

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie

Prof. Dr. med. Andreas K. Engel

**Schmerzerwartung bei bewegungskorreliertem Schmerz:  
eine MEG Studie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Oliver Valentin Kersak  
aus Pécs (Ungarn)

Hamburg 2016

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.03.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Andreas Engel**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Jürgen Lorenz**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>4</b>
2.1	Magnetoencephalographie	4
2.2	Schmerzreiz	6
2.3	Probandenkollektiv	7
2.4	Versuchsablauf	8
2.5	Datenverarbeitung	12
2.5.1	Psychophysische Daten	12
2.5.2	Magnetoencephalographische Daten	13
2.6.	Zeit-Frequenz-Analyse	14
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>15</b>
3.1	Ergebnisse der psychophysischen Daten	15
3.2	Ergebnisse der magnetoencephalographischen Daten	17
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>24</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung /Summary</b>	<b>28</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>30</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>38</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>39</b>
<b>9.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>40</b>

## 1. Einleitung

Die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, welches mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so wahrgenommen wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache (Merskey 1986).

Schmerz wird allerdings nicht in jeder Situation von jedem gleich wahrgenommen, denn Schmerz ist ein multidimensionales Erleben. So vereint er sensorisch-diskriminative Aspekte ebenso wie affektiv-motivationelle und kognitiv-evaluative. Für die Verarbeitung von Schmerzreizen sind mehrere Gehirnregionen verantwortlich, die als schmerzverarbeitende Areale zusammengefasst werden. Zu diesen schmerzverarbeitenden Arealen werden der primäre somatosensorische Cortex, der sekundäre somatosensorische Cortex, das parietale Operculum, die Insula, der anteriore Gyrus Cinguli und der präfrontale Cortex gezählt (Price 2000). Die Schmerzverarbeitung kann weiterhin in 2 Systeme eingeteilt werden, das laterale und das mediale Schmerzsystem. Das laterale Schmerzsystem ist vornehmlich für die sensorisch diskriminativen Aspekte zuständig und das mediale Schmerzsystem, welches mit dem limbischen System in Verbindung steht, vornehmlich für emotionale Aspekte (Treede et al. 1999).

Es wird angenommen, dass zur Kommunikation zwischen Gehirnarealen neuronale Kohärenz notwendig ist. Neuronale Kohärenz fungiert dabei als ein Mechanismus zur Integration verteilter sensorischer Informationen zu einer einheitlichen Wahrnehmung (Engel et al. 1997, 2001, Fries 2005). Dabei führt die Synchronisation verteilter Neurone zu funktionellen Zellzusammenschlüssen und ermöglicht so das Zusammenführen verschiedener, an unterschiedlichen Orten verarbeiteter, relevanter Aspekte z.B. eines Schmerzreizes (Engel et al. 1997). Es bilden sich zeitliche Fenster erleichterter Kommunikation (Fries 2005). Diese Art der Kommunikation ist flexibler und effektiver als sie durch feste kabelartige Verbindungen sein könnte (Engel et al. 2001, Fries 2005).

Fries (2005) nimmt an, dass Informationsübertragung dabei nicht lediglich durch neuronale Feuerraten vermittelt wird, sondern dass Oszillationen eine bedeutende Rolle spielen. Diese Theorie wird als „communication through coherence“(CTC) Theorie bezeichnet. Es können also lediglich kohärente bzw. phasengekoppelte gleichschwingende

Neuronengruppen effektiv miteinander kommunizieren, weil ihre Kommunikationsfenster zur selben Zeit zur Aufnahme bzw. Abgabe von Informationen fähig sind (Fries 2005).

Zusätzlich zur CTC-Theorie beschreibt das „temporal binding model“, dass es möglich ist durch zeitliche Synchronisation im Millisekundenbereich bestimmte Muster des neuronalen Feuerns zu erzeugen, mit denen die Verarbeitung und Zuordnung mehrerer Reizaspekte zueinander möglich wird (Engel et al. 2001). Um beispielsweise Objekte mit ihren passenden Eigenschaften (grünes Blatt) zu erkennen, ist es nötig, dass im Gehirn eine Zuordnung von Eigenschaft und Objekt gefunden und beibehalten wird. Dies ist laut der Theorie des „temporal binding models“ durch Markierung zueinander gehörender Eigenschaften durch ein bestimmtes Muster von Oszillationen gewährleistet.

Die beschriebenen Oszillationen lassen sich mittels Elektroencephalographie und Magnetoencephalographie messen. Oszillationen lassen sich in Frequenzspektren von Delta, Theta, Alpha, Beta, und Gamma Wellen einteilen. Diese unterscheiden sich in Amplitude und Frequenz. Die Magnetoencephalographie (folgend MEG) erfasst dazu die durch Hirnströme erzeugten magnetischen Felder. Nach der Verabreichung von Schmerzreizen sind beispielsweise Modulationen im Delta- und Gammaband beschrieben. So beschreiben Hauck et al. (2008) in ihrem Review, dass durch A-Delta und C Fasern verursachter Schmerz zu einer Zunahme der Deltaaktivität führt. Gross et al. (2007) beschreiben weiterhin eine Zunahme der Gammabandaktivität nach Schmerz.

Einflüsse auf die Schmerzverarbeitung und das Schmerzerleben können in top-down und bottom-up Prozesse unterteilt werden. Neben bottom-up Einflüssen wie Stimulusintensität sind ebenso top-down Prozesse wie beispielsweise Aufmerksamkeit oder Erwartungshaltung von Bedeutung. Diese Prozesse können einen prädominanten Einfluss auf verschiedene Neuronengruppen darstellen und so zur Bahnung und Selektion bestimmter sensorischer Ereignisse beitragen und die Schmerzempfindungen modulieren.

Ein alltägliches Beispiel für solch einen top-down Prozess stellt die reduzierte Schmerzempfindung bei Ablenkung dar (Bantick et al. 2002, Buhle u. Wager 2010, Miron et al. 1989). Ein Fokussieren der Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz führt hingegen zu einer verstärkten Schmerzempfindung (Quevedo u. Coghill 2007). Ähnliche Einflüsse lassen sich auch für eine hohe bzw. niedrige Schmerzerwartung annehmen. Schmerzerwartung könnte somit eine entscheidende Rolle in der Schmerzwahrnehmung

und Bewertung spielen. Lässt sich dieser Prozess besser verstehen und positiv beeinflussen, kann das auch für die klinische Praxis von Bedeutung sein.

An der Entstehung von chronifiziertem Schmerz ist unter anderem eine fehlerhafte Bewältigungsstrategie beteiligt. Die Reaktion auf anhaltenden Schmerz besteht in der Regel in einer Bewegungsvermeidung und Schonhaltung, die in der akuten Phase eine weitere Schädigung und Belastung des schmerzenden Körperteiles verhindern soll. Wird diese Schonhaltung und Vermeidung allerdings über einen zu langen Zeitraum beibehalten, kann die funktionelle Regeneration und Heilung behindert werden, was im schlimmsten Fall zur Entstehung eines „vicious circle“, eines Teufelskreises und der Ausbildung von chronifiziertem Schmerz führt (Meulders et al. 2011).

In der vorliegenden Arbeit sollen die Grundlagen der Schmerzerwartung näher ergründet werden, was potentiell Wege zur Therapie und Vermeidung der Entstehung von chronischen Schmerzen ermöglichen kann. Mittels assoziativem Lernen und klassischer Konditionierung (Pavlov 1927/1960) sollen unterschiedliche Erwartungshaltungen für 2 gegenteilige Armbewegungen hinsichtlich des Auftretens eines Schmerzreizes erzeugt werden. Eine initial neutrale Bewegung des Armes (konditionierter Stimulus) wird in unserem Versuch mit häufigem oder weniger häufigem Schmerz (unkonditionierter Stimulus) assoziiert und führt dadurch zu einer bestimmten Erwartungshaltung (bedingte Reaktion). Ziel ist es somit zwei verschiedene Erwartungshaltungen zu erzeugen, die zu unterschiedlicher Antizipation des Schmerzreizes und so zu einer unterschiedlichen Wahrnehmung führen. Wir vermuten, dass die differente Wahrnehmung sich in unterschiedlichen Schmerzbewertungen und verschiedener Hirnaktivität widerspiegeln könnte. Wir wollen mit unserer Studie klären ob sich Schmerzbewertungen, Anwahlzeiten und die Hirnaktivität bei unterschiedlicher Schmerzerwartung unterscheiden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Magnetenzephalographie**

Während des Versuches wird die Hirnaktivität mittels eines Magnetoencephalographen (MEG) erfasst. Jeder Strom der fließt, erzeugt gemäß der ‚rechten Hand Regel‘ ein Magnetfeld. Durch die elektrischen Ströme innerhalb von Dendriten der Hirnzellen kommt es zur Ausbildung von sehr kleinen Magnetfeldern. Das Magnetoencephalogramm misst ebendiese magnetische Hirnaktivität mittels supraleitenden Spulen, den sogenannten Squids (Supraconducting Quantum Interference Device). Die zugrundeliegende Supraleitung, die zur Aufrechterhaltung eine Kühlung mittels flüssigen Heliums erfordert, macht das MEG zu einem kostenaufwändigen Verfahren. Das MEG eignet sich jedoch sehr gut für wissenschaftliche Zwecke, da es ein nichtinvasives Verfahren ist. Die allererste Untersuchung mittels MEG betraf okzipitale Alphaoszillationen und fand bereits 1972 statt (Cohen 1972).

Vorteile des MEG liegen besonders in der sehr genauen zeitlichen Auflösung von bis zu 600Hz und der guten räumlichen Auflösung (Curio 2000). Im Gegensatz zum Elektroencephalogramm (EEG) ist das MEG nicht auf die schwankende Leitfähigkeit der Gewebe zur Messung angewiesen und erzielt so eine bessere räumliche Auflösung. Zusätzlich ist das MEG in der Messung von höheren Frequenzbereichen weniger als das EEG von kontaminierender Muskelaktivität und „spike Potentialen“ der Mikrosakkaden des Auges betroffen. So ist ein klareres Bild von unterschiedlichen Generatoren der Hirnaktivität möglich (Hauck et al. 2008).

Nachteile des MEG bestehen in der schlechten Erfassung von Aktivität, welche radial im Cortex orientiert ist. Das MEG ist besser geeignet zur Erfassung axial orientierter Hirnaktivität, wie sie vor allem in Cortexarealen vorkommt. Auch tiefe Hirnareale können mittels eines MEG nicht hinreichend gut untersucht werden (Cheyne 2013).

