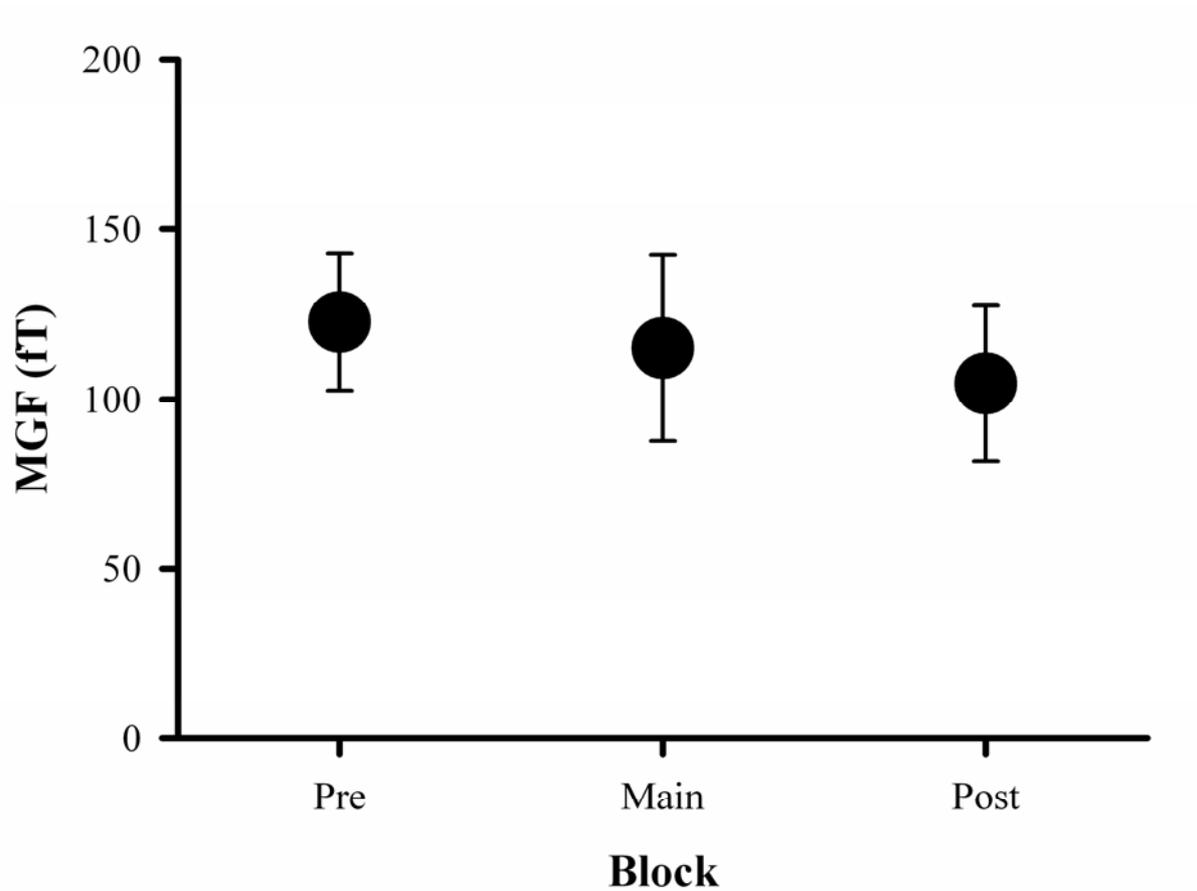


Abb. 14: Mittelwerte des MGF- Verlauf im MEG zum Zeitpunkt von 95ms.

Es sind die Mittelwerte des MGF mit Standardfehler des Mittelwertes aller Patienten ($n= 9$) über alle 3 Blöcke (Pre-, Main-, Postblock) abgebildet. Die y-Achse stellt die Feldstärke (MGF) zum Zeitpunkt von 95 ms dar. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Blöcke (Pre-, Main-, Postblock) aufgetragen. Es konnten keine signifikanten dynamischen Effekte bzw. Interaktionen zwischen den einzelnen Blöcken beobachtet werden. Es zeigte sich im Verlauf ein geringer Habituationseffekt.

5. Diskussion

Ziel der hier vorgelegten Arbeit war es, Veränderungen der Schmerzverarbeitung bei Patienten mit chronischen Gonarthrose-Schmerzen auf psychophysischer und neurophysiologischen Ebene mittels des Vielkanal-EEG und -MEG zu untersuchen. Im Mittelpunkt stand experimentell die Auslösung des Gegenirritationsphänomens („Schmerz hemmt Schmerz“), das im Wesentlichen als Phänomen einer „Diffuse noxious inhibitory control“ (DNIC)-Aktivierung gesehen wird. Es wurden 12 Patienten mit chronischen Gonarthroseschmerzen mittels psychophysischer und elektrophysiologischer Methoden in einem „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Modell untersucht. Als tonischer Schmerz gegenüber dem phasischen Testschmerz wurde der Arthroseschmerz der Patienten gesetzt. Dieser Schmerz ist deswegen als Reiz im experimentellen Sinne so geeignet, da er als besonders aversiv und bedrohlich gilt. Zum einen wegen seiner auch im klinischen Alltag apparenten Stärke und zum anderen aufgrund bestehender Vorarbeiten in der Literatur (Bouhassira et al., 1987; Kosek et al. 1997; Danziger et al., 1999; Kosek und Ordeberg, 2000; Danziger et al., 2001; Leffler et al., 2002; Witting et al., 2003) ist in der weiteren Bewertung der Ergebnisse als sicher voraus zu setzen, dass eine schwere Arthrose grundsätzlich zur Aktivierung von dem DNIC-System geeignet ist. Unsere Untersuchung befasst sich mit den Folgen dieser dauernden Aktivierung, in erster Linie über die Interpretation eines Gegenirritationsphänomens. Dieses ist aber indirekt der Ausdruck des Ausmaßes der DNIC-Aktivierung.

