Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. A. Schnitzler

Schmerzinduzierte Fazilitierung des somatosensorischen Kortex

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jens Platzen

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mir Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler

Korreferent: Prof. Dr. med. J. Vesper

Wesentliche Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Ploner, M., J. Platzen, et al. (2007). "Evoked response amplitudes from somatosensory cortices do not determine reaction times to tactile stimuli." Eur J Neurosci **25**(12): 3734-41.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen Dank aussprechen, die durch ihre vielfältige Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst danke ich meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Alfons Schnitzler, für seine freundliche, engagierte und hilfsbereite Betreuung sowie für die Möglichkeit, auf einem hochinteressanten Feld der modernen Hirnforschung wissenschaftlich tätig sein zu können.

Ganz herzlich danken möchte ich PD Dr. med. Markus Ploner für die zeitaufwendigen Anleitungen bei Versuchsplanung und Datenauswertung, sowie die stets konstruktiven Anregungen beim Verfassen der Dissertation und der Gestaltung eines 2006 von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie prämierten Posters.

Dr. Bettina Pollok danke ich vor allem für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der MEG-Messungen sowie für wertvolle Statistik-Tipps. Durch die Berechnung der MEG-Messdaten leistete Professor Joachim Gross einen ganz wesentlichen Beitrag zu dieser Arbeit. Von ihm stammen zudem die sehr schönen Darstellungen der lokalen Hirnaktivität in Abbildung 10, welche auch auf dem angesprochenen Poster zu sehen sind.

Ein weiteres Dankeschön gilt Dr. Markus Butz für seine stete, freundliche Hilfsbereitschaft, nicht zuletzt bei der Überarbeitung und Korrektur der Arbeit. Ich danke allen weiteren Kolleginnen und Kollegen aus dem MEG-Labor für die angenehme Zusammenarbeit, aus der sich teils auch jenseits des Laboralltags Freundschaften entwickelt haben.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich allen Probanden, die durch Ihre bereitwillige Versuchsteilnahme diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich allen Freunden und Verwandten danken, insbesondere meinen Eltern, Ursula und Wolfram Platzen, die mich seit jeher gefördert und unterstützt haben. Ich danke meinem Bruder Maik Platzen und meiner Freundin Julia Falkenstein samt Familie.

1 Einleitung 7

1.1 Nozizeptives System 9

1.1.1 Periphere Anteile des nozizeptiven Systems 10
1.1.2 Zentrale Anteile des nozizeptiven Systems 11
1.2 Somatosensorisches System 16

1.2.1 Periphere Anteile des somatosensorischen Systems 16
1.2.2 Zentrale Anteile des somatosensorischen Systems 17
Abbildung 1 18

1.3 Taktile Konditionierungseffekte auf die Berührungsverarbeitung 20

1.4 Nozizeptive Konditionierungseffekte auf die Berührungsverarbeitung 21

1.5 Neuronale Korrelate unterschiedlicher Aufmerksamkeitsprozesse 23

1.6 Aufmerksamkeitseffekte auf die Berührungsverarbeitung 26

1.7 Aufmerksamkeitseffekte auf die Schmerzverarbeitung 28

2 Methoden 31

2.1 Probanden 31

2.2 Versuchsablauf 31

2.2.1 Experiment 1 31
Abbildung 2 32

2.2.2 Experiment 2 33
Abbildung 3 33

2.3 Kutane Laserstimulation 34

2.4 Elektrische Stimulation 35

2.5 Magnetenzephalographie 35

Abbildung 4 37

2.5.1 Auswertung evozierter Hirnaktivität 38
2.5.2 Anatomische Quellenlokalisation 40
2.5.3 Auswertung der Testreiz-evozierten kortikalen Antworten 40
2.5.4 Statistische Analyse 41
2.6 Reaktionszeiten 42

2.6.1 Auswertung der Reaktionszeiten 43
2.6.2 Statistische Analyse 43

3 Ergebnisse 44

3.1 Experiment 1 44

3.1.1 Globale Testreiz-evozierte kortikale Antworten 44
Abbildung 5 45

Abbildung 6 47

3.1.2 Lokale Testreiz-evozierte kortikale Antworten 48
Abbildung 7 49

Abbildung 8 50
Abbildung 9 51
Abbildung 10 54
Abbildung 11 55
3.2 Experiment 2 56
3.2.1 Reaktionszeiten 56
Abbildung 12 58
4 Diskussion 59
4.1 Methodische Anmerkungen 59
4.2 Effekte konditionierender Reize auf die kortikale Berührungsverarbeitung 61
4.3 Effekte konditionierender Reize auf taktile Reaktionszeiten 65
4.4 Beziehungen zwischen kortikaler Berührungsverarbeitung und taktilen Reaktionszeiten 67
4.5 Bedeutung des untersuchten Fazilitierungseffektes im Kontext Schmerz 69
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick 70
5 Literaturverzeichnis 72
6 Lebenslauf 96
7 Zusammenfassung 98

1 Einleitung

Schmerz ist ein wichtiges Leitsymptom von Krankheiten und Befindlichkeitsstörungen. Die Wahrnehmung von Schmerz stellt für den Betroffenen ein Warnsignal dar, welches auf schädliche äußere Einflüsse oder Störungen des inneren Milieus des Organismus aufmerksam macht. Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „eine unangenehme sensorische und emotionelle Erfahrung, die assoziiert ist mit tatsächlichem oder möglichem Gewebeschaden, oder mit Begriffen eines solchen Schadens beschrieben wird“ (Merskey et al.,1979).

Während temporären Akutschmerzen als Warnsignal für den Erhalt der körperlichen Unversehrtheit eine essentielle physiologische Bedeutung zukommt, können länger andauernde Schmerzzustände das Wohlbefinden und die Lebensqualität schwerwiegend beeinträchtigen und sich zu eigenständigen Krankheitsbildern entwickeln. Chronische Schmerzerkrankungen bedeuten Leid und Behinderung für das Individuum und verursachen massive Kosten im Gesundheitswesen. Im Rahmen des Bundesgesundheitssurveys von 1998 gaben nur neun Prozent der befragten Bundesbürger an, im Verlauf des vorangegangenen Jahres keinerlei Schmerzen gehabt zu haben. Immerhin etwa jeder Zehnte berichtete, im Verlauf einer Woche vor der Befragung unter starkem bis unerträglichem Schmerz gelitten zu haben (Bellach et al., 2000). Jährlich fallen in Deutschland für die Behandlung, Rehabilitation und vorzeitige Berentung von Patienten mit chronischen Kopf- oder Rückenschmerzen Kosten in Milliardenhöhe an (Diemer und Burchert, 2002). Vor diesem Hintergrund wird die Relevanz neurophysiologischer Grundlagenforschung zur Schmerzwahrnehmung offenbar, anhand derer sich mögliche neue Therapieansätze gegen chronische Schmerzen entwickeln lassen. So findet beispielsweise die „gate control theory“ (Melzack und Wall, 1965), welche eine Schmerzlinderung durch mechanische Stimuli durch neuronale Interaktionen auf spinaler Ebene erklärt, in der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) zur Behandlung unterschiedlicher Schmerzsyndrome klinische Anwendung. Entsprechende intermodale Interaktionen auf kortikaler Ebene sind bislang jedoch weitgehend unklar.

Die Schmerzwahrnehmung liefert uns einerseits Informationen über die Eigenschaften schädlicher Reize wie etwa deren Qualität, Intensität, Dauer und Lokalisation (Bushnell und Apkarian, 2006). Gleichzeitig stellt Schmerz aber auch eine Emotion beziehungsweise einen inneren, dem Selbsterhalt dienenden Verhaltensantrieb vergleichbar mit Hunger oder Durst dar (Craig, 2003). Ferner wird Schmerzwahrnehmung maßgeblich durch kognitive Faktoren wie Ursachenzuschreibungen, Kontrollüberzeugungen und Bewältigungsstrategien, sowie das

Ausmaß der dem Schmerz gewidmeten Aufmerksamkeit beeinflusst (Flor und Turk, 2006). Somit ist Schmerz charakterisiert durch ein Zusammenspiel sensorischer, emotionaler und kognitiver Aspekte.

Wechselwirkungen zwischen Schmerz und Aufmerksamkeit sind für die Entstehung chronischer Schmerzen von großer Bedeutung. Die Alarmfunktion der Schmerzwahrnehmung ist eng mit einem Fluchttrieb verknüpft, der durch schmerzbezogene Ängste intensiviert wird (Crombez et al., 1999). Hierdurch wird der störende Einfluss des Schmerzes auf die Ausübung Aufmerksamkeit erfordernder Tätigkeiten verstärkt (Crombez et al., 1999). Vor diesem Grund kann sich eine Hypervigilanz gegenüber Schmerzreizen und auch sonstigen körperlichen Signalen entwickeln, die sich der bewussten Kontrolle durch die Betroffenen weitgehend entzieht und maßgeblich zur Entstehung chronischer Schmerzen beiträgt (Crombez et al., 1999; Flor und Turk, 2006).

Schmerz beeinflusst die Wahrnehmung sensorischer Reize und hiermit verbundene Verhaltensantworten. Wahrnehmung und Verhalten wiederum beruhen auf neuronalen Verarbeitungsprozessen im Gehirn, die durch sensorische Ereignisse ausgelöst werden. Solche reizinduzierten Veränderungen der Hirnaktivität lassen sich anhand evozierter kortikaler Antworten in Form elektrischer Potentiale mittels der Elektroenzephalographie (EEG) oder in Form von Magnetfeldern mit Hilfe der Magnetenzephalographie (MEG) darstellen. Evozierte Antworten repräsentieren dabei die Summe zeitlich mit dem auslösenden Reiz gekoppelter Aktivität innerhalb einer größeren, räumlich zusammenhängenden Neuronenpopulation (Coles und Rugg, 1995). Hinsichtlich der Beziehung zwischen evozierten kortikalen Antworten und Verhaltensantworten im Rahmen der Berührungsverarbeitung gibt es divergierende Studienergebnisse. Manche Arbeiten zeigten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen neurophysiologischen und behavioralen Antworten auf somatosensorische Stimuli (Palva et al., 2005), andere jedoch nicht (Libet et al., 1967; de Tommaso et al., 2003; Schubert et al., 2006). Die Variabilität dieser Ergebnisse beruht wahrscheinlich auf einer Vielzahl äußerer und innerer Einflussfaktoren, denen sowohl physiologische als auch Verhaltensantworten unterliegen. Wichtige Einflussfaktoren sind beispielsweise vorangehende Stimuli sowie die Erwartungshaltung und Aufmerksamkeit des wahrnehmenden Individuums.

Während vorangehende taktile Reize in der Regel mit einer Suppression evozierter kortikaler Antworten auf folgende Berührungsreize einhergehen (Allison, 1962; Mauguiere et al., 1997; Wikström et al., 1996), konnte eine Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung durch kurze schmerzhafte Laserpulse gezeigt werden (Ploner et al., 2004). In einem MEG-

Experiment untersuchten wir nun anhand eines Konditionierungs-Teststimulus-Paradigmas mit variierendem Interstimulus-Intervall den zeitlichen Verlauf taktil induzierter Suppression und schmerzinduzierter Fazilitierung somatosensorisch evozierter kortikaler Antworten bei gesunden Probanden.

Auch Reaktionszeiten auf Berührungsreize können durch vorangehende Konditionierungsreize unterschiedlich beeinflusst werden. In der Regel geht die Präsentation konditionierender Stimuli mit einer Verkürzung taktiler Reaktionszeiten einher (Butter et al., 1989; Luce, 1986), unter bestimmten Umständen jedoch auch mit einer Verlängerung derselbigen (Tassinari und Berlucchi, 1995; Lloyd et al., 1999). In einem Verhaltensexperiment untersuchten und verglichen wir die Effekte schmerzhafter und nicht schmerzhafter konditionierender Reize auf die Durchführung einer einfachen Reaktionszeitaufgabe. Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren somit die Effekte akuter Schmerzreize auf berührungsassoziierte Hirnaktivität und Verhaltensantworten. Unsere Absicht bestand darin, die Mechanismen und funktionelle Bedeutung intermodaler Interaktionen zwischen Schmerz und Berührungsverarbeitung auf kortikaler Ebene näher zu beleuchten. Unter Anwendung entsprechender Paradigmen an Schmerzpatienten könnten möglicherweise Unterschiede zwischen physiologischen schmerzinduzierten Effekten und veränderten sensorischen Modulationsmustern im Rahmen pathologischer Schmerzzustände erforscht werden. Dies könnte unser Verständnis schmerzassoziierter neuronaler Verarbeitungsprozesse erweitern und künftig von diagnostischem und therapeutischem Nutzen sein.

1.1 Nozizeptives System

Die Fortleitung und Verarbeitung schmerzhafter Stimuli vom peripheren Rezeptor bis zur Hirnrinde erfolgt über spezialisierte neuronale Signalwege, welche als nozizeptives System oder Schmerzsystem zusammengefasst werden (Craig 2003, Willis und Westlund, 2004, Bushnell und Apkarian 2006, Tracey and Mantyh 2007). Die an der Schmerzverarbeitung beteiligten kortikalen und subkortikalen Anteile des nozizeptiven Systems werden dabei auch als „pain matrix“ bezeichnet. Das Konzept der „pain signature“ trägt interindividuellen Unterschieden im Schmerzerleben, welche sich auf neuronaler Ebene widerspiegeln, verstärkt Rechnung (Tracey and Mantyh 2007).

Die folgenden Abschnitte sollen einen kurzen Überblick liefern über die neuroanatomischen Grundlagen der Schmerzwahrnehmung, wie sie in verschiedenen Übersichtsartikeln ausführlich dargestellt sind (Meyer et al., 2006, Dostrovsky und Craig, 2006, Bushnell and

Apkarian 2006, Kakigi et al. 2005, Willis and Westlund 2004, Craig 2003). Die Darstellung beschränkt sich auf die wesentlichen aufsteigenden Wege der Schmerzfortleitung. Diese aszendierenden Bahnen des nozizeptiven Systems stehen auf allen Ebenen des Nervensystems unter dem modulierenden Einfluß absteigender Bahnen der Schmerzkontrolle (Bingel et al., 2007; Fields et al., 2006, Lorenz et al., 2003; McMullan und Lumb, 2006; Tracey and Mantyh 2007; Yoshimura und Furue, 2006).

1.1.1 Periphere Anteile des nozizeptiven Systems

Schmerz kann durch starke mechanische, thermische und chemische Reize ausgelöst werden. Die Rezeptorzellen des Schmerzsystems (sog. Nozizeptoren (Sherrington, 1906)) müssen also für ein weites Modalitätsspektrum empfänglich sein. Man unterscheidet polymodale Nozizeptoren, welche auf verschiedene Reizqualitäten wie Hitze, mechanische oder chemische Reize gleichermaßen reagieren von spezialisierten Nozizeptoren (Meyer et al., 2006). Nozizeptoren zeichnen sich verglichen mit anderen sensorischen Rezeptoren durch eine relativ hohe Reizschwelle aus. Morphologisch handelt sich um Endverzweigungen peripherer Nerven in der Haut und in inneren Organen. Zwei verschiedene Nervenfasertypen sind an der Registrierung von Schmerzreizen beteiligt. Dies sind zum einen unmyelinisierte C-Fasern mit einer Leitungsgeschwindigkeit von weniger als 2 m/s und zum anderen schwach myelinisierte Aδ-Fasern mit einer mittleren Leitungsgeschwindigkeit zwischen 15 und 25 m/s (Adriaensen, 1983, Meyer et al., 2006, Craig, 2003). Die duale Fortleitung der Schmerzinformation durch unterschiedlich schnell leitende Fasern ist Grundlage für die Wahrnehmung des so genannten ersten und zweiten Schmerzes (Lewis und Pochin, 1937, Bishop und Landau, 1958, Price et al., 1977). Hiermit bezeichnet man das Phänomen, dass durch einzelne Schmerzreize zwei aufeinander folgende und qualitativ verschiedene Sensationen ausgelöst werden.

Der erste Schmerz, welcher schnell einsetzt und sich präzise lokalisieren lässt, wird über Aδ-Fasern vermittelt. Die Aktivierung unmyelinisierter C-Fasern hingegen führt zu einem dumpfen, lang anhaltenden zweiten Schmerz. Nach Applikation schmerzhafter Reize an der Hand beträgt die Reaktionszeit auf den ersten Schmerz 400 – 700 ms, die auf den zweiten Schmerz etwa 1000 - 1400 ms (Price et al., 1977, Campbell und LaMotte, 1983, Magerl et al., 1999). Sowohl Aδ- als auch C-Fasern projizieren zum Hinterhorn des Rückenmarks (Dostrovsky und Craig, 2006). Aus dem Gesicht stammende Schmerzfasern ziehen zum Nucleus spinalis des Nervus trigeminus.

1.1.2 Zentrale Anteile des nozizeptiven Systems

Im Hinterhorn des Rückenmarks finden sich verschiedene Nervenzelltypen, die an der Schmerzleitung beteiligt sind. (Dostrovsky und Craig, 2006, Craig, 2003). Die meisten Neurone des Tractus spinothalamicus (STT=spinothalamic tract), des wichtigsten aszendierenden nozizeptiven Signalwegs, befinden sich in Rexeds Lamina I (Dostrovsky und Craig, 2006). Hier gibt es unter anderem so genannte NS(nociceptive specific)-Zellen, die vorrangig Impulse von Aδ-Fasern erhalten, sowie HPC (polymodal) nozizeptive Zellen, die in erster Linie mit C-Fasern monosynaptisch verbunden sind (Dostrovsky und Craig, 2006). Diese beiden verschiedenen Nervenzelltypen sind an der Vermittlung von erstem und zweitem Schmerz beteiligt (Dostrovsky und Craig, 2006). Eine weitere Neuronenpopulation des Hinterhorns ist an der Vermittlung schmerzhafter wie nicht schmerzhafter Stimuli beteiligt. Solche Zellen werden als WDR (wide dynamic range)-Neurone bezeichnet. Sie finden sich vor allem in den tiefer gelegenen Laminae 4 und 5 des Hinterhorns (Dostrovsky und Craig, 2006). NS-, HPC- und WDR-Zellen stellen das zweite Neuron des Schmerzsystems dar. Ihre Axone kreuzen in der Commissura alba des gleichen oder benachbarten Segmentes zur Gegenseite und ziehen im Vorderseitenstrang als Tractus spinothalamicus zum Thalamus. Die für die Nozizeption im Gesichtsbereich zuständigen Aδ- und C-Fasern des Trigeminusnervs steigen im Hirnstamm bis ins obere Zervikalmark ab und enden dort im Hinterhorn am Nucleus spinalis nervi trigemini. Das Axon des dort befindlichen 2. Neurons kreuzt in der Medulla oblongata zur Gegenseite und legt sich dem STT an. Der STT wiederum wird in einen vorderen und einen seitlich gelegenen Anteil unterteilt (Dostrovsky und Craig, 2006). Die meisten Axone des seitlichen STT stammen von NS-Neuronen der Lamina 1, während die Nervenzellfortsätze des vorderen STT zu tiefer im Hinterhorn gelegenen Neuronen gehören (Dostrovsky und Craig, 2005).

Auf thalamischer und kortikaler Ebene setzt sich die Unterteilung des Schmerzsystems in verschiedene parallele Pfade fort, die für verschiedene Aspekte der Schmerzwahrnehmung bedeutsam sind (Bushnell und Apkarian, 2005, Dostrovsky und Craig, 2006). So enden die Fasern des STT in verschiedenen lateralen und medialen Thalamuskernen (Dostrovsky und Craig, 2006). Die wichtigste thalamische Umschaltstation nozizeptiver Signale auf dem Weg zum somatosensorischen Kortex ist der ventrale posteriore Nukleus, welcher sich in einen medialen, lateralen und inferioren Teil (VPM, VPL und VPI) gliedern lässt (Dostrovsky und Craig, 2006).

Zu den wesentlichen kortikalen Arealen, deren Beteiligung an der Schmerzverarbeitung in tierexperimentellen Studien und mittels funktioneller Bildgebung beim Menschen gezeigt werden konnte, gehören der primäre (S1) und sekundäre (S2) somatosensorische Kortex, der anteriore cinguläre Kortex (ACC) und die Inselrinde (Bushnell und Apkarian, 2006).

Der primär somatosensorische Cortex erstreckt sich über den Gyrus postcentralis. Er umfasst in rostrokaudaler Reihenfolge die Brodmann-Areae 3a, 3b, 1 und 2. Eine Beteiligung des primär somatosensorischen Kortex an der Schmerzverarbeitung wurde zunächst in tierexperimentellen Studien gezeigt. So offenbarten anatomische Studien nozizeptive Projektionen vom ventralen posterioren lateralen Nukleus (VPL) des Thalamus zu S1 (Gingold et al., 1991; Kenshalo et al., 1980). Mittels Einzelzellableitungen an Affen wurden S1-Neurone nachgewiesen, die auf Schmerzreize reagieren. Diese waren weit weniger zahlreich als an der Verarbeitung taktiler Stimuli beteiligte Zellen. Sie fanden sich insbesondere im Grenzbereich zwischen den Areae 3b und 1 sowie in den Schichten III und IV der Areae 1 und 2 (Chudler et al., 1990; Kenshalo und Isensee, 1983). Ferner waren sie gekennzeichnet durch eine somatotope Anordnung sowie in der Mehrzahl kleine rezeptive Felder (Chudler et al., 1990; Kenshalo und Isensee, 1983; Kenshalo et al., 1988; Lamour et al., 1983). Ihre Aktivität korrelierte mit der Intensität und der Dauer der applizierten Schmerzreize (Chudler et al., 1990; Kenshalo und Isensee, 1983; Kenshalo 1988; Lamour 1983). Sie zeigte ferner Parallelen zur Intensität der Schmerzwahrnehmung beim Menschen (Chudler et al., 1990). Eine Reihe von Studien konnte mittels EEG bzw. MEG und funktionell bildgebender Verfahren sowie anhand intrakranieller Ableitungen eine S1-Beteiligung an der Schmerzverarbeitung auch beim Menschen nachweisen (Andersson et al., 1997; Bingel et al., 2004; Casey et al., 1994, Christmann et al., 2007, Coghill et al., 1999, Dowman et al., 2007; Inui et al., 2003, Ohara et al., 2004, Ploner et al., 1999a, Porro et al., 1998; Timmermann et al., 2001). Hierbei konnte unter anderem eine somatotope Anordnung schmerzassoziierter S1-Aktivität gezeigt werden (Andersson et al., 1997, Bingel et al., 2004), was für eine Beteiligung von S1 an der Lokalisation schmerzhafter Stimuli auf der Körperoberfläche spricht.

Entsprechend offenbarte sich bei einem Patienten, dessen rechtsseitiges S1-Areal durch einen Schlaganfall geschädigt wurde, eine schwerwiegende Beeinträchtigung hinsichtlich der Lokalisierung schmerzhafter Stimuli (Ploner et al., 1999b). Andere Studienergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen dem Ausmaß schmerzinduzierter S1-Aktivierung und der Intensität der applizierten Schmerzreize zum einen sowie zum anderen der wahrgenommenen Schmerzintensität (Christmann et al., 2007; Coghill et al., 1999; Porro et al., 1998;

Timmermann et al., 2001). Zusammenfassend deuten die genannten Untersuchungsergebnisse auf eine Rolle von S1 bei der Vermittlung sensorischer Aspekte der Schmerzwahrnehmung wie Reizintensität und -lokalisation.

Der sekundäre somatosensorische Kortex (S2) grenzt an die lateralen Enden der primär somatosensorischen Areale 3b, 1 und 2 (Kaas, 2004). Er befindet sich im parietalen Operkulum in der oberen Lippe der Sylvischen Fissur. Hier bildet S2 eine Repräsentation der kontralateralen Körperoberfläche mit einem Gesichtsareal an der äußeren Lippe und Arealen für Hand und Fuß tiefer im Sulcus gelegen (Kaas, 2004). Anhand anatomischer Studien an Affen konnten weitere somatosensorische Areale im Bereich des Sulcus lateralis identifiziert werden. Unmittelbar rostral zu S2 beinhaltet die so genannte parietale ventrale Area (PV) eine zweite, spiegelbildliche Repräsentation der kontralateralen Körperoberfläche (Disbrow et al., 2000). Am Grund der Sylvischen Fissur, ein wenig auf deren unteren Rand reichend, liegt die ventrale somatosensorische Area (VS), welche wahrscheinlich ebenfalls separate rostrale und caudale Körperoberflächenrepräsentationen umfasst (Qi et al., 2002).

