

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Systemische Neurowissenschaften
Zentrum für Experimentelle Medizin

Prof. Dr. med. Christian Büchel

Methodische Evaluation zur simultanen Erhebung von Elektroenzephalographie (EEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bei trigeminaler Schmerzverarbeitung

Dissertation

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

vorgelegt von:

Hauke Basedau
aus Lüneburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 30.11.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Gregor Leicht

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Arne May

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Trigemino-nozizeptive Achse	7
1.1.1 Sensible Innervation des Gesichtes	7
1.1.2 Zentrale trigeminale Reizweiterleitung	8
1.1.3 Gemeinsame Endstrecke – Neuromatrix	10
1.1.3.1 Thalamus	12
1.1.3.2 Somatosensorischer Kortex.....	13
1.1.3.3 Insula	14
1.1.3.4 Cingulärer Kortex	14
1.1.4 Schmerzmodulierendes, absteigendes System	15
1.2 Stimulationsmethode und Untersuchungsmethoden	17
1.2.1 Trigemino-nozizeptive Stimulation	17
1.2.2 Elektroenzephalographie	19
1.2.3 Magnetresonanztomographie	23
1.3 Motivation und Zielsetzung	25
2. Material und Methoden	27
2.1 Allgemein	27
2.1.1 Ethische Rahmenbedingungen	27
2.1.2 Studiendesign	27
2.1.3 Rekrutierung und Stichprobenbeschreibung	28
2.2 Versuchsablauf	30
2.2.1 Allgemeine Versuchsvorbereitungen	30
2.2.2 Stimulationskonditionen.....	30
2.2.3 Olfaktometrie	32
2.2.4 Stimulationsdesign.....	34
2.3 Erste Messreihe: Elektroenzephalographie	36
2.3.1 Versuchsdurchführung	36
2.3.2 Datenverarbeitung.....	39
2.3.2.1 Verhaltensdaten	39
2.3.2.2 EEG-Vorverarbeitung.....	40
2.3.2.3 Zeit-Frequenz-Analyse	42
2.4 Zweite Messreihe: funktionelle Magnetresonanztomographie	43
2.4.1 Versuchsdurchführung	43
2.4.1.1 MR-Protokoll.....	44
2.4.2 Datenverarbeitung.....	44
2.4.2.1 Verhaltensdaten	44

2.4.2.2 FMRT-Vorverarbeitung	45
2.4.2.3 Statistische Analyse der fMRT-Daten	47
2.5 Dritte Messreihe: simultane Elektroenzephalographie/ funktionelle Magnetresonanztomographie	49
2.5.1 Versuchsdurchführung	49
2.5.2 Datenverarbeitung	51
2.5.2.1 Artefaktkorrektur im EEG	52
2.5.2.2 Korrelation EEG und fMRT	54
3. Ergebnisse	57
3.1 Verhaltensdaten	57
3.1.1 Ergebnisse der Verhaltensdaten aus der 1. Messreihe (EEG)	57
3.1.2 Ergebnisse der Verhaltensdaten aus der 2. Messreihe (fMRT)	59
3.1.3 Ergebnisse der Verhaltensdaten aus der 3. Messreihe (EEG-fMRT) ...	61
3.2 Ergebnisse der Elektroenzephalographie	63
3.2.1 Zeit-Frequenz Analyse der visuellen Stimulation	64
3.2.1.1 Visuelle Stimulation der 1. Messreihe (EEG)	64
3.2.2.1 Visuelle Stimulation der 3. Messreihe (EEG-fMRT)	65
3.2.2 Zeit-Frequenz Analyse der trigemino-nozizeptiven Stimulation	66
3.2.2.1 Trigemino-nozizeptive Stimulation der 1. Messreihe (EEG)	66
3.2.2.2 Trigemino-nozizeptive Stimulation der 3. Messreihe (EEG-fMRT) ..	68
3.3 Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie	69
3.3.1.1 Haupteffekte der visuellen Stimulation der 2. Messreihe (fMRT) ...	69
3.3.1.1 Haupteffekte der visuellen Stimulation der 3. Messreihe (EEG-fMRT)	70
3.3.2.1 Haupteffekte der trigemino-nozizeptiven Stimulation der 2. Messreihe (fMRT)	71
3.3.2.2 Haupteffekte der trigemino-nozizeptiven Stimulation der 3. Messreihe (EEG-fMRT)	72
3.4 Ergebnisse der Korrelation von EEG-fMRT	73
3.4.1 Visuelle Stimulation	73
3.4.2 Trigemino-nozizeptive Stimulation	74
3.4.2.1 Frühe parietozentrale Theta/Delta Aktivität	74
3.4.2.2 Parietozentrale hohe Gamma Aktivität	76
4. Diskussion	79
4.1 Vergleichbarkeit der Datensätze und Messreihen	79
4.2 Korrelationen zwischen EEG und funktioneller Bildgebung	82
4.3 Plausibilitätsansatz und Mehrwert gegenüber konventionellen Verfahren	87
4.4 Fazit	89

5. Zusammenfassung / Abstract	90
6. Abkürzungsverzeichnis	92
7. Literaturverzeichnis	93
A. Anhang	111
Danksagung.....	115
Lebenslauf	116
Eidesstattliche Versicherung	117

1. Einleitung

Schmerz ist eine Sinnesmodalität, mit dem Zweck die Integrität unseres Organismus zu schützen, indem dieser mit sofortigen Abwehrmechanismen und gelerntem Vermeidungsverhalten reagiert. Es stellt damit einen entscheidenden Evolutionsvorteil dar (Caspermeyer, 2014; Mason, 2006). Doch gerade bei vielen Schmerzerkrankungen oder generell chronischen Schmerzzuständen rückt diese (schützende) Funktion mehr und mehr in den Hintergrund. Dies ist auch bei primären Kopfschmerzerkrankungen wie der Migräne oder den trigemino-autonomen Kopfschmerzen der Fall.

Aus neurobiologischer Sicht ist der (menschliche) Schmerz eine bewusste, subjektive Interpretation eines nozizeptiven Reizes, der von kognitiven, neurophysiologischen und Umweltfaktoren gleichermaßen beeinflusst wird (Price, 2000; Tracey and Mantyh, 2007). Folglich zeigen sowohl die Wahrnehmungs- als auch die zentral-nervösen Reaktionen, die durch Schmerz hervorgerufen werden, eine beträchtliche, natürliche Variabilität sowohl zwischen Individuen als auch innerhalb von Individuen selbst (Coghill et al., 2003; Schulte and May, 2016a; Schulz et al., 2012). Dabei wird die Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerzen durch ein Netzwerk verschiedener Hirnregionen erzeugt (Apkarian et al., 2005; Melzack, 2001; Peyron et al., 2000; Talbot et al., 1991).

Die trigemino-nozizeptive Achse, als Ausgangspunkt für zahlreiche Pathologien im Bereich der Kopf- und Gesichtsschmerzen, ist Bestandteil eines komplexen Hirnnervensystems. Das Interesse an diesem System als Gegenstand neuerer Forschungen hat in den letzten Jahren zugenommen. Besagte Forschungsbemühungen konzentrieren sich allerdings überwiegend auf die Darstellung der molekularen Mechanismen und die Erforschung von pathologischen Zuständen (Van der Cruyssen and Politis, 2018). Das Wissen über die physiologische Netzwerkdynamik des trigeminal-vaskulären Systems wird durch moderne methodologische Möglichkeiten immer präziser.

Um die Mechanismen der physiologischen, trigeminalen Schmerzverarbeitung beim Menschen zu untersuchen, bietet sich ein experimentelles Studiendesign repetitiver, phasischer, trigeminaler Stimulationen mittels Ammoniak an (Schulte et al., 2016; Stankewitz et al., 2010). Eine multimodale, nicht-invasive, simultane Messung mit Elektroenzephalographie (EEG) und funktionaler Magnetresonanztomographie (fMRT) kann nozizeptiv induzierte, neuronale Aktivität sowohl mit guter zeitlicher Auflösung als auch mit guter räumlicher Auflösung darstellen.

1.1 Trigemino-nozizeptive Achse

1.1.1 Sensible Innervation des Gesichtes

Anders als in der der Körperperipherie wird die sensorische Innervierung des Gesichtes und aller Weichteile im Kopfbereich überwiegend durch den V. Hirnnerven, welcher auch als Nervus (N.) trigeminus bezeichnet wird, übernommen. Ebenfalls vermitteln aber auch die Hirnnerven VII (N. facialis), IX (N. glossopharyngeus) und X (N. vagus) sensorische Qualitäten im Bereich des Kopfes. Eine Ausnahme hierbei bildet die Haut der hinteren Kopfhälfte, die durch somato-sensorische Afferenzen der Spinalnerven C2-C3 sensibel innerviert wird (Trepel, 2012; Warren et al., 2018a).

Der fünfte Hirnnerv versorgt mit seinen drei Hauptästen, dem N. ophthalmicus (V₁), dem N. maxillaris (V₂) und dem N. mandibularis (V₃) nicht nur die kutanen Bereiche des Gesichtes sensibel sondern auch die Schleimhäute der Nase, die Zähne und den Zahnhalteapparat, das Kiefergelenk sowie die Hirnhäute inklusive der versorgenden Gefäße (Goadsby et al., 2017; Warren et al., 2018b). Ferner besitzt der N. trigeminus neben den sensorischen Afferenzen auch speziell viszero-motorische Efferenzen zu den Kaumuskeln des Gesichtes (Trepel, 2012; Van der Cruyssen and Politis, 2018).

Den Ursprung nimmt die Exterozeption, also die Wahrnehmung von Reizen der äußeren Umwelt, über auf einzelne Reizqualitäten spezialisierte Rezeptoren. Diese finden sich im trigeminalen Versorgungsgebiet wie auch in der Körperperipherie in unterschiedlicher Dichte. Nachdem ein sensorischer Input ein neuronales Aktionspotential ausgelöst hat, werden diese Information durch pseudounipolare Afferenzen über das trigeminale Ganglion (TG), in dem sich die Nervenzellen befinden¹, in die jeweiligen Trigeminskernregionen im Hirnstamm projiziert. (Warren et al., 2018a, 2018b). Bereits im TG findet hier eine somatotopie Ordnung der drei Äste des N. trigeminus statt, noch bevor sie weiter als Radix sensoria (Portio major) zur vorderen Oberfläche des Pons durch den mittleren Kleinhirnstiel in das zentrale Nervensystem inserieren (Van der Cruyssen and Politis, 2018).

¹ Eine Ausnahme bilden hier die Afferenzen der Propriozeption aus den Muskelspindeln. Ihre Nervenzellkörper befinden sich in dem Ncl. mesencephalicus n. trigemini.

1.1.2 Zentrale trigeminale Reizweiterleitung

Die Trigemuskernregionen im Hirnstamm, die das Ziel der ersten sensorischen Afferenzen des Gesichtsbereichs, der Schleimhäute und der Meningen in dem zentralen Nervensystem (ZNS) darstellen, bilden ein divers spezialisiertes Netzwerk bestehend aus mehreren Subkernarealen. Nach Eintritt der Radix sensoria in den Hirnstamm findet eine Segregation der Afferenzen des N. Trigeminus statt. Je nach vermittelter Sinnesqualität bzw. Modalität projizieren die Fasern in unterschiedliche Kerngebiete: Propriozeptive in den Nucleus (Ncl.) mesencephalicus nervi trigemini, mechanorezeptive Fasern in den Ncl. principalis nervi trigemini und thermorezeptive sowie nozizeptive Fasern als spinaler trigeminaler Trakt in den Ncl. spinalis nervi trigemini (STN) (DaSilva and DosSantos, 2012; Van der Cruyssen and Politis, 2018).

Der längste der drei Kerne, der STN, in den die Afferenzen für sowohl thermische als auch nozizeptive Reize projizieren, erstreckt sich von der unteren Pons bis kaudal der Medulla oblongata. Hier findet die neuronale Transmission vom ersten auf das zweite Neuron statt. Diese Verschaltung folgt einer speziellen Somatotopie, die für die im Gesichtsbereich typischen konzentrischen Dermatome verantwortlich ist. Die Somatotopie für die drei Äste des N. trigeminus findet dabei im Hirnstamm in ventro-dorsaler Reihenfolge statt, sowie innerhalb der rezeptiven Felder der Äste in rostro-kaudaler Ausrichtung (Warren et al., 2018b).

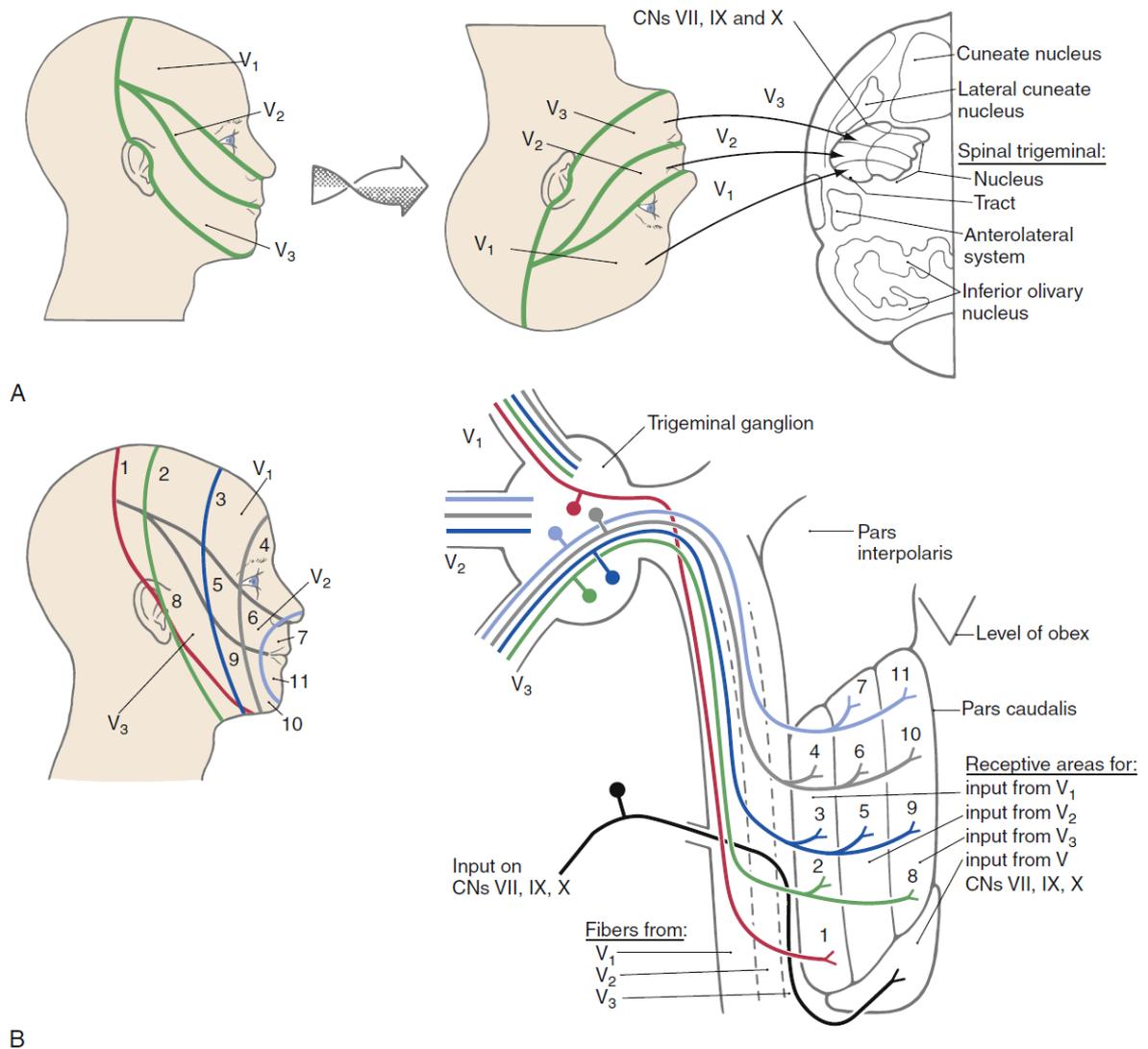


Abbildung 1.1 Hirnstamm-Somatotopie des N. trigeminus. **A**, Periphere Verteilung trigeminaler Nerven und umgekehrte zentrale Repräsentation im spinalem trigeminalen Trakt sowie im STN, **B**, Dermatome des Gesichtes, konzentrisches bzw. Zwiebelschalen-Muster und Somatotopie des STN in zweidimensionaler Darstellung (Warren et al., 2018b)

Wie sich der Abbildung 1.1 entnehmen lässt, werden die eingangs beschriebenen sensorischen Informationen auch von den Hirnnerven VII, IX und X in direkter Nähe des spinalen trigeminalen Nucleus verschaltet. Diese enge Nachbarschaft ist Gegenstand aktueller Forschungen, die unter anderem eine wechselseitige Beziehung zwischen dem trigeminalen und dem vagalen System untersuchen (Henssen et al., 2019; Hord et al., 2003; Möller et al., 2018).

Nachdem die trigemino-nozizeptiven Signale nun auf das zweite Neuron verschaltet wurden, kreuzen die aufsteigenden Fasern zur kontralateralen Seite und ziehen als Tractus trigeminothalamicus zu den entsprechenden Thalamuskernen, vorrangig in den ventral-posterioren medialen bzw. lateralen Kern (VPM, VPL und die intralaminäre Kerne).

Hier vereinen sich die Informationen aus der trigeminalen Schmerzverarbeitung mit denen aus der Peripherie, die als aufsteigender Tractus spinothalamicus (STT) in die gleichen Thalamuskern projiziert. Zudem findet hier eine weitere synaptische Verschaltung der Neurone statt und mündet in die gemeinsame zentrale Endstrecke der Schmerzverarbeitung (Trepel, 2012; Warren et al., 2018b).

1.1.3 Gemeinsame Endstrecke – Neuromatrix

Durch die Erfindung funktioneller Bildgebungstechniken wurden den Neurowissenschaften in den letzten Jahrzehnten Methoden zugänglich, die es erlauben die Wahrnehmung von Schmerzreizen in-vivo beim Menschen zu erforschen. In den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts gelang es Wissenschaftlern mit Hilfe von Positron-Emissions-Tomographen (PET) und Magnet-Resonanz-Tomographen (MRT) erstmals der Nachweis, dass es sich bei der zentralen Verarbeitung von Schmerzen keineswegs um ein ein-dimensionales System handelt. Entgegen der früheren Hypothesen der unidirektionalen Projektion in den sensorischen Kortex und Indizien zur Beteiligung der frontalen Großhirnrinde durch Beobachtung bei Patienten mit zentralen Läsionen oder während neurochirurgischer Eingriffe (Head and Holmes, 1911) gelang es durch diese Techniken, ein multi-dimensionales Netzwerk verschiedener Areale im zentralen Nervensystem ausfindig zu machen, die bei der Schmerzverarbeitung beteiligt sind (Talbot et al., 1991). Dieses Netzwerk lässt sich vermutlich in einen medialen und lateralen Weg einteilen: Der mediale Weg der Prozessierung vermittelt die Qualität des Schmerzes auf affektiv-motivationaler Ebene, wohingegen dem lateralen Weg bzw. lateralem System sensorisch-diskriminative Funktionen zugeordnet werden.

Durch reproduzierbare Ergebnisse zahlreicher Studien mit verschiedenen Schmerz-Paradigmen schlussfolgerte man anhand des Erscheinens immer gleicher Aktivierungsmuster, dass es sich bei der zentralen Verarbeitung von Schmerz um eine komplexe Neuromatrix handelt. Dieser Begriff wurde anschließend erweitert zu dem Begriff der „Schmerzmatrix“, weil man zunächst glaubte, dass dieses Netzwerk aus thalamo-kortikalen und limbischen Projektionen ausschließlich beim Input von Schmerzreizen auftritt. Mittlerweile hat sich jedoch herausgestellt, dass sie auch bei anderen stark vigilanten Reizen aktiviert wird (Ingvar, 1999). Diese Schmerzmatrix besteht vor allem aus Thalamus, primär sensorischem Kortex (SI), sekundär sensorischem Kortex (SII), Insula, Gyrus cinguli pars anterior (ACC), Gyrus cinguli pars posterior (PCC), präfrontaler Kortex (PFC), Cerebellum und Teilen des Hirnstamms (Price, 2000; Talbot et al., 1991; Melzack,

1999; Ingvar, 1999; Peyron et al., 2000; Apkarian et al., 2005; Duerden and Albanese, 2011). Im Folgenden sollen die Funktionen wichtiger einzelner, beteiligter Areale aufgrund evidenter Forschungsergebnisse genauer dargestellt werden. Eine übersichtliche Projektion aller beteiligten Strukturen, sowie eine Aufteilung in ihren zugeschriebenen Funktionen ist der Abbildung 1.2 zu entnehmen.

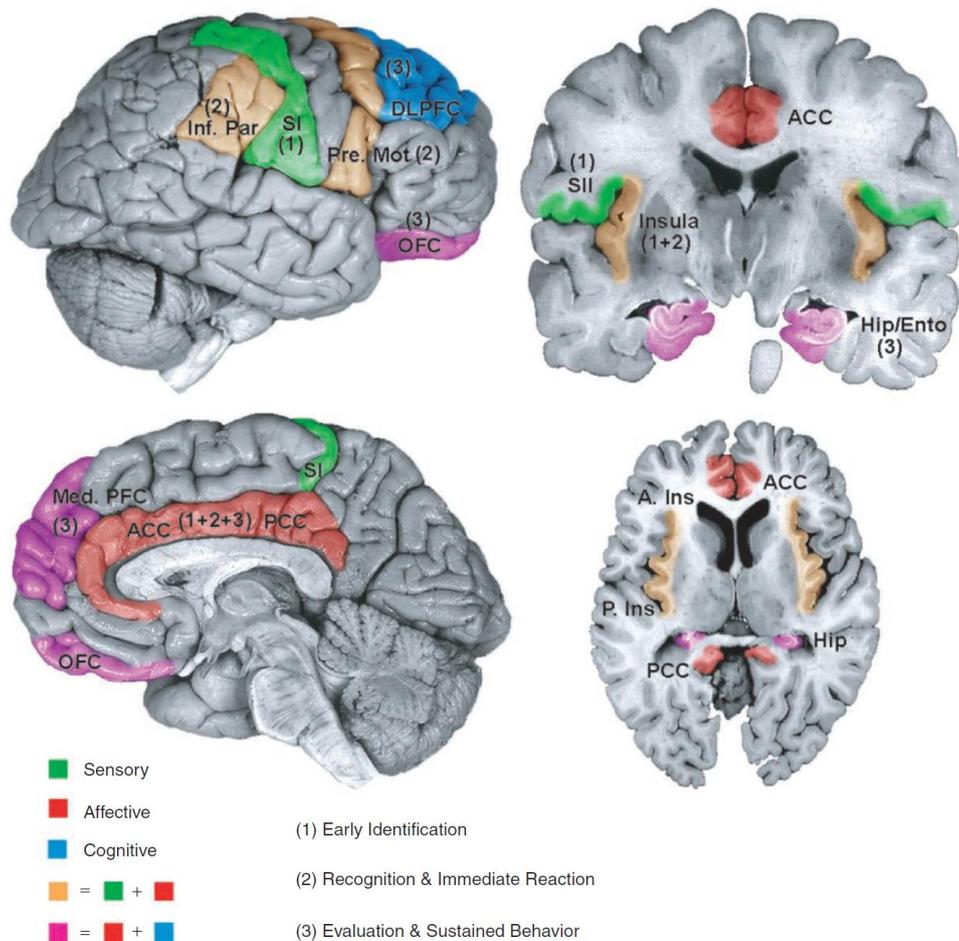


Abbildung 1.2 Areale der Schmerzmatrix. In der kolorierten Darstellung verschiedener Schnittebenen werden ähnlich wie in Ergebnissen der funktionellen Bildgebung die zentralen kortikalen sowie subkortikalen Strukturen ersichtlich, die an der Verarbeitung nozizeptiver Reize beteiligt sind. Die Funktion ist hierbei farblich kodiert: Grün: Vorrangig sensorische Funktion (lateraler Weg) – SI; Rot: Vorrangig Schmerzverarbeitung auf affektiver Ebene (medialer Weg) – ACC/PCC; Blau: Überwiegend Bewertung auf höherer kognitiver Ebene (Endstrecke zwischen lateralem und medialem Weg) – Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC); Gelb und Rosa: Regionen der Neuromatrix mit ambivalenten Funktionen hinsichtlich der Schmerzverarbeitung (teils Bestandteil beider Wege) – Gyrus parietalis inferior (Inf. Par.)/Operculum (SII), Insula, Prämotorischer Cortex (Pre. Mot.), medialer präfrontaler Kortex (Med. PFC), orbitofrontaler Kortex (OFC) sowie Hippocampus (Hip) bzw. Area entorhinales (Ento); Die Zahl in den Klammern stellt hierbei die zeitliche Dynamik der Aktivierung nach schmerzhaften Reizen dar (Fig. 12.3 Casey and Tran. Kapitel 12, Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. In: Handbook of Clinical Neurology)

1.1.3.1 Thalamus

Der Thalamus hat eine etwa bohnenförmige Gestalt und liegt mit seiner medialen Fläche dem III. Ventrikel an. Seine Ausmaße betragen beim Menschen ungefähr $3 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$. Eigentlich ist der gesamte Thalamus eine Ansammlung vieler kleiner Kerne, die jeweils durch dünne Membrane voneinander getrennt sind. Die Funktionen, die der Thalamus erfüllt, sind umfangreich und komplex. Einigen Kernen lassen sich sehr „spezifischen“ Aufgaben zuteilen, während andere Areale relativ „unspezifisch“ sind. Der Thalamus besitzt Projektionen zur gesamten Großhirnrinde, die als Radiatio thalami anterior, centralis, inferior oder posterior zu zahlreichen kortikalen und subkortikalen Strukturen ziehen (Trepel, 2012).

Für die Verarbeitung der Schmerzwahrnehmung hat der Thalamus sowohl eine distributive als auch eine integrative Funktion. Afferente Fasern aus aufsteigenden Schmerzfasern (STT/SPTriTr) werden hier - vor allem in den ventral-posterioren Kernen, besonders VPL und VPM - synaptisch auf das dritte Neuron somatotop verschaltet und projizieren in den somato-sensiblen Kortex. Somit wird eine somatisch-diskriminative Komponente sensorischer Reize ausgehend vom Thalamus ermöglicht (Trepel, 2012).

Die medialen Kerne des Thalamus hingegen, die auch zum medialen System der Nozizeption gezählt werden, dienen aufgrund der weniger spezifischen Afferenzen und Efferenzen zur Verarbeitung des Schmerzes auf kognitiver, affektiv-motivationaler und autonom-vegetativer Ebene. Zahlreiche Projektionen ziehen hierfür von den medialen bzw. intralaminären und anterioren Kernen - unter anderem durch direkte Afferenzen – sowohl zu dem präfrontalen Kortex als auch zum limbischen System, wie der Insula und dem Gyrus cinguli (Apkarian et al., 2005; Casey and Tran, 2006; Hudson, 2000; Trepel, 2012).

Ebenfalls findet bereits auf thalamischer Ebene durch afferente Fasern aus dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem, als auch durch interne Verbindungen verschiedener Kernareale miteinander, eine Modulation der Sinnesinformationen statt. Dadurch kann je nach Erregungs- bzw. Bewusstseinszustand die Intensität des nozizeptiven Inputs in das System variieren. Neben einer Modulation kann auch ein sensorischer Input in das thalamisch-kortikale System gänzlich unterdrückt werden. Tritt beispielweise eine Flut von Sinneseindrücken zur gleichen Zeit auf, so werden temporär weniger (lebens-) wichtige Wahrnehmungen ausgeblendet und eine gerichtete Aufmerksamkeit für besonders überschwellige Reize bleibt erhalten, dieses wird auch als thalamisches Gating bezeichnet (Apkarian et al., 2005; Hudson, 2000; Min, 2010; Trepel, 2012).

1.1.3.2 Somatosensorischer Kortex

Der primäre somato-sensorische Kortex wird gebildet durch den Gyrus postcentralis und befindet sich beidseitig im Parietallappen (Brodmann Areale 3,1,2). Die Afferenzen des sensiblen, anterolateralen Systems, zuständig sowohl für die Schmerz-, Temperatur- als auch Druck- und Tastempfindungsweiterleitung, enden nach vorheriger Verschaltung im Thalamus. Wie auch in den aufsteigenden Bahnen und im Thalamus, findet sich auch im SI eine somatotope Ordnung, welche hier als *Homunkulus* bezeichnet wird. Hier werden alle sensiblen Inputs der kontralateralen Körper- und Gesichtshälfte verarbeitet und hinsichtlich ihrer Lokalisation sowie ihrer Intensität und Modalität bewertet (Casey and Tran, 2006; Trepel, 2012). Aufgrund histologisch-zytologischer Untersuchungen zeigten sich zu der somatotopen Ordnung des Gyrus postcentralis auch noch eine zweite und dritte Dimension: Die Enden nozizeptiver Afferenzen lassen sich ziemlich genau dem Brodmann Areal 3b zuordnen, welches an der Mantelkante zum Sulcus centralis liegt. Zudem verfügt jede somatotop abgebildete Region über ein unterschiedlich großes Repräsentationsfeld, je nach ihrer peripheren Rezeptordichte (Casey and Tran, 2006; Geyer et al., 1997).

Die Funktionen des sekundär somatosensorischen Kortex sind noch nicht vollends verstanden. Das Areal liegt angrenzend an SI oberhalb des Sulcus lateralis im parietalen Operculum. Eine konstante, meist bilaterale Aktivierung des SII in bildgebenden Studien - klinischen Beobachtungen von Läsionen, die zum Ausfall dieser Region führten- und eine weniger stark ausgeprägt Somatotopie legen nahe, dass SII eine eher untergeordnete Rolle an der räumlichen Rezeption und Diskriminierung von Schmerzen hat. Neben Faserverbindungen mit SI weisen direkte Afferenzen aus dem VPL und sehr frühe Signale in bildgebenden Studien darauf hin, dass hier bereits eine zeitlich frühe Schmerzassoziation stattfindet - in Redundanz mit SI. Das Vorhandensein von zahlreicher Efferenzen zur Insula führt überdies zu dem Schluss einer Beteiligung von SII zur Assoziation nozizeptiven Inputs auf höherer kognitiver Ebene (Bingel et al., 2004; Casey and Tran, 2006; Greenspan et al., 1999; Ploner et al., 1999; Treede et al., 2000). Interessanterweise führen verschiedene Schmerzparadigmen in der funktionellen Bildgebung zwar zu einer einseitigen (kontralateralen) Aktivierung von S1, aber zu einer bilateralen Aktivierung von SII in unterschiedlicher Intensität. Demnach wäre es denkbar, dass dem sekundären somatosensorischen Kortex eine integrative Funktion beider Körperhälften zugeschrieben werden kann, die abhängig von der jeweiligen Seite der Großhirnhemisphäre von SII ist (Chen et al., 2008; Simões et al., 2002).

1.1.3.3 Insula

Die Insula, oder auch Lobus insularis, gehört mit zu den am häufigsten aktivierten Arealen in bildgebenden Studien (Apkarian et al., 2005; Casey and Tran, 2006). Sie liegt in der Fossa lateralis und wird überlagert durch das Operculum frontale, frontoparietale und temporale (Trepel, 2012). Bildgebend lässt sich oft eine bilaterale Aktivierung unter Einwirkung von Schmerz feststellen. Funktionell wird der Lobus insularis zudem grob in zwei Regionen separiert: den hinteren, pars dorsalis (dpIns), und den vorderen, pars anterior (apIns). Während dem hinteren Teil der Insula vorwiegend eine sensorische Funktion zugeschrieben wird (Teil von SI im Übergang zu SII), vermittelt der vordere Teil durch seine Beziehung zum limbischen System motivational-affektive als auch vegetative Funktionen. Hierbei scheint die Insula eine entscheidende integrative Rolle beider Entitäten nozizeptiven Inputs zu spielen (Augustine, 1996; Casey and Tran, 2006; Hudson, 2000; Peyron et al., 2000).

Der dorsale Teil der Insula mit seiner Verbindung zum thalamo-kortikalen Netzwerk weist redundant mit SI und SII sensorisch-diskriminative Eigenschaften auf. Aus klinischen Studien weiß man, dass eine Stimulierung dieser Region zu Schmerz führt (Ostrowsky et al., 2000). Ebenfalls litten Patienten, die eine Läsion der posterioren Insula aufwiesen, unter einer Schmerzasymptholie, waren also unfähig auf Schmerzreize zu reagieren und diese zu verstehen und zeigten eine signifikante Steigerung der Schmerzschwelle (Berthier et al., 1988; Greenspan et al., 1999; Segerdahl et al., 2015).

Der anterioren Insel hingegen werden durch ihre enge Beziehung zum entorhinalen Kortex und der Amygdala in Bezug auf Schmerz-Perzeption vor allem Funktionen im Bereich der Antizipation von Schmerz innerhalb des medialen Schmerzsystems zugeschrieben. Ein Hinweis hierfür wird unter anderem in der sehr frühen Aktivierung dieser Region in bildgebenden Studien gesehen und in der Feststellung, dass bei einer dauerhaften Exposition von Schmerzen die Aktivität sukzessiv abnimmt (Casey and Tran, 2006). Zudem konnte eine Beteiligung der anterioren Insula bei der empathischen Beobachtung schmerzleidender anderer Personen sowie bei der Betrachtung von Bildern mit Schmerz-assoziierten Situationen nachgewiesen werden (Ogino et al., 2007; Singer et al., 2004), was auf eine empathische, soziale Interpretationsfähigkeit hindeutet.

1.1.3.4 Cingulärer Kortex

Als Schlüsselstruktur des limbischen Systems zeigt auch der cinguläre Kortex bildgebend eine Aktivierung seiner vorderen und hinteren Anteile bei potentiell schädlichen

Reizwahrnehmung aus der Peripherie (Casey and Tran, 2006). Der Gyrus cinguli liegt oberhalb des Balkens und kommuniziert über zahlreiche Faserverbindungen, dem Cingulum, mit verschiedensten Kortexarealen (Trepel, 2012). In der Literatur teilt man den Gyrus cingulus in drei funktionale Subareale ein, denen man verschiedene Funktionen bei der Schmerzempfindung zuordnet. Der anteriore Teil des cingulären Kortex scheint zeitlich parallel zur sensorischen spatio-temporalen Wahrnehmung von SI und SII für eine Bewertung der Schmerz-Sensation auf affektiver Ebene verantwortlich zu sein. So wird davon ausgegangen, dass parallel zur Intensität eines Schmerzreizes hier die Qualität der Unangenehmheit eines Reizes verarbeitet wird. Der ACC wird somit auch dem medialen Schmerzsystem zugeordnet (Rainville, 1997; Ploner et al., 2002; Tiemann et al., 2018; Brooks and Tracey, 2005). Ähnlich wie die anteriore Insula ist auch der ACC sowohl bei der Erwartung von Schmerz, also seiner Antizipation, als auch an der anschließenden Lenkung der Aufmerksamkeit zu diesem Sinneseindruck beteiligt (Koyama et al., 2004; Peyron et al., 2000). Ebenso scheint der ACC auch an der Verarbeitung von empathischen Schmerzbeobachtungen eine Rolle zu spielen (Ogino et al., 2007; Singer et al., 2004).

Der mittlere und der posteriore cinguläre Kortex (MCC und PCC) sind in die behavioral-motorische Komponente der Schmerzempfindung involviert. Anatomische Daten zeigen, dass die räumliche Nähe des MCC zum supplementären motorischen Areal (SMA), welche direkte Verbindungen zum spinalen Vorderhorn hat, eine schnelle motorische Antwort auf schädliche Reize begünstigen (Hutchins et al., 1988). Während der PCC durch zahlreiche Verbindung zum Parietallappen für die ständige visuell-räumliche Orientierung und - damit verbunden - auch eine räumliche Komponente für die Wahrnehmung vermittelt, werden daher in Verbindung mit dem MCC sofortige Ausweich- bzw. Abwehrreaktionen möglich (Vogt, 2005).

1.1.4 Schmerzmodulierendes, absteigendes System

Schmerzempfindung ist nicht nur inter-individuell variabel, sondern wird auch intra-individuell unterschiedlich intensiv erlebt. Entscheidend verantwortlich hierfür ist unser schmerzmodulierendes, anti-nozizeptives System, welches wiederum von zahlreichen inneren und äußeren Einflüssen abhängt, die auf unser homöostatisches System einwirken (Fields, 2004; Melzack, 2001). Zum Beispiel haben höhere-kognitive Funktionen (z.B., Kopfrechnen) oder basale Stimmung, Erfahrungen und vor allem Affekt und auch die Dauer des Schmerzreizes selbst einen Einfluss (Fields, 2004).

Bereits Melzack und Wall proklamierten 1965 in ihrer neuen „Gate Control Theory“, dass es bereits auf spinaler Ebene Neurone geben müsse, die zusammen mit den Enden von nozizeptiven Fasern ähnlich eines Schaltkreises, den zentralen Output der Nozizeption fördern oder hemmen können (Melzack and Wall, 1965). Das entscheidende Indiz für eine Modulation von nozizeptiven Afferenzen lieferte dabei Melzack's Kollege Wall zwei Jahre später: Er untersuchte die zelluläre Organisation des Hinterhorns auf spinaler Ebene. Dabei entdeckte er Interneurone, die Impulse aus dem Hirnstamm erhalten. Diese waren in der Lage die elektrische Transmission nozizeptiver Fasern bereits auf spinaler Ebene negativ zu beeinflussen (Wall, 1967).

Der Hirnstamm ist der Mittelpunkt in der deszendierenden Schmerzhemmung. Studien, in denen zuerst im Tierversuch (Mayer et al., 1971; Reynolds, 1969) und anschließend im Menschen selektiv einzelne Regionen im zentralen Nervensystem elektrisch gereizt wurden, führten zu der Beobachtung, dass eine Stimulation des periaqueduktalem Grau (PAG) einen analgetischen Effekt hat (Mayer, 1984). Überdies ist diese analgetische Wirkung durch den selektiven Opioid-Antagonisten Naloxon reversibel (Hosobuchi et al., 1977). Diese Erkenntnisse bereiteten den Weg zu unserem heutigen Wissensstand einer supraspinalen Schmerzmodulation und dem zentralen, endogenen Opioidsystem.

In das PAG führen direkt Afferenzen aus dem Hypothalamus, der an der Steuerung vegetativer Prozesse beteiligt ist, und aus dem limbischen System, besonders einige Regionen des PFC und dem zentralen Kern der Amygdala, aber auch direkte, aufsteigende Afferenzen aus spinaler Ebene durch den Tractus spinotectalis. Über eine Umschaltung in der rostroventralen Medulla (RVM) und dem dorsolateralem pontinen Tegment (DLPT) projiziert das PAG auf indirektem Wege zu den (anti-) nozizeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks. Hierbei unterscheidet man Afferenzen aus sogenannten „on“- und „off“- Zellen, deren Axone in der RVM liegen. Die Afferenzen zeigen zum Teil reziproke Aktivität, jedoch lässt sich vereinfachend sagen, dass „On“-Zellen exzitatorische Funktion und die „off“-Zellen inhibitorische Funktion auf die Transmission von nozizeptiven Fasern auf das zweite Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks haben (Fields, 2004).

Dieses supraspinale Schmerzmodulations-System wird auf Rezeptorebene durch das endogene Opioidsystem wiederum in seiner Aktivität entweder positiv oder negativ beeinflusst. Die endogenen Morphine, wie β -Endorphin, Enkephalin und Dynorphin, werden in zahlreichen, zentralen Gehirnregionen freigesetzt, wie beispielsweise im Nucleus arcuatus (Hypothalamus) oder in der RVM und binden an Opioid-Rezeptoren (δ , κ , μ),

die sich über verschiedene Bereiche des ZNS verteilen und modulieren hierdurch die Schmerzperzeption auf neurophysiologischer Ebene inhibitorisch (Benarroch, 2012).

In funktionellen, bildgebenden Studien konnte die Mediatorrolle des PAG hinsichtlich einer Schmerzmodulation reproduziert werden. Valet et al. zum Beispiel konnten eine erhöhte Aktivität im PAG mit einem Hitzeschmerzparadigma unter Ablenkung feststellen (Valet et al., 2004). Die Schmerzreize wurden dabei subjektiv mit Hilfe der visuellen Analogskala unter Ablenkung der Aufmerksamkeit als weniger schmerzhaft bewertet. Es gibt auch in der PET-Bildgebung Hinweise auf eine Beteiligung des PAG bei der Placebo-Analgesie, die durch das endogene Opioidsystem vermittelt wird. Wobei zum Teil Areale sowohl unter Gabe eines Opioid-Agonisten als auch eines Placebos Aktivität zeigten, und somit den Grundstein für die endogene Opioidausschüttung unter Placebo-Anwendung legten (Petrovic, 2002; Wager, 2004).