Als wesentliches Ergebnis stellte sich heraus, dass der tonische Knieschmerz in Interaktion mit den intrakutanen phasischen Schmerzreizen auf psychophysischer Ebene keine Reduktionen der korrespondierenden phasischen Schmerzratings induzierte. Auf neurophysiologischer Messebene kam es dagegen zu einer Aktivitätsminderung im Gyrus cinguli, die sich im Postblock, d.h. unmittelbar nach Erreichen der subjektiven Schmerzfreiheit, noch nicht wieder erholte. Die anderen dargestellten Rindenfelder, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind (insbesondere SII) zeigten keine Anzeichen eines „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Effektes. In der abschließend durchgeführten Varianz-Analyse zeigte sich als Nebeneffekt, dass die Amplitudenreduktion der cingulären Aktivität auf phasische Reize unter tonischem Knieschmerz von der Dauer der vorbestehenden Knieschmerzen abhing. Je länger die Erkrankungsdauer war, desto geringer fiel die Amplitudenreduktion aus.

Diese Untersuchung schliesst sich unmittelbar an eine Studie mit gesunden Probanden an, welche mit gleichem Design unter identischen Versuchsbedingungen ebenfalls in unserem Labor durchgeführt worden war (Wiechern, 2005). Der phasische Schmerz wurde mit dem gleichen Modell des intrakutan applizierten elektrischen Stimulus induziert, der tonische Schmerz durch einen in definierter Weise erzeugten Ischämieschmerz (Tourniquet-Methode; Smith et al., 1968). Im Gegensatz zu den hier beschriebenen marginalen Befunden unter Gegenirritation durch klinische Schmerzen kam es dort jedoch zu ausserordentlich eindrucksvolleren Veränderungen: auf der subjektiven Ebene zeigte sich während des tonischen Schmerzes ein Abfall der Schmerzratings im Mittel um 35%, auf der neurophysiologischen Messebene kam es zu einer Reduktion der durch phasische Schmerzen ausgelösten Gyrus cinguli-Aktivität über 50%. Die Erholung dieser Effekte dauerte 15 Minuten, danach stellten sich wieder komplett normale Schmerzratings und cinguläre Aktivität ein.

Auch im Vergleich zu dieser Arbeit kann festgehalten werden, dass die Haupteffekte in der hier vorgelegten Arbeit – die Auswirkungen chronischer Schmerzen auf die Aktivierbarkeit des „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Phänomens - auf Ebene des Gyrus cinguli gemessen wurden. Der Gyrus cinguli gehört phylogenetisch zum ältesten Teil des limbischen Systems. Er liegt zentral tief im Inneren des Grosshirns und zeichnet sich in den anatomischen Atlanten als bilateraler Wulst oberhalb des Corpus callosum ab. Seine Grenzen sind nach unten scharf definiert, nach oben individuell jedoch sehr unterschiedlich, insbesondere in den caudalen Abschnitten, die rostralen Abschnitte stossen direkt an den präfrontalen Kortex an. Im Wesentlichen handelt es sich um die Brodman Areale 24, 23 und 31 (siehe z.B. Brodal, 1981; Vogt und Gabriel, 1991). Das Cingulum repräsentiert hinsichtlich des Schmerzerlebens vor allem kognitive und affektive Komponente und ist zusammen mit dem medialen Thalamus sowie dem präfrontalen Kortex dem medialen Schmerzsystem zugeordnet (Bromm et al., 2000; Treede et al., 2000). Er ist im wesentlich beteiligt an elementaren Allgemeinempfindungen, wie Hunger, Durst, Leid, Lust, Wut, Aggression, Freude und Schmerz. Insbesondere die posterioren Abschnitte (Area 23) werden durch experimentelle phasische Schmerzreize aktiviert; erst die weitere Schmerzverarbeitung erfolgt sukzessiv in medialen und rostralen Abschnitten (Bromm et al., 2000; Bromm, 2004). Dies steht im Einklang mit neuroanatomischen und neurochirurgischen Befunden. Die hinteren Abschnitte

des Cingulums spielen, in enger Verbindung zu parietalen Rindenabschnitten, eine entscheidende Rolle in der evaluativen Verarbeitung der emotional-aversiven Schmerzkomponente, welche die Widerwärtigkeit, die Bedrohlichkeit, die Angsterregung und die Pein des Schmerzes widerspiegeln. Dem-gegenüber kommt es in den medialen und v.a. rostralen Abschnitten in enger Verbindung mit dem Präfrontallhirn zu nozifensiven Reaktionen auf das Schmerzereignis. Dies sind nicht nur Koordinationen motorischer Reaktionen v.a. über hypothalamische Strukturen zur Auslösung autonomer Reaktionen wie Übelkeit, Schwitzen, Blutdruckabfall oder- steigerung, Herzjagen, die schwere und schwerste Schmerzen begleiten (Einzelheiten bei Bromm et al., 2000). Zu den aus dem medialen System hervorgehenden nozifensiven Reaktionen gehört letztlich auch die Aktivierung der absteigenden Hemmsysteme, also des DNIC-Systems.