Das für den Versuch verwendete MEG im Institut für Neurophysiologie ist ein Gerät des Typs VSM 275 MEG System der Firma VSM Med Tech (Vancouver). Es beinhaltet 275 individuelle MEG Sensorkanäle (5 cm axiale Gradiometer), welche fest in einer Haube

verbaut sind. Da sich die von Hirnströmen erzeugten Magnetfelder im Femtoteslabereich bewegen und damit im Gegensatz zu anderen magnetischen Quellen, wie etwa auch dem Erdmagnetfeld, mit 30 bis 60  $\mu\text{T}$  sehr gering sind, befindet sich das MEG in einer elektromagnetisch abgeschirmten Kammer (Fa. Vacuumschmelze) um gegen äußere Störeinflüsse, wie z.B. das Netzbrummen oder Fahrzeugverkehr, geschützt zu sein. Auch körpereigene physiologische Aktivitäten, wie etwa der Herzschlag und Augenbewegungen und jede andere Bewegung, können zu magnetischen Artefakten führen. Um diesen Fehlerquellen entgegenzuwirken, wurde der Proband gebeten möglichst still zu sitzen und so wenig wie möglich zu blinzeln. Kopfbewegungen wurden mittels Coils in den Ohren und am Nasion erfasst und konnten nachträglich mittels eines Korrekturfaktors korrigiert werden. Dies war notwendig, da im Gegensatz zum EEG die signalempfangenden Teile des MEG, die Squids, im Helm fest verbaut sind und so bei Kopfbewegungen andere Stellen gemessen werden würden.



**Abbildung 1: MEG System der Firma VSM Med Tech (Vancouver)**

In der Haube befinden sich 275 MEG-Sensorkanäle zur Erfassung magnetischer Felder. Der Proband wird mittels eines verstellbaren Sitzes mit seinem Kopf in die Haube hochgefahren, um die Hirnaktivität bestmöglich erfassen zu können. Vor dem Probanden lässt sich ein Bildschirm einrichten über den er aufgabenspezifische Tests absolvieren kann.



## 2.2. Schmerzreiz

Für die Applikation des Schmerzreizes wurde ein Laserreiz gewählt, da dieser selektiv Delta und C Schmerzfasern stimuliert ohne dabei auch eine taktile Wahrnehmung hervorzurufen, welche nicht gewünscht ist (Bromm u. Treede 1984). Der schmerzhafte Laserreiz wurde mittels eines THEMIS Thulium-YAG-Lasers am rechten Ellenbogen appliziert. Die Länge eines Laserreizes betrug 1ms. Die Reizstärke des Laserreizes wurde für jeden Probanden vor dem Versuch individuell mittels einer Schwellenbestimmung ermittelt. Dabei wurde eine Wahrnehmungsschwelle und eine Schmerzschwelle bestimmt. Die Wahrnehmungsschwelle ist dabei als die Reizstärke anzusehen bei welcher der Proband bei Steigerung der Reizstärke zum ersten mal äußert, dass dieser schmerzhaft ist. Es wurden dazu 3 Durchgänge mit Steigerung der Reizstärke durchgeführt und der Mittelwert bestimmt. Die Schmerzschwelle definiert sich durch eine Empfindung wie ein leichtes Ziehen an einem Hauthaar. Die verwendete Reizstärke betrug als Richtwert das anderthalbfache der Schmerzschwelle. So sollte sichergestellt werden, dass der Reiz während des gesamten Experiments trotz Habituation als schmerzhaft wahrgenommen wird. Der Schmerzreiz sollte dennoch nicht so stark sein, dass er ein Zucken hervorruft. Die durchschnittliche Reizstärke betrug  $465 \text{ mj/mm}^2$  (SD = 48).

Der Reiz, der durch einen Thuliumlaser verursacht wird, kann in unterschiedlicher Ausprägung verschiedene Empfindungen verursachen, je nachdem, welche Schmerzfasern überwiegend an der gereizten Hautstelle durch die Erhitzung der Haut aktiviert werden. So sorgt die Aktivierung von A-Delta Fasern vornehmlich für einen spitzen, intensiven, stechenden, gut lokalisierbaren Schmerz, während langsam leitende C Fasern eher ein unangenehmes Wärmegefühl bzw. Brennen auslösen (Willis 1995, Müller-Mundt 2005). Im Versuch wurde der Laser zwischen den Applikationen immer etwas versetzt appliziert, um die identische Hautstelle nicht mehrmals hintereinander zu reizen, so kam es zu einer gewissen Varianz der Empfindung zwischen den einzelnen Reizapplikationen. Durch die unterschiedliche Reizleitungsgeschwindigkeit der A-Delta und C Fasern konnte dabei auch eine doppelte bzw. prolongierte Schmerzempfindung vorkommen (Stöhr et al. 2005).

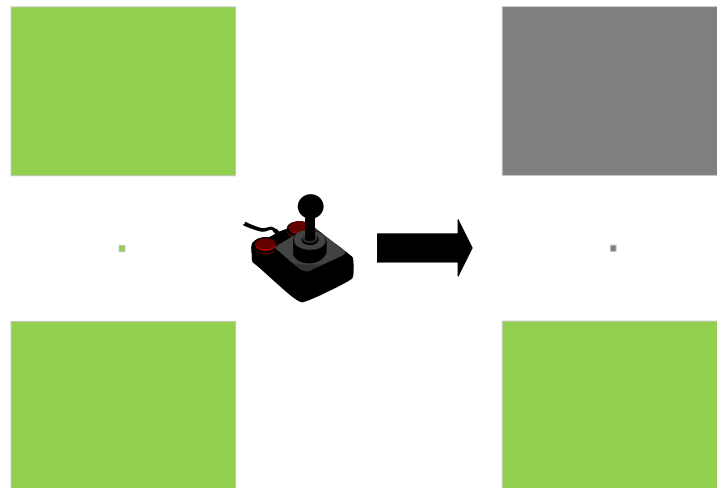
### **2.3. Probandenkollektiv**

Es wurden für dieses Experiment Daten an insgesamt 28 Probanden erhoben. Die Probanden erhielten alle eine ausführliche Aufklärung über das Experiment und nahmen freiwillig an der Studie teil. Alle Probanden unterzeichneten vor dem Versuch eine Einverständniserklärung. Der Versuch wurde nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt (World Medical Association 2013). Die Einwilligung in das Experiment konnte zu jeder Zeit widerrufen werden. Ein positives Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg lag vor. Dem Probandenkollektiv gehörten 12 Männer und 16 Frauen im Alter von 20 bis 35 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren ( $SD = 4,4$ ) an. Alle Probanden waren Rechtshänder. Für die Teilnahme an unserer Studie bestanden die üblichen Voraussetzungen zur Teilnahme an Studien des Instituts für Neurophysiologie. Ausschlusskriterien bestanden insbesondere in Sehstörungen, einer Schwangerschaft, jeglichen Schmerzzuständen des Handgelenkes und schwerwiegenden neurologischen oder psychischen Erkrankungen.

## 2.4. Versuchsablauf

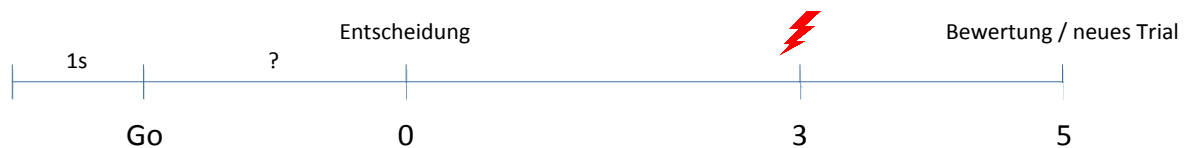
Vor dem Probanden befand sich in etwa 50 cm Abstand ein Bildschirm, auf welchem sich zwei grüne Felder befanden, eines mittig oben, eines mittig unten (Abbildung 2). Der Proband hatte während des Versuchs die Aufgabe nach einem Startsignal eines dieser Felder mit einem Joystick, der sich in seiner rechten Hand befand, anzuwählen. Wählte er das obere Feld, bekam er 3 Sekunden darauf einen schmerzhaften Laserreiz am rechten Ellenbogen. Wählte er das untere Feld, bekam er nur in einem Drittel der Fälle den Schmerzreiz. Zwei Sekunden nach dem Laserreiz musste die Schmerzhaftigkeit mittels des gleichen Joysticks anhand einer visuellen Analogskala bewertet werden. Mittels dieser Wahrscheinlichkeitsverteilung für den Erhalt eines Schmerzreizes sollte der Proband unbewusst verschiedene Erwartungshaltungen aufbauen. Wir unterteilten den Durchgang oder auch Trial genannt dementsprechend in 3 verschiedene Konditionen. Zur exemplarischen Darstellung des Ablaufes eines Trials siehe Abbildung 3.

Die Trials, in denen der Proband das obere Feld auswählte, werden folgend als die Kondition „Sichere Erwartung (SE)“ bezeichnet, die Trials, in denen der Proband das untere Feld auswählte und einen Schmerzreiz erhielt, als Kondition „unsichere Erwartung+ (UE+)“ und schließlich die Trials, in denen der Proband das untere Feld auswählte und keinen Schmerzreiz erhielt, als Kondition „Unsichere Erwartung- (UE-)“. Bei der Hälfte der Probanden befand sich das Feld der hundertprozentigen Wahrscheinlichkeit oben, bei der anderen Hälfte unten. Im folgenden Text sei das obere Feld gleichbedeutend der Kondition Sichere Erwartung (SE).



**Abbildung 2: Sicht des Probanden auf den Bildschirm**

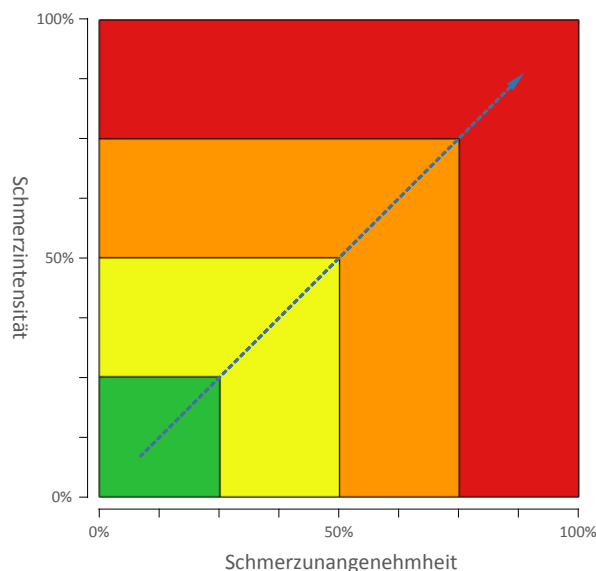
Exemplarische Darstellung des Versuchsaufbaus. Die Felder oben und unten (hier links im Bild) sind mittels des Joysticks anwählbar. Der Joystick wird mit der rechten Hand bedient. Der Fixationspunkt in der Mitte fungiert mittels eines Farbwechsels von grün zu grau als Startzeichen. Nach Anwahl des oberen Feldes erhält der Proband 3 Sekunden darauf einen Laserschmerzreiz (Kondition SE), wählt er das untere Feld an, erhält er lediglich in einem Drittel der Fälle einen Laserschmerzreiz (UE+, ohne Laserschmerzreiz UE-). Im dargestellten Fall wurde das obere Feld angewählt und wechselt so seine Farbe von grün zu grau.