1.2 Stimulationsmethode und Untersuchungsmethoden

1.2.1 Trigemino-nozizeptive Stimulation

Nicht nur aus Sicht der Grundlagenforschung ist die weitere Untersuchung des trigeminalen Systems relevant. Wie bereits erwähnt, werden auch primäre Kopfschmerz-Erkrankungen, wie die Migräne, durch pathophysiologische Mechanismen in diesem System hervorgerufen, die auch nach 70 Jahren intensiver Forschungsarbeit noch nicht vollends verstanden ist. Eine wesentliche Rolle bei der Migräne spielt die trigemino-vaskuläre Kopplung. Nozizeptive Afferenzen, welche die Hirnhäute, aber auch die versorgenden Gefäße sensibel innervieren, gehen von dem ersten Ast des N. trigeminus (V_1 - N. ophthalmicus) aus und stellen einen wesentlichen pathophysiologischen Mechanismus in der Entstehung des Migräne-Kopfschmerzes dar (Goadsby et al., 2017). Um die Physiologie unter schmerzhaften und aversiven Bedingungen zu untersuchen und unter anderem hieraus Rückschlüsse zu Erkrankungen wie der Migräne schließen zu können, wurden daher Stimulationsmethoden entwickelt, welche die Schmerzentwicklung und ihre zentrale Verarbeitung abbilden können und sich dabei auf das Innervationsgebiet von V_1 begrenzen. Um sich einer optimalen Stimulation zu nähern wurden in der Vergangenheit verschiedene Herangehensweisen etabliert, die wiederum alle den besonderen anatomischen Gegebenheiten und besonders sensiblen Arealen des Gesichtes Rechnung tragen mussten. Eine Möglichkeit ist die Reizung nozizeptiver Afferenzen mit Hitze. Hierbei wird mit Hilfe einer sogenannten Thermode unter standardisierten Bedingungen Hitze appliziert.

Dieses Auflegen einer Thermode bewirkt aber eine Vermischung verschiedener Reizmodalitäten und der nozizeptive Reiz wird unter Umständen von epikritischen, taktilen Information überlagert. Des Weiteren stellt die Anwendung einer Thermode gewisse technische Schwierigkeiten in der Durchführung mit unterschiedlichen Untersuchungsmethoden dar. In der Magnetresonanztomographie werden beispielsweise besondere Techniken notwendig, um eine simultane Erhebung unter Stimulation zu ermöglichen, wobei solche auch wiederum zu sich stark gegenseitig beeinflussbaren Artefakten führt (Becerra et al., 2006; Beitel and Dubner, 1976; Borsook et al., 2003).

Eine weitaus weniger aufwendige Methode besteht in der elektrischen Stimulation, mit kurzen, schmerzhaften Stromimpulsen. Diese eignet sich besonders für bildgebende Verfahren wie der fMRT, da sie zeitlich sehr genau und oft repetitiv in der breiten Anwendung eingesetzt werden kann (Katsarava et al., 2006; Sluka and Walsh, 2003). Doch auch bei dieser Anwendung führt die Befestigung der Stimulationselektrode zum Auftreten von taktilen Sinnesqualitäten. Vor allem aber eignet sich die Verwendung von Stromimpulsen im Bereich des Gesichtes nur bedingt für die Erhebung elektrophysiologischer Daten, da durch Interferenzen der Stimulationselektroden mit den ableitenden Elektroden schwer kontrollierbare Artefakte auftreten. Weiterhin gilt es hierbei zu erwähnen, dass besonders schmerzhafte Stromimpulse einer starken Gewöhnung, die sogenannte Habituation, unterliegen, weshalb die gemessenen Reizantworten unter Umständen eine sehr große Varianz aufweisen können (Mancini et al., 2017).

Eine weitere und alternative Möglichkeit der thermalen Schmerzinduktion im Bereich des Gesichtes ist die Stimulation mit hochenergetischem Laserlicht. Diese Methode birgt zwar die Vorteile epikritische Reize zu vermeiden und sehr lokal phasisch zu stimulieren. Die Nähe zu besonders sensiblen Bereichen des Gesichtes, wie beispielsweise die Augen, ist aber ein entscheidender Nachteil zum Beispiel im MRT sowie die technische Unterhaltung einer solchen Anlage (Bingel et al., 2003; Bornhövd et al., 2002; Stankewitz et al., 2010).

Ebenso zur Vermeidung von taktilen Überlagerungen in der Verarbeitung trigemino-nozizeptiver Reize eignet sich eine chemische Stimulation mittels Capsaicin (Extrakt aus der Chili-Pflanze- *Capsaicum anuum*). Zum einen ermöglicht diese Methode eine komplikationslose Stimulation auch größerer Areale im Gesicht, zum anderen lässt die relative lange Wirkzeit jedoch kaum Rückschlüsse auf schnellere Dynamiken zu, wie sie beispielsweise mit fMRT oder EEG untersucht werden.

Aus diesem Grund wird Capsaicin vorrangig zur länger anhaltenden Sensibilisierung angewandt und nicht um kurze, repetitive Reizantworten hervorzurufen (Gazerani et al., 2005; Helme and McKernan, 1985; Schmelz, 2000).

All diese Konstellation führen zu der Annahme, dass eine Stimulation der nasalen Mukosa mit Trigeminus-Reizstoffen vielversprechend sei. Studien die mittels lokaler Applikation von Kohlenstoffdioxid (CO₂) eine trigeminale Reizung der Nasen-Schleimhaut hervorzurufen versuchten, zeigten durchweg reproduzierbare Ergebnisse gegenüber herkömmlicher Stimulationsmethoden (Frasnelli et al., 2004; Hummel et al., 2005; Iannilli et al., 2008). Doch CO₂ kann ab einer gewissen Konzentration zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses beitragen (Sedlacik et al., 2008), woraus sich Schwierigkeiten in der Interpretation von erhobenen Ergebnissen vor allem aus der fMRT ergeben (s. Kap. 1.2.3), die vor allem Blutflussänderungen misst.

Als Weiterentwicklung dieser Stimulationsmethode und unter Berücksichtigung oben genannter Studie entwarfen Stankewitz et al. ein Stimulationsparadigma, welches mit Hilfe eines Olfaktometer kurze volatile chemische Reize der Nasenschleimhaut präsentiert (Stankewitz et al., 2010). Das hierbei verwendete gasförmige Ammoniak bewirkt eine kurze Stimulation nozizeptiver Afferenzen des trigeminalen Systems, vorrangig von Nervenendigungen von V₁, ohne dabei taktile Afferenzen zu stimulieren (s. Kap. 2.2.2).

1.2.2 Elektroenzephalographie

Die Elektroenzephalographie ist eines der älteren non-invasiven Verfahren in der Neurophysiologie. Die Funktionsweise basiert auf der Messung von kleinen elektrischen Strömen, die durch exzitatorische oder inhibitorische, postsynaptische Potentiale im Gehirn entstehen. Dabei aktivieren Neurotransmitter Ionen-Kanäle auf der dendritischen Zell-Membran, dies wiederum führt zu einer Ionen-Verschiebung des Intra- und Extrazellulärraumes und folglich auch zu Potentialverschiebungen. Durch diese Aktionspotentiale entstehen entlang des Dendriten elektrische Felder, sogenannte Feldpotentiale. Durch Summation von gleichzeitigen Aktionspotentialen mit paralleler Ausrichtung von einer ausreichend großen Population an Neuronen, kann an der Kopfhaut ein Stromfluss über mindestens zwei Elektroden im Mikrovolt-Bereich registriert werden. Wegen der geringen Stromspannung können trotz moderner Verstärkersysteme hauptsächlich oberflächennahe Signale gemessen werden, da die intrazerebral evozierte Spannung linear zur Distanz abnimmt.

Üblicherweise werden je nach räumlicher Anforderung 32, 64 oder sogar 128 Elektroden mit Hilfe von gewebten Hauben enganliegend auf der Kopfhaut platziert und zur Verbesserung des elektrischen Widerstandes mit leitfähiger Paste oder Gel benetzt (Cohen, 2014).

Das EEG kann je nach Versuchsplanung unterschiedliche Informationen liefern. Die Hirntätigkeit kann als homöostatisches Modell beschrieben werden, welches in Ruhe im Equilibrium von exzitatorischen und inhibitorischen intrinsischer Aktivität ist. Hierdurch entstehen in den Hirnströmen sogenannte periodische Oszillationen in Form von Wellen. Je nach Bewusstseinszustand oder extrinsischen Einflüssen verändert sich die Frequenz und die Amplitude dieser Oszillationen. Diese Analyse wird daher als „frequency domain analysis“ bezeichnet und dient der Quantifizierung von spezifischen Frequenzbändern über ein definiertes zeitliches Intervall. Sie dient der Untersuchung von länger anhaltenden Zuständen.

Allgemein unterscheidet man hierbei anhand ihrer Frequenz und Konfiguration in Delta- (0.5–4 Hz), Theta- (4–8 Hz), Alpha- (8–13 Hz), Beta- (13–30 Hz), und Gamma-Frequenzbänder (über 30 Hz). Neben diesen treten auch sogenannte Transiente auf. Diese stellen Wellen oder Cluster von Wellen dar, die sich von der Grundrhythmik bzw. Aktivität abgrenzen (Niedermeyer and Silva, 2005). Vor allem zur klinischen Diagnostik von Epilepsie dient das Vorhandensein spezifischer transienter Wellen, aber auch in der Erforschung von Schmerzzuständen wurde das EEG in der Vergangenheit angewandt.

Diese Untersuchungen von Frequenzen im Ruhe-EEG („Resting State“) und deren Veränderungen spiegelt jedoch nicht die eigentliche Stärke der Elektroenzephalographie wider, denn die zeitliche Auflösung liegt je nach Aufnahmegeschwindigkeit bei bis zu 0,001 Sekunden (1000 Hz). Es werden vor allem die zeitabhängigen, evozierten Potentiale untersucht. Evozierte Potentiale sind elektrische Signale, die zeitlich nach extrinsischen Reizen als intrinsische zentrale Antwort auftreten. In Bezug auf phasische Schmerzen, konnten evozierte Potentiale bei elektrischen, mechanischen, thermischen Laser sowie auch chemischen Reizen im EEG beobachtet werden (Apkarian et al., 2005; Chen, 1993). Da evozierte Potentiale verschiedener Schmerzmodalitäten leichte Unterschiede aufgrund der Rezeptorstruktur oder ihrer Reizweiterleitung aufweisen können, spricht man je nach appliziertem Reiz von beispielweise „laser-evoked potential“ (LEP), oder ganz generell von „pain related evoked potential“ (PREP).

Mit Hilfe von statistischen Lösungsansätzen kann man Rückschlüsse auf die Ursprungsorte dieser evozierten Potentiale ziehen, (Grech et al., 2008).

Die „time domain analysis“ quantifiziert die elektrische Gehirnaktivität als Funktion der Zeit und eignet sich speziell zur Analyse der zentralen Verarbeitung von kurzen Reizstimulationen, die als evozierte Potentiale (s.o.) bezeichnet werden.

Dynamische Verschiebungen von Frequenzanteilen lassen sich mittels „time-frequency domain analysis“ ermitteln, indem die neuronale Aktivität als Funktion von Zeit und Frequenz dargestellt und ausgewertet wird.

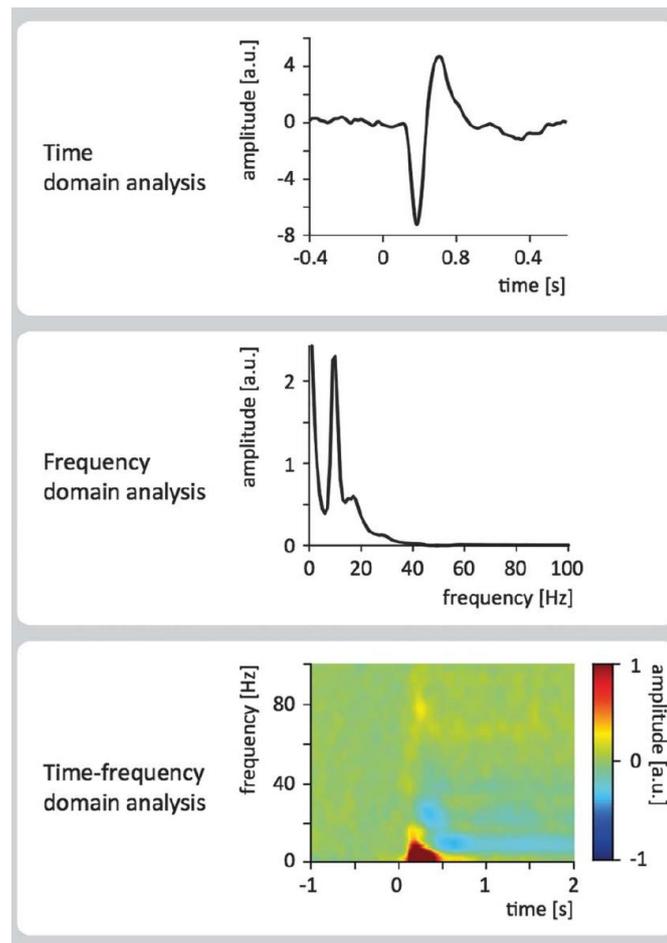


Abbildung 1.3 Darstellung der unterschiedlichen EEG-Analysen. Verschiedene Analyseverfahren zur Darstellung und Quantifizierung von Gehirnaktivitäten aufgezeichnet durch die Elektroenzephalographie. Oben: Typischen ERP hervorgerufen durch einen Schmerzreiz (PREP), Mitte: Anteile und Stärke (Amplitude) einzelner Frequenzbänder zu einem bestimmten Zeitintervall, zwei Peaks im Bereich langsamer Oszillationen sowie im Beta-Frequenzbereich, Unten: Darstellung der Amplitudenstärke einzelner Frequenzbänder zur zeitlichen Dynamik (nach Ploner and May, 2018).

Zusammenfassend liefert die EEG-Literatur im Bereich der Schmerzwahrnehmung drei konsistente Ergebnisse:

1. kurze, externe Schmerzreize rufen bei Frequenzen unter 10 Hz eine erhöhte neuronale Aktivität hervor. Diese Erhöhungen bzw. evozierten Potentiale treten zeitlich zwischen 150 und 400 ms nach der Reizanwendung auf. Anhand von Dipol-Lokalisierungs-Methoden kann man diese dem sensomotorischen Kortex, dem fronto-parietalem Operculum, einschließlich der Insula und des sekundären somatosensorischen Kortex sowie dem vorderen bzw. mittlerem cingulären Kortex zuordnen.

Sie entsprechen den schmerzabhängigen, evozierten Potentialen (EP). Es gibt Hinweise darauf, dass diese sehr frühe, zentrale Antwort das physiologische Korrelat des medialen Schmerzsystems ist, und somit eher Aufmerksamkeitsprozesse sowie die wahrgenommen Unangenehmheit als die tatsächliche Intensität des Schmerzreizes widerspiegelt (Garcia-Larrea et al., 2003; Greffrath et al., 2007; Lorenz and Garcia-Larrea, 2003).

2. Nozizeptive Reize unterdrücken vorübergehend Oszillationen im Alpha- und Beta-Frequenz-Bereich. Dieses Phänomen wird zeitlich zwischen 300 und 1000 ms nach Reizapplikation vor allem über dem kontralateralen somato-motorischen Kortex und über parietalen Arealen beobachtet. Die Stärke der Unterdrückung von vor allem Alpha-Oszillationen korreliert dabei positiv mit dem wahrgenommenen Schmerz und dem anschließenden Arousal durch diesen Reiz. Interessanterweise besteht auch eine negative Korrelation zwischen der pre-Stimulus Alpha-Aktivität und der Intensität von Schmerzen (Hu et al., 2013; May et al., 2012; Mouraux et al., 2003; Ploner et al., 2006; Tu et al., 2016).

3. Schmerzkorrelierte Potentiale werden auch in Form von Oszillationen im Gamma-Bereich bei einer Latenz zwischen 150 und 350 ms induziert. Vor allem die Stärke der Gamma-Band-Oszillationen (GBO) über dem Bereich des ipsi- und kontralateralen somatosensorischen Kortex legen eine elektrophysiologische Korrelation an der diskriminativen Komponente der Nozizeption nahe.

Auch die signifikant, positive Korrelation zwischen GBO und subjektiver Schmerzintensitäts-Bewertung führen zu der allgemeinen Annahme, dass diese schnellen elektrischen Oszillationen im Bereich von 50-80 Hz bei der Verarbeitung von Schmerzen eher dem lateralen System und der intensitätskodierender

Verarbeitung des Schmerzes zugeordnet werden könnte als der räumlichen Diskrimination. (Schulz et al., 2012; Tu et al., 2016; Zhang et al., 2012)

1.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie bietet eine Reihe unterschiedlicher nicht-invasiver Untersuchungsmethoden, welche die Verwendung vor allem zur Untersuchung von gesunden Probanden zum heutigen Goldstandard in der funktionellen Bildgebung macht (Glover, 2011). Die Grundlage ist - stark zusammengefasst -, dass Wasserstoff-Atomkerne, einen Eigendrehimpuls (Kernspin) aufweisen, der einen magnetischen Dipol darstellt. In einem starken, statischen Magnetfeld, das im MRT durch einen mit Helium gekühlten supraleitenden Magneten aufrechterhalten wird, richten sich alle Protonen nun entlang der Achse des statischen Feldes aus und kreisen dabei weiter um ihre eigene Achse. Mit spezifischen, hochfrequenten Radiopulsen (RF-Puls) werden einige der vorhandenen Protonen nun aus ihrer Längsausrichtung abgelenkt (Currie et al., 2013).

Durch den Effekt der Larmor-Präzession relaxieren die Protonen nach Beendigung des RF-Pulses wieder in ihre longitudinale und transversale Ausrichtung und geben dessen Energie wieder ab, die in einer Spule eine Spannung erzeugt. Dieses Signal ist dabei abhängig von der Protonendichte des Gewebes, der T1-Zeit (longitudinale Relaxation) und der T2-Zeit (transversale Relaxation) (Currie et al., 2013). Über Gradientenspulen, die in dem statischen Magnetfeld ein längsausgerichtetes Gefälle erzeugen, können anschließend die örtlichen Informationen der Signale zu einem drei-dimensionalen Bild verrechnet werden (Currie et al., 2013; Pabst, 2013; Weishaupt et al., 2008).

Neben der Möglichkeit zur Generierung struktureller, anatomischer Bilder besitzt die MRT auch die Fähigkeit nicht-invasiv regionale Unterschiede in der Durchblutung einzelner Regionen im ZNS zu detektieren und dadurch indirekt Rückschlüsse auf die Aktivität zu ziehen. In der funktionellen Magnetresonanztomographie werden über verschiedene magnetische Eigenschaften des Blutes in Abhängigkeit ihres Oxygenierungsgrades regionale Kontrastierungen gemessen (BOLD – „blood oxygen level dependent“). Genauer ist der sogenannte BOLD-Effekt das quantitative Verhältnis zwischen desoxygeniertem (desoxy-HB) und oxygeniertem Hämoglobin. Dabei besitzt das sauerstoffarme Hämoglobin aufgrund seiner molekularen Struktur paramagnetische Eigenschaft und beeinflusst damit die Anzahl der ungebundenen Protonen in seiner direkten Umgebung. Das Oxyhämoglobin hingegen verliert aufgrund seiner strukturellen Bindung von Sauerstoff diese Eigenschaft

(Diamagnetismus). Der prozentuale Anteil an desoxy-HB führt zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten und somit zu einer Verkürzung der transversalen Relaxationszeit T_2 . In T_2 -gewichteten Bildern resultiert hieraus eine Hypointensität in Abhängigkeit zu der Konzentration von Desoxyhämoglobin. Das BOLD-Signal nimmt daher bei höheren desoxy-HB-Konzentrationen ab (Glover, 2011; Ogawa et al., 1990; Pauling and Coryell, 1936).

Auf das zentrale Nervensystem angewendet, führt neuronale Aktivität als Antwort auf einen Stimulus, über eine komplexe Kaskade intrazellulärer Mechanismen zu einem vermehrten Umsatz von Glucose ($CMRO_2$) und zu einer Steigerung des regionalen Netto-Blutflusses, um den steigenden Bedarf an Glucose sicherzustellen (neurovaskuläre Kopplung). Während sich zuerst der Anteil des desoxy-HB durch den steigenden Glucose Metabolismus erhöht, wird dieser anschließend durch den gesteigerten regionalen zerebralen Blutfluss (CBF) überkompensiert und führt zu vermehrtem Abfluss des desoxy-HB und damit zu mehr ungebundenen Protonen.

Hieraus resultierte auf zeitlicher Ebene die typische Funktion einer hämodynamischen Antwort (HRF), wie sie in der Abb. 1.4 graphisch dargestellt ist (Fox and Raichle, 1986; Ogawa et al., 1993; Raichle et al., 1976).

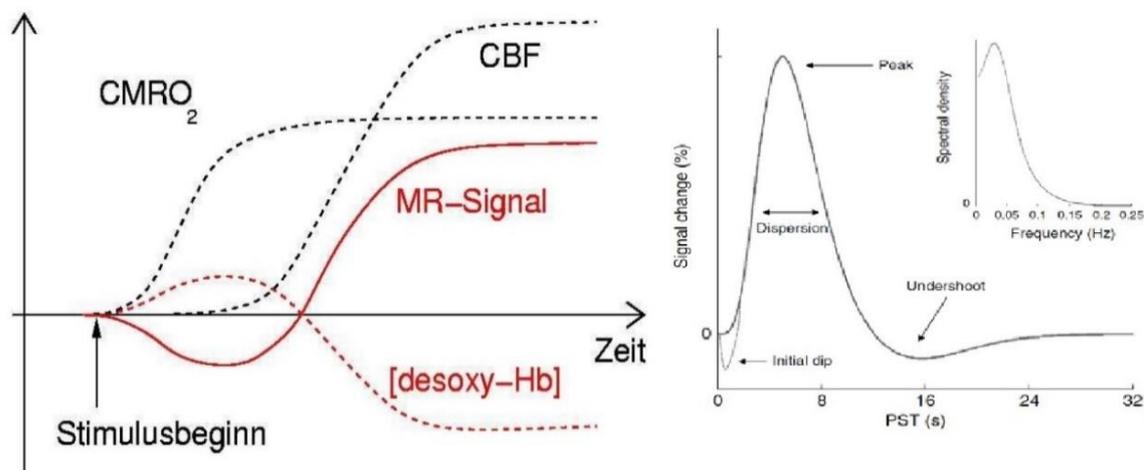


Abbildung 1.4 Zusammensetzung des MR-BOLD Signals. Links: Einfluss verschiedener physiologischer Prozesse auf das MR-Signal nach Sommer-Blöchl T. In: SPM-Kurs Institut für systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Rechts: Typische resultierende (kanonische) BOLD Antwort auf zeitlicher Ebene in T_2^* gewichteter MRT Aufnahme (HRF – hemodynamic response function) nach Henson R, Friston K. Convolution Models for fMRI. In: Statistical Parametric Mapping (Henson and Friston, 2007).

Dabei hängt das Signal des BOLD-Effektes ebenso von der Stärke des statischen Magnetfeldes als auch von der Intensität der bereits erwähnten Kaskade neurophysiologisch beteiligter Prozesse ab.

Bei üblichen verwendeten 1,5 und 3 Tesla MRT-Systemen rangiert die Stärke der BOLD-Antwort unterhalb von 10%. Dieses statistische Problem der Sensitivität macht trotz computer-basierter Vorverarbeitung der Messergebnisse viele Messwiederholungen und im Vergleich zur PET eine relativ große Anzahl an Versuchspersonen notwendig (Glover, 2011), um zufälliges Rauschen als Ergebnis zu vermeiden.

Um dabei nicht nur eine möglichst gute räumliche, sondern auch in Bezug auf die HRF eine gute zeitliche Auflösung zu erhalten, verwendet man schnelle Echoplanare MRT-Protokolle (EPI) mit T2*-Wichtung. Diese ermöglichen, in Abhängigkeit von Schichtdicke und Anzahl an Schichten, Repetitionszeiten (TR) von wenigen Sekunden (Bandettini et al., 1992).

EPI-Sequenzen sind jedoch an Gewebeübergängen besonders anfällig für Artefakte (Liquor-Weichteil, Weichteil-Knochen), insbesondere in der Nähe luftgefüllter Strukturen wie Sinusoiden. Diese können gezielt durch sogenannte Fieldmaps, Kartierungen über Feldinhomogenitäten, herausgerechnet werden (Villain et al., 2010). Die über die Zeit gemessene Bilderserie wird in den meisten Analysen anschließend mit Hilfe der computer-basierten Methodik des allgemeinen linearen Modells Voxel für Voxel statistisch ausgewertet und die Ergebnisse auf ein strukturelles Bild projiziert.

1.3 Motivation und Zielsetzung

Wie oben beschrieben hat das fMRT eine gute räumlich aber relativ schlechte zeitliche Auflösung, während das EEG umgekehrte Vor- und Nachteile hat. Weiterhin ist die Darstellung der Hirnstammdynamik in der Verarbeitung trigeminal nozizeptiver Reize besonders interessant, was durch den Einsatz einer auf den Hirnstamm fokussierten Bildgebung gelingen kann. Hier kann EEG keinen sinnvollen Beitrag leisten. Umgekehrt kann fMRT Hirnstammbildgebung wegen des reduzierten Untersuchungsvolumens keine Aussagen über die kortikale Verarbeitung oben genannter Reize treffen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, folglich beide Methoden simultan zu benutzen. Hierfür wurden (teilweise simultane) Erhebungen elektrophysiologischer sowie funktioneller Daten der Magnetresonanztomographie erhoben und analysiert, um diese mit Ergebnissen vorheriger Studien in Beziehung zu setzen. Insbesondere wurden Modifikationen in der Methodik (experimentelles Design, Aufnahmetechnik und Datenanalyse) durchgeführt, um simultane Messungen mittels EEG und fMRT zu ermöglichen.

Diese Herangehensweise ermöglicht es zum einen durch das EEG eine möglichst zeitgetreue Darstellung von zentraler Verarbeitung nozizeptiver Ereignisse im zentralen Nervensystem zu beurteilen, zum anderen lässt dies aber auch die Berücksichtigung sehr präziser räumlicher Informationen zu, welche aus bildgebenden Verfahren der fMRT stammen. Informationen beider Quellen können anschließend in einer gesamt-konzeptuellen Auswertung der sowohl zeitlich als auch räumlich komplexen Struktur des ZNS gerecht werden. Hierfür wurden folgende Hypothesen und Ziele in dieser explorativen Machbarkeits- und Evaluationsstudie formuliert:

1. Ergebnisse aus den separaten Erhebungen von EEG und fMRT unter dem modifizierten Paradigma und der verwendeten Untersuchungsmethodik sind im Einklang mit vorherigen Studienergebnissen unter der jeweils einzeln verwendeten Methodik aus EEG und fMRT (Mehnert et al., 2019; Mehnert and May, 2019; Stankewitz et al., 2010).
2. Erkenntnisse aus dem EEG als Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation führen zu einer neuen Wichtung funktioneller, ereigniskorrelierter Aktivität in der fMRT unter Berücksichtigung der vorhandenen intra-individuellen Varianz dieser Aktivität. Dabei lässt sich ein Zusammenhang zwischen einzelnen Frequenzbändern des EEG mit der räumlichen Lokalisation, der mittels fMRT erhobenen Aktivierungen herstellen.
3. Die simultan erhobenen und ausgewerteten Daten werden einer Plausibilitätsprüfung unterzogen, die als Grundlage für Folgestudien dient, welche sich der Untersuchung von pathologischen Abweichungen widmen, die auf das trigemino-nozizeptive System zurückzuführen sind.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemein

2.1.1 Ethische Rahmenbedingungen

Dem Antrag zur Durchführung der vorliegenden Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg stattgegeben (PV 4896). Die Planung sowie der Ablauf der Studie erfolgten nach anerkannten ethischen Grundsätzen zur Durchführung medizinischer Forschung am Menschen, beschrieben in der Deklaration von Helsinki. Die Probanden wurden ausführlich über Risiken und Nutzen der Studie aufgeklärt und nach einer schriftlichen Einwilligung zur Studie zugelassen. Des Weiteren wurden die Probanden darüber aufgeklärt, dass sämtliche Daten pseudonymisiert und nach geltenden Gesetzen des Datenschutzes behandelt, erfasst und archiviert werden. Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmer über ihre Rechte aufgeklärt, jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, ihre Einwilligung zur Studienteilnahme widerrufen zu dürfen. Für die Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine pauschale Aufwandsentschädigung von 100 Euro für eine durchschnittliche Dauer der Studienteilnahme von 7 Stunden und der Applikation unangenehmer bis schmerzhafter Reize für die Studienteilnahme an zwei Studientermin sowie eine weitere Pauschale von 50 Euro für die Wahrnehmung eines dritten Termins unter simultaner Durchführung von EEG und fMRT bei nozizeptiver Stimulation.

2.1.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine explorative, prospektive, einfach blinde Querschnittsstudie. Probanden nahmen an mindestens zwei der insgesamt drei Messzeitpunkte teil. Jeder Proband unterzog sich zuerst einer EEG-Messung. Im Anschluss erfolgte ein weiterer Durchlauf unter dem gleichen Paradigma in der funktionellen MRT. Bei weiterer Compliance erfolgte ein dritter Durchlauf bei der gleichzeitig EEG- sowie fMRT Datensätze erhoben wurden (s. Abb. 2.1):

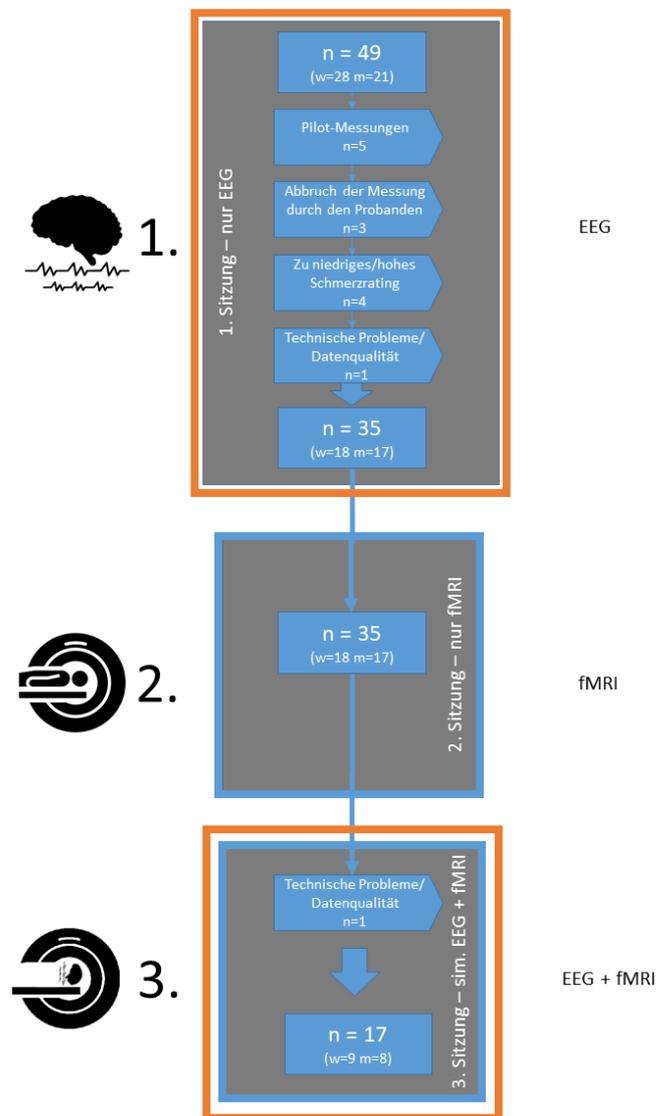


Abbildung 2.1 - Flussschema der Datenerhebung. Das Schema verdeutlicht die Zahl, der in den jeweiligen Messreihen rekrutierten und in die Analysen eingeschlossenen Probanden, sowie die Gründe für deren Ausschluss: 1. Messreihe – EEG, 2. Messreihe – fMRT und 3. Messreihe simultane EEG/fMRT. Blaue Umrandungen kennzeichnen hierbei ebenfalls die Erhebung funktioneller Bildgebungsdaten, rote markieren die Erhebung von EEG-Daten.

2.1.3 Rekrutierung und Stichprobenbeschreibung

Es wurden insgesamt 49 Probanden über das offizielle Internetportal für Jobangebote der Hamburger Hochschulen (<https://www.stellenwerk-hamburg.de>) rekrutiert. Probanden wurden zu der Studie eingeladen, wenn die im Folgenden im Vorhinein definierten Teilnahme Kriterien erfüllt wurden:

Einschlusskriterien

- Alter über 18 Jahren, unter 35 Jahren
- Rechtshändig

Ausschlusskriterien

- Platzangst
- Herzschrittmacher/ andere implantierbare elektrische Geräte
- Nicht MR-kompatible metallische Fremdkörper- anderweitig bestehende Kontraindikationen gegenüber der Kernspintomographie
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Kopfschmerzerkrankungen / Verwandte ersten Grades mit Kopfschmerzerkrankung
- Mehr als durchschnittlich einmal pro Monat Kopfschmerz innerhalb der letzten drei Monate
- Erfahrung mit Migräne-typischem Kopfschmerz, wie sehr starker Intensität, einseitige Lokalisation, Belastungsverstärkung, begleitende Licht-, Lärm-, und/oder Geruchsempfindlichkeit, Übelkeit und/oder Erbrechen
- Relevante Schmerzerkrankung in der Vorgeschichte
- aus medizinischer Sicht relevante internistische, psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen (v.a. degenerative Erkrankungen/Epilepsie)
- Polyposi Nasi (Nasendpolypen) oder Nasenscheidewandverkrümmung
- Aktive Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis
- Operation im Gesicht innerhalb der letzten 12 Monate
- Teilnahme an anderer vergleichbarer Studie (für Medikamentenstudien innerhalb der letzten 3 Monate)
- Einnahme von Schmerzmedikamenten innerhalb von 24 Stunden vor Studiendurchführung

Von den eingeladenen 49 Probanden konnten die Daten von 35 Probanden in die abschließenden Auswertungen mit einbezogen werden. Insgesamt setzt sich die Diskrepanz der Teilnehmerzahlen und der in der Analyse berücksichtigten Probanden wie folgt zusammen (graphisch dargestellt in Abbildung 2.1):

- Pilot-Messungen (n=5)
- Abbruch der Messung durch den Probanden selbst (n=3)
- Zu niedriges bzw. zu hohes Schmerzrating (n=4)
- Technische Probleme bzw. mangelnde Qualität der Daten (n=2)

Eine genaue Charakterisierung der eingeschlossenen Probanden finden sich im Anhang in Tabelle A.1.

2.2 Versuchsablauf

2.2.1 Allgemeine Versuchsvorbereitungen

Studienbewerber wurden vor der Studienteilnahme in einem telefonischen Interview nach oben genannten Ausschlusskriterien befragt und anschließend über den Ablauf der Studie eingehend aufgeklärt. Zudem wurden Risiken und Nutzen der Studie ausführlich und verständlich erläutert sowie etwaig auftretende Fragen beantwortet. Abschließend erhielten die Probanden einen persönlichen Termin zur Studienteilnahme und im Anschluss an das Telefongespräch ein Informationsblatt über die Studie sowie eine Bestätigung des Termins in schriftlicher Form als E-Mail zugesendet.

Am Tag der ersten Untersuchung wurden die Probanden nochmals in einem persönlichen Gespräch über die Studie aufgeklärt und gaben anschließend ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Zudem erhielten Probanden bezüglich des weiteren Verlaufs der Studie an diesem Tag eine ärztliche Aufklärung und Unterweisung in die Sicherheitsvorkehrungen einer Magnetresonanztomographie von dafür geschulten Ärzten. Im Anschluss daran wurden die Probanden gebeten einen eigens erstellten Fragebogen auszufüllen, der darauf abzielte, das gesunde Probandenkollektiv genauer zu beschreiben. So wurden unter anderem soziodemographische Informationen des Kollektives erhoben (s. Anhang Tabelle A1).

2.2.2 Stimulationskonditionen

Zur Untersuchung der physiologischen Schmerzverarbeitung im trigeminalen Versorgungsgebiet wurde ein etabliertes und standardisiertes Stimulationsparadigma verwendet (Hebestreit and May, 2017a, 2017b; Kröger and May, 2015; Mehnert et al., 2017a, 2019; Mehnert and May, 2019; Schulte et al., 2016; Schulte et al., 2017, 2018, 2020; Schulte and May, 2016). Hierbei werden den Versuchsteilnehmern insgesamt vier verschiedene Reizkonditionen dargeboten: Ammoniak, Rosenduft, visueller Stimulus und eine Kontrollbedingung (Luftstoß).

Ammoniak führt in Kontakt mit der Schleimhaut der Nase zu einem unangenehmen bis schmerzhaftem Gefühlserleben brennender, stechender Qualität: also einer Vermittlung trigeminaler nozizeptiver Aktivität.

Dieses Ammoniakgas eignet sich besonders um trigeminale, nozizeptive Fasern zu reizen, da es zwar ein sehr stark riechendes Gas ist, dies jedoch nicht über olfaktorische Nervenzellen (zweiter kranialer Nerv- N. olfactorius) wahrgenommen wird, sondern über freie Nervenendigungen vorrangig des ersten Astes (N. ophthalmicus) des N. trigeminus (Doty et al., 2004; Faull, 1936; Stankewitz et al., 2010). Dies lässt sich auch an einem Beispiel aus der ärztlichen Praxis belegen: Bei Verdacht auf eine Hyposmie bzw. Anosmie wird ein standardisierter „Sniffing test“ durchgeführt, wobei Ammoniak hier als Kontrolle eingesetzt wird, der für gewöhnlich trotz einer Anosmie wahrgenommen werden sollte, da er zu den schmerzhaften Trigemiusreizstoffen gezählt wird.

Ein weiterer, nasal verabreichter, volatiler Stimulus war Rosenduft. Der Duft von Rose stellt in der Nase einen eindeutig olfaktorisch vermittelten chemo-sensorischen Reiz dar. Dieser Stimulus wurde bei der Etablierung dieses Paradigmas zum einen gewählt, da vor allem in der Literatur zur Migräne oft ein Zusammenhang zwischen olfaktorischen Reizen und einer Migräne-Attacke in Form einer Osmophobie gezeigt wurde (Grosser et al., 2000; Hirsch, 1992; Schulte et al., 2015; Snyder and Drummond, 1997). In der hier vorliegenden Studie diente diese Kondition lediglich dem Vergleich in den Verhaltensdaten und findet darüber hinaus in den weiteren Analysen keine weitere Erwähnung.

Neben den beiden nasal präsentierten Stimulationen wurde den Probanden über ein Bildschirm ein visueller Reiz in Form eines runden Schachbrettmusters (Checkerboard) dargeboten. Dieses Muster, bestehend aus schwarzen und weißen Arealen, wechselte in einer Taktfrequenz von 8 Mal pro Sekunde seine Kontraste, jeweils von weiß zu schwarz und umgekehrt, für einen Zeitraum von insgesamt 4 Sekunden. Durch diese sich abwechselnden Kontraste kommt es auf der Retina des Betrachters zu eben solchen Depolarisationen, die ebenfalls mit einer Frequenz von 8 Hertz (8/s) stattfinden und im zentralen visuellen System eine synchronisierte neuronale Antwort in Form eines „steady state evoked potentials“ (SSVEP) hervorrufen, welches sich über den okzipitalen Elektroden des EEG ableiten lässt.

Auch dieses Stimulationsverfahren wurde zum einen bei der ursprünglichen Entwicklung dieses Paradigmas zur Untersuchung der Pathophysiologie der Migräne berücksichtigt, da das visuelle System bei Migränepatienten vielfach Auffälligkeiten zeigte (Mehnert et al., 2019; Puca et al., 1996; Srinivasan et al., 2006; Tommaso et al., 2016).

Zum anderen bietet uns die visuelle Stimulation in unserer experimentellen Methodik aber auch die Möglichkeit des Machbarkeitsnachweises und Vergleichbarkeit unserer Datenauswertung, da die Physiologie der zentralen Antwort auf visuelle Stimulationen zu einem der am besten untersuchten Systeme in unserem zentralen Nervensystem gehört - sowohl in der funktionellen Bildgebung als auch in der Elektroenzephalographie.

