

**Wahrnehmung von Dyspnoe und Schmerz
bei Gesunden und Personen mit Läsionen
der anterioren Insula**

**Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Naturwissenschaften
des Fachbereichs Psychologie der Universität Hamburg**

**Vorgelegt von
Daniela Schön**

Hamburg, 2008

Vorsitzender des Promotionsprüfungsausschusses: **Prof. Dr. Dr. Thomas Köhler**

Dissertationsgutachter: **Prof. Dr. Bernhard Dahme**
 Prof. Dr. Wolfgang Schneider

Disputationsgutachter: **PD Dr. Christoph Heesen**
 PD Dr. Andreas von Leupoldt

Tag der Disputation: **03.07.2008**

VORWORT

Diese Dissertation entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Arbeitsbereich Verhaltenstherapie des Fachbereichs Psychologie an der Universität Hamburg. Die Studie wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (DFG LE 1843/6-1, Leitung: PD Dr. Andreas von Leupoldt) und ein positives Votum der Ethikkommission lag vor.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Bernhard Dahme für seine Bereitschaft zur Betreuung und Begutachtung dieser Arbeit und für seine Unterstützung während des gesamten Projektes. Auch Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schneider möchte ich für seine Bereitschaft zur Begutachtung dieser Arbeit danken.

Allen kooperierenden Medizинern und Psychologen sei an dieser Stelle gedankt, dass sie diese Studie unterstützt haben, Patienten motivierten, an dieser Studie teilzunehmen, und nicht zuletzt durch diagnostische und neurologische Untersuchungen abgeklärt haben, ob und welche Personen teilnehmen können – mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Dr. Michael Rosenkranz. Aufgrund der Seltenheit von isolierten Läsionen in der anterioren Insula wurden trotz intensiver Bemühungen in 2,5 Jahren bei nur vier Patientinnen entsprechende Läsionen diagnostiziert.

Insbesondere möchte ich Herrn PD Dr. Andreas von Leupoldt danken. Er stellte mir dieses interessante Thema vor und begleitete und unterstützte mich seitdem mit seinem Wissen und seinen Erfahrungen.

Auch meiner Familie sei an dieser Stelle für alles gedankt.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	FORSCHUNGSSTAND	2
2.1	Atmung und Dyspnoe	2
2.1.1	Atmung	2
2.1.2	Dyspnoe	3
2.1.2.1	Definition und physiologische Entstehungsmechanismen	3
2.1.2.2	Neuronale Verarbeitung der Dyspnoe	4
2.2	Schmerz	10
2.2.1	Definition und physiologische Entstehungsmechanismen	10
2.2.2	Neuronale Verarbeitung des Schmerzes	11
2.3	Gemeinsamkeiten von Dyspnoe und Schmerz	13
2.3.1	Gemeinsame Charakteristik	13
2.3.2	Gemeinsame neuronale Verarbeitung	14
2.4	Insula	16
2.4.1	Lokalisation und Funktionen	16
2.4.2	Läsionsstudien bezüglich der Insula	20
2.5	Zusammenfassung der bisherigen Befunde	22
3	FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	23
4	METHODEN	25
4.1	Untersuchungsgruppen und Stichprobenrekrutierung	25
4.2	Versuchspläne beider Studien	25
4.3	Experimentelle Prozeduren und Messverfahren	26
4.3.1	Prüfung der Lungenfunktion	26
4.3.2	Induktion von Dyspnoe	26
4.3.3	Induktion von Schmerz	28
4.3.4	Induktion eines negativen Affekts	29
4.3.5	Effektkontrolle mit Hilfe der Herzrate: Erhebung des Elektrokardiogramms	30
4.4	Psychologische Messinstrumente	30
4.4.1	State-Trait-Anxiety-Inventory	30
4.4.2	Beck-Depressions-Inventar	30
4.4.3	Schmerzempfindungsskala	31

4.4.4	Erfassung der Qualität der wahrgenommenen Atemnot	31
4.4.5	Visuelle Analogskala (VAS)	31
4.4.6	Self-Assessment-Manikin (SAM)	32
4.4.7	SCL-90-R	32
4.4.8	SKID	32
4.5	Versuchsablauf	33
4.6	Datenaufzeichnung und -auswertung	33
4.7	Statistische Auswertung	34
4.8	Einbettung dieser Untersuchung in ein DFG-gefördertes Forschungsprojekt und Votum der Ethikkommission	35
5	ERGEBNISSE	36
5.1	Studie 1	36
5.1.1	Stichprobenbeschreibung	36
5.1.2	Induzierte Dyspnoe	36
5.1.3	Induzierter Schmerz	37
5.1.4	Induzierter negativer Affekt	38
5.1.5	Assoziationen zwischen Dyspnoe, Schmerz und negativem Affekt	38
5.1.6	Psychologische Tests	39
5.1.7	Hypothesen zu Studie 1	40
5.2	Studie 2	42
5.2.1	Stichprobenbeschreibung	42
5.2.2	Induzierte Dyspnoe	44
5.2.3	Induzierter Schmerz	45
5.2.4	Induzierter negativer Affekt	46
5.2.5	Psychologische Tests	47
5.2.6	Hypothesen zu Studie 2	49
6	DISKUSSION UND KRITIK	51
7	ZUSAMMENFASSUNG	58
8	LITERATUR	59
9	ANHANG	71
9.1	Ein- und Ausschlusskriterien	71
9.2	Items zur qualitativen Beschreibung der Atemnot	72
9.3	Votum der Ethikkommission	73
9.4	Häufig verwendete Abkürzungen	74

1. EINLEITUNG

Im Bereich der Asthmaforschung wurde in den letzten Jahren zunehmend diskutiert, dass eine erhöhte Mortalitätsrate bei Personen mit Asthma bronchiale auf eine mangelnde Symptomwahrnehmung zurückgeführt werden könnte. Um bereits bei Beginn eines Asthmaanfalls angemessen reagieren zu können, ist daher eine adäquate Wahrnehmung von Dyspnoe sehr wichtig. Befunde aus bildgebenden Studien lassen nun vermuten, dass die *anteriore Insula*, ein Bereich unter dem vorderen Temporalcortex, nicht nur bei der Wahrnehmung von Schmerz, sondern auch bei der Interozeption von Atemnot eine Schlüsselfunktion innehat. In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb die Rolle dieses Hirnareals bei der Wahrnehmung von Dyspnoe und Schmerz bei Gesunden und bei Personen mit Läsionen in diesem Bereich untersucht werden. Einige Theorien zur Emotionsforschung betonen zudem die Rolle der Wahrnehmung von physiologischen Sensationen für die Entwicklung von Emotionen. Diesbezüglich konnte ein Zusammenhang vor allem zwischen dem insulären und dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und der Wahrnehmung von kardiovaskulären Aktivitäten und emotionalem Arousal aufgezeigt werden. Diese limbischen Strukturen spielen demnach eine wichtige Rolle in der Wahrnehmung von Atemnot, Schmerz und Emotionen. In Studie 1 wurden zunächst bei gesunden Personen die Zusammenhänge in der Wahrnehmung von Dyspnoe, Schmerz und Emotionen geprüft. Um den spezifischen Einfluss der anterioren Insula auf die Wahrnehmung dieser Sensationen zu eruieren, wurden in Studie 2 Patientinnen mit Läsionen der Insula und parallelisierte Kontrollpersonen hinsichtlich der Wahrnehmung von Atemnot und Schmerz verglichen. In beiden Studien wurde Atemnot durch kurzfristige Atembehinderungen durch Siebe mit ansteigender Dichte und ein Kälteschmerz durch den Cold-Pressor-Test induziert. Die sensorischen sowie affektiven Anteile der Wahrnehmung von Atemnot und Schmerz wurden getrennt voneinander erfasst. Ein negativer emotionaler Status wurde durch Betrachtung einer standardisierten negativen Bilderserie evoziert.

2. FORSCHUNGSSTAND

2.1. Atmung und Dyspnoe

2.1.1 Atmung

Die Atmung gehört zu den elementarsten Körperfunktionen des Menschen und dient der ständigen Versorgung des Körpers mit Sauerstoff (O_2) und der konstanten Entsorgung von Kohlendioxid (CO_2), welches durch Oxidation von Nahrungsstoffen entsteht. Die Steuerung der Respiration erfolgt weitgehend unbewusst durch ein hochkomplexes Zusammenspiel verschiedener Hirnareale (u. a. Atemzentrum in Medulla oblongata und Pons), Nervenbahnen (z. B. Vagusnerv) und Muskeln (Diaphragma, inspiratorische Atemhilfsmuskulatur) sowie damit assoziierten vielfältigen chemo- oder mechanosensorischen Rückmeldesystemen, wobei auch eine bewusste und willkürliche Beeinflussung möglich ist (Schön, von Leupoldt & Ritz, 2007).

Während der Inspiration ziehen sich Brustmuskeln und Zwerchfell zusammen, so dass sich das Volumen des Brustkorbes vergrößert und sich die Lunge ausdehnt (vgl. Schmidt, Thews & Lang, 2000). Durch den entstandenen Unterdruck strömt sauerstoffreiche Luft über die oberen Atemwege Mund, Nase, Rachen, Kehlkopf und Luftröhre in die unteren, sich immer stärker verzweigenden Atemwege der Lunge (Bronchien, Bronchiolen, Alveolen). In den hauchdünnen Alveolarwänden findet dann der eigentliche Gasaustausch statt, indem der Sauerstoff durch diese ins Blut diffundiert und zu den Organen transportiert werden kann. Kohlendioxid diffundiert ebenfalls dem Konzentrationsgefälle folgend in die von sauerstoffarmem und kohlendioxidreichem Blut umspülten Alveolen und kann nach enzymatischen Reaktionen in der Lunge abgeatmet werden. Bei der zumeist passiven Expiration entsteht durch die Entspannung der Muskulatur ein Überdruck, die Lungenfasern ziehen sich zusammen und die Luft wird aus den Lungen gedrückt. Die Fasern des Nervus vagus erfassen außerdem die Ausdehnung der Lunge. Um eine Überdehnung der Lungenbläschen zu verhindern, kommt es durch den sog. Hering-Breuer-Reflex reflektorisch zum Einsetzen der Expiration. Chemorezeptoren kontrollieren die arteriellen CO_2 - und O_2 -Werte sowie den Partialdruck beider Gase (American Thoracic Society, 1999). Steigt beispielsweise der Kohlendioxidgehalt im Blut, wird nach Überschreiten eines Schwellenwertes die Inspiration ausgelöst bzw. die Atemfrequenz und -tiefe gesteigert, um CO_2 abzuatmen. Weitere wichtige atemtätigkeitsverändernde Parameter sind pH-Wert-

Verschiebungen, Hormone, Wärme-, Kälte- und Schmerzreize. Neben Kälterezeptoren in der Haut und Dehnungsrezeptoren in der Lunge erhält das Atemzentrum in der Medulla oblongata, bestehend aus sich wechselseitig entladenden und rückgekoppelten inspiratorischen und expiratorischen Neuronen, unter anderem auch Afferenzen vom Cortex und vom Hypothalamus (Schandry, 1998). Es konnte gezeigt werden, dass während der bewussten Beeinflussung der Atmung höhere Motorareale im Cortex involviert sind (von Leupoldt & Dahme, 2005a).

2.1.2 Dyspnoe

2.1.2.1 Definition und physiologische Entstehungsmechanismen

Unter *Dyspnoe* (= Atemnot) versteht man eine subjektive Erfahrung einer unangenehmen Atmung, welche in ihrer Qualität als auch Intensität variieren kann. Dieses Erleben resultiert aus Interaktionen zwischen multiplen physiologischen, psychologischen, sozialen und umweltbedingten Faktoren und kann sekundäre Antworten physiologischer Art und auf Verhaltensebene hervorrufen (American Thoracic Society, 1999). Sie stellt ein hoch beeinträchtigendes Symptom bei verschiedenen Erkrankungen dar. Dieses teilweise sehr unangenehme und beängstigende Symptom kann zu einer deutlichen Beeinträchtigung führen und die Lebensqualität Betroffener erheblich mindern (American Thoracic Society, 1999; National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organisation, 2005). Die Ursache von Dyspnoe ist häufig kardiopulmonär bedingt, so dass eine Atemnot bei koronaren Herzerkrankungen, Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen, bei Klappenfehlern oder Hypertonien zu finden ist (Weingärtner, Hasan & Bähm, 2004). Auch andere Ursachen können einer Atemnot zugrunde liegen. So kann es bei Lungenerkrankungen wie bei Fremdkörperaspiration, Lungenembolie, Asthma, COPD (= chronische Verengung der Bronchien bzw. Überblähung des Lungengewebes), Pneumothorax oder Bronchialtumoren, bei Thoraxerkrankungen wie Deformationen, Rippenfrakturen oder muskulären Erkrankungen zur Dyspnoe kommen. Ebenso kann bei extrathorakalen Erkrankungen wie Anämie, Urämie oder Adipositas, bei neurologischen Erkrankungen wie Meningitis, Enzephalitis, medullären Tumoren oder beim Parkinson-Syndrom Atemnot auftreten. Aber auch psychische Hintergründe wie Angst, Panik, Schmerz oder Stress können einer Atemnot zugrunde liegen (vgl. Weingärtner et al., 2004). Beim Asthma bronchiale spielt beispielsweise die *Wahrnehmung* von Atemnot eine besondere Rolle – nur der Betroffene kann die Schwere der Atemnot selbst einschätzen und dementsprechend intervenieren, so dass im Fall eines lebensbedrohlichen Asthmaanfalls eine adäquate Wahrnehmung des Anfallbeginns und der

Intensität der Luftnot von immenser Bedeutung ist, um rechtzeitig Hilfe holen bzw. in angemessener Dosierung eine entsprechende medikamentöse Behandlung vornehmen zu können (Dahme, Schandry & Leopold, 2000).

Bei der Untersuchung fast tödlicher Asthmaanfälle wurde häufig eine verminderte Symptomwahrnehmung von Atemnot festgestellt (vgl. Barnes, 1994; Kikuchi et al., 1994; Magadle, Berar-Yanay & Weiner, 2002). Magadle et al. (2002) untersuchten 113 Asthmatiker und wiesen bei 26% der Probanden eine reduzierte Wahrnehmung der Dyspnoe im Vergleich zu Gesunden nach. Die Asthmatiker mit einer reduzierten Wahrnehmung der Dyspnoe wurden signifikant häufiger als Notfall im Krankenhaus aufgenommen, hatten häufiger fast tödliche Asthmaanfälle und es gab signifikant mehr Todesfälle als bei Personen mit normaler oder höherer Wahrnehmung von Dyspnoe.

Atemnot gilt als Ermüdungszeichen und dient dem Schutz der Atemmuskulatur, so dass eine entsprechend bedrohliche Situation entsteht, sobald dieser Schutzmechanismus fehlt, gedämpft ist oder eine Adaption an diesen stattfand (Weingärtner et al., 2004). Um das subjektive Gefühl von Atemnot zu quantifizieren, kann die Atemnot in Relation zur körperlichen Betätigung gesetzt werden. Entsprechende interindividuelle Einflüsse, wie z. B. die Einstellung zum Symptom der Atemnot, müssen berücksichtigt werden (Weingärtner et al., 2004).

Es konnte gezeigt werden, dass bei der Wahrnehmung von Dyspnoe zwischen sensorischer und affektiver Komponente differenziert werden kann und die Unangenehmheit unabhängig von der Intensität variieren kann (Banzett, Pedersen, Schwartzstein & Lansing, 2008). In einer Studie von von Leupoldt et al. (2008) wurde zudem demonstriert, dass bei induzierter Dyspnoe die Präsentation negativer Bilder mit einer höheren affektiven Unangenehmheit assoziiert war als die positive Bilderpräsentation, wohingegen die Intensitätsratings während beiden Bedingungen unverändert blieben.

2.1.2.2 Neuronale Verarbeitung der Dyspnoe

Verschiedene Theorien wie die Chemorezeptorentheorie, die Reflextheorie und die mechanische Theorie wurden begründet, wobei schließlich gezeigt werden konnte, dass es sich nicht um einen einzelnen Stimulus, sondern um eine Vielzahl von Mechanismen handelt, welche zu der komplexen Sensation der Dyspnoe führen (Gugger & Bachofen, 2001). Sowohl die Aktivität des Atemzentrums, die Atemmechanik, das Feedback von Chemorezeptoren, pulmonalen und thorakalen Mechanorezeptoren in Lunge und Brustwand, arterielle Blutgaswerte und der pH-Wert spielen eine Rolle (Gugger & Bachofen, 2001; von Leupoldt

& Dahme, 2005a; siehe auch Davenport & Reep, 1995; Shea, Banzett & Lansing, 1995; Banzett & Lansing, 1996; Manning & Schwartzstein, 2001).

Die Rezeptoren, welche an der Dyspnoegenese beteiligt sind, sind in Abbildung 1 dargestellt. Dehnungsrezeptoren werden bei Lungendehnung, J-Rezeptoren durch ansteigenden intrapulmonalen Druck und Irritant-Rezeptoren in den oberen Atemwegen und den Tracheobronchialwänden u. a. durch mechanische Stimuli angesprochen (von Leupoldt & Dahme, 2005a). Rezeptoren in den Interkostalmuskeln und im Diaphragma sind ebenfalls bei der Wahrnehmung von Dyspnoe involviert, welche Informationen über Veränderungen der respiratorischen Muskeln weiterleiten (von Leupoldt & Dahme, 2005a). Mechanorezeptoren in der Brustwand können während Hyperinflation, bei Bronchokonstriktion oder durch mechanische Stimulation aktiviert werden. Veränderungen der arteriellen Blutgaswerte oder des pH-Wertes können durch Stimulation der Chemorezeptoren zu Atemnot führen. Diese chemischen Veränderungen können entweder direkt durch sensorische Afferenzen von den Chemorezeptoren oder durch erhöhten medullären respiratorischen Atemantrieb erfasst werden (Moosavi, Golestanian, Binks, Lansing, Brown & Banzett, 2003). Neben Chemorezeptoren werden z. B. bei COPD auch Irritant-Rezeptoren, vagale Nervenendigungen in der Bronchialschleimhaut, durch Noxen wie Zigarettenrauch angesprochen. Solche Inhalationsreize wie Rauch, aber auch Lufttemperatur oder Duftstoffe können auch beim Asthma bronchiale zur Anfallsauslösung führen, wobei der Reflexmechanismus über den Nervus vagus und die Irritant-Rezeptoren läuft. Bei fast allen Asthmatikern findet sich ein hyperreaktives Bronchialsystem mit einhergehenden Entzündungsreaktionen der Bronchialschleimhaut (Lohr & Keppler, 2005).

<i>Mechanorezeptoren</i>	<i>Lunge:</i> Dehnungsrezeptoren, J-Rezeptoren <i>Atemmuskulatur:</i> Muskelspindeln, Golgi-Organ in Sehnen <i>Luftwege:</i> Reiz-(«irritant»-)Rezeptoren
<i>Chemorezeptoren</i>	Glomera carotica, Glomera aortica, Zentrale medulläre Chemorezeptoren
<i>ZNS</i>	Registrierung der Efferenzen zur Atempumpe
<i>Vaskuläre Rezeptoren</i>	Mechanorezeptoren der Vorhöfe; Barorezeptoren der Pulmonalarterien

Abbildung 1: Rezeptoren, welche bei der Entstehung der Dyspnoe eine Rolle spielen (Gugger & Bachofen, 2001)

Durch entsprechende afferente Bahnen kommt es zum Bewusstwerden der Dyspnoe, wobei diesbezüglich zwei Hauptpfade diskutiert werden. Der erste Pfad führt von hauptsächlich respiratorischen muskulären Afferenzen zur Medulla oblongata, von wo aus er zu ventroposterioren thalamischen Arealen projiziert. Thalamokortikale Projektionen steigen von dort zum primären und sekundären somatosensorischen Cortex auf. Diese Strukturen scheinen eher die sensorische Komponente der Dyspnoe zu verarbeiten (von Leupoldt & Dahme, 2005a; Price, 2000). Der zweite Pfad mit hauptsächlich vagalen Afferenzen aus Lunge und Atemwegen führt ebenfalls zur Medulla oblongata. Vom Hirnstamm steigen nun Projektionen zur Amygdala, zu medial-dorsalen thalamischen Arealen, zu insulären und cingulären Cortices auf. Auch Hippocampus, Operculum, Putamen und andere präfrontale Areale sind beteiligt. Dieser Pfad ist mehr mit der affektiven Komponente der Atemnot assoziiert (von Leupoldt & Dahme, 2005a; Davenport & Reep, 1995). Beide Pfade beinhalten finale Projektionen zu höheren motorischen Cortices. Von dort aus werden entsprechende efferente motorische Befehle zum Hirnstamm und/oder zu respiratorischen Muskeln geleitet (von Leupoldt & Dahme, 2005a). Efferente und afferente Signale, die zum Gefühl der Atemnot beitragen, sind in Abbildung 2 dargestellt.

Die American Thoracic Society (1999) betont zudem einen Mechanismus im Sinne eines internalen Feedbacks („corollary discharges“) von respiratorischen motorischen Aktivitäten. Dieser Mechanismus, welcher durch medulläre oder höhere kortikale respiratorische Zentren ausgelöst wird, ist wahrscheinlich die Ursache für simultane Aktivierungen von sensorischen Cortexarealen, wenn efferente respiratorische motorische Befehle an respiratorische Muskeln gesendet werden. In einem weiteren Konzept („afferent mismatch“) wird postuliert, dass sich Atemnot aus einer Dissoziation bzw. Fehlanpassung zwischen efferenten motorischen Befehlen an respiratorische Muskeln und dem afferenten Feedback von pulmonalen und Brustwandrezeptoren entwickelt, welche die Effektivität der motorischen Kommandos rückmelden (von Leupoldt & Dahme, 2005a). Auch Dierkesmann & Weber (2006) halten diese Theorie der Dissoziation zwischen Atemantrieb und afferenter Erfolgsmeldung dieser Atemstimulation für die derzeit beste über die Entstehung einer Dyspnoe, da Sauerstoffmangel für sich alleine nicht zu Atemnot führe. Wo genau eine solche afferente Dissoziation im Gehirn verarbeitet wird, ist allerdings noch ungewiss.

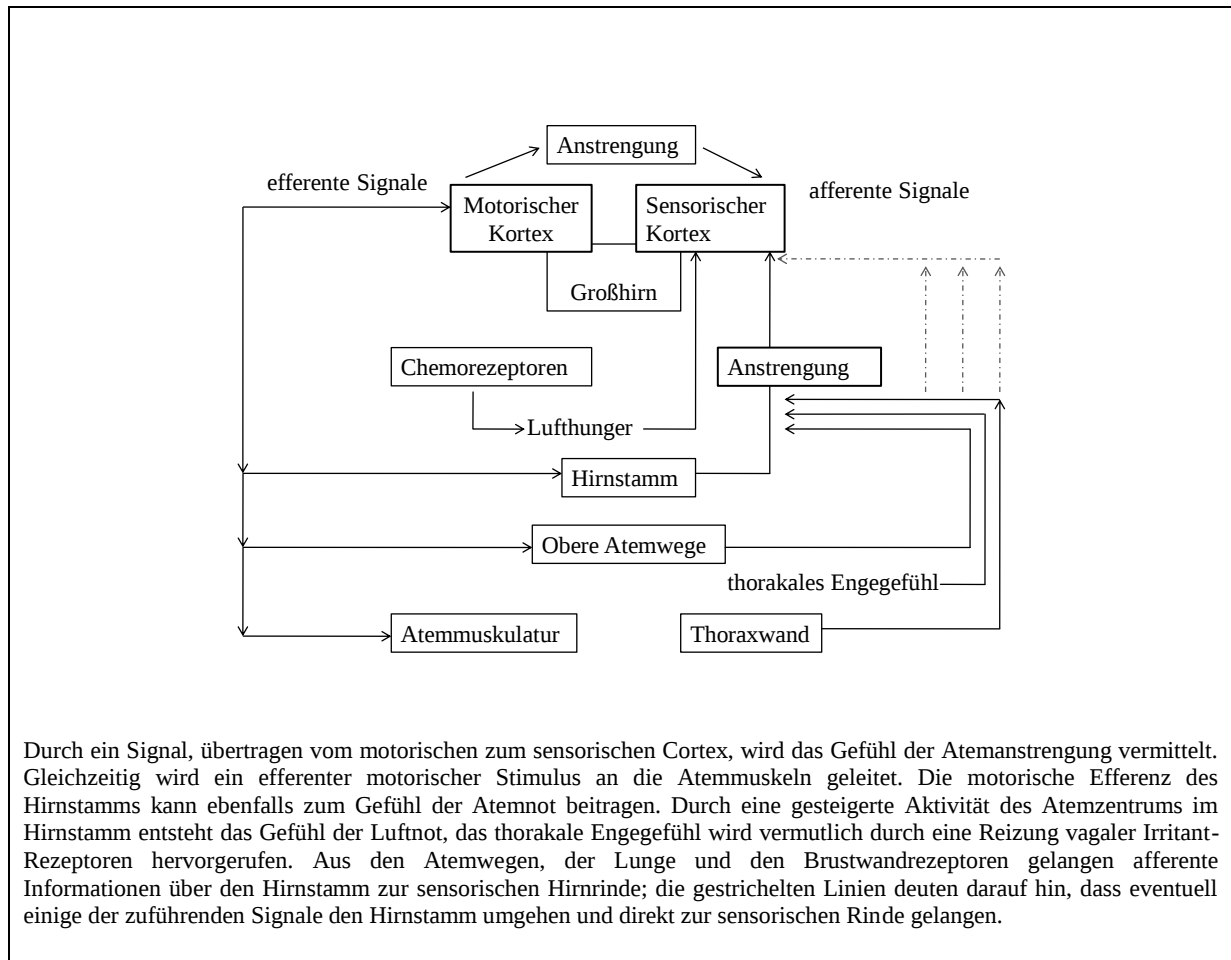


Abbildung 2: Efferente und afferente Signale, die zum Gefühl der Atemnot beitragen (nach Weingärtner et al., 2004)

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass es verschiedene Arten bzw. Qualitäten von Atemnot zu geben scheint (Harver, Mahler, Schwartzstein & Baird, 2000; Mahler, Harver, Lentine, Scott, Beck & Schwartzstein, 1996; Simon, Schwartzstein, Weiss, Lahive, Fencel & Teghtsoonian, 1989; Petersen, Orth & Ritz, 2008), wobei diese auf Aktivierungen verschiedener Rezeptoren zurückzuführen sein könnten (Gugger & Bachofen, 2001). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Gesunde als auch Patienten zwischen vermehrter Atemarbeit und der Empfindung von Atemnot differenzieren können, was zeigt, dass unterschiedliche Stimuli unterschiedlich verarbeitet werden und entsprechend diskriminiert werden können (Gugger & Bachofen, 2001). Auch beim Asthma bronchiale wurde die Wahrnehmung von Dyspnoe untersucht und es konnte zwischen Engegefühl (bei leichter Bronchokonstruktion), erschwelter Atmung (bei zunehmender Obstruktion) und Atemnot/Lufthunger (bei starkem Abfall des Erstsekundenvolumens) diskriminiert werden, was auf die Aktivierung verschiedener Rezeptoren je nach Grad der Bronchoobstruktion

zurückzuführen sein könnte (Gugger & Bachofen, 2001). Gugger & Bachofen beschreiben eine Studie von Simon, Schwartzstein, Weiss, Fencl, Teghtsoonian & Weinberger (1990), in welcher verschiedene pathophysiologische Ursachen und deren Empfindungsmuster untersucht wurden. Patienten mit COPD oder Lungenfibrose litten eher unter erschwelter Atmung, Patienten mit Linksherzinsuffizienz und Lungenstauung gaben eher Lufthunger und Erstickungsangst an und Asthmatiker beschrieben eher eine thorakale Enge. Wie nun genau sensorische Informationen von verschiedenen Rezeptoren zu höheren kortikalen Arealen weitergeleitet werden und welche Hirnareale bei der Wahrnehmung dieser Sensationen involviert sind, ist allerdings noch unklar. Psychologische Komponenten wie der emotionale Status oder Verhaltensweisen haben ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf respiratorische Sensationen und können sich gegenseitig beeinflussen. Chronisch Lungenkranke mit Atemnot leiden beispielsweise oft unter Angstzuständen und depressiven Verstimmungen, was die Atembeschwerden entsprechend verstärken kann (Gugger & Bachofen, 2001). Weiterhin bewirken negative Emotionen eine signifikant erhöhte Atemnot, wie sich in einer Studie von Rietveld & Prins (1998) zeigte, welche Kinder mit Asthma untersuchten. Ein repressiv-defensiver Copingstil scheint zudem mit einer abgestumpften Symptomwahrnehmung assoziiert zu sein (Isenberg, Lehrer & Hochron, 1997). Bei Ablenkung konnte eine verringerte Wahrnehmung von Atemnot nachgewiesen werden (Bauldoff, Hoffman, Zullo & Sciruba, 2002), so dass Umweltfaktoren und auch Lernprozessen eine besondere Rolle zukommt, da diese zu einer veränderten Wahrnehmung respiratorischer Sensationen führen können. Die genauen der Dyspnoe zugrunde liegenden physiologischen und auch psychologischen Faktoren sind noch in weiteren Studien zu beforschen.