Die tierexperimentell sowie mittels funktioneller Bildgebung beim Menschen gezeigte Heterogenität somatosensorischer kortikaler Areale im parietalen Operkulum bestätigte sich auch in histologischen Untersuchungen an menschlichen postmortem Gehirnen (Eickhoff et al., 2006a, b). Ebenso wie S1 empfängt S2 Afferenzen von lateralen Thalamuskernen, im Gegensatz zu S1 jedoch hauptsächlich vom ventralen posterioren inferioren Nukleus (VPI) (Friedman und Murray, 1986; Stevens et al., 1993). Zudem unterscheiden sich die Schmerz verarbeitenden Nervenzellen in S2 und der benachbarten Area 7b durch ihre großen, mehrheitlich bilateralen rezeptiven Felder von den meisten nozizeptiven Neuronen in S1 (Dong et al., 1989; Robinson und Burton, 1980). Insgesamt fanden sich tierexperimentell jedoch nur sehr wenige nozizeptive Neurone in S2 (Dong et al., 1989; Robinson und Burton, 1980). Auch löst eine direkte intrakranielle Stimulation beim Menschen nur zu einem geringen Prozentsatz schmerzhafte Sensationen aus (Mazzola et al., 2006). Dennoch zeigen funktionell bildgebende Verfahren (Bingel et al., 2004; Casey et al., 1994, Christmann et al., 2007, Coghill et al., 1999, Dowman et al., 2007; Inui et al., 2003, Timmermann et al., 2001) und auch intrakranielle Ableitungen (Frot et al., 2003; Frot et al., 2007; Vogel et al., 2003) beim Menschen in aller Regel eine schmerzinduzierte bilaterale S2-Aktivierung. Einige dieser Studien zeigen eine räumliche Trennung taktiler und nozizeptiver Unterareale im parietalen Operkulum (Ferretti et al., 2003; Torquati et al., 2005; Vogel et al., 2003), wobei letzteres weiter posterior gelegen zu sein scheint (Ferretti et al., 2003, Torquati et al., 2005, Eickhoff et al., 2006b). Eine MEG-Studie offenbarte, dass Schmerzreize zu einer nahezu simultanen

Aktivierung von S1 und S2 führen (Ploner et al., 1999a). Dieser parallele Verarbeitungsmodus unterscheidet sich von der sequentiellen Aktivierung der somatosensorischen Kortizes nach nicht schmerzhaften Berührungsreizen (Iwamura, 1998) und gleicht vielmehr der Berührungsverarbeitung bei niederen Primaten und anderen Säugetieren (Garraghty et al., 1991, Turman et al., 1992). Der direkte thalamische Zugang zu S2 (Friedman und Murray, 1986; Stevens et al., 1993) unterstreicht die Bedeutung von S2 bei der Schmerzverarbeitung. Hierbei liegt eine Aufgabe von S2 möglicherweise in der Erkennung schmerzhafter Reize. Bei einem Patienten mit ischämischer Läsion im Bereich des linken somatosensorischen Kortex beispielsweise wurde die Unfähigkeit registriert, Schmerzreize als solche zu erkennen, auch wenn ihm die Darbietung nozizeptiver Stimuli äußerstes Unbehagen bereitete (Ploner et al., 1999b). Zudem zeigte sich in einer MEG-Studie, dass die S2-Aktivität mit zunehmender Intensität des Schmerzreizes im Gegensatz zur S1-Aktivität nicht linear, sondern S-förmig ansteigt, mit einer ausgeprägten Aktivitätszunahme erst bei deutlich schmerzhaften Reizen (Timmermann et al., 2001). Nichtsdestotrotz verweisen eine Intensitätskodierung (Frot et al., 2007) und die somatotope Gliederung (Bingel et al. 2004) auf einen Beitrag von S2 zu sensorisch-diskriminativen Leistungen.

Neben der Schmerzerkennung und sensorisch-diskriminativen Aspekten der Schmerzwahrnehmung wird S2 mit schmerzbezogenem Lernen und Gedächtnis in Verbindung gebracht. Hierfür sprechen corticolimbische Projektionen, welche von S2 via Inselrinde zum Temporallappen ziehen (Friedman et al., 1986; Shi und Cassell, 1998b).

Schmerzinduzierte Hirnaktivität lässt sich mittels funktionell bildgebender Verfahren regelmäßig auch in der Inselrinde beobachten (Brooks et al., 2005; Brooks und Tracey, 2007; Baumgärtner et al., 2006; Iannetti et al., 2005, Leone et al., 2006). Der posteriore Abschnitt der Insel erhält thalamische Afferenzen aus dem posterioren Anteil des ventralen medialen Nukleus (VMpo), einem vornehmlich thermorezeptive und nozizeptive Neurone enthaltenden Relaiskern für STT-Neurone der Lamina I (Craig, 2003). Eine elektrische Stimulation der posterioren Insel führt zu Schmerzsensationen in umschriebenen Bereichen der kontralateralen Körperoberfläche (Ostrowsky et al., 2002). Kortikale Läsionen, welche die Inselrinde mit einschließen, gehen mit einer veränderten Schmerztoleranz einher (Greenspan et al., 1999). Die Schmerzverarbeitung in der Insel folgt einer somatotopen Ordnung. So findet sich hier eine rostrokaudal ausgerichtete Repräsentation der Körperoberfläche, mit der Repräsentation des Armes anterior und auch lateral der des Beines (Brooks et al., 2005). Der anteriore Abschnitt des insulären Kortex ist ebenfalls somatotop organisiert und wird durch Schmerzreize aktiviert (Henderson et al., 2007), die somatotope Anordnung ist hier jedoch

der Repräsentation der hinteren Insel entgegengesetzt (Henderson et al., 2007). Es wurde postuliert, dass der Signalweg, welcher von der Lamina I des Hinterhorns ausgehend via STT und VMpo des Thalamus zur Inselrinde führt, nicht allein der Schmerzverarbeitung dient. Vielmehr stellt er möglicherweise ein umfassendes interozeptives System dar, welches Informationen über den inneren Körperzustand liefert und somit der Homöostase, der Aufrechterhaltung einer optimalen Balance der physiologischen Körperfunktionen dient (Craig, 2003). Die Interozeption umfasst bei diesem Konzept neben dem Schmerz- und Temperaturempfinden eine Reihe anderer Sensationen wie etwa Juckreiz, angenehme Berührung, muskuläre und viszerale Empfindungen, Hunger, Durst sowie Informationen über Herz-Kreislauf-Aktivität und Atmung (Craig, 2003). Die Wahrnehmung interozeptiver Signale hat maßgeblichen Einfluss auf unsere Gefühle und Verhaltensweisen (Pollatos et al., 2007; Damasio, 1995).

Ein weiterer in die Schmerzverarbeitung involvierter Hirnrindenabschnitt ist der anteriore cinguläre Kortex (ACC) (Bushnell und Apkarian, 2006). Dieser ist Bestandteil des limbischen Systems (Papez, 1937) und könnte daher für affektive Aspekte der Schmerzwahrnehmung von Bedeutung sein. Entsprechend zeigten Patienten nach einer operativen Durchtrennung des cingulären Kortex, einer so genannten Cingulotomie, deutlich abgeschwächte emotionale Reaktionen auf Schmerzreize bei erhaltener Fähigkeit zur Schmerzdetektion (Foltz und White, 1962), aber auch kognitive Beeinträchtigungen wurden nach derartigen Operationen beobachtet (Cohen et al., 1999). Bildgebungsstudien zeigen, dass Aufmerksamkeit fordernde Kognitionsaufgaben und akute Schmerzreize zu unterschiedlichen Aktivierungsmustern im ACC führen (Derbyshire et al., 1998; Buffington et al., 2005). Die Bedeutung des ACC für die Vermittlung affektiver Aspekte der Schmerzwahrnehmung verdeutlichte eine PET-Studie, die eine Korrelation zwischen der Aktivität des dorsalen ACC und dem Ausmaß der subjektiv empfundenen Aversion gegenüber Schmerzreizen offenbarte (Rainville et al., 1997). Weitere Studien, die mittels funktioneller Bildgebung zentralnervöse Modulationsmechanismen der Schmerzwahrnehmung untersuchten, wiesen auf eine Beteiligung des cingulären Kortex an Schmerzantizipation und endogener Schmerzkontrolle hin (Bantick et al., 2002; Ploghaus et al., 1999; Porro et al., 2002; Bingel et al., 2006, Bingel et al., 2007, Hauck et al., 2007).

Deszendierende Signalwege und interneuronale Netzwerke modulieren die Schmerzleitung auf allen Ebenen des zentralen Nervensystems. (Bingel et al., 2007; Fields et al., 2006, Lorenz et al., 2003; McMullan und Lumb, 2006; Melzack und Wall, 1965; Yoshimura und Furue, 2006). Das Zusammenspiel exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse durch Interneurone in den Hinterhörnern des Rückenmarks beispielsweise bildet die Grundlage der so genannten

„gate control theory“ (Melzack und Wall, 1965), welche einen Mechanismus der endogenen Schmerzkontrolle darstellt. Dieser beruht auf einer Interaktion zwischen Schmerz und Berührungsverarbeitung auf spinaler Ebene. Trotz großer Überlappungen hinsichtlich der kortikalen Repräsentationen von Schmerz und Berührung sind die Wechselwirkungen zwischen beiden Modalitäten auf Ebene der Hirnrinde bisher unklar.

1.2 Somatosensorisches System

Das somatosensorische System informiert über mechanische Einwirkungen auf die Haut wie feine Berührung, Druck, Dehnung oder Vibration. Es dient somit unter anderem der Objekterkennung und der Bewegungskontrolle. Im Folgenden werden die beteiligten Strukturen des somatosensorischen Systems beschrieben. Die Darstellung orientiert sich an verschiedenen Übersichtsarbeiten (Gardner und Kandel, 2000; Hendry und Hsiao, 2003; Johnson et al., 2000; Kaas, 2004; Vallbo et al., 1979).

1.2.1 Periphere Anteile des somatosensorischen Systems

Der Tastsinn wird durch unterschiedliche so genannte Mechanorezeptoren vermittelt, welche mechanische Deformierungen der Haut registrieren. Insgesamt unterteilt man vier verschiedene Typen mechanorezeptiver Afferenzen, welche sich hinsichtlich ihrer Adaptationsgeschwindigkeit sowie der Größe ihrer rezeptiven Felder unterscheiden. So gibt es RA-I-(schnell adaptierend, kleines rezeptives Feld), RA-II-(schnell adaptierend, großes rezeptives Feld), SA-I-(langsam adaptierend, kleines rezeptives Feld) und SA-II-(langsam adaptierend, großes rezeptives Feld) Rezeptoren. Diese vier physiologischen Funktionen werden von Meissner- und Pacini-Körperchen, Merkel-Zellen und Ruffini-Körperchen wahrgenommen.

Trotz ihrer unterschiedlichen funktionellen Aufgaben tragen in der Regel alle vier Rezeptortypen zu einer taktilen Empfindung bei. Durch Mechanorezeptoren aufgenommene Signale werden in Form von Aktionspotentialen allesamt über stark myelinisierte Aβ-Fasern mit Leitungsgeschwindigkeiten zwischen 35 und 70 m/sec zum zentralen Nervensystem fortgeleitet. Bei diesen Fasern handelt es sich um die peripheren und zentralen Fortsätze pseudounipolarer Nervenzellen, deren Perikarya in den nahe dem Rückenmark gelegenen Spinalganglien lokalisiert sind. In den Spinalganglien lassen sich Neurone mit großem

Perikaryon von solchen mit kleinem Zellkörper unterscheiden. Dabei sind die größeren Zellen für die Fortleitung mechanischer Reize sowie auch für die Propriozeption zuständig. Die kleineren Zellen hingegen sind verantwortlich für Schmerzfortleitung und Thermorezeption.

1.2.2 Zentrale Anteile des somatosensorischen Systems

Afferente Signale aus Mechanorezeptoren der Haut treten über die Hinterwurzel in das Rückenmark ein. Zum Teil werden sie ohne Umschaltung über die Hinterstrangbahnen der gleichen Seite zu den Nuclei cuneatus und gracilis im verlängerten Halsmark geleitet. Der medial gelegene Nucleus gracilis erhält dabei taktile Afferenzen aus der unteren Körperhälfte während die sich von der Seite her anlagernden Afferenzen der oberen Körperhälfte zum Nucleus cuneatus ziehen. Von beiden Hirnstammkernen ausgehend kreuzen Fasern im Lemniscus medialis zur Gegenseite und ziehen dann zum Thalamus. Über den Thalamus gelangt die Erregung schließlich zum primär somatosensorischen Kortex im Gyrus postcentralis. Ein anderer Teil der ins Rückenmark eintretenden taktilen Afferenzen steigt im so genannten Lissauer Trakt ein bis zwei Segmente auf oder ab und wird dann im Hinterhorn umgeschaltet. Die Axone der zweiten Neurone kreuzen in der vorderen Kommissur des Rückenmarks zur Gegenseite und ziehen über den Vorderseitenstrang nach kranial. Es handelt sich hierbei unter anderem um so genannte WDR-(wide dynamic range-) Neurone, die sowohl auf leichte Berührung als auch auf schmerzhafte Reize reagieren. Die Fasern des Vorderseitenstrangs schließen sich in der Medulla oblongata teilweise dem Lemniscus medialis an und projizieren ebenso wie dieser zum Thalamus. Dort sind die Afferenzen des lemniscus medialis und der Vorderseitenstrangbahn mit dem ventroposterioren Kern (VP) verbunden, welcher in einen medialen (VPM), einen lateralen (VPL) und einen inferioren Unterkern (VPI) gegliedert ist. Während Afferenzen aus dem Gesichtsbereich im VPM repräsentiert sind, gelangen taktile Impulse von der übrigen Körperoberfläche zum VPL. Thalamofugale Projektionen gelangen schließlich über den hinteren Schenkel der Capsula interna zum primären somatosensorischen Kortex im Gyrus postcentralis. Der primär somatosensorische Kortex (S1) umfasst in rostrokaudaler Reihenfolge die Brodmann-Areae 3a, 3b, 1 und 2. Abbildung 1 zeigt Brodmanns zytoarchitektonische Karte des menschlichen Kortex. Die Areale von S1 grenzen kaudal an den Sulcus centralis.

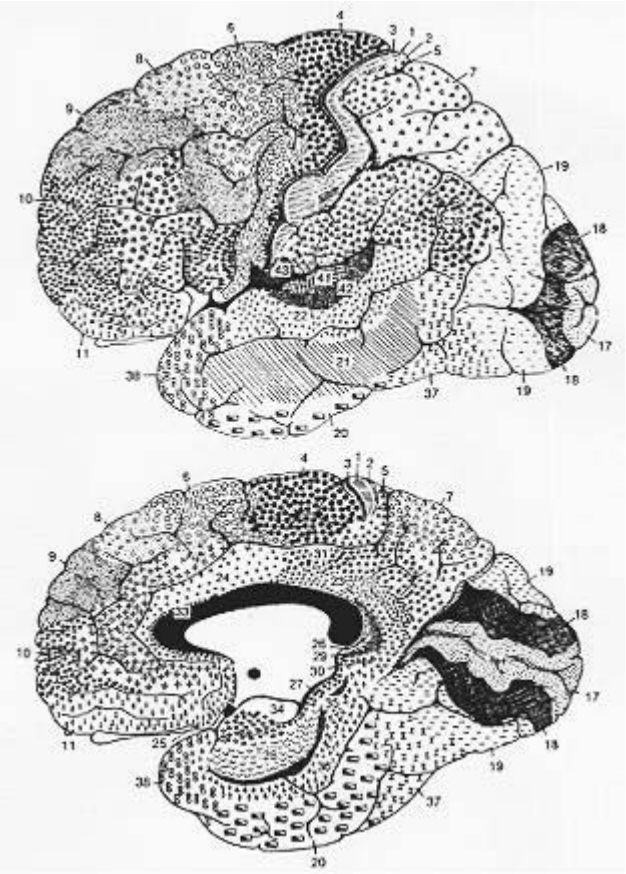

Abbildung 1

Abbildung 1: Brodmann`s zytoarchtektonische Karte *in der Ansicht von lateral (oben) und medial (unten). In der lateralen Ansicht grenzen die primär somatosensorischen Areale 3, 1 und 2 unmittelbar kaudal an den Sulcus centralis. Der sekundäre somatosensorische Kortex erstreckt sich über den Oberrand der lateralen Fissur (Brodmann, K. (1909): Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig, Johann Ambrosius Barth-Verlag).*

Jede der vier Areae repräsentiert die gesamte Körperoberfläche in Form eines so genannten Homunculus, wobei von medial nach lateral Genitale, Fuß, Bein, Rumpf, Arm, Hand und Gesicht abgebildet werden.

Die kortikalen Abbilder der Körperperipherie sind jedoch verzerrt, da sie nicht die Ausdehnung der Körperoberfläche, sondern vielmehr deren Innervationsdichte repräsentieren. Daher spiegelt sich die funktionelle Bedeutung von Händen, Gesicht und Füßen für die Somatosensorik in entsprechend großen kortikalen Repräsentationen wider. Nervenzellen des somatosensorischen Kortex sind funktionell in Säulen organisiert, deren Neurone über alle Kortexschichten hinweg Signale der gleichen Lokalisation und Modalität verarbeiten.

Die kortikalen Areale innerhalb S1 erhalten alle direkte Afferenzen aus dem Thalamus und erfüllen verschiedene Aufgaben. Anders als im nozizeptiven System führt eine taktile

Stimulation, beispielsweise durch eine elektrische Reizung des N. medianus, nicht zu einer parallelen, sondern zu einer zeitversetzten Aktivierung somatosensorischer Areale im anterioren parietalen Kortex, wobei die frühesten kortikalen Antworten in der Area 3b und wenig später in der Area 1 generiert werden (Allison et al., 1989; Ploner et al., 2000). Demgegenüber zeigen Neurone der Area 2 längere Antwortlatenzen nach Vibrationsreizen (Iwamura, 1998). Dies deutet auf eine zumindest partiell serielle Organisation der zytoarchitektonischen Unterareale von S1 (Iwamura, 1998). Neurone der Areale 3b und 1 verarbeiten sensorische Informationen aus der Haut, und zwar sowohl von SA- als auch von RA-Rezeptoren. Unterdessen empfangen Nervenzellen der Areale 3a und 2 vor allem Signale tiefer gelegener Rezeptoren. Und zwar sind in Area 3a Muskelspindeln repräsentiert, in Area 2 unter anderem Gelenkrezeptoren. Die Area 2 ist in spätere Verarbeitungsstufen taktiler Information involviert und zeigt hohe Aktivität während der manuellen Exploration von Objekten. Durch ein komplexes anatomisches Netzwerk sind die verschiedenen Areale innerhalb S1 sowohl untereinander als auch mit weiteren kortikalen Arealen wie etwa dem sekundär somatosensorischen Kortex (S2), den Areae 5 und 7b des posterioren parietalen Kortex (PPC) oder dem primär motorischen Kortex (M1) verbunden. Darüber hinaus steuern S1-Neurone auch subkortikale Strukturen an. So gibt es Feedback-Projektionen von S1 zum sensorischen Thalamus und den Hinterstrangkernen, sowie Verbindungen zu den Basalganglien und ins Rückenmark.

Der sekundär somatosensorische Kortex befindet sich bihemisphärisch im parietalen Operkulum. Seine somatotope Gliederung und die der angrenzenden somatosensorischen Areale wurde bereits in den Ausführungen zu den zentralen Anteilen des nozizeptiven Systems dargestellt. Anders als S1 verarbeitet S2 in relevantem Umfang taktile Informationen beider Körperhälften, bedingt durch transcallosale Verbindungen mit der kontralateralen Hemisphäre sowie bilaterale Afferenzen aus dem sensorischen Thalamus. Wie im Falle der Schmerzverarbeitung führt eine taktile Stimulation somit auch zu einer bilateralen S2-Aktivierung. Des Weiteren erhält S2 Eingänge von allen S1-Arealen, vor allem aus der Area 3b. Funktionelle Bedeutung kommt S2 bei der taktilen Objekterkennung zu.

In größerem Ausmaß als in S1 wird neuronale Aktivität in S2 durch Aufmerksamkeitseffekte bzw. den behavioralen Kontext taktiler Information moduliert (Burton et al., 1999; Chapman et al., 2005; Hoechstetter et al., 2000; Johansen-Berg und Lloyd, 2000). Letzterer Aspekt wird im Abschnitt 1.6 ausführlicher behandelt. Wie durch corticolimbische Projektionen nahe gelegt wird, ist S2 zudem für taktiles wie für schmerzbezogenes Lernen und Gedächtnis von Bedeutung.

Bereiche des posterior parietalen Kortex (PPC), zu denen sensorische Information aus S1 und S2 gelangt, sind in die Planung motorischen Verhaltens involviert. Hierzu gehören die Brodmann-Areale 5 und 7. Area 5 integriert taktile Informationen von Mechanorezeptoren der Haut mit proprioceptiven Signalen aus Muskeln und Gelenken. Area 7 empfängt neben somatosensorischen auch visuelle Signale und spielt daher eine wichtige Rolle bei der Koordination von Augen- und Handbewegungen.
Neurophysiologische Aufzeichnungen mittels EEG oder MEG zeigen bei Primaten wie auch beim Menschen, dass die frühesten Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale bzw. Magnetfelder in der Area 3b des kontralateralen primär somatosensorischen Kortex generiert werden (Allison et al., 1989a; Mauguière et al., 1997; Kakigi et al., 2000; McCarthy et al., 1991; Wood et al., 1985, 1988; Hari und Forss, 1999). Spätere Antwortkomponenten haben ihren Ursprung in der Area 1, dem posterior parietalen Kortex und bilateral in S2 (Allison et al., 1989b; Hari und Forss, 1999; Kakigi et al., 2000; Mauguière et al., 1997).

1.3 Taktile Konditionierungseffekte auf die Berührungsverarbeitung

Auch wenn zugrunde liegende Mechanismen nicht genau bekannt sind, führen Berührungsreize regelhaft zu einer Modulation der kortikalen Verarbeitung nachfolgender Berührungsreize. Und zwar führt Reizrepetition mit ansteigender Frequenz zunehmend zu einer Amplitudenreduktion somatosensorisch-evozierter Antworten (Allison, 1962; Angel et al., 1985; Delberghe et al., 1990; Fujii et al., 1994; Garcia Larrea et al., 1992; Hamada et al., 2002; Mauguiere et al., 1997; Nagamine et al., 1998; Shagass und Schwartz, 1964; Tomberg et al., 1989; Wikström et al., 1996). Weitgehend stabil gegenüber diesem Effekt sind frühe S1-Antworten, welche sich unter anderem in Form der so genannten N20-Komponente somatosensorisch evozierter Potentiale oder Magnetfelder manifestieren. So wird die N20 erst bei kurzen Interstimulus-Intervallen unter 150 ms supprimiert (Garcia Larrea et al., 1992; Hoshiyama und Kakigi, 2002; Huttunen et al., 1992; Wilkström et al., 1996). Eine Modifikation früher Antworten erfolgt dabei vor allem bei wiederholter Stimulation ein und desselben bzw. unmittelbar benachbarter peripherer Nerven (Greenwood und Goff, 1987; Huttunen et al., 1992). Gegenüber den frühen S1-Antworten unterliegen spätere Antworten aus S1 und S2 mit Latenzen jenseits von 80 ms einer ausgeprägten Modulation durch Konditionierungseffekte (Schnitzler et al., 1999). So werden späte S2-Antworten nach vorangehenden Berührungsreizen noch bei Interstimulus-Intervallen von mehreren Sekunden

abgeschwächt (Allison, 1962; Wilkström et al., 1996). Angel et al. kommen gar zu dem Ergebnis, dass sich maximal große sensorisch-evozierte Potentiale erst nach mehr als 8 Sek. erneut auslösen lassen (Angel et al., 1985). Hinzu kommt, dass der inhibierende Effekt konditionierender Stimuli auf die Amplituden späterer Antwortkomponenten weder räumlich noch modalitätsspezifisch zu sein scheint. So zeigten Greenwood und Goff, dass späte Antworten auch durch taktile konditionierende Reize an einer kontralateralen Extremität oder sogar durch Reize einer anderen Modalität, wie beispielsweise akustische Signale, gehemmt werden (Greenwood und Goff, 1987). Neben Amplitudenmodulationen durch Reizrepetition berichten manche Arbeiten auch von verlängerten Latenzzeiten einzelner Antwortkomponenten bei hohen Stimulusraten (Delberghe et al., 1990; Hoshiyama und Kakigi, 2002; Shagass und Schwartz, 1964).

Eine Hemmung evozierter kortikaler Antworten durch rasche Reizwiederholung findet sich nicht nur für Berührungs-, sondern auch für Schmerzreize. Beispielsweise führen wiederholte Reizungen der Nasenschleimhaut mittels CO_2 (Hari et al., 1997), elektrische Reizungen der Pulpa dentis (Jacobson et al., 1985) oder kutane Laser-Stimuli (Raij et al., 2003) prinzipiell zum gleichen Ergebnis. Ähnliche Konditionierungseffekte beobachtet man auch im auditorischen (Lu et al., 1992) und visuellen System (Uusitalo et al., 1996).

1.4 Nozizeptive Konditionierungseffekte auf die Berührungsverarbeitung

Verglichen mit den zahlreichen experimentellen Befunden zu intramodalen Interaktionen im Bereich der Mechanorezeption sind bisherige Erkenntnisse hinsichtlich der Effekte schmerzhafter konditionierender Reize auf die Berührungsverarbeitung rar und zum Teil widersprüchlich.

Auf der Verhaltensebene konnte unter Verwendung tonischer konditionierender Schmerzreize in Form von Hitze- oder Kältestimuli bei gesunden Probanden eine verminderte Berührungssensitivität nachgewiesen werden (Apkarian et al., 1994; Bolanowski et al., 2001). Selbst noch nicht als schmerzhaft empfundene Hitzereize, welche bereits mit einer Aktivierung von Nozizeptoren einhergehen, führten sowohl zu einer angehobenen Wahrnehmungsschwelle für nicht schmerzhafte Vibrationsreize als auch zu einer reduzierten Wahrnehmung überschwelliger Berührungsreize (Apkarian et al., 1994). Diese behavioralen Interaktionen zwischen Schmerz und Berührungsverarbeitung wurden eher auf sensorische denn auf Aufmerksamkeitseffekte zurückgeführt, da tonische Schmerzreize weder einen Einfluss hatten auf die Unterscheidungsfähigkeit zwischen Vibrationsreizen unterschiedlicher

Intensität (Bolanowski et al., 2001) noch auf die Wahrnehmungsschwelle für auditorische Reize (Apkarian et al., 1994). Durch Injektion von Ascorbinsäure in die Fußmuskulatur induzierte tonische Muskelschmerzen beeinträchtigten neben der Mechanorezeption auch den Lagesinn im Bereich der schmerzenden Extremität (Rossi et al., 1998). Stohler et al. beobachteten nach Injektion einer hypertonen Kochsalzlösung in den Massetermuskel ein herabgesetztes Berührungsempfinden, welches die Schmerzsensation bis zu einer Stunde überdauerte und auch in der kontralateralen Gesichtshälfte auftrat (Stohler et al., 2001).