Die letzte Kondition der Stimulation bestand aus einer kaum merkbaren Unterbrechung des kontinuierlichen Luftstroms des Olfaktometer. Diese Kondition diente ausschließlich als Kontrollbedingung und der Kontrastierung unser nasal applizierten Stimuli Ammoniak und Rosenduft hinsichtlich ihres physikalischen Luftstromreizes.

2.2.3 Olfaktometrie

Um die zuvor genannten nasalen Reize standardisiert zu applizieren, wurde ein Olfaktometer verwendet. Das Prinzip Gerätes basiert auf der Grundlage parallel geschalteter Schlauchsysteme (s. Abb. 2.2), die über elektrisch ansteuerbare Magnetventile die Flussrichtung einer angelegten Betriebsdruckluft steuern und genau dosieren können. Das Schlauchsystem stellte ein geschlossenes System dar, sodass Druckverluste an anderer Stelle als dem Ort der Stimulation ausgeschlossen werden konnten. Um eine Vermischung der Stimulationsreagenzien zu verhindern wurden an allen relevanten Relaisstationen der Luftleiter Rückschlagventile verbaut und ein besonderes Schlauchmaterial verwendet, welches aus einer sowohl sehr gut abweisenden und widerstandssarmen Innenbeschichtung aus Teflon (Polytetrafluoroethylen) bestand.

Dem Olfaktometer wurden über einen jeweils zu- und abführenden Schlauch zu Gaswaschflaschen die darin befindlichen Stimulationsreagenzien Ammoniak und Rosenöl zugeführt. In einem der Gaswaschflaschen befanden sich 25 ml einer 4,3%igen wässrigen Ammoniaklösung und in der anderen Gaswaschflasche 23 Tropfen eines synthetischen Rosenöls, Oleum Rosae artific (Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland). Das System des Olfaktometer wurde mit einem kontinuierlichen Fluss an Druckluft gespeist, welcher durch einen zwischengeschalteten Druckminderer konstant auf 120 mBar eingestellt wurde. Durch diesen im System herrschenden Druck konnten die in den Gaswaschflaschen befindlichen flüssigen Reagenzien die ebenfalls vorhandene Luft mit einer standardisierten Stoffmenge anreichern (Stankewitz et al., 2010).

Die Synchronisierung der Stimulierung und Steuerung des Olfaktometer und seiner Magnetventile erfolgte mit Hilfe eines Stimulations-PCs und dem vollautomatischen Studienskript implementiert in MATLAB, R2017b (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) und einer Toolbox Erweiterung Psychtoolbox (PTB-3, Freeware, <http://www.psychtoolbox.org>).

Die Verbindung zu dem Probanden wurde durch einen am „Mix Out“ (s. Abb. 5) angebrachten Schlauch sichergestellt. Dieser wurde zunächst mittels eines Y-Schlauchstecksystems ausgespalten und auf der einen Seite über einen exakt 8 Meter langen Schlauch, bestehend aus dem gleichen Material und Innendurchmesser wie das bereits beschriebene Schlauchmaterial, zum Probanden verlegt.

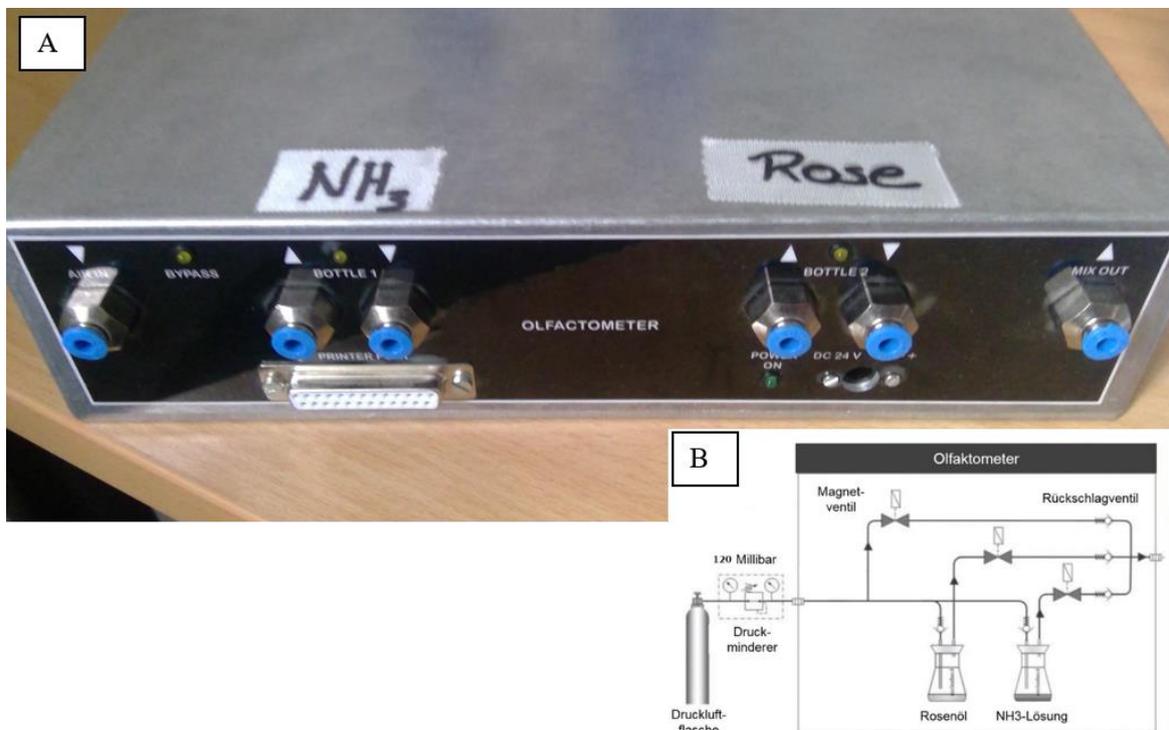


Abbildung 2.2 - Technik des Olfaktometer. **A**, Abbildung des Olfaktometer mit Darstellung der Anschlüsse. Ein Anschluss für die in das System fließende technische Luft (Air In), sowie jeweils zwei Anschlüsse für ausgehende und eingehende Schläuche zur Gaswaschflasche, die jeweils mit den oben benannten Stimulationssubstanzen befüllt wurden. Und ein ausgehender Anschluss für den 8 Meter langen Schlauch der aufgeteilt zum Probanden geführt und zum Photoionisationsdetektor wurde (Mix Out). Zudem sind ebenfalls drei Kontrolllampen vorhanden, die die Stellung der Magnetventile visuell darstellen und somit die Kontrolle der Stimulationen zulassen. Das Olfaktometer wurde über einen Stimulations-PC bedient, der über einen Parallelport mit dem Gerät (unten) verbunden wurde. **B**, Technischer Plan des Olfaktometer: Eine Druckflasche mit einfacher Luft versorgt das isolierte Schlauchsystem des Olfaktometer über einen Druckminderer konstant mit 120 Millibar. Über oben genannten Stimulations-PC öffnen oder schließen sich je nach Stimulus die Magnetventile (modifiziert nach Stankewitz et al., 2009).

Auf der anderen Seite führte ein exakt gleichwertiger 8 Meter langer Schlauch zu einem eigens entwickelten Photoionisationsdetektor (MiniPID, ION Science LTD, UK).

Diese Technik erlaubte uns eine standardisierte Analyse der von dem Olfaktometer ausgehenden Luft und damit eine Messung der in dieser Luft enthaltenen Gaskonzentrationen in „parts per million“. Darüber hinaus wird es durch den PID erst möglich, den Zeitpunkt des Eintreffens des Ammoniakbolus in der Nase nach 8 Metern Schlauch zeitlich im für das EEG notwendigen Bereich von Millisekunden zu bestimmen. Überdies ermöglicht der PID eine Quantifizierung der Stoffmenge des Gasgemisches sowie eine stetige Kontrolle über die Stärke der Stimulation und somit auch ein zu berücksichtigender Faktor für die Standardisierung als auch für die Sicherheit der Probanden.

2.2.4 Stimulationsdesign

Das Design des Paradigmas bestand aus insgesamt drei Stufen:

1. Aufmerksamkeitstestung
2. Stimulation
3. Bewertung

Diese drei Stufen wurden 20-mal pro Session wiederholt. In jeder Session wurden alle der vier beschriebenen Konditionen (Ammoniak, Rose, Visuell, Kontrolle) jeweils fünf Mal präsentiert. Die Reihenfolge dabei erfolgte pseudorandomisiert. Das bedeutet, die Reihenfolge für die Konditionen Rose, Visuell und Kontrolle erfolgte randomisiert, für die Reihenfolge der Ammoniak Kondition hingegen bestand die Regel, dass sie nicht zweimal hintereinander auftreten dürfe, um eine Sättigung der trigeminalen Nervenfasern zu verhindern. Probanden durchliefen an einem Termin jeweils drei Sessions mit einer kurzen Pause zwischen den Datenerhebungen. Das heißt in Summe erhielten Versuchsteilnehmer insgesamt 60 Reize präsentiert, wobei jeder der vier zuvor beschriebenen Konditionen 15-mal vorkam.

Während der Datenerhebung wurden die Probanden durch ein vom automatisierten Studienskript programmiertes Interface jeweils durch die drei zuvor beschriebenen Stufen jeder Stimulation geführt. Dieses wurde den Probanden über ein Bildschirm dargeboten.

Zu Beginn eines Durchlaufes wurde ein weißes Kreuz auf schwarzem Hintergrund auf dem Bildschirm sichtbar. Dieses diente als Fixationskreuz und Probanden wurden im Vorhinein instruiert den Blick auf dieses Kreuz zu richten. Nach einer randomisierten Latenz von 4-6 Sekunden wechselte das Kreuz seine Farbe zu Rot, die Probanden sollten nun möglichst schnell die Bestätigungstaste auf der zuvor ausgehändigten Tastatur drücken. Zudem wurden Probanden im Vorhinein dazu aufgefordert, ab diesem Moment nach Möglichkeit

nur noch durch den Mund zu atmen, um eine direkte Inhalation der Stimulationsreagenzien zu vermeiden.

Nach diesem Aufmerksamkeitstest wurde das Fixationskreuz wieder weiß und im Anschluss einer weiteren randomisierten Zeitspanne von 4-6 Sekunden erfolgte die Stimulation. Dabei öffnete sich automatisch je nach Kondition das entsprechende Magnetventil für einen Zeitraum von 800 Millisekunden und das Luft-Gasgemisch der entsprechenden Gaswaschfalsche des Olfaktometer wurde zum Probanden und dem PID geleitet. Für die Kontrollkondition stellten sich die Magnetventile auf Bypass und der Proband erhielt ausschließlich reine Luft.

Gefolgt von einer weiteren randomisierten Zeitspanne von 8-10 Sekunden erfolgte die Bewertung des entsprechenden Reizes. Zuerst wurde nach der Intensität der Stimulation gefragt bzw. im Falle eines Ammoniak Reizes nach der Schmerzhaftigkeit. Hierfür erhielten die Probanden in ihrem sichtbaren Interface eine visuelle Analogskala (VAS) mit einem kleinen graphischen Balken, der durch die Tastatur bewegt und bestätigt werden musste. Der Bewertungsbalken wurde zusätzlich in seiner Position zwischen verschiedener Positionen randomisiert, um eine präzisere Evaluation durch den Probanden zu erhalten. Für die Probanden waren die Beschriftungen linker Rand der VAS „gar nicht intensiv“ über rechter Rand „intensiver geht nicht“, in Konkordanz zur Ammoniak-Stimulation linker Rand „gar nicht schmerzhaft“ über rechter Rand „schmerzhafter geht nicht“. Im Anschluss folgte eine zweite Bewertung, in der nach der Unangenehmheit des Reizes gefragt wurde. Auch hier wurde dem Probanden wieder eine VAS auf dem Bildschirm präsentiert mit der Beschriftung für alle Reize diesmal gleich von ganz links „gar nicht unangenehm“ über ganz recht „unangenehmer geht nicht“. Dem Versuchsleiter wurden diese Bewertungen als numerische Einheiten zwischen einer 0 - 100 auf dem Stimulations-PC entsprechend gespeichert.

Nach einem randomisierten Interstimulusintervall von bis zu 25 Sekunden startete das Protokoll von vorne mit einem Aufmerksamkeitstest (s. Abb. 2.3).

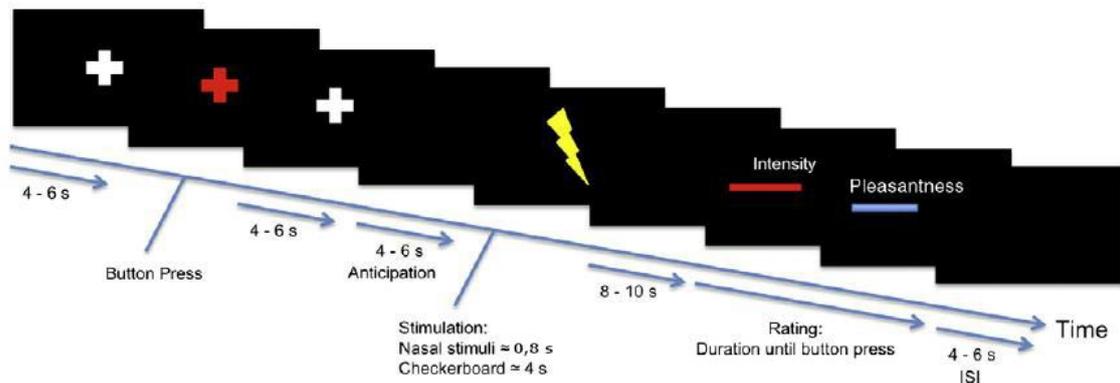


Abbildung 2.3 - Schematische Darstellung des Stimulationsdesigns. Anfangs jedes Trials folgte ein Aufmerksamkeitsstest – bei Farbwechsel des weißen Fixations-Kreuzes zu Rot, sollte eine Taste zu Bestätigung gedrückt werden, welches durch einen erneuten Farbwechsel als Eingabefeedback präsentiert wurde. Im Anschluss folgte die Stimulation des Probanden mit einem der vier Konditionen (Ammoniak, Rose, Luft oder das visuelle Schachbrettmuster). Nach einem bestimmten randomisierten Intervall wurde der dieser Reiz zum einen in seiner Intensität (bzw. im Falle von Ammoniak auf Schmerzhaftigkeit) gefolgt von der Unangenehmheit bewertet. Jeder Stimulus wird im Verlauf des Experiments gestaffelt insgesamt 3 x 5mal, also insgesamt 15-mal, in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert (Schulte et al. 2016).

2.3 Erste Messreihe: Elektroenzephalographie

2.3.1 Versuchsdurchführung

Die Probanden wurden im Vorhinein gebeten vor dem vereinbarten Messtermin keinerlei Haarpflegeprodukte zu verwenden und nach Möglichkeit mit frisch gewaschenen und trockenen Haaren zum Termin zu erscheinen, um die physiologische Haar- bzw. Kopfhauttalgsschicht zu reduzieren, die sich zusätzlich als elektro-isolatorischer Einfluss negativ auf die Ableitung oberflächlicher Potentiale im EEG auswirkt. .

Nach den allgemeinen Vorbereitungen (s. Kapitel 2.2.1) erhielten Probanden weitere Instruktionen für das Stimulationsdesign (s. Kapitel 2.2.4). Im Anschluss daran wurde den Versuchsteilnehmern ein kurzer Teststimulus mit Ammoniak präsentiert und erneut gefragt, ob die standardisierte Schmerzstimulation tolerierbar sei und sie weiterhin einer Studienteilnahme zustimmen.

Bei fortbestehender Einwilligung wurden die Probanden gebeten alle elektrischen Geräte auszuschalten und im Vorraum zu deponieren, um mögliche Interferenzen mit den EEG-Signalen zu vermeiden. Anschließend nahmen die Probanden auf dem Untersuchungsstuhl im EEG-Labor Platz. Hierbei wurde darauf geachtet sie möglichst bequem auf Augenhöhe des Präsentationsbildschirmes zu positionieren. Danach erfolgte die Bestimmung des Kopfumfanges der Probanden mittels eines Maßbandes.

Zur Verfügung standen uns drei Größen von EEG-Hauben, geeignet für einen Kopfumfang von 56 cm, 58 cm und 60 cm. Auf den EEG-Hauben befanden sich insgesamt 64 befestigte passive Ringelektroden, die aus Silber-Silberchlorid (Ag/AgCl) bestanden (64Ch customized BrainCap MR, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Diese Art der passiven Ableitung elektroenzephalographischer Ströme ist MR-fähig und wurde konsequent über alle Messreihen verwendet, um eine Vergleichbarkeit aller Ergebnisse zu gewährleisten.

Die Anordnung der EEG-Elektroden unserer Hauben war eine Sonderanfertigung (s. Abb. 2.4) und bestand aus 62 äquidistant angeordneten Elektroden zur Ableitung der Hirnströme, sowie einer Ableitung für die Elektrokardiographie (EKG) und einer Elektrode zur Ableitung der vertikalen Augenbewegungen (vertikales Elektrooculogramm, VEOG).

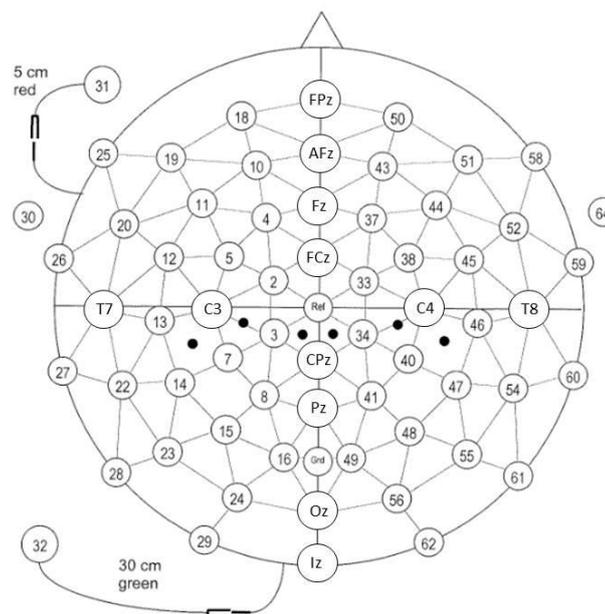


Abbildung 2.4 - Darstellung des Elektroden-Layouts. Diese zweidimensionale Darstellung des Kopfes zeigt die Elektrodenpositionen der verwendeten individuell angepassten Elektrodenhaube aus der Draufsicht. Dabei befinden sich die Seite zum Gesicht oben, repräsentiert durch eine schematische Darstellung der Nase, der Hinterkopf dementsprechend unten. Mittels der insgesamt 64 nummerierten Elektroden erfolgt die EEG-Ableitung. Zusätzlich vorhanden waren ebenfalls eine Referenz-Elektrode über dem Vertex (Ref) und eine Erdungs-Elektrode (Grd) zwischen parietozentraler (Pz) und okzipitozentraler (Oz) Elektrode. Die Elektrode 32 wurde zur Ableitung des EKG genutzt und die abgeleiteten Signale aus den Kanälen 31 und 18 zum vertikalen Elektrooculogramm (VEOG) sowie; die Ableitungen von 25 und, 58 als horizontales Elektrooculogramm (HEOG) (nach 64Ch customized BrainCap MR, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland).

Nachdem die entsprechend zutreffende Haubengröße für den Probanden ausgewählt und aufgesetzt wurde, erfolgte die exakte Positionierung. Um eine Standardisierung der Elektrodenableitungen zu gewährleisten wurden kranio-metrische Daten des Kopfes erhoben und der Sitz der Haube dementsprechend nachjustiert.

Der Nasion-Inion Abstand, eine gedachte Verbindungslinie zwischen Nasenbein-Stirnbein-Übergang und äußerer Protuberans des Hinterhauptbeins, diente der Ausrichtung in vertikaler Ebene und wurde so positioniert, dass sich die Referenz-Elektrode auf der Hälfte der gemessenen Distanz befand. Zur horizontalen Ausrichtung erfolgte die Bestimmung beider Porion, der obere Rand des Gehörganges, über eine verbundene Linie des vorher bestimmten Nasion-Inion-Mittels. Dieser ermittelte Ort des Schädels, auch als Vertex bezeichnet, stellt das arithmetische Mittel des Kraniums dar und dient in der Elektroenzephalographie als Referenzpunkt.

Nachdem auch die allgemeine optische Prüfung der EEG-Haube einen optimalen Sitz zeigte, wurde diese mittels Breitbandkabeln mit den akkubetriebenen EEG-Leistungsverstärkern (Brain AMP-MR, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland), je einer für 32 Elektrodenkanäle, verbunden. Diese leiteten das gemessene Signal der Hirnströme nun über eine Glasfaserleitung aus dem EEG-Labor in den separierten Studienleiter-Raum. Über eine Empfängereinheit (USB2 Adapter Box, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) wurde das Signal nun per USB auf einem PC übertragen, visualisiert und entsprechend gespeichert.

Nach Funktionsprüfung aller Komponenten wurden alle Elektroden der EEG-Haube nun mit abrasiven, elektrolythaltigen EEG-Paste (ABRALYT HiCl, EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland) mittels Spritze und stumpfer Kanüle benetzt und mit kreisenden Bewegungen eine elektrische Brücke zwischen Kopfhaut und Elektrode hergestellt. Da die Qualität der gemessenen Hirnströme dem einfachen Ohmschen Gesetz unterliegt, wurden die einzelnen Elektroden so lange präpariert, bis das Ohmmeter der verwendeten EEG-Software (Brainvision Recorder, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) eine Impedanz zwischen der Kopfhaut und Elektrode von höchstens $10\text{ k}\Omega$ maß. Nachdem dies bei allen Kopfelektroden der Fall war, wurden über kleine Elektrodenklebestreifen noch entsprechend die Ableitungen für das EKG (Elektrokardiogramm) und das VEOG präpariert.

Nachfolgend wurde das eingehende EEG-Signal orientierend auf das Vorhandensein von Auffälligkeiten oder Artefakten überprüft, woran sich eine kurze Instruktion der Probanden anschloss. Zum Vermeiden größerer Artefakte hervorgerufen durch den Versuchsteilnehmer wurde ein kurzes Biofeedback-Training absolviert. Probanden wurde hierzu über den Präsentationsbildschirm visualisiert, welche Auswirkungen jede Form von Bewegung und Muskelaktivität im Gesicht, wie Zähneknirschen oder starkes Blinzeln, in den EEG-Ableitungen zur Folge hat. Sie wurden instruiert diese nach Möglichkeit zu vermeiden.

Anschließend wurde den Probanden ein kleiner Schlauch in die linke Nasenöffnung eingeführt und mittels eines Nasenpflasters so befestigt, dass der Schlauch ungefähr einen Zentimeter hinter dem Nasenostium zum Liegen kommt, ohne ein unangenehmes oder gar schmerzhaftes Gefühl hervorzurufen. Das andere Ende des Schlauches wurde im Anschluss dann mit dem Probandenschlauch des Olfaktometer verbunden (s. Kapitel 2.2.3).

Im Anschluss verließ der Versuchsleiter das EEG-Labor und die externe Stromversorgung wurde ausgeschaltet, sodass mögliche elektromagnetische Störeinflüsse hervorgerufen durch das Stromnetzes verhindert wurden. Abschließend folgte die Aufnahme des EEG, Start des Versuchsparadigmas sowie das Starten des PIDs (s. Kapitel 2.2.4). Das EEG wurde hierbei mit einer zeitlichen Auflösung von 5000 Hz aufgenommen.

2.3.2 Datenverarbeitung

2.3.2.1 Verhaltensdaten

Die erhobenen behavioralen Daten der Stimulusbewertungen wurden mit Hilfe von MATLAB, R2017b statistisch ausgewertet und mittels Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, US) graphisch als Boxplot dargestellt. Dabei wurden, wie bereits beschrieben, für jeden Stimulus zwei Beurteilungswerte erhoben, zum einen ein Intensitätsrating bzw. Schmerzhaftigkeitsrating für Ammoniak-Stimuli (Intensity), und zum anderen Bewertungen zur Unangenehmheit (Unpleasantness). Insgesamt ergaben sich aus der Summe der einzelnen Stimuli und der Anzahl an Probanden ($n=35$) in der Kohorte: 525 (35×15) Bewertungen für jeweils eine Stimuluskondition für sowohl Intensitäts- als auch Unangenehmheitsbewertungen.

Diese wurden zunächst auf das Vorliegen einer Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests statistisch überprüft. Hierbei werden zuerst der arithmetische Mittelwert und die Varianz der Daten errechnet (Field, 2009, S. 133 ff.).

Als proof of concept, dass sich unsere Schmerzstimulationen auch von der Kontrollkondition unterschieden und wir demnach schmerzhaft bzw. im Bereich des Unangenehmen stimulierten, wurden im Anschluss jeweils die Mittelwerte der Intensitätsbewertungen jedes Probanden zwischen der Ammoniak- und Kontroll-Kondition verglichen. Hierfür wurde aufgrund von fehlender Normalverteilung der nicht parametrische Wilcoxon-Test angewendet. Ein p-Wert von $p < 0.05$ wurde in der Probandenbewertung zwischen den beiden verglichenen Konditionen als signifikant gewertet (Field, 2009, 327 ff.).

2.3.2.2 EEG-Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung des EEG, allgemein hin auch als Preprocessing bezeichnet, sieht anders als in der klinischen Anwendung des EEG vor, die erhobenen Daten der Elektroenzephalographie einer standardisierten und statistischen Auswertung zugänglich zu machen. Hierfür wurde ebenfalls die Matlab-Entwicklungsumgebung verwendet sowie für EEG-Bearbeitungen konzipierte und gut validierte Toolboxes:

- Fieldtrip (Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Niederlande)
- SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UK)

Zuerst wurden die Daten des Photoionisationsdetektors in die Matlab Umgebung eingelesen und auf Sinnhaftigkeit visuell überprüft. Anschließend wurden aus den darin enthaltenen Daten der tatsächliche Beginn unserer Stimulation errechnet. Hierfür diente die zeitliche Diskrepanz zwischen der Austreibungsphase unserer volatilen Stimuli, definiert durch die Öffnung der Mangetventile des Olfaktometer, und dem Anstieg unserer gemessenen Gaskonzentration. Als Stimulationsrelevant wurden für die Kondition Ammoniak gemessene Gaskonzentrationen von 50 ppm (Smeets et al., 2007) und für Rosenduft von 25 ppm berücksichtigt. Des Weiteren wurden mit dieser Methode ebenfalls die tatsächlichen Stimulationslängen errechnet, das zeitliche Intervall, in dem die gemessenen Gaskonzentration sich oberhalb von 50 ppm bzw. 25 ppm befanden. Die Onsets des EEG wurden anschließend anhand der errechneten Werte korrigiert und somit für jeden Stimulus ein individueller Beginn (Onset) definiert. Diese Onsets dienen im Weiteren dazu, die Länge des EEG zu kürzen und nur die Epochen der tatsächlichen Stimulation zu extrahieren (Epoching). Die im Vorhinein definierte interessierende Zeitspanne (Time of Interest – TOI) lag bei 500 ms vor bis 3000 ms nach Stimulation. Dies ermöglichte im Schnitt die gesamte zeitliche Darstellung unserer volatilen Stimuli, errechnet aus den PID Daten.

Ein weiter Schritt bestand darin, die Rohdaten neu zu referenzieren. Dabei wurde auf den Mittelwert aller EEG ableitenden Signale re-referenziert. Das bedeutet, dass von jeder Ableitung der Mittelwert aller Ableitungen abgezogen wurde. Um unerwünschte Artefakte aus den Ableitungen zu eliminieren wurden, mehrere Filter auf die EEG-Datensätze angewandt:

1. Hochpassfilter (0.5 Hz): Filtert und entfernt niederfrequente Oszillation, die durch Elektrodendislokation oder sich einstellende Temperatur- und Leitfähigkeitsänderungen der Elektroden hervorgerufen werden können (Huigen et al., 2002).
2. Notch-Filter (50 Hz): Entfernt residuale elektromagnetische Artefakte, die von Wechselstrom und von solchen betriebenen Geräten ausgehen.
3. Blinzel-Augen-Artefakt-Korrektur: Regression des Elektrokulogramms aus jeder Ableitung (VEOG: CH 31,18; HEOG: CH 25, 58) (vgl. Abb.8) (Parra et al., 2005).

Im Anschluss durchliefen alle derart extrahierten und gefilterten Stimulusantworten (Trials) eine letzte Qualitätskontrolle, um solche mit nicht filterbaren residualen Artefakten zu eliminieren. Hierfür wurden zunächst die Daten mittels z-Transformation über die gesamte Zeit der einzelnen Epochen normalisiert. Zeigten die Daten über diese Zeitspanne hinweg eine Abweichung der fünffachen Standardabweichung (z -Schwelle= 5) wurde dies als Artefakt gewertet und die entsprechende Stimulusantwort wurde von weiteren Analysen ausgeschlossen („Automatic artifact rejection - FieldTrip toolbox,“).

Insgesamt konnten nach der Vorverarbeitung der ursprünglichen 525 Stimulationen pro Stimulationskondition von den insgesamt 35 in der Datenverarbeitung eingeschlossenen Probanden 476 Ammoniak-Trials (90,7 %), 518 Rosen-Trials (98,7 %) , 507 Visuell-Trials (96,6%) und 523 Kontroll-Trials (99,6%) in die weiteren Analysen des EEG eingeschlossen werden.

Da im Weiteren auf eine analoge „Independent Component Analysis“ bzw. „Decomposition“ verzichtet wurde, war es jedoch notwendig, insbesondere um Gamma-Oszillationen zu untersuchen, residuale Muskeltartefakte, sogenannten Sakkaden, ebenfalls aus den Daten zu filtern. Hierfür wurde ein von Hassler et al. entwickelter Algorithmus verwendet, der über eine automatisierte Dekomposition von Sakkaden ausgehende transiente Sakkaden detektiert und anschließend aus den übrigen Daten mit Hilfe einer Interpolation entfernt (Hassler et al., 2011).

2.3.2.3 Zeit-Frequenz-Analyse

Um die Ergebnisse mit unseren Vorstudien vergleichen zu können, wurden die EEG-Daten der Stimulationsantworten anschließend mittels Fourier Transformation in die „Time-Frequency-Domain“ überführt. Das Prinzip der Fourier-Transformation ist es, eine Funktion, wie sie beispielsweise die kurzen EEG-Abschnitte nun darstellen, in ihre einzelnen konstruierenden Frequenzen zu zerlegen. Dabei wird auf dem Modell der Konvolution das ursprüngliche EEG-Signal (reelle Kosinusfunktion) mit einer Sinuskurve (imaginäre Sinusfunktion) jeder reellen Frequenz gefaltet. Hieraus entsteht aus jeder Faltung mit den Sinuskurven, die in diesem Falle die „Optimal-Oszillation“ einer bestimmten Frequenz darstellen, wiederum eine Funktion, die das Frequenz-gewichtete Mittel der EEG-Daten abbildet. Stark vereinfachend zeigen die so entstandenen Funktionen die Ähnlichkeit der EEG-Oszillation zu den frequenzspezifischen Sinuskurven. Aus diesen Funktionen lässt sich also schlussfolgern wie hoch die frequenzspezifische Energie des ermittelten EEG-Signales ist und erlaubt eine Zuordnung zu den uns bekannten Frequenzbänder. Eine Visualisierung dieser Frequenzbänder würde jedoch nur einen Mittelwert über die Zeit beschreiben. Um ebenfalls eine zeitliche Auflösung und die Darstellung einer Dynamik zu ermöglichen benötigt es die Segmentierung des zuvor schon epochierten EEG-Signals in kleinere Abschnitte. Dies löst zum anderen auch ein statistisches Problem, da die Fluktuationen der Oszillationen des zentralen Nervensystems sehr stark sind. Eine Sinuskurve einer bestimmten Frequenz könnte über die gesamte Epoche der EEG-Ableitungen keine valide Funktion der gemessenen Hirnströme abbilden und würde aufgrund der Varianz des EEG im Mittel keine verwertbaren Ergebnisse liefern können (Oostenveld et al., 2011). Die für diese Methode verwendeten Parameter wurden zur Vergleichbarkeit nach denen der Vorstudie gewählt und mit dem in SPM12 implementierten Multi-Taper-Fourier-Transformations-Algorithmus errechnet (Litvak et al., 2011; Mehnert et al., 2019; Mitra and Pesaran, 1999; Thomson, 1982).

Das Frequenzspektrum beinhaltete den Umfang von 2 bis 150 Hz, bei einer Auflösung von 1 Hz, das bedeutet zur Faltung wurden insgesamt 149 imaginäre Sinuskurven spezifischer Frequenz verwendet. Die zeitliche Auflösung lag bei 800 ms und die gewählte Epochensegmentierung bei 50 ms.

Um Stimulus-induzierte EEG-Signale stärker zu diskriminieren wurde eine frequenzspezifische Baselinekorrektur mit vor dem Stimulus-Onset liegenden Daten durchgeführt.

Die errechneten Werte der Energie nach der Stimulation wurden als relative Veränderung gegenüber dem Mittelwert der Energie vor dem Stimulus dargestellt. Die Grundlinie wurde als Bereich der Epoche von -500 ms bis 0 ms gewählt (David et al., 2006).

Im Anschluss wurden die einzelnen Trials jedes Probanden mit Hilfe einer Mittelungsfunktion zusammengeführt, sodass für jeden Probanden ein Ergebnis des Haupteffektes für jede der vier Konditionen vorlag. Abschließend wurden die nun vorliegenden „Single-Subject“-Daten auf einen Zeitfenster von 2500 ms gekürzt.

2.4 Zweite Messreihe: funktionelle Magnetresonanztomographie

Im Anschluss an die initiale EEG-Messung wurden insgesamt 35 von den 49 an der Studie teilnehmenden Probanden für einen weiteren Termin zu Erhebung funktioneller MRT-Datensätze eingeladen. Das Stimulationsparadigma war das gleiche. Dabei lagen die Versuchsteilnehmer für die drei Sessions in dem 3-Tesla Magnetresonanztomographen (Siemens Prisma, Siemens, Erlangen, Deutschland) des Instituts für Systemische Neurowissenschaften.

2.4.1 Versuchsdurchführung

Die Versuchsteilnehmer wurden wie auch bereits in der ersten Sitzung mit Erhebung elektrophysiologischer Daten ein weiteres Mal über den Versuchsablauf informiert und erhielten entsprechende Instruktionen (s. Kap. 2.3.1). Vor dem Start der Messungen wurden die Probanden bequem auf der MR-Liege positioniert und erhielten zur Erhebung physiologischer einen Pulsoxymeter, zur Erfassung der peripheren Pulskurve, einen Atemgurt zur Aufzeichnung der Atemfrequenz und Tiefe, sowie eine MR-kompatible Ableitung elektrokardiographischer Signale (Expression MR-Monitor, PHILIPS Corporation, USA). Zur Bewertung und Handhabung der im Stimulationsdesign beschriebenen erforderlichen Tastendrucke, wurde eine „Buttonbox“ den Versuchsteilnehmern in Reichweite ihrer Hand auf der Untersuchungs- oder dem Körper positioniert. Nachdem die 64-Kanal-MR-Empfängerspule geschlossen wurde, wurde ein Spiegelsystem befestigt, welches dem Probanden ermöglichte auf den Stimulationsbildschirm hinter dem MR zu blicken.

2.4.1.1 MR-Protokoll

Das MR-Protokoll wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „MR-Physik“ des Instituts für Systemische Neurowissenschaften, des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorfs, entwickelt und nach Möglichkeit auf die Maßstäbe und die Fragestellung dieser Studie abgestimmt. Hierbei wurde überdies Rücksicht auf die Vergleichbarkeit unserer Daten den Vorstudien der Arbeitsgruppe genommen, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Zu Beginn wurde eine hochauflösende, anatomische T1-gewichtete Messung (MPRAGE) mit einer Auflösung von 1 mm^3 durchgeführt. Im Anschluss wurde eine „Fieldmap“ aufgenommen, die eine topographische Darstellung von Feldinhomogenitäten erlaubt (Villain et al., 2010).

Für die funktionellen Messungen wurden folgende Parameter der T2* gewichteten Echo-Planar Aufnahme (EPI) genutzt: Insgesamt wurden 74 axiale Schichten (Slices) mit einer Schichtdicke von 2 mm aufgenommen. Es wurden 2 Schichten zur gleichen Zeit erhoben (Multislice/Multiband) ohne einen Schichtabstand (Gap). Daraus ergibt sich ein Beobachtungsgebiet (Field of View, FoV) von 225 mm^3 bei einem Kippwinkel von 80° und der Phasenkodier-Richtung von anterior - posterior. Um dieses Beobachtungsgebiet, welches ungefähr einer Gesamtkopf-Aufnahme bis zur Höhe des Foramen magnum entspricht, wurden 3173 ms (time of repetition- TR) benötigt bei einer Echozeit (TE) von 35 ms. Aus diesen Parametern ergab sich eine räumliche Auflösung von $2 \times 1,25 \times 1,25 \text{ mm}^3$, welche der Größe jedes Voxels entsprach. Insgesamt wurden über einen Zeitraum von etwa 18 Minuten (der Länge eines Versuchsdurchlaufes) Aufnahmen des gesamten Beobachtungsgebietes generiert. Dieses Protokoll wurde dreimal wiederholt, sodass letztlich ein Datensatz pro Proband aus 1020 funktionellen Bildern bestand.

2.4.2 Datenverarbeitung

2.4.2.1 Verhaltensdaten

Die von den 35 Probanden erhobenen behavioralen Daten aus der Bewertung der Stimuli wurden ebenfalls wieder innerhalb der jeweiligen Kondition auf Normalverteilung überprüft. Bei statistischer Annahme einer fehlenden Normalverteilung wurden anschließend die Mittelwerte der Schmerzintensität schmerzhafter Stimuli und der Kontroll-Kondition mittels nicht-parametrischem Wilcoxon-Test auf Unterschiede in der Bewertung

untersucht, vorrangig zur Prüfung des Erfolgs trigemino-nozizeptiver Stimulation (s. Kapitel 2.3.2.1).

2.4.2.2 FMRT-Vorverarbeitung

Zur Vorverarbeitung wurde die SPM12 Toolbox, welche in der Matlab-Umgebung implementiert ist, verwendet (s. Kapitel 2.3.2.2). Im Vorfeld die Serien der funktionellen Bilder pro Proband in eine 4-dimensionale Datei umgewandelt und pro Versuchsdurchlauf die ersten fünf akquirierten Bilder (Dummies) verworfen, die mit T1-Artefakten beladen sein könnten. Hieran schloss sich der eigentliche Vorverarbeitungsprozess, bei dem zuerst ein Filter auf die funktionellen sowie die strukturellen Datensätze angewendet wurde. Dieser „spatially adaptive non-local mean“-Filter ist eine Erweiterung der SPM-Algorithmen (CAT12 Toolbox) und senkt das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal Noise Ratio, SNR) in den akquirierten Bildern unter der Annahme eines konstanten Verteilungsmusters von Rausch-Artefakten (Manjón et al., 2010). Als nächstes folgte die „Slice Time Correction“, die eine Korrektur der unterschiedlichen Zeiten in der Akquisition innerhalb einer Ganzschichtaufnahme darstellt (Sladky et al., 2011). Bei unserer Wiederholungszeit (repetition time) besteht hier eine zeitliche Diskrepanz zwischen der ersten aufgenommenen Schicht hin zur letzten von immerhin mehr als 3 Sekunden. Hierbei wurde das zeitgleiche Aufnehmen zweier Schichten in der Reihenfolge dieser Korrektur berücksichtigt. Diesem Vorverarbeitungsschritt folgte die Korrektur von Artefakten, die durch Bewegungen des Kopfes hervorgerufen wurde („Realignment“). Diese Korrektur ist besonders in aversiven Stimulationsparadigmen von besonderer Bedeutung, da physiologische Abwehrreaktionen auf schmerzhafte Stimuli kaum bewusst zu unterdrücken sind. Bereits eine Bewegung von wenigen Millimetern innerhalb der Bilderserie könnte in der statistischen Analyse der Daten in am Ende eine bedeutende Rolle spielen (Zafar et al., 2015). Bei dieser Korrektur werden entlang der zeitlichen Achse einer Bilderserie Abweichungen von insgesamt 6 Bewegungsachsen bestimmt und anschließend die Bilder einzeln mit Hilfe von einer Interpolation („Rigid-Body Interpolation“) korrigiert (Godenschweger et al., 2016). Ebenfalls in diesem Schritt enthalten war die Korrektur von Verzerrungen, das sogenannte „Unwarping“. In diesem Schritt werden Inhomogenitäten im statischen Magnetfeld, hervorgerufen durch physikalische Eigenschaften insbesondere am Übergang von verschiedenartigen Geweben, mit Hilfe der zuvor verarbeiteten Fieldmap herausgerechnet (s. Kap. 1.2.3, 2.4.1.1). Da diese Inhomogenitäten auch von der Position des Kopfes abhängt

bietet es sich an diese Korrektur zusammen mit dem Realignment durchzuführen (Hutton et al., 2002; Villain et al., 2010).