**Abbildung 3: Zeitstrahl eines Trials**

Dargestellt ist der Ablauf eines Durchgangs. Zu Beginn sieht der Proband auf dem Bildschirm welche Felder anwählbar sind. Diese sind grün. Eine Sekunde darauf dient der Farbwechsel des Fixationspunktes als Start-Signal (Go). Ab diesem Zeitpunkt kann der Proband eines der anwählbaren Felder mittels des Joysticks auswählen. Es ergibt sich eine variable Auswahlzeit, die mittels Fragezeichen dargestellt ist. Die Auswahl des oberen oder unteren Feldes definiert den Zeitpunkt Null. Drei Sekunden darauf kann ein Laserschmerzreiz erfolgen (Blitz) oder ausbleiben. Zwei Sekunden darauf erscheint das Diagramm zur Schmerzbewertung oder es beginnt ein neuer Durchgang, wenn kein Laserreiz gegeben wurde.

Der lasergenerierte Schmerzreiz im Versuchsaufbau stellt eine Imitation eines bewegungsinduzierten Schmerzes dar. Der Proband wurde während der ersten Trials auf die unterschiedliche Wahrscheinlichkeitsverteilung des Auftretens eines Schmerzreizes konditioniert. So sollte eine unterschiedliche Erwartungshaltung hinsichtlich des Auftretens von Schmerzreizen je nach Bewegungsrichtung geprägt werden. 2 Sekunden nach dem Schmerzreiz sollte der Proband mittels des Joysticks den Schmerzreiz bewerten. Dazu zog er mittels des Joysticks ein Rechteck mit den Dimensionen Schmerzunangenehmheit (Ordinate) und Schmerzintensität (Abszisse) auf, entsprechend der affektiven bzw. sensorischen Schmerzbewertung (Abbildung 4). Die Achsen wiesen dabei Werte von 0 bis 100% auf, wobei 0% für einen nicht wahrgenommenen Schmerzreiz und 100% für den größtmöglichen Schmerzreiz stand. Weiterhin vermittelte eine Farbcodierung die ungefähre Größe des eingestellten Rechtecks. Je größer das Rechteck eingestellt wurde, desto mehr wechselte seine Farbe von grün über gelb zu rot. Dieses intuitive Feedback vereinfacht die Bewertung der einzelnen Schmerzreize, wobei es nicht darauf ankommt, möglichst genaue Einstellungen der Rechteckgröße vorzunehmen, es sollte vielmehr nach Bauchgefühl entschieden werden. Für die Schmerzbewertung standen lediglich 2 Sekunden zur Verfügung.



**Abbildung 4: Diagramm zur Schmerzbewertung**

Dargestellt ist das Verfahren zur Bewertung des Schmerzreizes 2 Sekunden nach dessen Applikation. Der Proband zieht dabei mittels des Joysticks in seiner rechten Hand ein Rechteck auf. Auf der Abszisse ist die Schmerzintensität aufgetragen, auf der Ordinate hingegen die Schmerzunangenehmheit. Auf beiden Achsen können Werte von 0 bis 100% angegeben werden. Je größer das Rechteck aufgezogen wird, desto mehr wandelt sich seine Farbe von grün über gelb zu rot. Dies dient als intuitives Feedback.

Der Proband musste nacheinander beide Felder auswählen, bevor er wieder die Auswahl zwischen 2 Feldern hatte. Dies wurde durch Farbwechsel der Felder während des Anwählens dargestellt. Das Feld wechselte von grün zu grau. Nur grüne Felder waren anwählbar. Der Proband durchlief während des Versuchs 6 Blöcke mit je 40 Trials, insgesamt also 560 Einzelentscheidungen. Nach jedem Block fand eine kurze Pause unter 5 Minuten statt. Nach dem 3. Block fand eine etwas längere Pause von etwa 10 Minuten statt. Da die Auswahl der Felder und der Versuchsablauf in der Anfangsphase noch recht komplex erschienen, absolvierte jeder Proband vor dem Versuch einen Übungsteil zur Auswahl der Felder und der Schmerzbewertung mittels des Joysticks. Dabei wurden bereits 15 Schmerzreize appliziert. Diese Übung diente zum einen der Gewöhnung an die Reizstärke, andererseits zur Wahrnehmung der ungefähren Bandbreite, in der sich die empfundenen Schmerzen während des Versuchs äußern konnten. Eine gewisse Habituation an den Schmerzreiz trat auf, war aber in den ersten 10 Reizen, die noch im Übungsblock verabreicht wurden, am stärksten und spielte in den folgenden Blöcken eine untergeordnete Rolle.

## **2.5. Datenverarbeitung**

Die Datenverarbeitung wurde mit der Auswertungssoftware MATLAB (The MathWorks, Inc.) und der Matlab-Toolbox Fieldtrip (Oostenveld et al. 2011) vorgenommen. Fieldtrip stellt dabei zusätzliche Algorithmen bereit, mit denen vertiefende Analysen, wie etwa Zeit-Frequenz-Analysen, vorgenommen werden können.

### **2.5.1. Psychophysische Daten**

Als erster Schritt der Auswertung wurden die psychophysischen Parameter ausgewertet. Dazu gehören die Schmerzbewertungen, d.h. Bewertungen der Intensität und Unangenehmheit des Laserschmerzreizes. Diese wurden mittels Joystickbewegung nach jedem Schmerzreiz von jedem Probanden bewertet. Zusätzlich wurden die Antwortzeiten der Auswahl des oberen (SE) bzw. unteren (UE+/-) Feldes erfasst. In der Auswertung der Daten wurde zudem durch Multiplikation der Schmerzintensität und Schmerzunangenehmheit ein Parameter „Gesamtschmerz“ ermittelt. Vergleiche der Schmerzratings wurden mit den Konditionen SE und UE+ vorgenommen, da dort Schmerzreize mit unterschiedlichen Häufigkeiten, je nach Auswahl des oberen oder unteren Feldes, verabreicht wurden. Die Auswahl des oberen Feldes war immer mit einem Schmerzreiz gekoppelt, das untere Feld lediglich in einem Drittel der Fälle.

Die Schmerzbewertungen und Antwortzeiten wurden aufgezeichnet und statistisch mit dem Programm Matlab und der Statistical Toolbox ausgewertet. Die aufgezeichneten Antwortzeiten und Antworten wurden mit Matlab bearbeitet, sortiert und miteinander in Beziehung gesetzt. Für die Gesamtanalyse wurde ein gepaarter T-Test aufgesetzt. Zusätzlich wurden fixed effects berechnet. Bei der Auswertung mittels fixed effects werden für die statistische Auswertung mittels T-Test nicht die Durchschnittswerte der einzelnen Probanden verwendet, sondern es werden alle Trials gemeinsam ausgewertet. So ist es möglich einen verborgenen Trend sichtbar zu machen. Für das obere Feld ergaben sich durch die Wahrscheinlichkeitsverteilung mehr auswertbare Schmerzreize. Um einen statistischen Vergleich dennoch zu ermöglichen, wurden von den Schmerzratings des oberen Feldes ebenso viele für den Vergleich randomisiert ausgewählt wie im unteren Feld gesamt vorhanden waren.

### **2.5.2. Magnetoencephalographische Daten**

Die gewonnenen Daten bestanden aus kontinuierlich aufgenommenen Hirnmagnetfeldern. Diese mussten von Störungen gefiltert und mittels Fouriertransformation überarbeitet werden. Dies geschah mit Hilfe der Matlab basierten Auswertungssoftware Fieldtrip. Die Daten wurden zunächst in die Auswertungssoftware MATLAB (The MathWorks, Inc.) eingelesen. Artefaktbelastete Trials wurden nach visueller Inspektion entfernt. Augenbewegungen und der Herzschlag wurden mittels Silberelektroden erfasst und konnten so nachträglich mittels einer ICA (Independent Component Analysis, Debener et al. 2005) aus den Daten herausgerechnet werden. Eine ICA unterteilt Daten in einzelne Komponenten. So konnten Komponenten von Herzschlag und Augenblinzeln detektiert und gezielt herausgefiltert werden. Eine ICA darf allerdings nur angewandt werden, wenn die einzelnen Variablen statistisch voneinander unabhängig sind, wie es hier der Fall war. Weiterhin wurde eine „commonmode-reference“ nullter Ordnung (CMR0) vorgenommen. Diese referenzierte den einzelnen Kanal auf das Mittel aller Kanäle zum jeweiligen Zeitpunkt. Die nun artefaktfreien Daten waren die Grundlage weiterer Datenverarbeitung. Aus ihnen ließen sich Zeitfrequenzdarstellungen gewinnen. Zusätzlich konnten Topographien erstellt werden. Diese stellten Aktivitätsverteilungen der verschiedenen Kanäle für ausgewählte Frequenz- und Zeitbereiche dar und wurden auf einen Kopf projiziert.