Über die kortikalen Prozesse der *Interozeption* von Dyspnoe ist bisher recht wenig bekannt: Es gibt bisher nur sehr wenige bildgebende Studien, in denen die Wahrnehmung von Dyspnoe untersucht wurde. In sechs bildgebenden Studien (Banzett, Mulnier, Murphy, Rosen, Wise & Adams, 2000a; Peiffer, Poline, Thivard, Aubier & Samson, 2001; Liotti et al., 2001; Evans, Banzett, Adams, McKay, Frackowiak & Corfield, 2002; Peiffer, Costes, Hervé & Garcia-Larrea, 2008; von Leupoldt et al., 2008) wurde, unabhängig von der Art der verwendeten Induktionsmethode der Atemnot, übereinstimmend berichtet, dass vor allem die Insula aktiviert sei. Diese Aktivierungen zeigten sich vor allem im anterioren Bereich, wobei eine stärkere rechtsseitige Betonung vorzuliegen scheint (Banzett et al., 2000a; Evans et al., 2002; Peiffer et al., 2001).

In drei der Studien wurde die Wahrnehmung von Atemnot durch Stimulation von Chemorezeptoren untersucht, indem entweder eine erhöhte CO₂-Konzentration eingeatmet wurde (Liotti et al., 2001) und/oder das Atemvolumen auf ein bestimmtes Level, unterhalb der Spontanatmung liegend, beschränkt wurde (Banzett et al., 2000a; Evans et al., 2002). In den drei anderen Studien wurden hauptsächlich respiratorische Mechanorezeptoren durch Atmung durch atembehindernde, flussresistive Siebe angesprochen (Peiffer et al., 2001; Peiffer et al., 2008; von Leupoldt et al., 2008). Peiffer et al. (2001) induzierten Dyspnoe bei acht Personen und differenzierten durch statistische Verfahren zwischen sensorischen (Intensität) und affektiven (Unangenehmheit) Anteilen der Atemnot, wobei diese mit der Gehirnaktivität, welche durch einen signifikanten Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses charakterisiert war, in Verbindung gebracht wurden. Die Autoren fanden Korrelationen zwischen Aktivierungen in der Insula und der Intensität der wahrgenommenen Dyspnoe. Peiffer et al. (2008) zeigten, dass die größte mit dem Rückgang der Dyspnoe assoziierte Region der anteriore cinguläre Cortex war. Zusätzliche Aktivierungen konnten auch im posterioren Cerebellum und in den temporalen und präfrontalen Cortices verzeichnet werden. Es gibt allerdings nur eine bildgebende Studie, in welcher eine klare Unterscheidung zwischen wahrgenommener Intensität und Unangenehmheit von Dyspnoe vorgenommen wurde. Von Leupoldt et al. (2008) untersuchten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) an 14 Probanden, welche Hirnareale an der Verarbeitung der Unangenehmheit von wahrgenommener Dyspnoe, induziert durch Siebatmung, beteiligt sind. Es konnte gezeigt werden, dass die Präsentation von emotional negativen Bildern während induzierter Dyspnoe mit einer höheren Unangenehmheit von Dyspnoe assoziiert war als die emotional positiver Bilder, wohingegen die Intensitätsratings während beider Bedingungen unverändert blieben. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Unangenehmheit der wahrgenommenen Atemnot in der rechten anterioren Insula und in der Amygdala verarbeitet wird.

Über alle Studien hinweg zeigt sich somit bei der Wahrnehmung von Dyspnoe vor allem eine prominente neurale Aktivierung der Insula, besonders rechtsseitig. Es zeigten sich oft auch weitere Aktivierungen im Operculum, anterioren und posterioren Cingulum, Cerebellum und in der Amygdala. Aber auch Areale im prämotorischen bzw. primären motorischen Cortex, somatosensorische und thalamische Areale, Putamen, Hypothalamus und Hippocampus waren teilweise involviert.

2.2 Schmerz

2.2.1 Definition und physiologische Entstehungsmechanismen

Schmerz wird definiert als „ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit aktuellen oder potentiellen Gewebeschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen solcher Schädigungen beschrieben wird“ (Merskey, 1976).

Schmerz wird subjektiv wahrgenommen, kann in Qualität und Intensität variieren und sich ebenfalls hoch beeinträchtigend auswirken. Diese sehr unangenehme und teilweise beängstigende Empfindung kann zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen (z. B. Galego, Moraes, Cordeiro & Tognola, 2007; Pöllmann & Feneberg, 2008; Yang, Wallenstein, Hagan, Guo, Chang & Kornstein, 2008). Schmerz kann auf unterschiedlichste Art durch äußere Prozesse oder innere Vorgänge entstehen. Eine äußere thermische, mechanische oder chemische Reizung kann eine Aktivierung der hochschwelligen Nozizeptoren bewirken. Hierbei handelt es sich um ein Netzwerk freier Nervenenden von schnell leitenden, afferenten und myelinisierten A δ -Fasern und langsam leitenden C-Fasern. Schmerzen können aber auch beispielsweise durch Schädigungen des Nervensystems, wie bei Amputation oder Querschnittslähmung, entstehen (= neuropathischer Schmerz). Durch Läsionen oder Dysfunktionen im Zentralen Nervensystem, wie z. B. nach Schlaganfall oder bei Multipler Sklerose (= zentraler Schmerz) oder auch durch psychogene Ursachen (= psychogener Schmerz) können Schmerzen, wie z. B. Magen-Darm-Beschwerden, hervorgerufen werden. Auch innere Organe, wie bei einer Gallenkolik oder Blinddarmrentzündung, können betroffen sein (= viszeraler Schmerz). Je nach Lokalisation des Schmerzes kann zwischen somatischen und viszeralen Schmerzen differenziert werden, wobei bei somatischen Schmerzen zwischen Oberflächen- und Tiefenschmerz unterschieden wird (Schmidt et al., 2000). Je nach Dauer der Schmerzen kann zwischen akuten und chronischen Schmerzen differenziert werden.

Das Schmerzempfinden ist subjektiv, und affektive und sensorische Aspekte des Schmerzes können getrennt betrachtet werden (z. B. Rainville, Carrier, Hofbauer, Bushnell & Duncan, 1999). Es können drei verschiedene perzeptive Verhaltenskomponenten unterschieden werden, nämlich die sensorische, die unmittelbare emotionale Komponente und die emotionale Langzeitkomponente, wobei verschiedene kortikale Mechanismen zugrunde gelegt werden (Price, 2000). In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei Schmerzreizen unter anderem der insuläre Cortex und der anteriore Part des Gyrus cinguli aktiviert wurde (Carlson, 2004). Ein direkter Zusammenhang zwischen diesen kortikalen

Arealen und Emotionen zeigt sich bei Läsionen dieser Areale, da verminderte emotionale Reaktionen auf den Schmerz nachgewiesen wurden (Berthier, Starkstein & Leiguarda, 1988).

2.2.2 Neuronale Verarbeitung des Schmerzes

Über die myelinisierten A δ -Fasern und die nicht myelinisierten C-Fasern wird nun beispielsweise ein Kältereiz aus der Peripherie mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten weitergeleitet (Handwerker & Kobal, 1993; Schandry, 1998). Die C-Fasern haben einerseits eine geringere Leitungsgeschwindigkeit, andererseits scheint auch die genaue Schmerzlokalisierung schwieriger zu sein, da einem ersten eher kurzen, stechenden und gut lokalisierbaren Schmerz, vermittelt über die schnellen Fasern, eine eher länger anhaltende, dumpf empfundene Schmerzwahrnehmung mit schwerer Lokalisierbarkeit folgt. Die somatosensorische Information des Kältereizes gelangt nun über das Hinterstrang- und Vorderstrangsystem zur Großhirnrinde. Die ersten Neurone des nozizeptiven Systems führen hierbei zum Hinterhorn des Rückenmarkes, wo eine Umschaltung auf die zweiten Neurone in verschiedenen Schichten des Hinterhorns stattfindet. Die Axone kreuzen auf die kontralaterale Seite und steigen hauptsächlich im Tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrang) auf. Von medialen und lateralen Thalamuskernen aus gelangt die Information über dritte Neurone zu verschiedenen kortikalen Arealen (Ploner, 2006), wobei der mediale Thalamus primär die affektiv-emotionale Schmerzkomponente vermittelt, der laterale eher die sensorisch-diskriminative Komponente (Mense, 2004).

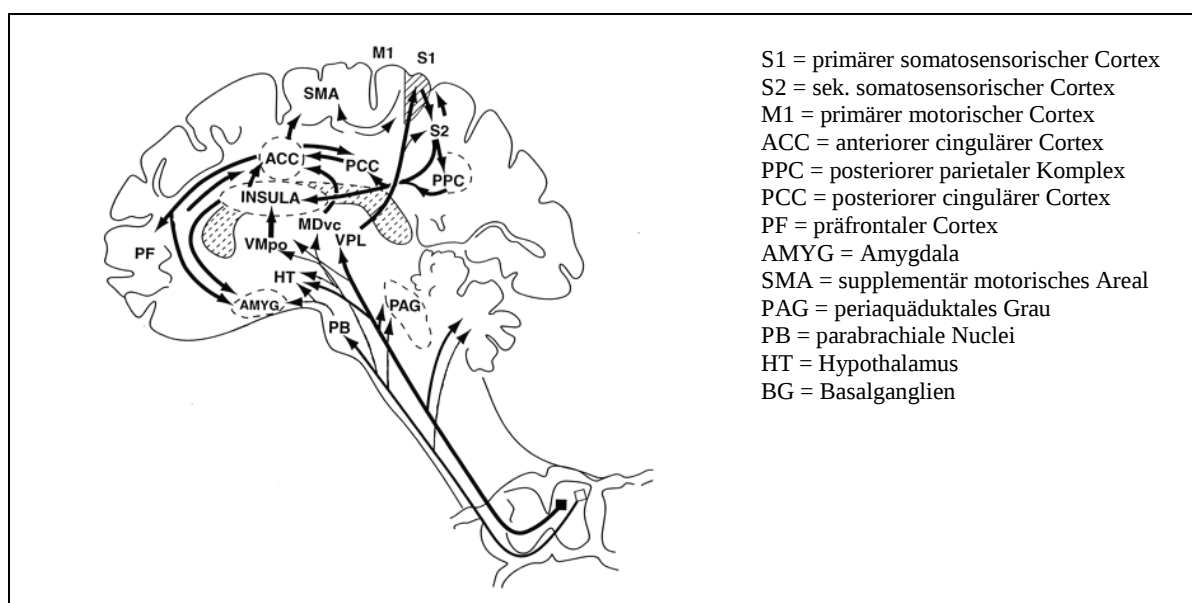


Abbildung 3: Kortikale Weiterleitung des Schmerzes (Price, 2000)

Bewusst wird der Schmerzreiz nun erst im Cortex cerebri, eine emotionale Bewertung findet im limbischen System statt. An der zerebralen Schmerzverarbeitung ist ein Netzwerk kortikaler Areale beteiligt, wobei besonders der primäre somatosensorische Cortex SI, der sekundäre somatosensorische Cortex SII sowie der insuläre und anteriore cinguläre Cortex eine Rolle spielen (Bushnell & Apkarian, 2006). Eine Verarbeitung sensorisch-diskriminativer Schmerzanteile findet hauptsächlich in SI und SII statt (Bushnell, 2002). Motivational-affektive Schmerzanteile werden hauptsächlich in limbischen Arealen, nämlich im ACC und in der Insula verarbeitet (siehe Abbildung 3). Sensation/Intensität und Emotion/Kognition werden also bei der Schmerzwahrnehmung differenziert repräsentiert (vgl. Price, 2000). Weiterhin scheint der präfrontale Cortex eine wichtige Rolle bei kognitiven und affektiven Anteilen (Langzeitkomponente, z. B. Carlson, 2004) zu spielen.

Dass bereits eine mentale Repräsentation eines bevorstehenden Ereignisses einen neuronalen Prozess signifikant beeinflussen kann, konnte von Koyama, McHaffie, Laurienti & Coghill (2005) gezeigt werden. Sie untersuchten die Intensität der Gehirnaktivität bei erwartetem und erfahrenem Schmerz. Stieg die Magnitude des erwarteten Schmerzes, stiegen auch die Aktivierungen im Gehirn, vor allem in Thalamus, Insel, präfrontalem Cortex und ACC an. Wurde ein abnehmender Schmerz erwartet, konnte dieser den subjektiv empfundenen Schmerz und die schmerzassoziierten Gehirnaktivitäten reduzieren. In der Erwartungsphase waren sowohl anteriore als auch posteriore Insula aktiviert.

Mit funktionellen bildgebenden Studien und intrakraniellen Ableitungen und Stimulationen konnte gezeigt werden, dass der Insula, direkt an SII grenzend, eine große Bedeutung während der Schmerzverarbeitung bei verschiedensten Schmerzstimuli zukommt (Ploner, 2006; Craig, Reiman, Evans & Bushnell, 1996; Sawamoto et al., 2000; Casey, Morrow, Lorenz & Minoshima, 2001; Bornhovd, Quante, Glauche, Bromm, Weiller & Büchel, 2002; Brooks, Zambreanu, Godinez, Craig & Tracey, 2005; Schreckenberger et al., 2005; Ostrowsky, Magnin, Ryvlin, Isnard, Guenot & Mauguière, 2002). Die Insula ist anatomisch und funktionell heterogen, die Antworteigenschaften insulärer Neurone deuten aber darauf hin, dass der hintere Teil vorwiegend extrapersonale Informationen verarbeitet und der vordere Teil überwiegend intrapersonale (auditorisch, visuell, somatosensorisch vs. limbisch, viszeroautonom; Ploner, 2006). In Studien mit funktioneller Bildgebung wurden aber in *beiden* Teilen der Insel schmerzbezogene Aktivierungen registriert (Ploner, 2006; Craig et al., 1996; Sawamoto et al., 2000; Casey et al., 2001; Bornhovd et al., 2002; Brooks, Nurmikko, Bimson, Singh & Roberts, 2002; Brooks et al., 2005; Schreckenberger et al., 2005). Diese

Befunde stimmen damit überein, dass die Sensation Schmerz gleichzeitig exterozeptive und interozeptive Informationen vermitteln kann. Ploner nimmt Bezug auf das Modell der anatomischen und physiologischen Repräsentation der Interozeption (Craig, 2003), in welchem vor allem der Schmerz, aber auch Temperatur, Hunger und Durst im Mittelpunkt stehen. In diesem Modell ginge man von einem neuronalen System aus, welches sich nur der Interozeption hingibt und in welchem die rechte anteriore Insula eine zentrale Rolle spiele (Craig, 2003; Critchley, Wiens, Rotshtein, Ohman & Dolan, 2004). Der Insel könnte durch ihre mannigfaltigen Verbindungen eine supramodale, integrative Funktion zukommen, wobei diese integrierte Information wiederum der Steuerung autonomer Funktionen, dem schmerzbezogenen Lernen, der Gedächtnisbildung u. a. dienen könne. Das Modell der Interozeption als eigene Sinnesmodalität würde zwar durch verschiedenste Befunde gestützt werden und die Bedeutung der Insula erscheine plausibel, allerdings seien weitere experimentelle Bestätigungen notwendig (Ploner, 2006).

2.3 Gemeinsamkeiten von Dyspnoe und Schmerz

2.3.1 Gemeinsame Charakteristik

Dyspnoe und Schmerz sind unangenehme physiologische Sensationen, welche zu einer Handlung motivieren und in Qualität und Intensitätsstärke variieren. Sowohl Schmerz als auch Dyspnoe enthalten eine affektive (Unangenehmheit) und eine sensorische (Intensität) Dimension (De Peuter, Lemaigre, Van Diest, Verleden, Demedts & Van den Bergh, 2007; Meek, Lareau & Hu, 2003; von Leupoldt, Taube, Schubert-Heukeshoven, Magnussen & Dahme, 2007c; Wilson & Jones, 1991; Carrieri-Kohlman, Gormley, Douglas, Paul & Stulbarg, 1996; Apkarian, Bushnell, Treede & Zubieta, 2005).

Neben einem häufigen gemeinsamen Auftreten (Desbiens, Mueller-Rizner, Connors & Wenger, 1999), wie z. B. bei koronaren Erkrankungen, spontanem Pneumothorax oder amyotrophischer Lateralsklerose, scheinen zudem Wechselwirkungen zwischen Dyspnoe und Schmerz zu bestehen. So haben z. B. Patienten mit Atemnot auch mehr Erfahrungen mit Schmerzen als Personen ohne Dyspnoe. Obwohl es durch Schmerzen zu Atemnot kommen kann, könnte eine Dyspnoe-Behandlung gegebenenfalls auch eine Schmerzlinderung bewirken (Desbiens et al., 1997). In einer Studie von Sarton, Dahan, Teppema, Berkenbosch, van den Elsen & van Kleef (1997) mit acht Probanden führten induzierte Schmerzen zu einem signifikant erhöhten respiratorischen Antrieb.

In bisher erst drei experimentellen Studien wurde die Wahrnehmung von Dyspnoe und Schmerz innerhalb eines experimentellen Kontextes untersucht (Nishino, Shimoyama, Ide & Isono, 1999; Morelot-Panzini et al., 2007; von Leupoldt & Dahme, 2007b), wobei verschiedene Induktionsmethoden verwendet wurden. Nishino et al. (1999) untersuchten an 15 gesunden Probanden die Wahrnehmung von Dyspnoe, durch Atmung durch einen Plastikrohrwiderstand und Totraum erzeugt, und Schmerz, induziert durch eine Wadenmanschette, indem sie zusätzlich zur einen Bedingung die andere applizierten. Während die Dyspnoewahrnehmung durch zusätzlichen Schmerz intensiviert wurde, gab es keine veränderte Schmerzwahrnehmung bei zusätzlich zum Schmerz induzierter Dyspnoe. Die Autoren spekulieren, dass eine Gabe von schmerzstillenden Opioiden dementsprechend auch Atemnot reduzieren könnte.

Morelot-Panzini et al. (2007) untersuchten gemeinsame neurale Pfade von Dyspnoe und Schmerz bei sechs gesunden Männern. Die induzierte Dyspnoe führte zu einer Inhibition des spinalen nozizeptiven Flexionsreflexes (RIII). Zusätzlich fanden sie Assoziationen zwischen RIII, der Intensität der Dyspnoe und der Magnitude der RIII-Inhibition. In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass RIII durch somatische oder viszerale Schmerzreize gehemmt wird (Willer, De Broucker & Le Bars, 1989; Bouhassira, Sabate, Coffin, Le Bars, Willer & Jian, 1998), so dass sich Dyspnoe und Schmerz tatsächlich wichtige neurale Pfade zu teilen scheinen.

Von Leupoldt & Dahme (2007b) untersuchten Hitzeschmerz und induzierte Atemnot bei sieben gesunden Probanden. Sie zeigten, dass die Effekte von Dyspnoe und Hitzeschmerz innerhalb eines Experimentes verglichen werden und beide Stimuli mit ähnlich hoher Intensität und Unangenehmheit präsentiert werden können. Es zeigten sich Ähnlichkeiten in der verbalen Einschätzung der affektiven Unangenehmheit beider Sensationen. Die Veränderungen von PET(CO₂) zwischen den Bedingungen waren minimal, so dass das Design der Studie für zukünftige fMRI-Studien genutzt werden kann.

2.3.2 Gemeinsame neuronale Verarbeitung

Neben den bereits dargestellten gemeinsamen Charakteristiken von Atemnot und Schmerz wird über eine ähnliche kortikale Repräsentation diskutiert (Banzett & Moosavi, 2001; von Leupoldt & Dahme, 2005a). SI und SII sind vor allem mit der sensorischen Identifikation und Intensität der verschiedensten Schmerzreize assoziiert (Bushnell, 2002), wohingegen ACC sowie Insula eher mit der affektiven Komponente verbunden sind. Während applizierter Schmerzreize waren auch in anderen limbischen und paralimbischen Arealen wie z. B.

Thalamus, Basalganglien und Cerebellum (siehe auch Peyron, Laurent & Garcia-Larrea, 2000) weitere Aktivierungen zu finden. Casey (1999) hebt vor allem Regionen wie Insula, ACC, Thalamus, prämotorischen Cortex und Cerebellum hervor, wobei diese auch bei unterschiedlichsten Arten von Schmerzinduktionen aktiviert waren. Diese genannten Bereiche stimmen mit den aktivierten Hirnstrukturen überein, welche auch bei induzierter Atemnot berichtet wurden (Banzett et al., 2000a; Evans et al., 2002; Peiffer et al., 2001), wobei besonders der anteriore Bereich der Insula in allen Studien übereinstimmend aktiviert war und demnach sowohl bei Atemnot als auch bei Schmerz eines der wichtigsten Zentren der kortikalen Verarbeitung zu sein scheint (Banzett & Moosavi, 2001).

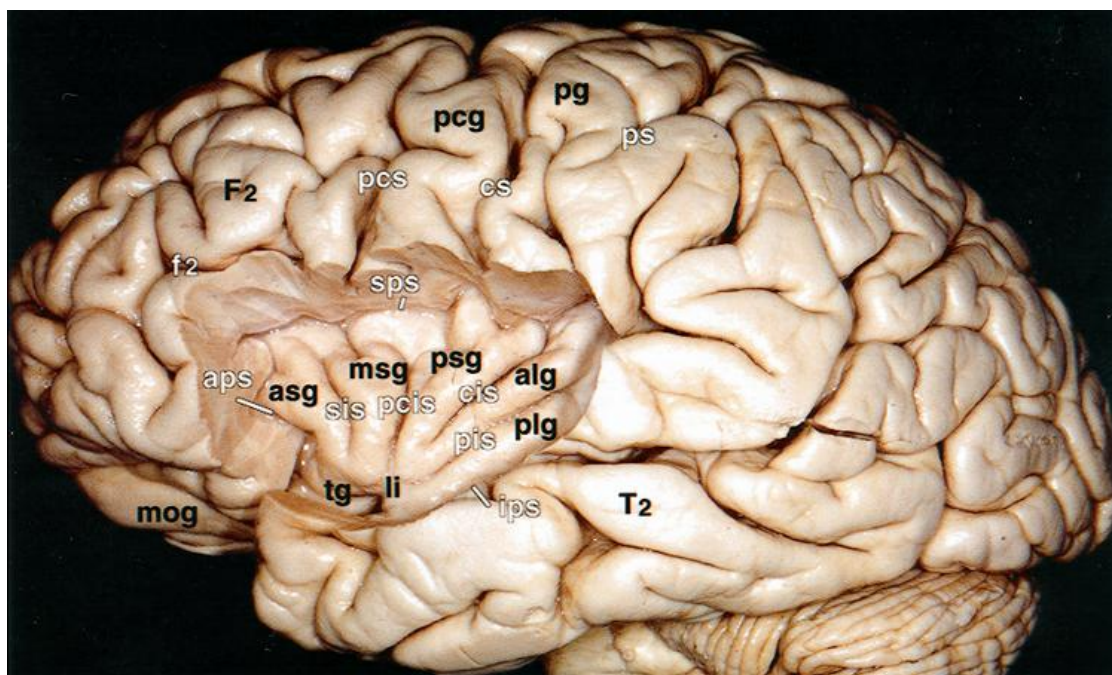
Der logische Schluss führt zur Vermutung, dass eine verminderte bzw. fehlende Aktivität der Insula eine verminderte Wahrnehmung von Dyspnoe bzw. von Schmerz hervorruft. In diesem Zusammenhang kommen besonders Läsionsstudien in Betracht, da die mit klar umschriebenen Hirnarealen assoziierten Funktionen vermindert oder gar ausgeschaltet sein sollten. In ersten Studien, in denen Läsionen der Insula untersucht wurden, konnten bereits eine verringerte Schmerzwahrnehmung (Berthier et al., 1988; Berthier, Starkstein & Leiguarda, 1987; Greenspan, Lee & Lenz, 1999) und fehlende unangenehme Gefühle (Berthier et al., 1988) nach Schmerzinduktion registriert werden. Die Ergebnisse unterstreichen die Befunde aus bildgebenden Studien, dass die Insula eine wichtige Rolle vor allem bei affektiven und motivationalen Aspekten des Schmerzes zu spielen scheint. Ob sich dies allerdings auch auf die Wahrnehmung von Dyspnoe übertragen lässt ist, ist bislang unbekannt.