Auch phasische Schmerzreize können die Berührungswahrnehmung hemmen. So wurde durch die simultane Applikation 200 µs dauernder schmerzhafter und nicht schmerzhafter elektrischer Reize eine Anhebung der sensiblen Wahrnehmungsschwelle bewirkt (Torquati et al., 2003).

Mittels intrinsic optical signal imaging gewonnene tierexperimentelle Befunde an Affen ergaben einen inhibitorischen Effekt wenige Sekunden dauernder Hitzereize auf die kortikale Berührungsverarbeitung innerhalb der Areale 3b und 1 (Tommerdahl et al., 1998). Neurophysiologische Daten zeigten auch beim Menschen hemmende Wechselwirkungen zwischen Schmerz und Berührungsverarbeitung. Beispielsweise bewirkten tonische Muskelschmerzen eine Amplitudenreduktion somatosensorisch evozierter Potentiale (Rossi et al., 1998). In einer MEG-Studie wurde eine Inhibtion bilateraler S2-Antworten im Falle zeitgleich applizierter schmerzhafter und nicht schmerzhafter elektrischer Reize nachgewiesen (Torquati et al., 2003). Auch frühe Antwortkomponenten somatosensorisch evozierter Magnetfelder mit einer Latenz von 30 ms wurden unter dem Einfluss vorangehender schmerzhafter elektrischer Reize abgeschwächt (Tran et al., 2003).

Auf der anderen Seite führten kurze schmerzhafte Laserpulse von 200 ms Dauer in einer EEG-Studie weder eine Amplitudenreduktion somatosensorisch evozierter Potentiale noch eine beeinträchtigte Berührungswahrnehmung herbei (Dowman, 1999). Vielmehr ergab sich eine subjektive Steigerung der Berührungswahrnehmung, einhergehend mit einer beinahe signifikanten Steigerung späterer Antwortkomponenten somatosensorisch evozierter Potentiale. Ebenfalls schmerzhafte Laserpulse nutzend, wiesen Ploner et al. mittels MEG eine signifikante schmerzinduzierte Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung nach (Ploner et al., 2004). Verhaltenskorrelate dieses Phänomens wurden hierbei jedoch nicht untersucht. Unterschiedliche Effekte schmerzhafter konditionierender Reize auf die Berührungsverarbeitung könnten durch Unterschiede hinsichtlich Art und Dauer des konditionierenden Stimulus bedingt sein.

1.5 Neuronale Korrelate unterschiedlicher Aufmerksamkeitsprozesse

Die meiste Zeit unseres Lebens sind wir einer Flut von Reizen ausgesetzt. Doch nicht allen Einflüssen schenken wir gleichermaßen Beachtung. Andernfalls wäre unsere Wahrnehmung ein einziges Chaos. Um unsere Handlungsfähigkeit aufrechtzuerhalten, fokussieren wir unsere Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung weniger relevanter Stimuli. Aufmerksamkeit ist demnach gekennzeichnet durch die bevorzugte Verarbeitung bestimmter Reize auf Kosten anderer. Ihr genaues Gegenteil ist ein Zustand der Zerstreutheit (James, 1890). Verschiedene Aufmerksamkeitsprozesse lassen sich voneinander unterscheiden. Nach Posner und Petersen sind dies im Wesentlichen die Orientierung zu einer Reizquelle (orienting), die Objekterkennung (target detection) sowie das so genannte „alerting“, die anhaltende Bereitschaft zur Verarbeitung besonders verhaltensrelevanter Signale (Posner und Petersen, 1990). Die Begriffe „alerting“ und „arousal“ sind nicht scharf voneinander abgrenzbar. Mit letzterem bezeichnet man den Reaktivitätszustand eines Lebewesens auf physiologischer Ebene (Coull, 1998; Sarter et al., 2001). Coull unterscheidet neben der Aufmerksamkeitsorientierung eine auf einen Stimulus fokussierte (focused attention), eine auf mehrere Reize aufgeteilte (divided attention) sowie eine über einen längeren Zeitraum auf einen wiederholt auftretenden Stimulus gerichtete Form (sustained attention) der Aufmerksamkeit (Coull, 1998). In einer rezenten Arbeit definiert Knudsen vier wesentliche Aufmerksamkeitsprozesse. Dies sind im Einzelnen das Arbeitsgedächtnis, eine top-down gesteuerte Kontrolle der Sensititivität gegenüber Umweltreizen, eine Auswahl zwischen konkurrierenden Reizen sowie das automatische, bottom-up gerichtete Herausfiltern besonders hervorstechender Reize (Knudsen, 2007).

Durch tierexperimentelle Befunde sowie mittels funktioneller Bildgebung am Menschen konnten einige der genannten Aufmerksamkeitsfunktionen mit bestimmten neuronalen Korrelaten in Verbindung gebracht werden. So wurden durch Mikroelektrodenableitungen an Affen mehrere Hirnareale identifiziert, die während der Orientierung zu einem Stimulus erhöhte Aktivität zeigten. Hierbei handelte es sich insbesondere um den posterioren Parietallappen, den Colliculus superior sowie das Pulvinar, ein Kern des posterolateralen Thalamus (Posner und Petersen, 1990). Läsionen der genannten Areale beim Menschen führen zu einer Beeinträchtigung spezifischer Teilaspekte der Aufmerksamkeitsorientierung (Posner und Petersen, 1990). Untersuchungen der cerebralen Durchblutung während der Durchführung von Kognitionsaufgaben deuten auf eine Rolle des anterioren cingulären Gyrus bei der Objekterkennung, und die Funktion des „alerting“ scheint an eine intakte rechte

Hirnhälfte gebunden zu sein (Posner und Petersen, 1990). Nach Paus interagieren aufsteigende retikuläre Aktivierungssysteme des Mittelhirns (ARAS), mediale Anteile des Thalamus sowie der anteriore cinguläre Kortex (ACC) in einem „arousal network“ (Paus, 2000). Retikuläre Aktivierungssysteme tragen über verschiedene spezifische Neurotransmitter zur Modulation von arousal und Aufmerksamkeit bei (Robbins und Everitt, 1995; Coull, 1998). Hierzu zählen unter anderem noradrenerge, dopaminerge, cholinerge sowie serotoninerge Systeme (Robbins und Everitt, 1995). Dem noradrenergen System, welches seinen Ursprung im Locus coeruleus hat, wird in der Regel eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung von arousal bzw. alerting zugeschrieben (Posner und Petersen, 1990; Fernandez-Duque und Posner, 1997; Coull, 1998; Paus, 2000). Der Effekt des Noradrenalins besteht in einer Inhibition spontaner Hirnaktivität (Paus, 2000; Robbins und Everitt, 1995). Acetylcholin hat vermutlich einen unmittelbar fördernden Effekt auf kortikale Signalverarbeitungsprozesse (Sarter, 2001; Robbins und Everitt, 1995). Somit tragen Noradrenalin und Acetylcholin möglicherweise auf unterschiedlichen Wegen zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses im Rahmen der Reizverarbeitung bei (Robbins und Everitt, 1995). Das mesolimbische und das mesostriatale dopaminerge System sind an der Steuerung motorischer und kognitiver Verhaltensantworten beteiligt (Robbins und Everitt, 1995).

Anteile der posterior parietalen und frontalen Kortizes, des cingulären Gyrus sowie der formatio reticularis sind möglicherweise zu einem Aufmerksamkeitsnetzwerk zusammengefasst (Mesulam, 1981). Läsionen der genannten Areale führen beim Affen wie auch beim Menschen zu verschiedenen Formen des Neglect. Bei dem Phänomen des Neglect handelt es sich um eine besonders eindrückliche klinische Manifestation gestörter Aufmerksamkeitsprozesse. Betroffene Patienten zeigen trotz intakter sensorischer Funktionen Schwierigkeiten, Objekte auf einer Seite des Raumes bewusst wahrzunehmen bzw. auf diese zu reagieren. Neglect-Syndrome treten beim Menschen häufiger und schwerwiegender nach rechtshemisphärischen Läsionen auf (Mesulam, 1981).

Bereits James unterschied zwischen einer freiwilligen und einer unfreiwilligen Form der Aufmerksamkeit (James, 1890). Wenn wir einem Objekt freiwillig, aktiv und zielgerichtet Aufmerksamkeit widmen, so tun wir dies aus persönlichem Interesse, welches auf vorangegangenen Erfahrungen beruht bzw. anerzogen ist. Dieser Form der Aufmerksamkeit liegen wahrscheinlich „top-down“-gesteuerte kognitive Prozesse zugrunde, welche von höherrangigen Assoziationsarealen ausgehend die Verarbeitung bestimmter Reize in sensorischen Arealen fördern (z.B. Sarter et al., 2001).

Teile des posterior parietalen sowie des superior frontalen Kortex bilden möglicherweise ein Netzwerk, welches an der Vermittlung solcher zielgerichteter Aufmerksamkeitsprozesse beteiligt ist (Corbetta und Shulman, 2002). Demgegenüber wird unsere Aufmerksamkeit passiv und unfreiwillig auf besonders intensive Sinneseindrücke gezogen, sowie auf neuartige und unvorhergesehene Ereignisse. Solche durch die Eigenart des Stimulus ausgelösten Aufmerksamkeitsprozesse basieren auf einer „bottom-up"-vermittelten Rekrutierung höherrangiger Assoziationsareale (z.B. Sarter et al., 2001). Nach Corbetta und Shulman könnte ein vorrangig rechtshemisphärisch lokalisiertes Netzwerk, bestehend aus Teilen des temporoparietalen und ventralen frontalen Kortex, auf die Verarbeitung besonders eindrücklicher und unvorhergesehener Reize spezialisiert sein (Corbetta und Shulman, 2002). Drei der von Knudsen definierten Aufmerksamkeitsprozesse fallen unter den Bereich der willkürlichen Aufmerksamkeitskontrolle, und zwar das Arbeitgedächtnis, die top-down orientierte Sensitivitätskontrolle sowie die Auswahl zwischen konkurrierenden Reizen. Das Herausfiltern hervorstechender Stimuli hingegen geschieht unwillkürlich (Knudsen, 2007). Für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses ist der präfrontale Kortex von massgeblicher Bedeutung (Knudsen, 2007). Zu den Arealen, welche daran beteiligt sind, die Sensitivität gegenüber bestimmten Signalen zu erhöhen und deren Eintritt ins Arbeitsgedächtnis anstelle konkurrierender Informationen zu bahnen, zählen das Blickkontrollzentrum des Vorderhirns (FEF = frontal eye field) und der PPC, insbesondere die laterale intraparietale Area (LIP) (Knudsen, 2007). Sehr prägnante Reize können schnelle Blicksakkaden auslösen, welche durch den Colliculus superior vermittelt werden, der wiederum mit dem FEF verbunden ist (Knudsen, 2007). Downar et al. fanden mittels fMRI ein kortikales Netzwerk mit frontalen, parietalen, cingulären und insulären Anteilen, welches in besonderem Maße auf neuartige Reize anspricht (Downar et al., 2000; Downar et al., 2002). Dieses Netzwerk zeigte nur eine vorübergehende Aktivierung zu Beginn und Ende nicht schmerzhafter Stimuli. Schmerzreize führten unterdessen über die gesamte Stimulationsdauer hinweg zu einer anhaltenden Aktivitätssteigerung sowohl im frontocinguloparietalen Netzwerk als auch in Teilen der Basalganglien (Downar et al., 2003). Zusammengenommen unterstreichen die genannten Untersuchungsergebnisse die Eigenschaft des Schmerzes, unwillkürlich Aufmerksamkeit auf sich zu ziehen (Crombez et al., 1996; Downar et al., 2003).

„Top-down"- und „bottom-up"-gesteuerte Aufmerksamkeitsprozesse stellen in der Regel zwei überlappende und interagierende Organisationsprinzipien neuronaler Informations-verarbeitung dar. Beispielsweise zeigte eine von Legrain et al. durchgeführte EEG-Studie, dass ein mögliches neuronales Korrelat unwillkürlicher schmerzinduzierter Aufmerksamkeit

durch kognitive Einflüsse moduliert werden kann (Legrain et al., 2005), Cholinerge Projektionen des basalen Vorderhirns zum Kortex scheinen sowohl für die Steuerung „top-down“-vermittelter Aufmerksamkeitsprozesse (Fernandez-Duque und Posner, 1997) als auch für die „bottom-up“-regulierte Signalverarbeitung bedeutsam zu sein und stellen somit ein mögliches Bindeglied zwischen beiden Verarbeitungsprinzipien dar (Sarter et al., 2001).

1.6 Aufmerksamkeitseffekte auf die Berührungsverarbeitung

Aufmerksamkeitsprozesse modulieren kortikale Signalverarbeitungsprozesse in unimodalen sensorischen Arealen (Paus, 2000), so auch unter anderem in somatosensorischen Kortizes (Hyvärinen et al., 1980; Garcia-Larrea et al., 1991; Meyer et al., 1991; Hsiao et al., 1993; Drevets et al., 1995; Mima et al., 1998; Steinmetz et al., 2000; Burton et al., 1999; Johansen-Berg und Lloyd, 2000; Johansen-Berg et al., 2000; Hoechstetter et al., 2000; Iguchi et al., 2002; Meftah et al., 2002; Chapman und Meftah, 2005).

Wichtige Befunde bezüglich aufmerksamkeitsspezifischer Veränderungen kortikaler Berührungsverarbeitung stammen von Mikroelektrodenableitungen an Affen (Hyvärinen et al., 1980; Hsiao et al., 1993; Steinmetz et al., 2000; Meftah et al., 2002; Chapman und Meftah; 2005). In verschiedenen Arbeiten fanden sich aufmerksamkeitsspezifische Signalmodulationen unterschiedlichen Ausmaßes. Derartige Effekte traten vor allem in S2, in geringerem Ausmaß aber auch konstant in S1 auf. Die meisten der von Hyvärinen et al. untersuchten S1-Neurone zeigten keine unterschiedliche Verarbeitung verhaltensrelevanter und –irrelevanter Vibrationsreize (Hyvärinen et al., 1980). Besonders galt dies für Nervenzellen der Area 3b. Insgesamt traten bei 16% der S1-Neurone Aufmerksamkeitseffekte im Sinne erhöhter Impulsraten oder eines verstärkten phase-locking mit dem Zielreiz auf (Hyvärinen et al., 1980). Ähnlich selten beobachteten Meftah et al. Aufmerksamkeitseffekte an S1-Neuronen (Meftah et al., 2002). Eine stärkere Modulation wurde hingegen an S2-Neuronen beobachtet. Diese zeigten nicht nur häufiger aufmerksamkeitsinduzierte Erhöhungen der Impulsrate, vielmehr offenbarte sich dieser Effekt oftmals bereits in Erwartung einer verhaltensrelevanten Änderung der taktilen Stimulation (Meftah et al., 2002).

Aufmerksamkeitseffekte in S2 waren nicht nur ausgeprägter sondern auch vielgestaltiger als aufmerksamkeitsinduzierte Aktivitätsveränderungen von S1 Neuronen. Hsiao et al. fanden bei 50% der von ihnen untersuchten S1-Neurone und bei 80% der S2 Neurone aufmerksamkeitsspezifische Signalmodulationen (Hsiao et al., 1993). Bei S1-Neuronen bestand der Effekt stets in einer Erhöhung der Impulsrate, S2-Neurone indes wurden zu einem

kleineren Teil auch gehemmt. Darüber hinaus wurden in S2 auch aufmerksamkeitsspezifische Veränderungen der Synchronisation neuronaler Verarbeitungsprozesse gezeigt (Steinmetz et al., 2000). Unterschiede traten auch nach beendeter Präsentation verhaltensrelevanter Stimuli auf. Während Belohnungsphasen nach korrekter Unterscheidung taktiler Stimulationsmerkmale zeigten einige S2-Neurone eine deutliche Aktivitätssuppression, nicht so jedoch Nervenzellen in S1 (Chapman und Meftah, 2005).

Besonders mit Hilfe modernerer Verfahren der funktionellen Bildgebung konnten neue Erkenntnisse bezüglich aufmerksamkeitsspezifischer Veränderungen der kortikalen Berührungsverarbeitung auch beim Menschen gewonnen werden. Ein hierbei häufig untersuchter Parameter ist der kortikale Blutfluss, welcher sich mit Hilfe der Positronenemmissionstomographie (PET) darstellen lässt. Auswirkungen selektiver Aufmerksamkeit in Form einer Zunahme der kortikalen Durchblutung fanden sich in S1 (Meyer et al., 1991; Burton et al., 1999) und in S2 (Burton et al., 1999). Zusätzliche Bereiche erhöhten Blutflusses wurden im frontalen und parietalen Kortex sowie im anterioren cingulären Gyrus und somit in Assoziationsarealen nachgewiesen, welche wahrscheinlich in die Vermittlung von Aufmerksamkeitseffekten in sensorischen Arealen involviert sind.

Derartige Effekte können auch in einer Reduktion des Blutflusses in Bereichen des somatosensorischen Kortex bestehen, welche nicht eine bestimmte im Fokus der Aufmerksamkeit stehende Lokalisation repräsentieren (Drevets et al., 1995). Diese Beobachtung steht mit der Vorstellung in Einklang, dass eine optimierte Signalverarbeitung durch gezielte Aufmerksamkeit unter anderem auf der Suppression von Hintergrundaktivität beruht (Drevets et al., 1995).

Entgegen den meisten mittels elektrophysiologischer Methoden oder funktioneller Bildgebung gewonnenen Resultaten ermittelten Johansen-Berg et al. in einer fMRI-Studie mindestens ebenso große Effekte gezielter Aufmerksamkeit in S1 wie in S2 (Johansen-Berg et al., 2000).

Aufmerksamkeitseffekte im somatosensorischen Kortex können sich auch in einer Amplitudensteigerung elektrischer bzw. neuromagnetischer Aktivität niederschlagen. Mittels MEG und EEG lässt sich der Zeitverlauf aufmerksamkeitsinduzierter Veränderungen kortikaler Aktivität in sensorischen Arealen am besten charakterisieren. Eine aufmerksamkeitsinduzierte Fazilitierung somatosensorisch evozierter Potentiale bzw. Magnetfelder wurde insbesondere für späte S1- (Garcia-Larrea et al., 1991; Maugiere et al., 1997; Mima et al., 1998; Iguchi et al., 2001; Iguchi et al., 2002) und bilaterale S2-Antworten (Mima et al., 1998; Hoechstetter et al., 2000) gezeigt. Während eine von Garcia et al. mittels

EEG festgestellte räumlich spezifische Modulation früher S1-Antworten als mögliches Korrelat zielgerichteter Aufmerksamkeit gewertet wurde, fand sich im Zusammenhang mit unwillkürlicher Aufmerksamkeit in verschiedenen Studien vor allem eine Fazilitierung späterer Antworten aus S1 (Garcia-Larrea et al., 1991; Maugiere et al., 1997; Mima et al., 1998). Zusammenfassend wurden also vielfach aufmerksamkeitsassoziierte Aktivitätsmodulationen in somatosensorischen Kortizes nachgewiesen, welche vorrangig höhere Ebenen der Verarbeitungshierarchie taktiler Information betreffen.

1.7 Aufmerksamkeitseffekte auf die Schmerzverarbeitung

Zahlreiche Studien untersuchten Aufmerksamkeitseffekte auf die Schmerzverarbeitung auf behavioraler und neurophysiologischer Ebene (Bantick et al., 2002; Brooks et al., 2002; Del Percio et al., 2006; Petrovic et al., 2000, Tracey et al., 2002).

Auf der Verhaltensabnahme wurde in der Regel eine Abnahme der subjektiv empfundenen Schmerzintensität durch Ablenkung der Testpersonen von einer schmerzhaften Stimulation verzeichnet (Petrovic et al., 2000; Peyron et al., 1999; Bantick et al., 2002; Del Percio et al., 2006, Tracey et al., 2002). Ablenkungsbedingungen wurden beispielsweise durch Fokussierung der Aufmerksamkeit auf eine andere sensorische Modalität oder das Lösen von Kognitionsaufgaben geschaffen. In letzterem Fall hat der Schwierigkeitsgrad der gestellten Aufgabe Einfluss auf das Ausmaß an Schmerzreduktion, in dem Sinne, dass besonders anspruchsvolle Aufgaben zu einer effektiveren Ablenkung und somit Schmerzreduktion führen (Bantick et al., 2002). Im Umkehrschluss hingegen konnte eine Reihe von Studien nicht zeigen, dass akute Aufmerksamkeitsfokussierung auf den Schmerz zu einer subjektiven Schmerzverstärkung führt (Kulkarni et al., 2005; Nakamura et al., 2002; Peyron et al., 1999). Letztere wurde einzig in einer Studie von Hauck et al. durch eine Zunahme der Wartezeit auf schmerzhafte Stimuli erzielt (Hauck et al., 2007).

Auf neuronaler Ebene wurden ebenfalls unterschiedliche Aufmerksamkeitseffekte auf die Schmerzverarbeitung tierexperimentell und mittels funktioneller Bildgebung untersucht. Einzelzellableitungen an Affen offenbarten eine Abnahme schmerzbezogener Aktivität im Hinterhorn des Rückenmarks sowie im medialen Thalamus unter Ablenkungsbedingungen (Bushnell et al., 1984; Bushnell und Duncan, 1989). Eine Abnahme schmerzinduzierter Aktivität in kortikalen und subkortikalen Anteilen des Schmerzsystems durch Ablenkung wurde mittels fMRI und MEG beim Menschen gezeigt. Von einem solchen Effekt betroffen

waren der Thalamus, S2 und somatosensorische Assoziationsareale, die Inselrinde und der cinguläre Kortex (Bantick et al., 2002; Brooks et al., 2002; Petrovic et al., 2000; Qiu et al., 2004). Neurophysiologische Ablenkungseffekte konnten auch während der Erwartung schmerzhafter Reize beobachtet werden. Mittels EEG wiesen Del Percio et al. nach, dass eine in Erwartung schmerzhafter Reize sonst zu verzeichnende neuronale alpha-Desynchronisation in frontalen Arealen unter Ablenkungsbedingungen deutlich reduziert ist (Del Percio et al., 2006). In besonderem Maße abgelenkt von schmerzhaften Reizen sind schlafende Probanden. Bei ihnen sind die Amplituden später laser-evozierter Potentiale (LEP) und Magnetfelder, welche auf einer peripheren Signalfortleitung in unmyelinisierten C-Fasern beruhen, deutlich supprimiert (Qiu et al., 2002, Qiu et al., 2004).

Die beschriebenen Ablenkungseffekte werden vermutlich unter anderem durch ein Opioid-sensitives, Schmerz modulierendes Netzwerk aus frontalem Kortex, Amygdala, periaquäduktalem Grau, rostraler ventraler Medulla und dem Hinterhorn des Rückenmarks vermittelt (Fields et al., 2006). So zeigten fMRI-Studien unter anderem in periaquäduktalem Grau (Tracey et al., 2002) und orbitofrontalem Kortex (Bantick et al., 2002; Petrovic et al., 2000) Aktivitätssteigerungen als mögliche neurophysiologische Korrelate subjektiver Schmerzreduktion durch Ablenkung.

Erwartungsgemäß geht eine gezielte Aufmerksamkeitsfokussierung auf den Schmerz mit anderen neurophysiologischen Phänomenen einher als denjenigen unter Ablenkungsbedingungen. In den meisten kortikalen Anteilen der pain matrix konnte eine gesteigerte schmerzinduzierte Aktivierung durch gezielte Aufmerksamkeit gezeigt werden, so unter anderem in S1 (Kulkarni et al., 2005), S2 (Nakamura et al., 2002; Schoedel et al., 2007) und inferiorem und posteriorem parietalem Kortex (Kulkarni et al., 2005; Peyron et al., 1999; Schoedel et al., 2007). Je nachdem, auf welchen Aspekt der Schmerzwahrnehmung die Aufmerksamkeit gesunder Probanden gelenkt wurde, ließen sich mittels fMRI Aktivitätssteigerungen in unterschiedlichen schmerzverarbeitenden Arealen verzeichnen (Kulkarni et al., 2005). Aufmerksamkeitsfokussierung auf die Lokalisation schmerzhafter Stimuli führte zu gesteigerter Aktivität im kontralateralen S1 und inferioren parietalen Kortizes (Kulkarni et al., 2005), also in Komponenten des lateralen Schmerzsystems, welche mit diskriminativen Aspekten der Schmerzwahrnehmung assoziiert sind. In somatosensorischen Arealen wurde unter Ablenkungsbedingungen indes eine abnehmende Erregbarkeit beobachtet. Dahingegen kam es durch Lenkung der Aufmerksamkeit auf das mit Schmerz verbundene Unbehagen zu gesteigerten Antworten im cinglären und orbitofrontalen Kortex, Amygdala, Hypothalalmus, hinterer Inselrinde und M1 (Kulkarni et al., 2005), in

Arealen also, welche für emotionale Schmerzverarbeitung und endogene Schmerzkontrolle in nahezu allen Anteilen des schmerzverarbeitenden Systems nachweisen, welche je nach funktioneller Bedeutung des jeweiligen Areals und Art der Aufmerksamkeitsmodulation unterschiedlich ausfallen können.