## **2.6. Zeit-Frequenz-Analyse**

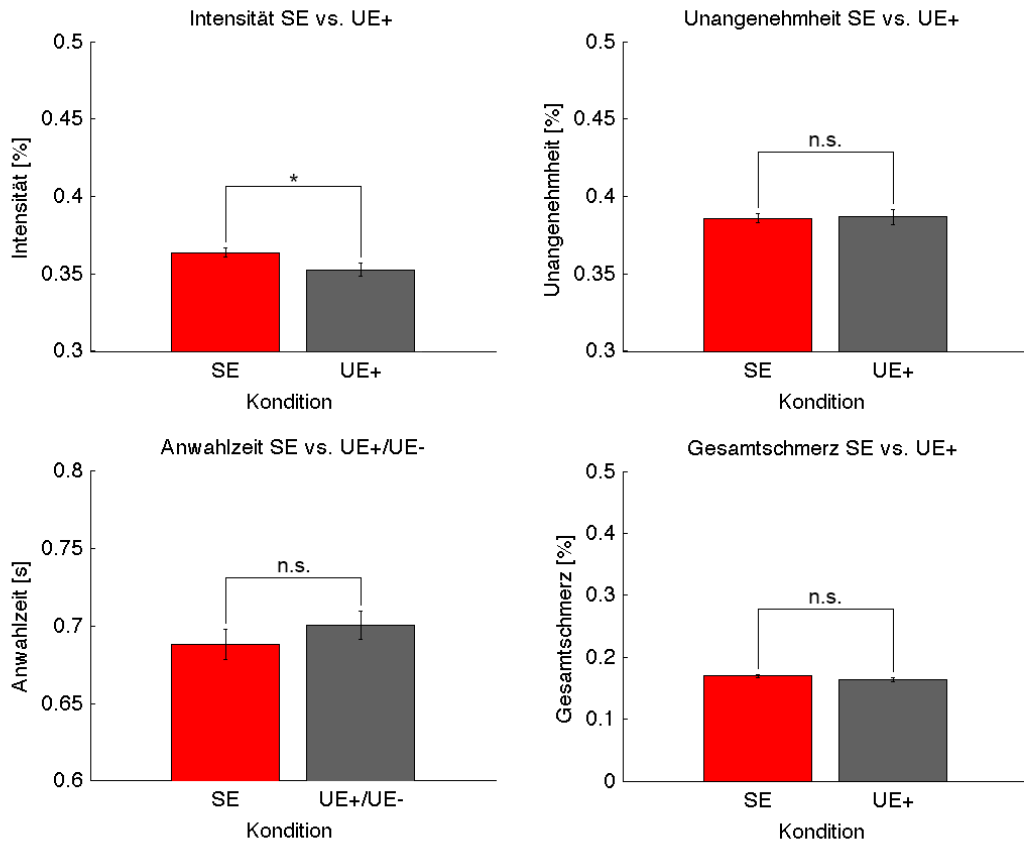
Die Zeit-Frequenz-Analyse eignet sich gut zur Darstellung von Hirnaktivität, welche nicht phasengekoppelt zum Reiz auftritt, also eine gewisse zeitliche Varianz aufweist (Tallon-Baudry 1999). Sie kann relative und absolute Zu- und Abnahmen in einem bestimmten Frequenzspektrum über die Zeit hinweg darstellen. Die Untersuchung von Hirnaktivität mittels Zeit-Frequenz-Analyse erfordert eine Fouriertransformation der Daten. Bestandteil dieser war die Applikation von einem Hanning Taper, der eine bessere Glättung von Zeit und Frequenz ermöglichte. Für den Gammafrequenzbereich verwendeten wir hingegen 5 Multitaper. Der Einsatz von Multitapern ist ebenso eine Methode der Signalverarbeitung, welche für eine bessere Frequenzglättung sorgt. Die Verwendung von Multitapern ist insbesondere für Gammabandaktivität von Vorteil, da diese meist breitbandig auftritt (Percival u. Walden 1993).

### **3. Ergebnisse**

In unserem Versuchsaufbau lassen sich 3 sogenannte Konditionen durch die beiden Variablen „Bewegungsrichtung“ und „Laserreiz“ (Ja/Nein) bilden und untereinander vergleichen. So lassen sich die Konditionen „Sichere Erwartung (SE)“ (oberes Feld gewählt, Laserreiz folgt), die Kondition „Unsichere Erwartung + (UE+)“ (unteres Feld gewählt, Laserreiz folgt) und die Kondition „Unsichere Erwartung – (UE-)“ (unteres Feld gewählt, kein Laserreiz) definieren.

#### **3.1. Ergebnisse der psychophysischen Daten**

Bei der Auswertung der Schmerzbewertungen ergab sich in der Betrachtung mittels fixed effects ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ) zwischen den Konditionen SE und UE+ hinsichtlich der Schmerzintensität (Abbildung 5). In der Kondition SE wurde der Schmerzreiz intensiver wahrgenommen als in der Kondition UE+ ( $t_{27} = 2.09$ ,  $p = 0.037$ ). Für die Parameter Unangenehmheit ( $t_{27} = -0.136$ ,  $p = 0.89$ ), Anwahlzeit des oberen bzw. unteren Feldes ( $t_{27} = -0.928$ ,  $p = 0.35$ ) und für den Gesamtschmerz ( $t_{27} = 1.35$ ,  $p = 0.18$ ) ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die bewertete Intensität betrug im Durchschnitt 0.364 (SD=0.216) (SE) bzw. 0.393 (SD=0.207) (UE+) Punkte. Die Unangenehmheit betrug im Durchschnitt 0.386 (SD=0.217) (SE) bzw. 0.387 (SD=0.224) (UE+) Punkte. Die Anwahlzeiten lagen im Durchschnitt bei 0.688 (SD=0.774) Sekunden (SE) bzw. 0.7 (SD=0.718) Sekunden (UE+/UE-).



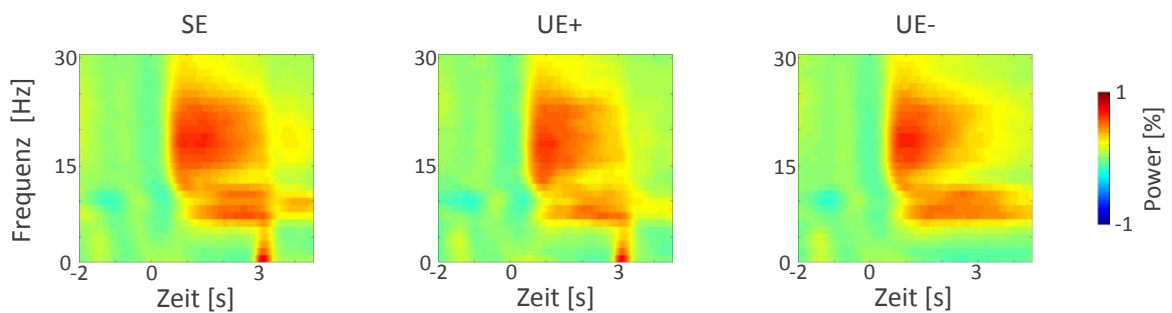
**Abbildung 5: Vergleich von Schmerzbewertungen und Anwahlzeit**

Dargestellt sind Vergleiche durchschnittlicher Schmerzbewertungen, Anwahlzeiten und des berechneten Parameters Gesamtschmerz aller Probanden zwischen den Konditionen SE und UE+ bzw. UE-. Dargestellt sind fixed effects. Für die Bewertungen von Intensität und Unangenehmheit konnten Werte zwischen 0 und 1 angewählt werden. Hinsichtlich der Schmerzintensität zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Vergleiche anderer Parameter zeigen keine signifikanten Unterschiede. Ein Fehlerbalken entspricht in der Darstellung einem Standardfehler. ; \* =  $p < 0,05$ , n.s. = nicht signifikant.

### 3.2. Ergebnisse der Magnetoencephalographischen Daten

Um Modulationen der Hirnoszillatorik, die durch die unterschiedlichen Erwartungshaltungen bedingt sind, darstellen und auswerten zu können, eignet sich die Darstellung mittels Zeit-Frequenz-Plot. Betrachtet man alle Kanäle zunächst gemeinsam, lassen sich grob die größten Veränderungen darstellen.

Je nach Kondition lassen sich verschiedene Veränderungen der Hirnoszillatorik im Vergleich zur neutral gewählten Baseline finden. Die Baseline wurde für alle Auswertungen auf den Zeitbereich von Sekunde -1 bis Sekunde 0 gesetzt, also vor der Entscheidung in einem neutralen Zeitbereich. Bei der Betrachtung der folgenden Zeitfrequenzanalysen (ZFAs) ist Sekunde 0 als Auswahl eines Feldes definiert. Bei Sekunde 3 erfolgte in den Konditionen SE und UE+ die Applikation des Laserreizes.