Zusammengefasst zeigte sich in der Mehrheit der Studien eine prominente Aktivierung der anterioren Insula während der Induktion von Dyspnoe und Schmerz. Aufgrund der genannten Gemeinsamkeiten von Schmerz und Dyspnoe und der dargestellten bisherigen Forschungsergebnisse kann vermutet werden, dass Läsionen im Bereich der rechten anterioren Insula mit einer verminderten Wahrnehmung der Unangenehmheit des Schmerzes als auch der Dyspnoe einhergehen dürften, und weniger mit einer verringerten Wahrnehmung der empfundenen Intensität. Studien, in denen Dyspnoe und Schmerz in einem experimentellen Kontext untersucht wurden und gleichzeitig zwischen Intensität und Unangenehmheit diskriminiert wurde, gibt es bisher allerdings noch nicht.

2.4. Insula

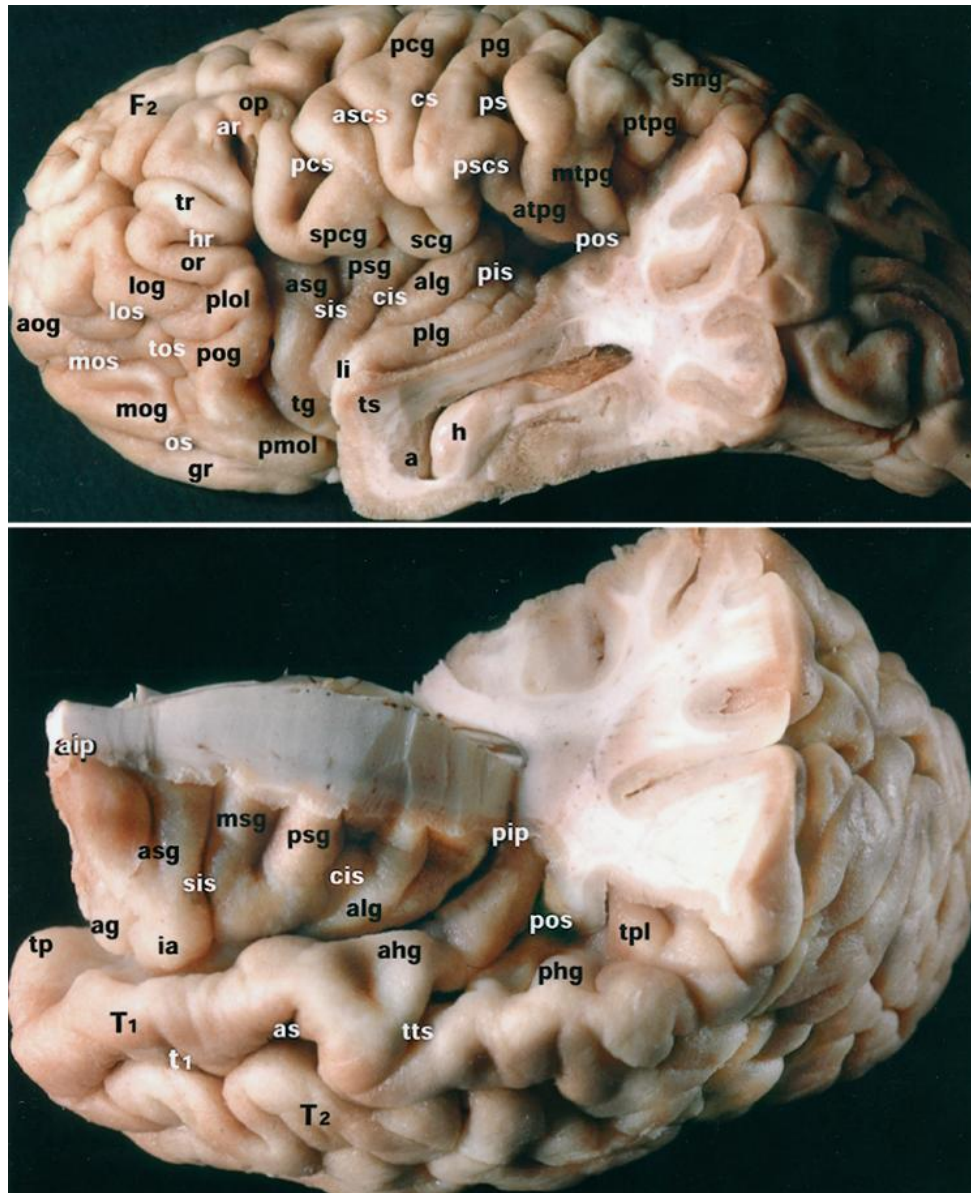
2.4.1 Lokalisation und Funktionen

Die Insula, welche auch Insel, Inselrinde, Insel-Cortex, Lobus insularis oder Reil'sche Insel genannt wird, wurde erstmals von Johann Christian Reil 1796 beschrieben. Zum limbischen System gehörend wird sie von den Opercula des Frontal-, Temporal- und Parietallappens völlig bedeckt und liegt an der Basis der Sylvi'schen Fissur, einer seitlichen Furche des Gehirns, die Parietal- und Temporallappen voneinander trennt. Werden die Opercula entfernt (Abbildung 4), wird die Insula in Form einer Pyramide sichtbar. Sie besitzt einen zentralen Sulcus, welcher die Insel in einen größeren anterioren und kleineren posterioren Teil separiert. Ein anteriorer (ca. 28,4 mm lang), superiorer (ca. 57,6 mm lang) und inferiorer periinsularer Sulcus (ca. 49,2 mm lang) markieren die Insula und differenzieren sie von der kortikalen Umgebung (Abbildung 5). Der Gipfel dieser Pyramide ist ca. 12,6 mm von der lateralen zerebralen Oberfläche entfernt (Türe, Yaşargil, Al-Mefty & Yaşargil, 1999).



alg = anteriorer langer insulärer Gyrus; aps = anteriorer periinsulärer Sulcus; asg = anteriorer kurzer insulärer Gyrus; cis = zentraler insulärer Sulcus; cs = zentraler Sulcus Rolando; F2 = mittlerer frontaler Gyrus; f2 = inferiorer frontaler Sulcus; ips = inferiorer periinsulärer Sulcus; li = Limen; mog = medialer orbitaler Gyrus; msg = mittlerer kurzer insulärer Gyrus; pcg = präzentraler Gyrus; pcs = präzentraler Sulcus; pg = postzentraler Gyrus; pis = postzentraler insulärer Sulcus; plg = posteriorer langer insulärer Gyrus; ps = postzentraler Sulcus; psg = posteriorer kurzer insulärer Gyrus; sis = kurzer insulärer Sulcus; sps = superiorer periinsulärer Sulcus; tg = transverser insulärer Gyrus; T2 = mittlerer temporaler Gyrus

Abbildung 4: Die Insula nach Entfernung der Opercula (Türe et al., 1999)



Oben: Inferolaterale Sicht der linken Hemisphäre, die Insula und ihre Verbindungen zu den frontoorbitalen und frontoparietalen Opercula; *Unten:* Superolaterale Sicht der linken Hemisphäre, die Insula und ihre Verbindung zum temporalen Operculum. Die weißen Strukturen zeigen Sulci und Fissuren.

a = Amygdala; ag = akzessorischer insulärer Gyrus; ahg = anteriorer Heschl-Gyrus; aip = anteriorer insulärer Punkt; alg = anteriorer langer insulärer Gyrus; aog = anteriorer orbitaler Gyrus; ar = aufsteigender Ramus der Sylvii'schen Fissur; as = akustischer Sulcus; ascs = anteriorer subzentraler Sulcus; asg = anteriorer kurzer insulärer Gyrus; atpg = anteriorer transverser parietaler Gyrus; cis = zentraler insulärer Sulcus; cs = zentraler Sulcus; F2 = mittlerer frontaler Gyrus; gr = Gyrus rectus; h = Hippocampus; hr = horizontaler Ramus der Sylvii'schen Fissur; ia = insulärer Apex; li = Limen; log = lateraler orbitaler Gyrus; los = lateraler orbitaler Sulcus; mog = medialer orbitaler Gyrus; mos = medialer orbitaler Sulcus; msg = mittlerer kurzer insulärer Gyrus; mtpg = mittlerer transverser parietaler Gyrus; op = Pars Opercularis von F3; or = Pars Orbitalis von F3; os = olfaktorischer Sulcus; pcg = präzentraler Gyrus; pcs = präzentraler Sulcus; pg = postzentraler Gyrus; phg = posteriorer Heschl-Gyrus; pip = posteriorer insulärer Punkt; pis = postzentraler insulärer Sulcus; plg = posteriorer langer insulärer Gyrus; plol = posterolaterales orbitales Läppchen; pmol = posteromediales orbitales Läppchen; pog = posteriorer orbitaler Gyrus; pos = postinsulärer Sulcus; ps = postzentraler Sulcus; pscs = posteriorer subzentraler Sulcus; psg = posteriorer kurzer insulärer Gyrus; ptpg = posteriorer transverser parietaler Gyrus; scg = subzentraler Gyrus; sis = kurzer insulärer Sulcus; smg = supramarginaler Gyrus; spcg = subpräzentraler Gyrus; tg = transverser insulärer Gyrus; tos = transverser orbitaler Sulcus; tp = Temporalpol; tpl = Planum Temporale; tr = Pars Triangularis von F3; ts = Temporalstamm; tts = transverser temporaler Sulcus; T1 = superiorer temporaler Gyrus; T2 = mittlerer temporaler Gyrus; t1 = superiorer temporaler Sulcus

Abbildung 5: Die Insula der linken Hemisphäre und ihre Verbindungen zu den Opercula (Türe et al., 1999)

Die Insula erhält Afferenzen von respiratorischen Chemorezeptoren, pulmonaren Dehnungsrezeptoren sowie Projektionen von medullären respiratorischen Neuronen. Außerdem hat sie sowohl afferente als auch efferente Verbindungen zu limbischen und paralimbischen Nachbarbereichen, wie Operculum, Putamen, ACC, orbitaler frontaler Cortex, Thalamus und Amygdala. Auch entferntere somatosensorische und prämotorische Areale stehen mit ihr in Verbindung (Augustine, 1996).

Die Funktionen der Insula sind noch nicht vollständig erforscht. Mit ihren vielfältigen Verbindungen ist sie in multifunktionale Prozesse eingebunden. So spielt sie beispielsweise bei somatosensorischen, motorischen und viszerale Prozessen eine Rolle und scheint weiterhin sowohl bei der auditiven als auch bei der Sprachverarbeitung involviert zu sein. Außerdem konnten Aktivitäten der Insula nicht nur mit dem Missbrauch von Drogen, sondern auch mit dem Verlangen nach Nikotin in Verbindung gebracht werden (Naqvi, Rudrauf, Damasio & Bechara, 2007).

Augustine fasst 1996 die vielfältigen Funktionen des Inselnappens zusammen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Funktionen des Inselnappens (Augustine, 1996)

1. Die Insula als ein viszeral sensorisches Areal
z.B. ist die Insula Teil des primären kortikalen gustatorischen Areals
2. Die Insula als ein somatosensorisches Areal
z.B. spielt die Insula eine Rolle beim pseudothalamischen Schmerzsyndrom
3. Die Insula als ein vielfältiges sensorisches Areal
z.B. die Insula und Neglect
4. Die Insula als limbischer Integrations-Cortex
z.B. die Insula und Phobien
5. Die Insula als ein viszeral motorisches (autonomes) Areal
z.B. spielt die Insula eine Rolle bei der kardiovaskulären Funktion
6. Die Insula als ein motorisches Assoziationsareal
z.B. spielt die Insula eine Rolle bei den Augenbewegungen
7. Die Insula als ein vestibuläres Areal
8. Die Insula als ein Sprachareal
z.B. spielt die Insula eine Rolle bei Gedächtnisaufgaben in Bezug auf Sprache
9. Die Insula und Alzheimer
10. Andere Insulafunktionen
z.B. spielt die Insula eine Rolle bei der selektiven visuellen Aufmerksamkeit

Auch im Zusammenhang mit Empfindungen scheint neben der Amygdala, welche während der Verarbeitung verschiedener emotionaler Stimuli wie Angst und Ärger eine ansteigende

Reaktivität zeigt und eine wichtige Rolle bei der Angstkonditionierung spielt (Rauch, Shin & Wright, 2003; Davis, 1999), die Insula eine wichtige Komponente zu sein. Stein, Simmons, Feinstein & Paulus (2007) fanden z. B. bei Personen mit höheren Angstwerten signifikant höhere Aktivitäten in Amygdala und Insula während der Präsentation verschiedener emotionaler Gesichter im Vergleich zu Personen mit geringeren Scores. Die Beteiligung der Insula kann unter anderem auch auf entsprechende afferente und efferente Verbindungen zur Amygdala erklärt werden. Die Insula scheint dementsprechend nicht nur mit Ekel (Phillips et al., 2004), sondern auch mit der Verarbeitung positiver vs. negativer emotionaler Komponenten assoziiert zu sein (Büchel, Morris, Dolan & Friston, 1998). Nicht nur beim Wiedererkennen von Emotionen in Gesichtern und bei der Verarbeitung emotionaler Images ist die rechte Insula aktiviert, sondern bereits die Erwartung aversiver visueller Stimuli führt zu insulären Aktivierungen (Simmons, Matthews, Stein & Paulus, 2004). Zudem sei sie im Besonderen dabei hilfreich, bestimmte internale Zustände des Körpers zu erkennen und zu interpretieren.

Die rechte Insula ist besonders mit dem Ausmaß der „interoceptive awareness“, also des Bewusstseins über interozeptive Vorgänge, assoziiert. Critchley et al. (2004) beobachteten eine erhöhte Aktivität in der rechten Insula während der Beurteilung des eigenen Herzschlages, wobei diese Beurteilung herangezogen wird, um die Sensitivität bezüglich der viszeralen Aktivität zu messen. Hintergrund hierfür ist die Theorie, dass Reaktionen des Körpers bzw. ein viszerales Arousal einen Gefühlsstatus induzieren, welcher die subjektive emotionale Erfahrung färbt (Critchley et al., 2004). Die James-Lange-Theorie der Emotion (James, 1894; Lange, 1885) definiert Emotion als wahrgenommene zentrale Repräsentation von körperlichen Antworten auf emotionale Stimuli. Die Gefühle, wie z. B. Panik, sind an körperliche Antworten, wie erhöhter Herzschlag, die automatisch vom autonomen Nervensystem generiert werden, gebunden. Die Fähigkeit, viszerale Antworten wahrzunehmen, beeinflusst nun die subjektive affektive Erfahrung, und die berichtete emotionale Erfahrung spiegelt letztlich den Grad der interozeptiven Sensitivität wider (Critchley et al., 2004). Pollatos, Kirsch & Schandry (2005) bestätigen, dass Personen mit einer guten Herzschlagwahrnehmung ein signifikant höheres emotionales Arousal angaben als Personen mit einer schlechteren Wahrnehmung des eigenen Herzschlages. Weitere Befunde, die den Zusammenhang zwischen der Aktivität des insulären und teilweise anterioren cingulären Cortex nicht nur mit der Wahrnehmung kardiovaskulärer Aktivität, sondern auch mit emotionalem Arousal bestätigen, liegen vor (Craig, 2002; Gray, Harrison, Wiens & Critchley, 2007). Negative Affektivität scheint sowohl mit Atemnot als auch mit Schmerz

assoziiert zu sein (Bogaerts, Notebaert, Van Diest, Devriese, De Peuter & Van den Bergh, 2005; Kenntner-Mabiala & Pauli, 2005; Li et al., 2006; Rietveld & Prins, 1998; Rhudy, Williams, McCabe, Nguyen & Rambo, 2005; von Leupoldt, Mertz, Kegat, Burmester & Dahme, 2006a; von Leupoldt, Riedel & Dahme, 2006b).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unangenehme Sensationen wie Hunger, Durst, Schmerz, Atemnot und negative Emotionen (Craig, 2003; Critchley et al., 2004; Coghill et al., 1994; Kosslyn et al., 1996) Aktivierungen in der Insula hervorrufen. Die internalen Zustände werden unter anderem mithilfe der Insula detektiert und interpretiert. Im Sinne des Homöostase-Modells sollen entsprechende Modulationen die Homöostase wiederherstellen. Besonders die rechte Insula scheint mit dem Ausmaß des Bewusstseins über interozeptive Vorgänge assoziiert zu sein.

2.4.2 Läsionsstudien bezüglich der Insula

Da experimentelle Studien am Gehirn nur eingeschränkt möglich sind, ist es schwierig, funktionelle Aspekte systematisch zu erforschen. Deshalb sind besonders Studien interessant, in denen Läsionen in spezifischen Hirnarealen vorliegen, beispielsweise durch einen Schlaganfall, da die Befunde die Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren ergänzen könnten (Rorden & Karnath, 2004). In einigen Studien wurden insuläre Schlaganfälle beforscht und verschiedenste Parameter untersucht. Die Läsionen sind allerdings selten derart isoliert, dass nur die Insula betroffen ist. Dementsprechend klein sind die Stichproben. Nach *posterioem insulären Schlaganfall* wurden beispielsweise somatosensorische Defizite (Cereda, Ghika, Maeder & Bogousslavsky, 2002) und ein partieller Verlust kontralateraler nichtschmerzhafter thermaler Sensationen (Cattaneo, Chierici, Cucurachi, Cobelli & Pavesi, 2007) berichtet. *Bilaterale anteriore Insulaläsionen* führten zu totaler Aphasie und *linksseitige posteriore Infarkte* verursachten Änderungen der Geschmacks- und Geruchsintensitäten (Mak, Simmons, Gitelman & Small, 2005). Die *rechte Insula* spielt eine Rolle bei der kardialen autonomen Kontrolle, so dass rechtsseitige Insula-Infarkte zu einem Derangement der kardialen Funktionen und zu Arrhythmien führen können (Colivicchi, Bassi, Santini & Caltagirone, 2004) bzw. eine Anfälligkeit für eine Entwicklung kardio-autonomer Dysfunktionen vorliegt (Meyer & Strittmatter, 2006). Manes, Paradiso & Robinson (1999) verglichen Patienten mit *rechts- und linksseitigen Insulaläsionen* bezüglich ihrer visuellen, taktilen und auditorischen Wahrnehmung und fanden, dass der *rechte insuläre Cortex* zum Erkennen von externalen Stimuli beiträgt, da Infarkte im rechten Areal zu multisensorischem Neglect führten.

Diese Befunde spiegeln wider, dass die Insula in vielfältige Funktionen eingebunden ist, besonders interessant sind im Zusammenhang mit dieser Arbeit allerdings Untersuchungen, die aufzeigen, dass in der Insula affektiv-motivationale Aspekte verarbeitet werden:

Naqvi et al. (2007) untersuchten 19 Personen mit Läsionen unter anderem in der Insula und postulierten, dass die Insula ein kritisches neurales Substrat bei der Nikotinabhängigkeit sei. Sie fanden, dass ehemals starke Raucher nach einem insulären Schlaganfall kein Verlangen mehr nach Nikotin spürten. Dies bestätigte Befunde, in denen bereits Assoziationen zum Drogenmissbrauch aufgezeigt wurden (Bonson et al., 2002; Brody et al., 2002). In aktuellen Abhängigkeits-Theorien werden automatische oder implizite motivationale Prozesse bei Abhängigen betont (siehe auch Berridge & Robinson, 2003), so dass sich der Kreis schließt, wenn die Insula tatsächlich vorrangig motivationale Komponenten verarbeitet. Naqvi et al. (2007) schließen aus den Ergebnissen, dass pharmakologische Therapien, welche die Funktionen der Insula modulieren, bei der Raucherentwöhnung behilflich sein könnten.

In einigen Läsionsstudien konnte bereits eine verringerte Schmerzwahrnehmung demonstriert werden (Berthier et al., 1988, 1987; Greenspan et al., 1999; Weinstein & Kahn, 1955). Berthier et al. (1988) untersuchten sechs Personen mit unterschiedlich ausgeweiteten Läsionen, wobei allen eine Läsion des insulären Cortex gemeinsam war. Sie berichten, dass alle Läsionspatienten eine verminderte Reaktion auf Schmerzreize, appliziert über den ganzen Körper, zeigten. Sie registrierten zwar den Schmerz und zeigten normale autonome Reaktionen, aber keiner berichtete von unangenehmen Gefühlen. Sie zeigten also eine erhöhte Schmerztoleranz, fehlende Schutzreflexe und fehlende bzw. inadäquate emotionale Reaktionen auf schmerzhafte Reize, was schlussfolgern lässt, dass dieses Areal besonders für affektive Anteile des Schmerzempfindens von Bedeutung ist (Berthier et al., 1988; Augustine, 1996).

Greenspan et al. (1999) untersuchten sechs Personen mit verschiedenen Läsionslokalisationen und fanden, dass bei Beteiligung von parietalem Operculum und benachbarter posteriorer Insula eine veränderte Schmerzsensitivität und eine höhere Schmerzschwelle vorlag, wohingegen Personen mit normaler Schmerzschwelle eine geringe Beteiligung des parietalen Operculums gemeinsam war. Bei vier der sechs Personen wurde zudem ein Kälteschmerz induziert und zwei Personen mit Läsionen in einem großen Teil der Insula zeigten eine erhöhte Kälteschmerztoleranz. Dies unterstreicht ebenfalls, dass die Einbindung der Insula bei der nozizeptiven Verarbeitung vor allem die affektiven und motivationalen Aspekte des Schmerzes betrifft.

2.5 Zusammenfassung der bisherigen Befunde

Es konnte gezeigt werden, dass Atemnot und Schmerz viele Gemeinsamkeiten haben. Beides sind alarmierende, unangenehme und subjektiv wahrgenommene physiologische Sensationen (Banzett & Moosavi, 2001; Gracely et al., 2007; von Leupoldt & Dahme, 2005a), welche sowohl eine affektive als auch eine sensorische Dimension beinhalten (z. B. von Leupoldt & Dahme, 2005b). Beide sind durch psychische Faktoren beeinflussbar (De Peuter, Van Diest, Lemaigre, Verleden, Demedts & Van den Bergh, 2004; Lehrer, Feldman, Giardino, Song & Schmaling, 2002; Villemure & Bushnell, 2002; von Leupoldt & Dahme, 2007a). Außerdem konnten Gemeinsamkeiten in der kortikalen Verarbeitung nachgewiesen werden (Banzett & Moosavi, 2001; Gracely et al., 2007; von Leupoldt & Dahme, 2005a), wobei besonders der insuläre Cortex mit einer eher rechtsseitigen Betonung bei der Wahrnehmung beider Sensationen aktiviert zu sein scheint. Trotz dieser Gemeinsamkeiten zwischen Atemnot und Schmerz ist das Wissen über ihre Wahrnehmung und Interaktion beschränkt, vor allem im Bereich der Atemnot. In Schmerzstudien konnte bereits gezeigt werden, dass die sensorischen Schmerzanteile eher in SI und SII, die affektiv-motivationalen Anteile eher im limbischen System, besonders in der Insula, verarbeitet werden.

Die wichtige Rolle der Insula bei affektiven und motivationalen Aspekten des Schmerzes konnte durch Läsionsstudien unterstrichen werden, da Veränderungen bzw. Defizite bezüglich der affektiven Wahrnehmung von Schmerzstimuli aufgezeigt werden konnten. Welche Areale die affektive Komponente der Dyspnoe verarbeiten, ist bislang kaum erforscht, vermutlich sind aber ebenfalls limbische Areale verantwortlich (von Leupoldt et al., 2008). Erste Studien, in denen die Wahrnehmung von Schmerz *und* Dyspnoe in einem experimentellen Kontext untersucht wurde, deuten ebenfalls darauf hin, dass sich Dyspnoe und Schmerz ähnliche neurale Pfade teilen.

Weiterhin wird in einigen Emotions-Theorien die Rolle der Wahrnehmung von physiologischen Sensationen für die Entwicklung von Emotionen betont (z. B. Damasio, 1994; James, 1894; Russel, 2003; Wiens, 2005), und der Zusammenhang zwischen insulärem Cortex und der Wahrnehmung kardiovaskulärer Aktivität und von emotionalem Arousal wurde aufgezeigt (Pollatos et al., 2005; Craig, 2002; Critchley et al., 2004; Gray et al., 2007). Mit negativen Gefühlen assoziierte Sensationen rufen Aktivierungen in der Insula hervor, wobei besonders die rechte Insula mit dem Ausmaß des Bewusstseins über interozeptive Vorgänge assoziiert ist.

3 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Da die anteriore Insula vor allem während der Verarbeitung affektiv-motivationaler Aspekte und weniger während der Verarbeitung sensorischer Aspekte der wahrgenommenen Sensationen involviert zu sein scheint, kann vermutet werden, dass eine positive Korrelation zwischen wahrgenommener Unangenehmheit von Dyspnoe und wahrgenommener Unangenehmheit von Schmerz vorliegt, wohingegen die wahrgenommenen Intensitäten beider Sensationen voneinander unabhängig sind. Daraus ergibt sich weiterhin die Hypothese, dass bei Personen mit rechtsseitigen Läsionen der anterioren Insula im Vergleich zu Gesunden eine verminderte Wahrnehmung der Unangenehmheit von Dyspnoe und Schmerz sowie ein eingeschränktes emotionales Empfinden vorliegt.

In Studie 1 sollten zunächst bei gesunden Probanden Zusammenhänge zwischen wahrgenommener Atemnot, wahrgenommenem Schmerz sowie negativem Affekt untersucht werden. In Studie 2 sollten Läsionspatienten und parallelisierte gesunde Kontrollpersonen untersucht werden, da eine insuläre Aktivierung während wahrgenommener Dyspnoe, wahrgenommenem Schmerz und negativer Emotionen angenommen wird.