Umgekehrt lassen sich physiologische und behaviorale Effekte von Schmerz auf Aufmerksamkeit nachweisen. So zeigten Seminowicz und Davies, dass Schmerz neuronale Aktivität in kortikalen Netzwerken beeinflussen kann, die wesentlich zur Vermittlung von Aufmerksamkeitsprozessen beitragen (Seminowicz und Davies, 2007). Dies ist ein mögliches physiologisches Korrelat der Beeinträchtigung kognitiver Leistungen durch Schmerz (Seminowicz und Davies, 2007). Schmerz zieht unwillkürlich Aufmerksamkeit auf sich, lenkt von gerade ausgeübten Tätigkeiten ab und kann nur mühsam unterdrückt bzw. ignoriert werden. Insbesondere zeigt sich dies bei chronischen Schmerzpatienten mit pathologischer Schmerzverarbeitung. Individuen mit einem hohen Ausmaß an Angst vor Schmerzreizen haben insbesondere Schwierigkeiten, nach Applikation schmerzhafter Stimuli ihre Aufmerksamkeit vom Schmerz zu lösen (Dehghani et al., 2003). Schon in Erwartung von Schmerzreizen fällt es Patienten, die sich durch ein katastrophales Denken hinsichtlich Schmerz auszeichnen, schwer, ihre räumliche und modalitätsspezifische Aufmerksamkeit neu zu orientieren (Van Damme et al., 2004).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass Schmerz und Aufmerksamkeit eng miteinander verbunden sind und sich wechselseitig beeinflussen. Als ein mögliches physiologisches Korrelat unwillkürlicher schmerzinduzierter Aufmerksamkeit wurde eine schmerzinduzierte Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung gezeigt (Ploner et al., 2004). Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, dieses Phänomen auf physiologischer und behavioraler Ebene näher zu charakterisieren. Die bearbeiteten Fragestellungen sind zum einen, wie sich der Zeitverlauf dieses schmerzinduzierten Fazilitierungseffektes darstellt und zum anderen, ob sich ein Verhaltenskorrelat in Form veränderter taktiler Reaktionszeiten nachweisen lässt.

2 Methoden

2.1 Probanden

An dieser Studie nahmen insgesamt 18 gesunde männliche Probanden teil. An den zwei Experimenten der Studie nahmen jeweils 15 Probanden teil, zwölf Probanden wirkten an beiden Experimenten mit. Bei den Versuchsteilnehmern handelte es sich größtenteils um Studenten beziehungsweise Mitarbeiter der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ihr Alter variierte zwischen 21 und 37 Jahren, das mittlere Alter betrug 27 Jahre. Bei keinem Probanden waren neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte bekannt. Niemand litt an einer akuten Hauterkrankung oder nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung photosensibilisierende Substanzen ein. Alle Probanden wurden über den Ablauf der Messungen informiert und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie erhielt die Zustimmung der Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studiennummer 2732) und entsprach der Erklärung von Helsinki (World Medical Association, 1964).

2.2 Versuchsablauf

2.2.1 Experiment 1

Mittels MEG konnten schmerzinduzierte Veränderungen der Erregbarkeit in somatosensorischen Arealen des Gehirns im Sinne einer Fazilitierung nachgewiesen werden (Ploner et al., 2004). Dieser Effekt sollte in der vorliegenden Arbeit durch zwei Experimente näher untersucht werden. Im ersten Experiment wurde mittels MEG der Frage nachgegangen, wie sich der Zeitverlauf der schmerzinduzierten Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung darstellt. Als Parameter kortikaler Erregbarkeit in somatosensorischen Arealen ermittelten wir die Amplituden durch Berührungsreize evozierter kortikaler Antworten. Wir untersuchten die Modulation dieser Amplituden durch verschiedene konditionierende Reize sowie durch Variation des Zeitintervalls zwischen konditionierendem Stimulus und taktilem Testreiz. Wir verwendeten daher ein Konditionierungs-Test-Stimulus-Paradigma mit variablem Interstimulus-Intervall. Bei dem

konditionierenden Stimulus handelte es sich entweder um einen schmerzhaften Laserpuls auf den rechten Handrücken oder um einen nicht schmerzhaften elektrischen Reiz am rechten Unterarm nahe dem Handgelenk. Das Interstimulus-Intervall zwischen dem konditionierenden Stimulus und dem darauf folgenden Testreiz betrug entweder eine halbe, eine, zwei oder vier Sekunden Der Testreiz war ein taktiler elektrischer Stimulus am rechten Unterarm. Er war mit dem nicht schmerzhaften konditionierenden Reiz identisch. Einzelne Testreize folgten im Abstand zwischen fünf und sieben Sekunden aufeinander. Durch die vier verschiedenen Interstimulus-Intervalle und zwei unterschiedliche konditionierende Stimuli ergaben sich acht verschiedene Versuchsbedingungen. Diese wurden in einem Blockdesign dargeboten. Die Reihenfolge der Blöcke war für jeden Probanden unterschiedlich. Ein Block beinhaltete jeweils 80 Reizpaare aus konditionierendem und Testreiz und dauerte ungefähr acht Minuten. Zusätzlich erfolgte eine dreiminütige Ruhemessung ohne jegliche Stimulation. Die reine Messzeit betrug somit insgesamt 67 Minuten. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung des Konditionierungs-Test-Stimulus-Paradigmas.

Abbildung 2

Abbildung 2: ***Experiment 1: Konditionierungs-Test-Stimulus-Paradigma****. Nach einem konditionierenden Reiz, entweder einem schmerzhaften Laserstimulus oder einem taktilen elektrischen Reiz, folgte im Abstand von 0,5, 1, 2 oder 4 s ein taktiler Testreiz. CS: Konditionierender Stimulus, TS: Teststimulus, ISI: Interstimulus-Intervall.*

Der Proband sollte während der Messungen möglichst ruhig und entspannt unter dem Helm des MEG-Gerätes sitzen und die Augen geschlossen halten. Holzkisten zu beiden Seiten des Sitzes dienten dem Probanden als Armablage. Während der Messdurchgänge mit schmerzhaften konditionierenden Reizen befand sich neben dem Probanden eine weitere Person zur Führung des Laser-Handstücks im abgeschirmten Messraum. Über einen Video-Monitor im Kontrollraum konnte der Versuchsleiter jederzeit das Innere des Messraumes sehen. Zudem bestand über Mikrofon und Lautsprecher Sprechkontakt in beide Richtungen. Nach den Messungen wurde der Proband gebeten, die laserinduzierte Schmerzintensität anhand einer Skala zwischen null (= kein Schmerz) und zehn (= stärkster tolerabler Schmerz) zu bewerten.

2.2.2 Experiment 2

Das zweite Experiment diente dem Zweck, ein mögliches Verhaltenskorrelat schmerzinduzierter kortikaler Erregbarkeitsveränderungen im somatosensorischen System zu untersuchen. Wir ermittelten daher einfache Reaktionszeiten auf Berührungsreize unter dem Einfluss vorangehender Schmerzreize und verglichen die Effekte schmerzhafter mit denen verschiedener nicht schmerzhafter konditionierender Reize. Wir verwendeten somit abermals ein Konditionierungs-Teststimulus-Paradigma. Das Interstimulus-Intervall betrug diesmal randomisiert zwischen einer halben und einer Sekunde. Für dieses Zeitintervall hatte das erste Experiment die größten Unterschiede zwischen den physiologischen Effekten schmerzhafter und nicht schmerzhafter konditionierender Reize ergeben. Insgesamt führten wir vier verschiedene Versuchsbedingungen durch, die sich hinsichtlich des konditionierenden Stimulus unterschieden. Die verwendeten konditionierenden Reize waren ein schmerzhafter Laserpuls auf den rechten Handrücken, ein taktiler elektrischer Stimulus am rechten Zeigefinger oder ein akustisches Signal. Die vierte Kondition umfasste ausschließlich Testreize ohne vorangehenden konditionierenden Stimulus. Der taktile Testreiz war gleicher Art wie der des ersten Experiments. Das Intervall zwischen einzelnen Testreizen betrug erneut zwischen fünf und sieben Sekunden. Untersucht wurde diesmal die Reaktionszeit auf den Teststimulus. Die Reaktion bestand in einem Anheben des ausgestreckten auf einer Unterlage liegenden linken Zeigefingers und wurde mittels einer Lichtschranke registriert. Auch das zweite Experiment wurde in einem Blockdesign durchgeführt. Jede der vier Versuchsbedingungen wurde in drei Blöcken mit jeweils 20 Testreizen präsentiert. Die Reihenfolge der Blöcke variierte zwischen den Probanden. Abbildung 3 zeigt schematisch das in Experiment 2 angewandte Konditionierungs-Test-Stimulus-Paradigma.

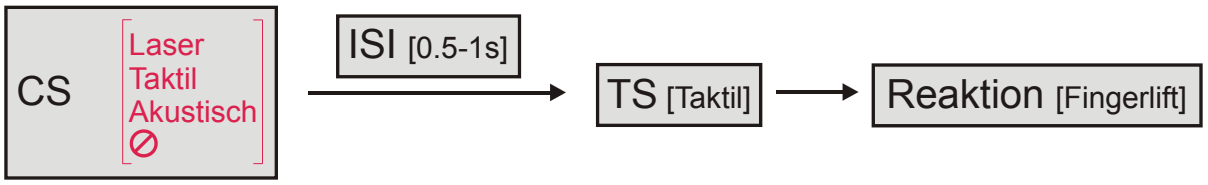

Abbildung 3

Abbildung 3: ***Experiment 2: Konditionierungs-Test-Stimulus-Paradigma****. Nach einem konditionierenden Reiz - einem schmerzhaften Laserstimulus, einem taktilen elektrischen Reiz, oder einem akustischen Signal - folgte im Abstand von 0,5 bis 1 s ein taktiler Testreiz. In*

der Kontrollbedingung wurden nur Testreize ohne vorangegangenen konditionierenden Reiz dargeboten. Die Reaktion bestand in einem Fingerlift. CS: Konditionierender Stimulus, TS: Teststimulus, ISI: Interstimulus-Intervall.

2.3 Kutane Laserstimulation

Zur neurophysiologischen Untersuchung der peripheren Schmerzleitung sowie der zentralen Schmerzverarbeitung wird in Forschung und Klinik die kutane Laserstimulation angewandt (Bromm und Lorenz, 1998). Durch kurze Laserpulse von wenigen Millisekunden Dauer werden selektiv die nozizeptiven Aδ- und C-Fasern stimuliert, die schneller leitenden Aβ-Fasern des berührungverarbeitenden Systems werden nicht stimuliert (Bromm und Treede, 1984). Die kutane Laserstimulation ermöglicht so die selektive Aktivierung des nozizeptiven Systems ohne eine gleichzeitige Aktivierung des taktilen Systems. Die Laserstimuli erhöhen die Hauttemperatur dabei äußerst schnell, das Temperaturmaximum wird, je nachdem, ob ein Thulium-, CO_2- oder Argon-Laser verwendet wird, nach 2 ms, 20 ms bzw. 200 ms erreicht (Bromm und Lorenz, 1998). Dieser schnelle Temperaturanstieg führt zu einer hochsynchronen Aktiverung nozizeptiver Afferenzen, so dass zeitlich scharf abgrenzbare evozierte kortikale Antworten ausgelöst werden können (Bromm und Treede, 1984).
In der vorliegenden Studie wurde ein Thulium-YAG-Laser (Carl Baasel Lasertechnik, Starnberg) benutzt. Der Strahldurchmesser des Gerätes beträgt 6 mm, die Pulsdauer 1 ms. Der Thulium-YAG-Laser sendet Strahlen mit einer Wellenlänge von 2 µm, also nahe dem Infrarotbereich, aus. Diese Strahlen haben in menschlicher Haut eine Eindringtiefe von 360 µm und können Nozizeptoren direkt aktivieren. Subkutanes Gewebe hingegen wird durch den Thulium-YAG-Laser nicht erhitzt (Spiegel et al., 1999). Das Lasergerät befand sich im Kontrollraum außerhalb der abgeschirmten Messkammer. Die Laserstrahlen wurden über ein Glasfaserkabel in den Messraum geleitet. Über ein Handstück erfolgte die Stimulusapplikation auf den rechten Handrücken im Versorgungsgebiet des Nervus radialis. Das Handstück wurde dabei in einem Abstand von etwa zwei Zentimetern senkrecht über den Handrücken des Probanden geführt. Der Ort der Stimulation wurde zwischen den einzelnen Reizen leicht variiert um Sensibilisierung und Habituation der freien Nervenendigungen zu verhindern und das Risiko lokaler Hautreaktionen zu minimieren. Vor Beginn der Messungen wurde für jeden Probanden über Laserpulse ansteigender Intensität die Schmerzschwelle am Ort der Reizapplikation bestimmt. Die auf diesem Weg ermittelte Schmerzschwelle betrug in beiden Experimenten zwischen 150 und 300 mJ. Die letztlich verwendete Intensität der schmerzhaften Laserstimulation betrug im ersten Experiment zwischen 350 und 450 mJ und

im zweiten Experiment zwischen 360 und 600 mJ. Im zweiten Experiment kamen insgesamt etwas höhere Laserintensitäten zur Anwendung, um die Konsistenz der schmerzhaften konditionierenden Reize zu erhöhen. Die durch die Laserpulse ausgelöste Schmerzempfindung ähnelte jeweils kurzen Nadelpieksen.

2.4 Elektrische Stimulation

Zur Aktivierung der taktilen Afferenzen wurde ein Grass S88-Stimulator verwendet Es handelte sich hierbei um elektrische Rechteckpulse mit einer Dauer von 0,3 ms. Die eingestellte Spannung variierte je nach Proband zwischen 15 und 35 Volt. Die Reizintensität entsprach dem Doppelten bis Dreifachen der zuvor über Stimuli ansteigender Intensität ermittelten individuellen Wahrnehmungsschwelle. Hierdurch wurden deutlich spürbare, jedoch nicht schmerzhafte Sensationen ausgelöst. Die elektrischen Stimuli wurden mittels zweier selbstklebender Elektroden von Neuroline® am rechten Unterarm appliziert. Die Elektroden wurden radialseitig drei Querfinger proximal des Handgelenks aufgeklebt. Auf diese Weise erfolgte eine Stimulation des Ramus superficialis des Nervus radialis. Beim zweiten Experiment verwendeten wir für die Darbietung der taktilen konditionierenden Reize zwei Ringelektroden, welche am Zeigefinger des Probanden befestigt wurden, um eine klare Unterscheidbarkeit zwischen Konditionierungs- und Teststimulus zu gewährleisten. Dies war eine notwenige Voraussetzung für die Erstellung eines einfachen Reaktionszeitparadigmas, welches nicht durch eine zusätzliche Unterscheidungsaufgabe erschwert werden sollte. Die Spannung der taktilen konditionierenden Reize im zweiten Experiment betrug je nach Proband zwischen 6,5 und 16 Volt. Die Reizintensität lag auch hierbei deutlich über der Wahrnehmungsschwelle. Ebenso wie durch die taktilen Stimuli am Unterarm wurden durch die Reize am Zeigefinger deutlich spürbare, jedoch nicht schmerzhafte Sensationen ausgelöst.

2.5 Magnetenzephalographie

Die Magnetenzephalographie (MEG) gehört zu den funktionell bildgebenden Verfahren, mit denen die Funktionsweise des menschlichen Gehirns auf nicht invasivem Wege untersucht werden kann (Hämäläinen et al., 1993; Hari, 1993). Sie beruht auf einer Messung von Magnetfeldern, die durch elektrische Aktivität von Nervenzellen des Gehirns entstehen. Die hohe zeitliche und räumliche Auflösung der MEG ermöglicht eine zeitgenaue Analyse

physiologischer wie pathologischer neuronaler Verarbeitungsprozesse in verschiedenen Funktionssystemen des zentralen Nervensystems.

Die im MEG gemessenen Magnetfelder basieren vor allem auf intrazellulären Ionenströmen in den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen, welche durch postsynaptische Potentiale hervorgerufen werden. Die Größenordnung solcher Magnetfelder ist ungefähr 50-500 Femtotesla (1 Femtotesla = 10^{-15} Tesla). Verglichen hiermit sind die Magnetfelder potenzieller Störquellen wie Stromleitungen, Autos oder Aufzüge um sechs Zehnerpotenzen und das Erdmagnetfeld sogar um acht Größenordnungen stärker. Daher werden MEG-Messungen in einem speziell durch Aluminium und µ-Metall abgeschirmten Messraum durchgeführt. Langsam veränderliche externe Störfelder können zusätzlich durch aktive Spulen kompensiert werden.

Die Sensoren des MEG-Gerätes bestehen aus Nachweisspulen und so genannten Superconducting Quantum Interference Devices (SQUIDs). Sie werden mittels flüssigen Heliums auf eine Temperatur von -269 °C gekühlt und arbeiten dadurch supraleitend. Dies ist für die Detektion der sehr kleinen Magnetfelder erforderlich (Lounasmaa, 1974). Als Supraleitung bezeichnet man einen Zustand von Metallen, bei dem der elektrische Widerstand aufgehoben ist. Dieser Zustand tritt bei Temperaturen nahe dem absoluten Nullpunkt (-273 °C bzw. 0 Kelvin) auf.

Die Nachweisspulen im verwendeten Messsystem sind planare Gradiometer erster Ordnung, die das magnetische Signal zum supraleitenden Sensor (SQUID) leiten. Dabei handelt es sich um eine supraleitende Spule, die durch zwei so genannte „Josephson Junctions“ unterbrochen ist (Josephson, 1962). Die Gradiometer sind jeweils paarig angeordnet, wobei ein Sensor longitudinale und der andere latitudinale Magnetfelder messen kann. Tangentiale Quellen des fissuralen Kortex werden somit optimal detektiert, wobei das gemessene Signal direkt über einer tangentialen dipolaren Quelle maximal ist.

Die Sensoren befinden sich in einem höhenverstellbaren Helm, unter dem der Proband während der Messung sitzt. Fast der gesamte Kopf des Probanden wird dabei durch den Sensorenhelm umschlossen. Unter optimalen Bedingungen liegt die räumliche Auflösung magnetenzephalographischer Messungen im Bereich von wenigen Millimetern (Hari et al., 1988). Ihre zeitliche Auflösung liegt im Millisekundenbereich. Somit werden Änderungen von Magnetfeldern in einem zeitlichen Rahmen registriert, in dem sich neuronale Informationsverarbeitungsprozesse im Gehirn abspielen. Die MEG ergänzt somit Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die bei hoher räumlicher Auflösung eine geringere zeitliche Auflösung

aufweisen. Gegenüber der Elektroenzephalographie (EEG) bietet die MEG den Vorteil, dass die neuromagnetischen Signale referenzfrei gemessen und nicht durch Leitfähigkeitsunterschiede zwischen Schädelknochen, Liquor und anderen Geweben verzerrt werden. Daher sind aktivierte Hirnareale im MEG genauer lokalisierbar als im EEG.
In dieser Arbeit wurde ein 122-Kanal Ganzkopf MEG-System verwendet (Neuromag-122^{TM}) (Ahonen et al., 1993). Das Gerät ist in der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität installiert.

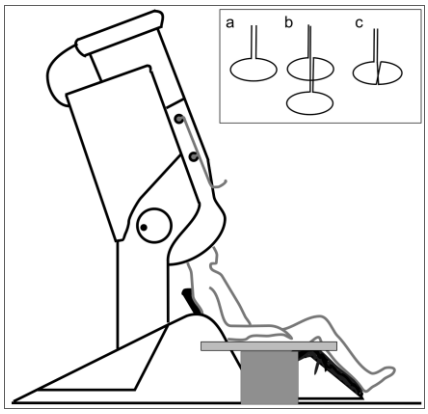

Abbildung 4

Abbildung 4: ***Schematische Darstellung des MEG-Systems.*** *Der Proband sitzt unter einem Sensorenhelm, welcher einen Behälter mit flüssigem Helium zur Kühlung der Sensoren beinhaltet. Die Höhe des Helms wird so eingestellt, dass dieser dem Kopf des Probanden aufliegt, wobei die Sicht nach vorne frei bleibt. Oben rechts sind verschiedene Nachweisspulen dargestellt. a. Magnetometer. b. Axiales Gradiometer. c. Planares Gradiometer.*

Durch Präsentation externer Stimuli können hervorgerufene neuronale Reaktionen mittels MEG untersucht werden. Eine häufige Reizwiederholung ermöglicht die Mittelung der Messsignale in zeitlichem Bezug zum dargebotenen Reiz (averaging). Auf diesem Wege lässt sich das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich verbessern, da nicht mit dem Stimulus im Zusammenhang stehende Signalanteile abgeschwächt werden.
In der aktuellen Studie wurden die neuromagnetischen Signale mit einer Abtastrate von 483 Hz und einem Bandpassfilter von 1-120 Hz digitalisiert und aufgezeichnet. Ein vertikales Elektrookulogramm (EOG) zur Detektion von Lidschlägen und Augenbewegungen wurde ebenfalls mit 483 Hz digitalisiert. Gleiches gilt für das Signal zweier Elektroden zur Messung der Elektrodermalen Aktivität (EDA), die in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter ausgewertet wurde.
Die neuromagnetischen Signale wurden bereits während der Messung in einem Zeitfenster von 100 ms vor bis 300 ms nach Beginn des taktilen Teststimulus gemittelt. Einzelne

Epochen mit Augenbewegungsartefakten wurden dabei verworfen. Pro Messdurchgang wurden etwa 80 Epochen in die Mittelung einbezogen.

2.5.1 Auswertung evozierter Hirnaktivität

Findet während der Messung eine externe Stimulation statt, so können die hierdurch evozierten Verarbeitungsprozesse im Gehirn analysiert werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass verschiedene neuronale Aktivierungsmuster dasselbe neuromagnetische Feld produzieren können. Das sogenannte inverse Problem, d. h. die Berechnung der Quellen aus den gemessenen Magnetfeldern, ist daher nicht eindeutig lösbar. Durch Erstellung sogenannter „boundary element Modelle“ (BEM) ergibt sich jedoch eine Einschränkung der Lösungsmöglichkeiten des inversen Problems. BEMs sind Modelle zur Beschreibung des Kopfes als Volumenleiter, welche die Form der Kortexoberfläche jedes individuellen Probanden berücksichtigen.
Eine bewährte Methode zur Lokalisierung aktivierter Hirnareale ist die Erstellung von Dipolmodellen (Hämäläinen et al., 1993). Anhand solcher Dipolmodelle können nicht nur die an einer Reizantwort beteiligten Hirnareale identifiziert, sondern auch die Zeitverläufe ihrer Aktivierung ermittelt werden.
Die gemessenen Reizantworten werden erst gemittelt und anschließend eine Nulllinie definiert. Hierzu berechnet man den mittleren Amplitudenwert innerhalb eines festgelegten Zeitintervalls vor Stimulusbeginn. Wir verwendeten hierzu ein Zeitintervall zwischen 100 und 10 ms vor Stimulusbeginn. Die Amplitudenwerte der folgenden evozierten Antworten werden zu dieser Nulllinie in Bezug gesetzt. Um zunächst einen Eindruck der globalen Testreiz-evozierten neuromagnetischen Antworten zu gewinnen, betrachtet man nun die von der Gesamtheit aller MEG-Sensoren registrierte Magnetfeldverteilung und deren Entwicklung während des gemittelten Zeitintervalls. Hierbei finden sich in der Regel räumlich und zeitlich begrenzte bipolare Verteilungsmuster, welche Hinweise auf die Lokalisation cerebraler Stromquellen geben. Man sucht sich dann ein solches bipolares Verteilungsmuster aus und trifft eine Auswahl der an der Detektion dieses Musters beteiligten MEG-Sensoren. Im nächsten Schritt kann dann ein Dipol (equivalent current dipol, ECD) berechnet werden, dessen Magnetfeld möglichst gut mit der von den ausgewählten Sensoren gemessenen bipolaren Feldverteilung übereinstimmt. Die Berechnung eines Magnetfeldes aus einer bekannten Quelle bezeichnet man als Vorwärtsproblem. Durch den berechneten ECD wird das Zentrum der neuronalen Aktivität dargestellt. Er ist gekennzeichnet durch seine

Koordinaten im Raum (x,y,z), seine Stärke und seine Orientierung, welche die Richtung des intrazellulären Stromflusses widerspiegelt (Hari, 1993). Die Stärke des ECD hängt von der entsprechenden Nervenzellaktivität und deren Entfernung zu den MEG-Sensoren ab. Sie erlaubt keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Größe des aktivierten Hirnareals. Bei konstant gehaltener Orientierung und Lokalisation lässt sich der Zeitverlauf der Dipolaktivierung ermitteln. Hierzu wir die Stärke des ECD mit der Zeit so variiert, dass der Zeitverlauf des resultierenden Magnetfeldes weitestgehend dem des tatsächlich gemessenen Signals entspricht. Mit der so genannten „goodness of fit“ bezeichnet man den prozentualen Anteil des gemessenen Signals, der sich durch den Dipol erklären lässt. Sie ist ein Gütekriterium zur Beurteilung von Dipolmodellen.

In der Regel erfordert es Multidipol-Modelle, also eine Kombination mehrerer ECDs, um evozierte Antworten hinreichend erklären zu können. Die Vorgehensweise bei der Berechnung weiterer ECDs entspricht prinzipiell jedes Mal der oben beschriebenen.

Die Identifikation von Stromquellen, welche nur in geringem Maße aktiv sind, kann dadurch erleichert werden, dass die Magnetfelder bereits errechneter ECDs aus der globalen Magnetfeldverteilung herausprojiziert werden. Einzelne Dipole können gleichzeitig oder über verschiedene Zeiträume hinweg aktiv sein. Im Falle einer gleichzeitigen Aktivierung mehrerer Dipole ist es wichtig, auf deren Unabhängigkeit zu achten. Werden nämlich durch zwei oder mehrere ECDs sehr ähnliche Magnetfeldverteilungen erzeugt, so führt dies zu artifiziellen Interaktionen zwischen den jeweiligen Dipolen. Dipol-Modelle welche anhand mehrerer unabhängiger ECDs das gemessene magnetische Signal hinreichend erklären, liefern ein zuverlässiges Abbild der räumlichen und zeitlichen Abfolge Testreiz-evozierter kortikaler Antworten.