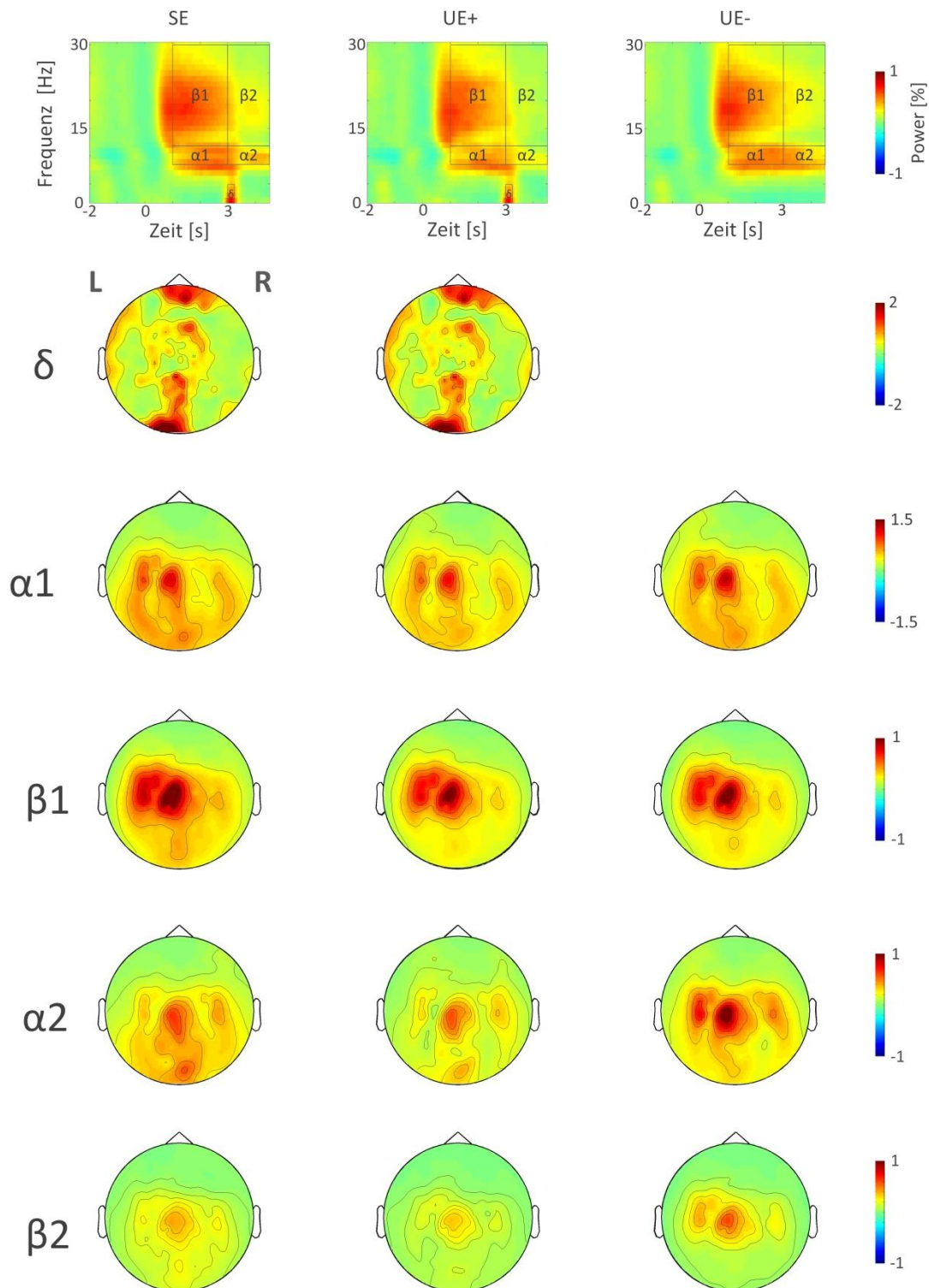


**Abbildung 6: Zeitfrequenzanalysen aller Kanäle der Konditionen SE, UE+, UE-**

Dargestellt sind die Zeitfrequenzanalysen der Konditionen SE, UE+ und UE- aller Kanäle (Hanning Window, Baseline -1 bis 0). Auf der Abszisse aufgetragen ist die Zeit in Sekunden. Sekunde 0 ist definiert durch Anwahl eines Feldes, in Sekunde 3 erfolgt in den Konditionen SE und UE+ die Applikation des Laserschmerzreizes. Auf der Ordinate ist die Frequenz bis 30 Hertz aufgetragen. Damit werden die Frequenzen von Delta (0-5Hz), Theta (5-8Hz) Alpha (8-12Hz) und Beta (12-30Hz) abgedeckt. Zu- und Abnahmen der Power zur Baseline (-1 bis 0 Sekunden) sind farbcodiert. Rote Bereiche stellen eine relative Zunahme, blaue Bereiche eine relative Abnahme und grüne Bereiche keine Veränderung dar. Klar erkennbar ist eine Powererhöhung im Deltaband in den Konditionen SE und UE+ kurz nach Sekunde 3, also nach der Applikation des Laserschmerzreizes. Weiterhin lassen sich in allen Konditionen im Erwartungsintervall zwischen Sekunde 0 und Sekunde 3 Powererhöhungen im Alpha- und Betaband erkennen.

In Abbildung 6 sind für alle 3 Konditionen die Zeitfrequenzanalysen aller Kanäle dargestellt. Es lassen sich multiple Modulationen finden. Die Konditionen SE und UE+, die mit der Applikation von Laserschmerzreizen verbunden waren, zeigen eine Powererhöhung im Deltaband (0-5Hz) kurz nach Sekunde 3 (=Laserreiz), welche in der Kondition UE- fehlt. Diese Powererhöhung ist auf die Schmerzverarbeitung zurückzuführen. Weiterhin lässt sich in allen 3 Konditionen etwa eine halbe Sekunde nach der Anwahl des oberen oder unteren Feldes (Sekunde 0) eine Zunahme der Power im Betaband (12-30Hz) finden, welcher kurz darauf eine Zunahme im Alphaband (8-12Hz) folgt. Die Powererhöhungen halten in den Konditionen SE und UE+ bis kurz nach Sekunde 3 an. Danach schwächt sich die Powererhöhung im Alpha und Betaband ab. Dies korreliert gut mit der Auflösung einer Erwartungshaltung durch den gegebenen Laserschmerzreiz. In der Kondition UE- hält die Powererhöhung im Alpha- und Betaband an. Lediglich die Betapower schwächt sich etwas ab.

Um die Genese der beschriebenen Modulationen zu eruieren, definierten wir relevante Bereiche in den dargestellten Zeitfrequenzanalysen (Abbildung 7 oberste Zeile). Für diese definierten Bereiche errechneten wir Topographien der Hirnaktivität (Abbildung 7). Diese stellen dar, welche Kanäle des MEG über den Kopf verteilt zum jeweiligen Zeit- und Frequenzfenster die größte Power aufwiesen und erzeugen so eine topographische Karte der gemessenen magnetischen Hirnaktivität. Zur Definition der relevanten Bereiche verwendeten wir die Frequenzspektren, in denen sich bei unserem Experiment Veränderungen ergaben, nämlich im Delta (0-5Hz), Alpha (8-12Hz), Beta (12-30Hz) und Gammaband (30-100Hz). Die Ausdehnung hinsichtlich der Zeitebene richtet sich nach dem Kontext des Versuches. Vor Sekunde 3 sollte die Erwartungshaltung dominieren, nach Sekunde 3 die Verarbeitung des Schmerzreizes bzw. das Abflauen der Erwartungshaltung. Es ergaben sich so 6 Zeitfrequenzbereiche, die wir näher betrachteten und die als Topographie für jede Kondition dargestellt sind. Diese 6 Bereiche: Alpha 1, Alpha 2, Beta 1, Beta 2, Delta und Gamma sind in Abbildung 7 und Abbildung 8 dargestellt. Die Bereiche Delta und Gamma umfassen vornehmlich die Schmerzverarbeitung, die Bereiche Alpha 1 und Beta 1 erfassen den vermuteten Bereich der Schmerzerwartung und die Bereiche Alpha 2 und Beta 2 erfassen die Erwartungsauflösung bzw. Persistenz.

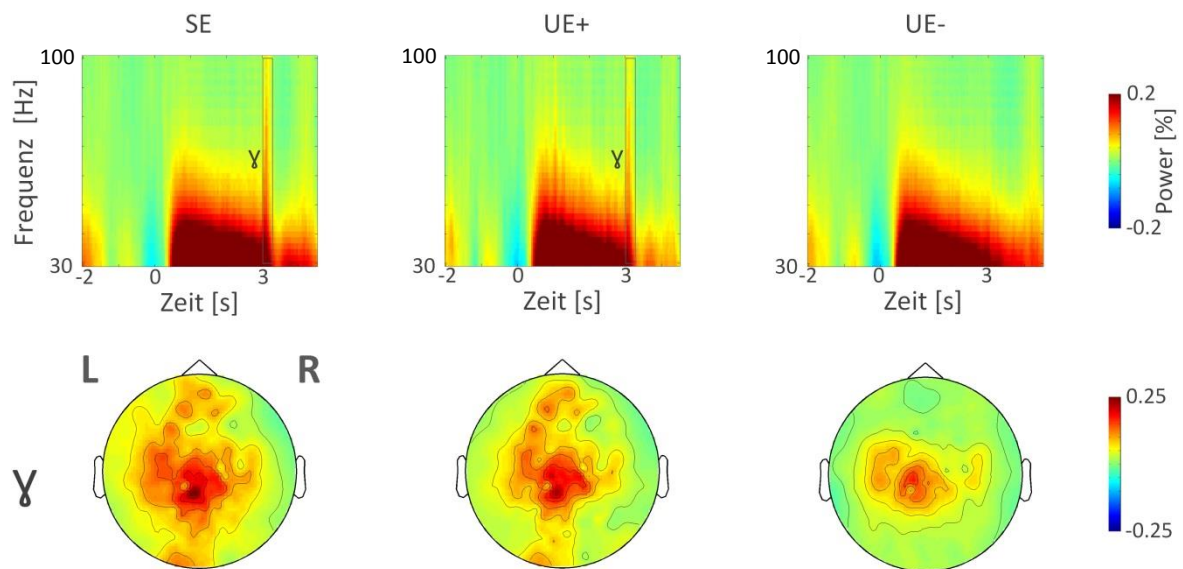


**Abbildung 7: Darstellung von Topographien relevanter Zeitfrequenzbereiche**

In der ersten Zeile der Abbildung sind zur besseren Übersicht die für den Versuch relevanten und mittels Topographien näher dargestellten Bereiche eingrahmt. In den folgenden Zeilen finden sich Topographien der Hirnaktivität der näher zu untersuchenden Bereiche. Für den Deltabereich zeigen sich okzipitale sowie frontale Powererhöhungen. In den Topographien für die Bereiche Alpha 1 und Beta 1 zeigt sich eine zweigipflige Powererhöhung kontralateral zur Reizseite. In den Topographien der Bereiche Alpha 2 und Beta 2 lassen sich ähnliche Powererhöhungen finden wie bei Alpha 1 und Beta 1. Diese sind jedoch in den Konditionen SE und UE+ geringer ausgeprägt. In der Kondition UE- ist dieser Wegfall an Power geringer ausgeprägt.

In Abbildung 7 lassen sich mittels der errechneten Topographien Rückschlüsse auf die topographische Genese der in Abbildung 6 dargestellten Powererhöhungen in den Zeitfrequenzanalysen gewinnen. In der Topographie des Delta Bereiches sind Powererhöhungen okzipital und frontal zu erkennen. Die Topographien für die Bereiche Alpha 1 und Beta 1 zeigen eine zweigipflige Powererhöhung kontralateral zur Reizseite etwa über dem Grenzbereich zwischen somatosensorischem und motorischen Cortex. In den Topographien der Bereiche Alpha 2 und Beta 2 erkennt man eine ähnliche zweigipflige Powererhöhung kontralateraler Kanäle wie im Zeitbereich der Erwartungshaltung (Alpha 1 und Beta 1). Die Powererhöhung ist nun jedoch in den Konditionen SE und UE+ im Vergleich zur Kondition UE- ohne Laser abgeschwächt. Es ist klar zu erkennen, dass sich die Power in Alpha 2 und Beta 2 der Konditionen SE und UE+ im Vergleich zu den Topographien der Bereiche Alpha 1 und Beta 1, also der Erwartungshaltung, abgeschwächt hat. Dies passt zu einem Wegfall einer ehemals vorhandenen Erwartungshaltung durch das Auftreten eines Laserschmerzreizes.

Auch im Gammabereich lässt sich in der Zeitfrequenzanalyse in den Konditionen SE und UE+ eine Aktivierung kurz nach Sekunde 3 erkennen (Abbildung 8). Diese resultiert ebenso aus der Schmerzverarbeitung (Hauck et al. 2008). Die Topographien des Gammabereichs zeigen Powererhöhungen über dem Vertex. In der Kondition UE-, in der kein Laserschmerzreiz verabreicht wurde, zeigt sich die Powererhöhung im Gamma Band deutlich schwächer.