Hypothesen zu Studie 1:

- 1a Die wahrgenommene Unangenehmheit der Dyspnoe korreliert positiv mit der wahrgenommenen Unangenehmheit des Schmerzes.*
- 1b Die wahrgenommene Intensität der Dyspnoe und die wahrgenommene Intensität des Schmerzes sind voneinander unabhängig.*
- 1c Die wahrgenommene Unangenehmheit von Dyspnoe und die wahrgenommene Unangenehmheit von Schmerz ist mit negativem emotionalen Erleben bei Emotionsinduktion positiv korreliert.*

Begründung: Die Verarbeitung der affektiven Anteile der wahrgenommenen Sensationen findet in ähnlichen Hirnarealen, nämlich vor allem in der anterioren Insula, statt.

Hypothesen zu Studie 2:

- 2a *Es gibt Unterschiede bezüglich der Wahrnehmung von Atemnot zwischen gesunden Personen und Personen mit Läsionen der Insula: Eine Läsion der anterioren Insula führt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu einer verminderten Wahrnehmung von Unangenehmheit der Dyspnoe.*
- 2b *Es gibt Unterschiede bezüglich der Wahrnehmung von Schmerz zwischen gesunden Personen und Personen mit Läsionen der Insula: Eine Läsion der anterioren Insula führt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu einer verminderten Wahrnehmung der Unangenehmheit von Schmerz.*
- 2c *Es gibt keine Unterschiede in der wahrgenommenen Intensität zwischen Personen mit Läsionen der Insula und gesunden Frauen.*
- 2d *Es gibt Unterschiede zwischen Personen mit Läsionen und Gesunden bezüglich der Schmerztoleranz: Personen mit Läsionen der anterioren Insula zeigen verglichen mit Gesunden eine erhöhte Schmerztoleranz.*
- 2e *Es gibt Unterschiede zwischen Personen mit Läsionen und Gesunden bezüglich ihrer emotionalen Reaktivität: Personen mit Läsionen der anterioren Insula schätzen Arousal geringer und Valenz negativer ein und zeigen geringere Änderungen der Herzrate bei Induktion negativer Emotionen.*

Begründung: Die Verarbeitung der affektiven Anteile der wahrgenommenen Sensationen findet hauptsächlich in der anterioren Insula statt, so dass bei Läsionen in diesem Bereich die Verarbeitung der affektiven Anteile und das Bewusstsein über interozeptive Vorgänge beeinträchtigt ist.

In Schmerzstudien konnten zudem eine erhöhte Schmerztoleranz und fehlende bzw. inadäquate emotionale Reaktionen auf schmerzhaft Reize nachgewiesen werden (Berthier et al., 1988; Augustine, 1996). Da die Insula zudem als ein viszeral motorisches autonomes Areal eine Rolle bezüglich der kardiovaskulären Funktion spielt, wird eine geringere Herzratenänderung erwartet.

4 METHODEN

4.1 Untersuchungsgruppen und Stichprobenrekrutierung

Studie 1

Basierend auf einer Poweranalyse für einseitige Korrelationen ($1-\beta > .80$, $\alpha = .05$, $r = .5$) wurden 22 gesunde Teilnehmer/-innen untersucht. Elf gesunde Frauen und elf Männer, zum Großteil Studierende der Universität Hamburg, nahmen teil. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an Studie 1 waren akute und chronische Erkrankungen des Respirationstraktes, Schwangerschaft, Diabetes oder andere chronische Erkrankungen wie chronischer Schmerz oder sensorische Defizite.

Studie 2

Durch die Kooperation mit einer Vielzahl an Kliniken in Hamburg und Umgebung konnten vier lungengesunde Patientinnen mit einer Läsion der rechtsseitigen anterioren Insula untersucht werden. Die behandelnden Ärzte stellten die neurologischen Diagnosen im Rahmen der Behandlung der Patientinnen und klärten mögliche Kontraindikationen zur Studienteilnahme ab. Es wurden zudem vier gesunde Kontrollpersonen untersucht, wobei eine Parallelisierung nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand erfolgte. Die Einnahme wahrnehmungsbeeinträchtigender Medikamente hätte zum Ausschluss der Person geführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an Studie 2 sind im Anhang (9.1) dargestellt.

4.2 Versuchspläne beider Studien

In permutierter Reihenfolge waren Dyspnoe durch Atmung über Siebwiderstände, Schmerz durch den Cold-Pressor-Test und ein negativer Affekt durch Betrachten einer Bilderserie zu induzieren. Die wahrgenommene Dyspnoe und der wahrgenommene Schmerz waren sowohl für Baselinebedingungen als auch für Atemsieb- bzw. Eiswasserbedingungen hinsichtlich ihrer Unangenehmheit und Intensität zu beurteilen. Nach Betrachten der negativen Bilder waren für diese Valenz- und Arousal-Ratings abzugeben. In Studie 1 sollten zunächst die Zusammenhänge zwischen den affektiven und sensorischen Aspekten von Dyspnoe und

Schmerz sowie Valenz und Arousal bei negativem Affekt bei gesunden Probanden untersucht werden. In Studie 2 sollten diese Sensationen bei Personen mit Läsionen der anterioren Insula und einer parallelisierten Kontrollgruppe induziert werden, um den insulären Einfluss auf die Wahrnehmung dieser Sensationen zu prüfen. Psychophysiologische Maße sollten erhoben und psychologische Messinstrumente eingesetzt werden. Für die Effektivitätsprüfung der experimentellen Variation der Schmerz- und Dyspnoe-Induktion war in beiden Studien zunächst mit den Mittelwerten der Ratings bezüglich Unangenehmheit und Intensität als abhängige Variablen eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchzuführen. Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Aspekten waren mit Korrelationsberechnungen und die Vergleiche innerhalb bzw. zwischen den Gruppen mit Wilcoxon- bzw. Mann-Whitney-U-Tests zu berechnen.

4.3 Experimentelle Prozeduren und Messverfahren

4.3.1 Prüfung der Lungenfunktion

Zur Prüfung der Lungenfunktion wurde eine Spirometrie (Spiroset 3000, Hörmann Medizintechnik GmbH, München) durchgeführt. Nach der Instruktion und dem Aufsetzen der Nasenklammer atmeten die Teilnehmer über ein Mundstück ruhig ein und aus, atmeten dann tief ein und forciert unter entsprechender Motivierung aus. Diese Messung wurde dreimal wiederholt, die beste Messung wurde selektiert und die Daten wurden grafisch und tabellarisch dargestellt.

4.3.2 Induktion von Dyspnoe

Bei diesem häufig angewendeten Verfahren (Dahme, Schandry & Leopold, 2000) werden zur Induktion von Dyspnoe in den Atemstrom der Probanden am mundfernen Ende eines Atemschlauchs externe, feinmaschige Siebe eingefügt, die je nach Siebdichte die Atmung unterschiedlich stark beeinträchtigen. Mit dieser Technik werden hauptsächlich respiratorische Mechanorezeptoren stimuliert. Bei steigendem Widerstand nimmt die wahrgenommene Atemarbeit und Anstrengung zu, was zu einer Atemnot führen kann (von Leopoldt & Dahme, 2005a). Nach genauen Instruktionen wurde mit Nasenklammer über ein Plastikmundstück geatmet, welches mit einem Atemschlauch verbunden war. Ein hinter dem Mundstück angebrachtes T-Stück mit Ventilen ermöglichte eine Trennung des Inspirations- und Expirationsweges, so dass während der Inspiration durch den Atemschlauch und somit

in der Dyspnoe-Bedingung durch das Sieb geatmet wurde (Jaeger Toennies GmbH, Deutschland). Die expiratorische Luft wurde über einen zweiten sehr kurzen Ausgang ohne entsprechende Siebbehinderung abgeatmet, so dass ausgeatmetes Kohlendioxid nicht rückgeatmet werden konnte. Die Probanden atmeten jeweils für 1 Minute durch die in ihrer Dichte ansteigenden Siebe (0.99, 1.21, 1.43, 1.75, 2.07, 2.19, 2.33 kPa/L/s), so dass die Einatmung stetig erschwert wurde. Vor jedem Sieb wurde eine ebenfalls einmütige Baselinebedingung erhoben, indem die Teilnehmer ohne entsprechende Siebe und damit ohne induzierte Atemnot atmeten. Somit ergaben sich abwechselnd 7 Baseline- und 7 Dyspnoebedingungen. Die Testdauer betrug dementsprechend insgesamt 14 Minuten. Nach jeder Bedingung wurde die Höhe der empfundenen Atemnot in permutierter Reihenfolge auf zwei Visuellen Analogskalen nach Unangenehmheit und Intensität getrennt beurteilt (siehe 4.5.5). In verschiedenen Studien wurde diese Methode bereits erfolgreich angewendet (Peiffer et al., 2001; von Leupoldt & Dahme, 2005b; von Leupoldt et al., 2006a).

In den Studien 1 und 2 wurden die Atemfrequenz (f) in Atemzügen pro Minute und die Inspirationszeit (T_i) in Sekunden ermittelt (MP30 biosignal recording unit, Biopac Systems Inc., Santa Barbara, CA). In Studie 2 wurden zudem das Atemzugvolumen (V_T) in Litern und das Minutenvolumen ($\dot{V}_E$) in Litern/Minute, welches sich aus dem Produkt von Atemzugvolumen und Atemfrequenz errechnen lässt, erfasst (SS11LA Pneumotach Transducer, Biopac Systems Inc., Santa Barbara, CA).



Abbildung 6: Mundstück, Pneumotachograph und T-Stück für Dyspnoe-Induktion

4.3.3 Induktion von Schmerz

Eine Schmerzempfindung wurde durch den Cold-Pressor-Test induziert, ein gut evaluiertes und international übliches Standardverfahren zur Untersuchung von Schmerz. Hierbei führt der Kältereiz zu kutanen Vasokonstriktionen und Stimulationen subkutaner Nozizeptoren (Lovallo, 1975). Es wurde das Protokoll nach Polianskis, Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen (2002) verwendet. Die nicht dominante Hand wurde zunächst für 2 Minuten in 37 °C warmes Wasser getaucht. Anschließend folgte die Schmerzinduktion, indem die Hand für maximal 3 Minuten in 3 °C kaltes Eiswasser gelegt wurde, wobei durch eine Rührvorrichtung verhindert wurde, dass sich das Wasser an der Hautoberfläche erwärmte. Die sensorischen und affektiven Anteile der Wahrnehmung beider Sensationen wurden getrennt voneinander mittels Visueller Analogskalen erfasst (siehe 4.4.5). Die Beurteilung beider Komponenten erfolgte alle 10 Sekunden für maximal 3 Minuten, so dass maximal 18 Einschätzungen abgegeben werden konnten. Diese Bedingung konnte jederzeit vom Probanden selbst beendet werden, wenn die Sensation als zu schmerzhaft erlebt wurde. Als Indikatoren für die Wahrnehmung der sensorischen Schmerzintensität und der affektiven Schmerzunangenehmheit (Zelman, Howland, Nichols & Cleeland, 1991) wurden die Schmerzschwelle (= Zeit in Sekunden bis zum Einsetzen der ersten Schmerzempfindung) und die Schmerztoleranz (= Zeit in Sekunden zwischen erster Schmerzempfindung bis zum Rausziehen der Hand) erhoben, indem die Probanden nach detaillierter Instruktion auf einen Knopf drückten. Die Signale gingen als Eventmarker in einen eigenen Kanal der MP30-Einheit ein. Die Herzrate (HR) wurde mittels EKG erfasst (MP30, Biopac Systems Inc., Santa Barbara, CA).



Abbildung 7: Schüssel für Eiswasser mit Rührvorrichtung zur Schmerzinduktion

4.3.4 Induktion eines negativen Affekts

In permutierter Reihenfolge wurde neben der Siebatmung und dem Cold-Pressor-Test eine negative Bilderserie mit Bildern aus dem International Affective Picture System (IAPS; Lang, Bradley & Cuthbert, 1999) präsentiert. Die Serie besteht aus insgesamt 30 Bildern verschiedener Kategorien, wie Bedrohungen, Verschmutzungen, Krankheiten, Verstümmelungen und Verlust, die aufgrund ihrer Normwerte aus dem technischen Manual des IAPS ausgewählt wurden. Die Bilder wurden ohne Interstimulusintervalle für jeweils 6 Sekunden präsentiert (Abbildung 8). Während der dreiminütigen Bildershow wurde ebenfalls bei verschlossener Nase durch das o. g. Mundstück geatmet und die Herzrate wurde erhoben. Nach der Präsentation der Serie wurden mit dem Self-Assessment-Manikin Valenz und Arousal erfasst (siehe 4.4.6).

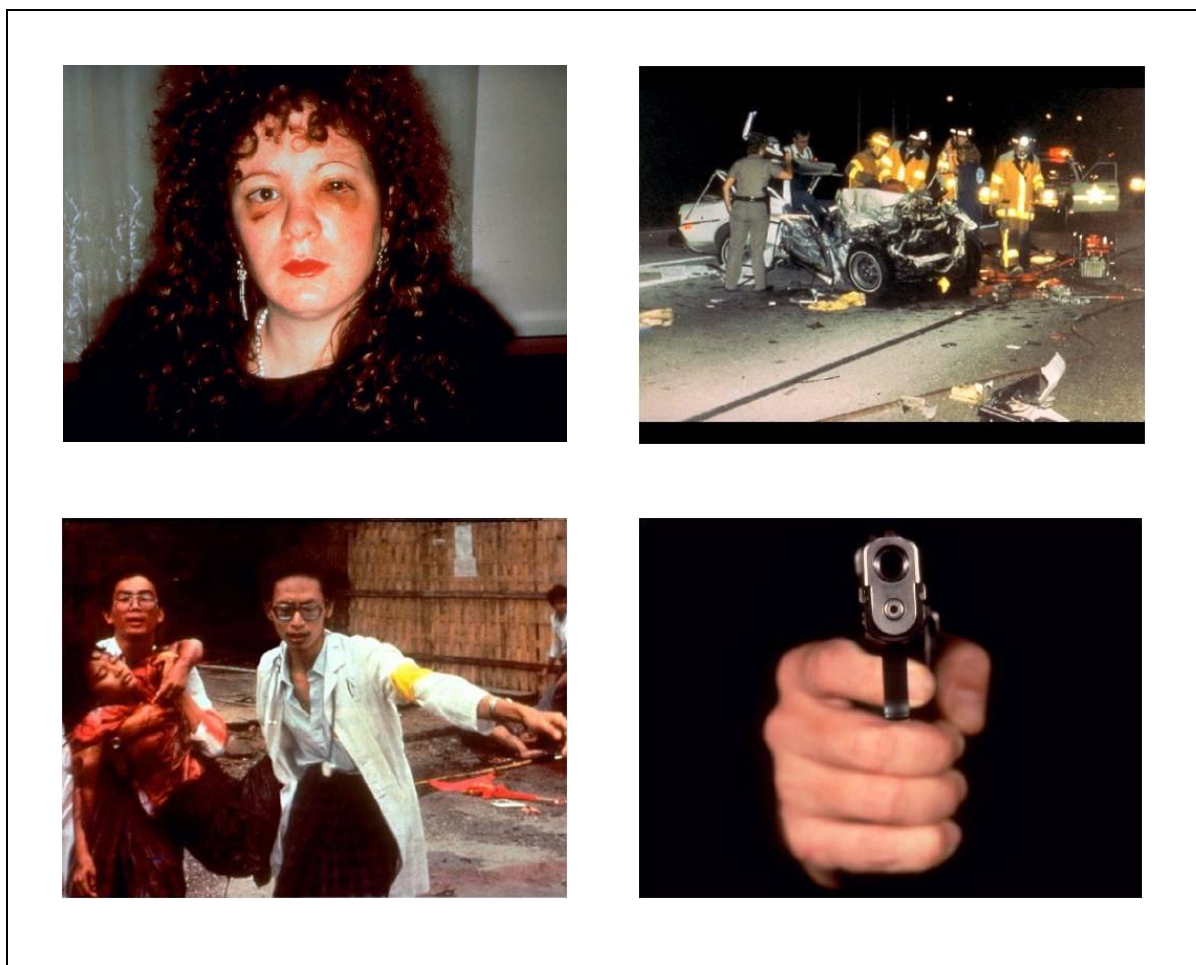


Abbildung 8: Auszug aus der Bilderserie zur Induktion eines negativen Affektes

4.3.5 Effektkontrolle mit Hilfe der Herzrate: Erhebung des Elektrokardiogramms

Um die Effekte der Schmerzinduktion und der Induktion eines negativen Affektes zu kontrollieren, wurde ein bipolares EKG aufgezeichnet (MP30, Biopac Systems Inc., Santa Barbara, CA, EKG-Elektroden F-55, Skintact). Die Herzrate (HR) wurde erfasst und offline durch Zählung der R-Zacken in den entsprechenden Zeitabschnitten berechnet (Herzschläge/Min.).

4.4 Psychologische Messinstrumente

4.4.1 State-Trait-Anxiety-Inventary (STAI, Spielberger, Gorsuch & Lushene, 1970)

Das State-Trait-Anxiety-Inventar (deutsche Version von Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981) dient der Erfassung aktueller „state“- und habitueller „trait“-Angst per Selbstrating. Personen mit erhöhten Werten (Summenwert > 60) wurden nicht in die Studie 1 einbezogen, um mögliche angstbedingte Artefakte auszuschließen. Das State-Trait-Anxiety-Inventar besteht aus 2 Fragebögen X1 und X2 mit je 20 Items und 4 Antwortmöglichkeiten (1 = überhaupt nicht, 2 = ein wenig, 3 = ziemlich und 4 = sehr). X1, welcher zuerst vorgelegt wurde, erfasst die State-Angst und kann als sensibler Indikator für die Zustandsangst fungieren. X2 erfasst die Trait-Angst und macht eher allgemeine Aussagen über den Grad der Ängstlichkeit. Die Werte jeder Skala werden nach Inversion der positiv formulierten Items aufaddiert, Scores zwischen 20 und 80 sind möglich, wobei 20 dem Nichtvorhandensein des Merkmals entspricht und 80 der maximalen Intensität dieses Gefühls.

4.4.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI; Beck, 1978)

Depressionen sind im Alter die häufigsten psychischen Erkrankungen (Stoppe, 2008). Das Risiko, an einer Depression zu erkranken, ist generell beim Vorliegen somatischer Störungen erhöht (Pieper, Schulz, Klotsche, Eichler & Wittchen, 2008), besonders nach einem Schlaganfall ist eine emotionale Labilität bis hin zur Depression keine Seltenheit (Morris, Robinson & Raphael, 1993). Da bei depressiven Probanden unter Umständen mit einer herabgesetzten Schmerzschwelle und mit erhöhten Unangenehmheits- und Intensitätsratings zu rechnen wäre (Strigo, Simmons, Matthews, Craig & Paulus, 2008), wurde zur Erfassung der Schwere der depressiven Symptomatik das Beck'sche Depressions-Inventar eingesetzt. 4 Antwortmöglichkeiten von 0-3 sind gegeben. Der Gesamtsummenwert kann zwischen 0-63 variieren. Hautzinger, Bailer, Worall & Keller (1994, deutsche Version) werten Punkte unter 11 als unauffällig, 11-17 Punkte spiegeln eine mild bis mäßig ausgeprägte depressive

Symptomatik wider und ab 18 Punkten kann von einer klinisch relevanten Depression ausgegangen werden.

4.4.3 Schmerzempfindungsskala (SES; Geissner, 1996)

Mit 24 Items wird der subjektiv wahrgenommene Schmerz auf der affektiven und sensorischen Dimension erhoben. Es gibt 4-stufige Kodierungsmöglichkeiten (1 = trifft nicht zu, 2 = trifft ein wenig zu, 3 = trifft weitgehend zu, 4 = trifft genau zu). Durch Addition von zwei (affektiv, 14 Items) bzw. drei Skalen (sensorisch, 10 Items) können die Globalskalen SES-affektiv und SES-sensorisch gebildet werden.

4.4.4. Erfassung der Qualität der wahrgenommenen Atemnot

Zur qualitativen Beschreibung der Atemnot wurden die 14 Items der Schmerzempfindungsskala SES von Geissner (1996), welche die affektive Dimension widerspiegeln, für die Atemnot umformuliert und erhoben (siehe Anhang, 9.2). Außerdem wurde die Verbale Deskriptorskala zur Erfassung von Atemnot, bestehend aus 20 Items, eingesetzt. Die ursprünglich englische Version (Simon et al., 1989) wurde von der Arbeitsgruppe Respiratorische Psychophysiologie Hamburg übersetzt und in Studien mit gesunden und lungenerkrankten Personen validiert (Petersen et al., 2008; von Leupoldt et al., 2006c; von Leupoldt et al., 2007c).

4.4.5 Visuelle Analogskala (VAS)

Die Visuelle Analogskala (VAS) ist ein Messinstrument, mit welchem die Ausprägung bestimmter Merkmale auf einer horizontalen 10 cm langen Linie gemessen wird. Entsprechende charakteristische Wörter stehen gewöhnlich an den beiden Endpunkten und beschreiben die extremsten Ausprägungen. Sowohl die wahrgenommene Unangenehmheit als auch die wahrgenommene Intensität wurde nach jeder Bedingung erhoben, wobei die VAS zur Erfassung der wahrgenommenen Unangenehmheit durch die beiden Endpunkte „gar nicht unangenehm“ und „maximal vorstellbar“ und die VAS zur Erfassung der wahrgenommenen Intensität durch die beiden Endpunkte „gar nicht spürbar“ und „maximal vorstellbar“ beschrieben wurden. Die individuelle Angabe, wie z. B. die Ausprägung eines Schmerzreizes, wird durch einen senkrechten Strich an der entsprechenden Stelle gekennzeichnet. Den VAS-Wert in mm erhält man durch Messung vom linken Ende bis zum Punkt der Markierung des Probanden. Die VAS wird in der Forschung von Dyspnoe und Schmerz häufig eingesetzt (Banzett, Dempsey, O'Donnell & Wamboldt, 2000b; Handwerker & Kobal, 1993).

4.4.6 Self-Assessment-Manikin (SAM; Hodes, Cook & Lang, 1985)

Die emotionale Stimmung während der Betrachtung der negativen Bilderserie wurde mithilfe des Self-Assessment-Manikins (Hodes et al., 1985) auf den Skalen Valenz und Arousal eingeschätzt. Die sprachfreie Beurteilung erfolgt für beide Dimensionen über je 5 abgebildete Männchen. Die Valenz-Dimension reicht von „sehr unangenehm, unglücklich, traurig“ (= 1, SAM mit herunterhängenden Mundwinkeln) bis „sehr angenehm, glücklich, erfreut“ (= 9, SAM mit nach oben zeigenden Mundwinkeln). Die Arousal-Dimension spiegelt die Erregung wider und reicht von „sehr ruhig, entspannt“ (= 1, SAM mit geschlossenen Augen) bis „sehr aufgeregt, stimuliert, aufgewühlt“ (= 9, explodierender SAM, siehe Abbildung 9).

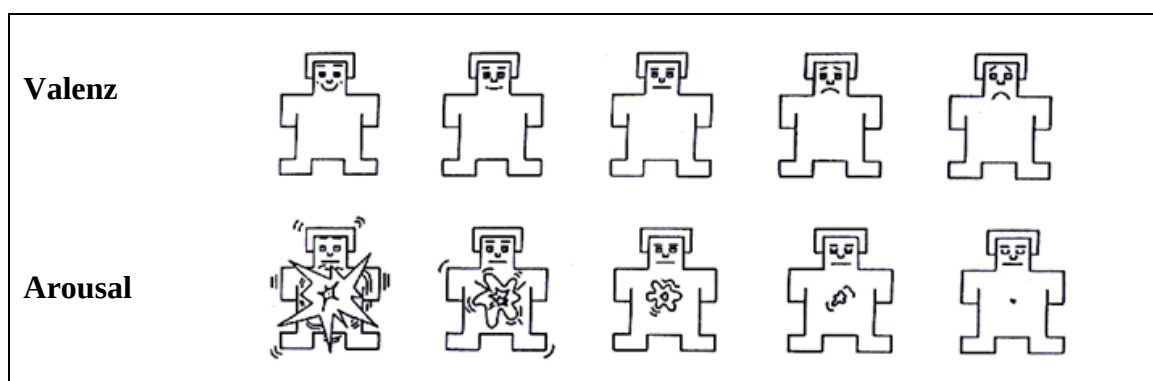


Abbildung 9: Self-Assessment-Manikin und die Skalen Valenz und Arousal

4.4.7 SCL-90-R (Derogatis, 1977)

In Studie 2 wurde zum Ausschluss psychischer Störungen die Symptom-Checkliste SCL-90-R (deutsche Version von Franke, 1995) eingesetzt. Die Symptom-Checkliste besteht aus 90 Items und erfasst auf 9 Skalen verschiedene Beschwerden, nämlich Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Drei globale Kennwerte GSI (= Global Severity Index), PST (= Positive Symptom Distress Index) und PSDI (= Positive Symptom Total) können berechnet werden.

4.4.8 SKID (Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz & Zaudig, 1997)

Zum Ausschluss psychischer Störungen wurde in Studie 2 zudem auch der Screeningfragebogen des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) von Wittchen et al. (1997) eingesetzt. Neben diesen Screeningfragen wurden zusätzlich explizit spezifische Phobien erfragt, um beispielsweise auch klaustrophobische Tendenzen zu erfassen, was wiederum zu einem Ausschluss aus der Studie geführt hätte.

4.5 Versuchsablauf

Nachdem die Studienteilnehmer begrüßt wurden und über den Ablauf und Inhalt der Studie informiert wurden, wurde zunächst der gesundheitliche Zustand abgeklärt. Wurden Ausschlusskriterien wie Schwangerschaft, Atemwegserkrankungen, Infekte, Diabetes oder andere Erkrankungen erfüllt, wurden die Probanden von der Teilnahme ausgeschlossen. Zunächst wurde die Lungenfunktion mittels Spirometrie geprüft. Nach der spirometrischen Messung wurden Fragebögen zur Erfassung psychischer Komponenten ausgefüllt, und ein Informationsblatt zum Ablauf der Studie sowie eine Einverständniserklärung wurden ausgehändigt und unterschrieben. Die Teilnehmer wurden insbesondere darauf hingewiesen, dass die Tests kurzzeitig als unangenehm empfunden werden können und jederzeit ein Abbruch des Versuchs ohne Angabe von Gründen möglich ist. Es wurde geprüft, ob alle Instruktionen verstanden wurden, eventuelle Fragen wurden geklärt. Die Elektroden für die Aufzeichnung des EKG wurden angebracht. Eine Powerpointpräsentation (Microsoft Powerpoint 2002; Monitor: Gericom, 19 Zoll) führte die Probanden mit detaillierten Instruktionen, Erklärungen und Beispielen zu jedem Test durch die gesamte Studie. In permutierter Reihenfolge wurden die standardisierten Verfahren der Siebatmung und des Cold-Pressor-Tests mit entsprechenden VAS-Ratings eingesetzt und die negative Bilderserie wurde präsentiert. Nach Siebatmung und Cold-Pressor-Test erfolgte eine Beurteilung der wahrgenommenen Atemnot und der wahrgenommenen Schmerzen auf den entsprechenden qualitativen Fragebögen (Verbale Deskriptorskala zur Erfassung von Atemnot, Schmerzempfindungsskala). Während des gesamten Versuchsablaufs atmeten die Probanden durch Mundstück und Pneumotachograph, und psychophysiologische Parameter (Atemfrequenz, Inspirationszeit, Atemzugvolumen) wurden erfasst. Die Gesamtdauer des Tests inklusive aller Instruktionen und aller Fragebögen betrug im Schnitt ca. 90 Minuten.