Um nun die Bilderserien der funktionellen Daten mit den hochaufgelösten, strukturellen Bild in Einklang zu bringen wurden sie miteinander Koregistriert („Co-Register“). Da aber die Bilder der strukturellen T1-gewichteten und T2*-gewichteten Aufnahmen unterschiedliche Kontraste aufweisen, werden Voxel-weise die Intensitäten beider Qualitäten miteinander verglichen und auf gemeinsame Abhängigkeit überprüft und ebenfalls mit Hilfe der „Rigid-Body Interpolation“ auf das strukturelle Bild korrigiert (Kiebel et al., 1997).

Die Varianz von Größe und Form des Gehirns in einem jeden Menschen macht es für Gruppenanalysen notwendig diese in den gleichen Raum zu bringen. Der hierfür notwendige Vorverarbeitungsschritt ist die Normalisierung. Dies wird in einem zweistufigen Verfahren realisiert. Zuerst wird eine lineare Transformation des strukturellen Bildes durchgeführt, hierbei wird anhand anatomischer Fixpunkte das Bild so verschoben, rotiert, skaliert und geschert, sodass es annähernd der verwendeten Maske entspricht. In einem weiteren Schritt wird dieses Bild weiterhin mit nicht-linearen Methoden (Deformation) voxelweise an die Maske angeglichen (Liu et al., 2013). Die dabei verwendete Maske entspricht dem standardisierten, stereotaktischen Raum, welches ein international gültiges Koordinatensystem darstellt. Durch das Verfahren der Normalisierung wird erst ein standardisierter Vergleich von Bildgebungsstudien ermöglicht. Das sogenannte MNI (MNI, Montreal Neurological Institute) Koordinatensystem wurde aus einer Vielzahl mittelgewichteter MRT-Aufnahmen einer repräsentativen Kohorte errechnet (Das et al., 2016). Durch die Normalisierung erhaltenen Korrektur-Parameter wurden im Anschluss an die zuvor koregistrierten, funktionellen Bilder angewendet und ebenfalls vom individuellen (nativen) Raum in das MNI translatiert.

Im letzten Schritt der Datenvorverarbeitung, dem Glätten („Smoothing“), werden die Intensitäten der funktionellen Bilderserien voxelweise mit einem isotopen Gauß-Filter mit den Voxeln in der direkten Nachbarschaft geglättet. Dies dient unter der Berücksichtigung der inter-individuellen Varianz zu einem verbessertem Signal-Rausch Verhältnis und wirkt sich somit positiv auf die statistische Sensitivität aus. Die Nachbarschaft, Distanz zu dem jeweiligen Kernvoxel (Kernel), wird hierbei definiert durch den Gaußschen Glättungswert („full width at half maximum“-FWHM). Für die verschiedenen Analysen wurden unterschiedliche Glättungswerte gewählt, die entsprechend an gegebener Stelle genannt werden (Mehnert et al., 2017b; Mehnert and May, 2019; Mikl et al., 2008) .

2.4.2.3 Statistische Analyse der fMRT-Daten

Nachdem die funktionellen Bilderserien für die statistische Auswertung vorverarbeitet wurden, wurden zunächst die Zeitpunkte der Stimulationen entsprechend unserer PID-Daten angepasst, sodass wir ein möglichst genaues Timing unserer Ereigniszeitpunkte (Onsets) und der Dauer der volatilen Reize erzielen konnten (s. Kapitel 2.3.2.2). Als weiterer Schritt wurden unsere aufgenommenen physiologischen Daten, wie Atmung, Puls und EKG aus der Spike2 Software (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) umgewandelt und entsprechend für die spätere Analyse prozessiert. Diese flossen später als Analyse in das statistische Modell ein, um mögliche Varianzen in den Bilderserien ausgehend von der Atmung oder pulssynchronen Liquoroszillationen erklären zu können (Deckers et al., 2006). Im Anschluss erfolgte zunächst die statistische Modellrechnung für jeden einzelnen Probanden. In der sogenannten First-Level-Analyse, wird versucht mit Hilfe des allgemein linearen Modells (ALM) basierend auf einer multiplen Regressionsanalyse (Worsley and Friston, 1995) die Varianz in den Bildern einer Bilderserie möglichst genau durch das Modell und seiner darin einbezogenen Regressoren zu erklären (s. Abb. 2.6).

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_i \\ \vdots \\ y_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_{1,1} & x_{1,2} & \cdots & x_{1,n} & x_{1,0} \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ x_{i,1} & x_{i,2} & \cdots & x_{i,n} & x_{i,0} \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ x_{m,1} & x_{m,2} & \cdots & x_{m,n} & x_{m,0} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_m \\ \beta_0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_i \\ \vdots \\ \varepsilon_m \end{bmatrix}$$

Abbildung 2.6 - Regressionsmodell des Allgemein Linearen Modells als Matrize (nach Sommer-Blöchl T. In: SPM-Kurs Institut für systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf). (y = Intensität eines Voxels (abhängige Variable); x = Ereignis-Vorhersagewert (Regressor); β = Einflussgröße der Regressoren (Regressionskoeffizient); ε = residualer Fehlerterm)

Diese Matrize beinhaltet sämtliche vorher eingeflossenen Informationen, um eine heuristische Vorhersage zu der Aktivierung zu treffen. Gegeben sind die Intensitätswerte eines jeden Voxels (genannt y), und die Regressoren (genannt x).

Die jeweiligen Intensitätswerte eines Voxels werden im Vorhinein aus einer Konvolution der hypothetischen hämodynamischen Antwort-Funktion (HRF, s. Kapitel 1.2.3) und den Onsets sowie Dauer für die jeweiligen Stimulationen errechnet.

Die Regressoren (x) ergeben sich aus den unterschiedlichen Stimulationen bzw. Konditionen, sowie den Realignment-Parametern und den Parameter für die Korrektur physiologischer Einflüsse (Atmung, Puls).

Diese wurden definiert als:

1. Ammoniak (Nozizeption)
2. Rose
3. Luft (Kontrolle)
4. Visuell
5. Antizipation (Zeit vor Stimulus)
6. Bewertung (motivational motorische Aktivität)
7. Bewegungskorrekturparameter (Realignment)
8. Parameter physiologischer Einflüsse

In der klassischen Analyse von fMRT-Daten werden Regressoren für jede Kondition erstellt, die einzelne Stimuli aus der Kondition zusammenfassen. Da für die Korrelation der fMRT- und der EEG-Daten der dritten Messreihe jedoch die Varianz der einzelnen Stimuli genutzt werden soll, wurde hier für jeden Stimulus ein einzelner Regressor verwendet.

Zusammen aus diesen Regressoren ergeben sich mit Hilfe der Modell-Rechnung die Vorhersage-Werte (Regressionskoeffizient) β , die ein statistisches Maß für die BOLD-Antwort in jedem Voxel darstellen. Die nun entstandenen β -gewichteten Bildern wurden im Anschluss über jeden einzelnen Probanden pro Kondition gemittelt und flossen in die Gruppenstatistik ein.

In der Gruppenstatistik, oder auch Second-Level-Analyse genannt, wird ein weiteres mal eine Modellstatistik der Regressionsanalyse angewendet. Diesmal jedoch wird aus den einzelnen ermittelten Kontrast-Bildern ein Regressionskoeffizient über die Gruppe errechnet: β_{Gruppe} . Zusammen aus der Fehlervarianz σ_{ϵ}^2 , die sich aus der Varianz ergibt, die sich nicht durch diesen Regressionskoeffizienten bestimmen lässt, errechnet sich das entsprechende Signifikanzniveau in einem t-Kontrast:

$$t = \frac{\beta_{\text{Gruppe}}}{\sqrt{\sigma_{\epsilon}^2}}$$

Die so errechneten t-Werte werden im Anschluss auf eine drei-dimensionale Maske (MNI s. Kap. 2.4.2.2) projiziert und zeigen damit die statistisch signifikanten Aktivierungsmuster in den entsprechenden Arealen des zentralen Nervensystems. Das resultierende Aktivierungsmuster wird auch als Haupteffekt der entsprechenden Kondition bezeichnet. Die statistische Schwelle hierbei wurde, wenn an gegebener Stelle nicht anders definiert,

auf einen p-Wert < 0.05 bei einer Korrektur für multiple Messwiederholungen (FWE-„familywise error rate“) festgelegt (Nichols and Hayasaka, 2003).

2.5 Dritte Messreihe: simultane Elektroenzephalographie/ funktionelle Magnetresonanztomographie

2.5.1 Versuchsdurchführung

Von den 35 Versuchsteilnehmern der zweiten Messreihe konnten 18 Probanden motiviert werden sich an einem dritten Studientermin teilzunehmen. Hierbei wurden beide zuvor beschriebenen Messmethoden des EEG (s. Kap. 2.3) aus der Messreihe 1, sowie die des fMRT (s. Kapitel 2.4), der zweiten Messreihe, zeitgleich durchgeführt. Die allgemeine Durchführung richtete sich dabei an die Vorgaben, die jeweils in den entsprechenden Kapiteln zuvor genauer erläutert werden.

Die Verwendung eines mobilen und MR-tauglichen EEG-Instrumentariums auch während der 1. Messreihe im EEG-Labor, ermöglichte den Aufbau in der Umgebung des Magnetresonanztomographen ohne Schwierigkeiten zu bewerkstelligen. Um jedoch nun eine Synchronisierung zwischen EEG und MRT herzustellen wurde entsprechende Hardware verwendet, die dem EEG-Computer annähernd latenzfrei Informationen zu den MRT Messungsintervallen überträgt und so in der EEG-Aufnahme gespeichert wird (EEG-MRT Sync Box, Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Der doch recht komplexe Aufbau wurde nach anschließend nach dem Vier-Augen-Prinzip auf Korrektheit überprüft und getestet (vgl. Abb. 2.7.)

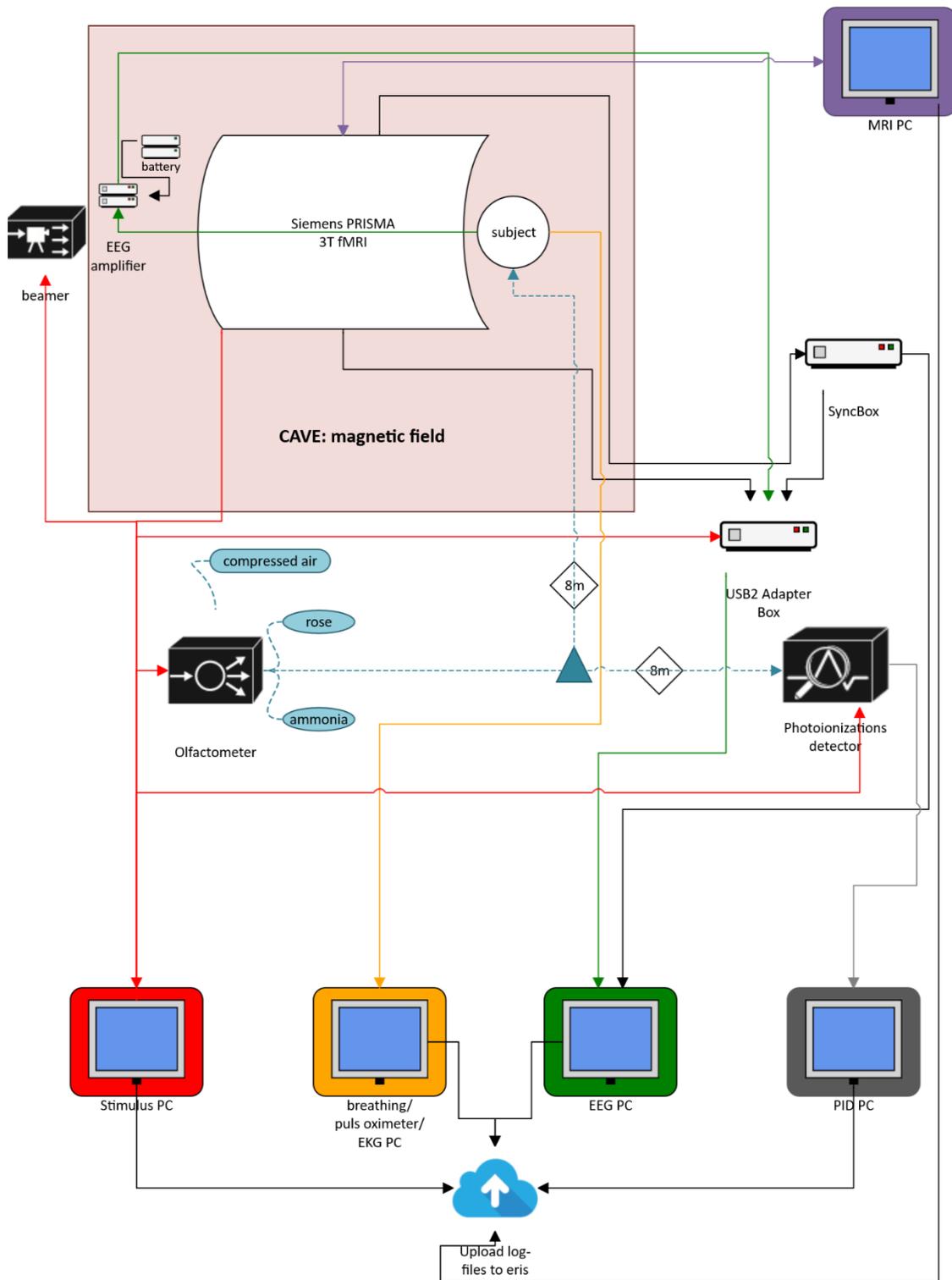


Abbildung 2.7 - Schematische Darstellung des Aufbaus der simultanen EEG-fMRT Messungen. Der rote Stimulations-PC wurde über Kabelverbindungen zur Steuerung der Stimulationen mit dem Olfaktometer verbunden. Zudem wurden zusätzlich das Interface für den Probanden über einen Beamer auf einer Präsentationsfläche im MR dargestellt. Außerdem mussten eingehende Signale, mit denen vom MRT-System selbst und dem Photoionisationsdetektor, synchronisiert werden (rote Pfeile). Der gelbe PC zur Aufzeichnung von Atmung, Pulsoxymetrie sowie EKG war bereits mit dem MRT synchronisiert (gelber Pfeil). Auf dem grünen PC wurden die eingehenden EEG-Signale gespeichert, hierfür wurde dieser über eine Adapter-Box und anschließend Glasfaserkabeln mit im MR-Raum befindlichen Apparaturen verbunden. Daneben wurde aber auch das EEG redundant mit Informationen des MRT synchronisiert (schwarze Pfeile) über eine entsprechende SyncBox. Der graue PC diente lediglich der Steuerung des Photoionisationsdetektors und der Aufzeichnung der Messwerte über die Stimulation (grauer Pfeil). Der fünfte PC (lila) stellt die Bedienungseinheit des MRT dar.

Nachdem auch die Vorbereitung der EEG-Haube (vgl. Kap. 2.3.1) abgeschlossen wurde und alle Elektrodenwiderstände unter 10 k Ω gemessen wurden, wurde die Empfindlichkeit der EEG-Verstärker bei dieser Versuchsdurchführung auf mittlere Sensitivität umgestellt. Obwohl dies einen stärkeren Verlust an Datenqualität bedeutet, ist es dennoch notwendig, da ansonsten die Verstärker mit der Flut an Signalen ausgehend von Störsignalen des Magnetresonanztomographen übersättigt („ceiling effect“) wären und daraus ein kompletter Signal-Verlust resultieren könnte (Gotman et al., 2006; Ullsperger and Debener, 2010).

Nachdem die Probanden wie in Kapitel 2.4.1 vorbereitet wurden und mit dem Schlauch zur nasalen Stimulation bequem im Inneren des MRT positioniert wurden, wurden die Kabelsteckverbindungen sorgfältig überprüft und die Breitbandverbindungen innerhalb des Scanners parallel zum statischen Magnetfeld ausgerichtet sowie gegen Vibrationsartefakte mit Hilfe von Dämmungsmaterial geschützt. Der letzte Schritt vor Beginn der Aufzeichnung bestand in einer erneuten Prüfung der Elektrodenwiderstände. Sollte es während der Positionierung der Probanden zu einer Dislokation von Elektroden gekommen sein, wären trotz eingebauter Widerstände in der MR-EEG-Haube technische Schäden zu erwarten. Daher wurden zusätzlich nach jeder Session die Elektrodenwiderstände überprüft. Wenn es im Verlauf doch notwendig wurde, die Impedanz der Elektroden manuell zu verbessern, wurde die weitere Messung abgebrochen und ein erneuter Durchlauf nach eingehender Prüfung gestartet.

Während der Datenerhebung wurde zudem darauf geachtet, die elektrische Umgebung im Magnetraum aufgrund möglicher Störeinflüsse auf ein Mindestmaß zu reduzieren, dafür wurden sämtliche nicht benötigte Stromquellen ausgeschaltet. Hierzu zählten unter anderem das Ausschalten nicht benötigter Monitore, der Belüftungsanlage sowie das zeitweilige Herunterfahren des Helium-Kompressors. Nach der Absolvierung von oben genanntem MR-Protokoll (s. Kapitel 2.4.1.1) und insgesamt jeweils 15 trigemino-nozizeptiven, olfaktorischen, visuellen sowie Kontroll-Stimulationen galt die Studie als beendet und die Versuchsteilnehmer erhielten ihre Aufwandsentschädigung.

2.5.2 Datenverarbeitung

Auch bei der Datenverarbeitung der simultan erhobenen Datensätze galt als oberstes Ziel eine Vergleichbarkeit zu den vorherigen Ergebnissen herzustellen. Aus diesem Grund wurden vorher automatisierte Datenverarbeitungsschritte und Analysemethoden auf die neu erhobenen Datensätze angewendet (vgl. Kap. 2.3.2 ff.; 2.4.2 ff).

2.5.2.1 Artefaktkorrektur im EEG

Während für die funktionellen MR-Daten keinerlei Anpassung im Sinne der Vorverarbeitung und Analysen vorgenommen werden mussten, war es bei den EEG-Daten notwendig sie im Vorhinein von den starken Artefakten der MR-Umgebung zu bereinigen, um sie dem oben beschriebenen Preprocessing erst zugänglich zu machen. Den Kern dieser Artefakte stellen EEG-Signal überlagernden Signale der Gradienten dar. Diese werden während der MRT Messung als Impulse ausgesendet und ermöglichen erst eine räumliche Zuordnung von den gemessenen Signalen (Pabst, 2013) (vgl. Kapitel 1.2.3). Diese Impulse rufen jedoch in dem gemessenen EEG-Signal Artefakte hervor, die um den Faktor 10.000 stärker sind als die üblich oberflächlich abgeleiteten Hirnströme (Mullinger et al., 2011). Um die Datensätze von diesen Artefakten zu bereinigen wurden, in den vergangenen Jahren zahlreiche Methoden entwickelt, die darauf abzielen diese Algorithmen stetig zu verbessern. Nach intensiver Recherche und uns erlaubten Vergleichen mit dem Datensatz aus der 1. Messreihe fiel die Wahl der zu den besten Ergebnissen führenden Methode auf den von Allen und Kollegen entwickelten Algorithmus (Allen et al., 2000) implementiert in der vom EEG-Hersteller empfohlenen Software BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland).

Dieser Algorithmus basiert auf der Grundlage „Average Artefact Subtraction“ (AAS). Hierbei werden zunächst die Artefakte als solche identifiziert und anschließend von dem gemessenen EEG-Signal subtrahiert. Um diesen Schritt zu ermöglichen ist es unbedingt erforderlich, dass das EEG mit dem MRT synchronisiert ist und zum anderen, dass die zeitliche Auflösung des EEG eine exakte Darstellung der Dynamik des Artefaktes erlaubt („Supersampling“) (Mullinger et al., 2011).

Da die Gradientenartefakte jedoch keinesfalls statisch sind und sich auch bedingt durch einen Drift der Kopfposition in ihrer Konfiguration ändern können, wird hierbei ein Intervall bestimmt, in dem das durchschnittliche Artefakt identifiziert wird. Hier wurde zum einen ein automatischer Drift-Erkennungs-Algorithmus gewählt mit jeweils zwei bilateral parietalen Ableitungen sowie einer frontalen und okzipitalen Ableitung. Zum anderen wurde das Intervall zur kontinuierlichen AAS von 111 gewählt, welches dem dreifachen der Anzahl der zeitlich versetzten Schichten entspricht ($3 \cdot 74/2$) und zeitlich das dreifache der im MR Protokoll verwendeten TR von 3.173 s, also ungefähr 10 Sekunden entspricht ($1 \text{ TR} = 37$ Gradientenimpulse, bei 74 Schichten multislice Bildakquisition). Dies wiederum bedeutet, dass alle 10 Sekunden eine Maske des Gradientenartefaktes errechnet wurde, die

anschließend vom ursprünglichen Signal subtrahiert wurde. Des Weiteren wurde bereits in diesem Schritt die zeitliche Auflösung des Datensatzes auf 1000 Hz reduziert. Um im Anschluss noch residuale Artefakte zu eliminieren wurde zusätzlich ein adaptiver Rausch Filter angewendet (Allen et al., 2000; Widrow et al., 1975).

Doch nicht nur Gradienten können im EEG-Signal Artefakte hervorrufen, auch physiologische Einflüsse, insbesondere pulsatile Blutflüsse, rufen in den gemessenen Signalen in der simultanen EEG-fMRT Messung unerwünschte Artefakte hervor. Um auch diese unerwünschten Oszillationen aus dem EEG zu entfernen, wurde ein weiterer von Allen und Kollegen (Allen et al., 1998) entwickelter Algorithmus angewandt. Hierfür wurde zunächst die ebenfalls abgeleitete periphere Pulskurve analysiert, abgeleitet durch die Pulsoxymetrie, die Herzfrequenz zu bestimmen. Anschließend wurde aus dieser Periodik die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Pulsartefaktes, oder auch kardioballistographisches Artefakt genannt, in dem EEG-Signal bestimmt und die daraus wahrscheinlich hervorgerufene Oszillation wiederum per Subtraktion aus dem Signal herausgerechnet.

Abbildung 2.8 verdeutlicht die Dimensionen dieser typischen Artefakte, hervorgerufen durch eine simultane Datenerhebung. Zur besseren Veranschaulichung wurden hier bestimmte Messabstände (Gaps) in der Bildakquisition der MRT eingehalten. Aufgeführt sind hier die einzelnen oben beschriebenen Korrekturschritte:

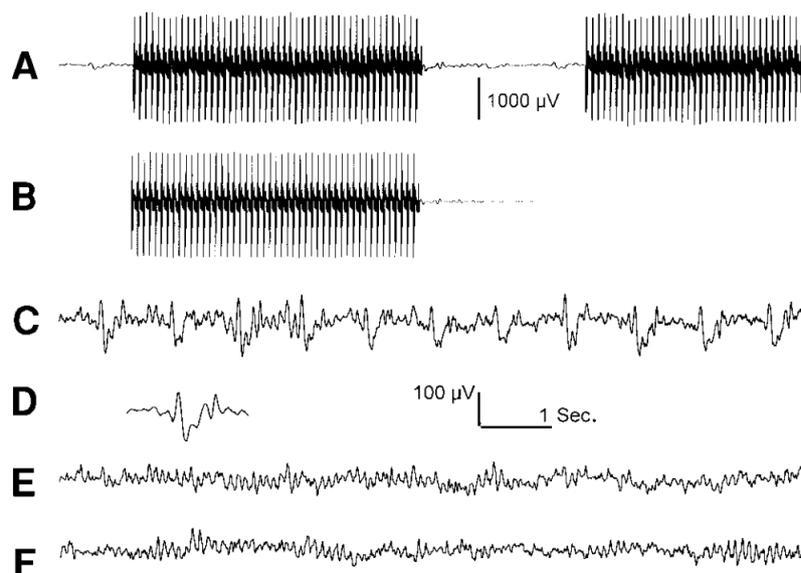


Abbildung 2.8 - Methode der Average Artefact Subtraction. Das Signal (A) stellt das native unbearbeitete abgeleitete EEG-Signal einer simultanen Messung dar. Zuerst wird (B) das Artefakt, welches von Gradientenimpulsen hervorgerufen wird, identifiziert und anschließend (C) das Signal um dieses Artefakt mittels Subtraktion bereinigt und zusätzlich das Rauschen gefiltert. Als nächstes findet die Identifikation eines typischen oszillatorischen Pulsartefaktes statt (D), welche im Anschluss (E) bereinigt wurden und somit das Ergebnis dieser Methode darstellt. Zum Vergleich dargestellt wurde (F) das EEG-Signal der gleichen Person außerhalb des MRT Scanners. Verändert in anlehnung an (Allen et al., 2000)

Nachdem die einzelnen EEG-Datensätze nach dieser Methodik von MR-typischen Artefakten bereinigt wurden, folgte die unter Kapitel 2.3.2.2 ff. beschriebene, automatisierte Vorverarbeitung. Hieraus ergab sich von den insgesamt 18 eingeschlossenen Versuchsteilnehmern, dass 225 Ammoniak-Trials (83,3%), 245 Rosen-Trials (90,7%), 243 Visuell-Trials (90,0%) und 246 Kontroll-Trials (91,1%) in die weiteren Analysen einfließen konnten. Dabei fiel jedoch auf, dass Daten eines Versuchsteilnehmers aufgrund von mangelnder Datenqualität gänzlich von den weiteren Analysen ausgeschlossen werden musste.

2.5.2.2 Korrelation EEG und fMRT

Um nun die Informationen aus den EEG-Datensätzen und fMRT-Bilderserien einer gemeinsamen Analyse zuzuführen, wurden zunächst für jeden Versuchsteilnehmer und jeden einzelnen Stimulationsdurchlaufs von Ammoniak und der visuellen Stimulation die entsprechende Energie aus der Zeit-Frequenz Analyse (s. Kapitel 2.3.2.3) für die Ableitung Pz (Parietozentral) und Oz (Okzipitozentral) (s. Abb. 2.4) extrahiert. Die dabei gewählten Zeit-Frequenz-Fenster wurden zuvor durch Vorstudien als stimulationsassoziierte Antworten im EEG identifiziert und statistisch dementsprechend evaluiert (Bader, 2019; Mehnert et al., 2019):

Tabelle 2.1 - Visuelle Stimulation

Elektrodenableitung	Frequenzbereich	Zeitachse
Pz	3 – 8 Hz (Delta/Theta)	100 – 600 ms
	2 – 7 Hz (Delta/Theta)	700 – 2000 ms
	9 – 15 Hz (Alpha/Beta)	300 – 2000 ms
Oz	2 – 9 Hz (Delta/Theta/Alpha)	100 – 500 ms
	8 Hz (SSVEP)	100 – 2000 ms
	10 – 13 Hz (Alpha)	200 – 2000 ms
	2 – 6 Hz (Delta/Theta)	100 – 2000 ms

Tabelle 2.2 - Ammoniak Stimulation

Elektrodenableitung	Frequenzbereich	Zeitachse
Pz	3 – 6 Hz (Delta/Theta)	350 – 1150 ms
	9 – 10 (Alpha)	1250 – 2000 ms
	33 – 43 Hz (niedriges Gamma)	100 – 2000 ms
	57 – 100 Hz (hohes Gamma)	300 – 2000 ms
Oz	2 – 5 Hz (Delta/Theta)	100 – 1800 ms
	13 – 23 Hz (Beta)	750 – 2000 ms
	28 – 100 Hz (Gamma)	100 – 2000 ms

Im Folgenden soll der Schritt der Errechnung der Korrelationswerte aus dem Single-Trial EEG kurz exemplarisch mit Hilfe eines Beispiels dargestellt werden. Hierfür werden die Zeit-Frequenz-Analysen der einzelnen Trials eingelesen und anschließend die mittlere Energie, der in Tabellen 2.1 und 2.2 beschriebenen Zeit-Frequenz-Fenster, ermittelt.

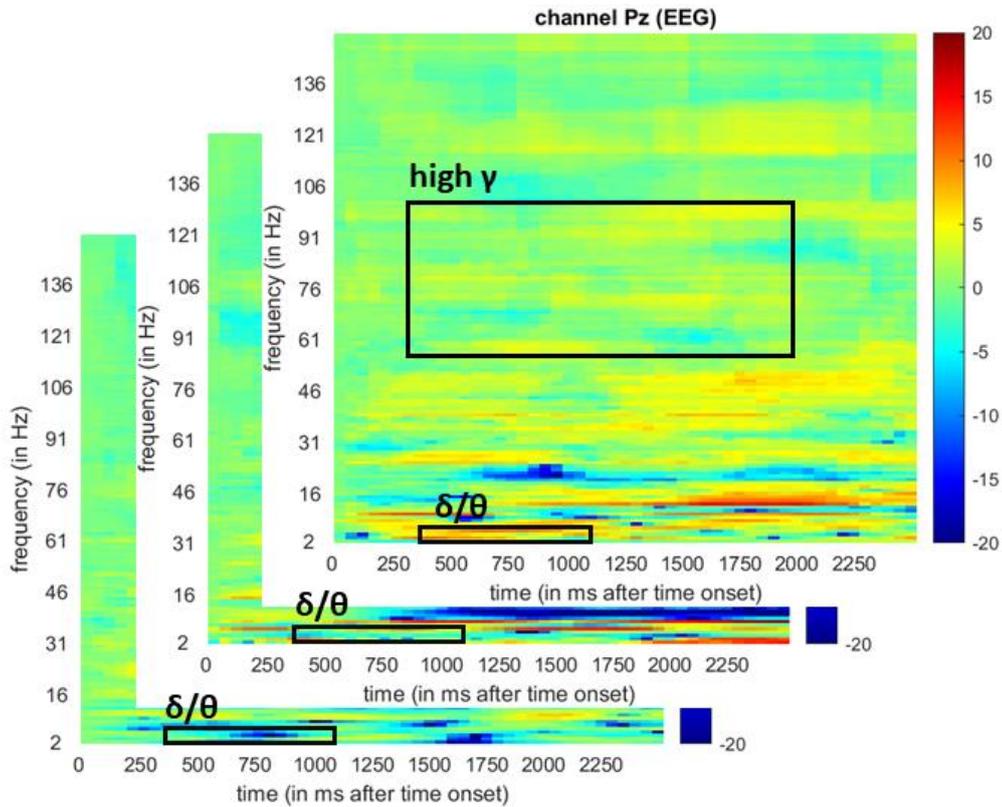


Abbildung 2.9 – Zeit-Frequenz-Analyse einzelner nozizeptiver Stimulationen. Dargestellt sind exemplarisch drei (Single-Trial) nozizeptiv-assoziierte EEG-Antworten über der Ableitung Pz (Parietozentral) als Time-Frequency Analyse. X-Achse stellt die zeitliche Auflösung dar. Y-Achse repräsentiert die Frequenz der EEG-Oszillationen in Hz. Die Farbkodierung (rechts) resultiert aus der ermittelten Energie zu der Frequenz in dem Zeitpunkt. Extrahiert wurde der Mittelwert aus den dargestellten Kästen jeweils exemplarisch nur für die Delta/Theta- und hohes Gamma- Fenster (vgl. Tabelle 2.2).

Anschließend wurden die so ermittelten Werte Probanden-weise mit Hilfe einer Z-Transformation standardisiert, sodass der Erwartungswert aller ermittelten Werte pro Proband die Summe 0 ergaben und somit die Voraussetzung für weitere statistische Tests erfüllt waren (Bosch, 2000) und über die Probanden hinweg konkateniert. Im Anschluss wurden die erhaltenen Werte auf Normalverteilung überprüft.

In ähnlicher Weise wurde mit den fMRT-Daten verfahren. Für jeden einzelnen Stimulus der schmerzhaften sowie visuellen Kondition wurden entsprechende β -gewichtete Bilder z-transformiert (s. Kap. 2.4.2.3). Ein weiter Schritt bestand nun darin für jeden Probanden diese Einzeldaten wieder zu einem Datensatz zusammenzufügen. Anschließend daran wurden die so erhaltenen Datensätze aus dem fMRT ebenfalls über Probanden konkateniert

und mit den EEG-Daten korreliert. Dabei wurde eine Rangkorrelation nach Spearman verwendet, die einen bivariaten Zusammenhang zwischen den stimulusassoziierten Antworten im EEG und dem jeweiligen hervorgerufenem Aktivierungsmuster in der fMRT detektieren sollte. Um die statistische Sensitivität zu erhöhen und das vorhandene Rauschen in der Korrelation zu reduzieren wurde diese in einer „Searchlight“-Technik durchgeführt. Das heißt für jeden Voxel aus dem fMRT Bild der mit dem Aktivität des EEG korreliert wurde, wurde ein Durchschnittswert der Voxel-Werte des fMRT in einer Umgebung von 6 mm gewählt (s. Abb. 2.10) (Allefeld and Haynes, 2014; Kriegeskorte et al., 2006).

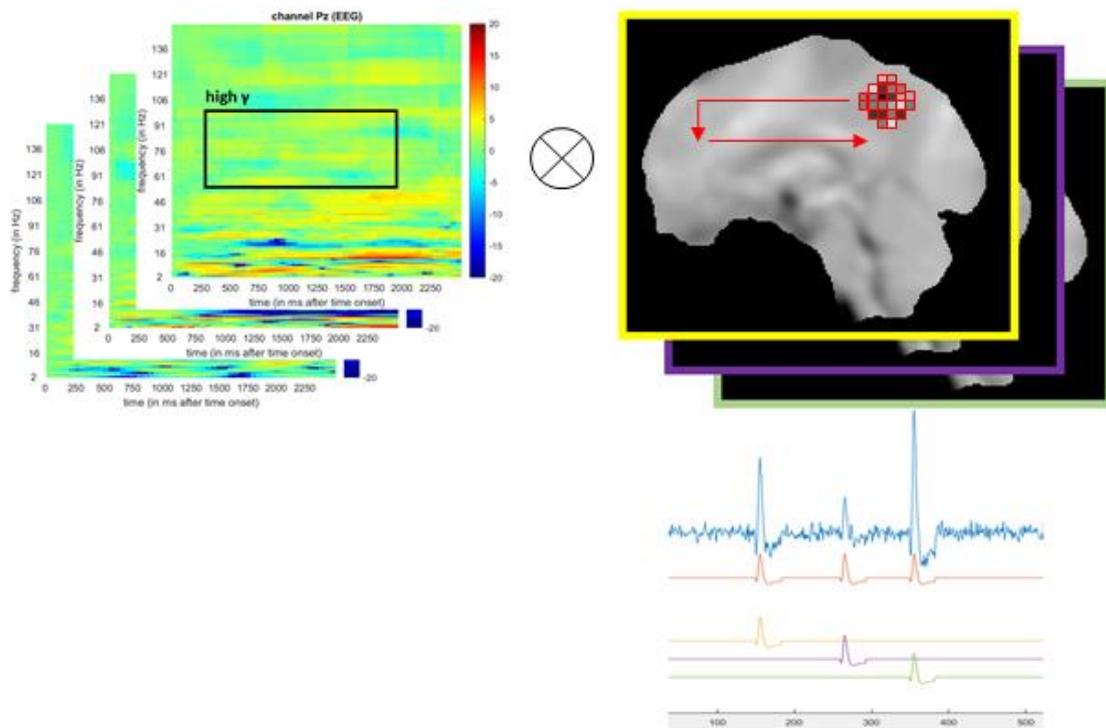


Abbildung 2.10 Exemplarische Darstellung der Korrelation auf Single-Trial Ebene. Links: Die stimulusassoziierte Antwort im EEG extrahiert als Energie; Rechts: Korrespondierende stimulusassoziierte HRF-gewichtete β -Maps, die Farbkodierung resultiert dabei auf den einzelnen Single-Trial HRF-Faltung. Die dargestellte Voxel-Cluster sowie Pfeile verweisen auf die Korrelation in „Searchlight“-Technik.

Die resultierenden p-Werte der Korrelationskoeffizienten wurden für multiple Vergleiche FDR („false discovery rate“) korrigiert und die Anzahl der Voxel in einer Bildaufnahme berücksichtigt. Hierbei wurde einseitig getestet mit einem α von 0.05 (Lieberman and Cunningham, 2009). Da wir aufgrund vorheriger Ergebnisse eine Hypothese für eine Komodulation zwischen Theta/Delta-Band Oszillationen und dem im unteren Hirnstamm gelegenen spinalen Trigemuskern unter nozizeptiver Stimulation hatten, wurde hier die statistische Schwelle auf einseitig getestet, unkorrigiert von $p < 0.005$ gesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

3.1.1 Ergebnisse der Verhaltensdaten aus der 1. Messreihe (EEG)

Die behavioralen Daten bestehen aus den einzelnen Bewertungen der Intensität und der Unangenehmheit für jeden Stimulus, den die Probanden während der Messerhebung auf einer visuellen Analogskala (zwischen 0 und 100) bewerteten. Insgesamt wurden so für jede der vier Konditionen also jeweils zwei Bewertungen analysiert. Dabei zeigten alle Bewertungen außer für Ammoniak-Intensität, Ammoniak-Unangenehmheit und Rose-Intensität bei einem Freiheitsgrad (df, „degree of freedom“) von 35 kein signifikantes Vorliegen ($p < 0.05$) einer Normalverteilung in dem Kolmogorov-Smirnov-Test (Tab. 3.1.1).

Tabelle 3.1.1 Tests auf Normalverteilung mit Kolmogorov-Smirnov-Test^a

Bewertungen	Signifikanz
Intensität Ammoniak	0,20*
Unangenehmheit Ammoniak	0,20*
Intensität Rose	0,14
Unangenehmheit Rose	<0,01
Intensität Visuell	<0,01
Unangenehmheit Visuell	<0,01
Intensität Kontrolle	<0,01
Unangenehmheit Kontrolle	<0,01

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Da auf die gesamte Kohorte bezogen die Annahme einer Normalverteilung aller Bewertungen ausgeschlossen wurde, wurde im Weiteren zur statistischen Analyse der Bewertungen der nicht-parametrische Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verwendet, um zu testen, ob die zentralen Tendenzen zweier Bewertungen signifikant unterschiedlich sind und somit eine sichere Diskriminierung zwischen nozizeptiver Wahrnehmung und nicht-nozizeptiver Kontroll-Bedingung in der Probanden-Kohorte stattgefunden hat.

Hierfür wurden die Bewertungen Intensität Ammoniak - Intensität Kontrolle getestet und in Tabelle 3.1.2 dargestellt.

Tabelle 3.1.2 Tests auf Bewertungsunterschiede mittels Wilcoxon-Test

	Intensität Ammoniak - Intensität Kontrolle
Z	-5,160 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	<0,01

a. Basiert auf positiven Rängen.