Durch phasische Reize ausgelöste cinguläre Aktivität zeichnet sich aufgrund der radialen Komponente der zugrundeliegenden Dipole vor allem im EEG ab. So werden seit mindestens 30 Jahren Vertex-Potentiale (Cz-Ableitungen) im EEG zur Schmerzuntersuchung herangezogen (Bromm und Scharein, 1982; Chudler und Dong, 1983; Scharein und Bromm, 1998). Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in den Cz-Ableitungen die deutlichste Wirkung des applizierten klinischen Schmerzes: Die Cz-Amplitude nahm, ausgehend von 100% im Preblock, auf 66% im Mainblock ab. In der EEG-Quellenanalysen zeigte sich, dass es sich hierbei um Interaktionen im Cingulum handelt. Vergleicht man die deutlichen Befunde mit den ausbleibenden Effekten auf der subjektiven Schmerzebene, könnte man sagen, dass die Registrierung cingulärer Aktivität unter sorgfältiger Einhaltung der experimentellen Versuchsbedingungen ein empfindlicheres Maß für die tatsächlich aufgetretenen Schmerzen und deren Reduktionen ist als die grob skalierbaren subjektiven Schmerzangaben (Rating).

Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) verarbeitet, wie allgemein vermutet, sensorisch-diskriminative Informationen, die dem Individuum Aufschluss über Ort, Dauer und Intensität des Schmerz geben (zur Übersicht s. Lorenz und Bromm, 1998). Er liegt im oberen Teil der sylvischen Fissur als Teil des frontoparietalen Operculums, also im „Dach“ der Insula. Er zeigt eine gewisse Somatotopie nach taktilem Stimulation (Davis et al., 1998; Gelnar et al., 1998), die vermutlich auch bei schmerzhaften Reizen vorhanden ist (Bromm et al., 2000). Beim Menschen wurden thalamische, schmerzrelevante Kerngebiete lokalisiert, die in den parasyllvanischen Kortex projizieren (Lenz und Dougherty, 1997). Der SII-Kortex wiederum zeigt Projektionen zum SI-Kortex, zum parietotemporalen Kortex und zu tieferen

Strukturen, wie der Amygdala und dem Hippocampus (Bromm et al., 2000). Der SII-Kortex ist somit eines der am frühesten aktivierten kortikalen Strukturen nach experimentell induzierten Schmerzreizen.

Vor kurzem wurde durch Vielkanal-MEG-Analysen nachgewiesen, dass die durch Schmerzreize aktivierten SII-Areale in ihrem Antwortverhalten sehr stark von der Vigilanz der Probanden abhängen. Ablenkung, Ermüdung, Nachlassen der Mitarbeit am Experiment, wie auch Tranquilizer und Hypnotika führen dazu, dass trotz in der Peripherie gleichbleibender Reize die SII-Aktivität stark abnimmt (Nakamura et al., 2002). Das zeigt sich ganz besonders in der Allgemeinnarkose, wo die Aktivität auf schmerzhafte Testreize in SII nahezu vollständig erloschen ist (Bromm et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass im Verlauf des Versuches und während des starken Gonarthroseschmerzes keine Effekte in SII vorhanden sind. Mit anderen Worten, die Vigilanz, der „arousal-state“ des Gehirns, wird weder durch diese starken Schmerzen noch durch die Versuchsdauer oder andere Variablen reduziert. Dies steht in Einklang mit der experimentellen Arbeit von Wiechern (2005), nach der auch bei experimentellem Ischämieschmerz die Aktivität in SII nicht verändert wird. Aus diesen Befunden wurde dort geschlossen, dass der „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Effekt sicher nicht ein Phänomen der Ablenkung ist, sondern in einer Interaktion verschiedener Afferenzen des schmerzverarbeitenden Nervensystems liegen muss.

Ein entscheidender Unterschied zwischen unserer Arbeit und der oben zitierten Arbeit von Wiechern (2005) besteht darin, dass der tonische Ischämieschmerz die Reaktionen auf physische Schmerzreize drastisch reduzierte, auf der neurophysiologischen Ebene um mehr als 50%, während in der vorliegenden Untersuchung trotz der exakten Einhaltung des gleichen Versuchsablaufes sich auf der subjektiven Ebene gar keine und auf der neurophysiologischen Messebene nur eine geringe Veränderung durch Gonarthroseschmerz zeigte. Natürlich kann bei oberflächlicher Betrachtung diskutiert werden, dass der klinische Schmerz im Vergleich zum experimentellen Ischämieschmerz nicht stark genug ist. Die absolute Höhe der Schmerzratings des tonischen Schmerzes wurde für die identischen Zeitintervalle zwischen Probanden und Patienten statistisch verglichen. Hier ergab sich eine marginale Signifikanz zu tendenziell höheren Werten bei den Probanden. Dieser Unterschied reicht allerdings nicht für die Erklärung der beobachteten Effekte bei Patienten aus. Natürlich ist dieser experimentelle Schmerz für den gesunden Probanden etwas überraschend. Demgegenüber kennt der Patient seinen Schmerz, er hat gelernt, mit ihm umzugehen und ihn

in einem gewissen Grade zu tolerieren. Somit kann möglicherweise insbesondere bei der subjektiven Bewertung der Schmerzratings auch eine kognitiv-bewertende Komponente zusätzlich die fehlenden Effekte bei den Patienten erklären.