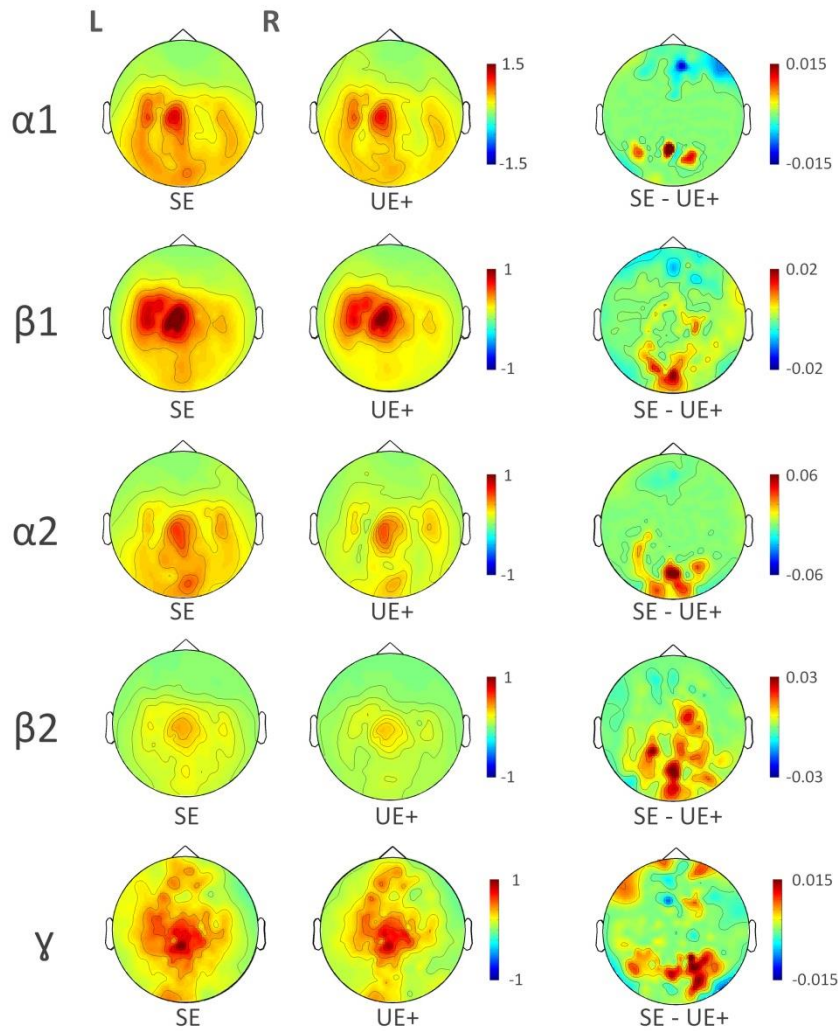
**Abbildung 8: Darstellung von Topographien des Gammafrequenzbereichs**

In der ersten Zeile der Abbildung ist zur besseren Übersicht der für den Versuch relevante und mittels Topographie näher beleuchtete Bereich eingezeichnet. In der zweiten Zeile sind Topographien der Hirnaktivität des näher zu untersuchenden Bereiches dargestellt. Es zeigt sich für den näher untersuchten Gammabereich eine zentrale Powererhöhung über dem Vertex in den Konditionen SE und UE+. In der Kondition UE- zeigt sich nur eine gering ausgeprägte Topographie, die möglicherweise einer in höhere Frequenzbereiche projizierten Betaaktivität entspricht.

Um Unterschiede zwischen den Konditionen in der Schmerzverarbeitung, Schmerzerwartung und Erwartungsauflösung aufzudecken, verglichen wir die Konditionen untereinander. In den Abbildungen 9 und 10 sind signifikante Unterschiede dargestellt.

Im Vergleich der Konditionen SE und UE+ zeigt sich in den meisten untersuchten Zeitfrequenzbereichen okzipital eine signifikant höhere Power der Kondition SE im Vergleich zur Kondition UE+. In Delta (nicht dargestellt) zeigt sich kein Unterschied. Der gefundene okzipitale Unterschied ist gering ausgeprägt, auf einzelne Kanäle beschränkt und findet sich in keinem der Fälle an selber Stelle wie die Powermaxima der Einzeltopographien (Abbildung 9).



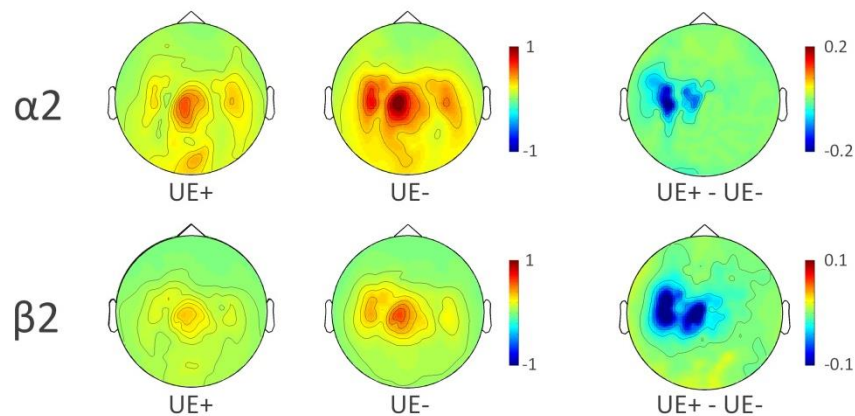


**Abbildung 9: Darstellung von Vergleichen zwischen Topographien relevanter Zeitfrequenzbereiche**

Dargestellt sind in den beiden linken Spalten die Einzeltopographien der verschiedenen relevanten Zeitfrequenzbereiche für die angenommenen Bereiche der Schmerzerwartung ( $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ), der Verarbeitung des Schmerzreizes ( $\gamma$ ), sowie der Erwartungsauflösung ( $\alpha 2$ ,  $\beta 2$ ). In der rechten Spalte sind die signifikanten Unterschiede der beiden Topographien dargestellt. Nicht signifikante Unterschiede sind maskiert und durchweg grün dargestellt. Es handelt sich immer um den Vergleich UE+ - UE- mittels t-Test. In allen relevanten Zeitfrequenzbereichen bis auf Delta findet sich okzipital eine Differenz der Einzeltopographien. Diese überdeckt in keinem der Fälle die Powermaxima der Einzeltopographien und beschränkt sich meist auf einzelne verteilte Kanäle.

Vergleicht man die Konditionen UE+ und UE- nach Sekunde 3 miteinander (Abbildung 10), entsprechend den Bereichen Alpha 2 und Beta 2, zeigt sich dass UE- kontralateral eine signifikant höhere Power aufweist, die zweigipflig ausgeprägt ist ( $\alpha_2$ :  $t_{27}=-2,73$ ,  $p=0.0087$  /  $\beta_2$ :  $t_{27}=-4,40$ ,  $p=5,37*10^{-5}$ ). Der Bereich der signifikanten Differenz liegt an selber Stelle wie die zweigipflige Powererhöhung, die wir bereits für den Bereich der Schmerzerwartung (Alpha 1 und Beta 1) gefunden haben.

Die Konditionen UE+ und UE- haben bis zum Laserschmerzreiz die gleichen Voraussetzungen. Ein gefundener Unterschied lässt sich also lediglich auf ein Wegfallen der Erwartungshaltung oder den Laserreiz selbst zurückführen.



**Abbildung 10: Vergleich zwischen den Topographien der Konditionen UE+ und UE- des angenommenen Bereiches der Erwartungsauflösung ( $\alpha_2$  und  $\beta_2$ )**

Dargestellt sind in den beiden linken Spalten die Einzeltopographien von Alpha 2 und Beta 2 der Konditionen UE+ und UE-. In der rechten Spalte sind die signifikanten Unterschiede der beiden Topographien dargestellt. Nicht signifikante Unterschiede sind maskiert und durchweg grün dargestellt. Es handelt sich immer um den Vergleich UE+ - UE-. Es fällt auf, dass die Kondition UE- an den Stellen, die bereits während der Schmerzerwartung ( $\alpha_1$  und  $\beta_1$ ) aktiv waren, hier eine signifikant höhere Power aufweist. Dies lässt sich gut mit dem Wegfall einer im Vorfeld vorhandenen Schmerzerwartung vereinbaren.

## 4. Diskussion

Unser Versuch sollte klären, wie sich die Schmerzwahrnehmung durch Manipulation der Schmerzerwartung unterscheidet. Zudem sollte die Messung mittels eines MEG Rückschlüsse auf zugrundeliegende Hirnaktivitäten liefern.

Unsere Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied in den Schmerzbewertungen zwischen sicherer und unsicherer Schmerzerwartung. Bei sicherer Schmerzerwartung wurde der Schmerzreiz stärker wahrgenommen als bei unsicherer Schmerzerwartung. Für die anderen Parameter wie Unangenehmheit, Anwahlzeit und Gesamtschmerz konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Auch zeigte sich kein signifikantes Korrelat der schmerzinduzierten Aktivität in den Zeitfrequenzanalysen der MEG Daten. Allerdings konnte gezeigt werden, dass im Zeitintervall der Erwartungshaltung Oszillationen im Alpha- und Betabereich auftraten, welche über dem sensomotorischen Kortex lokalisiert waren.

Wir nehmen an, dass die Erwartung einen Schmerzreiz zu bekommen, zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung geführt haben könnte. Generell liegen allerdings nur wenige Studien zum expliziten Zusammenhang von sicherer bzw. unsicherer Erwartung zur Schmerzwahrnehmung vor. Es lassen sich hingegen einige Studien zur Bedeutung von emotionalen Faktoren wie Angst bzw. Beklommenheit in Bezug auf Schmerzmodulation finden. Generell muss festgestellt werden, dass sich emotionale Faktoren, wie etwa Angst, kaum von kognitiven Faktoren, wie etwa der Erwartungshaltung, differenzieren lassen (Wiech u. Tracey 2009). Wiech und Tracey (2009) verbinden Angst mit höheren Schmerzbewertungen und einer niedrigen Schmerztoleranz. Ploghaus et al (2003) hingegen unterscheiden zwischen sicherer und unsicherer Erwartung. Die sichere Erwartung eines Schmerzreizes sei dabei korreliert mit dem Gefühl der Angst (fear). Studien an Tieren und Menschen hatten gezeigt, dass ein solches Gefühl der Angst zu einer verminderten Schmerzsensitivität führen kann, also zur Hypoalgesie (Rhudy u. Meagher 2000). Im Gegensatz dazu sei unsichere Erwartung mit dem Gefühl der Beklommenheit (anxiety) assoziiert. Das Gefühl der Beklommenheit sei unter anderem charakterisiert durch eine erhöhte somatische und umweltbezogene Aufmerksamkeit. Beklommenheit soll so zum gegenteiligen Effekt von Angst führen und damit zu erhöhter Schmerzsensitivität und zur

Hyperalgesie (Rhudy u. Meagher 2000, Ploghaus et al. 2001). Auch Carlsson et al. (2006) (sowie Carleton et al. 2007, Kalisch et al. 2006) zeigen, dass Unsicherheit in Bezug auf das Auftreten eines Schmerzreizes zu erhöhten Schmerzbewertungen führen kann. Andere Autoren hingegen bestreiten die strikte Assoziation von Angst (fear) und sicherer Erwartung, sowie von Beklommenheit (anxiety) und unsicherer Erwartung. Angst (fear) käme lediglich außerhalb von Laborsituationen bei subjektiv hoher Bedrohung vor. Versuchssituationen seien stattdessen immer mit Beklommenheit assoziiert (Peters 2015).