4.6 Datenaufzeichnung und -auswertung

Alle Biosignale wurden mit einem MP30 Biosignal A/D Converter und Amplifier (Biopac Systems Inc., Santa Barbara, CA) aufgezeichnet, die Software Biopac Student Lab Pro (Biopac Systems Inc., Santa Barbara, CA) wurde genutzt. Alle Daten wurden offline und in anonymisierter Form ausgewertet.

4.7 Statistische Auswertung

Alle Analysen wurden mit SPSS 13.0 bzw. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) mit einem .05-Signifikanzniveau berechnet.

Wenn nicht anders angegeben, sind die Ergebnisse mit Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. Inspirationszeiten (T_i), Atemfrequenz (f) und Ratings für Intensität (VAS-I-D) und Unangenehmheit (VAS-U-D) der Dyspnoe wurden in beiden Studien sowohl über die Baselinebedingungen als auch über die Bedingungen mit Atemsieben hinweg gemittelt. Die Herzrate (HR) und die VAS-Scores bezüglich des Schmerzes (VAS-I-S und VAS-U-S) wurden über die zweiminütige Baselinebedingung hinweg und über die Verweildauer im Eiswasser hinweg gemittelt. Die HR während der Bilderpräsentation wurde sowohl für die 20-sekündige Baselinebedingung als auch für die dreiminütige negative Bilderpräsentation gemittelt. Die Mittelwerte (Studie 1) wurden als abhängige Variablen in einer Varianzanalyse mit Messwiederholung analysiert (ANOVA). Zudem wurden Differenzwerte für die VAS-Ratings der Dyspnoe (Δ VAS-I-D und Δ VAS-U-D), für die Schmerzbedingungen (Δ VAS-I-S und Δ VAS-U-S) und für die Herzrate (Δ HR) während der negativen Bilderserie gebildet, die Differenzwertbildung ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Differenzwertbildung für die VAS-Ratings der Dyspnoe, für Schmerzbedingungen und für die Herzrate während der negativen Bilderserie

Differenzwert	Bildung des Wertes
Δ VAS-I-D	Intensität während stärkster Atemsiebbedingung – gemittelter Baselinewert
Δ VAS-U-D	Unangenehmheit während stärkster Atemsiebbedingung – gemittelter Baselinewert
Δ VAS-I-S	Intensität während letzter tolerierter 10-sekündiger Eiswasserepoche – gemittelter Baselinewert
Δ VAS-U-S	Unangenehmheit während letzter tolerierter 10-sekündiger Eiswasserepoche – gemittelter Baselinewert
Δ HR	gemittelte HR während Bilderserie – gemittelter Baselinewert

Gruppenmittelwerte für Schmerzschwelle und Schmerztoleranz während des Cold-Pressor-Tests wurden berechnet. Die Assoziationen zwischen Dyspnoe, Schmerz und negativem Affekt (Studie 1) wurden durch Bildung von Rangkorrelationen (Spearman's Rho) zwischen Δ VAS-I-D, Δ VAS-U-D, Δ VAS-I-S, Δ VAS-U-S, Δ HR, Valenz- und Arousal-Ratings berechnet.

In Studie 2 wurden neben den bereits genannten Kennwerten zusätzlich das Atemzugvolumen (V_T) und das Minutenvolumen ($\dot{V}_E$) für die Dyspnoebedingung erhoben und analog zum oben genannten Vorgehen bezüglich der anderen Atemparameter gemittelt. Da der Vergleich von Mittelwerten als konservatives Maß des Manipulationschecks zu sehen ist, wurden die Mittelwerte (innerhalb einer Gruppe) der Baseline und Siebatmung verglichen (Wilcoxon-Tests), um eine effektive Dyspnoe-Induktion bei Patienten und Kontrollen zu bestätigen. Für die Effektivitätsprüfung der Schmerzinduktion bzw. den Vergleich zwischen Baseline und Eiswasserbedingung wurden ebenfalls Wilcoxon-Tests berechnet. Zum Vergleich der beiden Gruppen, nämlich den Personen mit Läsionen der anterioren Insula und den gesunden Kontrollpersonen, wurde mit den gebildeten Differenzwerten (Δ VAS-I-D, Δ VAS-U-D, Δ VAS-I-S und Δ VAS-U-S) der Mann-Whitney-U-Test berechnet. Aufgrund der kleinen Stichprobe sind bei den Mittelwertsvergleichen beider Gruppen exakte Irrtumswahrscheinlichkeiten und Cohen's d angegeben, um so eine differenziertere Diskussion der Befunde vornehmen zu können.

4.8 Einbettung dieser Untersuchung in ein DFG-gefördertes Forschungsprojekt und Votum der Ethikkommission

Diese Untersuchung ist Bestandteil eines von der DFG-geförderten Forschungsprojektes (DFG LE 1843/6-1, Leitung: PD Dr. Andreas von Leupoldt) und ein positives Votum der Ethikkommission von der Ärztekammer Hamburg wurde am 01.11.2005 abgegeben (siehe Anhang, 9.3).

5 ERGEBNISSE

5.1 Studie 1

5.1.1 Stichprobenbeschreibung

Das Durchschnittsalter der 22 Teilnehmer/-innen betrug 26.2 Jahre (SD=5.9, Range=18-45 Jahre). 77.3% (n=17) der Probanden waren Student/-innen, 18.2% (n=4) waren beamtet/angestellt und 4.5% (n=1) selbstständig. Weitere Kennwerte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Kennwerte der Teilnehmer/-innen aus Studie 1

	N	Mittelwert, SD
Größe (m)	22	1.74±6.97
Gewicht (kg)	22	68.41±10.28
FVC-Ist-Wert (L)	22	4.62±1.51
FVC-Prozentwert vom Soll	22	101.41±27.98
FEV1-Ist-Wert (L)	21	3.75±1.22
FEV1-Prozentwert vom Soll	21	96.33±25.84
FEV1/FVC (%)	21	81.42±7.43

5.1.2 Induzierte Dyspnoe

Die VAS-Ratings zeigten einen signifikanten Anstieg von Intensität (5.8±1.9 cm) und Unangenehmheit der Dyspnoe (5.1±2.3 cm) während der Siebatmung im Vergleich zur Baselinebedingung (1.1±1.2 cm und 1.1±1.2 cm), $F(1,21)=127.81$, $p \leq .01$, $\eta^2=.86$ und $F(1,21)=77.39$, $p < .001$, $\eta^2=.79$ und sind in Abbildung 10 dargestellt.

Wie erwartet induzierte die Atmung über Siebe einen signifikanten Anstieg der Inspirationszeit (Ti) verglichen mit der Baselinebedingung (2.6±0.9 und 2.2±0.9), $F(1,21)=12.03$, $p \leq .01$, $\eta^2=.36$. Zudem zeigte sich eine signifikante Abnahme der Atemfrequenz (f) während der erschwerten Atmung im Vergleich zur Baseline (13±4.1 und 14.8±4.4 Atemzüge/Min.), $F(1,21)=34.27$, $p \leq .01$, $\eta^2=.62$.

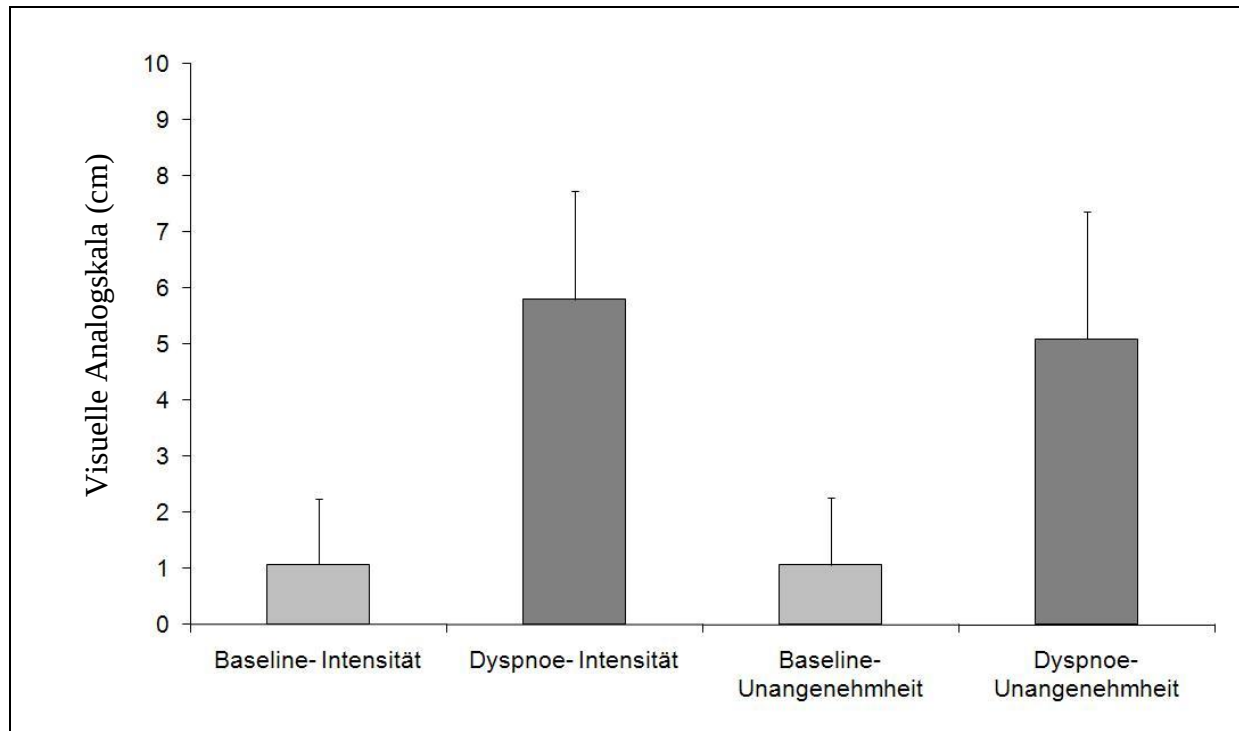


Abbildung 10: Wahrgenommene Intensität und Unangenehmheit während Baseline- und Dyspnoebedingungen (Mittelwerte + SD)

5.1.3 Induzierter Schmerz

Die VAS-Ratings bezüglich des Schmerzes zeigten einen signifikanten Anstieg von Intensität (8.2 ± 1.3 cm) und Unangenehmheit (8.1 ± 1.4 cm) während der Eiswasserbedingung verglichen mit der Baselinebedingung in warmem Wasser (1.4 ± 1.7 cm und 0.2 ± 0.3 cm), $F(1,21)=260.16$, $p \leq .001$, $\eta^2=.93$ und $F(1,21)=777.65$, $p \leq .01$, $\eta^2=.97$ (siehe Abbildung 11).

Wie erwartet war ein signifikanter Anstieg der Herzrate (HR) verglichen zur Baseline zu verzeichnen (87.2 ± 6.9 und 75.3 ± 7.7 Herzschläge/Min.), $F(1,21)=93.04$, $p \leq .01$, $\eta^2=.82$.

Leider gaben nur 11 Personen den Zeitpunkt der Schmerzschwelle und 5 Personen den Zeitpunkt der Schmerztoleranz durch Drücken auf den Knopf während der Eiswasserbedingung an. Aufgrund dieser hohen Anzahl fehlender Werte musste auf eine weitere Auswertung dieser Parameter verzichtet werden.

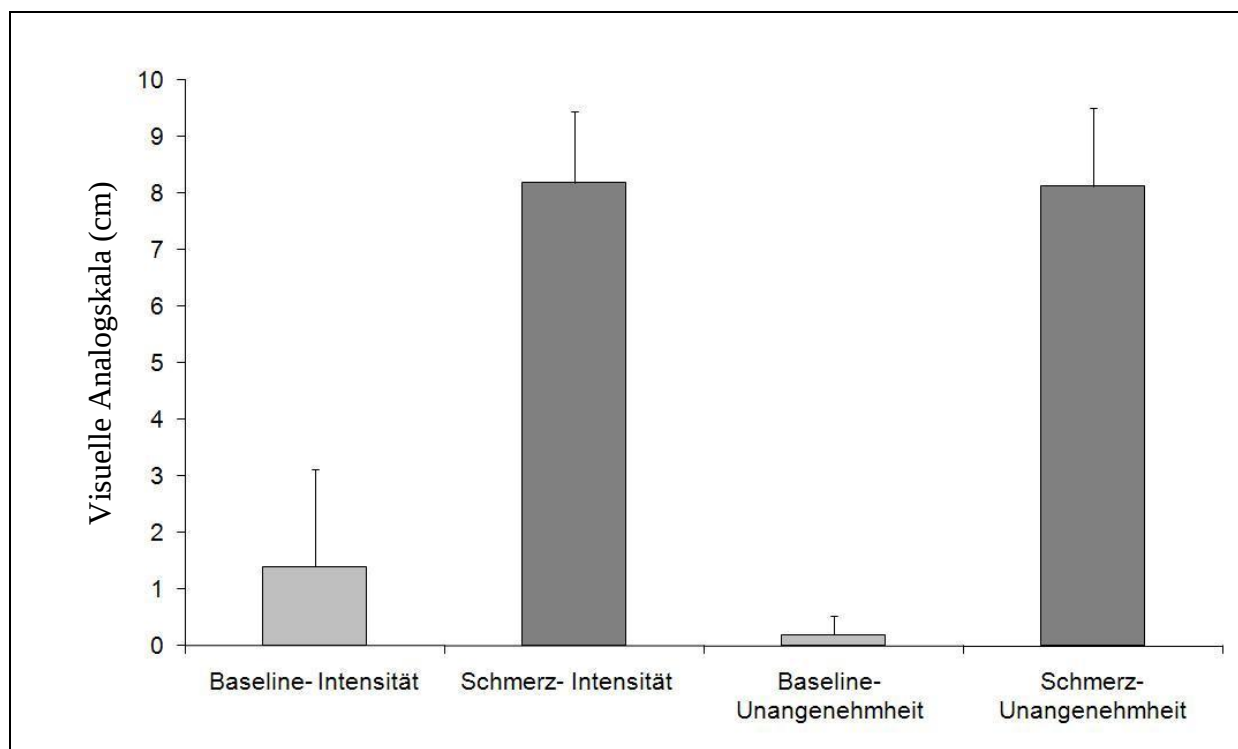


Abbildung 11: Wahrgenommene Intensität und Unangenehmheit während Baseline- und Kältebedingungen (Mittelwerte + SD)

5.1.4 Induzierter negativer Affekt

Die SAM-Ratings spiegelten das erwartete hohe Level von Unangenehmheit (2.9 ± 1.1) und Arousal (5.1 ± 1.7) während der Betrachtung der negativen Bilderserie wider. Außerdem kam es zu dem erwarteten Abfall der Herzrate während der Bilderpräsentation verglichen zur Baselineepoche (72.4 ± 7.4 und 76 ± 7.5), $F(1,21)=8.1$, $p \leq .01$, $\eta^2=.28$.

5.1.5 Assoziationen zwischen Dyspnoe, Schmerz und negativem Affekt

Die wahrgenommene Unangenehmheit der Dyspnoe korrelierte signifikant positiv mit der wahrgenommenen Unangenehmheit beim Schmerz ($r=0.47$, $p \leq .05$), wohingegen die wahrgenommene Intensität von Dyspnoe und Schmerz keinen Zusammenhang zeigte. Die Unangenehmheit beim Schmerz zeigte eine signifikante negative Assoziation mit der Valenz ($r=-.39$, $p \leq .05$) und ΔHR während der Bilderserie ($r=-.38$, $p \leq .05$), während die Unangenehmheit der Dyspnoe nicht signifikant mit den Valenz-Ratings korrelierte ($r=-.15$, n.s.). Nur die wahrgenommene Intensität bei Schmerz war negativ mit der emotionalen Valenz bei der Bilderserie assoziiert ($r=-.5$, $p \leq .05$). Es gab keine erwähnenswerten Korrelationen zwischen Intensität der Dyspnoe und Unangenehmheit, Arousal oder ΔHR während der Betrachtung der negativen Bilder (Tabelle 4).

Tabelle 4: Spearman's-Rho-Korrelationen zwischen Dyspnoe, Schmerz und Emotionen

	Δ VAS- U-D	Δ VAS- I-D	Δ VAS- U-S	Δ VAS- I-S	SAM- Valenz	SAM- Arousal	Δ SAM- HR
Δ VAS-U-D	1	.83**	.47*	.14	-.15	-.40	-.13
Δ VAS-I-D		1	.18	.13	-.01	-.40	.0
Δ VAS-U-S			1	.44*	-.39* [#]	-.06	-.38* [#]
Δ VAS-I-S				1	-.5*	.22	.02
SAM- Valenz					1	-.33	.12
SAM- Arousal						1	.15
Δ SAM-HR							1

Anmerkungen: **Die Werte sind auf dem 1%-Niveau signifikant. *Die Werte sind auf dem 5%-Niveau signifikant. [#]Die Testung erfolgte einseitig. HR = Herzrate, VAS-U/I-D/S = Unangenehmheits-/Intensitätsratings auf der VAS-Skala für Dyspnoe bzw. Schmerz. Es handelt sich um Differenzwerte zwischen Werten bei stärkstem Atemsieb/letzter tolerierbarer Eiswasserepoche/negativer Bilderserie und Werten der gemittelten Baselinebedingungen.

5.1.6 Psychologische Tests

Das *State-Trait-Anxiety-Inventar* wurde eingesetzt, um mögliche angstbedingte Artefakte auszuschließen. Auf den Skalen „State“ (Range 21-50.5) und „Trait“ (Range 26-51) wurden gemittelte Summenwerte von 36.63 ± 8.05 und 37.7 ± 7.68 Punkten berechnet. Die Trait-Rohwerte können weiterhin in T-Werte (52.85 ± 7.24), Stanines (5.6 ± 1.5) und Prozentränge (63 ± 26.02) umgerechnet werden und spiegeln durchschnittliche Werte gesunder Personen wider (Laux et al., 1981).

Das *Beck'sche Depressions-Inventar* gibt die Schwere der depressiven Symptomatik wieder, wobei mit einem gemittelten Gesamtscore von 5.05 und einer recht geringen Streuung von 4.1 Punkten von einer unauffälligen depressiven Symptomatik gemittelt über die gesamte Stichprobe gesprochen werden kann.

Die *Schmerzempfindungsskala* enthält 24 Items zur Beschreibung affektiver und sensorischer Schmerzempfindungen. Ein Mittelwert der affektiven Skala von 25.25 ± 8.14 Punkten (gemittelter T-Wert: 43.25 ± 7.56 ; gemittelter Prozentrang: 31.8 ± 23.37) wurde berechnet. Für die sensorischen Schmerzempfindungen wurde ein Mittelwert von 16.4 ± 3.77 Punkten (gemittelter T-Wert: 46.85 ± 5.75 ; gemittelter Prozentrang: 45.81 ± 20.98) errechnet. Die

Probanden beschrieben die empfundenen Schmerzreize am ehesten mit folgenden Items: auf der affektiven Skala bekamen lediglich „heftige Schmerzen“ (2.75 ± 0.91), „schwere Schmerzen“ (2.05 ± 0.76) und „unerträgliche Schmerzen“ (2.15 ± 1.09) Werte über 2 (= trifft ein wenig zu). Die höchsten Werte auf der sensorischen Skala bekamen die Items „schneidend“ (2.4 ± 1.19) und „stechend“ (2.2 ± 1.06).

Die 14 Items bezüglich der *affektiven Atemempfindungen* wurden mit 21.2 ± 5.48 Punkten als leicht zutreffend bewertet (Range von 14-56 Punkten), wobei die Items „erschöpfend“ (2.4 ± 0.94) und „schwer“ (2.6 ± 0.94) am höchsten bewertet wurden und demnach die Atemnotempfindung in dieser Studie am ehesten beschreiben.

Die 10-stufige *Verbale Deskriptorskala zur Erfassung der Atemnot* kann nach Petersen et al. (2008) durch die vier Cluster „coordination“ (1), „work“ (2), „suffocation“ (3) und „struggling“ (4) beschrieben werden, welche zu zwei übergeordneten Clustern „effort“/Anstrengung (Cluster 1, 2) und „air hunger“/Lufthunger (Cluster 3, 4) zusammengefasst werden können. Die Items aus den Clustern 1, 3 und 4 wurden sehr gering bewertet und können die empfundene Atemnot in dieser Studie nicht näher beschreiben. Die in Cluster 2 enthaltenen Items „Atmung erfordert Anstrengung“ (Summe: 82 Punkte) und „das Atmen erfordert mehr Arbeit“ (Summe: 94 Punkte) wurden als eher „mittelmäßig stark ausgeprägt“ beurteilt und scheinen demnach die Atemnot am ehesten zu charakterisieren. Weiterhin erhalten die Items „ich atme schwer“ (Summe: 72 Punkte) und „mein Atem erfordert mehr Konzentration“ (Summe: 79 Punkte) ebenfalls deutlich höhere Summenwerte als die übrigen Items (< 54 Punkte) und können somit auch zur besseren verbalen Beschreibung der Atemempfindung herangezogen werden.

5.1.7 Hypothesen zu Studie 1

1a Die wahrgenommene Unangenehmheit der Dyspnoe korreliert positiv mit der wahrgenommenen Unangenehmheit des Schmerzes.

Es zeigte sich, dass bei den Teilnehmer/-innen aus Studie 1 die wahrgenommene Unangenehmheit der Dyspnoe mit der wahrgenommenen Unangenehmheit bei Schmerz signifikant positiv assoziiert war ($r=.47$, $p \leq .05$, siehe Tabelle 4).

1b Die wahrgenommene Intensität der Dyspnoe und die wahrgenommene Intensität des Schmerze sind voneinander unabhängig.

Bei den Probanden aus Studie 1 konnte kein Zusammenhang zwischen den wahrgenommenen Intensitäten beider Sensationen nachgewiesen werden ($r=.13$, $p>.05$, siehe Tabelle 4).

1c Die wahrgenommene Unangenehmheit von Dyspnoe und die wahrgenommene Unangenehmheit von Schmerz ist mit negativem emotionalen Erleben bei Emotionsinduktion positiv korreliert.

Die wahrgenommene Unangenehmheit von Dyspnoe war nicht signifikant mit dem emotionalen Erleben während der Betrachtung der negativen Bilderserie assoziiert ($p>.05$). Die wahrgenommene Unangenehmheit des Schmerzes war sowohl mit den Valenz-Ratings ($r=-.39$, $p\leq.05$) als auch ΔHR ($r=-.38$, $p\leq.05$) signifikant korreliert (siehe Tabelle 4).

5.2 Studie 2

5.2.1 Stichprobenbeschreibung

Die Frauen mit Läsionen der anterioren Insula (siehe Abbildung 12) waren durchschnittlich 66.25 Jahre alt (SD = 22.31, Range = 41-86 Jahre), 2 davon waren berentet, eine selbstständig und eine ohne Arbeit. Bei 2 Frauen musste aufgrund zu geringer spirometrischer Leistungen der Zeitpunkt der Untersuchung verschoben werden, so dass im Schnitt zwischen dem Zeitpunkt des Schlaganfalls und der Untersuchung 7 Monate (17 Tage bis 14 Monate) lagen. Ein durchschnittlicher FEV1-Prozentwert vom Soll von 81.75 ± 16.6 wurde erreicht. Von den vier gesunden Kontrollpersonen (Mittelwert = 65 Jahre, SD = 21.35, Range = 41-83 Jahre) waren 2 berentet und 2 beamtet/angestellt. Der durchschnittliche FEV1-Prozentwert vom Soll betrug 101 ± 12.49 . Keine der Teilnehmerinnen wurde jemals psychiatrisch oder psychologisch behandelt und es wurden keine wahrnehmungsbeeinträchtigenden Medikamente eingenommen. In Tabelle 5 sind weitere Kennwerte und die Läsionslokalisationen der Teilnehmerinnen aufgeführt.