Die Erklärung des „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Phänomens sowie dessen Modulation bei Einwirkung chronischer Schmerzen ist in erster Linie aber auf Ebene des DNIC-Systems zu suchen, welches als wesentlicher Faktor der endogenen Schmerzhemmung bekannt ist. Das DNIC-System beinhaltet in gesunden Systemen vorwiegend supraspinal lokalisierte Schaltkreise sowie das endogene opioiderge System, welches hemmenden Einfluss auf Konvergenzneurone ausübt. In der Einleitung dieser Arbeit wurde bereits darauf eingegangen, dass sowohl in Humanexperimenten als auch in Tierexperimenten eine herausragende Rolle des DNIC-Systems in der Entwicklung eines „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Phänomens bewiesen ist. Ein ganz entscheidender Erklärungsansatz zum Verständnis einer veränderten DNIC- Re-krutierung sind die durch chronischen Schmerz induzierten neuroplastischen Veränderungen auf Rückenmarksebene (Dubner und Ren, 1996; Danziger et al., 1999; Danziger et al., 2001; Hunt und Mantyh, 2001; Guan et al., 2002). Diese Veränderungen beschreiben, dass eine Bahnung von ansonsten unterschwellig affferenten Reizen stattfindet. Im konkreten Fall sind dieses die schmerzhaften Reize nach Sensibilisierung der ansonsten nicht schmerzsensiblen Fasern. Vermittelt durch WDR-Neurone entsteht damit aus einer üblicherweise nicht schmerzleitenden Bahn eine afferente Bahn, die schmerzhaft Reize weiterleitet (Ren und Dubner, 2002; Dubner und Ren, 2004). Diese Weiterleitung nun sekundär schmerzhafter Affferenzen führt subjektiv zur Induktion „normaler“ Schmerzen, in unserem Falle klinisch als Knieschmerz imponierend. Für die DNIC-Rekrutierung ergeben sich aber erhebliche Konsequenzen. Während primär schmerzhaft Affferenzen im Rückenmark in Laminae I und II umgeschaltet und via medialem System bis zum Gyrus cinguli geleitet werden, findet die Weiterleitung der sekundär sensibilisierten Fasern über die „wide dynamic range“ (WDR)-Neurone der Lamina V statt. Diese projizieren eher über das laterale Schmerzsystem. Der entscheidende Unterschied besteht für das DNIC-System darin, dass dessen Rekrutierung über die Projektionen des medialen, nicht aber des lateralen Systems geschieht. Während also der klinisch empfundene Schmerz keine Merkmale einer Veränderung aufweist, sind die Merkmale der DNIC-Rekrutierung deutlich geändert. Dieser Sachverhalt ist als Mechanismus der geänderten DNIC-Rekrutierung bei chronischem Schmerz anerkannt (Hunt und Mantyh, 2001). Entsprechend konnte in Tierexperimenten im Verlauf von einer akuten zur chronischen Arthritis elektrophysiologisch der Beweis für eine

Reduktion der DNIC-Aktivierung erbracht werden (Bouhassira et al., 1987; Cervero et al., 1991; Schaible et al., 1991; Pertovaara et al., 1997; Sotgiu et al., 1998; Danziger et al., 1999; Danziger et al., 2001). Wenn die hier vorgelegte Arbeit auch nicht direkt die DNIC-Aktivierung messen kann, was bei Menschen absehbar auch nicht möglich sein wird, so lassen die gemessenen Effekte über die bestehenden Modelle den Rückschluss zu, dass unter chronischen Schmerzen eine reduzierte DNIC-Aktivierung über eine neuronale Plastizität bestmöglich erklärt werden kann.

Zu diskutieren ist schließlich noch die Rolle eines anhaltenden peripheren Inputs für den Unterhalt dieser Veränderungen. Eine für diese Frage entscheidende Arbeit von Kosek et al. (2000) hatte als Ziel, die Mechanismen des DNIC-System sowohl vor als auch nach endoprothetischer Versorgung der betroffenen Hüftgelenke zu untersuchen. Die Ergebnisse basierten auf einem quantitativ sensorischen Test, welcher nicht näher auf die kortikalen Aktivitäten einging. Während sich präoperativ typische Veränderungen des DNIC-System vergleichbar zu unseren Untersuchungsergebnissen fanden, wurde 6-14 Monate postoperativ eine der gesunden Kontrollgruppe entsprechende DNIC-Funktion beobachtet. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass ein anhaltender nozizeptiver Input für eine DNIC-Dysfunktion notwendig ist. Im Gegensatz dazu stehen unsere Ergebnisse, welche in einem Zeitraum von 30 Minuten nach Beendigung des Knieschmerzes aufgezeichnet wurden und sowohl quantitativ sensorische als auch kortikale Aktivitäten einschlossen. Wir konnten eindeutig zeigen, dass sich die Aktivitäten im Gyrus cinguli bei den Patienten trotz totalen Ausschaltens des Knieschmerzes (Infiltration) im Postblock nicht wieder komplett erholten. Für diese Kurzzeitbeobachtung ist anhand unserer Daten davon auszugehen, dass die Veränderungen des DNIC-System im Sinne einer funktionellen neuronalen Plastizität auch ohne persistierenden schmerzhaften Input andauern.