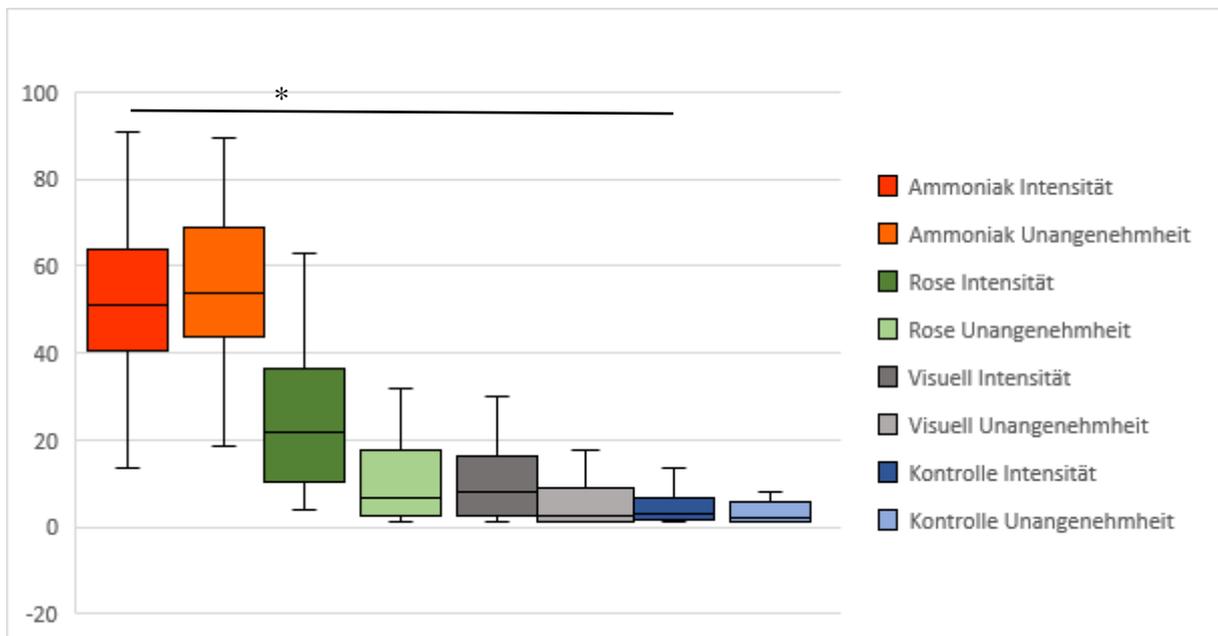


Abbildung 3.1 Darstellung der behavioralen Daten der 1. Messreihe. Vergleich der Stimulusbewertungen innerhalb der Probanden-Kohorte (n=35). Die X-Achse repräsentiert die unterschiedlichen Bewertungen einer Kondition farblich in der Legende erklärt. Die Y-Achse stellt die ermittelten Werte aus der VAS von 0 bis 100 dar. Die farbigen Boxen entsprechen dem Bereich der mittleren 50% aller Bewertungen, was als Interquartilsabstand (IQR25-75) bezeichnet wird. Die horizontale Linie innerhalb der Box repräsentiert den Median. Die verbundenen horizontal endenden Linien (Whisker) zeigen die übrige Verteilung an, dabei sind Ausreißer sind dargestellt. Mit * markierte Boxplot-Verbindungen zeigen einen signifikanten ($p < 0.05$) Unterschied an.

In den Ergebnissen zeigt sich, dass Probanden die nozizeptiven Kondition statistisch signifikant intensiver wahrnahmen als Konditionen der negativ Kontrolle. Zur Veranschaulichung der behavioralen Bewertungen wurden diese in Abbildung 3.1 visualisiert als Boxplot dargestellt.

3.1.2 Ergebnisse der Verhaltensdaten aus der 2. Messreihe (fMRT)

Um ebenfalls bei der zweiten Messreihe sicher zu stellen, dass die Probanden einen aversiven, nozizeptiven Reiz auch als solchen bestimmen konnten, wurden zuerst die Bewertung auf Normalverteilung überprüft. Auch hier zeichnete sich ein ähnliches Bild wie in der ersten Messreihe ab (vgl. Kap. 3.1.1). Dieses Mal waren die Bewertungen der 35 Probanden ($df = 35$) nur für Ammoniak-Intensität und Ammoniak-Unangenehmheit signifikant normalverteilt ($p < 0.05$).

Tabelle 3.1.4 Tests auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test^a

Bewertungen	Signifikanz
Intensität Ammoniak	0,20*
Unangenehmheit Ammoniak	0,17
Intensität Rose	<0,01
Unangenehmheit Rose	<0,01
Intensität Visuell	<0,01
Unangenehmheit Visuell	<0,01
Intensität Kontrolle	0,01
Unangenehmheit Kontrolle	<0,01

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Im Anschluss wurde erneut auf die eindeutige Diskrimination der Probanden schmerzhafter Reize kontrolliert. Mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben zeigten sich für den Vergleich zwischen Intensität Ammoniak - Intensität Kontrolle ein gleiches Ergebnis wie zuvor in der ersten Messreihe im EEG-Labor (vgl. Tabelle 3.1.2):

Tabelle 3.1.5 Tests auf Bewertungsunterschiede mittels Wilcoxon-Test

Intensität Ammoniak -
Intensität Kontrolle

Z	-5,160 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	<0,01

a. Basiert auf positiven Rängen.

Um weiterführend einen Bezug zur ersten Messreihe herzustellen, wurden die Bewertung unserer weiterhin analysierten Konditionen Ammoniak, als trigemino-nozizeptiver Stimulus, und unsere visuelle Stimulation mit den Bewertungen der ersten Messreihe verglichen. Hierbei zeigte die Intensitätsbewertung von der Ammoniak-Stimulation im zweiseitigen t-Test bei gepaarten Stichproben signifikant niedrigere Bewertungen durch die Probanden ($p = 0.011$). Das gleiche gilt für die Unangenehmheits-Bewertung in der gleichen Probandenkohorte zwischen der ersten und der zweiten Messreihe ($p = 0.07$). Dennoch waren die Bewertungen für Ammoniak-Intensität (Pearson's $r = 0,656$, $p < 0,01$, zweiseitig getestet) und Ammoniak-Unangenehmheit (Pearson's $r = 0,698$, $p < 0,01$, zweiseitig getestet) beider Messreihen hoch miteinander korreliert (in Boxplot-Graphik Abb. 3.2 als ** eingezeichnet).

Für die visuelle Stimulation wurde aufgrund fehlender Normalverteilung wiederum der Wilcoxon-Test angewendet. Im Gegensatz zu dem Bewertungsverhalten der schmerzhaften Stimuli, zeigte sich in der Bewertung visueller Reize in beiden Messreihen eine im Mittel signifikante höhere Intensitätsbewertungen in der 2. Messreihe während der Magnetresonanztomographie ($p = 0.013$, 2. Messreihe = 15,7 vs. 1. Messreihe = 11,3), während die Probanden den visuellen Stimulus bezüglich der Unangenehmheit in den beiden Messreihen nicht signifikant unterschiedlich bewerteten ($p = 0,975$). Jedoch zeigten ebenfalls die Bewertungen beider Messreihen sowohl von Intensitäten (Spearman's $r = 0,869$, $p < 0,01$, zweiseitig getestet) als auch Unangenehmheiten (Spearman's $r = 0,736$, $p < 0,01$, zweiseitig getestet) eine hohe Korrelation zueinander in der nichtparametrischen Rangkorrelation nach Spearman (in Boxplot-Graphik Abb. 3.2 als ** eingezeichnet).

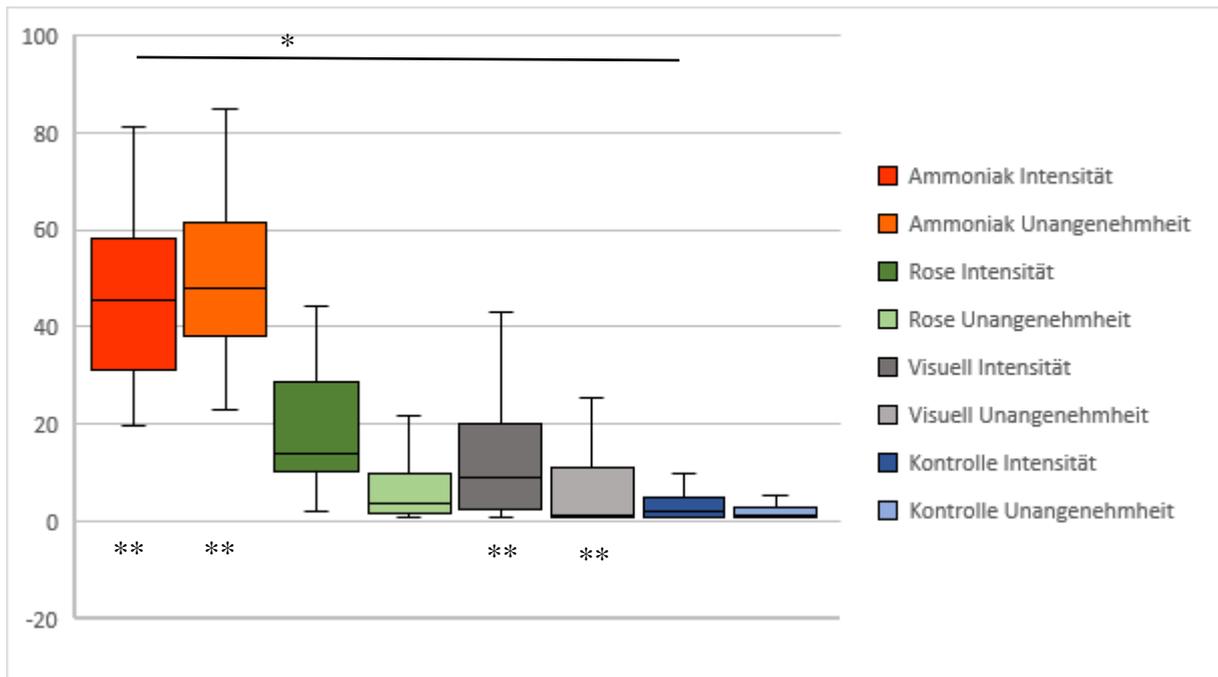


Abbildung 3.2 Darstellung der behavioralen Daten als Boxplot-Diagramm 2. Messreihe. Vergleich der Stimulusbewertungen innerhalb der Probanden-Kohorte (n=35). Die X-Achse repräsentiert die unterschiedlichen Bewertungen einer Kondition farblich in der Legende erklärt. Die Y-Achse stellt die ermittelten Werte aus der VAS von 0 bis 100 dar. Die farbigen Boxen entsprechen dem Bereich der mittleren 50% aller Bewertungen, was als Interquartilsabstand (IQR25-75) bezeichnet wird. Die horizontale Linie innerhalb der Box repräsentiert den Median. Die verbundenen horizontal endenden Linien (Whisker) zeigen die übrige Verteilung an, dabei sind Ausreißer sind dargestellt. Mit * markierte Boxplot-Verbindungen zeigen einen signifikanten ($p < 0.05$) Unterschied an. Getestete und zudem signifikante Korrelationen zu den entsprechenden Ergebnissen aus Messreihe 1 sind unterhalb der X-Achse durch ** gekennzeichnet (vgl. Abb. 3.1).

3.1.3 Ergebnisse der Verhaltensdaten aus der 3. Messreihe (EEG-fMRT)

Wie auch in den beiden Messreihen zuvor wurden die Bewertung der vier Konditionen auf Normalverteilung überprüft. Insgesamt gingen dabei die Daten von 17 Versuchsteilnehmern in die Analysen ein ($df = 17$). In dieser Messreihe zeigten die Bewertungen für Ammoniak-Intensität, Ammoniak-Unangenehmheit, Rose-Intensität, Rose-Unangenehmheit sowie auch die Intensität der Kontrolle (Luftstoß) ein signifikantes Vorliegen ($p < 0.05$) einer Normalverteilung in dem Kolmogorov-Smirnov-Test (Tabelle 3.1.6).

Zuletzt erfolgte wie in den Messreihen zuvor auch schon die statistische Testung, ob sich die Bewertungen der Kontrollkondition signifikant von den schmerzhaften Reizen unterscheiden (Tabelle 3.1.7).

Tabelle 3.1.6 Tests auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test^a

Bewertungen	Signifikanz
Intensität Ammoniak	0,20*
Unangenehmheit Ammoniak	0,20*
Intensität Rose	0,20*
Unangenehmheit Rose	0,20*
Intensität Visuell	0,04
Unangenehmheit Visuell	<0,01
Intensität Kontrolle	0,08
Unangenehmheit Kontrolle	<0,01

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 3.1.7 Tests auf Bewertungsunterschiede mittels Wilcoxon-Test

Intensität Ammoniak -
Intensität Kontrolle

Z	-3,621 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,00

a. Basiert auf positiven Rängen.

Das Ergebnis, dass die negativ Kontrollbedingungs-Bewertungen signifikant unterschiedlich von der Ammoniak-Intensitäts-Bewertung ist, wird ebenfalls in dem Boxplot (siehe Abb. 3.3) als * markiert. Aufgrund der unterschiedlichen Zahl an Studienteilnehmern zwischen den Messreihen eins bzw. zwei und der dritten Messreihe, wurde auf die weitere Testung des Vergleichs der Messreihen verzichtet. Der graphischen Darstellung lässt sich jedoch entnehmen, dass sich ein ähnliches Bild abzeichnet wie in den beiden Messreihen zuvor.

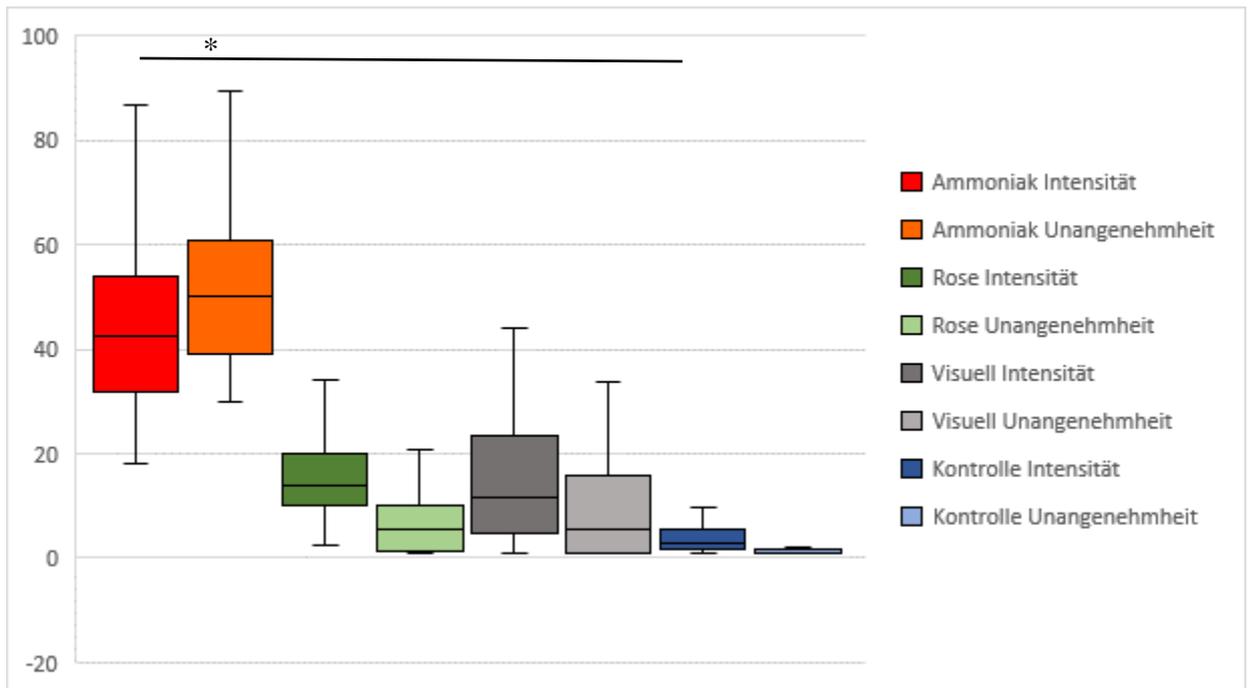


Abbildung 3.3 Darstellung der behavioralen Daten als Boxplot-Diagramm 3. Messreihe. Vergleich der Stimulusbewertungen innerhalb der Probanden-Kohorte (n=17). Die X-Achse repräsentiert die unterschiedlichen Bewertungen einer Kondition farblich in der Legende erklärt. Die Y-Achse stellt die ermittelten Werte aus der VAS von 0 bis 100 dar. Die farbigen Boxen entsprechen dem Bereich der mittleren 50% aller Bewertungen, was als Interquartilsabstand (IQR25-75) bezeichnet wird. Die horizontale Linie innerhalb der Box repräsentiert den Median. Die verbundenen horizontal endenden Linien (Whisker) zeigen die übrige Verteilung an, dabei sind Ausreißer sind dargestellt. Mit * markierte Boxplot-Verbindungen zeigen einen signifikanten ($p < 0.05$) Unterschied an. Getestete und zudem signifikante Korrelationen zu den entsprechenden Ergebnissen aus Messreihe 1 sind durch ** gekennzeichnet. (vgl. Abb. 3.1 & 3.2)

3.2 Ergebnisse der Elektroenzephalographie

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der elektroenzephalographischen Datenerhebung der ersten Messreihe unter EEG-Labor Bedingungen sowie die Ergebnisse im direkten Vergleich zu denen der dritten Messreihe unter der simultanen Datenerhebung von EEG und fMRT dargestellt. Die Ergebnisse beziehen sich hier jeweils auf den Haupteffekt der visuellen und der trigemino-nozizeptiven Stimulation. Die Haupteffekte sind hierbei als die über die jeweilige Gruppe (n = 35 für die 1. Messreihe bzw. n = 17 für die 3. Messreihe) gemittelte Zeit-Frequenz-Muster bezüglich der jeweiligen Stimulation dargestellt. Wie bereits eine Vorstudie (Mehnert et al., 2019) zeigen konnte, werden mit Hilfe unserer visuellen repetitiven Stimulation sowie schmerzhaften Ammoniak-Stimulation zahlreiche Effekte in der EEG evoziert. Aufgrund der großen Anzahl an Studienteilnehmern in der genannten Vorstudie wurde die dort erwähnten Zeit-Frequenz Fenster der evozierten Antworten (vgl. Tab. 2.1 & 2.2 Kapitel 2.5.2.2) auf unsere Ergebnisse angewendet.

Zur anschaulicheren Darstellung wurden die evozierten Haupteffekte jeweils über das gesamte Frequenzspektrum von 2-150 Hz sowie zusätzlich zur besseren Visualisierung der kleineren Frequenzbereich von 2-30 Hz vergrößert dargestellt.

3.2.1 Zeit-Frequenz Analyse der visuellen Stimulation

3.2.1.1 Visuelle Stimulation der 1. Messreihe (EEG)

In der visuellen Stimulation ist sowohl über der parietalozentralen sowie über okzipitozentralen Ableitung eine Zunahme der Frequenzpower ($\log(P/P_{\text{base}})$) von 3 – 8 Hz (Delta/Theta) in dem Zeitraum von ungefähr 100 bis 600 ms relativ zur Grundlinie erkennbar und entspricht einem visuellen evoziertem Potenzial (VEP). Diese ist gefolgt von einer Abnahme in der Frequenzaktivität in den Delta- und Theta-Oszillationen nach einer Latenz von 700 ms nach Stimulusonset. Weiterhin zeigt sich über beiden hier dargestellten Elektrodenpositionen eine Abnahme der evozierten Energie in den Frequenzbändern von 9- 15 Hz (Alpha/Beta), die zeitlich ebenfalls einer Desynchronisierung des Delta-/Theta-Bandes vorausgeht (ab 300 ms). Über der Ableitung Oz ist deutlich eine starke Aktivitätszunahme in dem Frequenzband von 8 Hz zu erkennen. Diese entspricht der Frequenz, mit der sich die Kontraste des Schachbrettmusters ändern und stellt somit das Frequenzband des SSVEP dar (Abb. 3.4, weißes Kästchen). Ein weiterer Effekt lässt sich eindeutig zeigen, dass sich das SSVEP in ganzzahligen Vielfachen der Frequenz sich wiederholt. Diese Frequenzbänder bei 16, 24 und 32 Hz werden auch als Subharmonische bezeichnet. Eine genaue Übersicht der in Abb. 3.4 durch Kästchen hervorgehobenen Stimulus-assoziierten Potentialänderungen ist der Tabelle 2.1 (Kapitel 2.5.2.1) zu entnehmen.

Visueller Stimulus

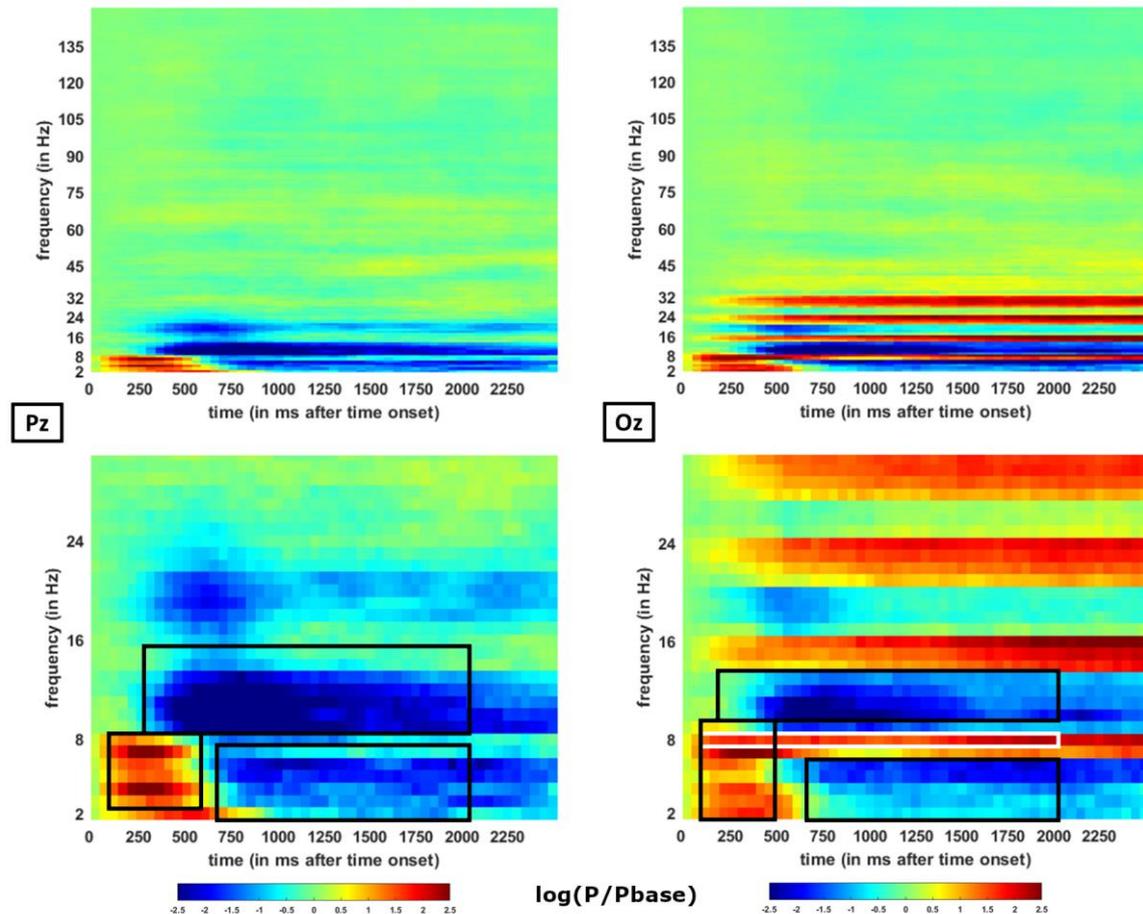


Abbildung 3.4 Haupteffekte der visuellen Stimulation der 1. Messreihe. Zeit-Frequenz Darstellung visueller Stimulusantworten gemittelt über alle Probanden der ersten Messreihe ($n = 35$). Dargestellt sind die Elektrodenableitungen Pz (links) und Oz (rechts). Obige Darstellung zeigt den gesamt analysierten Frequenzbereich von 2- 150 Hz (Y-Achse), während die unteren Grafiken die gleichen Analysen zeigt bezüglich eines kleineren Ausschnittes des Frequenzfensters (2-30 Hz). Jeweils in zeitlicher Abhängigkeit (x-Achse in ms) ist die frequenzspezifische Energieänderung in Relation zur Grundlinie farblich kodiert. Blau indiziert eine Erniedrigung der Aktivität, während rote Bereiche eine Zunahme anzeigen ($-2,5 \log(P/P_{base})$ bis $2,5 \log(P/P_{base})$). Schwarze (bzw. weißes) Kästchen zeigen durch eine Vorstudie bereits evaluierte und als signifikant gewertete Stimulations-assoziierte Antworten im EEG (Mehnert et al., 2019).

3.3.2.1 Visuelle Stimulation der 3. Messreihe (EEG-fMRT)

Auch in der simultanen Erhebung von EEG und fMRT sehen wir in den korrigierten elektroenzephalographischen Daten der Zeit-Frequenz Analyse von nun insgesamt 17 eingeschlossenen Studienteilnehmern in der visuellen Stimulation die bereits erwähnten Stimulus-assoziierten Effekte. Lediglich ist zu betonen, dass die evozierten Effekte etwas geringere Signale liefern, obgleich hinsichtlich einer simultanen Messung in der MRT Umgebung die Ergebnisse noch als deutlich sichtbare Effekte erscheinen (s. Abb. 3.5, vgl. Abb. 3.4).

Visueller Stimulus

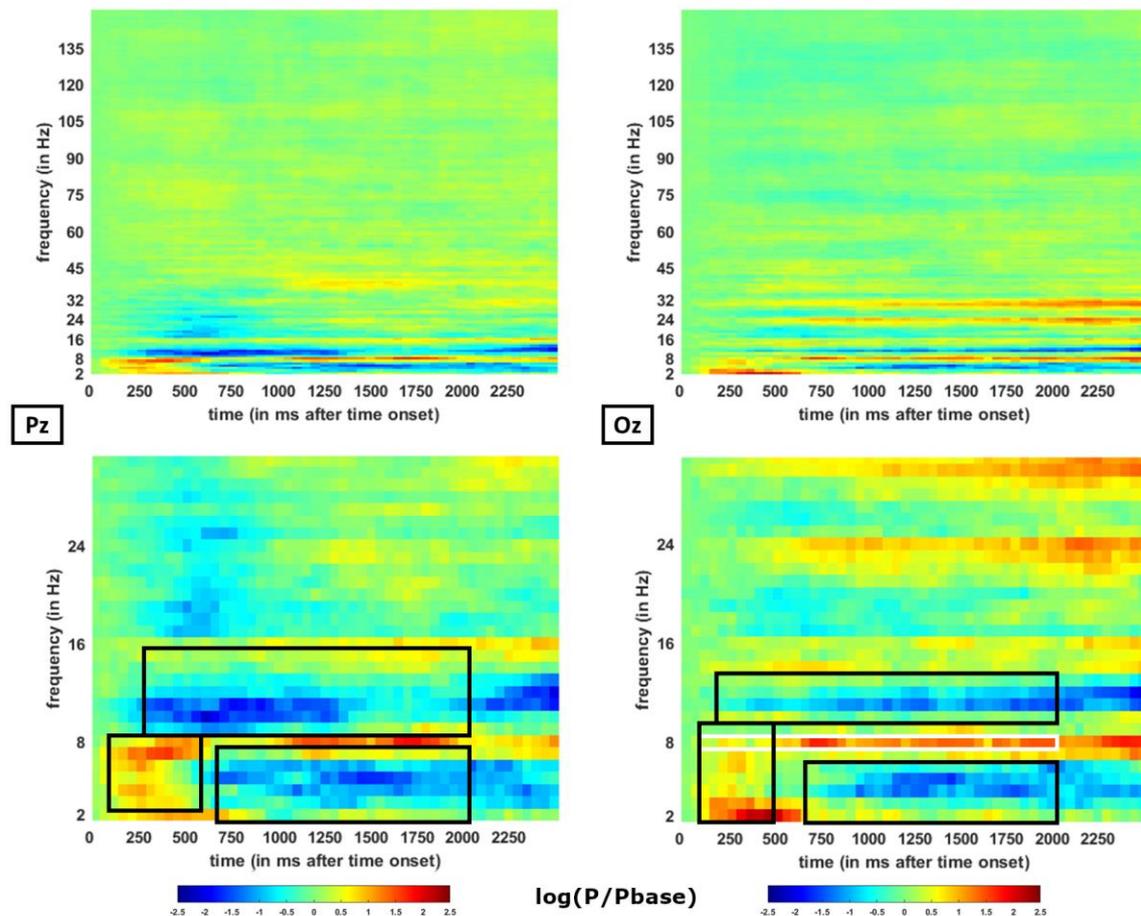


Abbildung 3.5 - Haupteffekte der visuellen Stimulation der ersten Messreihe. Zeit-Frequenz Darstellung visueller Stimulusantworten gemittelt über alle Probanden der dritten Messreihe ($n = 17$). Dargestellt sind die Elektrodenableitungen Pz (links) und Oz (rechts). Obige Darstellung zeigt den gesamt analysierten Frequenzbereich von 2-150 Hz (Y-Achse), während die unteren Grafiken die gleichen Analysen zeigt bezüglich eines kleineren Ausschnittes des Frequenzfensters (2-30 Hz). Jeweils in zeitlicher Abhängigkeit (X-Achse in ms) ist die frequenzspezifische Energieänderung in Relation zur Grundlinie farblich kodiert. Blau indiziert eine Erniedrigung der Aktivität, während rote Bereiche eine Zunahme anzeigen ($-2,5 \log(P/P_{base})$ bis $2,5 \log(P/P_{base})$). Schwarze (bzw. weißes) Kästchen markieren durch eine Vorstudie bereits evaluierte und als signifikant gewertete Stimulations-assoziierte Antworten im EEG (Mehnert et al., 2019).

3.2.2 Zeit-Frequenz Analyse der trigemino-nozizeptiven Stimulation

3.2.2.1 Trigemino-nozizeptive Stimulation der 1. Messreihe (EEG)

Unter nozizeptiver Stimulation mittels Ammoniak ist ebenfalls eine Synchronisierung von Oszillationen im Bereich von 3-6 Hz über den dargestellten Elektroden-Ableitungen Pz und Oz ab ungefähr 350 ms zu beobachten (siehe Abb. 3.6). Wie auch zuvor in der visuellen Stimulation stellt dies vorrangig das diesmal somatisch evozierte Potenzial (SEP) dar. In der Ableitung Oz weist diese eine größere Stärke auf als in der Pz-Elektrodenableitung. Ebenfalls erkennbar ist eine starke Zunahme der Aktivität in der Zeit-Frequenz Analyse im

Gamma-Frequenzbereich. Diese zeigen jedoch in den beiden Ableitungen eine leicht unterschiedliche Konfiguration. Wie auch bei der visuellen Stimulation fand in den Frequenzbereichen von Alpha (9-10 Hz) eine Abnahme, folglich eine Desynchronisierung, in der gemessenen Aktivität statt. Zur konsequenten Darstellung der Ergebnisse aus der Vorstudie (Mehnert et al., 2019) ebenfalls als Kästchen markiert ist das Zeit-Frequenz Fenster in Oz von 13-23 Hz, welches jedoch in unseren Ergebnissen keinen nennenswerten Effekt aufzeigt (vgl. Tab. 2.2 in Kapitel 2.5.2.2).

Trigemino-nozizeptiver Stimulus

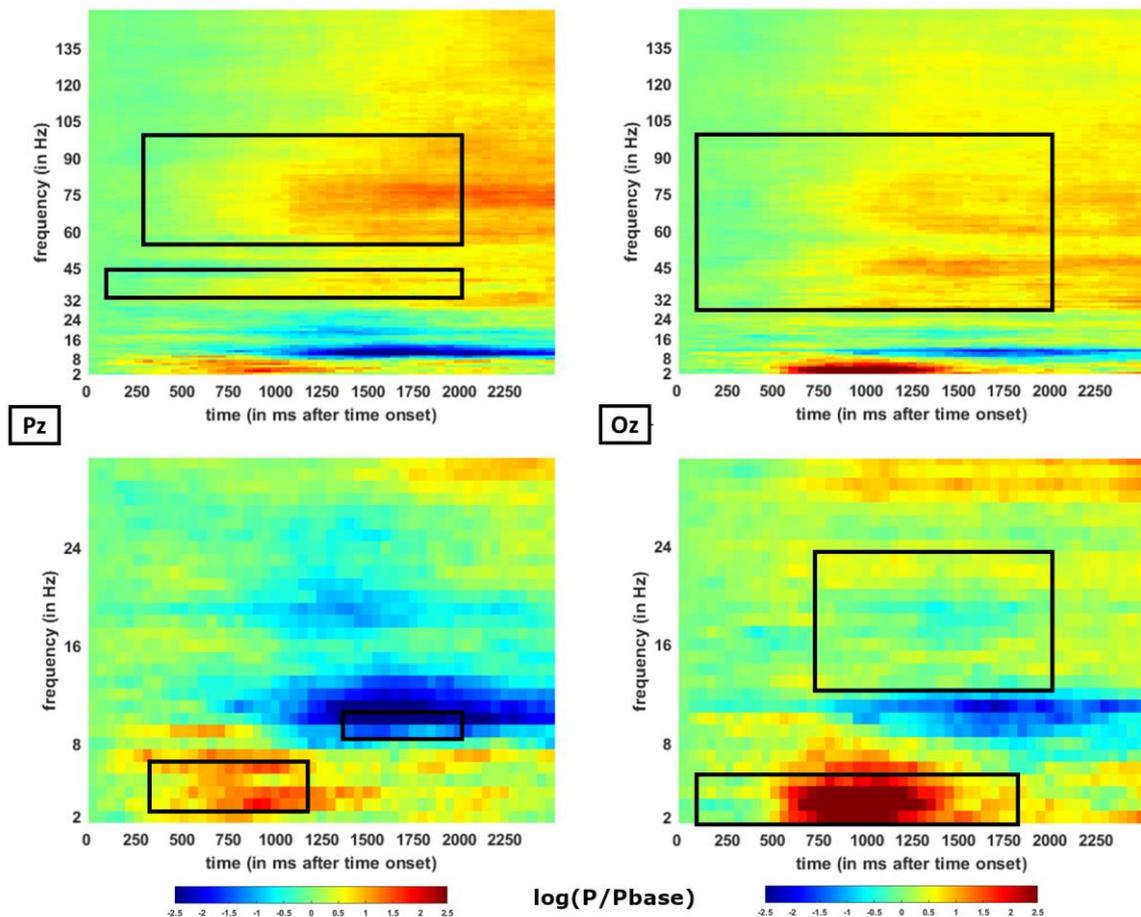


Abbildung 3.6 - Haupteffekte der trigemino-nozizeptiven Stimulation der ersten Messreihe. Zeit-Frequenz Darstellung schmerzhafter Stimulusantworten gemittelt über alle Probanden der ersten Messreihe ($n = 35$). Dargestellt sind die Elektrodenableitungen Pz (links) und Oz (rechts). Obige Darstellung zeigt den gesamt analysierten Frequenzbereich von 2-150 Hz (Y-Achse), während wiederum die unteren Grafiken die gleichen Analysen zeigt bezüglich eines kleineren Ausschnittes des Frequenzfensters (2-30 Hz). Jeweils in zeitlicher Abhängigkeit (X-Achse in ms) ist die frequenzspezifische Energieänderung in Relation zur Grundlinie farblich kodiert. Blau indiziert eine Erniedrigung der Aktivität, während rote Bereiche eine Zunahme anzeigen ($-2,5 \log(P/P_{base})$ bis $2,5 \log(P/P_{base})$). Schwarze Kästchen zeigen durch Vorstudien bereits evaluierte und als signifikant gewertete Stimmulations-assoziierte Antworten im EEG (Mehnert et al., 2019).

3.2.2.2 Trigemino-nozizeptive Stimulation der 3. Messreihe (EEG-fMRT)

Wie auch die zuvor gezeigten Ergebnisse unter Labor-Bedingungen der ersten Messreihe zeichnen auch die Analysen der dritten simultanen Messreihe mit nun 17 Studienteilnehmern ein ähnliches Bild. Jedoch ist hierbei auffallend, dass besonders die Desynchronisierungen in den Frequenzbereichen von Alpha (9- 10 Hz) in der parieto-zentralen Ableitung keinen ersichtlichen Effekt zeigt, wie auch der von Mehnert et al. beobachtete Effekt in dem Zeit-Frequenz-Fenster über Oz von 13 – 23 Hz. (s. Abb. 3.7, vgl. Abb. 3.6).

Trigemino-nozizeptiver Stimulus

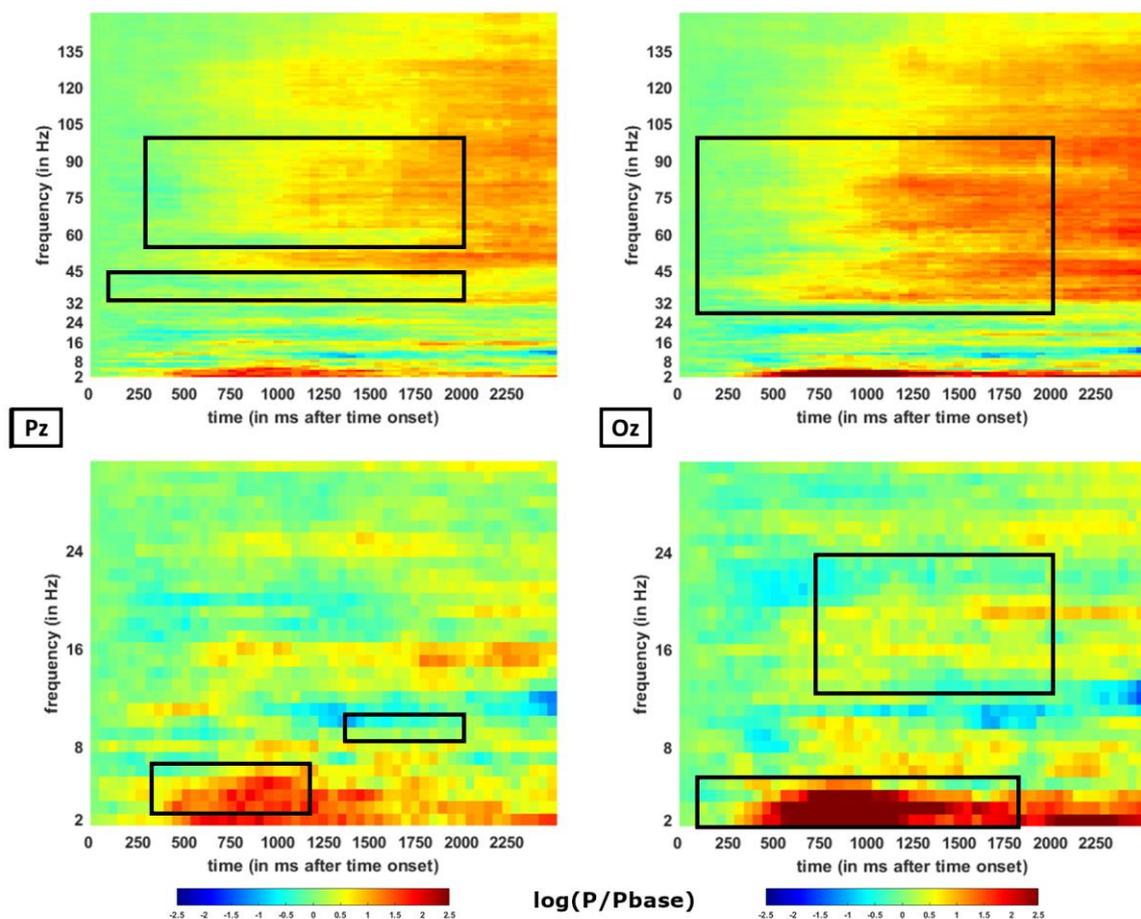


Abbildung 3.7 - Haupteffekte der trigemino-nozizeptiven Stimulation der dritten Messreihe. Zeit-Frequenz Darstellung schmerzhafter Stimulusantworten gemittelt über alle Probanden der ersten Messreihe (n = 17). Dargestellt sind die Elektrodenableitungen Pz (links) und Oz (rechts). Obige Darstellung zeigt den gesamt analysierten Frequenzbereich von 2-150 Hz (Y-Achse), während wiederum die unteren Grafiken die gleichen Analysen zeigten bezüglich eines kleineren Ausschnittes des Frequenzfensters (2-30 Hz). Jeweils in zeitlicher Abhängigkeit (X-Achse in ms) ist die frequenzspezifische Energieänderung in Relation zur Grundlinie farblich kodiert. Blau indiziert eine Erniedrigung der Aktivität, während rote Bereiche eine Zunahme anzeigen ($-2,5 \log(P/P_{base})$ bis $2,5 \log(P/P_{base})$). Schwarze Kästchen zeigen durch Vorstudien bereits evaluierte und als signifikant gewertete Stimulations-assoziierte Antworten im EEG (Mehnert et al., 2019).

3.3 Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie

3.3.1.1 Haupteffekte der visuellen Stimulation der 2. Messreihe (fMRT)

Die Kondition der visuellen Stimulation zeigt in der funktionellen Bildgebung der zweiten Messreihe eine stark signifikante Aktivierung des zentralen visuellen Systems in der Analyse aus insgesamt 35 Probandendaten (s. Abb. 3.8). Das Aktivierungsmuster umfasst dabei den primären visuellen Kortex (Brodmann 17) und weitere assoziative Kortexareale (Brodmann 18, 19). Darüber hinaus zeigen auch der Sehbahn zugeschriebene thalamische Kerne (Corpus geniculatum laterale) bilateral eine Aktivierung durch die visuelle Stimulation mit dem Schachbrettmuster. Eine genauere Darstellung des Signifikanzniveaus und der Strukturen ist der Tabelle A.2 im Anhang (S. 111) zu entnehmen.