Ein weiterer Faktor in der Modulation von Schmerz besteht außerdem in der Abhängigkeit der Schmerzempfindung vom wahrgenommenen Bedrohungspotential (Rhudy u. Williams 2005). Dieser Faktor könnte auch die in der Literatur oftmals divergenten Ergebnisse hinsichtlich der Auswirkung von Angst auf die Schmerzwahrnehmung erklären. In Situationen, in denen hohes Bedrohungspotential empfunden wird, wird Schmerz in der Regel durch beispielsweise endogene Opioide unterdrückt (Stress induced analgesia) (Rhudy u. Meagher 2000, 2001, Ford u. Finn 2008, Butler u. Finn 2009). Moderate Schmerzen hingegen, wie sie in der Laborsituation und in unserem Versuch vorkommen, werden in der Regel durch ängstliche Erwartung verstärkt wahrgenommen. Möglicherweise ist in unserem Experiment der dahingehende Effekt gering ausgefallen, da die Erwartungshaltung implizit durch Konditionierung erlernt wurde. Der geringe Effekt der Schmerzverstärkung auf Verhaltenesebene spiegelt sich auch in einer nicht vorhandenen Signifikanz der schmerzinduzierten Oszillationen wider.

Weiterhin gelang es uns in allen Konditionen eine Schmerzerwartung hervorzurufen. Diese bestand in einer Powererhöhung der Oszillationen in den Frequenzbereichen von Alpha und Beta. In den Konditionen der sicheren und unsicheren Erwartung ist deutlich zu erkennen, dass diese Erwartungshaltung nach Applikation des Lasers deutlich abnimmt, bzw. abbricht. In der Kondition der unsicheren Erwartung, wo kein Laserreiz auftritt, hält die Erwartungshaltung hingegen weiter an. Betrachtet man die Topographien dieser erwartungskorrelierten Oszillationen, zeigt sich die Hauptaktivität als zweigipflige Powerzunahme kontralateral zur Reizseite über sensomotorischen Arealen. Der topographische Vergleich der sicheren und unsicheren Erwartung zeigt im Intervall der Erwartungshaltung an eben genannten Stellen keine signifikanten Unterschiede. Dies ist vermutlich ebenso wie der geringe Effekt der Schmerzverstärkung auf die implizite Konditionierung zurückzuführen.

Weiterhin haben wir Korrelate der Schmerzverarbeitung im Sinne von Powererhöhungen im Delta und Gammaband finden können (Hauck et al. 2008). Gammafrequenzen repräsentieren dabei vor allem das Integrieren verschiedener Schmerz Aspekte (Hauck et al. 2008).

Im Intervall der Erwartungshaltung fanden sich Oszillationen im Alpha und Betaband, die über kontralateralen sensorischen Arealen ihr Maximum aufwiesen. Auch andere Autoren verknüpfen verstärkte Alpha und Betapower mit dem Vorhandensein einer Erwartungshaltung. So bringen etwa Klimesch et al. (2007) Alphasynchronisation mit top-down Prozessen (wie einer Erwartungshaltung) und Alphadesynchronisation mit bottom-up Prozessen in Verbindung. Die „alertness“ Hypothese (Knyazev et al. 2006) vertritt dabei den Standpunkt, dass eine Erhöhung insbesondere der Alphaaktivität eine höhere Bereitschaft des Alphasystems für die Informationsverarbeitung repräsentiert (Knyazev et al. 2006). Demnach werden bei erhöhter Erwartungshaltung sensorische Inputs besser verarbeitet und Schmerz wird intensiver wahrgenommen. Allgemein zeigt sich, dass Alphaoszillationen in ängstlichen Individuen verstärkt sind (Bell et al. 1998, Herrmann and Winterer 1996, Knyazev et al. 2002, 2003, 2004a,b , Knyazev u. Slobodskaya 2003). Knyazev et al. (2006) und Klimesch (1999) zeigten zudem, dass die Zunahme von Alpha im Erwartungszeitbereich mit der Stärke einer nachfolgenden Alphadesynchronisation assoziiert ist. Das heißt: Je stärker die durch Alphazunahme repräsentierte Erwartungshaltung, desto stärker die durch den Reiz ausgelöste Desynchronisation und damit mögliche Verarbeitungseffizienz. Dieser Kontrast ist laut Knyazev et al. (2006) bei ängstlichen Individuen am größten. Die durch den Reiz ausgelöste Alphadesynchronisation war dabei insbesondere in den posterioren Kanälen am stärksten. Auch wir fanden verstärkte Alphaaktivität im Erwartungsintervall. Diese war ebenso in posterioren Kanälen verstärkt und war bei sicherer Erwartung stärker als bei unsicherer Erwartung. Allgemein ließ sich bei den Vergleichen zwischen sicherer und unsicherer Erwartung bei sicherer Erwartung verstärkte posteriore Aktivität finden.

Auch Zunahmen im Betaband wurden bereits mit dem Vorhandensein einer Erwartungshaltung assoziiert. Es gibt Evidenz, dass Betabandaktivität die Verarbeitung von Stimuli im somatosensorischen Kortex modulieren kann (Lalo et al. 2007). So fanden Roelfsema et al. (1997) bei Katzen eine Zunahme der Betabandaktivität im motorischen System bei Erwartung eines sensorischen Events. Auch Engel und Fries (2010) teilen die

Auffassung, dass Betabandaktivität vornehmlich in Aufgaben erhöht ist, die eine starke endogene top-down Komponente zeigen.

Die Literatur zu Oszillationsveränderungen durch eine Erwartungshaltung beschreibt teilweise allerdings auch eine Abnahme des Betabands statt einer Zunahme. So soll es laut van Ede et al. (2010) zu einer Desynchronisation des Betabands bei der Erwartung eines taktilen Reizes kommen. Neben der beschriebenen „alertness“ Hypothese gibt es auch Anhänger einer „inhibition“ Hypothese. Andauernde Betaoszillatorik über dem somatosensorischen Cortex spiegelt dabei einen Hirnzustand wider, in dem die Verarbeitungseffizienz niedrig ist. So soll es bei Erwartung eines Reizes zu einer Desynchronisation des Betabandes kommen, um so eine erhöhte Verarbeitungseffizienz und bessere Wahrnehmung zu gewährleisten (van Ede et al. 2010). In diesem Kontext ist auch eine Zunahme der Betapower, wie wir sie fanden, vorteilhaft. Bei Antizipation nozizeptiver Stimuli würde so die Verarbeitungseffizienz niedrig gehalten und der Schmerzreiz weniger effektiv wahrgenommen werden. Möglicherweise kann also die von uns gefundene Zunahme des Betabandes auf einen Defensivmechanismus hindeuten, der dazu dient, kommende Schmerzen erträglicher zu machen.

## 5. Zusammenfassung

Alltäglich machen wir die Erfahrung, dass die Erwartung von Schmerz die Schmerzwahrnehmung verstärken kann. Zudem ist die Erwartung von Schmerzen an der Ausbildung von Vermeidungsverhalten beteiligt. Dieses Verhalten kann in vielen Fällen einen Therapieerfolg behindern. Ziel unserer Studie war es die neuronalen Mechanismen einer solchen Schmerzerwartung besser zu beleuchten. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir dazu, inwieweit zwei unterschiedliche, implizit hervorgerufene, Schmerzerwartungen (sicher vs. unsicher) die Schmerzbewertung und -verarbeitung modulieren und welche kortikalen Verarbeitungsprozesse dem zu Grunde liegen.

Die Auswertung der subjektiven Schmerzbewertungen der experimentellen Laserreize zeigte eine höher bewertete Schmerzintensität bei erwartetem Schmerz als bei unerwartetem Schmerz. In den mittels Magnetoencephalographie gewonnenen Daten fand sich zudem im Erwartungsintervall eine Powererhöhung der Hirnoszillationen im Alpha- und Betaband. Diese zeigte nach der Applikation des Laserschmerzreizes eine starke Abnahme, die möglicherweise das Korrelat der Auflösung der Erwartungshaltung ist. Zudem fanden sich schmerzbedingte Modulationen wie Powererhöhungen der Delta- und Gamma Oszillationen. Die gefunden Zunahmen im Alpha- und Betaband ließen sich auf Aktivitäten über kontralateralen sensomotorischen Cortex zurückführen. Die Desynchronisation des Alpha- und Betabandes nach Laserapplikation fand ebenso in diesen Bereichen statt.

Die gefunden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass in den Zunahmen im Alpha und Betaband ein Korrelat für die Schmerzerwartung vorliegt. Zudem lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass ein erwarteter Schmerzreiz stärker wahrgenommen wird als ein unerwarteter Schmerzreiz. Zukünftige Experimente könnten zeigen inwieweit sich interindividuelle Unterschiede der Schmerzerwartung in der Hirnaktivität widerspiegeln. Diese interindividuellen Unterschiede könnten dann bei Therapien besonders berücksichtigt werden.

## Summary

Everyday, we experience that expectation of pain can increase perception of pain. Furthermore, pain expectation plays an important role in the development of avoidance behaviour. Avoidance behaviour is an essential factor for the development of chronic pain. The aim of our study was to examine neural mechanisms of pain expectation. Therefore, we examined how two different, implicitly evoked pain expectations (certain vs. uncertain) influence the evaluation and processing of pain.

The analysis of the subjective pain ratings evoked by infrared laser induced experimental pain showed higher pain intensity ratings for expected pain in comparison to unexpected pain. Data acquired through magnetoencephalography also showed a power increase of cerebral oscillations in the alpha and beta band during the interval of expectation. Power in the alpha and beta band decreased after the painful laser stimulus. This could have been caused by the dissolution of the predominant pain expectation. Furthermore, we found pain related modulations such as power increases in the delta and gamma band oscillations. The power increases in the alpha and beta band were localised in areas related to the contralateral somatosensory cortex. Desynchronisation of the alpha and beta band was also found in the same areas.