2.5.2 Anatomische Quellenlokalisation

Um die anatomische Lokalisation der ermittelten Quellen bestimmen zu können, benötigt man von jedem Probanden ein anatomisches Magnetresonanztomogramm (MRT) des Kopfes. Mit einem Kernspintomographen vom Typ Siemens Magnetom 1,5T® wurden zu diesem Zweck jeweils T1-gewichtete Aufnahmen mit einer sagittalen Schichtdicke von 1mm angefertigt. Die Quellenlokalisation im individuellen Gehirn wird letztlich über eine Angleichung der Koordinatensysteme von MRT und MEG-Signalen erzielt. Als anatomische Landmarken verwendet man zu diesem Zweck das Nasion sowie den rechten und linken präaurikulären Punkt. Diese drei Referenzpunkte, welche sich im MRT gut abgrenzen lassen, wurden bei jedem Probanden mittels eines 3D-Digitizers (Polhemus Fasttrak®) ausgemessen.
Zudem befestigten wir vier Spulen am Kopf des Probanden, und zwar zu beiden Seiten jeweils eine möglichst weit kranial hinter die Ohrmuschel und eine auf die Stirn direkt unterhalb des Haaransatzes. Die Position dieser Spulen wurde ebenfalls mit Hilfe des 3D-Digitizers digitalisiert. Vor jeder Messung wurde kurzzeitig ein nicht spürbarer Strom an die Spulen angelegt, so dass sie durch das MEG-System lokalisiert werden konnten. Anschließend wurden die vorab digitalisierten und die mittels MEG gemessenen Positionen der vier Spulen automatisch überlagert. Schließlich konnte das Koordinatensystem der MEG-Signale anhand der anatomischen Landmarken im Gehirn des jeweiligen Probanden positioniert werden.

2.5.3 Auswertung der Testreiz-evozierten kortikalen Antworten

Die evozierten Antworten wurden mit 120 Hz tiefpass gefiltert. Als Nulllinie verwendeten wir die mittlere Amplitude der Messsignale 100 ms bis 10 ms vor Beginn des Teststimulus. Die folgenden Testreiz-evozierten kortikalen Antworten wurden in Relation zu dieser Nulllinie ausgemessen.
Die Auswertung der gemessenen neuromagnetischen Signale erfolgte auf zwei verschiedenen Ebenen. Zunächst berechneten wir die globalen Testreiz-evozierten kortikalen Antworten. Ein quantitatives Maß hierfür ist die so genannte „global field power“ (gfp). Hierunter versteht man die Summe der rektifizierten Signale aller MEG-Sensoren. In einem zweiten Arbeitsschritt wurden die Testreiz-evozierten kortikalen Antworten auf lokaler Ebene ausgewertet. Bei allen Probanden wurde die Testreiz-evozierte Hirnaktivität mit Hilfe eines

Vier-Dipol-Modells lokalisiert, dessen Komponenten auch in vorangegangenen MEG-Studien die wesentlichen Quellen somatosensorisch evozierter kortikaler Antworten darstellten (Maugiere et al., 1997, Hari und Forss, 1999, Ploner et al., 2000). Sowohl auf globaler als auch auf lokaler Ebene wurden die mittleren Amplituden der Testreiz-evozierten Antworten in zwei verschiedenen Zeitfenstern bestimmt. Ein frühes Zeitfenster lag zwischen 15 und 40 ms und ein spätes Zeitfenster zwischen 50 und 150 ms nach Beginn des Teststimulus. Frühere Studien hatten gezeigt, dass die Quellen somatosensorisch evozierter kortikaler Antworten innerhalb dieser Zeiträume maximal aktiv sind (Allison et al., 1989a, b; Maugiere et al., 1997; Ploner et al., 2000; Wood et al., 1985). In beiden Zeitfenstern untersuchten wir die Effekte des Interstimulus-Intervalls und der Modalität des konditionierenden Stimulus auf die mittleren Amplituden der kortikalen Antworten. Die Antworten auf den taktilen, konditionierenden Reiz bei einem Interstimulus-Intervall von 0,5 s dienten als Kontrollwert. Dieser Stimulus war zum einen mit dem Testreiz identisch, zum anderen betrug der Zeitabstand zu vorangegangenen Stimuli bei diesem Interstimulus-Intervall zwischen 4,5 und 6,5 Sekunden.

2.5.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte für globale und lokale kortikale Antworten nach dem gleichen Schema.

Zum einen wurde der Einfluss des Interstimulus-Intervalls auf die mittleren Amplituden der Testreiz-evozierten Antworten analysiert. Hierbei wurden die Ergebnisse der vier verschiedenen Interstimulus-Intervall-Bedingungen mittels Friedman-Test untereinander verglichen, und zwar gesondert für beide Modalitäten des konditionierenden Stimulus sowie für frühes (15-40 ms) und spätes (50-150 ms) Zeitfenster. Der Friedman-Test ist ein parameterfreies Verfahren der Varianzanalyse. Solche Testverfahren setzen keine Normalverteilung voraus und können auch bei ordinalskalierten Daten angewandt werden. Der Friedman-Test führt eine einfaktorielle Varianzanalyse durch, um zu prüfen, ob die untersuchten Faktorstufen systematische Unterschiede aufweisen. Wie auch bei allen weiteren Tests legten wir ein α-Fehlerniveau von 0,05 zugrunde.

Zum anderen untersuchten wir den Effekt der Modalität des konditionierenden Stimulus. Hierbei verglichen wir die Amplituden der Testreiz-evozierten Antworten nach vorangegangenem konditionierenden Stimulus mit den Resultaten der Kontrollbedingung. Dies geschah erneut getrennt nach der Modalität des konditionierenden Stimulus in beiden

Zeitfenstern. Bestand kein signifikanter Einfluss des Interstimulus-Intervalls, so fassten wir die Ergebnisse der vier verschiedenen Interstimulus-Intervall-Bedingungen für jeden Probanden zu einem Mittelwert zusammen. Die resultierenden Mittelwerte wurden dann durch einen Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon mit den Ergebnissen der Kontrollbedingung verglichen. Auch bei diesem Test handelt es sich um ein parameterfreies Verfahren. Im Falle eines signifikanten Interstimulus-Intervall-Effektes verglichen wir die Ergebnisse der verschiedenen Konditionen einzeln mittels Vorzeichenrangtest mit der Kontrollbedingung. Bei gleichzeitiger Durchführung mehrerer Vorzeichenrangtests passten wir das Signifikanzniveau über eine so genannte sequentielle Bonferroni-Korrektur der Anzahl der simultanen Tests an, um die Auftretenswahrscheinlichkeit eines α-Fehlers, also des irrigen Verwerfens einer eigentlich richtigen Nullhypothese, zu minimieren.

2.6 Reaktionszeiten

Einfache Reaktionszeitaufgaben stellen eine Möglichkeit dar, physiologische Signalverarbeitungsprozesse auf der Verhaltensebene zu untersuchen. Beobachtete Reaktionszeiten auf externe Stimuli lassen sich in eine Serie aufeinander folgender Zeiten, verschiedenen physiologischen Arbeitsschritten entsprechend, unterteilen (Donders, 1969). Je nach Studie wurden in den meisten Fällen mittlere Reaktionszeiten auf Berührungsreize zwischen etwa 150 und 400 ms registriert (Angel, 1969; Boulter, 1977; Bradshaw et al., 1992; Butter et al., 1989; Diederich und Colonius, 2004; Forster et al., 2002; Hasbroucq und Guiard, 1992; Peters, 1983, Tassinari und Berlucchi, 1995).

Unterschiede ergeben sich durch verschiedene Einflussfaktoren, welche sich auf unterschiedliche Stufen der taktilen Reizverarbeitung auswirken. Zunächst sind die physikalischen Eigenschaften des Teststimulus von Bedeutung. Effekte auf die Geschwindigkeit und Variabilität von Verhaltensantworten ergeben sich beispielsweise durch die Intensität und Dauer applizierter Stimuli (Nissen, 1977; Angel, 1969; Diederich und Colonius, 2004; Hasbroucq und Guiard, 1992; Green und Luce, 1971, response times; Raab, 1962; Gregg und Brogden, 1950; Kelling und Halpern, 1983), ferner durch deren zeitliche Abfolge und intermodale Interaktionen (Bernstein et al., 1973;Forster et al., 2002; Diederich und Colonius, 2004). Ebenfalls großen Einfluss auf taktile Reaktionszeiten haben Aufmerksamkeitseffekte, verschiedene Stimulusmerkmale wie Lokalisation (Butter et al., 1989; Lloyd, 1999; Spence und McGlone, 2001), Modalität (Boulter, 1977; Spence et al., 2001; Turatto et al., 2004), Stimulationszeitpunkt und -wahrscheinlichkeit (Karlin, 1959;

McAdam et al., 1969; Sanders, 1972; Näätänen und Merisalo, 1977) betreffend. Außerdem zu beachten ist, dass physikalische und attentionale Effekte auch bezüglich der motorischen Antwort zu unterschiedlichen Ergebnissen im Rahmen einfacher Reaktionszeitaufgaben beitragen (Bradshaw et al., 1983; Pierson-Savage et al., 1988; Rorden et al., 2002; Peters, 1983; Spence et al., 2001; Luce, 1986).

2.6.1 Auswertung der Reaktionszeiten

Die Reaktionen auf die taktilen Testreize wurden mit Hilfe einer Lichtschranke registriert. Der erste Block jeder Versuchsbedingung diente der Übung und wurde für die Auswertung nicht berücksichtigt. Wir fassten die Reaktionszeiten der Blöcke zwei und drei jeder Versuchsbedingung zusammen. Reaktionszeiten unter 100 ms wurden dabei als vorschnelle Antworten verworfen. Ebenso wurden Reaktionszeiten über 800 ms nicht gewertet.

2.6.2 Statistische Analyse

Auf Probandenebene berechneten wir Mittelwert und Standardabweichung der Reaktionszeiten für die vier verschiedenen Konditionen. Zusätzlich wurden die Reaktionszeiten getrennt nach Kondition anhand des Medianwertes in eine schnellere und eine langsamere Hälfte unterteilt. Hierdurch wurde ein separater Vergleich der jeweils schnelleren Reaktionszeiten ermöglicht, welcher von den deutlichen Streuungsunterschieden zwischen den Resultaten der verschiedenen Versuchsbedingungen weitgehend unbeeinflusst war. Auf Gruppenebene verglichen wir die Ergebnisse der verschiedenen Konditionen mittels Vorzeichenrangtests untereinander. Dies geschah zum einen bezogen auf alle Reaktionszeiten und zum anderen gesondert für die schnellere und die langsamere Hälfte der Reaktionszeiten. Das Signifikanzniveau wurde jeweils über eine sequentielle Bonferroni-Korrektur angepasst.

3 Ergebnisse

3.1 Experiment 1

Die elektrische Stimulation taktiler Afferenzen am rechten Unterarm rief bei allen Probanden deutlich spürbare, jedoch nicht-schmerzhafte Sensationen hervor. Die kutanen Laserpulse am rechten Handrücken führten bei allen Probanden zu leicht schmerzhaften, Nadelpieksen ähnelnde Sensationen. Die laserinduzierte Schmerzintensität wurde auf einer Skala von null (= kein Schmerz) bis zehn (= stärkster tolerabler Schmerz) durchschnittlich mit 3,9 bewertet. Die Standardabweichung lag bei 1,6.

3.1.1 Globale Testreiz-evozierte kortikale Antworten

Im ersten Experiment ermittelten wir die Amplituden kortikaler Antworten auf taktile Testreize. Wir untersuchten die Modulation der Amplituden durch schmerzhafte und nicht schmerzhafte konditionierende Reize sowie durch Variation des Zeitintervalls zwischen konditionierendem Reiz und Teststimulus. Die Amplituden der Testreize-evozierten kortikalen Antworten wurden in zwei Zeitfenstern analysiert, einem frühen zwischen 15 und 40 ms und einem späten zwischen 50 und 150 ms nach Beginn des Teststimulus. In einem ersten Schritt untersuchten wir Effekte auf globaler Ebene, d.h. die Signale aller MEG-Kanäle betreffend. In einem zweiten Schritt lokalisierten wir die Testreiz-evozierten kortikalen Antworten und analysierten die Amplituden lokaler Testreiz-evozierter Antworten unter den verschiedenen Versuchsbedingungen.

Die globale Stärke der Testreiz-evozierten neuromagnetischen Aktivität wurde in Form der so genannten global field power ermittelt, bei der es sich um die Summe der rektifizierten Signale aller 122 MEG-Sensoren handelt. Abbildung 5 zeigt schematisch die Anordnung der MEG-Kanäle von oben. Die beiden Kurvendiagramme stellen die globalen Testreiz-evozierten neuromagnetischen Antworten eines Einzelprobanden unter den verschiedenen Versuchsbedingungen dar. Das linke Schaubild zeigt die Effekte taktiler und das rechte die Auswirkungen schmerzhafter konditionierender Reize. Der Teststimuls ist jeweils durch eine senkrechte Linie gekennzeichnet. Die schwarzen Kurven repräsentieren den Zeitverlauf der globalen Testreiz-evozierten kortikalen Aktivität unter der Kontrollbedingung.

Demgegenüber sind die Zeitverläufe der global field power nach vorangehenden konditionierenden Reizen farblich kodiert, und zwar in den Farben rot, blau, grün und gelb für die Interstimulus-Intervalle 0,5, 1, 2, bzw. 4 Sekunden. Man erkennt in der Abbildung die deutlich stärkere Aktivität nach vorangegangenen schmerzhaften konditionierenden Reizen verglichen mit der Kontroll- sowie den taktilen Konditionierungsbedingungen.

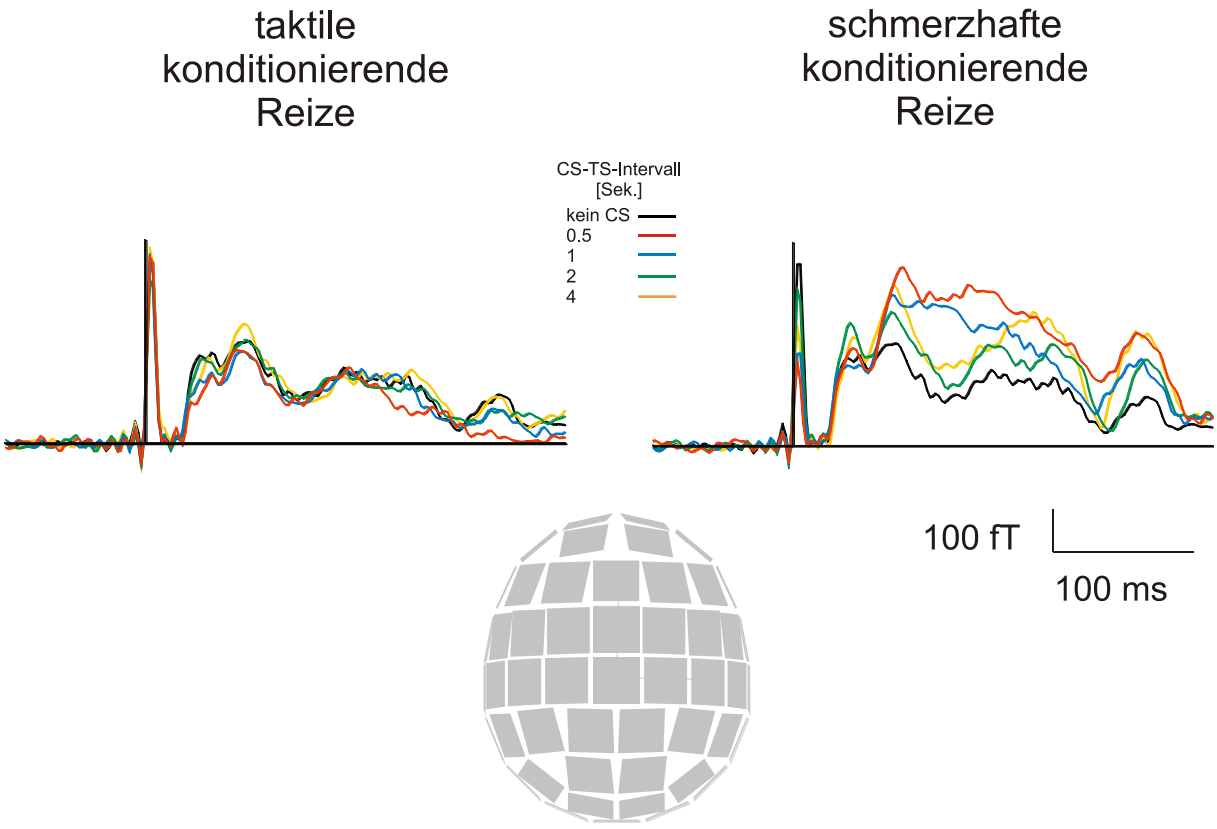

Abbildung 5

Abbildung 5: ***Effekte taktiler und schmerzhafter konditionierender Reize auf globale Testreiz-evozierte neuromagnetische Antworten eines Einzelprobanden.*** *Zeitverläufe der global field power (single subject). Die unterschiedlichen Interstimulus-Intervalle sind farblich kodiert. CS, konditionierender Stimulus; TS, Teststimulus. Das untere Schema zeigt die Anordnung der MEG-Kanäle von oben. Die grauen Kästchen stellen die bei der Signalauswertung getroffene Auswahl an Kanalpaaren dar - im Falle der global field power sind dies alle Kanalpaare. CS, konditionierender Stimulus; TS, Teststimulus.*

Abbildung 6*A* zeigt die über alle Probanden gemittelten Zeitverläufe der global field power unter den verschiedenen Versuchsbedingungen. Das linke Schaubild zeigt erneut die Effekte taktiler und das rechte die Auswirkungen schmerzhafter konditionierender Reize. Man erkennt jeweils eine Abfolge kortikaler Antworten mit Aktivitätsmaxima ca. 30 ms, 70 ms und 110 ms nach Beginn des taktilen Teststimulus. Grau hinterlegt sind die von uns analysierten Zeitfenster. Die farbliche Kodierung der verschiedenen Versuchsbedingungen

entspricht der der vorangegangenen Abbildung. Auch hier verrät ein erster Blick auf die beiden Diagramme, dass konditionierende Reize die Amplituden der globalen Testreiz-evozierten kortikalen Antworten beeinflussen, wobei je nach Modalität des konditionierenden Stimulus und Interstimulus-Intervall Unterschiede bestehen.

Wie die linke Hälfte der Abbildung 6 zeigt, gehen taktile konditionierende Reize mit einer Amplitudenreduktion globaler Testreiz-evozierter neuromagnetischer Aktivität einher. Die Betrachtung der grau hinterlegten Bereiche lässt erahnen, dass die Reduktion der Amplituden sowohl zwischen 15 und 40 als auch zwischen 50 und 150 ms nach Beginn des Teststimulus auftritt. Vergleicht man die unterschiedlich gefärbten Kurven, so erkennt man, dass das Ausmaß der Amplitudenreduktion mit zunehmendem Zeitintervall zwischen konditionierendem Reiz und Teststimulus abnimmt. Schmerzhafte konditionierende Reize modulieren die Amplituden der global field power in einer anderen Weise, wie das rechte Schaubild verdeutlicht. Vergleicht man die verschiedenen Kurven im frühen Zeitfenster, so lassen sich kaum Unterschiede feststellen. Im späten Zeitfenster jedoch weichen die Zeitverläufe der global field power auseinander. Und zwar sind hier die Amplituden der globalen Testreiz-evozierten kortikalen Antworten nach vorangehenden schmerzhaften konditionierenden Reizen größer als unter der Kontrollbedingung. Offenkundige Unterschiede zwischen den verschiedenen Interstimulus-Intervallen sind hierbei nicht festzustellen.

Abbildung 6*B* zeigt die statistische Auswertung der Effekte schmerzhafter und nicht schmerzhafter konditionierender Reize sowie der verschiedenen Interstimulus-Intervalle auf die Amplituden der global field power. Die vier Säulendiagramme unterteilen die Ergebnisse nach der Modalität des konditionierenden Stimulus sowie dem untersuchten Zeitfenster. Die jeweils linke Säule repräsentiert die Kontrollbedingung. Jede weitere Säule stellt die mittlere Amplitude der global field power bei einem Interstimulus-Intervall dar, mit jeweils von links nach rechts zunehmender Dauer des Interstimulus-Intervalls. Mittels Friedman-Tests wurden die mittleren Amplituden zu den verschiedenen Interstimulus-Intervallen untereinander verglichen, getrennt nach Modalität des konditionierenden Stimulus und untersuchtem Zeitfenster. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interstimulusintervallen (Friedman-Tests, taktile konditionierende Reize: frühes Zeitfenster $p = 0{,}09$, spätes Zeitfenster $p = 0{,}11$; schmerzhafte konditionierende Reize: frühes Zeitfenster $p = 0{,}49$, spätes Zeitfenster $p = 0{,}88$). Daraufhin wurden die mittleren Amplituden der verschiedenen Interstimulusintervalle zu einem Mittelwert zusammengefasst, abermals getrennt nach Modalität des konditionierenden Stimulus und untersuchtem Zeitfenster.

Anschließend wurden die jeweiligen Mittelwerte mittels Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon mit der Kontrollbedingung verglichen. Wie in Abbildung 6*B* dargestellt, sind die errechneten Mittelwerte der Amplituden nach taktilen konditionierenden Reizen im frühen wie im späten Zeitfenster signifikant kleiner als die jeweiligen Amplituden der Kontrollbedingung (frühes Zeitfenster p = 0,012, spätes Zeitfenster p = 0,012). Der Vergleich zwischen Kontrolle und Amplitudenmittelwert nach schmerzhaften konditionierenden Reizen ergibt im frühen Zeitfenster keinen signifikanten Unterschied (p = 0,57). Der entsprechende Mittelwert ist im späten Zeitfenster gegenüber der Kontrollbedingung signifikant größer (p = 0,02).

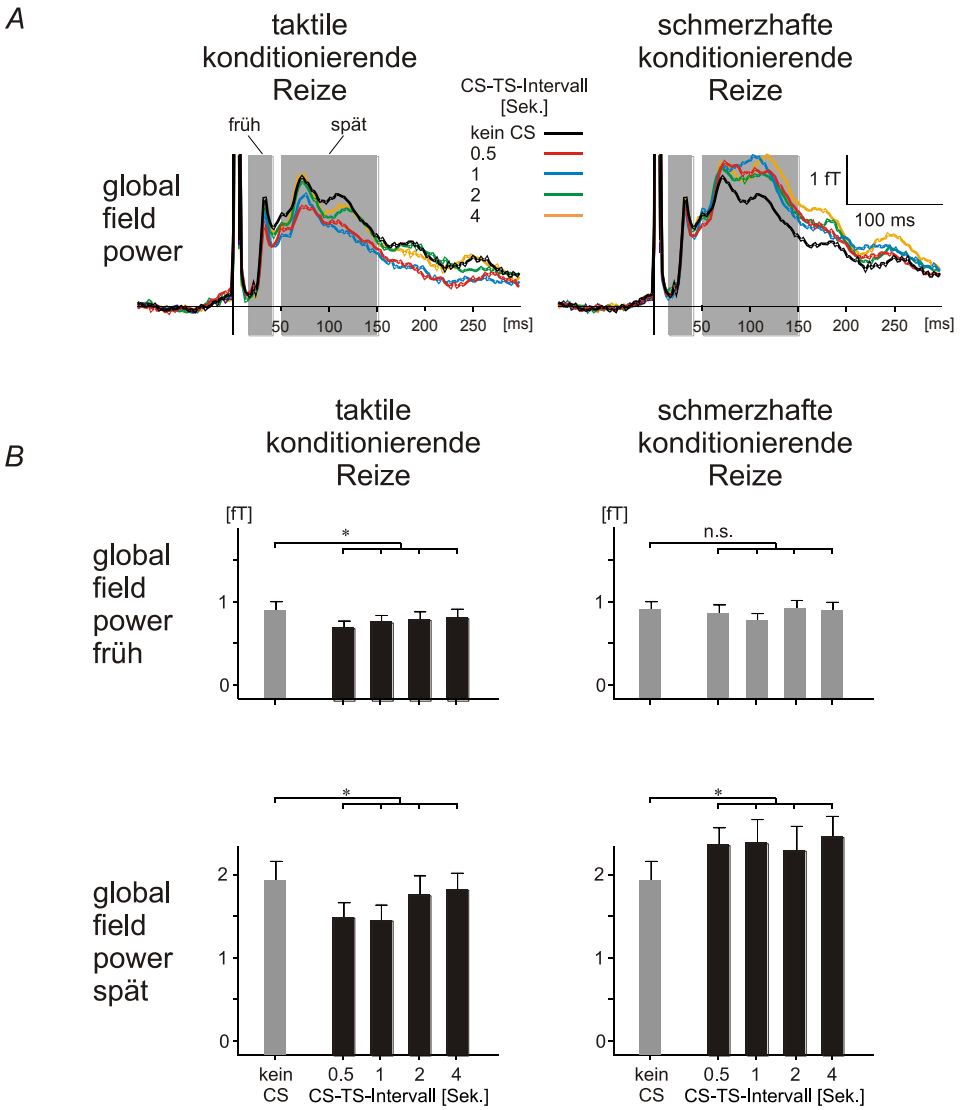

Abbildung 6

Abbildung 6:. ***Effekte taktiler und schmerzhafter konditionierender Reize auf globale Testreiz-evozierte neuromagnetische Antworten.*** *A. Zeitverläufe der global field power, Gruppenmittelwerte. Die unterschiedlichen Interstimulus-Intervalle sind farblich kodiert.*

Die grau hinterlegten Bereiche stellen Zeitfenster früher (15-40 ms) und später (50–150 ms) Testreiz-evozierter kortikaler Antworten dar, über welche mittlere Aktivitätsamplituden berechnet wurden. CS, konditionierender Stimulus; TS, Teststimulus. B. Gruppenmittelwerte der Amplituden früher (obere Säulendiagramme) und später (untere Säulendiagramme) globaler Antworten auf taktile Testreize ohne und mit vorangehenden taktilen konditionierenden Reizen (linke Säulendiagramme) bzw. schmerzhaften konditionierenden Reizen (rechte Säulendiagramme).
*Friedman-Tests erbrachten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Interstimulus-Intervallen. Über die verschiedenen Intervalle hinweg wurden Mittelwerte berechnet und mit Amplituden ohne vorangehenden konditionierenden Stimulus mittels Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon verglichen. Amplituden, die sich signifikant von den Amplituden ohne vorangehenden konditionierenden Reiz unterscheiden, sind durch schwarze Säulen gekennzeichnet. *, $p < 0,05$; n.s., nicht signifikant.*

3.1.2 Lokale Testreiz-evozierte kortikale Antworten

Nach Auswertung der globalen Testreiz-evozierten neuromagnetischen Aktivität wurden die zugrunde liegenden Quellen lokalisiert. Die taktilen Testreize führten zu einer typischen Sequenz somatosensorisch evozierter Magnetfelder. Die frühesten Antworten stammen aus S1, während spätere somatosensorisch evozierte Felder in S1, dem posterior parietalen Kortex (PPC) und bilateralem S2 generiert werden (Hari et al., 1999).