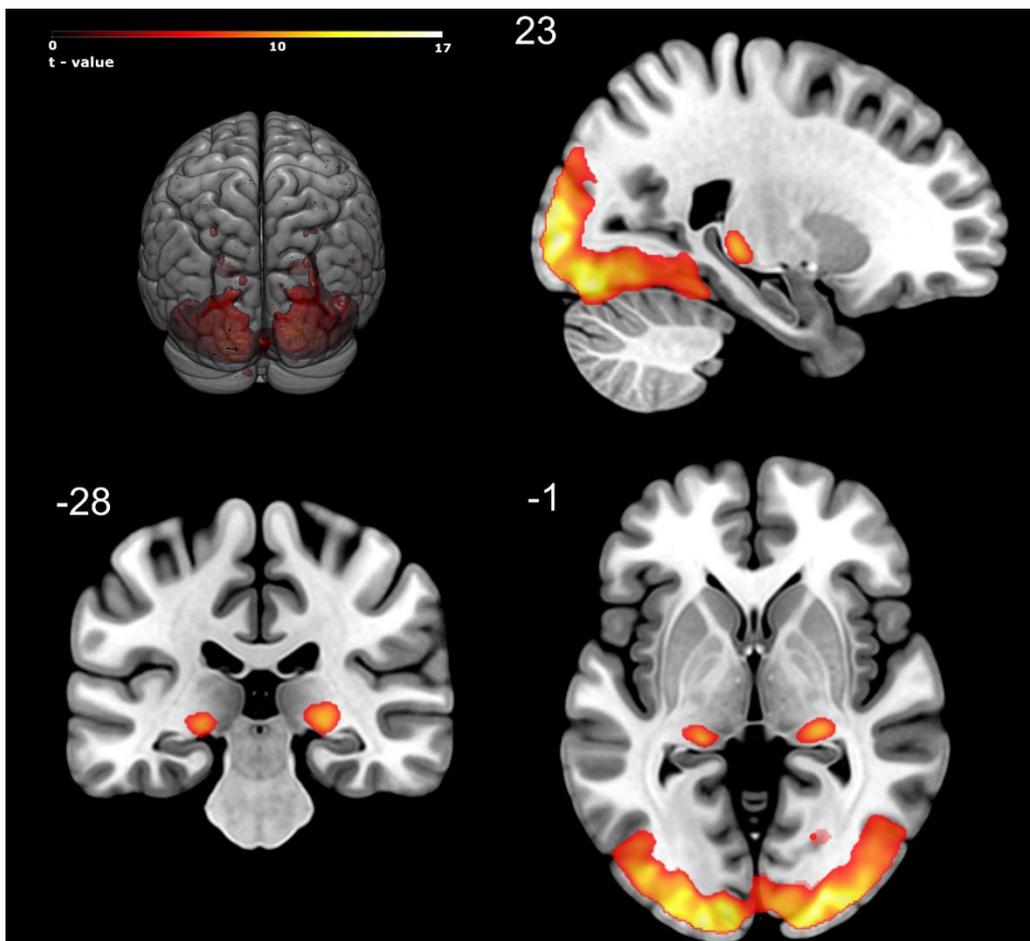


Abbildung 3.8 - BOLD-Antwort auf visuelle Stimulation der 2. Messreihe. Oben links: Drei-Dimensionale Darstellung der BOLD-Antwort auf visuelle Stimulation; Oben rechts: Sagittaler Schnitt durch $x = 23$; Unten links: Frontalschnitt durch $y = -28$; Unten rechts: Transversale Schnittebene durch $z = -1$; Visualisierte Ergebnisse sind $p < 0.05$ (FWE-korrigiert); Es zeigen sich Aktivierungen im gesamten Lobus occipitalis, welche den primären und sekundären visuellen Kortex darstellen, sowie eine bilaterale Aktivierung der hinteren Thalamusregion: Corpus geniculatum laterale.

3.3.1.1 Haupteffekte der visuellen Stimulation der 3. Messreihe (EEG-fMRT)

Wie die Abbildung 3.9 verdeutlicht sind die Aktivierungen in der zentralen BOLD-Antwort ebenso in der dritten Messreihe auf die visuelle Stimulation ebenfalls auf den visuellen Kortex konzentriert. Aufgrund der nun geringeren Anzahl an Versuchsteilnehmern ist der Haupteffekt unter Korrektur für multiple Vergleiche geringer. Auch die Aktivierung in den thalamischen Kernarealen übersteht diese Korrektur nicht, obgleich sie bei einer weniger strenger statistischer Schwelle ($p < 0.001$) dennoch Aktivierungen zeigen. Die Ergebnisse FWE-korrigiert für multiple Vergleiche sind zum Vergleich in der Tabelle A.3 im Anhang (S. 111) aufgelistet.

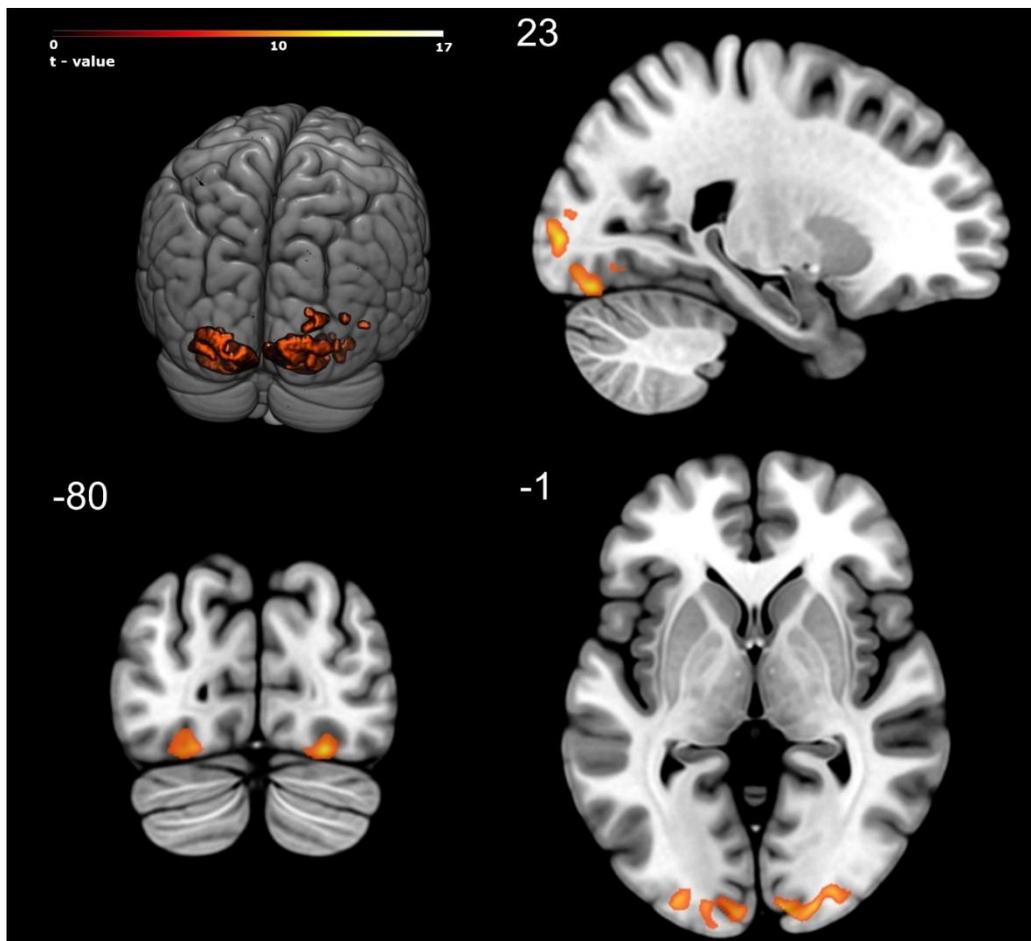


Abbildung 3.9 - BOLD-Antwort auf visuelle Stimulation der 3. Messreihe. Oben links: Drei-Dimensionale Darstellung der BOLD-Antwort auf visuelle Stimulation; Oben rechts: Sagittaler Schnitt durch $x = 23$; Unten links: Frontalschnitt durch $y = -80$; Unten rechts: Transversale Schnittebene durch $z = -1$; Visualisierte Ergebnisse sind $p < 0.05$ (FWE-korrigiert); Es zeigen sich Aktivierungen im gesamten Lobus occipitalis, welche vorrangig den primären visuellen Kortex (Brodmann 17) darstellen.

3.3.2.1 Haupteffekte der trigemino-nozizeptiven Stimulation der 2. Messreihe (fMRT)

Die graphische Darstellung des nozizeptiven Aktivierungsmusters in der fMRT der zweiten Messreihe zeigt eine großflächige Verteilung. Hierrunter zählen vor allem die beidseitige Zunahme der BOLD-Aktivität in der Insula sowie zahlreiche kortikale Strukturen wie primärer (SI – Gyrus postcentralis) und sekundärer somatischer Kortex (SII - Operculum). Auch zahlreiche subkortikale Areale wie Thalamus, cingulärer Kortex und PAG zeigen eine reaktive zentrale Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation. Bei niedrigerer Signifikanzschwelle ($p < 0.0001$) ohne Korrektur für multiple Vergleiche ist ebenso eine Aktivierung des oberen STN im Hirnstamm zu sehen (siehe Abb. 3.10). Ebenso wie für die visuelle Stimulation sind die genauen Signifikanzen und Areale in Tabelle A.4 (Anhang S. 112) zusammengefasst.

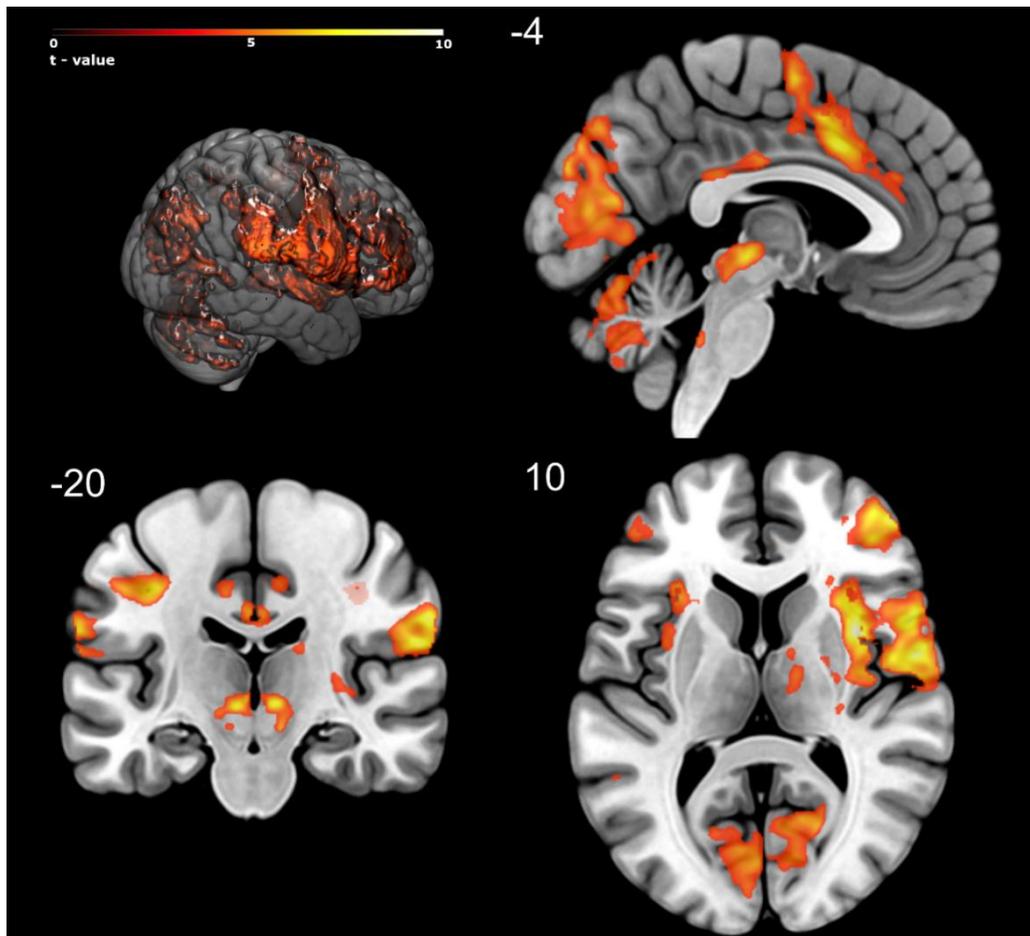


Abbildung 3.10 - BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation der 2. Messreihe. Oben links: Drei-Dimensionale Darstellung der BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation; Oben rechts: Sagittaler Schnitt durch $x = -4$; Unten links: Frontalschnitt durch $y = -20$; Unten rechts: Transversale Schnittebene durch $z = 10$; Visualisierte Ergebnisse sind zur besseren Darstellung $p < 0.0001$ unkorrigiert; Es zeigen sich Aktivierungen im Gyrus postcentralis (SI), operkulären Kortex (SII), Thalamus rechts, beidseitiger Insula, frontalen Kortexarealen, PAG, dem Cerebellum sowie dem cingulären Kortex. Des Weiteren lässt sich bei diesem Signifikanzniveau die Aktivierung des STN im Hirnstamm beobachten.

3.3.2.2 Haupteffekte der trigemino-nozizeptiven Stimulation der 3. Messreihe (EEG-fMRT)

Im Haupteffekt für die nozizeptive Stimulation sind in der dritten Messreihe Aktivierungen derselben Regionen wie in der zweiten Messreihe zu beobachten, die jedoch aufgrund der geringeren Probandenzahl entsprechend ihrer Effektstärke geringer ausfallen (Abb. 3.11). Eine übersichtliche tabellarische Auflistung ist der Tabelle A.5 (Anhang S. 111f.) zu entnehmen und zur Vergleichbarkeit des nozizeptiven Haupteffektes an entsprechender Stelle im Anhang erwähnt.

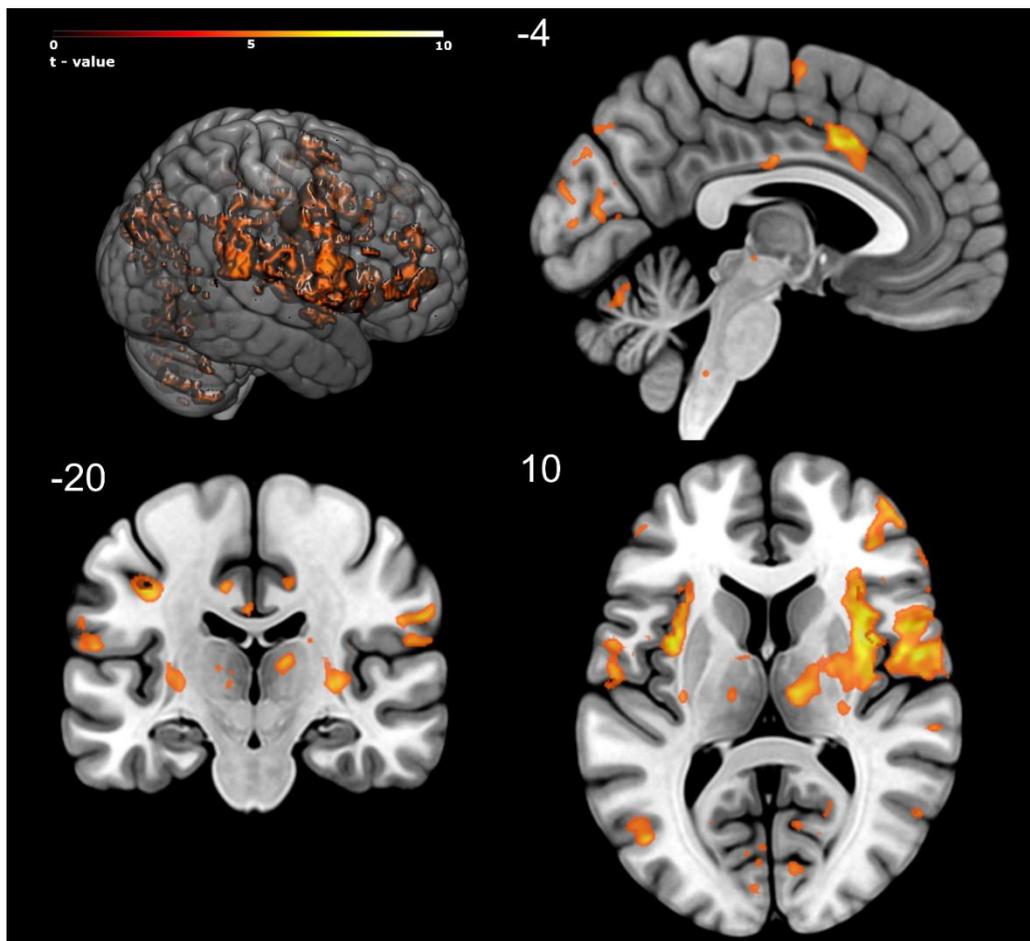


Abbildung 3.11 - BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation der dritten Messreihe. Oben links: Drei-Dimensionale Darstellung der BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Stimulation; Oben rechts: Sagitaler Schnitt durch $x = -4$; Unten links: Frontalschnitt durch $y = -20$; Unten rechts: Transversale Schnittebene durch $z = 10$; Visualisierte Ergebnisse sind zur besseren Darstellung $p < 0.0001$ unkorrigiert, Smoothing-Kernel = 4 mm; Es zeigen sich Aktivierungen im Gyrus postcentralis (SI), operkulären Kortex (SII), Thalamus rechts, beidseitiger Insula, frontalen Kortexarealen, PAG, dem Cerebellum sowie dem cingulären Kortex. Des Weiteren lässt sich bei diesem Signifikanzniveau die Aktivierung des STN im Hirnstamm beobachten.

3.4 Ergebnisse der Korrelation von EEG-fMRT

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse aus der Korrelation zwischen Antworten auf die einzelnen Stimuli aus dem EEG mit den Bildern der β -Schätzern aus der fMRT-Analyse präsentiert. Besonders zu betonen ist, dass obgleich die Bilder der dritten Messung (fMRT EEG) den Aktivierungsmustern aus der fMRT der zweiten Messreihe (nur fMRT) ähneln, sie nicht einfach mit einer einfachen (BOLD-) Aktivierung gleichzusetzen ist. Die hier dargestellten Areale repräsentieren die Korrelation zwischen den individuellen evozierten Aktivitäten aus der Zeit-Frequenz-Analyse mit den korrespondierenden Antworten aus der funktionellen Magnetresonanztomographie. Das Ergebnis wird repräsentiert durch gebildete Rangkorrelationen aus den Intensitäten beider Modalitäten. Die Farbkodierung der folgenden Abbildungen zeigen die Höhe des Korrelationskoeffizienten (r) an in den entsprechenden Gehirnregionen an, der sich zwischen einer negativen Korrelation von -0,3 (blau) bis zu der positiven Korrelation 0,3 (gelb) bewegt.

3.4.1 Visuelle Stimulation

In der visuellen Stimulationsbedingungen zeigen sich zwischen EEG und fMRT, wie erwartet, starke FDR-korrigierte Korrelation in den visuellen Arealen ($r=0,21$, $p=0,001$) und zudem in zahlreichen anderen Strukturen (Abb. 3.12). Diese Strukturen umfassen insgesamt auch Areale wie dem Cerebellum ($r=0,2$, $p=0,001$), supplementär motorischer Kortex ($r=0,22$, $p<0,001$), SI ($r=0,25$, $p<0,001$), SII ($r=0,21$, $p<0,001$), frontaler Kortex ($r=0,2$, $p=0,0016$) zeigten eine positive Korrelation. Negativ korrelierten hierbei die jeweiligen Aktivitäten am stärksten im Bereich des bilateralen anterioren cingulären Kortex (rechts: $r=-0,19$, $p=0,002$; links: $r=-0,19$, $p=0,007$). Insgesamt zeigen 43 Cluster ab einer Größe von mindestens 10 Voxeln eine signifikante Korrelation. Da es weder das Ziel dieser Studie war das visuelle System in seiner Gänze zu diskutieren und eine Auflistung aller Areale wenig zielführend für das definierte Studienziel wäre, wurde im Weiteren darauf verzichtet diese in einer Tabelle genauer darzustellen.

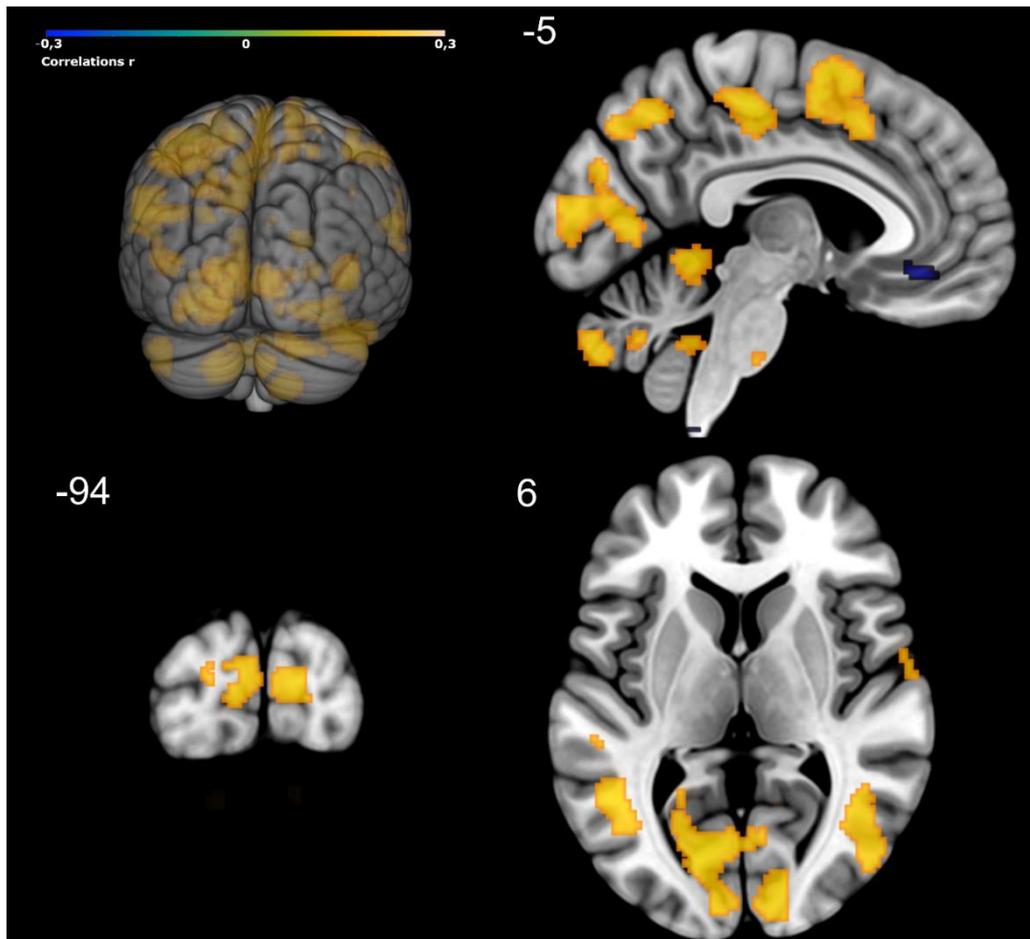


Abbildung 3.12 – Korrelation des 8 Hz Zeit-Frequenz Fensters (SSVEP) der visuellen Stimulation mit den simultan erhobenen fMRT-Daten. Oben links: Drei-Dimensionale Darstellung der Korrelationen zwischen den visuellen Single-Trial 8 Hz SSVEP mit den entsprechenden β -Ergebnissen der fMRT; Oben rechts: c; Unten links: Frontalschnitt durch $y = -94$; Unten rechts: Transversale Schnittebene durch $z = 6$; Visualisierte Ergebnisse sind $p < 0.05$ (einseitig FDR-korrigiert, $\alpha=0.05$); Hierbei zeigen sich insgesamt weitreichende Korrelationen der Signale aus EEG sowie fMRT. Die höchsten Korrelationen beschränken sich hierbei auf den hier dargestellten primären visuellen Kortex ($r=0.21$).

3.4.2 Trigemino-nozizeptive Stimulation

Für die Trigemino-nozizeptive Stimulation wurden zwei Frequenzbänder bzw Zeit-Frequenz Fenster untersucht: Die frühe parietozentrale Theta/Delta Aktivität als Event-related Synchronisierungen sowie die Zunahme in der parietozentralen hohen Gamma Aktivität.

3.4.2.1 Frühe parietozentrale Theta/Delta Aktivität

Aktivität im Theta- und Delta-Band (3-6 Hz) in dem Zeitfenster von 350 – 1150 ms korrelierte bilateral mit dem STN ($r=0,2$, $p=0,0029$, unkorrigiert) sowie mit dem Cerebellum (rechts: $r=-0,21$, $p=0,0011$; links: $r=-0,18$, $p=0,0062$; unkorrigiert) positiv. Auch der Gyrus frontalis medius ($r=0,23$, $p<0,001$, unkorrigiert) zeigte signifikant positive Korrelationen zwischen EEG und fMRT. Eine gegensätzlich negative Korrelation wurde in Strukturen wie

der RVM ($r=-0,21$, $p=0,0015$, unkorrigiert), dem Gebiet der dorsalen Raphekerne ($r=-0,22$, $p<0,001$, unkorrigiert) sowie in dem entorhinalen Areal ($r=-0,34$, $p<0,001$, unkorrigiert) beobachtet (s. Abb. 3.13). Eine genaue Übersicht der Strukturen sowie ihre Koordinaten liefert die Tabelle 3.4.1.

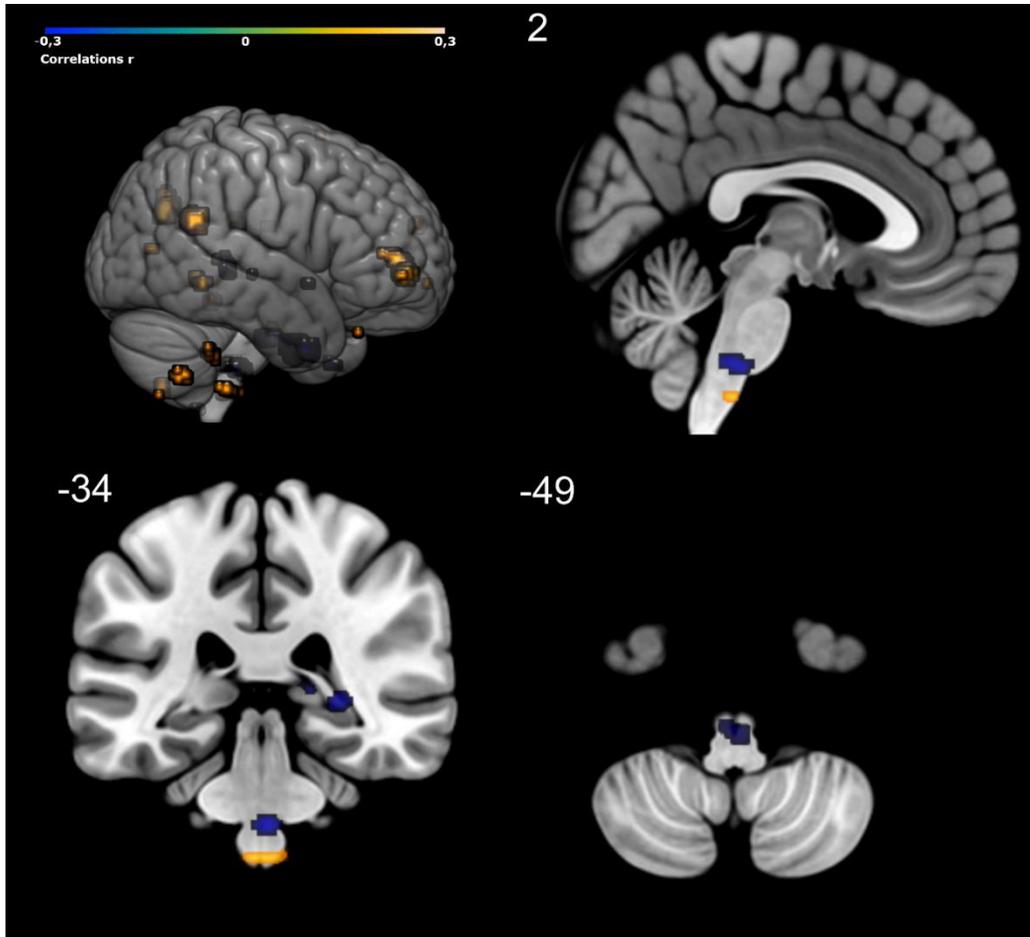


Abbildung 3.13 – Korrelation des 3-6 Hz (Theta/Delta) Zeit-Frequenz Fensters der trigemino-nozizeptiven Stimulation zwischen EEG und fMRT. Oben links: Drei-Dimensionale Darstellung der Korrelationen zwischen den nozizeptiv hervorgerufenen Synchronisierungen in den 3 – 6 Hz Frequenzbändern mit den entsprechenden korrespondierenden β -Ergebnissen der fMRT. Oben rechts: Sagittaler Schnitt durch $x=2$; Unten links: Frontalschnitt durch $y=-34$; Unten rechts: Transversale Schnittebene durch $z=-49$; ($p < 0.005$, unkorrigiert); Hier dargestellt sind vorrangig die positive Korrelation (gelb) des STN wie auch die negative Korrelation (blau) der RVM. Darüber hinaus zeigten sich noch weitere positive Korrelationen im Bereich des Cerebellums sowie dem Gyrus frontalis medius rechts. Negativ korrelierten die Signale der multimodalen Datenerhebung ebenfalls im Hirnstamm, welche dem Gebiet der dorsalen Raphekerne zuzuordnen ist und der Area entorhinalis.

Tabelle 3.4.1 Ergebnisse der Korrelation 3 – 6 Hz (Theta/Delta)

Anatomische Region (Richtung der Korrelation)	links	MNI			rechts	MNI		
		in mm				in mm		
		x	y	z		x	y	z
Ncl. spinalis nervi trigemini (+)		-7	-36	-58		8	-36	-58
Cerebellum (+)		-12	-72	-56		48	-54	-54
Gyrus frontalis med. (+)						30	48	4
Dorsale Raphekerne (-)		-14	-18	-30				
Rostroventrale Medulla (-)		-	-	-		2	-34	-46
Area entorhinalis/ Brodmann 28 (-)		-	-	-		20	0	-40

* p < 0.005, unkorrigiert

** nur Areale mit Assoziation zur grauen Substanz werden erwähnt

3.4.2.2 Parietozentrale hohe Gamma Aktivität

Im Frequenzband des hohen Gammas (57-100 Hz) in der Zeit von 300 – 2000 ms nach nozizeptivem Stimulus konnten signifikante, FDR- korrigierte positive Korrelationen in den bilateralen Arealen der sekundären visuellen Assoziationsareale (rechts: $r=0,25$, $p<0,001$; links: $r=0,29$, $p<0,001$), aber auch in sensorischen Strukturen wie dem kontralateralen SII ($r=0,27$, $p<0,001$), MCC ($r=0,25$, $p<0,001$) und der Insula ($r=0,23$, $p<0,001$) festgestellt werden. Daneben fanden sich negative Korrelation beidseitig in dem visuell primären Kortex (rechts: $r=-0,24$, $p<0,001$; links: $r=-0,20$, $p=0,0022$) und besonders in der ipsilateralen Insula ($r=-0,23$, $p<0,001$) (siehe Abbildung 3.14 und Tabelle 3.4.2).

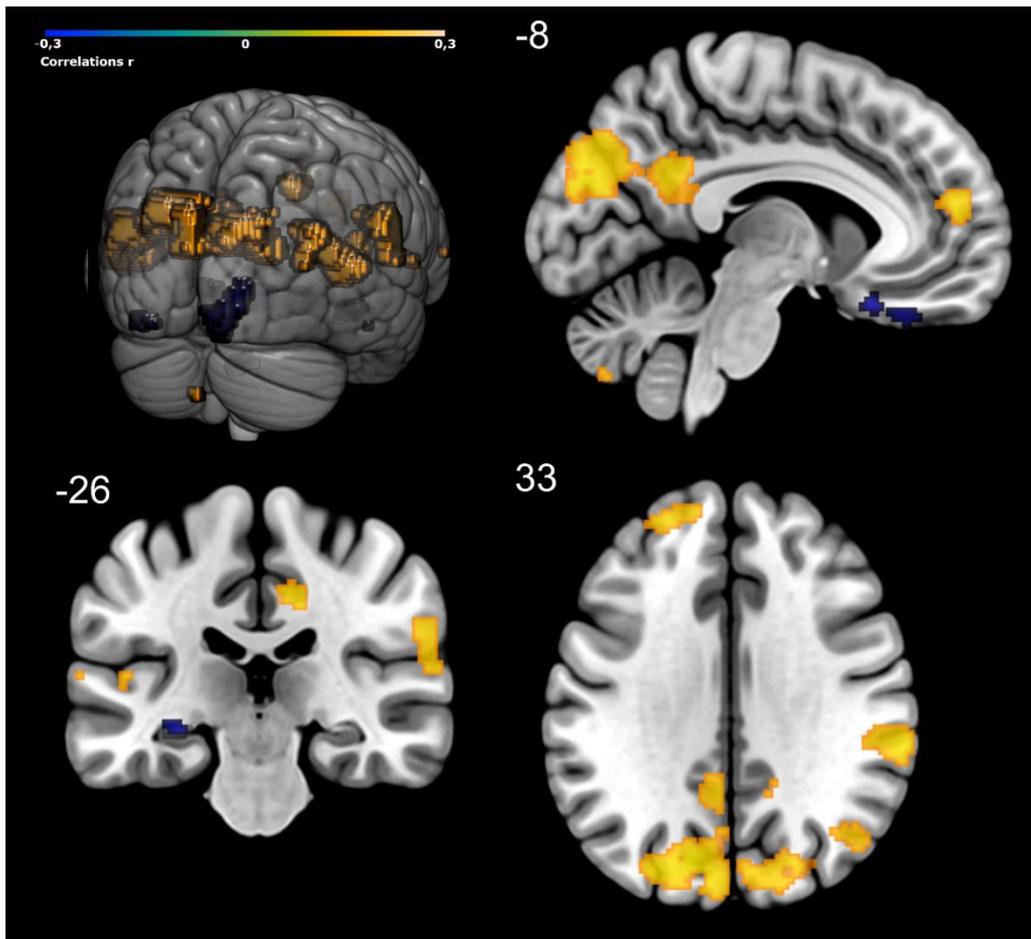


Abbildung 3.14 – Korrelation des 57-100 Hz (hohes Gamma) Zeit-Frequenz Fensters der trigemino-nozizeptiven Stimulation zwischen EEG und fMRT. Oben links: Drei-Dimensionale Darstellung der Korrelationen zwischen der nozizeptiv induzierten Single-Trial 57 – 100 Hz Amplitudenstärke mit den entsprechenden β -Ergebnissen der fMRT. Oben rechts: Sagitaler Schnitt durch $x = -8$; Unten links: Frontalschnitt durch $y = -26$; Unten rechts: Transversale Schnittebene durch $z = 33$; Ergebnisse sind $p < 0.05$ (einseitig FDR-korrigiert, $\alpha=0.05$); In der drei-dimensionalen Darstellung wird besonders die gegensätzliche Korrelation zwischen primären visuellen Kortex (blau) und den visuellen, sekundären Assoziationsarealen (gelb) deutlich. Im Frontalschnitt ist die positive Korrelation des cingulären Kortex zu sehen wie auch der SII. Eine Übersicht der übrigen Korrelation liefert die Tabelle 3.4.2.

Tabelle 3.4.2 Ergebnisse der Korrelation 57 – 100 Hz (hohes Gamma)

Anatomische Region (Richtung der Korrelation)	links	MNI			rechts	MNI		
		in mm				in mm		
		x	y	z		x	y	z
Lobus occipitalis / Primärer Visueller Kortex (-)		-22	-100	-12		16	-100	-12
Insula (-)		-42	0	20		-	-	-
med./lat. Gyrus orbitalis (-)		-10	18	-24		10	28	-26
Gyrus temporalis med. (+)		-56	-64	14		52	-46	8
Insula (+)		-	-	-		36	-6	12
Mittlerer Cingulärer Kortex (+)		-	-	-		14	-22	36
SII (+)		-	-	-		66	-34	30
Gyrus occipitalis med. (+)		-	-	-		46	-68	26
Sekundärer Visueller Kortex/ Cuneus/Precuneus (+)		-16	-76	28		18	-76	28

* $p < 0.05$, einseitig FDR-korrigiert, $\alpha = 0.05$

** nur Areale mit Assoziation zur grauen Substanz werden erwähnt

4. Diskussion

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung und Weiterentwicklung des von Stankewitz und Kollegen (2010) entwickelten trigemino-nozizeptiven Stimulationsparadigma für simultane Messungen von EEG und fMRT. In bildgebenden Vorstudien mit oben genannter Methode zur trigeminalen Reizung waren Strukturen wie der Hypothalamus und ein Netzwerk dopaminerger Modulation als zentralnervöses Korrelat der Migränepathophysiologie gefunden worden (Schulte et al., 2017; Schulte and May, 2016; Schulte and May, 2017). Eine vielversprechende Erweiterung der ursprünglich für die funktionelle Bildgebung entwickelten Stimulationsmethode stellt die Translation in die Elektroenzephalographie dar. Verglichen mit der funktionellen Bildgebung bietet die Elektroenzephalographie den entscheidenden Vorteil der einfacheren Verfügbarkeit sowie der überlegenen zeitlichen Auflösung. Mehnert und Kollegen (2019) haben diese Translation bereits evaluiert und unter einer großen Stichprobengröße (n=60) von Versuchsteilnehmern bestimmte Muster in der Zeit-Frequenz Analyse feststellen können, die signifikante Antworten der neuro-elektrischen Struktur auf diese trigemino-nozizeptiven Reize darstellen. Ein weiterer Schritt war folglich die Translation der Methode zur simultanen Erhebung mit EEG und fMRT.

Die Methode der kombinierten EEG und fMRT-Messung ist komplex, nicht nur in der Durchführung, sondern auch in der Methodik der Analyse sind gegenwärtiger Literatur zahlreiche Vorgehensweisen beschrieben. Im Folgenden sollen die Ergebnisse aus der hier vorliegenden Studie diskutiert werden. Im Anschluss sollen die Ergebnisse aus der Korrelation von EEG und funktioneller Bildgebung mit Erkenntnissen aus der aktuellen Literatur auf Plausibilität geprüft werden und zukünftige mögliche Anwendungsgebiete dargestellt werden.

4.1 Vergleichbarkeit der Datensätze und Messreihen

Für die kombinierte EEG-fMRT wurde die Bestimmung der Gaskonzentrationen der Olfaktometrie mit Hilfe eines Photoionisationsdetektors eingeführt und getestet. Dieser sollte eine genauere Bestimmung des Stimulations-Beginns überliefern und somit der nötigen zeitlichen Genauigkeit für die EEG-Erhebung Rechenschaft tragen.

Die hierfür benötigten technischen Anpassungen zu Druckverhältnissen und Auswertungs-Algorithmen hätten unter Umständen grundlegenden Einfluss auf die zu erwartenden Ergebnisse haben können.

Nicht nur in der EEG, sondern auch hinsichtlich der fMRT mussten individuelle Anpassungen getroffen werden. Hierbei wurden unter anderem neue technische Erkenntnisse berücksichtigt, durch gleichzeitige Mehrschicht-Aufnahmen beispielweise wurde die erforderliche Balance zwischen zeitlicher Auflösung und Untersuchungsvolumen bei einer Ganzhirnaufnahme bis tief in den Hirnstamm ermöglicht.