Eine klinisch offenbar relevante Komponente unserer Beobachtungen ist in der Dauer der Arthrose zu sehen. Auch tierexperimentell (Bouhassira et al., 1987; Cervero et al., 1991; Schaible et al., 1991; Danziger et al., 1999; Dubner et al., 1999; Danziger et al., 2001) zeigt sich in elektrophysiologischen Experimenten eine Interaktion mit dem Ausmaß der Störung der DNIC-Funktion. In unseren Ergebnissen korrelierte die Größenordnung der Amplitudenreduktion unter tonischem Knieschmerz tendenziell mit der Dauer der vorbestehenden Knieschmerzen. Wenn die Subgruppierung von je 6 Patienten auch grenzwertig klein ist, um von einer sicheren statistischen Aussage zu sprechen, so zeichnet

sich eine gewisse Interaktion zwischen Arthroседauer und fehlendem DNIC-Effekt auch in unseren Patientendaten ab. Eine interessante klinische, prospektive Studie von Lingard et al. (2001) mit Gonarthrose-Patienten, welche für eine totale Knieendoprothese anstanden (TKP), hatte das Ziel, entscheidende prognostische Faktoren für das *Outcome* nach dem Eingriff herauszufinden. Bei mehr als 800 Patienten war einer der entscheidenden Faktoren die Dauer des präoperativen Schmerzes. Patienten mit einer Schmerzdauer von über 5 Jahren hatten ein vergleichsweise schlechteres Ergebnis nach einer TKP.

Zusammenfassend zeigt sich im sogenannten „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Modell eine veränderte Schmerzverarbeitung bei Patienten mit chronischen Gonarthrose-Schmerzen. Die Erklärung hierfür gelingt in erster Linie durch eine Dysfunktion des DNIC-Systems. In der Zukunft liegen hier weitere wichtige Forschungsansatzpunkte.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte von Gonarthroseschmerzen für das Schmerzsystem anhand eines sogenannten „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Phänomens auf psychophysischer und elektrophysiologischer Ebene zu untersuchen. Zur Anwendung kamen psychophysische Testmethoden und durch Schmerzreize evozierte Potentiale im Vielkanal-Elektroenzephalogramm (EEG, 64 Kanäle) und –Magnetenzephalogramm (MEG, 31 Kanäle).

Es wurden die schmerzevozierten Aktivitäten im Gyrus cinguli und im SII-Kortex quantitativ und qualitativ im Rahmen eines „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Modells untersucht. Ein phasischer Testschmerz wurde experimentell durch intrakutane Stimulation des Mittelfingers der zur Gonarthrose kontralateralen Hand induziert und dem tonischen Schmerz durch einen heftigen Gonarthroseschmerz gegenübergestellt. Die psychophysischen Reizantworten und der ausgewertete EEG- und MEG-Datensatz beruhen auf der Messung von 12 Patienten, die jeweils an einer 3,5-stündigen Sitzung mit je drei Untersuchungsblöcken à 60 Einzelreizen vor (Preblock), während (Mainblock) und nach Aufhebung (d.h. durch Umlagerung bzw. Infiltrationstherapie) des tonischen Schmerzes (Postblock) teilnahmen. Die gemessenen Daten wurden mit Hilfe des Programms CURRY® zur Identifizierung von Hirnquellen durch Dipolrekonstruktion ausgewertet. Dieses Verfahren erlaubt eine Lokalisation der kortikalen Generatoren und deren quantitative Analyse für das über dem Kopf gemessene elektrische und magnetische Feld.

Die Auswertung ergab im EEG eine reizinduzierte Hirnaktivität im Gyrus cinguli bei einer Latenzzeit von 310 ms \pm 16 ms. Im MEG zeigte sich das Aktivitätsmaximum bei einer Latenzzeit von 93 ms \pm 21 ms, das auf einer (bilateralen) SII-Aktivierung beruht. Unter dem Gonarthroseschmerz kam es zu einer Reduktion der schmerzevozierten Gyrus cinguli-Aktivität im Mittel um 36%, die eine leichte Erholung im Postblock zeigte. SII wies keine Interaktion auf. Auf der subjektiven Messebene ergaben sich nur tendenzielle Aktivitätsabnahmen der Schmerzratings, die nicht signifikant waren.

Werden die Ergebnisse anhand bisher durchgeführter Arbeiten der eigenen und auch anderer Gruppen bewertet, so besteht eine hoch auffällig veränderte Dynamik des „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Phänomens bei Patienten mit chronischem Schmerz. Insbesondere sind die wesentlich stärkeren Effekte, die auf subjektiver Ebene und auch im Gyrus cinguli bei diesem

Versuchsparadigma im eigenen Labor gesehen werden, bei den Patienten nicht nachweisbar. Neben anderen, weniger relevanten Einflussfaktoren (Größe des tonischen Schmerzstimulus bei Patienten, Gewöhnungs- und Lerneffekte bei chronischem Schmerz) halten wir in erster Linie eine veränderte Rekrutierung der für das „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Phänomen verantwortlichen DNIC Systeme für maßgeblich.

Die reduzierte DNIC-Rekrutierung wird in Vorarbeiten anderer Arbeitsgruppen einheitlich durch eine funktionelle neuroplastische Veränderung des Rückenmarks auf Basis von Sensibilisierungsprozessen bei chronischen Schmerzen erklärt. Dabei wird die Schmerzverarbeitung alternativen Zentren des ZNS zugeschrieben, die nicht mehr an der primären DNIC Aktivierung beteiligt sind.