Exemplarisch zeigen die Abbildungen 7 und 8 die von vier verschiedenen Kanälen registrierten Antworten eines Probanden. Man erkennt auch auf Kanalebene die fazilitierten Antworten nach schmerzhaften konditionierenden Reizen.

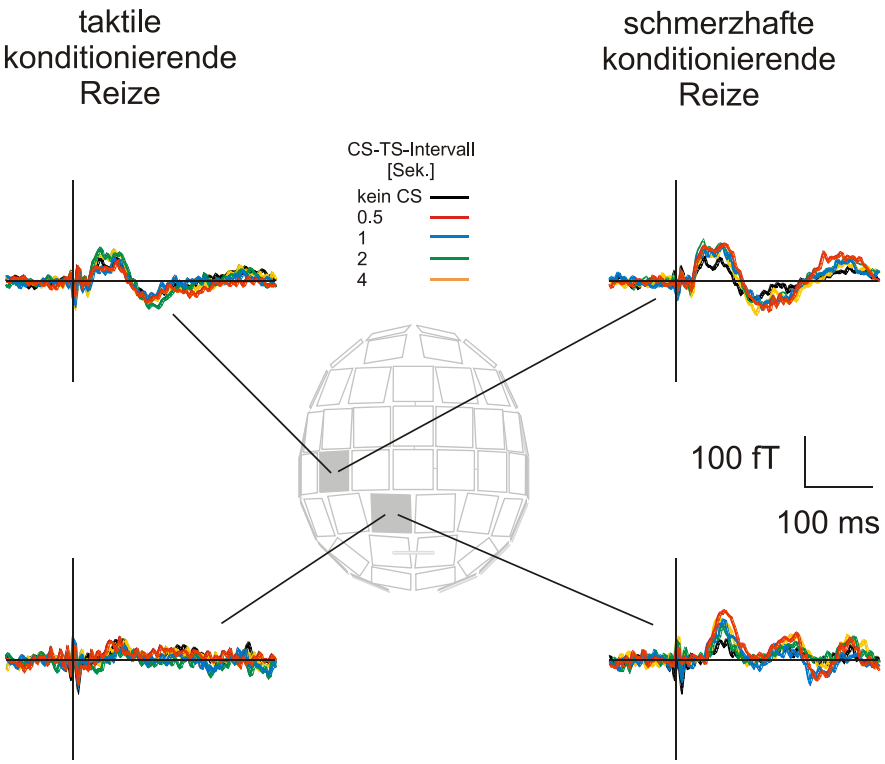

Abbildung 7

Abbildung 7: ***Effekte taktiler und schmerzhafter konditionierender Reize auf lokale Testreiz-evozierte neuromagnetische Antworten (S1 und posterior parietaler Kortex) eines Einzelprobanden.*** *A. Zeitverläufe der von zwei verschiedenen Kanälen (in der schematischen Kanalübersicht grau hinterlegt) gemessenen Signale unter den verschiedenen Versuchsbedingungen. Die Kurven stellen jeweils averages der Testreiz-evozierten neuromagnetischen Antworten eines Versuchsblocks dar. Die verschiedenen Interstimulus-Intervalle sind farblich kodiert. Die beiden linken Kurvendiagramme zeigen Antworten nach taktilen konditionierenden Reizen, die rechten nach schmerzhaften konditionierenden Reizen. Der linke obere der ausgewählten Kanäle empfängt Signale von S1, der rechte untere vom posterior parietalen Kortex. CS, konditionierender Stimulus; TS, Teststimulus.*

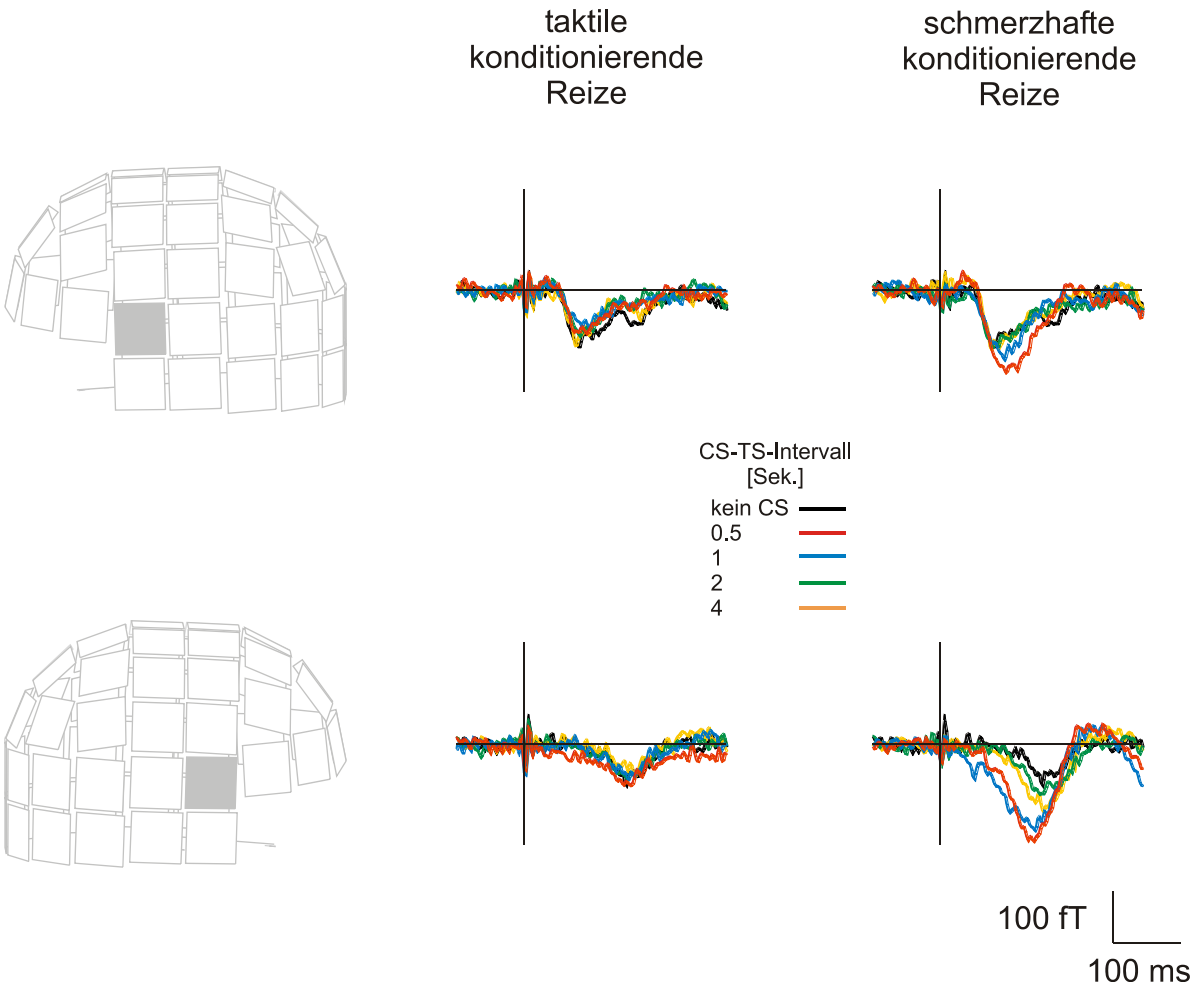

Abbildung 8

Abbildung 8: ***Effekte taktiler und schmerzhafter konditionierender Reize auf lokale Testreiz-evozierte neuromagnetische Antworten (bilateraler S2) eines Einzelprobanden.*** *A. Zeitverläufe der von zwei Kanälen gemessenen Signale (online averages) unter den verschiedenen Versuchsbedingungen. Die ausgewählten Kanäle liegen über dem ipsi- und kontralateralen S2.*

Die lokale Testreiz-evozierte Hirnaktivität wurde anhand von Multidipolmodellen möglichst genau dargestellt. Die Vorgehensweise hierzu ist im Methodenteil ausführlich geschildert. Abbildung 9 zeigt die anatomischen Quellenlokalisationen eines solchen Modells an einem Einzelbeispiel

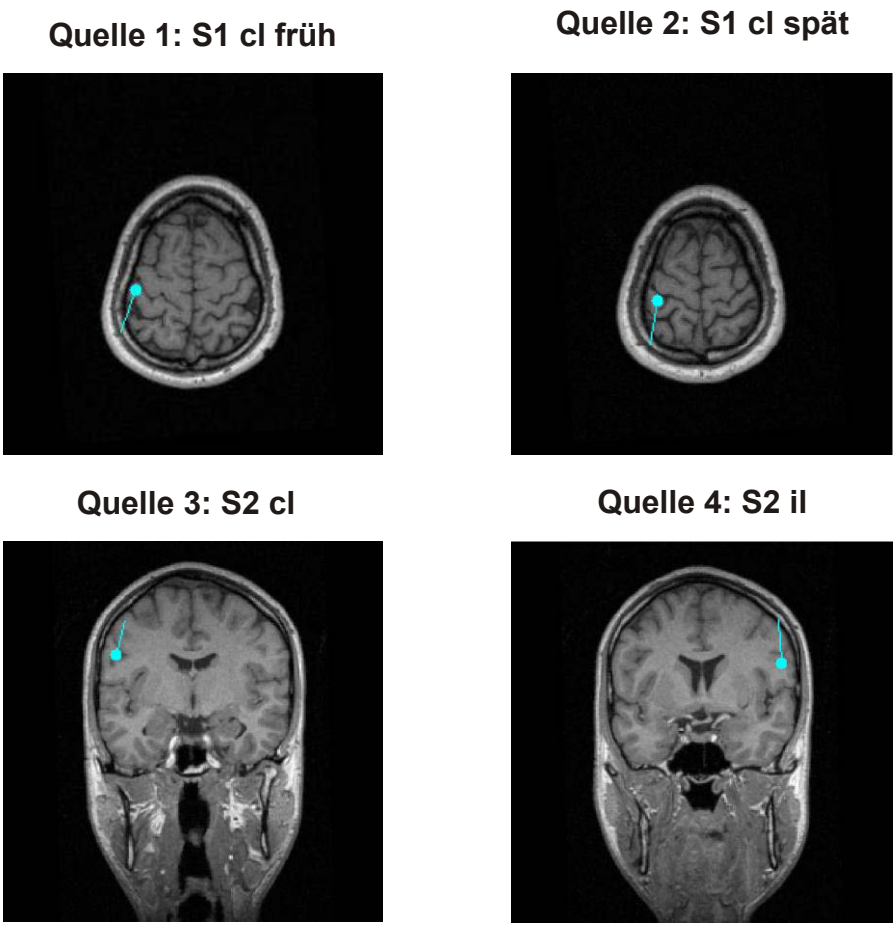

Abbildung 9

Abbildung 9:*Vier-Dipol-Modell.* *Anatomische Quellenlokalisationen eines Einzelprobanden. cl: contralateral; il: ipsilateral.*

In Abbildung 10*A* sind die Quellenlokalisationen jedes Probanden zu mittleren Quellenlokalisationen zusammengefasst. Abbildung 10*B* zeigt die Zeitverläufe der lokalen Testreiz-evozierten kortikalen Antworten in den verschiedenen Versuchsbedingungen. Jeder der in der Abbildung 10*A* dargestellten Quellen sind jeweils in der gleichen Zeile zwei Schaudiagramme zugeordnet. Die linke Spalte dieser Schaubilder zeigt lokale kortikale Antworten nach taktilen konditionierenden Reizen, die rechte nach schmerzhaften konditionierenden Reizen. Die Darstellungsweise der Zeitverläufe lokaler Testreiz-evozierter Antworten ist analog den vorangegangenen Abbildungen. Wie die grau hinterlegten Bereiche verdeutlichen ist zwischen 15 und 40 ms nach Testreizbeginn nur die frühe S1-Quelle aktiv. Alle anderen Quellen erreichen im späten Zeitfenster ihr Aktivitätsmaximum. Betrachtet man zunächst die Aktivitätszeitverläufe nach taktilen konditionierenden Reizen, so stellt man fest,

dass die Amplituden der schwarzen Kurven, welche jeweils die Kontrollbedingung repräsentieren, mindestens genau so groß und oftmals größer sind als die der farbigen Kurven, welche die Zeitverläufe lokaler Hirnaktivität unter Konditionierungsbedingungen symbolisieren. Insbesondere in den Zeitverläufen der späten S1- sowie der kontralateralen S2-Quelle erkennt man eine Amplitudenminderung der roten und der blauen Kurve gegenüber der schwarzen Kontrollkurve. Hier ist also jeweils die lokale Testreiz-evozierte Hirnaktivität nach taktilen konditionierenden Reizen bei einem Interstimulus-Intervall von 0,5 bzw. 1 Sekunde reduziert. Ähnliche Unterschiede sind auch für die frühe S1-Quelle im frühen Zeitfenster auszumachen. Die Aktivitätszeitverläufe bei Interstimulus-Intervallen von 2 und 4 Sekunden, in den Schaubildern grün bzw. gelb dargestellt, sind demgegenüber von der Kontrollkurve jeweils kaum zu unterscheiden. Ein Blick auf die in der rechten Spalte dargestellten Zeitverläufe nach schmerzhaften konditionierenden Reizen offenbart ein anderes Bild. Der erste Peak der frühen S1-Antworten ist hier in den verschiedenen Versuchskonditionen nahezu identisch. Deutliche Unterschiede zwischen den Zeitverläufen sind dagegen in den im späten Zeitfenster aktiven Quellen zu beobachten. Die größten Aktivitätsamplituden sind hierbei für die farbig dargestellten Konditionierungsbedingungen zu verzeichnen. Erneut finden sich die größten Abweichungen von der Kontrollbedingung in den späten S1- und kontralateralen S2-Antworten. Sämtliche farbigen Kurven heben sich hier von der schwarzen Kontrollkurve ab. Die bilateralen S2-Antworten scheinen bei einem Interstimulus-Intervall von 0,5 Sekunden am größten zu sein. Darüber hinaus sind die lokalen Aktivitätsmuster bei den verschiedenen Interstimulus-Intervallen kaum voneinander zu unterscheiden. Abbildung 11 fasst die statistische Analyse der lokalen Testreiz-evozierten kortikalen Antworten unter den verschiedenen Versuchsbedingungen zusammen.

Zunächst wurden für jede Quelle getrennt nach der Modalität des konditionierenden Reizes die bei den verschiedenen Interstimulus-Intervallen beobachteten mittleren Amplituden mittels Friedman-Tests untereinander verglichen. Wie bei der statistischen Auswertung der global field power wurden die entsprechenden Amplituden zu einem Mittelwert zusammengefasst, falls sie sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Dieser Mittelwert wurde mittels Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon mit der Kontrolle verglichen. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes zwischen den verschiedenen Interstimulus-Intervallen wurde jedes einzeln mittels sequentiell Bonferroni korrigiertem Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon mit der Kontrolle verglichen. Bei den frühen S1-Antworten zeigt sich nach taktilen konditionierenden Reizen ein signifikanter Unterschied zwischen den Interstimulus-Intervallen (Friedman-Test, $p = 0{,}036$). Der Einzelvergleich mit der Kontrolle ergibt, dass in

diesem Fall die mittleren Amplituden bei den Interstimulus-Intervallen 0,5, 1 und 2 Sekunden signifikant kleiner sind als in der Kontrollbedingung (Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon, ISI 0,5s $p = 0{,}002$, ISI 1s $p = 0{,}011$, ISI 2s $p = 0{,}015$), nicht jedoch bei einem Interstimulus-Intervall von 4 Sekunden (Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon, ISI 4s $p = 0{,}307$). Auch für die späten S1-Antworten ergibt sich nach taktilen konditionierenden Reizen ein signifikanter Unterschied zwischen den Interstimulus-Intervallen (Friedman-Test, $p = 0{,}036$). Bezüglich der bilateralen S2-Antworten nach taktilen konditionierenden Reizen liefert die statistische Auswertung keine signifikanten Ergebnisse. Für die kontralateralen S2-Antworten zeigt sie allerdings tendenziell kleinere Amplituden in den Konditionierungsbedingungen verglichen mit der Kontrolle (S2 kontralateral: Vergleich der verschiedenen Interstimulus-Intervalle, Friedman-Test, $p = 0{,}102$; Vergleich des Amplitudenmittelwertes der verschiedenen Interstimulus-Intervalle mit der Kontrolle, Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon, $p = 0{,}069$; S2 ipsilateral: Vergleich der verschiedenen Interstimulus-Intervalle, Friedman-Test, $p = 0{,}114$; Vergleich des Amplitudenmittelwertes der verschiedenen Interstimulus-Intervalle mit der Kontrolle, Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon, $p = 0{,}394$).

Nach schmerzhaften konditionierenden Reizen ergeben sich für die frühen S1-Antworten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und den verschiedenen Konditionierungsbedingungen. Die mittleren Amplituden sind hierbei in den Konditionierungsbedingungen tendenziell kleiner als in der Kontrollbedingung (Vergleich der verschiedenen Interstimulus-Intervalle, Friedman-Test, $p = 0{,}184$; Vergleich des Amplitudenmittelwertes der verschiedenen Interstimulus-Intervalle mit der Kontrolle, Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon, $p = 0{,}069$). Auch in den späten S1- und bilateralen S2-Antworten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Interstimulus-Intervallen nach schmerzhaften konditionierenden Reizen (Friedman-Tests, S1 spät $p = 0{,}516$, S2 kontralateral $p = 0{,}650$, S2 ipsilateral $p = 0{,}840$). Die Mittelwertsamplituden aller Trials mit schmerzhaften konditionierenden Reizen sind hingegen in diesen drei Quellen signifikant größer als die entsprechenden Kontrollamplituden (Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon, S1 spät $p = 0{,}012$, S2 kontralateral $p = 0{,}009$, S2 ipsilateral $p = 0{,}047$).

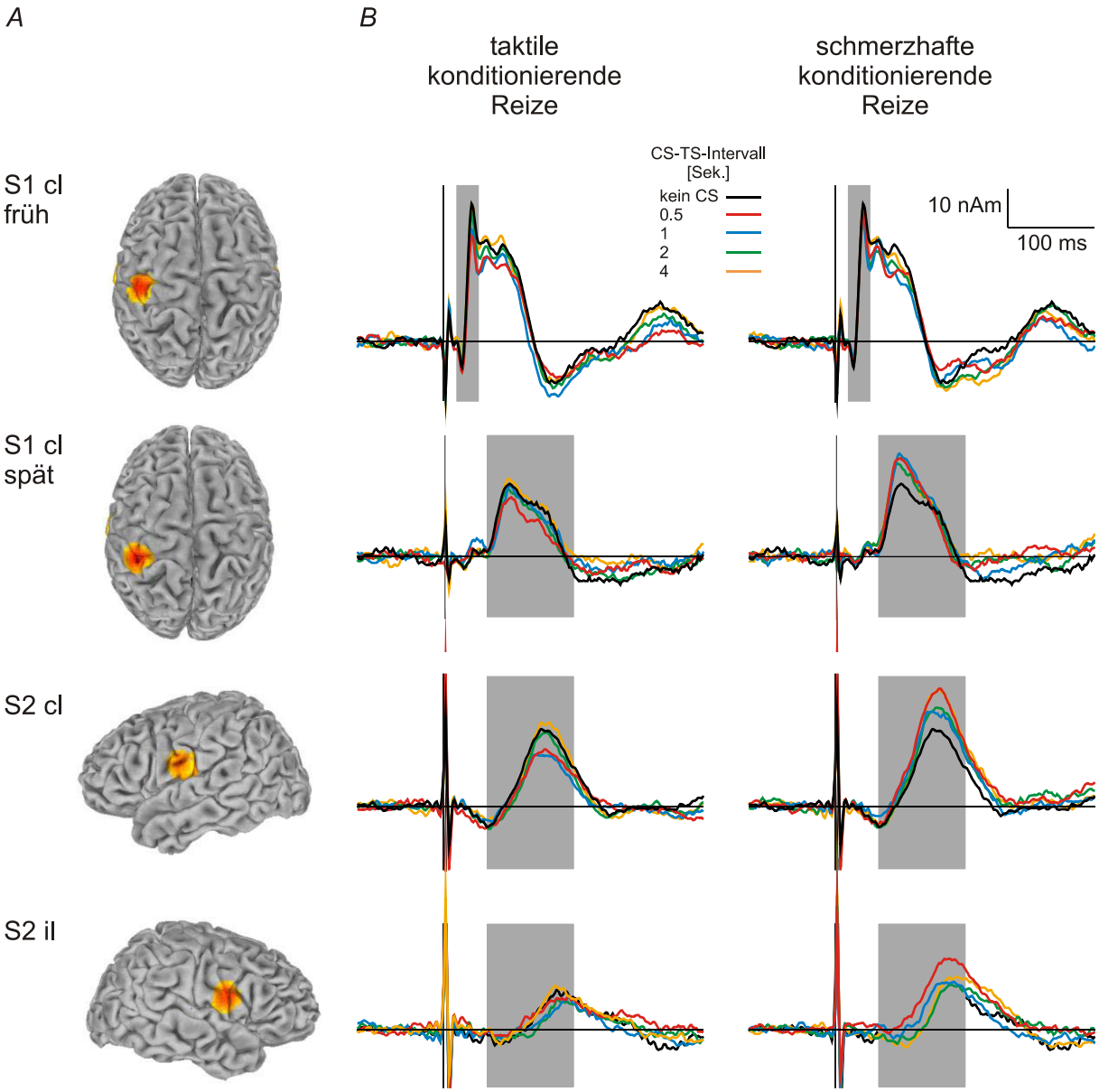

Abbildung 10

Abbildung 10. ***Effekte taktiler und schmerzhafter konditionierender Reize auf lokale Testreiz-evozierte kortikale Antworten.*** *A) Lokalisationen kortikaler Antworten auf taktile Testreize, über alle Probanden gemittelt. Die mittleren Koordinaten der Antworten im Talairach-System betrugen -38, -21, 57 mm (S1 cl früh), -35, -33, 60 mm (S1 cl spät), -56, -11, 20 mm (S2 cl), 55, -3, 18 mm (S2 il). cl, kontralateral; il, ipsilateral. B) Zeitverläufe lokaler Testreiz-evozierter kortikaler Antworten, Gruppenmittelwerte.*

Die verschiedenen Interstimulus-Intervalle sind farblich kodiert. Die grau hinterlegten Bereiche stellen Zeitfenster früher (15-40 ms) und später (50-150 ms) Antworten auf taktile Testreize dar, über welche mittlere Aktivitätsamplituden berechnet wurden.

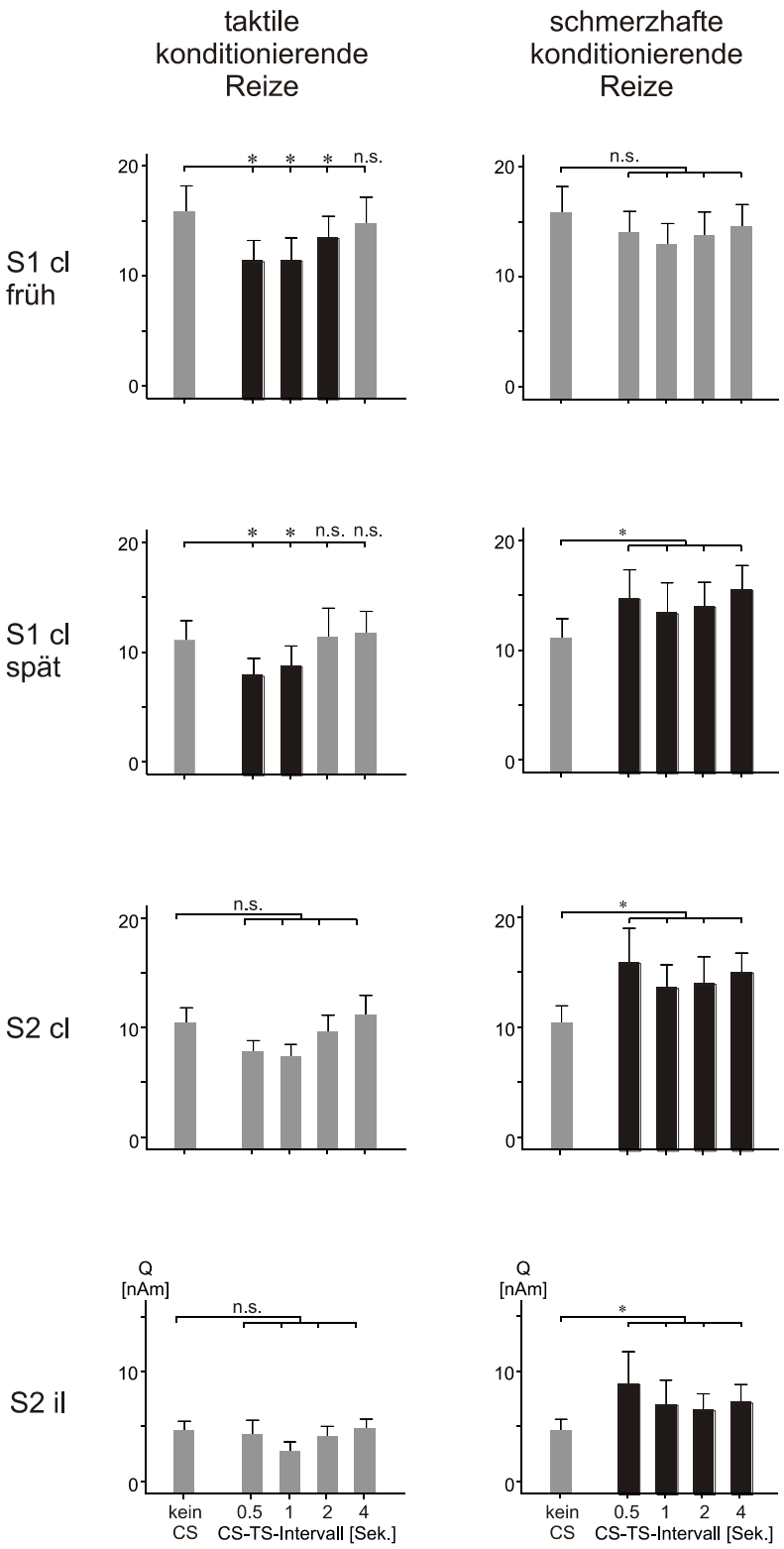

Abbildung 11

Abbildung 11: ***Zusammenfassung der Effekte taktiler und schmerzhafter konditionierender Reize auf lokale Testreiz-evozierte kortikale Antworten.***
Gruppenmittelwerte der Amplituden lokaler kortikaler Antworten auf taktile Testreize ohne und mit vorangehenden taktilen konditionierenden Reizen (linke Säulendiagramme) bzw.