Tabelle 5: Kennwerte und Läsionslokalisationen der Teilnehmerinnen aus Studie 2

	Alter (in Jahren)	Größe (m)	Gewicht (kg)	Läsionslokalisationen
Patientin 1	54	1.60	53	teilweise posteriore Insula, mittlere und anteriore Insula rechts, reicht bis nach praecentral
Patientin 2	84	1.70	64	anteriore Insula rechts, mittlere Insula rechts, Gyrus praecentralis rechts, temporopolar rechts
Patientin 3	86	1.69	70	anteriore Insula rechts, bis nach prämotorisch aufsteigend
Patientin 4	41	1.60	63	anteriore Insula rechts, Temporallappen rechts, parietales Marklager rechts, Gyrus praecentralis rechts
Kontrollperson 1	53	1.62	65	-
Kontrollperson 2	83	1.63	65	-
Kontrollperson 3	83	1.65	76	-
Kontrollperson 4	41	1.75	63	-

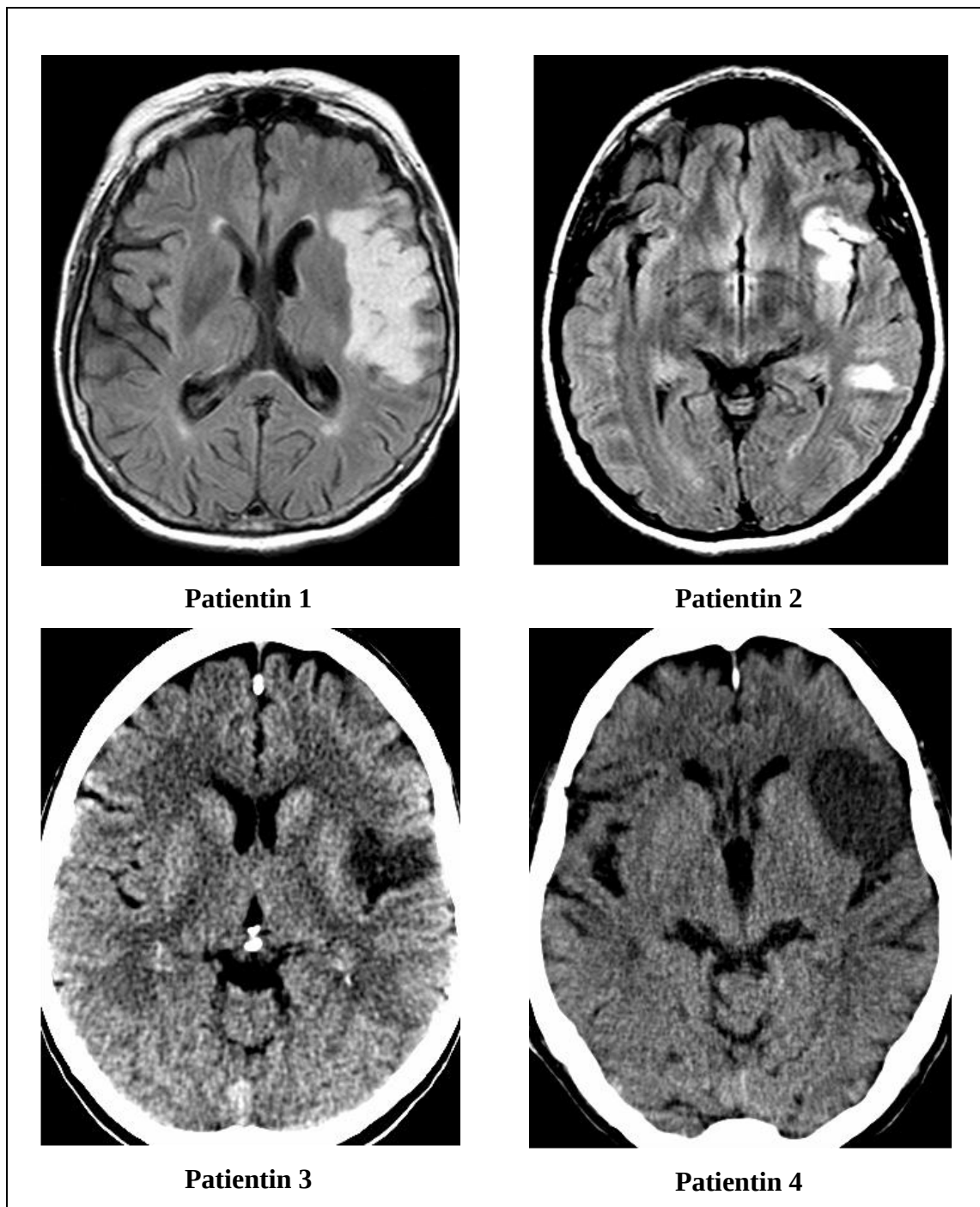


Abbildung 12: MRT- bzw. CCT-Befunde der vier Läsionspatientinnen

5.2.2 Induzierte Dyspnoe

Wie erwartet wurde sowohl bei den Personen mit Läsionen als auch bei der Kontrollgruppe durch die Siebatmung ein signifikanter Anstieg der Mittelwerte von VAS-U und VAS-I (über alle Siebbedingungen hinweg) verglichen mit der Baseline induziert (siehe Tabelle 6). Dies wurde, verglichen mit der Baseline, von einer Abnahme der Atemfrequenz (f), des Atemzugvolumens (V_T) und Minutenvolumens ($\dot{V}_E$) begleitet, sowohl bei Patienten als bei den Kontrollpersonen (siehe Tabelle 6). Hierbei erreichten aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht alle Vergleiche statistische Signifikanz. Wie in Abbildung 13 zu sehen ist, zeigten die Patientinnen signifikant geringere Werte bezüglich Δ VAS-U-D im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=.042$). Dies wurde von geringeren Werten für Δ VAS-I-D bei den Patientinnen begleitet, allerdings wurde keine statistische Signifikanz erreicht ($p=.149$; siehe Tabelle 7). Im Gegensatz zu den anderen drei Läsionspatientinnen gab Patientin 1 die vergleichsweise geringsten Werte bezüglich der wahrgenommenen Unangenehmheit und Intensität an.

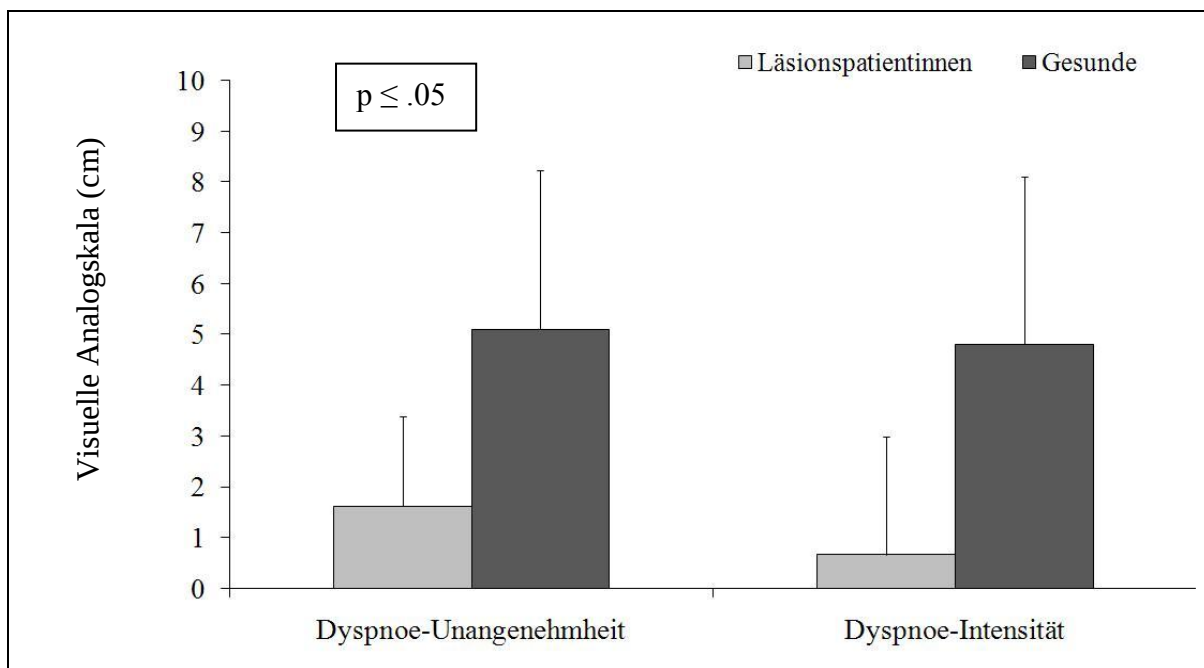


Abbildung 13: Vergleich der Unangenehmheits- und Intensitätsratings der Patientinnen und Gesunden bezüglich der Dyspnoe. Die Unangenehmheits- und Intensitätswerte sind Differenzwerte (Ratings der maximalen Siebbedingung minus Ratings der gemittelten Baseline). Die Fehlerbalken geben die Streuung an.

5.2.3 Induzierter Schmerz

Auch hier zeigte sich der erwartete signifikante Anstieg der Mittelwerte von VAS-U-S und VAS-I-S verglichen mit der Baseline sowohl bei den Patientinnen als auch bei den Kontrollpersonen. Parallel stieg bei beiden Gruppen auch die HR während der Kälteinduktion an (siehe Tabelle 6). In Abbildung 14 wird gezeigt, dass die Patientinnen tendenziell geringere Werte bei Δ VAS-U-S und Δ VAS-I-S verglichen mit der Kontrollgruppe aufwiesen, dies erreichte aber keine statistische Signifikanz ($p=.234$ und $p=.083$). Patientin 3 gab die geringsten Werte bezüglich der wahrgenommenen Unangenehmheit und Intensität an. Personen mit Läsionen zeigten einen nicht signifikanten Trend zu einer höheren sensorischen Schmerzschwelle ($p=.077$; siehe Tabelle 7), wobei bei den Patientinnen 1, 2 und 4 deutlich höhere Schmerzschwellen verzeichnet werden konnten. Außerdem zeigten die Läsionspatientinnen eine signifikant höhere affektive Schmerztoleranz als die Kontrollpersonen ($p=.017$), wobei die Werte der Patientinnen 1 und 3 deutlich über denen der Patientinnen 2 und 4 und über denen der Kontrollgruppe lagen.

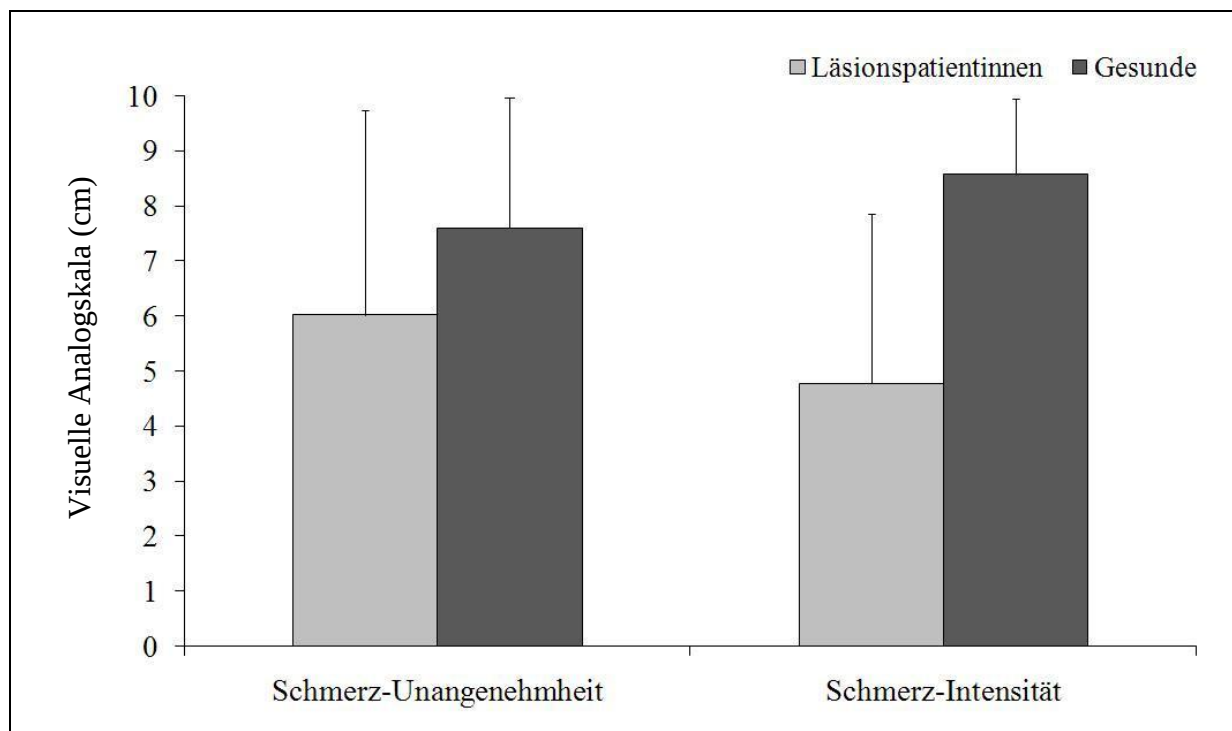


Abbildung 14: Vergleich der Unangenehmheits- und Intensitätsratings der Patientinnen und Gesunden bezüglich der Schmerzwahrnehmung. Die Unangenehmheits- und Intensitätswerte sind Differenzwerte (Ratings der letzten tolerierbaren Eiswasserbedingung minus Ratings der gemittelten Baseline). Die Fehlerbalken geben die Streuung an.

Tabelle 6: Physiologische Maße und wahrgenommene Atemnot und Schmerz während der Siebatmung und des Cold-Pressor-Tests im Vergleich zur Baseline*

	Baseline-Dyspnoe		Dyspnoe		Baseline-Schmerz		Schmerz	
	L	K	L	K	L	K	L	K
V_T, L	0.7±0.1	0.7±0.3	0.6±0.0	0.6±0.4	-	-	-	-
f, AZ/Min	17.5±5	14.4±1.5	16.9±5.2	11.9±1.9 [#]	-	-	-	-
$\dot{V}_E$, L/Min	11.9±5.1	9.2±4.1	10.1±3.1 [#]	7.1±3.3 [#]	-	-	-	-
HR, b/Min	-	-	-	-	72.1±2.1	60.3±8.4	85.8±6.1 [#]	67.5±3 [#]
VAS-I	3.9±2	1.2±1.9	4.5±3	4.2±1.5 [#]	3.5±3.4	0.2±0.2	7.1±3 [#]	8.8±1.3 [#]
VAS-U	3.5±2.5	1.1±1.7	4.5±2.3 [#]	3.9±1.2 [#]	0.9±1.4	0.2±0.4	7±1.9 [#]	7.8±2.7 [#]

Erläuterungen: *Die Ergebnisse sind Mittelwerte der Gruppen ± SD, gemittelt über Dyspnoebedingungen, Eiswasserepochen und die entsprechenden Baselines. [#]Die Werte geben an, dass innerhalb einer Gruppe zwischen Dyspnoebedingung und Baseline/ Kältebedingung und Baseline ein signifikanter Unterschied vorliegt ($p \leq .05$, einseitige Testung). L = Läsionspatientinnen, K = Kontrollpersonen, V_T = Atemzugvolumen, f = Atemfrequenz, $\dot{V}_E$ = Minutenventilation, HR = Herzrate, b/Min = beats pro Minute, VAS-I = Intensitätsratings auf der VAS-Skala, VAS-U = Unangenehmheitsratings auf der VAS-Skala

5.2.4 Induzierter negativer Affekt

Sowohl eine Frau mit Läsion der anterioren Insula als auch die parallelisierte gesunde Frau der Kontrollgruppe waren nicht bereit, die Bilderserie zu betrachten. Die SAM-Ratings spiegelten das erwartete Level von Valenz/Unangenehmheit und Arousal/Erregung während der negativen Bilderserie wider (siehe Tabelle 7). Valenz und Arousal unterschieden sich zwischen den drei Läsionspatientinnen und den drei gesunden Frauen nicht ($p = .825$ und $p = .246$). Die Herzrate änderte sich nicht wesentlich während der Bilderserie im Vergleich zur Baseline (drei Läsionspatientinnen 68.33 ± 4.18 vs. 70 ± 3.46 b/min, drei gesunde Frauen 60.83 ± 8.61 vs. 60 ± 7.94 b/min).

Tabelle 7: Mittelwerte, SD und Vergleich der Unangenehmheits- und Intensitätsratings, Valenz und Arousal sowie Schmerzschwelle und Schmerztoleranz beider Gruppen (Mann-Whitney-U-Tests)

	N		Mittelwert, SD		Asymptotische Signifikanz (p)	Cohen's d
	Läsion	Kontrolle	Läsion	Kontrolle		
ΔVAS-U-D	4	4	1.63±1.76	5.1±3.13	.042*[#]	-1.367
ΔVAS-I-D	4	4	.66±2.33	4.81±3.29	.149	-1.456
ΔVAS-U-S	4	4	6.03±3.72	7.6±2.54	.234 [#]	-.493
ΔVAS-I-S	4	4	4.78±3.08	8.58±1.37	.083	-1.594
SAM-Valenz	3	3	3.33±2.08	4.33±2.31	.825	-.455
SAM-Arousal	3	3	3.33±0.58	5.33±2.08	.246	-1.31
Schmerzschwelle in s	4	3	59.4 ± 50.6	6.3±2.9	.077	1.482
Schmerztoleranz in s	4	3	20.6 ± 17.9	2.9±2.0	.017*[#]	1.39

Erläuterungen: *Die Werte sind auf dem 5%-Niveau signifikant. Die mit [#] markierten Werte wurden aufgrund der A-priori-Hypothese durch einseitige Testung erzielt, die übrigen Testungen sind zweiseitig. ΔVAS-U/I-D/S = Differenzwerte zwischen maximaler Siebbedingung bzw. letzter tolerierter Eiswasserbedingung und gemittelter Baseline.

5.2.5 Psychologische Tests

Tabelle 8: Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanz des Mann-Whitney-U-Tests von Läsionspatienten und gesunden Kontrollpersonen

Instrument	N	Mittelwert, SD, Läsion	Mittelwert, SD, Kontrolle	Exakte Sig- nifikanz (p)	Cohen's d
State-Trait-Anxiety-Inventory					
Skala 1: State	4	45.5±15.55	33±5.35	.200	1.075
Skala 2: Trait	4	39.5±8.96	34.5±7.05	.686	.620
Beck-Depressions-Inventar					
Gesamtscore	4	10.5±5.74	7±6.22	.686	.585
SCL-90-R gemittelte T-Werte					
Somatisierung	4	54.5±12.26	44.25±2.5	.343	1.159
Zwanghaftigkeit	4	52.5±11.33	48.75±8.58	.486	.373
Unsicherheit	4	46.75±14.57	50.75±6.9	.686	-.351
Depressivität	4	48±16.55	43.5±8.54	.686	.342
Ängstlichkeit	4	54.5±8.19	39.5±4.04	.029*	2.323
Aggressivität	4	46±11.55	41±5.77	.686	.548
Phobische Angst	4	55±8.87	46±8	.200	1.066
Paranoides Denken	4	44.25±8.1	49±6	.343	-.666
Psychotizismus	4	47.25±16.5	48.75±12.12	.886	-.104
GSI	4	52±13.22	44±8.76	.486	.713
PST	4	50.5±14.1	43.5±7.85	.486	.613
PSDI	4	55.25±9.67	49±5.57	.200	.792
Schmerzempfindungsskala					
Skala 1: SES-affektiv (14 Items)	4	18.75±8.22	24.75±20.84	1.0	-.379
Skala 2: SES-sensorisch (10 Items)	4	20.25±5.85	12.5±2.52	.057	1.721
Atemempfindung					
Gesamtscore (affektiv)	4	15.04±2.07	14.75±.96	.886	.18

Erläuterungen: *Die Werte sind auf dem 5%-Niveau signifikant.

Auf den Skalen „State“ und „Trait“ des *State-Trait-Anxiety-Inventars* erreichten die Personen mit Läsionen etwas höhere Mittelwerte als die gesunden Frauen, es wurden aber keine signifikanten Unterschiede erreicht (Trait T-Wert: 52.75±8.02 vs. 47.75±7.63, Stanine: 5.75±1.71 vs. 4.5±1.73, Prozentrang: 59.5±25.85 vs. 44.75±25.43). Die Werte beider Gruppen liegen im Normbereich.

Die Schwere der depressiven Symptomatik wurde mit dem *Beck'schen Depressions-Inventar* erfasst (siehe Tabelle 8). 3 Läsionspatientinnen und 3 Gesunde waren mit Werten unter 11 Punkten als unauffällig zu betrachten. Patientin 4 mit 19 Punkten kann aufgrund der üblichen Trennwerte (Hautzinger et al., 1994) als gerade klinisch relevant depressiv, Kontrollperson 2 mit 14 Punkten als eher mäßig depressiv beurteilt werden. Beide Personen haben im Vergleich zu den anderen Teilnehmerinnen keine herabgesetzten Schmerzschwellen, auch die gemittelten VAS-U- und VAS-I-Ratings ragen im Vergleich nicht heraus.

Die *SCL-90-R* diente der Abklärung psychischer Störungen, die Mittelwerte der Skalen und der Globalen Kennwerte sind in Tabelle 8 dargestellt. Der Vergleich der T-Werte der Läsionspatienten und der Gesunden ergab einen signifikanten Unterschied auf der Skala „Ängstlichkeit“ mit höheren Werten für die Läsionspatientinnen im Vergleich zu den Kontrollpersonen ($p=.029$), wobei jede Läsionspatientin über den Werten der Kontrollpersonen lag. In den weiteren Skalen der SCL gab es zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, allerdings lag Patientin 3 auf fast allen Skalen der SCL im unteren Bereich, wohingegen Patientin 4 sowohl auf den Skalen Depressivität und Psychotizismus als auch bei den Globalen Kennwerten GSI und PST die höchsten Werte erzielte.

Läsionspatientinnen erreichten einen tendenziell geringeren Mittelwert auf der affektiven Skala der *Schmerzempfindungsskala* als die gesunden Frauen. Auf der Skala zur Beschreibung der sensorischen Schmerzempfindung erreichten die Läsionspatientinnen einen tendenziell höheren Mittelwert im Vergleich zu den gesunden Frauen. Die Mittelwertsunterschiede erreichten allerdings keine statistische Signifikanz ($p>.05$).

Auch die 14 Items bezüglich der *affektiven Atemnotempfindungen* wurden von beiden Gruppen als wenig zutreffend bewertet (Range: 14-56 Punkte), so dass keine detaillierte Beschreibung der Atemnotempfindungen anhand dieses Maßes erfolgen konnte.

Die 10-stufige *Verbale Deskriptorskala* wurde zur qualitativen Erfassung der Atemnot eingesetzt. Die Items „ich atme schwer“ und „ich kann nicht tief Luft holen“ (jeweils 12 Punkte) bekamen die höchsten Bewertungen bei den Läsionspatientinnen. Die gesunden Damen werteten die Beschreibungen „ich kann nicht tief Luft holen“ und „mein Atem geht nicht den ganzen Weg in die Lunge“ (jeweils 13 Punkte) für die Atemnot am treffendsten.

5.2.6 Hypothesen zu Studie 2

2a *Es gibt Unterschiede bezüglich der Wahrnehmung von Atemnot zwischen gesunden Personen und Personen mit Läsionen der Insula: Eine Läsion der anterioren Insula führt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu einer verminderten Wahrnehmung von Unangenehmheit der Dyspnoe.*

Die Läsionspatientinnen gaben eine signifikant geringer wahrgenommene Unangenehmheit der Dyspnoe als die Kontrollgruppe an ($p \leq .05$, siehe 5.2.2).

2b *Es gibt Unterschiede bezüglich der Wahrnehmung von Schmerz zwischen gesunden Personen und Personen mit Läsionen der Insula: Eine Läsion der anterioren Insula führt im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zu einer verminderten Wahrnehmung der Unangenehmheit von Schmerz.*

Die wahrgenommene Unangenehmheit während des Cold-Pressor-Tests wurde von den Läsionspatientinnen verglichen mit den Gesunden tendenziell geringer eingestuft, wobei keine statistische Signifikanz erreicht wurde (siehe 5.2.3).

2c *Es gibt keine Unterschiede in der wahrgenommenen Intensität zwischen Personen mit Läsionen der Insula und gesunden Frauen.*

Sowohl die Intensitätsratings bezüglich der Dyspnoe (Δ VAS-I-D) als auch die Intensitätsratings bei Schmerz (Δ VAS-I-S) waren bei Läsionspatientinnen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen reduziert, allerdings erreichte dies keine statistische Signifikanz (siehe 5.2.2 und 5.2.3).

2d *Es gibt Unterschiede zwischen Personen mit Läsionen und Gesunden bezüglich der Schmerztoleranz: Personen mit Läsionen der anterioren Insula zeigen verglichen mit Gesunden eine erhöhte Schmerztoleranz.*

Personen mit Läsionen zeigten im Vergleich zu den gesunden Frauen der Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte affektive Schmerztoleranz ($p \leq .05$, siehe 5.2.3).

2e *Es gibt Unterschiede zwischen Personen mit Läsionen und Gesunden bezüglich ihrer emotionalen Reaktivität: Personen mit Läsionen der anterioren Insula schätzen Arousal geringer und Valenz negativer ein und zeigen geringere Änderungen der Herzrate bei Induktion negativer Emotionen.*

Die Valenz- und Arousalratings wurden von den Personen mit Läsionen der anterioren Insula verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen geringer eingeschätzt, eine statistische Signifikanz wurde allerdings nicht erreicht. Sowohl bei den Läsionspatientinnen als auch bei den gesunden Frauen gab es keine wesentlichen Änderungen der Herzrate während der Bilderserie im Vergleich zur Baseline (siehe 5.2.4). Es gibt keine eindeutigen Unterschiede zwischen Personen mit Läsionen und gesunden Kontrollpersonen bezüglich ihrer emotionalen Reaktivität.

6 DISKUSSION UND KRITIK

Ziel der Studie 1 war es, Zusammenhänge zwischen wahrgenommener Dyspnoe, wahrgenommenem Schmerz und induzierter negativer Emotionalität zu untersuchen. Schmerz und Atemnot sollten mit entsprechenden Fragebögen qualitativ näher beschrieben werden. Hierfür wurden 22 gesunde Personen zunächst interviewt und psychologische Tests wurden eingesetzt, um psychische Störungen, vor allem im Sinne angstbedingter Artefakte, auszuschließen.

Die Dyspnoe wurde erfolgreich durch Atmung durch Siebe induziert, wobei es zum erwarteten Abfall der Atemfrequenz und zu einem Anstieg der Inspirationszeit und der VAS-Ratings für Unangenehmheit und Intensität kam. Dies ist vergleichbar mit Ergebnissen aus Studien, die Atemsiebe zur Dyspnoeinduktion einsetzten (Peiffer et al., 2001; Peiffer et al., 2008; von Leupoldt et al., 2008; Killian, Bucens & Campbell, 1982; Fink et al., 1996). Schmerz wurde erfolgreich durch den Cold-Pressor-Test induziert, Herzrate und VAS-Ratings für Unangenehmheit und Intensität stiegen wie erwartet im Vergleich zur Baseline an. Auch dies entspricht Befunden aus Studien, die den Cold-Pressor-Test zur Schmerzinduktion einsetzten (Lovallo, 1975; Morin & Bushnell, 1998). Ein negativer emotionaler Zustand wurde durch die Betrachtung einer negativen Bilderserie hervorgerufen, welche zu den erwartet hohen Arousal- und geringen Valenzratings führte und eine Abnahme der Herzrate mit sich zog. Auch dies entspricht den Befunden aus zahlreichen Studien zur Induktion negativer Emotion durch eine standardisierte IAPS-Bilderserie (z. B. von Leupoldt & Dahme, 2005c).

Es zeigte sich, dass eine höhere Unangenehmheit der wahrgenommenen Dyspnoe mit einer höheren Unangenehmheit des wahrgenommenen Schmerzes einherging (Hypothese 1a konnte bestätigt werden), während es keine Assoziationen bezüglich der sensorischen Intensität gab (Hypothese 1b bestätigt). Die Erkenntnis, dass die Gemeinsamkeiten der wahrgenommenen Sensationen besonders die affektive Dimension betreffen, erweitert die bisherigen Befunde bezüglich der Gemeinsamkeiten zwischen den beiden unangenehmen Sensationen (vgl. Banzett & Moosavi, 2001; Gracely et al., 2007; von Leupoldt & Dahme, 2005a).

Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse könnte in der gemeinsamen kortikalen Verarbeitung mit einer prominenten Aktivierung limbischer Strukturen, vor allem der Insula, während der Wahrnehmung beider Sensationen liegen (vgl. Apkarian et al., 2005; von Leupoldt & Dahme, 2005a). Bei der Wahrnehmung von Schmerzen konnte bereits gezeigt werden, dass eine Aktivität dieser limbischen Strukturen eher die Verarbeitung von affektiven

als von sensorischen Aspekten dieser Sensation widerspiegelt (Apkarian et al., 2005; Price, 2000), wobei ähnliche Annahmen für die kortikale Verarbeitung von Dyspnoe bisher noch kaum untersucht wurden (von Leupoldt & Dahme, 2005a; Davenport & Reep, 1995; von Leupoldt et al., 2008). Studien mit bildgebenden Verfahren konnten zudem bestätigen, dass bei der Verarbeitung negativer affektiver Stimuli besonders Insula und ACC involviert sind (z.B. Critchley, 2004; Phan, Wager, Taylor & Liberzon, 2002). Daher stützen die vorgelegten Befunde zum Zusammenhang zwischen wahrgenommener Atemnot und wahrgenommenem Schmerz in der affektiven Dimension die These einer gemeinsamen Verarbeitung in emotionsrelevanten Hirnarealen.

Die Ergebnisse aus Studie 1 entsprechen weiterhin Theorien zur Entwicklung von Emotionen, bei welchen die Wahrnehmung physiologischer Sensationen betont wird (z. B. Damasio, 1994; James, 1894; Russel, 2003; Wiens, 2005). So spiegelt die berichtete emotionale Erfahrung letztlich den Grad der interozeptiven Sensitivität wider (Critchley et al., 2004). Hierzu konnte demonstriert werden, dass die Wahrnehmung kardiovaskulärer Aktivität, wie die Herzschlagwahrnehmung, mit dem affektiven Status und Aktivierungen von Insula und ACC positiv korreliert war (Craig, 2002; Critchley et al., 2004; Gray et al., 2007; Pollatos et al., 2005). Die Ergebnisse aus Studie 1 ergänzen diese Befunde, indem Assoziationen zwischen affektiver Unangenehmheit in der Wahrnehmung von Schmerz und negativem Valenzempfinden sowie stärkerer Herzraten-Reaktivität während eines emotional negativen Zustandes nachgewiesen werden konnten. Die Hypothese 1c konnte somit für den Zusammenhang zwischen Unangenehmheit von Schmerz mit negativem emotionalen Erleben bestätigt werden, wohingegen kein Zusammenhang zwischen Unangenehmheit von Dyspnoe und emotionalem Erleben nachgewiesen werden konnte. Auch dies spricht für eine gemeinsame Verarbeitung von physiologischen Sensationen wie Dyspnoe und Schmerz und emotionalem Empfinden in denselben Hirnregionen. Die Ergebnisse bestätigen somit das Interozeptionsmodell (Craig, 2003; Critchley et al., 2004), in welchem vor allem Schmerz, aber auch Temperatur, Hunger und Durst im Mittelpunkt stehen und vor allem der rechten anterioren Insula eine zentrale Rolle zukommt.

Weitere bildgebende Studien sind erforderlich, um zu prüfen, ob die wahrgenommene Unangenehmheit von Dyspnoe und Schmerz tatsächlich in denselben insulären und anterioren cingulären Cortices verarbeitet wird und ob diese Areale mit denen identisch sind, welche bei der Verarbeitung negativer Affekte aktiviert werden.

Die geringere empfundene Dyspnoe, d. h. ihre Magnitude, kann, verglichen mit dem Cold-Pressor-Test, mögliche höhere Assoziationen zwischen wahrgenommener Unangenehmheit

von Dyspnoe und der negativen Affektivität während der Bilderserie verhindert haben, so dass in weiteren Studien Stimulusintensitäten vergleichbarer Magnituden anzustreben sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Assoziationen zwischen der wahrgenommenen Atemnot und wahrgenommenem Schmerz in der affektiven Dimension Unangenehmheit nachgewiesen werden konnten, welche weiterhin mit negativem Affekt in Verbindung standen. Dies erweitert das bisherige Wissen bezüglich der Gemeinsamkeiten zwischen Dyspnoe und Schmerz und unterstützt zudem Theorien, bei welchen die Wahrnehmung physiologischer Sensationen für die Entwicklung von Emotionen im Vordergrund stehen.

Ziel der Studie 2 war es, die Rolle der rechten Insula bezüglich der Wahrnehmung von Dyspnoe, Schmerz und negativem Affekt zu untersuchen. Vier Personen mit Läsionen der anterioren Insula und vier parallelisierte Kontrollpersonen wurden zunächst interviewt und psychologische Tests wurden eingesetzt.

Die Ergebnisse zeigen eine erfolgreiche Induktion von Dyspnoe mittels Siebatmung und von Schmerz mittels Cold-Pressor-Test. Sowohl bei den Läsionspatienten als auch bei den Kontrollpersonen stiegen die VAS-Ratings bezüglich der Unangenehmheit und Intensität bei beiden Sensationen an. Es kam zu der erwarteten Abnahme von Atemfrequenz, Atemzugvolumen und Minutenventilation während der Dyspnoeinduktion und zu einer Zunahme der Herzrate während der Kälteinduktion. Auch dies entspricht den genannten Befunden aus Studien zur Dyspnoeinduktion durch Siebatmung und zur Schmerzinduktion durch den Cold-Pressor-Test. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass sich nicht alle physiologischen Parameter statistisch signifikant in die erwartete Richtung veränderten, jedoch immer entsprechende Trends beobachtet wurden. Es ist anzunehmen, dass sich bei einer größeren Stichprobe dementsprechende Signifikanzen ergeben.

Verglichen mit den Gesunden zeigten die Patienten mit Läsionen eine reduzierte Wahrnehmungssensitivität für Dyspnoe und Schmerz, die Hypothesen 2a und 2b sind damit bestätigt, da die VAS-Ratings zur Unangenehmheit und Intensität während beiden Sensationen weniger anstiegen und eine höhere sensorische Schmerzschwelle und affektive Schmerztoleranz vorlag. Die größten Unterschiede wurden in den Ratings zur Unangenehmheit der Dyspnoe und der affektiven Schmerztoleranz mit starker Effektstärke erreicht. Die Läsionspatientinnen bewerteten die induzierte Dyspnoe als signifikant weniger unangenehm als die gesunden Kontrollpersonen und zeigten eine signifikant höhere affektive Schmerztoleranz im Vergleich zu den gesunden Frauen, die Hypothese 2d konnte somit bestätigt werden. Bezüglich der wahrgenommenen Intensität von Dyspnoe und Schmerz

erreichten die Unterschiede zwischen den Läsionspatientinnen und den gesunden Frauen keine statistische Signifikanz, über die Hypothese 2c kann also aufgrund dieser Daten keine zuverlässige Aussage gemacht werden. Bezugnehmend auf verschiedene theoretische Annahmen (von Leupoldt & Dahme, 2005a; Corfield et al., 1995; Price, 2000; Apkarian et al., 2005; Davenport & Reep, 1995; Guz, 1997) kann daraus geschlossen werden, dass der rechte insuläre Cortex eine entscheidende Rolle bei der kortikalen Verarbeitung, vor allem der affektiven Anteile, von wahrgenommener Dyspnoe und Schmerz spielt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die insulären Läsionen nicht mit einem vollständigen Verlust der Fähigkeit, Dyspnoe und Schmerz wahrzunehmen, einhergingen, was sich sowohl bei den Dyspnoebedingungen als auch beim Cold-Pressor-Test zeigte. Da zudem die Baseline-Ratings der Patienten recht hoch waren, scheint eher die Sensitivität eingeschränkt zu sein, zwischen den verschiedenen Graden der Dyspnoe- und Schmerzbedingungen zu diskriminieren. Dies deutet auf eine Rolle des insulären Cortex innerhalb eines größeren Netzwerks von kortikalen Strukturen hin, in welchen die wahrgenommenen Sensationen verarbeitet werden, so dass andere Strukturen eventuell insuläre Funktionen übernehmen könnten.

Die Ergebnisse decken sich mit denen aus Studien mit bildgebenden Verfahren (Banzett et al., 2000; Peiffer et al., 2001; Liotti et al., 2001; Peiffer et al., 2008; Evans et al., 2002; von Leupoldt et al., 2008), bei welchen am häufigsten Aktivierungen im insulären Cortex, vor allem in der rechten Hemisphäre bei der Wahrnehmung von Dyspnoe, auftraten. Der Insula kommt also eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung von Dyspnoe zu. In einer aktuellen fMRI-Studie von von Leupoldt et al. (2008) konnte nachgewiesen werden, dass besonders im anterioren Part der rechten Insula und in der rechten Amygdala die wahrgenommene Unangenehmheit von Dyspnoe verarbeitet wird. Die vorliegenden Befunde, dass eine spezifische Dysfunktion der rechten Insula nach einem Schlaganfall klar mit einer reduzierten Wahrnehmungssensitivität verbunden ist, bestätigen bzw. erweitern die bisherigen bildgebenden Studien mit einer anderen Methodik. Weiterhin wird deutlich, dass der insuläre Cortex nicht alleine für die Verarbeitung der Wahrnehmung der Atemnot zuständig ist, sondern dass er innerhalb eines Netzwerkes interagiert.

Außerdem bestätigen die Beobachtungen der reduzierten Wahrnehmungssensitivität bezüglich des Schmerzes die bisherigen Befunde in der Schmerzforschung. In vielen PET- und fMRI-Studien wurde von prominenten Aktivierungen der Insula während experimenteller Schmerzinduktion berichtet (Price, 2000; Apkarian et al., 2005). Besonders der anteriore Part der Insel wurde mit der affektiven Unangenehmheit vom Schmerz in Verbindung gebracht

(Casey, 1999; Treede, Kenshalo, Gracely & Jones, 1999). Casey (1999) fand, dass über die Geschlechter und verschiedene Schmerzstimuli wie Hitze, Kälte oder intramuskulären Schmerz durchweg unter anderem die kontralaterale Insula und ACC aktiviert waren. Zudem konnte in Läsionsstudien eine verringerte Schmerzwahrnehmung demonstriert werden (Berthier et al., 1987; Berthier et al., 1988; Greenspan et al., 1999). Berthier et al. (1988) zeigten beispielsweise, dass Läsionspatienten vermindert auf Schmerzreize reagierten. Eine erhöhte Schmerztoleranz, fehlende Schutzreflexe und inadäquate emotionale Reaktionen auf die applizierten Schmerzreize deuten auf die wichtige Rolle der Insula bezüglich affektiver Schmerzempfindungen hin. Auch Greenspan et al. (1999) demonstrierten, dass die Insula bei der nozizeptiven Verarbeitung affektiv-motivationaler Aspekte des Schmerzes involviert ist. In Studie 2 konnten neben reduzierter affektiver Wahrnehmung auch Tendenzen für eine reduzierte sensorische Verarbeitung sowohl für Schmerz als auch für Atemnot beobachtet werden. Diese zusätzlichen sensorischen Defizite bei den Läsionspatienten könnten durch die Lokalisation der Läsion bedingt sein. Während bei allen vier Patienten die Läsionen im anterioren Part der Insel lokalisiert waren, zeigten die Patientinnen 1 und 2 zudem auch Ausdehnungen der Läsion bis in die mittlere bzw. posteriore Region der Insel. Besonders der posteriore Teil der Insula und der operculäre Cortex scheinen bei der Verarbeitung sensorischer Aspekte von wahrgenommenem Schmerz involviert zu sein (Bowsher, Brooks & Enevoldson, 2004; Greenspan & Winfield, 1992), was die zusätzlichen sensorischen Defizite der Teilnehmerinnen erklären könnte.

Die Ergebnisse beider Studien erweitern zudem das Wissen über die Gemeinsamkeiten zwischen der Wahrnehmung von Dyspnoe und Schmerz (Banzett & Moosavi, 2001; Gracely et al., 2007; von Leupoldt & Dahme, 2005a; Morelot-Panzini et al., 2007; Nishino et al., 1999; von Leupoldt & Dahme, 2007a; von Leupoldt & Dahme, 2007b). In Studie 1 konnte eine signifikante Korrelation zwischen wahrgenommener Unangenehmheit von Dyspnoe und Schmerz bei Gesunden nachgewiesen werden, wobei keine Assoziationen auf der Intensitäts-Dimension vorlagen. Die Unangenehmheit des wahrgenommenen Schmerzes war weiterhin mit der negativen Affektivität und entsprechenden Änderungen der Herzrate während der Betrachtung einer negativen Bilderserie assoziiert. Diese Befunde können dadurch erklärt werden, dass gemeinsame Hirnareale wie der insuläre Cortex bei Dyspnoe, Schmerz und negativen Emotionen aktiviert werden, in denen vor allem die Unangenehmheit beider Sensationen verarbeitet wird (Banzett & Moosavi, 2001; Gracely et al., 2007; von Leupoldt & Dahme, 2005a; von Leupoldt et al., 2008). Studie 2 bestätigt nun diese Annahme, da eine Dysfunktion dieses Gebietes mit einer reduzierten Wahrnehmungssensitivität assoziiert war,

sowohl für Dyspnoe als auch für Schmerz. Die größten Defizite betrafen die wahrgenommene affektive Unangenehmheit beider Sensationen. Bezüglich der emotionalen Reaktivität konnten trotz reduzierter Valenz- und Arousalratings der Läsionspatientinnen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden (die Hypothese 2e konnte somit nicht bestätigt werden). Auch diese Ergebnisse stimmen mit verschiedenen bildgebenden Studien zur kortikalen Verarbeitung von Emotionen überein, bei denen die wichtige Rolle der Insula bei der Emotionsverarbeitung bestätigt wurde (Büchel et al., 1998). Diese postulierte integrative homöostatische Funktion der anterioren Insula bei der Wahrnehmung von Dyspnoe, Schmerz und negativen Emotionen ist physiologisch fundiert durch ihre ausgedehnten und wechselseitigen Verbindungen zu verschiedenen anderen sensomotorischen, kognitiv-motivationalen und affektiven Hirnarealen, wie Amygdala, ACC, orbitofrontaler Cortex (Craig, 2002; Augustine, 1996). Die Insula erhält zudem eine Vielzahl afferenter respiratorischer Signale.

Die Befunde aus den Studien 1 und 2 unterstützen theoretische Annahmen einer dualen kortikalen Verarbeitung von respiratorischen Signalen der Dyspnoe (von Leupoldt & Dahme, 2005a; Davenport & Reep, 1995; Guz, 1997). Ein Pfad wird in Zusammenhang mit der affektiven Unangenehmheit gebracht, der limbische Areale wie Insula, Amygdala, mediale dorsale Areale des Thalamus und den cingulären Cortex einbezieht. Der andere Pfad bezieht eher ventroposteriore thalamische Areale und sensomotorische Cortices ein und verarbeitet eher sensorische Aspekte der Dyspnoe. Es ist also vorstellbar, dass aufgrund dieses Netzwerks eine generelle Fähigkeit bei Läsionspatienten bestehen bleibt, schmerzhafte Reize oder Atemnot wahrzunehmen, wie es in Studie 2 auch beobachtet wurde. Es kann zudem vermutet werden, dass es nach einem Schlaganfall zu einer axonalen Aussprossung im angrenzenden Gewebe und zur Neurogenese kommt (Carmichael, 2008). Inwieweit solche neuralen Reorganisationen und Adaptionen im Sinne neuraler Plastizität bzw. Reaktivierungen neuraler Verschaltungen (unmasking) nach Läsionen im Bereich der anterioren Insula stattfinden, ist in weiteren Studien zu prüfen.

Kritisch anzumerken ist, dass die Ergebnisse aus Studie 2 aufgrund der geringen Stichprobengröße, welche auf die Seltenheit isolierter Läsionen ohne weitere Ausdehnungen zurückzuführen ist, möglicherweise nur begrenzt aussagefähig sind. Weltweit nimmt der Schlaganfall die zweite Stelle der Todesursachen ein, von ca. 200.000 Menschen mit Schlaganfällen in Deutschland pro Jahr versterben ca. 40% innerhalb des ersten Jahres. Oft folgen einem Schlaganfall weitere, und bei ca. einem Drittel der Betroffenen sind größere Hirnareale dauerhaft geschädigt und die Patienten bleiben pflegebedürftig (siehe auch

Stiftung Deutsche Schlaganfall Hilfe, <http://www.schlaganfall-hilfe.de>). Dementsprechend selten treten isolierte Läsionen auf, und auch die Läsionen von zwei Teilnehmerinnen aus Studie 2 dehnten sich bis in die mittlere bis posteriore Region der Insula aus.

Da bildgebende Studien die höchsten Aktivierungen bei wahrgenommener Dyspnoe in dieser Region zeigten (Banzett et al., 2000; Peiffer et al., 2001; Evans et al., 2002; Liotti et al., 2001; Corfield et al., 1995; Peiffer et al., 2008; von Leupoldt et al., 2008), wurden nur Patienten mit Läsionen der rechten Insula untersucht, womit unklar bleibt, welche Rolle die linke Insula spielt.

Generalisieren lassen sich die Ergebnisse aus Studie 2 auch aufgrund des teilweise recht hohen Alters der Probanden und der Tatsache, dass Patienten und gesunde Kontrollpersonen Frauen waren, nur in eingeschränktem Maße.

Patientin 3, die älteste Teilnehmerin, zeigte verglichen mit den anderen Läsionspatientinnen geringere Ratings bezüglich der Unangenehmheit und Intensität des Schmerzes, aber auch bei den psychologischen Messverfahren gab sie tendenziell geringere Werte im Sinne einer deutlichen affektiven Beeinträchtigung bzw. reduzierten Wahrnehmungssensitivität an. Die jüngste Teilnehmerin, Patientin 4, fiel hingegen eher durch höhere Werte auf der Trait-Skala des State-Trait-Anxiety-Inventars, in der SCL-90-R sowie durch eine depressive Symptomatik auf. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass ein Schlaganfall häufig depressive Episoden und eine gewisse emotionale Labilität mit sich zieht.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Läsionspatientinnen und der gesunden Kontrollgruppe in den psychologischen Messinstrumenten zeigte sich in der SCL-90-R lediglich auf der Skala „Ängstlichkeit“ mit starker Effektstärke, wobei auch diese erhöhten Werte auf die Angst vor einem neuen Schlaganfall zurückzuführen sein könnten – alle Läsionspatientinnen berichteten von diesen Befürchtungen.

Da die Wahrnehmung von Dyspnoe viele Gemeinsamkeiten mit der deutlich besser beforschten Schmerzwahrnehmung aufweist (Banzett & Mosavi, 2001; Banzett et al., 2000; von Leupoldt & Dahme, 2005a), könnten erfolgreiche Methoden aus dem Schmerzbereich in den Bereich der Dyspnoeforschung übertragen werden. Bei der Beurteilung der Schmerz- und Atemempfindung mittels Schmerzempfindungsskala und Verbaler Deskriptorskala zur Erfassung der Qualität der wahrgenommenen Atemnot zeigte sich, dass sich die eingesetzten Verfahren aufgrund struktureller und dimensionaler Unterschiede eher für Prä-Post-Vergleiche eignen und bei einer einmaligen qualitativen Beschreibung der jeweiligen Stimuli eine eher geringe Aussagekraft besitzen. Eine Weiterentwicklung der Methoden ist besonders im Bereich der Dyspnoeforschung notwendig.

7 ZUSAMMENFASSUNG

In Studie 1 wurden bei 22 gesunden Personen erfolgreich Dyspnoe durch Atmung durch Siebwiderstände, Schmerz durch den Cold-Pressor-Test und ein negativer emotionaler Zustand durch Betrachtung einer negativen Bilderserie induziert. Es konnten Korrelationen zwischen der wahrgenommenen Atemnot und wahrgenommenem Schmerz in der affektiven Dimension Unangenehmheit, nicht aber in der sensorischen Dimension Intensität, nachgewiesen werden, welche weiterhin mit negativem Affekt in Verbindung standen. Dies deutet auf eine gemeinsame kortikale Verarbeitung mit einer prominenten Aktivierung der Insula hin. In Schmerzstudien wurde bereits gezeigt, dass eine insuläre bzw. limbische Aktivität eher die Verarbeitung affektiver Anteile widerspiegelt. Es liegt nahe, dass auch bei wahrgenommener Dyspnoe, bei welcher es ebenfalls zu entsprechenden insulären Aktivierungen kommt, eher affektive Anteile dieser Sensation verarbeitet werden. Diese Vermutung wird durch die Assoziation der Unangenehmheit bei Dyspnoe und Schmerz in Studie 1 gestützt. Dies erweitert das bisherige Wissen bezüglich der Gemeinsamkeiten zwischen Dyspnoe und Schmerz und unterstützt zudem Theorien, bei welchen die Wahrnehmung physiologischer Sensationen für die Entwicklung von Emotionen im Vordergrund stehen.

Um die vermutete insuläre Aktivierung während wahrgenommener Dyspnoe, wahrgenommenem Schmerz und negativer Emotionen zu untersuchen, wurden in Studie 2 bei vier Läsionspatientinnen und vier parallelisierten gesunden Kontrollpersonen mit der gleichen Methodik ebenfalls Dyspnoe, Schmerz und ein negativer emotionaler Zustand induziert. Es konnte gezeigt werden, dass Läsionen der rechten Insula mit einer reduzierten Wahrnehmungssensitivität für Dyspnoe und Schmerz assoziiert sind, wobei dies besonders die wahrgenommene affektive Unangenehmheit beider Sensationen betraf. Zudem zeigten die Läsionspatientinnen unter anderem eine signifikant erhöhte affektive Schmerztoleranz während des Cold-Pressor-Tests. Auch diese Ergebnisse deuten auf die wichtige Rolle der Insula während der kortikalen Verarbeitung wahrgenommener unangenehmer Sensationen wie Dyspnoe, Schmerz und negativen Emotionen hin.

8 LITERATUR

- American Thoracic Society. (1999). Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 159, 321-340.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9, 463-484.
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain research. Brain research reviews*, 22, 229-244.
- Banzett, R. B., Dempsey, J. A., O'Donnell, D. E., & Wamboldt, M. Z. (2000b). Symptom perception and respiratory sensation in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1178-1182.
- Banzett, R. B., & Lansing, R. W. (1996). Respiratory sensations arising from pulmonary and chemoreceptor afferents. In: L. Adams & A. Guz (Eds.), *Lung Biology in Health and Disease: Respiratory Sensation* (pp. 155-180). New York: Dekker.
- Banzett, R. B., & Moosavi, S. H. (2001). Dyspnea and pain: similarities and contrasts between two very unpleasant sensations. *American Pain Society Bulletin*, 11, 1-8.
- Banzett, R. B., Mulnier, H. E., Murphy, K., Rosen, S. D., Wise, R. J., & Adams, L. (2000a). Breathlessness in humans activates insular Cortex. *Neuroreport*, 11, 2117-2120.
- Banzett, R. B., Pedersen, S. H., Schwartzstein, R. M., & Lansing, R. W. (2008). The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Epub Mar 27.
- Barnes, P. J. (1994). Blunted perception and death from asthma. *New England Journal of Medicine*, 330, 1383-1384.
- Bauldoff, G. S., Hoffman, L. A., Zullo, T. G., & Sciurba, F. C. (2002). Exercise maintenance following pulmonary rehabilitation: effect of distractive stimuli. *Chest*, 122, 948-954.
- Beck, A. T. (1978). *The Depression Inventory*. Philadelphia: Center for Cognitive Therapy.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26, 507-513.
- Berthier, M., Starkstein, S., & Leiguarda, R. (1987). Behavioral effects of damage to the right insula and surrounding regions. *Cortex*, 23(4), 673-678.
- Berthier, M., Starkstein, S., & Leiguarda, R. (1988). Asymbolia for pain: a sensory-limbic

- disconnection syndrome. *Annals of Neurology*, 24, 41–49.
- Bogaerts, K., Notebaert, K., Van Diest, I., Devriese, S., De Peuter, S., & Van den Bergh, O. (2005). Accuracy of respiratory symptom perception in different affective contexts. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 537-543.
- Bonson, K. R., Grant, S. J., Contoreggi, C. S., Links, J. M., Metcalfe, J., Weyl, H. L., Kurian, V., Ernst, M., & London, E. D. (2002). Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*, 26, 376-386.
- Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Büchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory Cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, 125, 1326-1336.
- Bouhassira, D., Sabate, J. M., Coffin B., Le Bars, D., Willer, J. C., & Jian, R. (1998). Effects of rectal distensions on nociceptive flexion reflexes in humans. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 275, G410-G417.
- Bowsher, D., Brooks, J., & Enevoldson, P. (2004). Central representation of somatic sensations in the parietal operculum (SII) and insula. *European Neurology*, 52(4), 211-225.
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., London, E. D., Childress, A. R., Lee, G. S., Bota, R. G., Ho, M. L., Saxena, S., Baxter, L. R. Jr, Madsen, D., & Jarvik, M. E. (2002). Brain metabolic changes during cigarette craving. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1162-1172.
- Brooks, J. C., Nurmikko, T. J., Bimson, W. E., Singh, K. D., & Roberts, N. (2002). fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *NeuroImage*, 15, 293-301.
- Brooks, J. C., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A. D., & Tracey, I. (2005). Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *NeuroImage*, 27, 201-209.
- Büchel, C., Morris, J., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron*, 20, 947–957.
- Bushnell, M. C. (2002). Psychophysical and brain imaging approaches to the study of clinical pain syndromes. *Canadian Journal of Anesthesia*, 49, R1-R5.
- Bushnell, M. C., & Apkarian, A. V. (2006). Representation of pain in the brain. In S. B. McMahon & M. Koltzenburg (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 107-124). Philadelphia: Elsevier.
- Carlson, N. R. (2004). *Physiologische Psychologie*. 8. aktualisierte Ausgabe. München: Pearson Studium.