Folglich sind weitere Arbeiten von Interesse, die sich insbesondere mit der klinischen Wertigkeit derartiger Ergebnisse befassen müssen. Im Kern ist zu klären, ob die Veränderungen funktionelle Auswirkungen haben und ob eine frühe Intervention diese abmildert.

7. Literatur

Aichroth PM, Freeman MAR, Smillie IS, Souter WA. A knee function assessment chart. *J Bone Jt Surg.* 60 B: 308- 309.1978.

Apkarian AV, Stea RA, Manglos SH, Szeverenyi NM, King RB, Thomas FD. Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci.Lett.* 140:141-147.1992.

Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, et al.. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *Journal of Neuroscience.* 17:5503-5508.1997.

Brodal A. *Neurological anatomy in relation to clinical medicine.* Oxford University press, Oxford, New York. 3. Auflage.1981.

Bouhassira D, Le Bars D, Villanueva L. Heterotopic activation of A δ and Cfibres triggers inhibition of trigeminal and spinal convergent neurones in the rat. *J Physiol.* 389:301-17.1987.

Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain.* 126:1068-1078.2003.

Bromm B. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroenzephalographie and clinical Neurophysiology.* 107: 227-253.1998.

Bromm B. The involvement of the posterior cingulate gyrus in phasic pain processing of humans. *Neuroscience Letter.* 6;361(1-3):245-9. 2004.

Bromm B, Chen AC. Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 95 (1): 14-26.1995.

Bromm B und Desmedt JE (eds). *Pain and the brain from nociception to cognition.* Advances in pain research and therapy, vol.22, Raven Dres, New York 1985.

Bromm B, Meier W. The intracutaneous stimulus: A new pain model for algisemetric studies. *Meth and Find Exptl Clin Pharmacol.* 6(7):405-410.1984.

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

Bromm B, Scharein E, Vahle-Hinz CH. Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain. *Progr. Brain res.* 12:289-302. 2000.

Cervero F, Schaible HG, Schmidt RF. Tonic descending inhibition of spinal cord neurones driven by joint afferents in normal cats and in cats with an inflamed knee joint. *Experimental Brain Research.* 83: 675- 678.1991.

Chen ACN, Treede RD und Bromm B. Modulation of pain evoked cerebral potential by concurrent subacute pain. In Bromm: *Pain measurement in man; neurophysiological correlates of pain.* Elsevier, Amsterdam: 301-310.1984.

Chudler EH, Dong WK. The assessment of pain by cerebral evoked potentials. *Pain.* (3):221-44. 1983.

Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature.* 325: 151-153.1987.

Danziger N, Gautron M, Le Bars D, Bouhassira D. Activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *Pain.* 91: 287-296.2001a.

Danziger N, Rozenberg S, Bourgeois P, Charpentier G, Willer JC. Depressive effects of segmental and heterotopic application of transcutaneous electrical nerve stimulation and piezoelectric current on lower limb nociceptive flexion reflex in human subjects. *Arch.Phys.Med.Rehabil.* 79: 191-200.1998.

Danziger N, Weil-Fugazza J, Le Bars D, Bouhassira D. Alteration of descending modulation of nociception during the course of monoarthritis in the rat. *J.Neurosci.* 19: 2394-2400.1999.

Danziger N, Weil-Fugazza J, Le Bars D, Bouhassira D. Stage-dependent changes in the modulation of spinal nociceptive neuronal activity during the course of inflammation. *Eur.J.Neurosci.* 13: 230-240.2001b.

- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *Journal of Neurophysiology*. 80(3):1533-46.1998
- Dickenson AH, Le Bars D, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). Effects on trigeminal nucleus caudalis neurones in the rat. *Brain Res*. 200:293- 305.1980
- Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*, Edinburgh. Churchill- Livingstone.165- 181.1999.
- Dubner R, Ren K. Enhanced descending modulation of nociception in rats with persistent hindpaw inflammation. *J-Neurophysiol*. 76(5): 3025-3027.1996.
- Dubner R, Ren K. Brainstem mechanisms of persistent pain following injury. *JOrfac Pain*. 18(4):299-305.2004.
- Engelhardt M. Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 54 (6):171- 175.2003.
- Evans AC, Collins DL, Milner B. An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects. *Journal Soc. Neurosci. Abstr*.18:408.1992.
- Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: *Textbook of pain* (Wall PD, Melzack R, eds) 1994; 243- 257.
- Flor H, Braun C, Elbert T, Birbaumer N. Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*. 224 (1):5-8.1997.
- Flor H. The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Appl.Psychophysiol.Biofeedback*.27: 215-227.2002.
- Freybott K. Quellenrekonstruktion Laser evozierter Potentiale im EEG nach schmerzhafter Trigeminalis Reizung. Promotionsarbeit an der Universität Hamburg 1999.
- Fuchs M, Drenckhahn R, Wischmann HA, Wagner M. An improved boundary element method for realistic volume- conductor modeling. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 45(8):980- 997.1998.

Gammon GD, Starr I. Studies of the relief of pain by counterirritation. *J Clin Invest.* 20: 13-20.1941.

Gelnar PA, Krauss BR, Szeverenyi NM, Apkarian AV. Fingertip representation in the human somatosensory cortex. An fMRI study. *Neuroimag.* 7(4):460-82.1998.