*schmerzhaften konditionierenden Reizen (rechte Säulendiagramme). Die Effekte verschiedener Interstimulus-Intervalle auf die Antwortamplituden wurden untereinander verglichen durch Friedman-Tests und nachfolgende sequenziell Bonferroni-korrigierte Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon. Bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Interstimulus-Intervallen, so wurden über die verschiedenen Intervalle hinweg Mittelwerte berechnet und diese mit Amplituden ohne vorangehenden konditionierenden Stimulus mittels Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon verglichen. Amplituden, die sich signifikant von den Amplituden ohne vorangehenden konditionierenden Reiz unterscheiden, sind durch schwarze Säulen gekennzeichnet. *, $p < 0,05$; n.s., nicht signifikant.*

3.2 Experiment 2

Wie im vorangegangenen Experiment führte die Stimulation taktiler Afferenzen am rechten Unterarm konsistent zu deutlich spürbaren, jedoch nicht schmerzhaften Sensationen. Gleiches gilt für die elektrische Stimulation am Zeigefinger. Die kutane Laserstimulation ging mit leicht schmerzhaften, Nadelpieksen ähnelnden Sensationen einher. Um die Konsistenz der schmerzhaften konditionierenden Reize zu erhöhen, kamen diesmal höhere Laserintensitäten zur Anwendung als im ersten Experiment. Auf einer Skala von null (= kein Schmerz) bis zehn (stärkster tolerabler Schmerz) wurde die subjektiv empfundene Intensität der schmerzhaften Laserpulse durchschnittlich mit 3,7 bewertet. Die Standardabweichung lag diesmal bei 1,0.

3.2.1 Reaktionszeiten

Wir untersuchten Reaktionszeiten auf taktile Testreize in vier verschiedenen Versuchsbedingungen. Den Testreizen konnten schmerzhafte, taktile oder akustische konditionierende Stimuli vorausgehen. Die vierte Kondition entsprach der Kontrollbedingung und umfasste ausschließlich Testreize. Das Interstimulus-Intervall zwischen konditionierendem Stimulus und Testreiz lag randomisiert zwischen einer halben und einer Sekunde. Testreize folgten im Abstand zwischen fünf und sieben Sekunden aufeinander. Das linke Säulendiagramm der Abbildung 12 zeigt die mittleren Reaktionszeiten sämtlicher Trials in den verschiedenen Versuchsbedingungen. Die linke graue Säule symbolisiert die mittlere Reaktionszeit in der Kontrollbedingung ohne konditionierenden Stimulus. Diese beträgt 326 ± 27 ms (Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes). Vergleicht man die rechts daneben dargestellten mittleren Reaktionszeiten in den verschiedenen Konditionierungsbedingungen mit denen der Kontrollbedingung, so erkennt man, dass diese allesamt kürzer sind. So

betragen die mittleren Reaktionszeiten nach akustischen konditionierenden Reizen 260 ± 25 ms, diejenigen nach taktilen konditionierenden Reizen 262 ± 27 ms und schließlich die Reaktionszeiten nach schmerzhaften konditionierenden Reizen im Mittel 298 ± 26 ms. Die schwarze Farbe der Säulen signalisiert jeweils einen signifikanten Unterschied der mittleren Reaktionszeit in der entsprechenden Bedingung gegenüber der Kontrolle (Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon, akustische CS $p = 0{,}0055$; taktile CS $p = 0{,}0055$; schmerzhafte CS $p = 0{,}012$). Ein Vergleich der verschiedenen Konditionierungsbedingungen untereinander zeigt, dass die mittleren Reaktionszeiten nach akustischen und taktilen konditionierenden Reizen kürzer sind als nach schmerzhaften. Auch diese Unterschiede sind signifikant (Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon, akustische vs. schmerzhafte CS $p = 0{,}016$; taktile vs. schmerzhafte CS $p = 0{,}008$).

In einem zweiten Auswertungsschritt unterteilten wir die gemessenen Reaktionszeiten in den vier unterschiedlichen Konditionen jeweils in eine schnellere und eine langsamere Hälfte. Daraufhin verglichen wir nur die schnelleren Reaktionszeiten in den verschiedenen Reaktionszeiten untereinander. Das Resultat dieser Analyse ist im rechten Säulendiagramm der Abbildung 12 dargestellt. Die mittlere Reaktionszeit in der Kontrollbedingung beträgt nun 275 ± 25 ms. Erneut sind sämtliche Reaktionszeiten im Anschluss an einen konditionierenden Stimulus gegenüber der Kontrolle verkürzt. Und zwar ergibt die Auswertung der jeweils schnelleren Hälfte aller Trials nach akustischen konditionierenden Reizen eine mittlere Reaktionszeit von 223 ± 23 ms, nach taktilen konditionierenden Reizen von 226 ± 24 ms und nach schmerzhaften konditionierenden Reizen von 232 ± 24 ms. Jeder Einzelvergleich der verschiedenen Konditionierungsbedingungen mit der Kontrolle liefert ein signifikantes Ergebnis (Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon, akustische CS vs. Kontrolle $p = 0{,}0055$, taktile CS vs. Kontrolle $p = 0{,}0055$, schmerzhafte CS vs. Kontrolle $p = 0{,}012$). Anders als im Rahmen der Auswertung sämtlicher Reaktionszeiten gibt es bei den jeweils schnelleren Trials keinen offenkundigen Unterschied zwischen den mittleren Reaktionszeiten nach unterschiedlichen konditionierenden Reizen. So ergibt der Vergleich der zwei nicht schmerzhaften mit der schmerzhaften Konditionierungsbedingung in diesem Fall kein signifikantes Ergebnis (Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon, akustische vs. schmerzhafte CS $p = 0{,}234$; taktile vs. schmerzhafte CS $p = 0{,}512$).

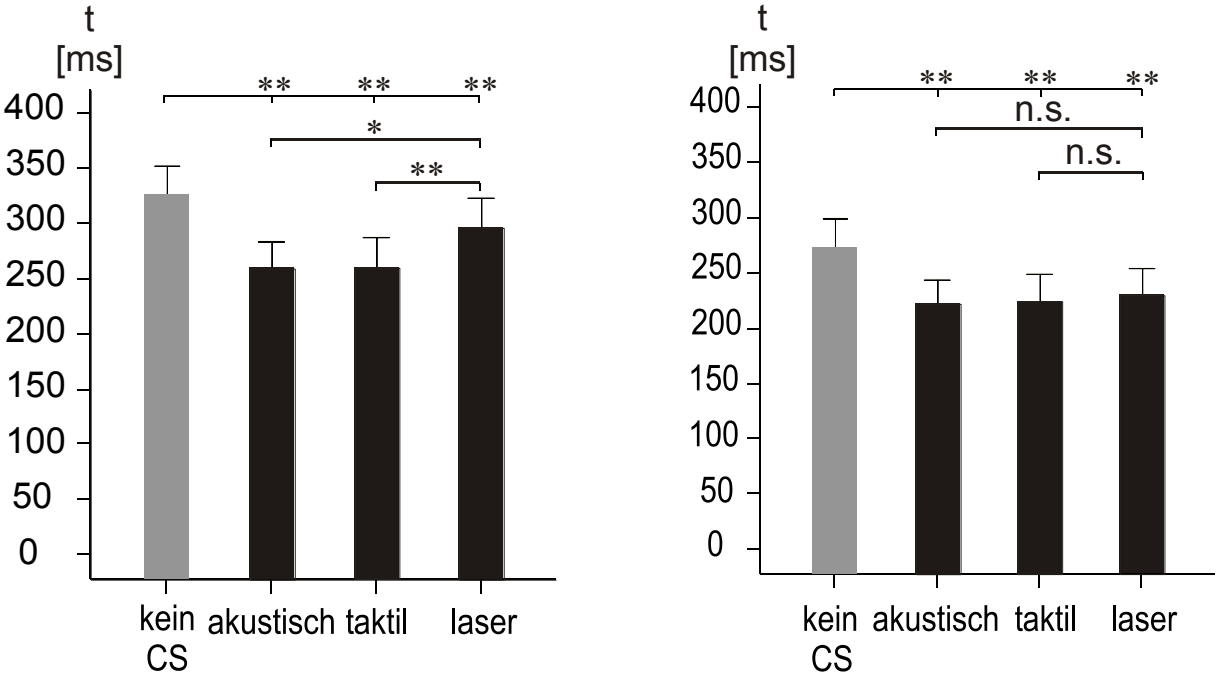

Abbildung 12

Abbildung 12: ***Effekte schmerzhafter, taktiler und akustischer konditionierender Reize auf Reaktionszeiten nach taktilen Testreizen.***
*Gruppenmittelwerte der Reaktionszeiten ohne und mit schmerzhaften, taktilen und akustischen konditionierenden Stimuli. Das linke Säulendiagramm zeigt die Analyse aller Reaktionszeiten, das rechte die der jeweils schnelleren Hälfte der Reaktionszeiten. Während sich die Reaktionszeiten aller Trials zwischen schmerzhaften und nicht schmerzhaften taktilen bzw. akustischen konditionierenden Reizen signifikant voneinander unterscheiden, zeigen die Reaktionszeiten der jeweils schnelleren Trials keine signifikanten Differenzen zwischen den verschiedenen Konditionierungsbedingungen. Reaktionszeiten, die sich signifikant von den Reaktionszeiten ohne vorangehenden konditionierenden Stimulus unterscheiden, sind durch schwarze Säulen gekennzeichnet. **, $p < 0,01$; *, $p < 0,05$; n.s., nicht signifikant; sequenziell Bonferroni-korrigierte Vorzeichenrangtests nach Wilcoxon.*

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir verschiedene Konditionierungseffekte auf die Berührungsverarbeitung anhand physiologischer und behavioraler Parameter. Wir wandten schmerzhafte und nicht schmerzhafte konditionierende Reize an, um evozierte kortikale Antworten sowie Reaktionszeiten auf folgende taktile Testreize zu beeinflussen. Wir analysierten die Modulationen taktil evozierter kortikaler Antworten und setzten diese zu den Veränderungen taktiler Reaktionszeiten in Beziehung. Unsere Ergebnisse zeigen, dass schmerzhafte konditionierende Reize zu einer lang anhaltenden Fazilitierung und taktile konditionierende Reize zu einer weniger lang andauernden Suppression taktil evozierter kortikaler Antworten führen. Möglicherweise stellt die von uns beobachtete Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung nach Applikation schmerzhafter Laserpulse einen schmerzinduzierten unwillkürlichen Aufmerksamkeitseffekt dar, während die Suppression taktiler Verarbeitungsprozesse vermutlich auf einer Refraktärphase der involvierten somatosensorischen Neurone beruht. Diese gegensätzlichen physiologischen Effekte gehen beide mit einer signifikanten Verkürzung taktiler Reaktionszeiten einher. Somit deuten unsere Beobachtungen darauf hin, dass schmerzhafte und nicht schmerzhafte konditionierende Reize weitgehend unterschiedliche physiologische, jedoch ähnliche behaviorale Effekte auf die Berührungsverarbeitung ausüben können. Demnach erlauben die Amplituden evozierter kortikaler Antworten keine Vorhersage von Verhaltensantworten.

4.1 Methodische Anmerkungen

Physiologische und Verhaltenseffekte auf die Berührungsverarbeitung wurden von uns in getrennten Experimenten untersucht, die sich in ihren Paradigmen geringfügig voneinander unterschieden. Wenn auch eine Herangehensweise mit nur einem Experiment die Möglichkeit geboten hätte, physiologische und behaviorale unmittelbarer zu einander in Beziehung zu setzen, so hätten sich hieraus störende Einflüsse auf die Untersuchung der Modulation kortikaler Berührungsverarbeitung ergeben. So werden somatosensorisch evozierte Antworten durch die Vorbereitung (Kida et al., 2006; Shimazu et al., 1999; Starr und Cohen, 1985) und Ausführung motorischer Reaktionen maßgeblich beeinflusst. Die Effekte konditionierender Reize auf die Testreizverarbeitung hätten somit durch eine simultane Reaktionszeitbestimmung verfälscht und durch Bewegungsartefakte überlagert werden

können. Im ersten und zweiten Experiment wurden jeweils identische Testreize verwendet. Unterschiede bestanden hingegen in Bezug auf die schmerzhaften und nicht schmerzhaften konditionierenden Stimuli.

So wurden zum einen im zweiten Experiment intensivere Laserpulse eingesetzt als im ersten, um die Konsistenz der schmerzhaften konditionierenden Reize zu erhöhen. Laserpulse geringerer Intensität hätten möglicherweise in Einzelfällen der bewussten Wahrnehmung entgehen und zu einer Ungewissheit bezüglich des Auftretens taktiler Testreize führen können. Eine solche führt in der Regel zu einer Verlängerung taktiler Reaktionszeiten (Näätänen und Merisalo, 1977). Zum anderen wurden für die taktilen konditionierenden Stimuli in beiden Experimenten verschiedene Lokalisationen gewählt. Im ersten Experiment war dies der Versorgungsbereich des oberflächlichen Radialnervenastes am rechten Unterarm, im zweiten Experiment der rechte Zeigefinger. Die taktilen Testreize wurden unterdessen jedes Mal am rechten Unterarm appliziert. Eine übereinstimmende Lokalisation des konditionierenden und des Teststimulus im Reaktionszeitexperiment hätte dazu geführt, dass auf identische Stimuli in einem Fall hätte reagiert werden müssen, im anderen jedoch nicht. Hierbei hätte es sich somit nicht mehr um ein einfache Reaktions- sondern um eine Auswahlaufgabe, eine choice task, gehandelt. Dies hätte wahrscheinlich zu einer Verlängerung der Reaktionszeiten geführt und hätte die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Versuchsbedingungen erschwert. Auch ein die Aufmerksamkeit modulierender Effekt im Sinne einer inhibition of return, welche zu einer möglichen Verlangsamung taktiler Reaktionszeiten bei identischer Lokalisation aufeinander folgender Reize führt (Tassinari und Berlucchi, 1995; Lloyd et al., 1999), hätte in dieser Konstellation nicht ausgeschlossen werden können. Es erscheint jedoch fraglich, ob die insgesamt geringfügigen Unterschiede der Stimulationsparameter in beiden Experimenten maßgeblich zu den von uns beobachteten physiologischen und behavioralen Effekten beigetragen haben.

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich gesunde männliche Probanden untersucht, ebenso wie in der vorangegangenen Studie von Ploner et al. (Ploner et al., 2004), welche erstmals eine signifikante schmerzinduzierte Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung zeigte. Es wäre unter anderem interessant, mit vergleichbaren Versuchsparadigmen mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der beobachteten physiologischen und behavioralen Effekte zu untersuchen. Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich Aufmerksamkeitseffekten auf die Schmerzwahrnehmung wurden beispielsweise von Keogh et al. beschrieben (Keogh et al., 2000). Von besonderem Interesse und möglicher klinischer Relevanz wäre ein Vergleich der untersuchten Interaktionen auf physiologischer und

Verhaltensebene zwischen gesunden Probanden und Schmerzpatienten. Unterschiedliche schmerzinduzierte Erregbarkeitsveränderungen im cingulären Kortex bei Gesunden und Patienten mit chronischer Arthritis wurden beispielsweise von Buffington et al. nachgewiesen (Buffington et al., 2005).

4.2 Effekte konditionierender Reize auf die kortikale Berührungsverarbeitung

Unter Anwendung eines Konditionierungs-Test-Stimulus-Paradigmas fanden wir eine Suppression taktil evozierter kortikaler Antworten durch vorangehende taktile Konditionierungsreize. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit früheren Befunden bezüglich physiologischer Interaktionen zwischen aufeinander folgenden Berührungsreizen. So zeigten zahlreiche Studien eine Hemmung kortikaler Antworten auf jeweils nachfolgende Berührungsreize (Allison, 1962; Angel et al., 1985; Delberghe et al., 1990; Fujii et al., 1994; Garcia Larrea et al., 1992; Hamada et al., 2002; Mauguiere et al., 1997; Nagamine et al., 1998; Shagass und Schwartz, 1964; Tomberg et al., 1989; Wikström et al., 1996). Dieser inhibierende Effekt betraf sowohl frühe kortikale Antworten mit Latenzen unter 50 ms (Tomberg et al., 1989; Wikström et al., 1996), welche in S1 generiert werden, als auch spätere Antwortkomponenten aus S1 und bilateralem S2 (Wikström et al., 1996). Die Amplitudenabnahme berührungsevozierter kortikaler Antworten bei kurzen Interstimulus-Intervallen wurde auf intramodale Interaktionen auf Ebene der somatosensorischen Kortizes zurückgeführt (Wilkström et al., 1996). Eine Erholung somatosensorischer Antworten nach vorangegangenen taktilen Konditionierungsreizen wurde oftmals bei Interstimulus-Intervallen zwischen einer und zwei Sekunden beobachtet (Allison, 1962; Greenwood und Goff, 1987; Huttunen und Hömberg, 1991; Tomberg et al., 1989), ein Zeitrahmen, der ungefähr unseren eigenen Beobachtungen entspricht.

Die Suppression somatosensorisch evozierter Antworten durch taktile konditionierende Reize entspricht einer vorübergehenden Veränderung der neuronalen Erregbarkeit in sensorischen Kortexarealen. Sie beruht vermutlich auf einer Refraktärphase der stimulierten kortikalen Neurone (Roemer et al., 1984). Andere, verschiedene Ebenen des somatosensorischen Systems betreffende neurophysiologische Phänomene, welche ebenfalls mit einer Reduktion taktil evozierter Antworten durch Reizrepetition einhergehen, sind die Habituation und die sensorische Adaptation (Peeke und Petrinovich, 1984, Roemer et al., 1984). Zahlreiche unterschiedliche Mechanismen liegen der kurzfristigen neuronalen Plastizität in sensorischen

Kortizes auf der Ebene einzelner Nervenzellen sowie größerer Nervenzellpopulationen zugrunde (Kohn und Whitsel, 2002). Veränderungen des Aktivitätszustandes unterschiedlicher spannungsabhängiger und metabotroper Rezeptoren tragen zur Modulation der Leitfähigkeit postsynaptischen Membranen bei. Zudem kann durch repetitive Stimulation auch die Effektivität synaptischer Signalübertragung moduliert werden (Kohn und Whitsel, 2002). Modulierende Effekte auf der Ebene ganzer Neuronenpopulationen treten beispielsweise durch Fluktuationen extrazellulärer Ionenkonzentrationen auf (Kohn und Whitsel, 2002).

Interaktion zwischen Schmerz und Berührung wurden häufig hinsichtlich des Effektes taktiler Stimuli auf die Schmerzwahrnehmung untersucht. In diesem Zusammenhang implizierte die „gate control theory“ von Wall und Melzack (Melzack und Wall, 1965), dass durch Stimulation taktiler Afferenzen die Weiterleitung schmerzhafter Impulse im Hinterhorn des Rückenmarks inhibiert werden kann. Der umgekehrte Effekt von Schmerz auf die Berührungsverarbeitung ist weit weniger untersucht und entsprechende Interaktionen auf kortikaler Ebene sind bislang weitgehend unklar. Unter dem konditionierenden Einfluss tonischer Schmerzreize wurde sowohl bei Affen (Tommerdahl et al., 1996) als auch beim Menschen (Rossi et al., 1998) eine Abnahme der Amplituden berührungsevozierter Antworten im primär somatosensorischen Kortex verzeichnet. Jedoch lösen die in diesen Studien verwendeten tonischen Schmerzreize Empfindungen aus, die sich von den durch phasische Schmerzreize hervorgerufenen deutlich unterscheiden (Chen und Treede, 1985), so dass den modulierenden Effekten tonischer Schmerzreize auf die kortikale Berührungsverarbeitung andere neuronale Mechanismen zugrunde liegen könnten als im Falle phasischer Schmerzreize.

Studien, die sich mit den Einflüssen phasischer Schmerzreize auf die taktile Verarbeitung befassten, führten zu divergierenden Ergebnissen (Dowman, 1999; Torquati et al., 2003; Tran et al., 2003; Ploner et al., 2004). Die Arbeiten von Torquati et al. und Tran et al. zeigten eine Amplitudenreduktion früher (Tran et al., 2003) und später (Torquati et al., 2003) Komponenten somatosensorisch evozierter Felder durch simultan applizierte (Torquati et al., 2003) beziehungsweise vorangehende (Tran et al., 2003) schmerzhafte konditionierende Reize. In beiden Studien dienten elektrische Reize unterschiedlicher Intensität sowohl zur schmerzhaften als auch zur nicht schmerzhaften Stimulation. Eine solche elektrische Stimulation führt in jedem Fall zur Aktivierung taktiler Afferenzen, so dass bei einem derartigen Paradigma intermodale Effekte von Schmerz auf die Berührungsverarbeitung nicht sicher von intramodalen Reizwiederholungseffekten unterschieden werden können. Unter

Verwendung schmerzhafter Laserpulse konnten Dowman et al. in einer EEG-Studie keinen signifikanten Effekt schmerzhafter konditionierender Reize auf die Berührungsverarbeitung feststellen (Dowman et al., 1999). Es offenbarte sich jedoch eine tendenzielle Fazilitierung späterer somatosensorisch evozierter Antworten, ein Resultat, das prinzipiell mit unseren aktuellen Beobachtungen in Einklang steht. Die Studie von Dowman et al. lieferte keine Informationen bezüglich der exakten Lokalisation der somatosensorisch evozierten kortikalen Antworten. Dies ist eine möglicher Erklärungsansatz dafür, dass hierbei kein signifikanter Konditionierungseffekt schmerzhafter Laserpulse festgestellt wurde, wenngleich wir eine statistisch signifikante schmerzinduzierte Fazilitierung auch auf Ebene der global field power beobachteten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen vorangegangene Befunde von Ploner et al., welche eine Fazilitierung somatosensorisch evozierter kortikaler Antworten nach schmerzhaften konditionierenden Reizen zeigten (Ploner at al., 2004). Sie erweitern darüber hinaus die Erkenntnisse bezüglich des Zeitverlaufes dieses Fazilitierungseffektes. Den aktuellen Resultaten zufolge handelt es sich bei der schmerzinduzierten Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung um ein lang anhaltendes Phänomen von mindestens 4 Sekunden Dauer. Dies ist deutlich länger als die Suppression der Testreiz-evozierten Antworten durch taktile Konditionierungsreize. Eine mögliche Erklärung für die längere Dauer des schmerzinduzierten Konditionierungseffektes ist die lang andauernde Schmerzwahrnehmung mit erstem und zweitem Schmerz, welche durch kurze Schmerzreize ausgelöst wird und diese deutlich überdauert (Lewis und Pochin, 1937, Bishop und Landau, 1958, Price et al., 1977; Ploner et al., 2002). Zudem konnte gezeigt werden, dass tonische Schmerreize anders als taktile Stimuli zu einer dauerhaften Aktivierung innerhalb eines kortikalen Netzwerkes führen, welches in die Verarbeitung neuartiger und besonders hervorstechender, verhaltensrelevanter Stimuli involviert ist (Downar et al., 2003). Möglicherweise ist auch die Verarbeitung phasischer Schmerzreize mit länger dauernden Aufmerksamkeitseffekten vergesellschaftet, welche die Erregbarkeit in somatosensorischen Arealen nachhaltig beeinflussen könnten.

Die modulierenden Einflüsse taktiler und schmerzhafter konditionierender Reize auf somatosensorisch evozierte kortikale Antworten unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Dauer sondern auch bezüglich ihrer räumlichen Verteilungsmuster. Im Gegensatz zu taktilen Konditionierungseffekten betrifft die schmerzinduzierte Fazilitierung späte S1- und bilaterale S2-Antworten, nicht jedoch frühe S1-Antworten mit Latenzen unter 50 ms. Dieses Verteilungsmuster schmerzinduzierter Erregbarkeitsveränderungen in den

somatosensorischen Kortizes legt nahe, dass sich auch diese intermodale Interaktion auf kortikaler, und nicht auf spinaler oder peripherer Ebene abspielt. Angesichts des seriellen Verarbeitungsmodus taktiler Information in somatosensorischen Kortizes beim Menschen (Iwamura, 1998), sollten sich physiologische Interaktionen im peripheren Nervensystem oder im Rückenmark bereits auf die frühesten Komponenten berührungsevozierter kortikaler Antworten auswirken.