In conclusion, our results show evidence that increases in alpha and beta band oscillations are correlated with pain expectation. Furthermore, we found evidence that expected pain is perceived more intense than unexpected pain. Further research is needed to evaluate inter-individual differences with regard to pain expectation, especially in chronic pain patients. These inter-individual differences could be taken into account for therapies which concern the relief from chronic pain.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Bantick S.J., Wise R.G., Ploghaus A., Clare S., Smith S.M. and Tracey I. (2002).  
Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI.  
*Brain* 125, 310–319.
2. Bell IR., Schwartz GE., Hardin EE., Baldwin CM., Kline JP. (1998).  
Differential resting quantitative electroencephalographic alpha patterns in women  
with environmental chemical intolerance, depressives, and normals.  
*Biol Psychiatry*. 1998 Mar 1;43(5):376-88.
3. Bromm B., Treede RD. (1984).  
Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO2 laser  
stimulation.  
*Hum Neurobiol*. 1984;3(1):33-40.
4. Buhle J., and Wager T.D. (2010).  
Performance-dependent inhibition of pain by an executive working memory task.  
*Pain* 149, 19–26.
5. Butler RK., Finn DP. (2009)  
Stress-induced analgesia.  
*Prog Neurobiol*. 2009 Jul;88(3):184-202. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.003.  
*Epub* 2009 Apr 22.
6. Carleton RN., Sharpe D., Asmundson GJ. (2007).  
Anxiety sensitivity and intolerance of uncertainty: Requisites of the fundamental  
fears?  
*Behav Res Ther* 45:2307-2316, 2007

7. Carlsson K., Andersson J., Petrovic P., Petersson KM., Ohman A., Ingvar M. (2006). Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain.  
*Neuroimage* 32:1804-1814, 2006
8. Cheyne DO. (2013).  
MEG studies of sensorimotor rhythms: A review.  
*Exp Neurol.* 2013 Jul;245:27-39.
9. Cohen D. (1972).  
Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer.  
*Science* 175, 664–666.
10. Curio G. (2000).  
Linking 600-Hz „spikelike“ EEG/MEG wavelets („sigma bursts“) to cellular substrates: concepts and caveats.  
*J Clin Neurophysiol* 2000; 17: 377-396.
11. Debener S., Makeig S., Delorme A., Engel AK. (2005).  
What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis.  
*Brain Res Cogn Brain Res.* 2005 Mar;22(3):309-21.
12. Engel AK., Roelfsema PR., Fries P., Brecht M., Singer W. (1997).  
Role of the Temporal Domain for Response Selection and Perceptual Binding.  
*Cereb Cortex.* 1997 Sep;7(6):571-82.
13. Engel AK., Fries P., Singer W. (2001).  
Dynamic Predictions: Oscillations And Synchrony In Top-Down Processing.  
*Nat Rev Neurosci.* 2001 Oct;2(10):704-16.

14. Engel AK., Fries P. (2010).  
Beta-band oscillations--signalling the status quo?  
*Curr Opin Neurobiol.* 2010 Apr;20(2):156-65.
15. Ford G.K., Finn D.P. (2008).  
Clinical correlates of stress-induced analgesia: evidence from pharmacological studies. *Pain* 140, 3–7
16. Fries P. (2005).  
A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence.  
*Trends Cogn Sci.* 2005 Oct;9(10):474-80.
17. Gross J., Schnitzler A., Timmermann L., Ploner M. (2007).  
Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol.* 2007 May;5(5):e133.
18. Hauck M., Lorenz J., Engel AK. (2008).  
Role of Synchronized Oscillatory Brain Activity for Human Pain Perception.  
*Rev Neurosci.* 2008;19(6):441-50.
19. Herrmann WM., Winterer G.Vv. (1996).  
Electroencephalography in psychiatry--current status and outlook.  
*Nervenarzt.* 1996 May;67(5):348-59.
20. Kalisch R., Wiech K., Critchley HD., Dolan RJ. (2006).  
Levels of appraisal: A medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material.  
*Neuroimage* 30:1458-1466, 2006

21. Klimesch W. (1999).  
EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis.  
*Brain Res. Rev.* 29, 169–195.
22. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. (2007).  
EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis.  
*Brain Res Rev.* 2007 Jan;53(1):63-88. Epub 2006 Aug 1.
23. Knyazev G.G., Slobodskaya H.R., Wilson G.D. (2002).  
Psychophysiological correlates of behavioural inhibition and activation.  
*Pers. Individ. Differ.* 33, 647–660.
24. Knyazev G.G., Slobodskaya H.R., Safronova M.V., Sorokin O.V., Goodman R., Wilson G.D. (2003).  
Personality, psychopathology and brain oscillations.  
*Pers. Individ. Differ.* 35 (6), 1331– 1349.
25. Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Levin E.A. (2004a).  
Alpha oscillations as a correlate of trait anxiety.  
*Int. J. Psychophysiol.* 53 (2), 147– 160.
26. Knyazev G.G., Slobodskaya H.R., Wilson G.D. (2004b).  
Comparison of construct validity of the Gray-Wilson personality questionnaire and the BIS/BAS scales.  
*Pers. Individ. Differ.* 37, 1565– 1582.
27. Knyazev G.G., Slobodskaya H.R. (2003).  
Personality trait of behavioral inhibition is associated with oscillatory systems reciprocal relationships.  
*Int. J. Psychophysiol.* 48, 247– 261.

28. Knyazev GG., Savostyanov AN., Levin EA. (2006).  
Alpha synchronization and anxiety: implications for inhibition vs. alertness hypotheses.  
*Int J Psychophysiol.* 2006 Feb;59(2):151-8.
29. Lalo E., Gilbertson T., Doyle L., Di Lazzaro V., Cioni B., Brown P. (2007).  
Phasic increases in cortical beta activity are associated with alterations in sensory processing in the human.  
*Exp Brain Res.* 2007 Feb;177(1):137-45. Epub 2006 Sep 14.
30. Lorenz J., Garcia-Larrea L. (2003).  
Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials.  
*Neurophysiol Clin.* 2003 Dec;33(6):293-301.
31. Merskey H. (1986).  
Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms  
*Pain Suppl.*, 3 (1986) S1-S225.
32. Meulders A., Vansteenwegen D., Vlaeyen JW. (2011).  
The acquisition of fear of movement related pain and associative learning: A novel pain relevant human fear conditioning paradigm.  
*Pain.* 2011 Nov;152(11):2460-9.
33. Miron D., Duncan G.H., and Bushnell M.C. (1989).  
Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain.  
*Pain* 39, 345–352.
34. Müller-Mundt G. (2005).  
Chronischer Schmerz- Herausforderungen für die Versorgungsgestaltung und Patientenedukation. Bern Hans Huber Verlag

35. Oostenveld R., Fries P., Maris E., Schoffelen JM (2011).  
FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and  
Invasive Electrophysiological Data.  
*Computational Intelligence and Neuroscience Volume 2011, Article ID 156869,*  
*doi:10.1155/2011/156869*
36. Pavlov I. P. (1927/1960).  
Conditional Reflexes.
37. Percival D. B. and A. T. Walden. (1993).  
Spectral Analysis for Physical Applications: Multitaper and Conventional  
Univariate Techniques. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
38. Peters ML. (2015).  
Emotional and Cognitive Influences on Pain Experience  
*Mod Trends Pharmacopsychiatri. 2015;30:138-52. doi: 10.1159/000435938. Epub*  
*2015 Sep 18.*
39. Ploghaus A., Narain C., Beckmann CF., Clare S., Bantick S., Wise R., Matthews  
PM., Rawlins JN., Tracey I. (2001).  
Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal  
network. *J Neurosci. 2001 Dec 15;21(24):9896-903.*
40. Ploghaus A., Becerra L., Borras C., Borsook D. (2003).  
Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo.  
*Trends Cogn Sci. 2003 May;7(5):197-200.*
41. Price DD. (2000).  
Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain.  
*Science. 2000 Jun 9;288(5472):1769-72.*

42. Quevedo A.S. and Coghill R.C. (2007).  
Attentional modulation of spatial integration of pain: evidence for dynamic spatial tuning.  
*J. Neurosci.* 27, 11635–11640
43. Rhudy J.L., Meagher M.W. (2000).  
Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds.  
*Pain.* 2000 Jan;84(1):65-75.
44. Rhudy J.L., Meagher M.W. (2001).  
Role of emotion in pain modulation.  
*Curr Opin Psychiatr* 2001; 14: 241-5.
45. Rhudy J.L., Williams A.E. (2005).  
Gender differences in pain: do emotions play a role?  
*Gen. Med.* 2, 208–226.
46. Roelfsema P.R., Engel A.K., König P., Singer W. (1997).  
Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas.  
*Nature.* 1997 Jan 9;385(6612):157-61.
47. Stöhr M., Dichgans J., Buettner U., Hess C. (2005).  
Evozierte Potentiale. 4. Auflage, Springer, Heidelberg, pp 599-621
48. Tallon-Baudry C., Bertrand O. (1999).  
Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation.  
*Trends Cogn Sci.* 1999 Apr;3(4):151-162.
49. Treede R.D., Kenshalo D.R., Gracely R.H., Jones A.K. (1999).  
The cortical representation of pain.  
*Pain.* 1999 Feb;79(2-3):105-11.

50. van Ede F., Jensen O., Maris E. (2010).  
Tactile expectation modulates pre-stimulus beta-band oscillations in human sensorimotor cortex.  
*Neuroimage*. 2010 Jun;51(2):867-76.
51. Wiech K., Tracey I. (2009).  
The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms.  
*Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):987-94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059.  
Epub 2009 May 28.
52. Wiech K, Tracey I. (2013).  
Pain, decisions, and actions: a motivational perspective.  
*Front Neurosci*. 2013 Apr 2;7:46. doi: 10.3389/fnins.2013.00046. eCollection 2013.
53. Willis WD. (1995).  
From nociceptor to cortical activity. In: Bromm B., Desmedt J. eds. Pain and the Brain: from nociception to cognition. Raven, New York, 1-20
54. World Medical Association (2013).  
"Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". *JAMA* 310 (20): 2191–2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.  
PMID 24141714. Stand 29.12.2015.



## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Andreas K. Engel für die Bereitstellung des Themas und für die vielen Anregungen im Verlauf der Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Michael Hauck für die hervorragende Betreuung und kontinuierliche Unterstützung bei der Erhebung und Auswertung der Daten, sowie die vielen hilfreichen Ratschläge.

Den weiteren Mitarbeitern des Physiologischen Institutes danke ich für die gute Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft.

Weiterhin danke ich Christian Lau für die Unterstützung bei der Erstellung der Grafiken.

Insbesondere danke ich meinen Eltern für die großartige moralische Unterstützung.

## 8. Lebenslauf

Vor- und Zuname: Oliver Valentin Kersak

Geburtstag und -ort: 16.04.1992 in Pécs (Ungarn)

Familienstand: ledig

Schulbildung: 2002 bis 2004 Margaretha-Rothe-Gymnasium Hamburg  
2004 bis 2010 Matthias-Claudius-Gymnasium Hamburg  
2010 Abitur

Studium: Seit 2010 Studium der Humanmedizin an der Universität  
Hamburg  
2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Seit 2015 Praktisches Jahr

## **9. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....Oliver Valentin Kersak.....