Grammas DA, Lane NE. *Osteoarthritis*, Philadelphia, PA: Saunders.286-311.1995.

Grupp BD, Stiller RU, Schaible HG. Dynamic changes in the receptive field properties of spinal cord neurons with ankle input in rats with chronic unilateral inflammation in the ankle region. *Exp Brain Res.* 92:441-452.1993

Guan Y, Terayama R, Dubner R, Ren K. Plasticity in excitatory amino acid receptor-mediated descending pain modulation after inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 300(2):513-20.2002.

Hardy JD, Woolff HG, Goodell H. Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: observations on spatial summation of pain. *Jclin invest.*19: 649-57.1940.

Hari R, Hämäläinen m, Kaukoranta E, reinikainen K, Teszner D. Neruomagnetic responses from the second somatosensory cortex in man. *Acta Neurologica Scandinavica.* 68(4): 207-12.1983.

Helmholz H.Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit Anwendung auf die thierisch- elektrischen Versuche. *Pogg Ann Phys.* 89(2): 313-377.1953.

Hoheisel U, Mense S. Response behaviour of cat dorsal horn neurons receiving input from skeletal muscle and other deep somatic tissues. *J Physiol.* 426: 265- 280.1990.

Howland EW, Wakai RT, Mjaanes BA, Balog JP, Cleeland CS. Whole head mapping of magnetic fields following painful electric finger shock. *Brain Research. Cognitive Brain Research.*2(3):165- 72.1995.

Hunt SP, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. *Nature Reviews.* 2: 83-91.2001.

Hylden JKL, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R. Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant- induced inflammation: the contribution of dorsal horn mechanisms. *Pain.*37:229- 243.1989.

Julius D, Basbaum A. Molecular mechanism of nociception. *Nature*. 413: (6852):203-10.2001.

Katz J, Melzack R. Pain "memories" in phantom limbs: Review and clinical observations. *Pain*. 43:319-336.1990.

Klein T, Magerl W, Hopf HC, Sandkühler J, Treede RD. Perceptual Correlates of Nociceptive Long-Term Potentiation and Long-Term Depression in Humans. *The Journal of Neuroscience*. 24 (4):964- 971.2004.

Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Pressure pain threshold in different tissues in one body region: The influence of skin sensitivity in pressure algometry. *Scand J Rehab Med*. 31: 89-95.1999.

Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia and healthy subjects. *Pain*. 70: 41-51.1997.

Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *European Journal of Pain*. 4: 229-238.2000.

Lam K, Jotomi K, Nakamura A. The somatosensory evoked magnetic fields. *Progress in Neurobiology*. 61(5): 495- 523.2000.

Lenz FA, Dougherty PM. Pain processing in the human thalamus. Steriade M, Lones EG, McCormick DA, editors. *Thalamus. Experimental/clinical aspects*. Oxford.Elsevier. 1:617-651.1997.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*. 6: 283-304.1979a.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*. 6: 305-327.1979b.

Leffler A, Kosek E, Lerndal T, Nordmark B, Hansson P. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *European Journal of Pain*. 6: 161-176.2002.

Leffler AS, Hansson P, Kosek E. Somatosensory perception in a remote pain-free area and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from long-term trapezius myalgia. *Eur J Pain*. 6(2):149-59.2002.

Lingard EA, Katz JN, Wright EA, Sledge CB. Predicting the outcome of the total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 86.2179- 2186.2004.

Lorenz J, Bromm B. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*. 107(4): 227-253.1998.

Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: A new theory. *Science*. 150: 971- 979.1965.

Nakamura Y, Paur R, Zimmermann R, Bromm B. Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study. *Neurosci Lett*. 328(1):29-32.2002.

Neugebauer V, Schaible HG. Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. *J Neurophysiol*. 64: 299-311.1990.

Otte P. Ätiologie und Pathogenese der Arthrose. In: Gerlach. U (Hrsg.): *Knorpelschaden-Knorpelschutz*. Banaschewski. München 1980.

Pantaleo T, Duranti R, Bellini F. Effects of heterotopic ischemic pain on muscular pain threshold and blink reflex in humans. *Neurosci Lett*. 85:56-60.1988.

Pertovaara A, Kemppainen P, Johansson G, Karonen SL. Ischemic pain non-segmentally produces a predominant reduction of pain and thermal sensitivity in man: a selective role for endogenous opioids. *Brain Res*. 251: 83- 92.1982.

Pertovaara A, Kontinen VK, Kalso EA. Chronic spinal nerve ligation induces changes in response characteristics of nociceptive spinal dorsal horn neurons and in their descending regulation originating in the periaqueductal grey in the rat. *Exp Neurol*. 147: 428-36.1997.

Price DD, McHaffie JG. Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain*. 34: 245-52.1988.

Reinert A, Treede RD, Bromm B. The pain inhibiting pain effect: an electrophysiological study in humans. *Brain Research*. 862: 103-110.2000.

Ren K, Dubner R. Enhanced descending modulation of nociception in rats with persistent hindpaw inflammation. *J Neurophysiol.* 76: 3025- 3037.1996.

Ren K, Dubner R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain.* 100(1-2):1-6.2002.

Sandkühler J. The organization and function of endogenous antinociceptive systems. *Prog Neurobiol.* 50:49-81.1996.