Die Verhaltensdaten der drei Messreihen (EEG einzeln, fMRT einzeln und simultanes EEG-fMRT) dienten dem Nachweis einer schmerzhaften, unangenehmen Stimulation. Wie die Bewertungen auf der visuellen Analogskala belegen, befanden sich die Ammoniak-Stimulation im Mittel aller drei Messreihen stets im Bereich eines mittleren bis starken Schmerzempfindens (1. Messreihe Intensität VAS 53/100, 2. Messreihe Intensität VAS 46/100 und 3. Messreihe Intensität VAS 46/100). Diese Bewertungen entsprechen den Daten bereits veröffentlichter Vorstudien unter Verwendung der gleichen Stimulationsmethode (Schulte et al., 2016; Stankewitz et al., 2010). Das Ergebnis der Schmerzbewertungen im Vergleich zwischen der ersten und der zweiten Messreihe zwischen denselben Versuchsteilnehmer sind gut vergleichbar und damit keiner Habituation oder Sensitisierung unterworfen. Allerdings zeigt sich eine insgesamt schwächere Bewertung nozizeptiver Reize im Magnetresonanztomographen. Dieser Effekt lässt sich zum einen in dem methodologischen Problem des „session-effect“ begründen, der einer gewissen Varianz von unterschiedlichen Einflussgrößen an verschiedenen Untersuchungstagen entspricht (Fréchette, 2012). Die Probanden waren durch die Teilnahme an der ersten Messreihe bereits mit der schmerzhaften Stimulation vertraut und daraus ergibt sich theoretisch ein veränderter Einfluss (positiver oder negativer) in der Erwartungshaltung auf das Erfahren von Schmerzen für die zweite Messreihe (Colloca et al., 2010). Auf der anderen Seite zeigt die signifikant schwächere Bewertung nozizeptiver Reize in der Umgebung des Magnetresonanztomographen verglichen mit Labormessungen ebenfalls den unmittelbaren Einfluss psycho-physikalischer Größen auf den Schmerz selbst (Eccleston and Crombez, 1999; Ellerbrock and May, 2015; Miron et al., 1989). Dabei ergibt sich, dass die auf den Schmerz gerichtete Aufmerksamkeit unter den reizarmen Bedingungen des EEG-Labors deutlich fokussierter ist als unter der lärmenden und deutlich ablenkenden Umgebung der MRT.

Dieser Effekt wurde in der weiterführenden Analyse der kombinierten EEG-fMRT versucht zu eliminieren, wobei durch die gewählte Methodik der Rangkorrelation nach Spearman weniger die absoluten Werte als die intra- sowie die interindividuelle Variabilität der einzelnen Stimulationen berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse der Zeit-Frequenz Analysen im EEG der ersten Messreihe dienten der Re-Evaluation von zuvor durch Mehnert und Kollegen (2019) veröffentlichten Effekten in elektroenzephalographisch abgeleiteten Antworten auf trigemino-nozizeptive Stimuli. Diese als Zeit-Frequenz-Fenster klassifizierten Antworten sowohl unter schmerzhafter Kondition als auch unter visueller Stimulation waren trotz geringerer Kohortengröße in der hier vorgelegten Studie gut reproduzierbar (vgl. Tabellen 2.1/2.2 S. 47f.). Die Ergebnisse der ersten Messreihe unter Labor-Bedingungen galten im Folgenden nun mehr als Referenz-Ergebnisse zur Kontrolle der umfangreichen Bereinigungen von Artefakten ausgelöst durch Einflüsse der Magnetresonanztomographie auf die EEG-Signale unter der simultanen Erhebung beider Methoden in der dritten Messreihe. In der direkt vergleichenden Darstellung der Ergebnisse beider Messreihen sieht man eine deutliche Reduktion in der hervorgerufenen Power, obgleich die zuvor beobachteten Stimulus-assoziierten Effekte sich für spezielle Zeit-Frequenz Banden noch deutlich als Signal darstellen. Der größte Einfluss stellt hierbei die Zunahme des Signal-Rausch-Verhältnisses dar, der durch residuale Artefakte bzw. Überkorrekturen der Artefakte hervorgerufen wird (Mullinger and Bowtell, 2011). Dieser Einfluss wird besonders in den Frequenzbändern um circa 11 Hz und seinen Subharmonischen sichtbar, die eine Überschneidung mit den Frequenzen der vom MRT ausgehenden Gradientenartefakte darstellen. Ein weiterer zu nennender möglicher Einfluss ist die geringere Anzahl an untersuchten Probanden in der dritten Messreihe.

Die Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie aus der klassischen Analyse, basierend auf dem allgemeinen linearen Modell, sind ebenfalls gut vergleichbar mit publizierten Studienergebnisse aus der funktionellen Bildgebung, die sich mit der zentralen Verarbeitung schmerzhafter im besonderen trigemino-nozizeptiver Reize beschäftigten (Apkarian et al., 2005; Peyron et al., 2000; Tracey and Mantyh, 2007; Treede et al., 2000). Die Aktivierungen in Arealen wie dem Thalamus, primären wie auch sekundären somatosensorischem Kortex, Insula und cingulärem Kortex in dem Haupteffekt schmerzhafter Stimulation beider Messreihen sind typisch für die Befunde aus nozizeptiven Studien (s. Tab. A.4 & A.5, Anhang S. 111 ff.). Aktivierungen in der BOLD-Antwort auf trigemino-nozizeptive Reize zeigen dabei einige Besonderheiten zu peripheren, schmerzhaften Stimulationen.

Beispielweise der STN, der eingehende Signale aus der trigeminalen Perzeption vermittelt, zeigte in den beiden genannten Messreihen der fMRT unter dem gewählten Signifikanzniveau ($p < 0.0001$, unkorrigiert) BOLD-Aktivierung in diesem Bereich des Hirnstamms (Schulte et al., 2016; Stankewitz et al., 2010). Der direkte Vergleich der separaten fMRT Datenerhebung der 2. Messreihe zur simultanen EEG-fMRT der 3. Messreihe zeigen hierbei ähnliche Ergebnisse. Diese untermauern die Aussage, dass der Einfluss einer simultanen EEG-Ableitung keinen nennenswerten Einfluss auf die Qualität der funktionellen Bildgebung hat (Bonmassar et al., 2001). Die hierbei beobachteten diskreten Unterschiede liegen am ehesten, ebenfalls wie auch die EEG-Analysen zeigen, in der geringeren Anzahl an untersuchten Studienteilnehmern (Desmond and Glover, 2002).

4.2 Korrelationen zwischen EEG und funktioneller Bildgebung

Die gewählte methodologische Herangehensweise der Kombination von EEG und funktioneller Magnetresonanztomographie ist zur Untersuchung des trigemino-vaskulären Systems bislang nicht publiziert. Um dies zu erreichen wurden in der hier vorgelegten Arbeit die Stimulations-assoziierten Antworten im EEG der zuvor beschriebener Zeit-Frequenz-Bereiche über einzelne Probanden Stimulus-weise aneinandergehängt und mit den hämodynamischen Antworten der einzelnen Stimuli aus der fMRT korreliert. Diese Ergebnisse repräsentieren die Abhängigkeit zwischen der Elektrophysiologie und der mittels BOLD gemessenen Aktivität in der funktionellen Bildgebung unter Berücksichtigung der Varianzen der einzelnen Stimuli.

Die Korrelation zwischen elektrophysiologischen Signalen und hämodynamischen BOLD-Antworten zeigte für das 8 Hz hervorgerufene Frequenzband des SSVEP signifikante Ergebnisse ($p < 0.05$, FDR-korrigiert für multiple Vergleiche). Erwartet wurde aufgrund der starken Haupteffekte sowohl in der Zeit-Frequenz Analyse als auch in der fMRT eine starke Beziehung beider Aktivierungen im visuellen Kortex, wie es bereits auch in der Literatur beschrieben wurde (Logothetis et al., 2001; Singh et al., 2003) und sollte mögliche Schlüsse zur Plausibilität der gewählten Analysemethoden erlauben. Darüber hinaus zeigten andere kortikale und subkortikale Strukturen eine Korrelation zwischen der abgeleiteten Stärke des evozierten 8 Hz-Frequenzbandes mit der Aktivität im BOLD-Signal. Diese Ergebnisse lassen sich durch die Mittelung dieser evozierten Antwort im EEG innerhalb eines relativ lang gewählten Zeitfensters von einer Dauer von 1900 ms erklären.

Hierdurch steigt die zeitliche Dimension, sodass man argumentieren kann, dass die hier gezeigte Kovariation beider Signale in der Lage ist deutlich mehr bzw. spezifischer die gesamte Bandbreite funktioneller Konnektivität mehrerer verschiedener Kortexareale darstellen zu können (Ji et al., 2018; Mitra et al., 2014; Walz et al., 2014). Auf der anderen Seite gibt es Daten, die nahelegen, dass die massive Mittelung von Daten bezüglich der zeitlichen Auflösung, die in ein solches analytisches Modell bei einem so geringem Signal-Rausch Verhältnis einbezogen werden, die Wahrscheinlichkeit für zufällige Ergebnisse erhöhen (Gonzalez-Castillo et al., 2012). Letztlich ist das Gebiet der visuellen Reizverarbeitung sehr komplex und wird bis dato kontrovers diskutiert (Liu et al., 2010; Mullinger et al., 2017; Rosa et al., 2011). Das visuelle System stellte jedoch nicht das primäre Ziel der hier vorgestellten Studie dar und die *a priori* aufgestellte Hypothese einer positiven Korrelation zwischen einer Aktivierung im visuellem Kortex in der fMRT mit der im EEG hervorgerufenen Antwort diente hier als Kontrolle für die Validität der Wahl des methodischen Vorgehens.

Ähnlich wie bei der visuellen Stimulation entspricht die zeitlich frühe Synchronisierung der Schmerzreize in den Frequenzbändern 3-6 Hz von 350-1150 ms der EEG Zeit-Frequenz Analysen am ehesten dem nicht phasen-gleichen Äquivalent eines nozizeptiven EPs (Mouraux et al., 2003). Die Stärke dieser nozizeptiven Stimulus-assozierten Synchronisierungen war signifikant positiv mit den Intensitäts-Bewertung schmerzhafter Stimuli korreliert ($r = 0.151$, $p = 0.023$, zweiseitig getestet). Darüber hinaus zeigt die individuelle Variabilität in der Amplitudenstärke dieses Potentials signifikante Korrelation mit den korrespondierenden nozizeptiven HRF-gewichteten β -Schätzern im Bereich des Hirnstamms (s. Abb. 4.1).

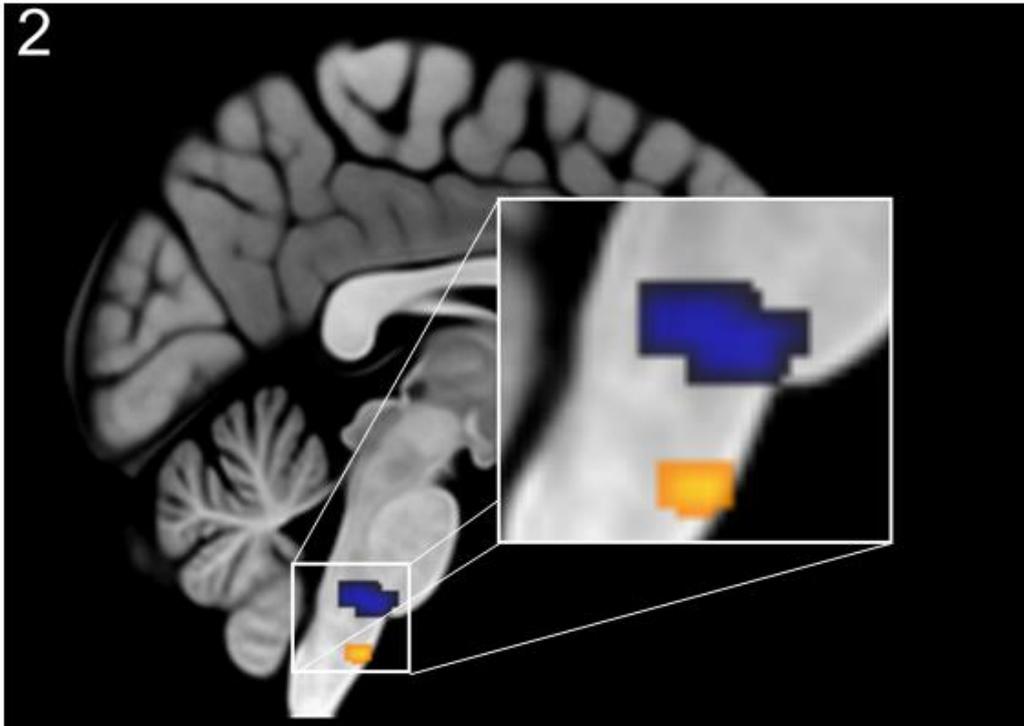


Abbildung 4.1 – Ausschnitt des Hirnstamms der Korrelation parietozentrale Theta/Delta Aktivität und BOLD-Antwort. Sagittaler Schnitt durch $x = 2$ zeigt positive Korrelation zwischen der Theta/Delta Aktivität (3 – 6 Hz) mit den entsprechenden HRF-gewichteten β -Ergebnissen der fMRT. Blau zeigt die negative Korrelation zur RVM an, gelb die positive Korrelation zu STN.

Hierbei zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der frühen Theta/Delta Aktivität zu Arealen, die dem Bereich des STN ($r=0,198$, $p=0,0029$, unkorrigiert) entsprechen. Obgleich EEG-Signale nicht aus dem Hirnstamm ableitbar sind, erklärt dies jedoch in dieser bestimmten Single-Trial Varianz-gewichteten Analyse, dass STN positiv mit nozizeptiver Reizung (Borsook et al., 2003; Schulte et al., 2016; Stankewitz et al., 2010) und darüber hinaus mit den über parietozentral abgeleiteten Signalen des Theta/Delta Frequenzbandes im EEG korreliert. Die Tatsache, dass die Variabilität des EEG-Signals mehr mit der Aktivierung des STN kovariiert als mit anderen somato-sensorisch diskriminierenden Bereichen der Schmerz-Matrix, wie beispielsweise dem SI oder SII (über denen ja das elektrische Signal parietozentral abgeleitet wurde) könnte zu dem Schluss führen, dass bereits sehr früh eine Weiterverarbeitung des aufsteigenden Schmerzsignals unabhängig von der somatotopischen Zuordnung in S1 stattfindet (Petrovic et al., 2004; Schulte et al., 2016). In entgegengesetzter Richtung verhält sich dabei die RVM ($r=-0.21$, $p = 0.001$) und die dorsalen Raphekerne ($r=-0.22$, $p < 0.001$), die beide Bestandteile des absteigenden, antinozizeptiven Systems sind (Fields, 2004; Ossipov et al., 2010). Diese negative Assoziation zu der Stärke des nozizeptiven EPs erlaubt per se keine Aussage über Kausalitäten, wird aber durch Ergebnissen von Heinricher und Kollegen aus Tierstudien (Heinricher et al., 1989) interessant:

Sie konnten zeigen, dass die spontane Aktivität der „on“- und „off“-Zellen im Bereich der RVM durch schmerzhafte Reize bereits in einem sehr frühen Stadium der zentralen Schmerzverarbeitung moduliert werden. Eine gegensätzliche Korrelation des nozizeptiven Signals aus dem STN zum RVM bei sinkender Stärke des EPs legt nahe, dass neben der Nozizeption gleichzeitig eine antinozizeptive Modulation initiiert wird. Interessanter Weise wurden durch die Korrelation mit dieser im EEG sehr früh hervorgerufenen Antwort Bereiche wie das entorhinale Areal aufgezeigt. Der entorhinale Kortex, ist Teil eines hippocampalen-kortikalen Netzwerks, deren Aktivierung eine Kodierung, Speicherung und Abfrage von polymodalen sensorischer Informationen nahelegen (Sakai, 2003; Simons and Spiers, 2003). Eine Aktivierung des Hippocampus bzw. des entorhinalen Kortex wird selten in schmerzphysiologischen Bildgebungs-Studien beobachtet. In Studien, bei denen die Stimulusintensität während des Paradigmas variiert (Derbyshire et al., 1997) oder wenn die Antizipation eines Schmerzreizes besonders stark ist (Ploghaus et al., 2001), scheint das entorhinale Areal eine stärkere Schlüsselrolle zu spielen. Diese Ergebnisse verdeutlichen zudem die signifikante Korrelation zwischen den psychophysikalischen Bewertungen der Schmerzreize und der Stärke des abgeleiteten EEG-Signals im Kontext der hier beschriebenen Resultate in der intra-sowie interindividuellen Korrelationsanalyse zwischen EEG und fMRT.

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Ergebnissen schlussfolgern, dass die Stärke der im EEG hervorgerufenen frühen evozierten Synchronisierungen im Theta/Delta-Frequenzband, welches das Zeit-Frequenz Äquivalent des nozizeptiven EPs entspricht, auf eine frühe Modulierung der trigemino-nozizeptiver Reize bereits auf Hirnstamm-Ebene hindeutet.

Dieses Ergebnis weicht von vorherigen Studien ab, die einen Zusammenhang zwischen frühen nozizeptiven Signalen im EEG und fMRT untersuchten (Brinkmeyer et al., 2010; Christmann et al., 2007; Mobascher et al., 2009; Roberts et al., 2008). Hierbei lag jedoch der Fokus auf einem Zusammenhang beider Signale auf der Basis sehr geringerer zeitlicher Auflösung durch die Verwendung von Amplitudenhöhen aus der Zeit-Domänen Analyse hervorgerufener ERPs und des Weiteren nicht unter trigemino-nozizeptiver Reizung. Da in der vorliegenden Studie durch die Methode der nasalen Stimulation eine gewisse Streuung bzgl. des Beginns der trigemino-nozizeptiven Stimulation antizipiert werden muss, ist trotz der Verwendung eines PID gegen die Verwendung von phasen-gleichen ERPs entschieden worden und folglich ist kein direkter Vergleich zu den oben genannten Studien möglich.

Ein gänzlich anderes Bild als in der Analyse der frühen Antwort des nozizeptiven EPs fand sich in der Korrelation zwischen Stimulus-assoziiertes Synchronisierung im Gamma-Frequenzbereich nach trigemino-nozizeptivem Stimulus (57-100 Hz) zwischen 300 bis 2000 ms. Zahlreiche kortikale Strukturen ko-variierten mit der Intensität des BOLD-Signals und der Stärke der Gamma-Oszillationen: Neben der positiven Korrelation in Regionen, die allgemein der Schmerzmatrix zugeordnet werden, wie der kontralateralen Insula, MCC und SII, zeigen auch extra-sensorische kortikale Strukturen wie visuelle (Cuneus/Precuneus) und visuell-assoziiative Areale (Gyrus temporalis, Gyrus temporalis med., Gyrus occipitalis med.) eine positive Korrelation beider Signale. Dies kann durch die gesamte Bandbreite der neuronalen Strukturen zur Verarbeitung extrinsischer Reize erklärt werden die man zwangsläufig erhält, wenn man das zeitliche Fenster der Beobachtung erweitert (Senkowski et al., 2014). Jedoch ist zu erwähnen, dass die zugrunde liegende individuelle Variabilität in der Stärke der nozizeptiv evozierten Gamma-Oszillationen eine zentrale sensorische Verarbeitung sowohl auf motivational-affektiver als auch auf rein sensorisch diskriminativer Ebene nahelegt und signifikant positiv mit den Intensitätsbewertungen schmerzhafter Reize korreliert ist ($r=0.25$, $p<0.001$, zweiseitig getestet). Dies bestätigen frühere Befunde aus der Literatur (Gross et al., 2007; Hauck et al., 2007; Schulz et al., 2012; Tu et al., 2016; Zhang et al., 2012) und wird durch unsere Ergebnisse bekräftigt, die positive Korrelationen dieser Gamma-Oszillation mit den BOLD-Signalen in Arealen des lateralen wie auch dem medialen Schmerzweg aufzeigen. Interessanterweise korrelieren hierbei die kontralaterale sowie die ipsilaterale Insula in gegensätzlicher Richtung. Dies ließe sich beispielsweise durch eine Feedback-Transmission erklären, die abhängig von der jeweiligen stimulierten Seite sein könnte.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Rang-Korrelation nach Spearman, dass die intra-individuelle evozierten Synchronisierungen über der parietozentralen Oberflächenableitung in hohen Gamma-Oszillationsbereichen in dem Zeitraum von 300 bis 2000ms Areale in der Varianz der BOLD-Aktivität aufzeigen, die nicht ausschließlich auf eine Verarbeitung nozizeptiv-sensorischer Reize schließen lassen, sondern mehr noch eine weitreichende Bandbreite von Strukturen aufzeigen, die eine Reizverarbeitung auf gesamtheitlicher zentraler Ebene nahelegen.

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sowohl motivational-affektive sowie sensorisch-diskriminative Areale einen Zusammenhang beider Signale zeigen, darüber hinaus jedoch ebenso eine Rekrutierung assoziativer Areale (sekundärer Visueller Kortex, Gyrus occipitalis med., Gyrus temporalis med.) stattfindet, während beispielsweise primäre Strukturen (Primärer Visueller Kortex) eine gegensätzliche Richtung der Beeinflussung beider Signale zeigen.

4.3 Plausibilitätsansatz und Mehrwert gegenüber konventionellen Verfahren

Die simultane Kombination aus EEG und funktioneller Bildgebung erfährt in den letzten Jahren eine steigende Aufmerksamkeit in der Grundlagenforschung wie auch in der klinischen Translation (Debener et al., 2006; Huster et al., 2012; Ullsperger and Debener, 2010). Die Verwendung dieser Methode hat als grundsätzliches Problem die Dysbalance zwischen zeitlicher sowie räumlicher Auflösung unter den elektrophysiologischen Antworten sowie den hämodynamischen Auswirkungen unter einer simultanen Kombination beider Messmethoden. Hierbei bestehen in der Literatur zahlreiche verschiedene Ansätze in der analytischen Vorgehensweise (Abreu et al., 2018). Das vorrangige Ziele der hier vorliegenden Studie, nebst der Translation der verwendeten Stimulationsmethode in die simultane EEG-fMRT Erhebung, ist die Untersuchung von individuellen Dynamiken, die sich gleichsinnig im EEG wie auch der fMRT spezifisch nach trigeminaler Nozizeption zeigen und somit Rückschlüsse auf beteiligte Netzwerkstrukturen getroffen werden könnten.

Die Untersuchung von Dynamiken und Charakterisierung von Netzwerkstrukturen findet mit neusten Analysemethoden auch in der alleinigen, konventionellen fMRT Methode mehr und mehr Verwendung. In der Psycho-Physiologischen-Interaktions Analyse (PPI) beispielsweise werden aufgrund der hämodynamischen BOLD-Antwort Kontext-abhängige Verbindungen zwischen funktional-verbundenen zentralen Arealen aufgezeigt (Friston et al., 1997). Dies ist in etwa vergleichbar mit der hier verwendeten Methode. Anstatt der Aktivität einer a-priori definierten „Seed“-Region in der fMRT, wurde hier die intraindividuelle Stärke im trigemino-nozizeptiven Schmerz-Kontext hervorgerufene EEG-Antwort als Kovariate verwendet. Ein entscheidender Vorteil ist jedoch, dass die EEG eine vielfach höhere zeitliche Auflösung hat, um die Dynamiken verbundener Areale genauer zu definieren.

Selbst unter Verwendung von relativ langen Zeitfenstern in der Zeit-Frequenz Analyse, setzen sich diese jedoch aus einer Vielzahl an erhobenen Ergebnissen zusammen, die gemittelt über die Zeit ein robusteres Signal liefert als ein einziges gemessenes Signal in der korrespondierenden fMRT bei einer Bildaufnahmedauer von beispielsweise mehr als zwei Sekunden.

Parallel zu immer neueren Methoden der Implementation von EEG und fMRT wird stetig an der Weiterentwicklung der fMRT selbst gearbeitet. Neben steigenden statischen Feldstärken des supraleitenden Magneten selbst, die das Signal-Rausch Verhältnis stetig verbessern und somit eine bessere räumliche Auflösung erlauben (Bandettini, 2012), werden auch MR-Sequenzen entwickelt, die sich in der zeitlichen Auflösung eines Zehntels von Sekunden befinden (Jacobs et al., 2014). Zu beachten ist jedoch, dass die hämodynamische Antwort eine Latenz von etwa 6 Sekunden hat und damit auch schnellere MR-Sequenzen keine zeitlich genaueren Aussagen über die neuronalen Aktivierungen zulassen. Nicht-invasive zeitlich hochaufgelöste Messungen am Menschen bleiben somit vorrangig den Methoden des EEG und des MEG vorbehalten.

Nicht zuletzt ist zu betonen, dass EEG und fMRT unterschiedliche Signale messen. Während das EEG elektrische Aktivitäten misst, die aufgrund ihres dipolaren Ursprungs stark von der Lokalisation und Orientierung der jeweiligen Ursprungsquelle abhängen und durch die Schädeldecke, als elektrischer Isolator, auch in ihrer Stärke einer bestimmten Synchronie erfordern (Cohen, 2014), werden in der fMRT hämodynamische Veränderungen aufgrund einer durch Aktivität hervorgerufene Metabolie registriert (Glover, 2011). Besonders hervorzuheben ist hierbei, dass das EEG-Signal sich multidimensional zusammensetzt. Sowohl inhibitorische als auch exzitatorische elektrophysiologische Propagationen können je nach ihrer Lokalisation als positive oder als negative Amplitude in einer oberflächlichen Ableitung gemessen werden oder sich gar aufgrund ihrer Orientierung gänzlich auslöschen (Cohen, 2014; Kirschstein and Köhling, 2009). Diese Effekte sind bei der hämodynamischen BOLD-Antwort nicht zu erwarten, aufgrund der Änderung im Blutfluss lassen sich zwar Rückschlüsse auf die neurophysiologische Aktivität ziehen, jedoch nicht auf die Richtung bezüglich einer Exzitation oder Inhibition (Lauritzen et al., 2012).

Anders als die Untersuchung von ERPs in der Zeit-Domain Analyse bilden die Oszillationsfrequenzen und ihre Zu- bzw. Abnahme in der Zeit-Frequenz Analyse die unzähligen verschiedenen Einflüsse auf die Elektrophysiologie besser ab (Varela et al., 2001) und scheinen zudem auch unter Verwendung einer univariaten EEG-Analyse (Pz-Elektrode) weitere multisystemische Einflüsse zu berücksichtigen (Cohen, 2014).

Letztlich um die möglichen Einflüsse einer nicht-Linearität beider Signale zu minimieren, entschieden wir uns für die Verwendung einer Rang-Korrelation, die auch mögliche Sättigungseffekte in den einzelnen Ergebnissen des EEG und fMRT berücksichtigt (Liu et al., 2010).

4.4 Fazit

Die hier präsentierte Arbeit verdeutlicht welche Schwierigkeiten, aber auch welchen Mehrwert eine multimodale EEG-fMRT Messung bei der Verarbeitung trigeminal-nozizeptiver Reize birgt. Zahlreiche Anpassungen sowohl an das Stimulationsparadigma als auch an die Analysemethoden müssen getroffen und anschließend in sinnvolle gesamtkonzeptuelle Analysen überführt werden.

Darüber hinaus zeigte sich, welche Einflüsse die verwendeten Methodiken in der simultanen EEG-fMRT reziprok auf die jeweilig andere Messung ausüben und welche möglichen Limitationen in der Beurteilung sich daraus ergeben könnten. Die Kombination beider in der EEG-gewichteten fMRT-Analyse deutet darauf hin, dass eine zeitliche Wichtung von BOLD-Aktivitäten möglich ist und die Stimulus-assoziierte Varianz des EEG-Signals durchaus in der Lage ist, Regionen in der BOLD-Aktivität neu zu gewichten, die an der Rezeption trigemino-nozizeptiver Reize beteiligt sind und zudem im Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur sind, die beispielsweise aus Modell-basierten Analysemethoden wie der PPI stammen. Besonders die fast zeitgleich hervorgerufenen Unterschiede zwischen der Theta/Delta- und der Gamma-Aktivität zeigen, dass die zentrale Verarbeitung von Schmerzen und insbesondere der hier untersuchten trigeminal-vermittelten Nozizeption keineswegs einer unimodalen, unikausalen Schmerzmatrix gerecht wird (Melzack, 2001).

Für die weitere Translation in die klinische Schmerzforschung könnte diese Methode ein Schritt hin zur Charakterisierung von Dynamiken und Netzwerken darstellen, die möglicherweise aufgrund ihrer neuronalen Grundlage in den einzelnen Untersuchungen sich bislang nicht darstellten und erst durch die multimodale Analyse darstellbar sind. Insbesondere für die Erforschung der Migräne, die einer starken zeitlichen Abhängigkeit zyklischer Veränderungen unterliegt (Schulte and May, 2016), wäre es denkbar, dass sich durch die Kombination beider Methoden aus EEG und fMRT Strukturen offenbaren, die einer gestörten funktionalen Integrität trigemino-nozizeptiver Schmerzverarbeitung zugrunde liegen und damit diese Krankheitsdynamiken besser erklären.

5. Zusammenfassung / Abstract

Das trigemino-nozizeptive System ist die physiologische Grundlage primärer Kopfschmerzerkrankungen wie der Migräne. Da unser Wissen über Dynamiken sowie Netzwerkstrukturen innerhalb der zentralen Verarbeitung trigeminaler Reize beim Menschen begrenzt ist, ist die Hoffnung, neue und vor allem nicht-invasive Untersuchungsmethoden zu finden (Van der Cruyssen and Politis, 2018). Die wichtigsten Bildgebungsmodalitäten leiden entweder unter einer geringen räumlichen (EEG) oder geringen zeitlichen (fMRI) Auflösung, obwohl beide Dimensionen notwendig sind die trigeminale Nozizeption zu verstehen. Hierfür führten wir eine simultane, hochauflösende EEG-fMRT Untersuchung mit Hilfe eines gut etablierten Paradigmas zur trigemino-nozizeptiven Stimulation unter intranasaler Applikation von gasförmigem Ammoniak (Stankewitz et al. 2010) bei gesunden Studienteilnehmern durch. Eine visuelle Stimulation diente als Kontrollbedingung und als Plausibilitätsnachweis der analytischen Herangehensweise. Zur Validierung führten wir zusätzlich alleinige EEG- sowie fMRT-Untersuchungen durch. Diese zeigten eine gute Vergleichbarkeit mit vorherigen Ergebnissen (Mehnert et al., 2019; Stankewitz et al., 2010). Um die multimodalen Daten zu fusionieren, wurden in einer Vorstudie (Mehnert et al., 2019) als evozierte Synchronisierungen gewertete Zeit-Frequenz-Fenster des EEG für jeden einzelnen Stimulus isoliert und mit Hilfe einer „Searchlight“-Technik (Kriegeskorte et al., 2006) mit den Single-Trial Beta-Schätzern der BOLD-Antwort korreliert. Dieses Verfahren ermöglicht es, aufgrund der gemeinsamen Variabilität zwischen fMRT und EEG, Netzwerkstrukturen mit Hilfe der zusätzlichen zeitlichen Informationen des EEG in der BOLD-Antwort neu zu gewichten.

Die visuelle Stimulation zeigte, wie erwartet, die höchste Korrelation im primären visuellen Kortex, was die gewählte analytische Routine validiert. Der trigemino-nozizeptive Reiz zeigte Korrelationen im Hirnstammbereich wie dem spinalen trigeminalen Nucleus und der RVM in der Delta-/Theta-Band-Aktivität (3-6 Hz). Die Aktivität im Frequenzbereich des hohe Gammas (57-100 Hz) zeigte Korrelationen zu verschiedenen, spezifisch sensorischen Regionen, wie dem visuellen Kortex, dem sensorischen wie auch dem auditorischen Kortex. Die Ergebnisse der Theta/Delta-Aktivität sind wahrscheinlich eher spezifisch für die frühe nozizeptiv evozierte zentrale Reaktion sowie deren Modulation. Die Gamma-Korrelation könnte folglich als Äquivalent einer weitreichenden Integration sensorischer Reize interpretiert werden.

The trigeminal nociceptive system is the physiological basis of primary headache disorders such as migraine. Our knowledge of the dynamics as well as network structures within the central processing of trigeminal sensory perception in humans is still quite limited, the hope is to find new and especially non-invasive methods of investigation (Van der Cruyssen and Politis, 2018). The main imaging modalities suffer from either low spatial (EEG) or low temporal (fMRI) resolution, although both dimensions are necessary to understand trigeminal nociception. Therefore, we performed a simultaneous, high-resolution EEG-fMRI examination using a well-established paradigm for trigeminal nociceptive stimulation under intranasal application of gaseous ammonia (Stankewitz et al. 2010) in healthy study participants. Visual stimulation served as a control condition and as a plausibility proof of the analytical approach. For validation purposes, we additionally performed separately EEG and fMRI examinations. These showed good comparability with previous results (Mehnert et al., 2019; Stankewitz et al., 2010). Time-frequency windows of the EEG for each individual stimulus, which were evaluated as evoked synchronizations in a preliminary study (Mehnert et al., 2019), were isolated and correlated with the single-trial beta estimates of the BOLD response using a "searchlight" routine (Kriegeskorte et al., 2006). Due to the common variability between fMRI and EEG, this technique enables the reweighting of network structures using the additional temporal information of the EEG in the BOLD response.

As expected, visual stimulation showed the highest correlation in the primary visual cortex, which validates the chosen analytical routine. The trigeminal nociceptive stimulus showed correlations in the brainstem region such as the spinal trigeminal nucleus and the RVM in delta/theta band activity (3-6 Hz). Activity in the high gamma frequency range (57-100 Hz) showed correlations to different, specifically sensory regions, such as the visual cortex, the sensory as well as the auditory cortex. The results of theta/delta activity are probably more specific for early nociceptive evoked central response and its modulation. Gamma correlation could therefore be interpreted as the equivalent of a wide-spreading integration of sensory stimuli.

6. Abkürzungsverzeichnis

AAS	<i>Average Artefact Subtraction</i>	PFC	<i>prefrontaler Kortex</i>
ACC	<i>Gyrus cinguli pars anterior</i>	Pz	<i>Parietozentral</i>
ALM	<i>allgemein lineares Modell</i>	RVM	<i>rostromedulläre Medulla</i>
BOLD	<i>blood oxygen level dependent</i>	SEP	<i>somatisch evoziertes Potenzial</i>
CO ₂	<i>Kohlenstoffdioxid</i>	SI	<i>primär sensorischem Kortex</i>
df	<i>degree of freedom</i>	SII	<i>sekundär sensorischer Kortex</i>
EEG	<i>Elektroenzephalographie</i>	SMA	<i>supplementär motorisches Areal</i>
EKG	<i>Elektrokardiographie</i>	SSVEP	<i>steady state evoked potential</i>
FDR	<i>false discovery rate</i>	STN	<i>Ncl. spinalis nervi trigemini</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>	TG	<i>trigeminales Ganglion</i>
FWE	<i>familywise error rate</i>	TR	<i>Repetitionszeit</i>
FWHM	<i>full width at half maximum</i>	V ₁	<i>N. ophthalmicus</i>
GBO	<i>Gamma-Band-Oszillationen</i>	VAS	<i>visuelle Analogskala</i>
Hz	<i>Hertz</i>	VEOG	<i>vertikales Elektrooculogramm</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>	VEP	<i>visuell evoziertes Potenzial</i>
N.	<i>Nervus</i>	VPL	<i>ventro-posterior lateraler Thalamuskern</i>
Ncl.	<i>Nucleus</i>	VPM	<i>ventro-posterior medialer Thalamuskern</i>
Oz	<i>Okzipitozentral</i>	ZNS	<i>Zentrales Nervensystem</i>
PAG	<i>periaqueduktales Grau</i>		
PCC	<i>Gyrus cinguli pars posterior</i>		

7. Literaturverzeichnis

- Abreu, R., Leal, A., Figueiredo, P., 2018. EEG-Informed fMRI: A Review of Data Analysis Methods. *Front. Hum. Neurosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00029>
- Allefeld, C., Haynes, J.-D., 2014. Searchlight-based multi-voxel pattern analysis of fMRI by cross-validated MANOVA. *NeuroImage* 89, 345–357. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.043>
- Allen, P.J., Josephs, O., Turner, R., 2000. A Method for Removing Imaging Artifact from Continuous EEG Recorded during Functional MRI. *NeuroImage* 12, 230–239. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0599>
- Allen, P.J., Polizzi, G., Krakow, K., Fish, D.R., Lemieux, L., 1998. Identification of EEG Events in the MR Scanner: The Problem of Pulse Artifact and a Method for Its Subtraction. *NeuroImage* 8, 229–239. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0361>
- 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. *Eur. J. Pain* 9, 463–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Augustine, R., 1996. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res. Rev.* 16.
- Automatic artifact rejection - FieldTrip toolbox [WWW Document], n.d. URL http://www.fieldtriptoolbox.org/tutorial/automatic_artifact_rejection/ (accessed 4.5.20).
- Bader, D., 2019. Raum, Zeit und Frequenz: EEG-Dynamiken der Migräne - Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.
- Bandettini, P.A., 2012. Twenty years of functional MRI: The science and the stories. *NeuroImage*, 20 YEARS OF fMRI 62, 575–588. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.026>
- Bandettini, P.A., Wong, E.C., Hinks, R.S., Tikofsky, R.S., Hyde, J.S., 1992. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Reson. Med.* 25, 390–397. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910250220>
- Becerra, L., Morris, S., Bazes, S., Gostic, R., Sherman, S., Gostic, J., Pendse, G., Moulton, E., Scrivani, S., Keith, D., Chizh, B., Borsook, D., 2006. Trigeminal Neuropathic Pain Alters Responses in CNS Circuits to Mechanical (Brush) and Thermal (Cold and Heat) Stimuli. *J. Neurosci.* 26, 10646–10657. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2305-06.2006>

- Beitel, R.E., Dubner, R., 1976. Response of unmyelinated (C) polymodal nociceptors to thermal stimuli applied to monkey's face. *J. Neurophysiol.* 39, 1160–1175. <https://doi.org/10.1152/jn.1976.39.6.1160>
- Benarroch, E.E., 2012. Endogenous opioid systems: Current concepts and clinical correlations. *Neurology* 79, 807–814. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182662098>
- Berthier, M., Starkstein, S., Leiguarda, R., 1988. Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann. Neurol.* 24, 41–49. <https://doi.org/10.1002/ana.410240109>
- Bingel, U., Lorenz, J., Glauche, V., Knab, R., Gläscher, J., Weiller, C., Büchel, C., 2004. Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *NeuroImage* 23, 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.05.021>
- Bingel, U., Quante, M., Knab, R., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C., 2003. Single trial fMRI reveals significant contralateral bias in responses to laser pain within thalamus and somatosensory cortices. *NeuroImage* 18, 740–748. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)00033-2](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)00033-2)
- Bonmassar, G., Hadjikhani, N., Ives, J.R., Hinton, D., Belliveau, J.W., 2001. Influence of EEG electrodes on the BOLD fMRI signal. *Hum. Brain Mapp.* 14, 108–115. <https://doi.org/10.1002/hbm.1045>
- Bornhövd, 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. <https://doi.org/10.1093/brain/awf137>
- Borsook, D., DaSilva, A.F.M., Ploghaus, A., Becerra, L., 2003. Specific and somatotopic functional magnetic resonance imaging activation in the trigeminal ganglion by brush and noxious heat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 7897–7903.
- Bosch, V., 2000. Statistical analysis of multi-subject fMRI data: assessment of focal activations. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 11, 61–64. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2586\(200001\)11:1<61::aid-jmri9>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-2586(200001)11:1<61::aid-jmri9>3.0.co;2-c)
- Brinkmeyer, J., Mobascher, A., Warbrick, T., Musso, F., Wittsack, H.-J., Saleh, A., Schnitzler, A., Winterer, G., 2010. Dynamic EEG-informed fMRI modeling of the pain matrix using 20-ms root mean square segments. *Hum. Brain Mapp.* NA-NA. <https://doi.org/10.1002/hbm.20967>