- Carmichael, S. T. (2008). Themes and strategies for studying the biology of stroke recovery in the poststroke epoch. *Stroke*, 39(4),1380-1388. Epub Feb 28.
- Carrieri-Kohlman, V., Gormley, J. M., Douglas, M. K., Paul, S. M., & Stulbarg, M. S. (1996). Exercise training decreases dyspnea and the distress and anxiety associated with it. Monitoring alone may be as effective as coaching. *Chest*, 110, 1526-1535.
- Casey, K. L. (1999). Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 7668–7674.
- Casey, K. L., Morrow, T. J., Lorenz, J., & Minoshima, S. (2001). Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. *Journal of Neurophysiology*, 85, 951-959.
- Cattaneo, L., Chierici, E., Cucurachi, L., Cobelli, R., & Pavesi, G. (2007). Posterior insular stroke causing selective loss of contralateral nonpainful thermal sensation. *Neurology*, 68(3), 237.
- Cereda, C., Ghika, J., Maeder, P., & Bogousslavsky, J. (2002). Strokes restricted to the insular Cortex. *Neurology*, 59(12),1950-1955.
- Coghill, R. C., Talbot, J. D., Evans, A. C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1994). Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 14(7), 4095-4108.
- Colivicchi, F., Bassi, A., Santini, M., & Caltagirone, C. (2004). Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke*, 35(9), 2094-2098. Epub Jul 22.
- Corfield, D. R., Fink, G. R., Ramsay, S. C., Murphy, K., Harty, H. R., Watson, J. D. G., Adams L., Frackowiak, R. S. J., & Guz, A. (1995). Evidence for limbic system activation during CO₂-stimulated breathing in man. *The Journal of Physiology*, 488, 77-84.
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews. Neuroscience*, 3, 655-666.
- Craig, A. D. (2003). Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. *Annual Review of Neuroscience*, 26, 1-30.
- Craig, A. D., Reiman, E. M., Evans, A., & Bushnell, M. C. (1996). Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384, 258-260.
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7, 189-195.

- Dahme, B., Schandry, R., & Leopold, C. (2000). Symptomwahrnehmung beim Asthma bronchiale. In: P. Warschburger & F. Petermann (Eds.), *Asthma bronchiale* (pp. 99-114). Göttingen: Hogrefe.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. Putnam: New York.
- Davenport, P. W., & Reep, R. L. (1995). Cerebral Cortex and respiration. In: J. A. Dempsey & A. I. Pack (Eds.), *Regulation of Breathing* (pp. 365-388). New York: Dekker.
- Davis, M. (1999). Functional neuroanatomy of anxiety and fear: a focus on the amygdala. In: D. S. Charney, E. J. Nestler & B. S. Bunney (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness* (pp. 463-474). New York: Oxford University Press.
- De Peuter, S., Lemaigre, V., Van Diest, I., Verleden, G., Demedts, M., & Van den Bergh, O. (2007). Differentiation between the sensory and affective aspects of histamine-induced bronchoconstriction in asthma. *Respiratory Medicine*, 101, 925-932.
- De Peuter, S., Van Diest, I., Lemaigre, V., Verleden, G., Demedts, M., & Van den Bergh, O. (2004). Dyspnea: The role of psychological processes. *Clinical Psychology Review*, 24, 557-581.
- Desbiens, N. A., Mueller-Rizner, N., Connors, A. F., & Wenger, N. S. (1997). The relationship of nausea and dyspnea to pain in seriously ill patients. *Pain*, 71, 149-156.
- Desbiens, N. A., Mueller-Rizner, N., Connors, A. F. Jr, Wenger, N. S., & Lynn, J. (1999). The symptom burden of seriously ill hospitalized patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 17(4), 248-255.
- Derogatis, L. R. (1977). *SCL-90-R, Administration, Scoring & Procedures Manual-I for the R(evised) Version*. Baltimore: John Hopkins University School of Medicine.
- Dierkesmann, R., & Weber, J. (2006). Komplexe Differenzialdiagnostik – Erstdiagnostik und Therapie der Dyspnoe aus Sicht des Pneumologen. *Kliniker*, 35, 460-467.
- Evans, K. C., Banzett, R. B., Adams, L., McKay, L., Frackowiak, R. S., & Corfield, D. R. (2002). BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *Journal of Neurophysiology*, 88, 1500-1511.
- Fink, G. R., Corfield, D. R., Murphy, K., Kobayashi, I., Dettmers, C., Adams, L., Frackowiak, R. S., & Guz, A. (1996). Human cerebral activity with increasing inspiratory force: a study using positron emission tomography. *Journal of Applied Physiology*, 81, 1295 – 1305.
- Franke, G. H. (1995). *SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version*. Göttingen: Beltz Test.

- Galego, J. C., Moraes, A. M., Cordeiro, J. A., & Tognola, W. A. (2007). Chronic daily headache: stress and impact on the quality of life. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 65, 1126-1129.
- Geissner, E. (1996). *Die Schmerzempfindungsskala (SES). Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Gracely, R. H., Udem, B. J., & Banzett, R. B. (2007). Cough, pain and dyspnea: similarities and differences. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 20, 433-437.
- Gray, M. A., Harrison, N. A., Wiens, S., & Critchley, H. D. (2007). Modulation of Emotional Appraisal by False Physiological Feedback during fMRI. *Public Library of Science*, 2, e546.
- Greenspan, J. D., Lee, R. R., & Lenz, F. A. (1999). Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyylvian Cortex. *Pain*, 81, 273-282.
- Greenspan, J. D., & Winfield, J. A. (1992). Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain*, 50, 29-39.
- Gugger, M., & Bachofen, H. (2001). Dyspnoe Teil 1: Grundlagen und Pathophysiologie. *Schweizerisches Medizin Forum* Nr. 67, 22.04.2008, www.medicalforum.ch.
- Guz, A. (1997). Brain, breathing and breathlessness. *Respiration Physiology*, 109, 197-204.
- Handwerker, H. O., & Kobal, G. (1993). Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiological Reviews*, 73, 639-671.
- Harver, A., Mahler, D. A., Schwartzstein, R. M., & Baird, J. C. (2000). Descriptors of breathlessness in healthy individuals: distinct and separable constructs. *Chest*, 118, 679-690.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Bern: Huber.
- Hodes, R. L., Cook, E. W., & Lang, P. J. (1985). Individual differences in autonomic response: Conditioned association or conditioned fear? *Psychophysiology*, 22, 545-560.
- Isenberg, S., Lehrer, P., & Hochron, S. (1997). Defensiveness and perception of external inspiratory resistive loads in asthma. *Journal of Behavioral Medicine*, 20, 461-472.
- James, W. (1894). Physical basis of emotion. *Psychological Review*, 1, 516-529. Reprinted 1994, *Psychological Review*, 101, 205-210.
- Kenntner-Mabiala, R., & Pauli, P. (2005). Affective modulation of brain potentials to painful and nonpainful stimuli. *Psychophysiology*, 42, 559-567.

- Kikuchi, Y., Okabe, S., Tamura, G., Hida, W., Homma, M., Shirato, K., & Takishima, T. (1994). Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *The New England Journal of Medicine*, 330, 1329-1334.
- Killian, K. J., Bucens, D. D., & Campbell, E. J. (1982). Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing. *Journal of Applied Physiology*, 52, 578-84.
- Kosslyn, S. M., Shin, L. M., Thompson, W. L., McNally, R. J., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & Alpert, N. M. (1996). Neural effects of visualizing and perceiving aversive stimuli: a PET investigation. *Neuroreport*, 7(10), 1569-1576.
- Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J., & Coghill, R. C. (2005). The subjective experience of pain: where expectations become reality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(36), 12950-12955. Epub 2005 Sep 6.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1999). *International Affective Picture System (IAPS): Technical Manual and Affective Ratings*. University of Florida, Center for Research in Psychophysiology; Gainesville.
- Lange, C. (1885). *Ueber Gemüthsbewegungen*. (H. Kurrella, Trans. 1887). Leipzig: T. Thomas.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisung, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2)*. Weinheim: Beltz
- Lehrer, P., Feldman, J., Giardino, N., Song, H. S., & Schmaling, K. (2002). Psychological aspects of asthma. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70, 691-711.
- Li, W., Daems, E., Van de Woestijne, K. P., Van Diest, I., Gallego, J., De Peuter, S., Bogaerts, K., & Van den Bergh, O. (2006). Air hunger and ventilation in response to hypercapnia: Effects of repetition and anxiety. *Physiology & Behavior*, 88, 47-54.
- Liotti, M., Brannan, S., Egan, G., Shade, R., Madden, L., Abplanalp, B., Robillard, R., Lancaster, J., Zamarripa, F. E., Fox, P. T., & Denton, D. (2001). Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 2035-2040.
- Lohr, M., & Keppler, B. K. (2005). *Innere Medizin. Kompendium für Studium und Klinik*. 4. Auflage, München: Urban & Fischer.
- Lovall W. (1975). The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology*, 12, 268-282.

- Magadle, R., Berar-Yanay, N., & Weiner, P. (2002). The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest*, 121, 329-333.
- Mahler, D. A., Harver, A., Lentine, T., Scott, J. A., Beck, K., & Schwartzstein, R. M. (1996). Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 154, 1357-1363.
- Mak, Y. E., Simmons, K. B., Gitelman, D. R., & Small, D. M. (2005). Taste and olfactory intensity perception changes following left insular stroke. *Behavioral Neuroscience*, 19(6), 1693-1700.
- Manes, F., Paradiso, S., & Robinson, R. G. (1999). Neuropsychiatric effects of insular stroke. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 187(12), 707-712.
- Manning, H. L., & Schwartzstein, R. M. (2001). Respiratory sensations in asthma: physiological and clinical implications. *The Journal of Asthma*, 38, 447-460.
- Meek, P. M., Lareau, S. C., & Hu, J. (2003). Are self-reports of breathing effort and breathing distress stable and valid measures among persons with asthma, persons with COPD, and healthy persons? *Heart Lung*, 32, 335-346.
- Mense, S. (2004). Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Schmerz*, 18, 225-237.
- Merskey, H. (1976). Classification of Pain. *Pain*, 3, 1-226.
- Meyer, S., & Strittmatter, M. (2006). Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology*, 67(6), 1103-1104.
- Moosavi, S. H., Golestanian, E., Binks, A. P., Lansing, R. W., Brown, R., & Banzett, R. B. (2003). Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *Journal of Applied Physiology*, 94, 141-154.
- Morelot-Panzini, C., Demoule, A., Straus, C., Zelter, M., Derenne, J. P., Willer, J. C., & Similowski, T. (2007). Dyspnea as a noxious sensation: inspiratory threshold loading may trigger diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Journal of Neurophysiology*, 97, 1396-1404.
- Morin, C., & Bushnell M. C. (1998). Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. *Pain*, 74, 67-73.
- Morris, P. L., Robinson, R. G., & Raphael B. (1993). Emotional lability after stroke. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 27(4), 601-605.
- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 315 (5811), 531-534.
- National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organisation (2005). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary*

- Disease. NHLBI/WHO Workshop Report*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, publication No. 2701.
- Nishino, T., Shimoyama, N., Ide, T., & Isono, S. (1999). Experimental pain augments experimental dyspnea, but not vice versa in human volunteers. *Anesthesiology*, *91*, 1633-1638.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., & Mauguière, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex* *12*, 376-385.
- Peiffer, C., Costes, N., Hervé, P., & Garcia-Larrea, L. (2008). Relief of dyspnea involves a characteristic brain activation and a specific quality of sensation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *177*(4), 440-449. Epub 2007 Nov 29.
- Peiffer, C., Poline, J. B., Thivard, L., Aubier, M., & Samson, Y. (2001). Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *163*, 951-957.
- Petersen, S., Orth, B., & Ritz, T. (2008). Awareness of breathing: The structure of language descriptors of respiratory sensations. *Health Psychology*, *27* (1), 122-127.
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain: a review and meta-analysis. *Neurophysiologie Clinique*, *30*, 263–288.
- Phan, K. L., Wager, T., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, *16*, 331-348.
- Phillips, M. L., Williams, L. M., Heining, M., Herba, C. M., Russell, T., Andrew, C., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Williams, S. C., Morgan, M., Young, A. W., & Gray, J. A. (2004). Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. *NeuroImage*, *21*, 1484–1496.
- Pieper, L., Schulz, H., Klotsche, J., Eichler, T., & Wittchen, H. U. (2008). Depression as a comorbid disorder in primary care. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. Apr 4 (Epub ahead of print).
- Ploner, M. (2006). Neurophysiologische Untersuchungen zur kortikalen Repräsentation von Schmerz. Habilitationsschrift, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 02.04.2008, Dokumentenserver, Dokument 4708, <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=4708>.
- Pöllmann, W., & Feneberg, W. (2008). Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, *22*, 291-324.

- Polianskis, R., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2002). Modality-specific facilitation and adaption to painful tonic stimulation in humans. *European Journal of Pain*, 6, 475-484.
- Pollatos, O., Kirsch, W., & Schandry, R. (2005). On the relationship between interoceptive awareness, emotional experience, and brain processes. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 25, 948-962.
- Price, D. B. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769-1772.
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82, 159-171.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Wright, C. I. (2003). Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 389-410.
- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Nguyen, M. A., & Rambo, P. (2005). Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology*, 42, 579-587.
- Rietveld, S., & Prins, P. J. (1998). The relationship between negative emotions and acute subjective and objective symptoms of childhood asthma. *Psychological Medicine*, 28, 407-415.
- Rorden, C., & Karnath, H. O. (2004). Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nature Reviews. Neuroscience*, 5, 813-819.
- Russell, J. A. (2003). Core affect and the psychological construction of emotion. *Psychological Review*, 110, 145-172.
- Sarton, E., Dahan, A., Teppema, L., Berkenbosch, A., van den Elsen, M., & van Kleef, J. (1997). Influence of acute pain induced by activation of cutaneous nociceptors on ventilatory control. *Anesthesiology*, 87, 289-296.
- Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., & Shibasaki, H. (2000). Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate Cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, 20, 7438-7445.
- Schandry, R. (1998). *Lehrbuch Psychophysiologie. Körperliche Indikatoren psychischen Geschehens*. 4. Auflage, Ort: Beltz PsychologieVerlagsUnion.

- Schmidt, R. F., & Thews, G. (1997). *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage, Berlin: Springer Verlag.
- Schmidt, R. F., Thews, G. & Lang, F. (2000). *Physiologie des Menschen*. 28. Auflage, Berlin: Springer Verlag.
- Schön, D., von Leupoldt, A., & Ritz, T. (2007). Messung der respiratorischen Aktivität. In A. v. Leupoldt & T. Ritz (Eds.), *Verhaltensmedizin – Psychobiologie, Psychopathologie und klinische Anwendung* (pp. 52-63). Stuttgart: Kohlhammer.
- Schreckenberger, M., Siessmeier, T., Viertmann, A., Landvogt, C., Buchholz, H. G., Rolke, R., Treede, R. D., Bartenstein, P., & Birklein, F. (2005). The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular Cortex. *Neurology*, 64,1175-1183.
- Shea, S. A., Banzett, R. B., & Lansing, R. W. (1995). Respiratory sensations and their role in the control of breathing. In: J. A. Dempsey & A. I. Pack (Eds.), *Regulation of breathing* (pp. 923–957). New York: Dekker.
- Simmons, A., Matthews, S. C., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2004). Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula. *Neuroreport*, 15, 2261–2265.
- Simon, P. M., Schwartzstein, R. M., Weiss, J. W., Fencel, V., Teghtsoonian, M., & Weinberger, S. E. (1990). Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *The American Review of Respiratory Disease*, 142(5), 1009-1014.
- Simon, P. M., Schwartzstein, R. M., Weiss, J. W., Lahive, K., Fencel, V., Teghtsoonian, M., & Weinberger, S. E. (1989). Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *The American Review of Respiratory Disease*, 140, 1021-1027.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- Stein, M. B., Simmons, A. N., Feinstein, J. S., & Paulus, M. P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 164(2), 318-27.
- Stoppe, G. (2008). Depression in old age. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. Mar 18 (Epub ahead of print).
- Strigo, I. A., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Craig, A. D., & Paulus, M. P. (2008). Increased Affective Bias Revealed Using Experimental Graded Heat Stimuli in Young Depressed Adults: Evidence of "Emotional Allodynia". *Psychosomatic Medicine*, Mar 31 (Epub ahead of print).

- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105–111.
- Türe, U., Yaşargil, D. C., Al-Mefty, O., & Yaşargil, M. G. (1999). Topographic anatomy of the insular region. *Journal of Neurosurgery*, 90(4), 720-733.
- Villemure, C., & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, 95, 195-199.
- von Leupoldt, A., & Dahme, B. (2005a). Cortical substrates for the perception of dyspnea. *Chest*, 128, 345-354.
- von Leupoldt, A., & Dahme, B. (2005b). Differentiation between the sensory and affective dimension of dyspnea during resistive load breathing in normal subjects. *Chest*, 128, 3345-3349.
- von Leupoldt, A., & Dahme, B. (2005c). Emotions and airway resistance in asthma: Study with whole body plethysmography. *Psychophysiology*, 42, 92-97.
- von Leupoldt, A., & Dahme, B. (2007a). Psychological aspects in the perception of dyspnea in obstructive pulmonary diseases. *Respiratory Medicine*, 101, 411-422.
- von Leupoldt, A., & Dahme, B. (2007b). Experimental comparison of dyspnea and pain. *Behavior Research Methods*, 39, 137-143.
- von Leupoldt, A., Mertz, C., Kegat, S., Burmester, S., & Dahme, B. (2006a). The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology*, 43, 382-386.
- von Leupoldt, A., Petersen, S., Scheuchl, S., Füllekrug, K., Gerwin, C., Reer, R., Ziegler, M., Braumann, K.-M., & Dahme, B. (2006c). Reliability of verbal descriptors of dyspnea and their relationship with perceived intensity and unpleasantness. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 28, 3(2), 11-16.
- von Leupoldt, A., Riedel, F., & Dahme, B. (2006b). The impact of emotions on the perception of dyspnea in pediatric asthma. *Psychophysiology*, 43, 641-644.
- von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H. J., Klose, H., Dahme, B., & Büchel, C. (2008). The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Feb 8 (Epub ahead of print).
- von Leupoldt, A., Taube, K., Schubert-Heukeshoven, S., Magnussen, H., & Dahme, B. (2007c). Distractive auditory stimuli reduce the unpleasantness of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest*, 132, 1506-1512.

-
- Weingärtner, O., Hasan, T., & Bähm, M. (2004). Pathophysiologie und Differentialdiagnose der Dyspnoe. *Herz*, 29 (6), 595-601.
- Weinstein, E. A., & Kahn, R. L. (1955). *Denial of Illness: Symbolic and Physiological Aspects*. Springfield, Ill.: C. C. Thomas.
- Wiens, S. (2005). Interoception in emotional experience. *Current Opinion in Neurology*, 18, 442-447.
- Willer, J. C., De Broucker, T., & Le Bars, D. (1989). Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Journal of Neurophysiology*, 62, 1028–1038.
- Wilson, R. C., & Jones, P. W. (1991). Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. *Clinical Science*, 80, 65-70.
- Wittchen, H. U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S., & Zaudig, M. (1997). *SKID-I-Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Yang, M., Wallenstein, G., Hagan, M., Guo, A., Chang, J., & Kornstein, S. (2008). Burden of premenstrual dysphoric disorder on health-related quality of life. *Journal of Womens Health*, 17, 113-121.
- Zelman, D. C., Howland, E. W., Nichols, S. N., & Cleeland, C. S. (1991). The effects of induced mood on laboratory pain. *Pain*, 46, 105-111.

9 ANHANG

9.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- A Befriedigender Gesundheitszustand (außer kortikaler Läsion, leichten Begleiterkrankungen) mit uneingeschränkter kardialer und pulmonaler Belastungsfähigkeit
- B Volle Geschäfts- und Aufklärungsfähigkeit
- C Kooperativität der Patienten
- D Fähigkeit, über einen Zeitraum von 45 Minuten ruhig zu sitzen
- E Spirometrisch gemessenes FEV₁ von > 80 % des Sollwertes
- F Bei Patienten: Nachweis einer Läsion der rechtshemisphärischen anterioren Insula (Hauptdiagnose) innerhalb der letzten 180 Tage nach Einschluss
- G Ausreichendes Sprachverständnis
- H Alter von mindestens 50 Jahren
- I Schriftliches Einverständnis des Probanden (informed consent)

Ausschlusskriterien:

- A Pulmonale Erkrankung, die eine medikamentöse oder physikalische Therapie gegenwärtig oder in der Vergangenheit notwendig macht/gemacht hat
- B Jegliche Symptome des respiratorischen Systems innerhalb der letzten 4 Wochen vor Untersuchungsbeginn, die eine eingeschränkte Lungenfunktion erkennen lassen, oder ein spirometrisch gemessenes FEV₁ von ≤ 80 % des individuellen Sollwertes
- C Kardiale Erkrankung entsprechend einer höhergradigen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)
- D Frühere ZNS-Erkrankungen (z. B. Schädel-Hirn-Trauma; Entzündungen, Infarkte) oder operative Eingriffe am ZNS, Malignome oder andere tumoröse Neubildungen
- E Bluthochdruck entsprechend einer höhergradigen Hypertonie (WHO/ISH II-III)
- F Schwere andere Grunderkrankung
- G Eingeschränkte Geschäfts- und Aufklärungsfähigkeit
- H Mangelnde Kooperativität der Patienten
- I Schwierigkeiten, 45 Minuten ruhig zu sitzen
- J Bei Patienten: Läsion, die nicht in der rechtshemisphärischen anterioren Insula gelegen ist oder deutlich über diese hinausreicht (z. B. kompletter Mediaterritorialinfarkt oder kompletter Hemisphäreninfarkt)
- K Mangelndes Sprachverständnis
- L Alter von < 50 Jahren

9.2 Items zur qualitativen Beschreibung der Atemnot

Die folgenden Aussagen beschreiben ebenfalls die Empfindung der Atmungsbehinderung etwas genauer. Bitte geben Sie an, in welchem Ausmaß Sie die folgenden Empfindungen während der Testphasen mit behinderter Atmung gespürt haben.

Dazu haben Sie zu jeder Aussage 4 Antwortmöglichkeiten:

1= trifft nicht zu

2= trifft ein wenig zu

3= trifft weitgehend zu

4= trifft genau zu

Kreuzen Sie dazu bitte jeweils die Zahl an, die für Sie am besten zutrifft. Bitte machen Sie in **jeder Zeile** ein Kreuz und lassen Sie beim Beantworten keine Aussage aus.

		trifft nicht zu	trifft ein wenig zu	trifft weitgehend zu	trifft genau zu
1.	Ich empfinde meine Atmung als quälend	1	2	3	4
2.	Ich empfinde meine Atmung als grausam	1	2	3	4
3.	Ich empfinde meine Atmung als erschöpfend	1	2	3	4
4.	Ich empfinde meine Atmung als heftig	1	2	3	4
5.	Ich empfinde meine Atmung als mörderisch	1	2	3	4
6.	Ich empfinde meine Atmung als elend	1	2	3	4
7.	Ich empfinde meine Atmung als schauerhaft	1	2	3	4
8.	Ich empfinde meine Atmung als scheußlich	1	2	3	4
9.	Ich empfinde meine Atmung als schwer	1	2	3	4
10.	Ich empfinde meine Atmung als entnervend	1	2	3	4
11.	Ich empfinde meine Atmung als marternd	1	2	3	4
12.	Ich empfinde meine Atmung als furchtbar	1	2	3	4
13.	Ich empfinde meine Atmung als unerträglich	1	2	3	4
14.	Ich empfinde meine Atmung als lähmend	1	2	3	4

9.3 Votum der Ethikkommission



ETHIK-KOMMISSION DER
**ÄRZTEKAMMER
HAMBURG**
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Herrn
Dr. A. von Leupoldt
Fachbereich Psychologie
Universität Hamburg
Von-Melle-Park 5
20146 Hamburg

01.11.2005

Bearb.-Nr.: 2479
Studie: Interozeption von Dyspnoe und Schmerz in Patienten mit Läsionen der
anterioren Insula

Sehr geehrter Herr Dr. von Leupoldt,

über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission ausführlich beraten.

Das Vorhaben entspricht den berufsrechtlichen bzw. gesetzlichen Anforderungen. Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

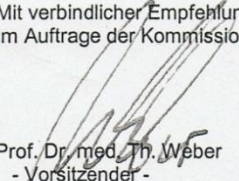
Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Sie werden gebeten, die Ethik-Kommission über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme zu unterrichten.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden/ Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschluss-Bericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung
Im Auftrage der Kommission:


Prof. Dr. med. Th. Weber
- Vorsitzender -

P.S. Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP

Bankverbindungen:
HSH Nordbank, BLZ 200 500 00, Konto-Nr. 103 150 000
Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BLZ 200 906 02, Konto-Nr. 000 1346 113
Postgiroamt Hamburg, BLZ 200 100 20, Konto-Nr. 274 06-206

Heinrich-Hertz-Strasse 125 · 22083 Hamburg
Telefon 040 / 22 802-517 · Fax 040 / 22 802-597
ethik@aerztekammer-hamburg.de
Geschäftsführung Dr. Silke Schrum

9.4 Häufig verwendete Abkürzungen

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
BDI	Beck'sches Depressions-Inventar
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency
f	Atemfrequenz
FEV ₁	Gasvolumen, das in der ersten Sekunde einer forcierten expiratorischen Vitalkapazität ausgeatmet wird
GS	Global Severity Index – Globaler Kennwert des BDI
HR	Herzrate
IAPS	The International Affective Picture System
PET(CO ₂)	End-tidal Partial Pressures of Carbon Dioxide
PSDI	Positive Symptom Distress Index – Globaler Kennwert des BDI
PST	Positive Symptom Total – Globaler Kennwert des BDI
SAM	Self-Assessment-Manikin
SCL-90-R	Symptom Checkliste 90-R
STAI	State-Trait-Anxiety-Inventory
SES	Schmerzempfindungsskala
SI	Primärer somatosensorischer Cortex
SII	Sekundärer somatosensorischer Cortex
Ti	Inspirationszeit – inspiration time
VAS	Visuelle Analogskala
VAS-I-S	Schmerz-Intensitäts-Rating auf der Visuellen Analogskala
VAS-I-D	Dyspnoe-Intensitäts-Rating auf der Visuellen Analogskala
VAS-U-S	Schmerz-Unangenehmheits-Rating auf der Visuellen Analogskala
VAS-U-D	Dyspnoe-Unangenehmheits-Rating auf der Visuellen Analogskala
Δ VAS-U/I-D/S	Differenzwerte der Unangenehmheits- bzw. Intensitätsratings zwischen stärkster Siebbedingung und gemittelter Baseline bzw. letzter tolerierbarer Eiswasserepoche und gemittelter Baseline
V _T	Atemzugvolumen
$\dot{V}_E$	Minutenvolumen