Sandkühler J(eds), Bromm B (eds), Gebhardt GF. (eds). Nervous system plasticity and chronic pain, in. *Progress in brain research*, vol 1-9. Elsevier Amsterdam, 2000

Sandkühler J, Eblen-Zajjur A, Fu QG, Forster C. Differential effects of spinalization on discharge patterns and discharge rates of simultaneously recorded nociceptive and non- nociceptive spinal dorsal horn neurons. *Pain* 60: 55-65.1995.

Scharein E, Bromm B. The intracutaneous pain model in the assessment of analgesic efficacy. *Pain reviews.* 5:216- 246.1998.

Schaible HG, Schmidt RF. Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. *J Neurophysiol.* 54: 1109- 1122.1985.

Schaible HG, Schmidt RF. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J Neurophysiol.* 60:2180- 2195.1988.

Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain.* 55: 5- 54.1993.

Schaible HG, Neugebauer V, Cervero F, Schmidt RF. Changes in tonic descending inhibition of spinal neurons with articular input during the development of acute arthritis in the cat. *Journal of Neurophysiology.* Vol. 66 (3): 1021- 1032.1991.

Smith GM, Lowenstein E, Hubbard JH, Beecher HK. Experimental pain produced by the submaximum effort tourniquet technique: further evidence of validity. *J Pharmacol Exp Ther.* 163(2):468-74.1968.

Sotgiu ML, Biella G. Contralateral inhibitory control of spinal nociceptive transmission in rats with chronic peripheral nerve injury. *Neurosci.Lett.* 253: 21-24.1998.

Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Three- dimensional proportional system: An approach to cerebral Imaging. Thieme Medical Publisher, New York, 1988.

Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Scienc.* 251 (4999): 1355- 1358.1991.

Talbot JD, Duncan GH, Bushnell MC, Boyer M. Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain. *Pain* 30: 221-32.1987.

Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain.* 87(2):113-9.2000.

Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999; 79:105- 111.1999.

Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol. (Lond.)* 483: 747- 758.1995.

Villanueva L, Cadden SW, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): evidence for postsynaptic inhibition of trigeminal nucleus caudalis convergent neurones. *Brain Res.*321(1):165-8.1984.

Vogt BA, Gabriel M, Vogt LJ, Poremba A, Jensen EL, Kubota Y, Kang E. Muscarinic receptor binding increases in anterior thalamus and cingulate cortex during discriminative avoidance learning. *JNeurosci*, 11(6):1508-14.1991.

Wiechern M. Zur kortikalen Endstrecke der Interferenz zwischen tonischen und phasischen Schmerzen. Promotionsarbeit an der Universität Hamburg 2005.

Witting N, Svensson P, Jensen TS. Differential recruitment of endogenous pain inhibitory systems in neuropathic pain patients. *Pain.* 103: 75-81.2003.

Yu XM, Mense S. response properties and descending control of rat dorsal horn neurons with deep receptive fields. *Neuroscience.* 39: 823- 831.1990.

8. Lebenslauf

Vor- und Zuname: Stephanie Hille

Geburtsdatum und -ort: 19. Dezember 1977 in Heidelberg

Familienstand: ledig

Schullaufbahn: 1984 – 1988 Brehm- Grundschule
in Düsseldorf
1988 – 1990 Goethe- Gymnasium
in Düsseldorf
1991 Wechsel nach Hamburg
auf das Gymnasium Oberalster
1997 Abitur

Universitätslaufbahn: 1997- 2003 Studium der Humanmedizin an der Universität
in Hamburg
2004- 2003 Studium der Humanmedizin an der
Humboldt Universität in Berlin

08/1999: Physikum
08/2000: 1. Staatsexamen
03/2003: 2. Staatsexamen
10/2004: 3. Staatsexamen

Praktisches Jahr:
Allgemeine Chirurgie, Universidad de Navarra, Spanien
Allgemeine Innere, University of Edinburgh, Schottland
Allgemeine Innere, Jüdisches Krankenhaus, Berlin
Gynäkologie, Charité Mitte, Berlin

2000- 2004 Doktorandin in der Abteilung für
Neurophysiologie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Seit 03.01.2005 Anstellung als wissenschaftliche
Mitarbeiterin an der Frauenklinik der Heinrich- Heine-
Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. H.G. Bender

Auslandsaufenthalte: August 1994- Januar 1995, Austauschschülerin
an der Santa Barbara Highschool, USA

März 2002- September 2002, Austauschstudentin an der
Faculté de Médecine de Paris-Ouest, Frankreich

9. Danksagung

Grosser Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Bromm für die Bereitstellung des Themas und für die zahlreichen Anregungen im Verlaufe der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Quante für seine stets leitende, motivierende und unterstützende Betreuung.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. M. Hauck, Herrn Dr. med. C. Sager, Herrn Dr. med. U. Tietze und Herrn Dr. med. M. Wiechern, die mir hilfreich zur Seite standen bei der Datenauswertung.

Frau K. Saha, Herrn G. Steinmetz und Herrn R. Zimmermann danke ich für ihre stets freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit.

Auch möchte ich meinen Dank an alle Patienten richten, die an dieser Studie mit ihrem Engagement und ihrer Geduld teilgenommen haben.

Ich danke meiner Familie und meinen engsten Freunden für ihre Unterstützung und ihr Verständnis während der Ausführung dieser Arbeit.

10. Erklärung:

Hiermit erkläre ich, 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, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Düsseldorf, März 2006

Stephanie Hille