- Brooks, J., Tracey, I., 2005. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J. Anat.* 207, 19–33. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00428.x>
- Casey, K.L., Tran, T.D., 2006. Chapter 12 Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 159–III. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(06\)80016-3](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(06)80016-3)
- Caspermeyer, J., 2014. Fight or flight and the evolution of pain. *Mol. Biol. Evol.* 31, 764. <https://doi.org/10.1093/molbev/msu054>
- Chen, A.C.N., 1993. Human brain measures of clinical pain: a review I. Topographic mappings. *Pain* 54, 115–132. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90200-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90200-9)
- Chen, T.L., Babiloni, C., Ferretti, A., Perrucci, M.G., Romani, G.L., Rossini, P.M., Tartaro, A., Del Gratta, C., 2008. Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: An fMRI study. *NeuroImage* 40, 1765–1771. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.020>
- Christmann, C., Koeppe, C., Braus, D.F., Ruf, M., Flor, H., 2007. A simultaneous EEG–fMRI study of painful electric stimulation. *NeuroImage* 34, 1428–1437. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.006>
- Coghill, R.C., McHaffie, J.G., Yen, Y.-F., 2003. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 8538–8542. <https://doi.org/10.1073/pnas.1430684100>
- Cohen, M.X., 1979- (viaf)300898060, 2014. *Analyzing neural time series data : theory and practice*. Cambridge.
- Colloca, L., Petrovic, P., Wager, T.D., Ingvar, M., Benedetti, F., 2010. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain* 151, 430–439. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.007>
- Currie, S., Hoggard, N., Craven, I.J., Hadjivassiliou, M., Wilkinson, I.D., 2013. *Understanding MRI: basic MR physics for physicians*. *Postgrad. Med. J.* 89, 209–223. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131342>
- Das, S., Glatard, T., MacIntyre, L.C., Madjar, C., Rogers, C., Rousseau, M.-E., Rioux, P., MacFarlane, D., Mohades, Z., Gnanasekaran, R., Makowski, C., Kostopoulos, P., Adalat, R., Khalili-Mahani, N., Niso, G., Moreau, J.T., Evans, A.C., 2016. The MNI data-sharing and processing ecosystem. *NeuroImage* 124, 1188–1195. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.076>

- DaSilva, A.F., DosSantos, M.F., 2012. The Role of Sensory Fiber Demography in Trigeminal and Postherpetic Neuralgias. *J. Dent. Res.* 91, 17–24. <https://doi.org/10.1177/0022034511411300>
- David, O., Kilner, J.M., Friston, K.J., 2006. Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *NeuroImage* 31, 1580–1591. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.034>
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Engel, A.K., 2006. Single-trial EEG–fMRI reveals the dynamics of cognitive function. *Trends Cogn. Sci.* 10, 558–563. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.09.010>
- Deckers, R.H.R., van Gelderen, P., Ries, M., Barret, O., Duyn, J.H., Ikonomidou, V.N., Fukunaga, M., Glover, G.H., de Zwart, J.A., 2006. An adaptive filter for suppression of cardiac and respiratory noise in MRI time series data. *NeuroImage* 33, 1072–1081. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.006>
- Derbyshire, S.W.G., Jones, A.K.P., Gyulai, F., Clark, S., Townsend, D., Firestone, L.L., 1997. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity: *Pain* 73, 431–445. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00138-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00138-3)
- Desmond, J.E., Glover, G.H., 2002. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: Statistical power analyses. *J. Neurosci. Methods* 118, 115–128. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(02\)00121-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(02)00121-8)
- Doty, R.L., Cometto-Muñiz, J.E., Jallowayski, A.A., Dalton, P., Kendal-Reed, M., Hodgson, M., 2004. Assessment of Upper Respiratory Tract and Ocular Irritative Effects of Volatile Chemicals in Humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 34, 85–142. <https://doi.org/10.1080/10408440490269586>
- Duerden, E.G., Albanese, M.-C., 2011. Localization of pain-related brain activation: A meta-analysis of neuroimaging data. *Hum. Brain Mapp.* 34, 109–149. <https://doi.org/10.1002/hbm.21416>
- Eccleston, C., Crombez, G., 1999. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol. Bull.* 125, 356–366.
- Ellerbrock, I., May, A., 2015. MRI scanner environment increases pain perception in a standardized nociceptive paradigm. *Brain Imaging Behav.* 9, 848–853. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9345-5>

- Faull, J.L., 1936. The Sense of Smell. VI: the Trigeminal Effects of Odorous Substances. (Bull. Neur. Inst. N. Y., vol. iv, p. 270, Oct. , 1935.) Elsberg, C. A., Levy, I., and Brewer, E. D. J. Ment. Sci. 82, 185–185. <https://doi.org/10.1192/bjp.82.337.185-a>
- Field, A.P., 2009. Discovering statistics using SPSS: and sex, drugs and rock “n” roll, 3rd ed. ed. SAGE Publications, Los Angeles.
- Fields, H., 2004. State-dependent opioid control of pain. Nat. Rev. Neurosci. 5, 565–575. <https://doi.org/10.1038/nrn1431>
- Fox, P.T., Raichle, M.E., 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83, 1140–1144.
- Frasnelli, J., Heilmann, S., Hummel, T., 2004. Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. Neurosci. Lett. 362, 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.059>
- Fréchette, G.R., 2012. Session-effects in the laboratory. Exp. Econ. 15, 485–498. <https://doi.org/10.1007/s10683-011-9309-1>
- Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., Dolan, R.J., 1997. Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging. NeuroImage 6, 218–229. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0291>
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., Valeriani, M., 2003. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. Neurophysiol. Clin. Neurophysiol. 33, 279–292. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.008>
- Gazerani, P., Andersen, O., Arendt-Nielsen, L., 2005. A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. Pain 118, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.009>
- Geyer, S., Schleicher, A., Zilles, K., 1997. The Somatosensory Cortex of Human: Cytoarchitecture and Regional Distributions of Receptor-Binding Sites. NeuroImage 6, 27–45. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0271>
- Glover, G.H., 2011. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. Neurosurg. Clin. N. Am. 22, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>
- Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., Akerman, S., 2017. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol. Rev. 97, 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>

- Godenschweger, F., Kägebein, U., Stucht, D., Yarach, U., Sciarra, A., Yakupov, R., Lüsebrink, F., Schulze, P., Speck, O., 2016. Motion correction in MRI of the brain. *Phys. Med. Biol.* 61, R32-56. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/5/R32>
- Gonzalez-Castillo, J., Saad, Z.S., Handwerker, D.A., Inati, S.J., Brenowitz, N., Bandettini, P.A., 2012. Whole-brain, time-locked activation with simple tasks revealed using massive averaging and model-free analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 5487–5492. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121049109>
- Gotman, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.-G., Dubeau, F., 2006. Combining EEG and fMRI: A multimodal tool for epilepsy research. *J. Magn. Reson. Imaging* 23, 906–920. <https://doi.org/10.1002/jmri.20577>
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K.P., Fabri, S.G., Zervakis, M., Xanthopoulos, P., Sakkalis, V., Vanrumste, B., 2008. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J. NeuroEngineering Rehabil.* 5, 25. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-5-25>
- Greenspan, J.D., Lee, R.R., Lenz, F.A., 1999. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex: *Pain* 81, 273–282. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00021-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00021-4)
- Greffrath, W., Baumgärtner, U., Treede, R.-D., 2007. Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans: *Pain* 132, 301–311. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.04.026>
- Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., Ploner, M., 2007. Gamma Oscillations in Human Primary Somatosensory Cortex Reflect Pain Perception. *PLoS Biol.* 5, e133. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050133>
- Grosser, K., Oelkers, R., Hummel, T., Geisslinger, G., Brune, K., Kobal, G., Lotsch, J., 2000. Olfactory and trigeminal event-related potentials in migraine. *Cephalalgia* 20, 621–631. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00094.x>
- Hassler, U., Trujillo Barreto, N., Gruber, T., 2011. Induced gamma band responses in human EEG after the control of miniature saccadic artifacts. *NeuroImage* 57, 1411–1421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.062>
- Hauck, M., Lorenz, J., Engel, A.K., 2007. Attention to Painful Stimulation Enhances γ -Band Activity and Synchronization in Human Sensorimotor Cortex. *J. Neurosci.* 27, 9270–9277. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2283-07.2007>
- Head, H., Holmes, G., 1911. SENSORY DISTURBANCES FROM CEREBRAL LESIONS. *Brain* 34, 102–254. <https://doi.org/10.1093/brain/34.2-3.102>

- Hebestreit, J.M., May, A., 2017a. Topiramate modulates trigeminal pain processing in thalamo-cortical networks in humans after single dose administration. *PloS One* 12, e0184406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184406>
- Hebestreit, J.M., May, A., 2017b. The enigma of site of action of migraine preventives: no effect of metoprolol on trigeminal pain processing in patients and healthy controls. *J. Headache Pain* 18, 116. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0827-x>
- Heinricher, M.M., Barbaro, N.M., Fields, H.L., 1989. Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat: firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness. *Somatosens. Mot. Res.* 6, 427–439. <https://doi.org/10.3109/08990228909144685>
- Helme, R.D., McKernan, S., 1985. Neurogenic flare responses following topical application of capsaicin in humans. *Ann. Neurol.* 18, 505–509. <https://doi.org/10.1002/ana.410180414>
- Henson, R., Friston, K., 2007. Convolution Models for fMRI, in: *Statistical Parametric Mapping*. Elsevier, pp. 178–192. <https://doi.org/10.1016/B978-012372560-8/50014-0>
- Henssen, D.J.H.A., Derks, B., van Doorn, M., Verhoogt, N., Van Cappellen van Walsum, A.-M., Staats, P., Vissers, K., 2019. Vagus nerve stimulation for primary headache disorders: An anatomical review to explain a clinical phenomenon. *Cephalalgia Int. J. Headache* 39, 1180–1194. <https://doi.org/10.1177/0333102419833076>
- Hirsch, A.R., 1992. Olfaction in migraineurs. *Headache* 32, 233–236. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1992.hed3205233.x>
- Hord, E.D., Evans, M.S., Mueed, S., Adamolekun, B., Naritoku, D.K., 2003. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 4, 530–534. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2003.08.001>
- Hosobuchi, Y., Adams, J.E., Linchitz, R., 1977. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 197, 183–186.
- Hu, L., Peng, W., Valentini, E., Zhang, Z., Hu, Y., 2013. Functional Features of Nociceptive-Induced Suppression of Alpha Band Electroencephalographic Oscillations. *J. Pain* 14, 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.008>
- Hudson, A.J., 2000. Pain Perception and Response: Central Nervous System Mechanisms. *Can. J. Neurol. Sci.* 27, 2–16. <https://doi.org/10.1017/S0317167100051908>

- Huigen, E., Peper, A., Grimbergen, C.A., 2002. Investigation into the origin of the noise of surface electrodes. *Med. Biol. Eng. Comput.* 40, 332–338. <https://doi.org/10.1007/bf02344216>
- Hummel, T., Doty, R.L., Yousem, D.M., 2005. Functional MRI of intranasal chemosensory trigeminal activation. *Chem. Senses* 30 Suppl 1, i205–206. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh186>
- Huster, R.J., Debener, S., Eichele, T., Herrmann, C.S., 2012. Methods for Simultaneous EEG-fMRI: An Introductory Review. *J. Neurosci.* 32, 6053–6060. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0447-12.2012>
- Hutchins, K.D., Martino, A.M., Strick, P.L., 1988. Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp. Brain Res.* 71, 667–672. <https://doi.org/10.1007/BF00248761>
- Hutton, C., Bork, A., Josephs, O., Deichmann, R., Ashburner, J., Turner, R., 2002. Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation. *NeuroImage* 16, 217–240. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1054>
- Iannilli, E., Del Gratta, C., Gerber, J.C., Romani, G.L., Hummel, T., 2008. Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain* 139, 376–388. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.05.007>
- Ingvar, M., 1999. Pain and functional imaging. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 354, 1347–1358. <https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0483>
- Jacobs, J., Stich, J., Zahneisen, B., Assländer, J., Ramantani, G., Schulze-Bonhage, A., Korinthenberg, R., Hennig, J., LeVan, P., 2014. Fast fMRI provides high statistical power in the analysis of epileptic networks. *NeuroImage* 88, 282–294. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.018>
- Ji, H., Petro, N.M., Chen, B., Yuan, Z., Wang, J., Zheng, N., Keil, A., 2018. Cross multivariate correlation coefficients as screening tool for analysis of concurrent EEG-fMRI recordings. *J. Neurosci. Res.* 96, 1159–1175. <https://doi.org/10.1002/jnr.24217>
- Katsarava, Z., Ayzenberg, I., Sack, F., Limmroth, V., Diener, H.-C., Kaube, H., 2006. A Novel Method of Eliciting Pain-Related Potentials by Transcutaneous Electrical Stimulation. *Headache J. Head Face Pain* 46, 1511–1517. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00446.x>

- Kiebel, S.J., Ashburner, J., Poline, J.B., Friston, K.J., 1997. MRI and PET coregistration--a cross validation of statistical parametric mapping and automated image registration. *NeuroImage* 5, 271–279. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0265>
- Kirschstein, T., Köhling, R., 2009. What is the Source of the EEG? *Clin. EEG Neurosci.* 40, 146–149. <https://doi.org/10.1177/155005940904000305>
- Koyama, Y., Koyama, T., Kroncke, A.P., Coghill, R.C., 2004. Effects of stimulus duration on heat induced pain: the relationship between real-time and post-stimulus pain ratings. *Pain* 107, 256–266.
- Kriegeskorte, N., Goebel, R., Bandettini, P., 2006. Information-based functional brain mapping. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 3863–3868. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600244103>
- Kröger, I.L., May, A., 2015. Triptan-induced disruption of trigemino-cortical connectivity. *Neurology* 84, 2124–31. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001610>
- Lauritzen, M., Mathiesen, C., Schaefer, K., Thomsen, K.J., 2012. Neuronal inhibition and excitation, and the dichotomic control of brain hemodynamic and oxygen responses. *NeuroImage, 20 YEARS OF fMRI* 62, 1040–1050. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.040>
- Lieberman, M.D., Cunningham, W.A., 2009. Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 4, 423–428. <https://doi.org/10.1093/scan/nsp052>
- Litvak, V., Mattout, J., Kiebel, S., Phillips, C., Henson, R., Kilner, J., Barnes, G., Oostenveld, R., Daunizeau, J., Flandin, G., Penny, W., Friston, K., 2011. EEG and MEG Data Analysis in SPM8. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011, 1–32. <https://doi.org/10.1155/2011/852961>
- Liu, T.T., Glover, G.H., Mueller, B.A., Greve, D.N., Brown, G.G., 2013. An introduction to normalization and calibration methods in functional MRI. *Psychometrika* 78, 308–321. <https://doi.org/10.1007/s11336-012-9309-x>
- Liu, Z., Rios, C., Zhang, N., Yang, L., Chen, W., He, B., 2010. Linear and Nonlinear Relationships between Visual Stimuli, EEG and BOLD fMRI Signals. *NeuroImage* 50, 1054–1066. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.017>
- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157. <https://doi.org/10.1038/35084005>

- Lorenz, J., Garcia-Larrea, L., 2003. Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 33, 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.004>
- Mancini, F., Pepe, A., Bernacchia, A., Di Stefano, G., Mouraux, A., Iannetti, G.D., 2017. Characterising the short-term habituation of event-related evoked potentials (preprint). *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/153387>
- Manjón, J.V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D.L., Robles, M., 2010. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 31, 192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>
- Mason, P., 2006. Chapter 15 Descending pain modulation as a component of homeostasis, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 211–218. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(06\)80019-9](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(06)80019-9)
- May, E.S., Butz, M., Kahlbrock, N., Hoogenboom, N., Brenner, M., Schnitzler, A., 2012. Pre- and post-stimulus alpha activity shows differential modulation with spatial attention during the processing of pain. *NeuroImage* 62, 1965–1974. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.071>
- Mayer, D.J., 1984. Analgesia produced by electrical stimulation of the brain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, Special Issue: Perspectives in Canadian Neuro-Psycho Pharmacology* 8, 557–564. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(84\)90015-0](https://doi.org/10.1016/0278-5846(84)90015-0)
- Mayer, D.J., Wolfle, T.L., Akil, H., Carder, B., Liebeskind, J.C., 1971. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science* 174, 1351–1354.
- Mehnert, J., Bader, D., Nolte, G., May, A., 2019. Visual input drives increased occipital responsiveness and harmonized oscillations in multiple cortical areas in migraineurs. *NeuroImage Clin.* 23, 101815.
- Mehnert, J., May, A., 2019. Functional and structural alterations in the migraine cerebellum. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 39, 730–739.
- Mehnert, J., Schulte, L., Timmann, D., May, A., 2017a. Activity and connectivity of the cerebellum in trigeminal nociception. *NeuroImage* 150, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.023>
- Mehnert, J., Schulte, L., Timmann, D., May, A., 2017b. Activity and connectivity of the cerebellum in trigeminal nociception. *NeuroImage* 150, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.023>
- Melzack, R., 2001. Pain and the Neuromatrix in the Brain. *J. Dent. Educ.* 65, 5.

- Melzack, R., 1999. From the gate to the neuromatrix: *Pain* 82, S121–S126. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Melzack, R., Wall, P.D., 1965. Pain Mechanisms: A New Theory 150, 971–979. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- Mikl, M., Marecek, R., Hlustík, P., Pavlicová, M., Drastich, A., Chlebus, P., Brázdil, M., Krupa, P., 2008. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magn. Reson. Imaging* 26, 490–503. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.08.006>
- Min, B.-K., 2010. A thalamic reticular networking model of consciousness. *Theor. Biol. Med. Model.* 7, 10. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-7-10>
- Miron, D., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., 1989. Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain* 39, 345–352. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90048-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90048-1)
- Mitra, A., Snyder, A.Z., Hacker, C.D., Raichle, M.E., 2014. Lag structure in resting-state fMRI. *J. Neurophysiol.* 111, 2374–2391. <https://doi.org/10.1152/jn.00804.2013>
- Mitra, P.P., Pesaran, B., 1999. Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophys. J.* 76, 691–708. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77236-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77236-X)
- Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Warbrick, T., Musso, F., Wittsack, H.J., Saleh, A., Schnitzler, A., Winterer, G., 2009. Laser-evoked potential P2 single-trial amplitudes covary with the fMRI BOLD response in the medial pain system and interconnected subcortical structures. *NeuroImage* 45, 917–926. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.051>
- Möller, M., Schroeder, C.F., May, A., 2018. Vagus nerve stimulation modulates the cranial trigeminal autonomic reflex. *Ann. Neurol.* 84, 886–892. <https://doi.org/10.1002/ana.25366>
- Mouraux, A., Guérit, J.M., Plaghki, L., 2003. Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO₂ laser skin stimulations may reflect central interactions between A δ - and C-fibre afferent volleys. *Clin. Neurophysiol.* 114, 710–722. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00027-0)
- Mullinger, K., Bowtell, R., 2011. Combining EEG and fMRI, in: Modo, M., Bulte, J.W.M. (Eds.), *Magnetic Resonance Neuroimaging: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology. Humana Press, Totowa, NJ, pp. 303–326. https://doi.org/10.1007/978-1-61737-992-5_15
- Mullinger, K.J., Cherukara, M.T., Buxton, R.B., Francis, S.T., Mayhew, S.D., 2017. Post-stimulus fMRI and EEG responses: evidence for a neuronal origin hypothesised to

- be inhibitory. *NeuroImage* 157, 388–399.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.020>
- Mullinger, K.J., Yan, W.X., Bowtell, R., 2011. Reducing the Gradient Artefact in Simultaneous EEG-fMRI by Adjusting the Subject's Axial Position. *NeuroImage* 54, 1942–1950. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.079>
- Nichols, T., Hayasaka, S., 2003. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Stat. Methods Med. Res.* 12, 419–446. <https://doi.org/10.1191/0962280203sm341ra>
- Niedermeyer, E., Silva, F.H.L. da, 2005. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 9868–9872.
- Ogawa, S., Menon, R.S., Tank, D.W., Kim, S.G., Merkle, H., Ellermann, J.M., Ugurbil, K., 1993. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys. J.* 64, 803–812.
- Ogino, Y., Nemoto, H., Inui, K., Saito, S., Kakigi, R., Goto, F., 2007. Inner Experience of Pain: Imagination of Pain While Viewing Images Showing Painful Events Forms Subjective Pain Representation in Human Brain. *Cereb. Cortex* 17, 1139–1146. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl023>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., Schoffelen, J.-M., 2011. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011, 156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Ossipov, M.H., Dussor, G.O., Porreca, F., 2010. Central modulation of pain. *J. Clin. Invest.* 120, 3779–3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>
- Ostrowsky, K., Isnard, J., Ryvlin, P., Guénot, M., Fischer, C., Mauguière, F., 2000. Functional Mapping of the Insular Cortex: Clinical Implication in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 41, 681–686. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00228.x>
- Pabst, C., 2013. *Lernskript für Mediziner Grundlagen der Magnetresonanztomographie*.
- Parra, L.C., Spence, C.D., Gerson, A.D., Sajda, P., 2005. Recipes for the linear analysis of EEG. *NeuroImage* 28, 326–341. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.032>

- Pauling, L., Coryell, C.D., 1936. The Magnetic Properties and Structure of the Hemochromogens and Related Substances. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 22, 159–163.
- Petrovic, P., 2002. Placebo and Opioid Analgesia-- Imaging a Shared Neuronal Network. *Science* 295, 1737–1740. <https://doi.org/10.1126/science.1067176>
- Petrovic, P., Petersson, K.M., Hansson, P., Ingvar, M., 2004. Brainstem involvement in the initial response to pain. *NeuroImage* 22, 995–1005. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.046>
- Peyron, R., Laurent, B., García-Larrea, L., 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 30, 263–288. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(00\)00227-6](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(00)00227-6)
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C.F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., Matthews, P.M., Rawlins, J.N.P., Tracey, I., 2001. Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network. *J. Neurosci.* 21, 9896–9903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-24-09896.2001>
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., Schnitzler, A., 2006. Pain Suppresses Spontaneous Brain Rhythms. *Cereb. Cortex* 16, 537–540. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj001>
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Schnitzler, A., 2002. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 12444–12448. <https://doi.org/10.1073/pnas.182272899>
- Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.J., Schnitzler, A., 1999. Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J. Neurophysiol.* 81, 3100–3104. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.6.3100>
- Price, D.D., 2000. Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science* 288, 1769–1772. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1769>
- Puca, F.M., de Tommaso, M., Tota, P., Scirucchio, V., 1996. Photoc driving in migraine: correlations with clinical features. *Cephalalgia Int. J. Headache* 16, 246–250. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1604246.x>
- Raichle, M.E., Grubb, R.L., Gado, M.H., Eichling, J.O., Ter-Pogossian, M.M., 1976. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch. Neurol.* 33, 523–526.

- Rainville, P., 1997. Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science* 277, 968–971. <https://doi.org/10.1126/science.277.5328.968>
- Reynolds, D.V., 1969. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 164, 444–445.
- Roberts, K., Papadaki, A., Gonçalves, C., Tighe, M., Atherton, D., Shenoy, R., McRobbie, D., Anand, P., 2008. Contact heat evoked potentials using simultaneous EEG and fMRI and their correlation with evoked pain. *BMC Anesthesiol.* 8, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-8-8>
- Rosa, M.J., Kilner, J.M., Penny, W.D., 2011. Bayesian Comparison of Neurovascular Coupling Models Using EEG-fMRI. *PLoS Comput. Biol.* 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002070>
- Sakai, K., 2003. Reactivation of Memory: Role of Medial Temporal Lobe and Prefrontal Cortex. *Rev. Neurosci.* 14, 241–252. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2003.14.3.241>
- Schmelz, M., 2000. Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain* 123, 560–571. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.560>
- Schulte, L., Jürgens, T.P., May, A., 2015. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *J. Headache Pain* 16, 14. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0495-7>
- Schulte, L.H., Allers, A., May, A., 2018. Visual stimulation leads to activation of the nociceptive trigeminal nucleus in chronic migraine. *Neurology* 90, e1973–e1978. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005622>
- Schulte, L.H., Allers, A., May, A., 2017. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology* 88, 2011–2016. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003963>
- Schulte, L.H., May, A., 2016. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain J. Neurol.* 139, 1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>
- Schulte, L.H., Mehnert, J., May, A., 2020. Longitudinal neuroimaging over 30 days: Temporal Characteristics of Migraine. *Ann. Neurol.* in press.

- Schulte, L.H., Sprenger, C., May, A., 2016. Physiological brainstem mechanisms of trigeminal nociception: An fMRI study at 3T. *NeuroImage* 124, 518–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.023>
- Schulte, May, A., 2017. Of generators, networks and migraine attacks. *Curr. Opin. Neurol.* 30, 241–245. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000441>
- Schulte, May, A., 2016. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 139, 1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>
- Schulte, Sprenger, C., May, A., 2016. Physiological brainstem mechanisms of trigeminal nociception: An fMRI study at 3T. *NeuroImage* 124, 518–525. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.023>
- Schulz, E., Zherdin, A., Tiemann, L., Plant, C., Ploner, M., 2012. Decoding an Individual's Sensitivity to Pain from the Multivariate Analysis of EEG Data. *Cereb. Cortex* 22, 1118–1123. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr186>
- Schulz, Tiemann, L., Witkovsky, V., Schmidt, P., Ploner, M., 2012. Gamma oscillations are involved in the sensorimotor transformation of pain. *J. Neurophysiol.* 108, 1025–1031. <https://doi.org/10.1152/jn.00186.2012>
- Sedlacik, J., Kutschbach, C., Rauscher, A., Deistung, A., Reichenbach, J.R., 2008. Investigation of the influence of carbon dioxide concentrations on cerebral physiology by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging (SWI). *NeuroImage* 43, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.008>
- Segerdahl, A.R., Mezue, M., Okell, T.W., Farrar, J.T., Tracey, I., 2015. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat. Neurosci.* 18, 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn.3969>
- Senkowski, D., Höfle, M., Engel, A.K., 2014. Crossmodal shaping of pain: a multisensory approach to nociception. *Trends Cogn. Sci.* 18, 319–327. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.03.005>
- Simões, C., Alary, F., Forss, N., Hari, R., 2002. Left-Hemisphere-Dominant SII Activation after Bilateral Median Nerve Stimulation. *NeuroImage* 15, 686–690. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1007>
- Simons, J.S., Spiers, H.J., 2003. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 637–648. <https://doi.org/10.1038/nrn1178>

- Singer, T., Seymour, B., O’Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2004. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303, 1157–1162. <https://doi.org/10.1126/science.1093535>
- Singh, M., Kim, S., Kim, T.-S., 2003. Correlation between BOLD-fMRI and EEG signal changes in response to visual stimulus frequency in humans. *Magn. Reson. Med.* 49, 108–114. <https://doi.org/10.1002/mrm.10335>
- Sladky, R., Friston, K.J., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E., Windischberger, C., 2011. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *Neuroimage* 58, 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078>
- Sluka, K.A., Walsh, D., 2003. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 4, 109–121. <https://doi.org/10.1054/jpai.2003.434>
- Smeets, M.A.M., Bulsing, P.J., van Rooden, S., Steinmann, R., de Ru, J.A., Ogink, N.W.M., van Thriel, C., Dalton, P.H., 2007. Odor and Irritation Thresholds for Ammonia: A Comparison between Static and Dynamic Olfactometry. *Chem. Senses* 32, 11–20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl031>
- Snyder, R.D., Drummond, P.D., 1997. Olfaction in migraine. *Cephalalgia Int. J. Headache* 17, 729–732. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1707729.x>
- Srinivasan, R., Bibi, F.A., Nunez, P.L., 2006. Steady-State Visual Evoked Potentials: Distributed Local Sources and Wave-Like Dynamics Are Sensitive to Flicker Frequency. *Brain Topogr.* 18, 167–187. <https://doi.org/10.1007/s10548-006-0267-4>
- Stankewitz, A., Voit, H., Bingel, U., Peschke, C., May, A., 2010. A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI. *Cephalalgia*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01968.x>
- Talbot, J., Marrett, S., Evans, A., Meyer, E., Bushnell, M., Duncan, G., 1991. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 251, 1355–1358. <https://doi.org/10.1126/science.2003220>
- Thomson, D.J., 1982. Spectrum estimation and harmonic analysis. *Proc. IEEE* 70, 1055–1096. <https://doi.org/10.1109/PROC.1982.12433>
- Tiemann, L., Hohn, V.D., Ta Dinh, S., May, E.S., Nickel, M.M., Gross, J., Ploner, M., 2018. Distinct patterns of brain activity mediate perceptual and motor and autonomic responses to noxious stimuli. *Nat. Commun.* 9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06875-x>

- Tommaso, M. de, Scirucchio, V., Guido, M., Sasanelli, G., Puca, F., 2016. Steady-State Visual-Evoked Potentials in Headache: Diagnostic Value in Migraine and Tension-Type Headache Patients: Cephalalgia.
- Tracey, I., Mantyh, P.W., 2007. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 55, 377–391. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>
- Treede, R.-D., Apkarian, V.A., Bromm, B., Greenspan, J.D., Lenz, F.A., 2000. Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus: *Pain* 87, 113–119. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00350-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00350-X)
- Trepel, M., 2012. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier, Urban & Fischer.
- Tu, Y., Zhang, Z., Tan, A., Peng, W., Hung, Y.S., Moayed, M., Iannetti, G.D., Hu, L., 2016. Alpha and gamma oscillation amplitudes synergistically predict the perception of forthcoming nociceptive stimuli. *Hum. Brain Mapp.* 37, 501–514. <https://doi.org/10.1002/hbm.23048>
- Ullsperger, M., Debener, S., 2010. *Simultaneous EEG and fMRI: Recording, Analysis, and Application*. Oxford University Press.
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., Tolle, T.R., 2004. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis: *Pain* 109, 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.02.033>
- Van der Cruyssen, F., Politis, C., 2018. Neurophysiological aspects of the trigeminal sensory system: an update. *Rev. Neurosci.* 29, 115–123. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0044>
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Villain, N., Landeau, B., Groussard, M., Mevel, K., Fouquet, M., Dayan, J., Eustache, F., Desgranges, B., Chételat, G., 2010. A simple way to improve anatomical mapping of functional brain imaging. *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging* 20, 324–333. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00470.x>
- Vogt, B.A., 2005. Pain and Emotion Interactions in Subregions of the Cingulate Gyrus. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 533–544. <https://doi.org/10.1038/nrn1704>
- Wager, T.D., 2004. Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science* 303, 1162–1167. <https://doi.org/10.1126/science.1093065>

- Wall, P.D., 1967. The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J. Physiol.* 188, 403–423.
- Walz, J.M., Goldman, R.I., Carapezza, M., Muraskin, J., Brown, T.R., Sajda, P., 2014. Simultaneous EEG-fMRI Reveals a Temporal Cascade of Task-Related and Default-Mode Activations During a Simple Target Detection Task. *NeuroImage* 102, 229–239. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.014>
- Warren, S., Capra, N.F., Yeziarski, R.P., 2018a. The Somatosensory System I, in: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. Elsevier, pp. 243–257.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39632-5.00017-7>
- Warren, S., Yeziarski, R.P., Capra, N.F., 2018b. The Somatosensory System II, in: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. Elsevier, pp. 258–277.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39632-5.00018-9>
- Weishaupt, D., Koechli, V.D., Marincek, B., 2008. *How does MRI work?: An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging*. Springer Science & Business Media.
- Widrow, B., Glover, J.R., McCool, J.M., Kaunitz, J., Williams, C.S., Hearn, R.H., Zeidler, J.R., Eugene Dong, Jr., Goodlin, R.C., 1975. Adaptive noise cancelling: Principles and applications. *Proc. IEEE* 63, 1692–1716. <https://doi.org/10.1109/PROC.1975.10036>
- Worsley, K.J., Friston, K.J., 1995. Analysis of fMRI time-series revisited--again. *NeuroImage* 2, 173–181. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1023>
- Zafar, R., Malik, A.S., Kamel, N., Dass, S.C., 2015. Importance of realignment parameters in fMRI data analysis, in: *2015 IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA)*. Presented at the 2015 IEEE International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA), IEEE, Kuala Lumpur, Malaysia, pp. 546–550. <https://doi.org/10.1109/ICSIPA.2015.7412251>
- Zhang, Z.G., Hu, L., Hung, Y.S., Mouraux, A., Iannetti, G.D., 2012. Gamma-Band Oscillations in the Primary Somatosensory Cortex—A Direct and Obligatory Correlate of Subjective Pain Intensity. *J. Neurosci.* 32, 7429–7438. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5877-11.2012>

A. Anhang

Tabelle A.1 Demographische Information der Studienteilnehmer

ID	Alter (Jahre)	Geschlecht	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)	Händigkeit	letzter Kopfschmerzzeitpunkt	KS-Tage der letzten 3 Monate
1	25	W	163	52	rechts	3 Wochen	3
2	21	W	168	63	rechts	2 Wochen	3
3	29	M	190	59	rechts	1 Monat	2
4	25	M	183	79	rechts	2 Monate	1
5	27	M	183	73	rechts	6 Monate	0
6	21	W	162	52	rechts	6 Monate	0
7	25	M	174	70	rechts	nicht erinnerlich	0
8	27	W	170	60	rechts	3 Monate	2
9	24	W	167	55	rechts	2 Wochen	3
10	37	W	180	75	rechts	nicht erinnerlich	0
11	22	W	168	88	rechts	6 Monate	0
12	29	M	176	82	rechts	nicht erinnerlich	0
13	26	W	164	55	rechts	1 Monat	3
14	24	W	170	71	rechts	45 Tage	1
15	32	M	179	60	rechts	4-5 Wochen	2
16	29	M	186	90	rechts	2 Monate	1
17	30	M	178	72	rechts	6 Monate	0
18	27	M	180	82	rechts	2 Wochen	2
19	23	W	170	62	rechts	3 Monate	1
20	25	W	182	79	rechts	12 Monate	0
21	35	M	176	65	rechts	2 Monate	1
22	30	M	178	87	rechts	nicht erinnerlich	0
23	29	M	188	82	rechts	2 Monate	1
24	20	W	170	64	rechts	1 Monat	2
25	30	W	179	58	rechts	nicht erinnerlich	3
26	31	W	175	80	rechts	2 Wochen	3
27	23	M	185	108	rechts	6 Wochen	2
28	31	W	173	70	rechts	2 Wochen	2
29	29	M	189	107	rechts	3 Monate	3
30	27	M	190	90	rechts	4 Monate	0
31	26	M	171	73	rechts	3 Monate	0
32	34	M	177	75	rechts	4 Monate	0
33	24	W	173	78	rechts	1 Woche	3
34	26	W	168	69	rechts	4 Monate	0
35	27	W	176	65	rechts	1 Monat	3
Mittelwert	27,1	(W 18: M 17)	176,0	72,9			1,34
Standardabweichung	4,0		7,8	13,9			1,24

Tabelle A.2 BOLD-Aktivität nach visueller Stimulation der 2. Messreihe

Anatomische Region * p < 0.05 (FWE-korrigiert)	Voxel	MNI in mm			t-Wert
		x	y	z	
Lobus occipitalis / Visueller Kortex	84062	15	-89	-10	17.40
Thalamus rechts	780	24	-27	-3	10.64
Thalamus links	511	-19	-31	-2	10.16
Cerebellum links	50	-9	-77	-39	6.66
Gyrus parietalis inferior links	72	-27	-51	47	6.56
Gyrus parietalis superior links	31	-23	-70	42	6.42
Gyrus parietalis superior rechts	35	26	-52	47	6.18
Gyrus occipitalis superior links	29	-11	-86	40	6.18
Gyrus temporalis superior rechts	11	52	-39	14	6.12

- a. Smoothing Kernel 6 mm
- b. FWHM = 10.8 mm x 10.4 mm x 9.2 mm

Tabelle A.3 BOLD-Aktivität nach visueller Stimulation der 3. Messreihe

Anatomische Region * p < 0.05 (FWE-korrigiert)	Voxel	MNI in mm			t-Wert
		x	y	z	
Lobus occipitalis / Visueller Kortex	4049	-6	-97	-5	17.83
Lingula rechts	4324	11	-89	-9	13.30
Lobus occipitalis rechts	56	39	-73	9	10.49
Lobus occipitalis rechts	392	28	-89	14	9.47
Gyrus occipitalis inferior rechts	236	35	-74	-6	9.67
Gyrus temporalis medialis rechts	25	49	-69	3	8.19
Gyrus fusiformis rechts	20	29	-54	-15	8.26
Gyrus occipitalis inferior links	7	-33	-77	-7	8.10

- a. Smoothing Kernel 6 mm
- b. FWHM = 10.8 mm x 10.4 mm x 9.2 mm

Tabelle A.4 BOLD-Aktivität nach trigemino-nozizeptiver Stimulation der 2. Messreihe

Anatomische Region * p < 0.05 (FWE-korrigiert)	Voxel	MNI in mm			t-Wert
		x	y	z	
Insula rechts	10162	35	23	3	10.78
Gyrus postcentralis rechts	3172	40	-15	39	10.70
Gyrus supramarginalis rechts	4682	61	-25	24	10.27
Cerebellum links	1268	-12	-75	-35	9.95
Cerebellum links	1285	-17	-66	-23	9.48
MCC rechts	3059	5	19	31	9.37
Gyrus postcentralis links	748	-38	-18	41	9.01
Suppl. Motorischer Cortex rechts	393	13	4	70	8.82
Gyrus frontalis medius rechts	490	48	48	10	8.72
Insula links	222	-39	-5	-6	8.45
Thalamus rechts	384	8	-18	-3	8.16
Cerebellum links	619	-37	-57	-52	7.96
PAG	50	10	-15	-10	7.91
Gyrus frontalis medius rechts	387	32	48	28	7.71
Lingula	43	-21	-54	-3	7.61
Gyrus precentralis rechts	91	45	6	32	7.54
Cerebellum links	38	-30	-56	-35	7.41
Cuneus links	74	-7	-89	27	7.41
Cerebellum links	87	-25	-76	-44	7.33
Gyrus frontalis medius rechts	460	41	44	25	7.23
Cuneus_rechts	299	14	-65	35	7.18
Cerebellum rechts	313	20	-62	-25	7.16
Gyrus postcentralis links	69	-44	-11	51	7.06
Gyrus postcentralis links	65	-65	-20	24	7.06
Gyrus frontalis medius rechts	81	46	42	2	6.99
Gyrus occipitalis superior links	122	-12	-79	38	6.98
Gyrus parietalis inferior links	45	-54	-34	43	6.89
Suppl. Motorischer Cortex links	39	-4	-5	61	6.79
Calcarinus links	34	-3	-72	16	6.71
Gyrus frontalis medius links	23	-38	42	18	6.68
Cuneus links	24	1	-82	26	6.68
Cerebellum links	14	-31	-77	-46	6.64
Gyrus frontalis medius rechts	25	31	33	32	6.59
Gyrus postcentralis links	23	-52	-10	44	6.54
Suppl. Motorischer Cortex rechts	15	10	11	48	6.51

Cerebellum rechts	11	33	-58	-47	6.49
Cerebellum rechts	26	15	-70	-19	6.38
Calcarinus links	12	-2	-81	12	6.27

- Smoothing Kernel 4 mm
- FWHM = 8.8mm x 8.4mm x 7.5 mm

Tabelle A.5 BOLD-Aktivität nach trigemino-nozizeptiver Stimulation der 3. Messreihe

Anatomische Region * p < 0.05 (FWE-korrigiert)	Voxel	MNI in mm			t-Wert
		x	y	z	
Insula rechts	126	39	22	-3	11.11
Insula rechts	527	47	5	2	11.09
Gyrus postcentralis rechts	76	43	-14	39	10.31
Operculum rechts	13	53	-8	14	9.37
Gyrus postcentralis links	15	-39	-16	36	9.16
Cerebellum links	21	-16	-70	-50	9.09
Gyrus supramarginalis rechts	10	63	-41	23	8.81

- Smoothing Kernel 4 mm
- FWHM = 8.8mm x 8.4mm x 7.5 mm

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen meinen Dank aussprechen, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt, motiviert und gefördert haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Arne May für das Bereitstellen dieses Themas und der Opportunität einer Dissertation unter seiner Leitung. Nicht zuletzt durch den enormen Erfahrungsschatz, der wissenschaftlichen Expertise als auch der warmherzigen Umgangsweise, die ihn und seine Arbeitsgruppe am Institut für Systemische Neurowissenschaften eint, war die Zeit der Anfertigung dieser Dissertation ein besonders lehrreicher und zugleich schöner Lebensabschnitt.

Ebenfalls außerordentlich danken möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Jan Mehnert für die allumfassende Einarbeitung in das Themengebiet der Neurowissenschaften und die freundschaftliche Betreuung in allen Belangen während der Promotion am Institut für Systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Ein großer Dank gebührt selbstverständlich auch allen Versuchsteilnehmern, ohne die eine derartige Studie nicht durchzuführen gewesen wäre.

Gleichermaßen dankbar bin ich Elizaveta Stefanova, als meine Partnerin hat sie einen ebenso großen Beitrag zur Realisierung dieser Arbeit geleistet und dabei stets unermüdliche Rücksicht gezeigt.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken.

In besonderer Weise bin ich meinen Eltern Jutta und Otto Basedau für ihre bedingungslose Unterstützung dankbar.

Ihr Vertrauen, Rückhalt und Zuspruch waren letztlich die Grundpfeiler meiner Ausbildung und meines weiteren Weges.

Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

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: 