Eine Faziltierung somatosensorisch evozierter kortikaler Antworten vergleichbar dem von uns beobachteten Effekt wurde in wenigen vorangegangenen Studien gezeigt. Sie trat jeweils im Zusammenhang mit einer gezielten Aufmerksamkeitsmodulation durch vorab präsentierte taktile und visuelle Hinweisreize oder durch eine zuvor instruierte Erwartungshaltung auf (Garcia-Larrea et al., 1991; Eimer und Forster, 2003). Die räumlich nicht selektive Steigerung einer parietalen Antwortkomponente im Latenzbereich zwischen 60 und 80 ms wurde von Garcia-Larrea et al. als möglicher arousal-Effekt gedeutet (Garcia-Larrea et al., 1991).

Die von Ploner et al. erstmals gezeigte schmerzinduzierte Faziltierung, welche ebenfalls taktile Verarbeitungsprozesse im parietalen Kortex mit Latenzen über 50 ms betraf, erwies sich in einem Kontrollexperiment auch als räumlich nicht spezifisch, da sie durch eine Applikation konditionierender Schmerzreize sowohl ipsi- als auch kontralateral zur Lokalisation des Teststimulus erzielt wurde. Es ist anzunehmen, dass die von uns bestätigte Faziliterung kortikaler Berührungsverarbeitung durch schmerzhafte Laserpulse einen ungerichteten Aufmerksamkeitseffekt im Sinne eines alerting darstellt (Corbetta und Shulman, 2002; Posner und Petersen, 1990). Eimer und Forster fanden ebenso wie wir eine bihemisphärische Steigerung somatosensorisch evozierter Antworten mit einer Latenz von ca. 100 ms, welche nur unter einer transienten, trial-by-trial neu ausgerichteten, nicht jedoch unter einer lang anhaltenden Aufmerksamkeitsfokussierung auftrat (Eimer und Forster, 2002). Eine solche kurzzeitige Fokussierung der Aufmerksamkeit geht in der Regel mit einem höheren Ausmaß an arousal bzw. einer stärkeren Reaktionsbereitschaft einher, als dies bei länger dauernden, Aufmerksamkeit erfordernden Aufgaben der Fall ist (Coull, 1998). Schmerzinduzierte Fazilitierung berührungsassoziierter Hirnaktivität kann nicht allein auf die Hinweisfunktion des schmerzhaften Laserstimulus zurückgeführt werden, welcher den folgenden taktilen Testreiz ankündigt. In einem Kontrollexperiment zeigten Ploner et al., dass akustische konditionierende Stimuli keine derartigen physiologischen Effekte im somatosensorischen System bewirken (Ploner et al., 2004).

Eine schmerzinduzierte Fazilitierung kortikaler Aktivität wurde auch für andere sensorische Qualitäten wie etwa die Thermozeption nachgewiesen (Sawamoto et al., 2000). Sawamoto et

al. zeigten, dass in Erwartung schmerzhafter Laserstimuli kortikale Antworten auf nicht schmerzhafte Reize im ACC und im bilateralen parietalen Operkulum sowie der posterioren Inselrinde verstärkt sind (Sawamoto et al., 2000). Da in dieser Studie den Probanden jedoch ausschließlich Laserstimuli unterschiedlicher Intensität dargeboten wurden, handelt sich hierbei um einen intramodalen Effekt, aufgrund dessen Wärmereize bedingt durch eine intermittierende Darbietung schmerzhafter konditionierender Stimuli stärkere affektive Reizantworten auslösen. Der fazilitierende Einfluss schmerzhafter Laserpulse auf die Berührungsverarbeitung erinnert an eine Form neuronaler Plastizität, welche als Sensitivierung bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich um eine Form nichtassoziativen Lernens, bei der die Darbietung eines schädlichen Reizes eine stärkere Reflexantwort auf andere, auch harmlose Reize hervorruft (Kandel, 2006).

4.3 Effekte konditionierender Reize auf taktile Reaktionszeiten

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien zeigt unsere Arbeit, dass einfache Reaktionszeiten nach vorangegangenen konditionierenden Reizen signifikant verkürzt sind (Luce, 1986). Die von uns im 2. Experiment registrierten mittleren Reaktionszeiten betrugen je nach Kondition zwischen 250 und 300 ms und lagen somit in der Größenordnung vorangegangener Studienergebnisse bezüglich einfacher Reaktionszeiten (Näätänen und Merisalo, 1977). Das verwendete Versuchsparadigma war derart beschaffen, dass in sämtlichen Bedingungen schnelle Reaktionszeiten begünstigt wurden. So lag die Intensität der taktilen Teststimuli deutlich über der Wahrnehmungsschwelle. Darüber hinaus bestand für die Probanden Gewissheit hinsichtlich des Auftretens des Teststimulus, seiner Modalität sowie seiner Lokalisation. Schließlich war jeweils eine einfache Reaktionszeitaufgabe ohne mögliche Antwortalternativen zu bewältigen. Die gemessene Reaktion bestand lediglich in einer einfachen Fingerbewegung und nicht in einem komplexeren Handlungsmuster. Somit waren bereits in der Kontrollbedingung, welche neben den taktilen Testreizen keine weitere Stimulation umfasste, Voraussetzungen für schnelle Reaktionszeiten geschaffen.

Dennoch führten sämtliche Konditionierungsbedingungen zu einer signifikanten Verkürzung der Reaktionszeiten gegenüber der Kontrolle. Ein wesentlicher Einflussfaktor hierbei ist sicherlich, dass durch die konditionierenden Reize die zeitliche Vorhersagbarkeit des Teststimulus deutlich erhöht wurde. Die exakte zeitliche Vorhersage eines Stimulus wird bei Interstimulus-Intervallen jenseits einer Sekunde zunehmend schwieriger, einhergehend mit einer Verlängerung einfacher Reaktionszeiten (Näätänen und Merisalo, 1977). Besonders

kurze Reaktionszeiten traten indes bei Interstimulus-Intervallen zwischen 200 und 500 ms auf (Sanders, 1972). Die von uns verwendeten Interstimulus-Intervalle zwischen konditionierendem und Teststimulus im Bereich von 500 bis 1000 ms lassen somit eine Verkürzung der Reaktionszeiten gegenüber der Kontrolle mit Zeitabständen von 5 bis 7 Sekunden zwischen aufeinander folgenden taktilen Testreizen erwarten.

Doch auch zwischen den verschiedenen Konditionierungsbedingungen fanden wir signifikant verschiedene Reaktionszeiten, und zwar dahingehend, dass nach nicht schmerzhaften konditionierenden Reizen signifikant kürzere taktile Reaktionszeiten registriert wurden als nach schmerzhaften Konditionierungsreizen. Zudem offenbarte sich eine größere Variabilität der Reaktionszeiten nach schmerzhaften konditionierenden Reizen, zumal ein Vergleich der jeweils schnelleren Hälften der Reaktionszeiten keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Konditionierungsbedingungen ergab. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die wesentlich länger anhaltenden und zeitlich weniger scharf abgrenzbaren Empfindungen, welche durch die schmerzhaften Laserpulse verglichen mit den taktilen konditionierenden Reizen ausgelöst werden. Ferner führten die von uns angewandten Laserpulse trotz der höheren Intensitäten im zweiten Experiment nur mäßig schmerzhafte Sensationen herbei. Entsprechend wurde die subjektiv empfundene Intensität der Laserpulse auf einer visuellen Analogskala zwischen 1 und 10 von den Probanden durchschnittlich mit vier bewertet. Der geringere und variabler ausgeprägte Konditionierungseffekt der schmerzhaften gegenüber den nicht schmerzhaften konditionierenden Reizen mag somit auch auf deren vergleichsweise geringer Intensität beruhen.

Turatto et al. zeigten bis zu einem Interstimulus-Intervall von 600 ms schnellere taktile Reaktionszeiten nach ipsimodalen konditionierenden Reizen verglichen mit krossmodalen Stimulationsabfolgen. Dieser Effekt wurde auf eine modalitätsspezifische unwillkürliche Aufmerksamkeitsfokussierung zurückgeführt, welche dazu führt, dass Probanden einige Zeit benötigen, um ihre Aufmerksamkeit von einer Stimulusmodalität auf die andere zu lenken (Turatto et al., 2004). Im Gegensatz zu der Studie von Turatto et al. waren die von uns gemessenen taktilen Reaktionszeiten nach taktilen und auditorischen konditionierenden Stimuli nicht voneinander verschieden. Die langsameren Reaktionszeiten nach schmerzhaften Laserpulsen könnten jedoch durch den Effekt der unwillkürlichen Aufmerksamkeitsfokussierung erklärt werden. Ein mögliches physiologisches Korrelat hierzu ist die von Downar et al. gezeigte schmerzinduzierte tonische Aktivierung eines vorwiegend rechtshemisphärischen kortikalen Netzwerkes, welches mutmaßlich eine entscheidende Rolle bei der Vermittlung unwillkürlicher Aufmerksamkeit spielt (Downar et al., 2003).

4.4 Beziehungen zwischen kortikaler Berührungsverarbeitung und taktilen Reaktionszeiten

Unsere Ergebnisse zeigen, dass taktile und akustische konditionierende Stimuli zu sehr ähnlichen Effekten auf einfache taktile Reaktionszeiten führen. Die Analyse der jeweils schnelleren Reaktionszeiten ergab darüber hinaus keinen signifikanten Unterschied zwischen den Auswirkungen schmerzhafter und nicht schmerzhafter konditionierender Reize, welche allesamt eine Verkürzung einfacher taktiler Reaktionszeiten nach sich ziehen. Somit sind sehr unterschiedliche physiologische Effekte, nämlich die Suppression somatosensorisch evozierter Antworten durch taktile konditionierende Reize, ihre Fazilitierung nach schmerzhaften Laserpulsen sowie die weitestgehende Konstanz taktiler Antworten nach Darbietung akustischer Signale mit sehr ähnlichen Verhaltenseffekten vergesellschaftet. Die Amplituden Testreiz-evozierter kortikaler Antworten stellen also nicht die einzig entscheidende Determinante taktiler Reaktionszeiten dar.

Palva et al. verglichen ebenfalls die Amplituden somatosensorisch evozierter Antworten mit taktilen Reaktionszeiten (Palva et al., 2005). Anders als wir kamen sie zu dem Resultat, dass ein Zusammenhang zwischen beiden Parametern besteht, und zwar insofern, dass große evozierte Antworten mit kürzeren Reaktionszeiten einhergehen. Jedoch wurden hierbei Testreiz-evozierte Antworten und Reaktionszeiten nicht durch konditionierende Reize modifiziert, sondern unterlagen lediglich spontanen Fluktuationen. Die darüber hinaus von uns untersuchten physiologischen und behavioralen Konditionierungseffekte könnten erklären, warum beide Arbeiten zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Verhältnisses zwischen evozierten Antworten und Reaktionszeiten gelangen.

Die kortikale Berührungsverarbeitung stellt nur einen von mehreren physiologischen Teilarbeitsschritten bei der Generierung von Verhaltensantworten auf taktile Stimuli dar (Donders, 1969). Die Befehle zur Durchführung einer reaktiven Bewegung entstammen letztlich motorischen Kortizes. Im primär motorischen Kortex konnte mittels MEG eine durch schmerzhafte Laserpulse induzierte Modulation oszillatorischer Aktivität im Sinne einer Exzitation gezeigt werden (Raij et al., 2004). Schmerzinduzierte Veränderungen der Erregbarkeit finden sich also auch im motorischen System, wodurch sich durchaus eine Beeinflussung taktiler Reaktionszeiten ergeben könnte.

Wichtig ist zudem zu berücksichtigen, dass Reaktionszeiten nur einen Teilaspekt von Verhaltensantworten darstellen. Sie werden nicht zuletzt deshalb häufig gemessen, weil sie sich anders als viele andere Verhaltensmerkmale einfach und akkurat bestimmen lassen. Auf

der Grundlage von Reaktionszeitdaten lassen sich allenfalls indirekt Schlussfolgerungen ziehen hinsichtlich wesentlicher Aspekte menschlicher Interaktionen mit der Umwelt wie Lernen, Aufmerksamkeit oder Vigilanz.

Ein tendenzieller schmerzinduzierter Verhaltensvorteil, welcher nicht in beschleunigten Reaktionszeiten auf Berührungsreize bestand, wurde von Buffington et al. gezeigt (Buffington et al., 2005). So wurden gesunde Probanden bei der Durchführung einer Geschicklichkeitsaufgabe durch Darbietung akuter Schmerzreize nicht beeinträchtigt und erzielten in Einzelfällen sogar bessere Ergebnisse. Unterdessen ließen chronische Schmerzpatienten unter gleichen Versuchsbedingungen in ihrer Performanz deutlich nach (Buffington et al., 2005). Unterschiedliche Aktivierungsmuster im ACC bei gesunden Probanden und Schmerzpatienten sind ein mögliches neurophysiologisches Korrelat dieser durch akute Schmerzreize hervorgerufenen Verhaltenseffekte (Buffington et al., 2005). Möglicherweise zeigen Gesunde und Schmerzpatienten auch unterschiedliche schmerzinduzierte Modulationen in somatosensorischen Kortizes.

Unsere Daten verdeutlichen, dass offensichtlich keine einfache, lineare Beziehung zwischen somatosensorisch evozierten Antworten und Verhaltensantworten auf Berührungsreize besteht. Die Amplituden evozierter Antworten repräsentieren die Summe zeitlich an einen externen Stimulus gekoppelter neuronaler Aktivität, die durch verschiedene Konditionierungs- oder Aufmerksamkeitseffekte in unterschiedlicher Weise moduliert wird.

Möglicherweise sind jedoch andere Charakteristika neuronaler Aktivität als ausschließlich deren Quantität für Wahrnehmung und Verhalten von entscheidender Bedeutung. Eine optimierte Nutzung kortikaler Verarbeitungsressourcen mit möglichen positiven Effekten auf der Verhaltensebene könnte an neuronale Phänomene geknüpft sein, welche sich nicht in Form evozierter Antworten abbilden lassen (Kohn und Whitsel, 2002). Hierzu zählen zeitlich nicht an externe Reize gekoppelte Aktivierungsmuster in unterschiedlichen Frequenzspektren oder etwa das Ausmaß neuronaler Synchronisation unmittelbar vor Präsentation eines Stimulus (Linkenkaer-Hansen et al., 2004; Gonzalez Andino et al., 2005; Ploner et al., 2006; Womelsdorf et al., 2006).

Neuronale Plastizität in Form sich wandelnder Verarbeitungsprozesse und –strukturen kann auch zu gebrauchsabhängigen Veränderungen kortikaler Repräsentationen führen. Für das somatosensorische System wurde gezeigt, dass derartige Veränderungen mit verbesserten Wahrnehmungsleistungen, wie beispielsweise einer exakteren Zweipunktdiskrimination, korrelieren können (Godde et al., 2003).

Solche kurzfristigen Veränderungen der Organisation in sensorischen Arealen werden möglicherweise über den präfrontalen Kortex vermittelt (Schaefer et al., 2005). Eben dieser Hirnregion wird eine maßgebliche Bedeutung für das Arbeitsgedächtnis zugeschrieben, in welchem aktuell verhaltensrelevante und meistbeachtete Informationen kurzzeitig gespeichert und weiter verarbeitet werden (Knudsen, 2007). Mittels funktioneller Bildgebung nachweisbare stimulations- oder übungsassoziierte Modulationen kortikaler Repräsentationen in sensorischen und motorischen Arealen wurden bei Klavierspielern beispielsweise bereits nach einer halbstündigen Übungseinheit festgestellt (D´Ausilio et al., 2006).
Letztlich wurde eine Vielzahl neurophysiologischer Phänomene gezeigt, welche Auswirkungen auf die Berührungswahrnehmung und entsprechende Verhaltensantworten haben. Offenbar ist die Nettosumme reizassoziierter neuronaler Aktivität, welche durch evozierte kortikale Antworten repräsentiert wird, für die zentrale Verarbeitung taktiler Information nicht alleine ausschlaggebend.

4.5 Bedeutung des untersuchten Fazilitierungseffektes im Kontext Schmerz

Zahlreiche tierexperimentelle Studien und mittels funktioneller Bildgebung am Menschen erhobene Befunde haben in den vergangenen Jahren zu einem beträchtlichen Erkenntnisgewinn hinsichtlich neurophysiologischer Korrelate der Schmerzwahrnehmung beigetragen (Bushnell und Apkarian, 2006, Tracey and Mantyh 2007). Hierdurch offenbarte sich ein komplexes Netzwerk in verschiedene, beispielsweise sensorische und emotionale Aspekte der Schmerzverarbeitung involvierter Hirnstrukturen, welches auch als pain matrix bezeichnet wird.
Weitaus weniger klar als die physiologischen Korrelate der Schmerzwahrnehmung sind die neurologischen Grundlagen attentionaler Schmerzeffekte, welche im Notfall ein adäquates Schmerzvermeidungsverhalten zum Erhalt der körperlichen Integrität ermöglichen. Wie bereits in Abschnitt 4.2 erörtert, könnte es sich bei der schmerzinduzierten Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung um einen entsprechenden unwillkürlichen Aufmerksamkeitseffekt handeln. Möglicherweise finden vergleichbare schmerzassoziierte Modulationen neuronaler Aktivierungsmuster auch in anderen kortikalen Arealen statt (Raij et al., 2004; Seminowicz und Davies, 2007). Sie könnten uns letztlich befähigen, im Falle schmerzauslösender Ereignisse unser Handeln und Denken zugunsten des Selbsterhalts unwillkürlich neu auszurichten.

Schmerzbezogene Emotionen und kognitive Schmerzverarbeitung können inter- wie intraindividuell stark variieren (Flor und Turk, 2006). Dies liegt nicht zuletzt in der individuellen Schmerzbiographie, d. h. vorangegangenen Schmerzerfahrungen begründet. Insbesondere können chronische Schmerzen zu einem fatalistischen Denken und mangelnder Kontrollüberzeugung führen. Hierdurch werden Ängste in Erwartung weiterer Schmerzen geschürt, die die Betroffenen in einen dauerhaften Alarmzustand versetzen und zu übertriebenem Vermeidungsverhalten veranlassen können (Crombez et al., 1999). Schmerzbezogene Angst ist ein wesentlicher Antrieb bei der Entstehung einer Hypervigilanz gegenüber Schmerz (Crombez et al., 1999). Letztlich fokussieren Menschen in der Gegenwart chronischer Schmerzen unter Umständen ihre Aufmerksamkeit auf jedwede Art körperlicher Signale (Flor und Turk, 2006).

Das aktuell durchgeführte MEG-Experiment zeigt am Beispiel der kortikalen Berührungsverarbeitung, wie sensorische Signale unter dem Einfluss phasischen Schmerzes prozessiert werden. Das Versuchsparadigma bietet die Gelegenheit, mögliche attentionale Schmerzeffekte an gesunden Probanden wie an Schmerzpatienten zu untersuchen. Die Beobachtung unterschiedlicher Reizverarbeitungsmuster unter dem Einfluss einer schmerzhaften Konditionierung könnte bisherige Erkenntnisse zur Hypervigilanz um mögliche neurophysiologische Korrelate erweitern und zu einem umfangreicheren Verständnis chronischen Schmerzes beitragen.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass taktile und schmerzhafte konditionierende Reize somatosensorisch evozierte kortikale Antworten in gegensätzlicher Weise beeinflussen können. Unterschiedliche Zeitverläufe und Modulationsmuster schmerzinduzierter Fazilitierung und taktil induzierter Hemmung kortikaler Berührungsverarbeitung weisen auf unterschiedliche zugrunde liegende Mechanismen. Dennoch können sowohl schmerzhafte als auch nicht schmerzhafte Konditionierungseffekte mit einer Verkürzung taktiler Reaktionszeiten einhergehen. Die von uns festgestellten physiologischen und behavioralen Konditionierungseffekte hängen also nicht unmittelbar zusammen. Verhaltensantworten auf Berührungsreize beruhen nicht alleine auf der reizevozierten Aktivierung somatosensorischer Kortizes. Vielmehr bildet möglicherweise das Zusammenspiel reizevozierter und nicht unmittelbar stimulationsgebundener

Nervenzellaktivität eine wesentliche neurophysiologische Grundlage für die Ausübung einer Reaktion auf Berührung.

Dennoch stellt die schmerzinduzierte Fazilitierung kortikaler Berührungsverarbeitung einen möglichen Parameter zum Studium attentionaler Schmerzeffekte und deren Veränderungen im Rahmen chronischer Schmerzen dar.

Anhand der aktuellen Ergebnisse lässt sich feststellen, dass es sich bei dem schmerzinduzierten Fazilitierungseffekt um ein Phänomen von mindestens vier Sekunden Dauer handelt. Der genaue zeitliche Verlauf bleibt aber weiterhin unklar. Es ist durchaus denkbar, dass gerade diesbezüglich Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Schmerzpatienten bestehen. Möglicherweise kommt es bei Schmerzpatienten zu einem länger andauernden schmerzbedingten arousal. Dies wäre ein mögliches Korrelat für einen gesteigerten Antrieb zu schmerzbezogenem Fluchtverhalten zu Lasten anderer Tätigkeiten.

Eine weitere interessante Fragestellung ist die, wie sich eine intermittierende, unvorhersehbare Darbietung schmerzhafter konditionierender Stimuli auf die kortikale Reizverarbeitung auswirkt. Es könnte sein, dass in einem solchen Fall gesunde Probanden nur nach schmerzhaften konditionierenden Stimuli gesteigerte Reizantworten zeigen, während sich bei Schmerzpatienten durch ständige Schmerzantizipation möglicherweise auch unter nicht schmerzhafter Konditionierung Fazilitierungseffekte offenbaren.

Zwar lässt sich aus den Resultaten des zweiten Experimentes ein mit schmerzinduzierter Fazilitierung einhergehender Verhaltensvorteil ableiten. Dieser ist jedoch gegenüber der verbesserten Performanz durch nicht schmerzhafte konditionierende Reize vergleichsweise gering ausgeprägt. Es erfordert sicherlich andere, komplexere Versuchsparadigmen, um der physiologischen Funktion der Schmerzwahrnehmung besser Rechnung zu tragen, und schmerzassoziierte Verhaltensvorteile zu zeigen, die unter anderen konditionierenden Einflüssen so nicht zu erzielen sind. Beispielsweise ist ein schnelleres Umschalten zwischen verschiedenen Handlungen unter dem Einfluss akuter Schmerzreize denkbar.

Insgesamt steht unser Verständnis der Interaktionen zwischen Schmerz und anderen Sinnesmodalitäten auf kortikaler Ebene, welche sich erst durch moderne bildgebende Verfahren wie der Magnetenzephalographie erschließen, ganz am Anfang. Weitere Forschungsanstrengungen sind nötig, um schmerzinduzierte Modulationen der Hirnaktivität näher zu untersuchen, deren funktionelle Bedeutung zu ergründen und pathologische Muster der Schmerzverarbeitung besser zu verstehen.

5 Literaturverzeichnis

Adriaensen, H., J. Gybels, et al. (1983). "Response properties of thin myelinated (A-delta) fibers in human skin nerves." J Neurophysiol **49**(1): 111-22.

Ahonen, A., Hämäläinen, M. S., et al. (1993). “122-channel SQUID instrument for investigating the magnetic signals from the human brain.” Phys. Scri **T49:** 198-205.

Allison, T. (1962). "Recovery functions of somatosensory evoked responses in man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **14**: 331-43.

Allison, T., G. McCarthy, et al. (1989). "Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity." J Neurophysiol **62**(3): 694-710.

Allison, T., G. McCarthy, et al. (1989). "Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. II. Cytoarchitectonic areas generating long-latency activity." J Neurophysiol **62**(3): 711-22.

Andersson, J. L., A. Lilja, et al. (1997). "Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography." Exp Brain Res **117**(2): 192-9.

Angel, A. (1969). "The central control of sensory transmission and its possible relation to reaction time." Acta Psychol (Amst) **30**: 339-57.

Angel, R. W., W. M. Quick, et al. (1985). "Decrement of somatosensory evoked potentials during repetitive stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **60**(4): 335-42.

Apkarian, A. V., R. A. Stea, et al. (1994). "Heat-induced pain diminishes vibrotactile perception: a touch gate." Somatosens Mot Res **11**(3): 259-67

Bantick, S. J., R. G. Wise, et al. (2002). "Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI." Brain **125**(Pt 2): 310-9.

Baumgartner, U., W. Tiede, et al. (2006). "Laser-evoked potentials are graded and somatotopically organized anteroposteriorly in the operculoinsular cortex of anesthetized monkeys." J Neurophysiol **96**(5): 2802-8.

Bellach, B. M., U. Ellert et al. (2000). "Epidemiologie des Schmerzes – Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998." Bundesgesundheitsbl -Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2000 **43**:424–431 Springer-Verlag 2000

Bernstein, I. H., P. K. Chu, et al. (1973). "Stimulus intensity and foreperiod effects in intersensory facilitation." Q J Exp Psychol **25**(2): 171-81.

Bingel, U., J. Lorenz, et al. (2004). "Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study." Neuroimage **23**(1): 224-32.

Bingel, U., J. Lorenz, et al. (2006). "Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network." Pain **120**(1-2): 8-15.

Bingel, U., E. Schoell, et al. (2007). "Imaging pain modulation in health and disease." Curr Opin Neurol **20**(4): 424-31.

Bingel, U., E. Schoell, et al. (2007). "Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system." Pain **131**(1-2): 21-30.

Bishop, G. H. and W. M. Landau (1958). “Evidence for a double peripheral pathway for pain.” Science **128**: 712-713.

Bolanowski, S. J., G. A. Gescheider, et al. (2001). "The effects of heat-induced pain on the detectability, discriminability, and sensation magnitude of vibrotactile stimuli." Somatosens Mot Res **18**(1): 5-9.

Boulter, L. R. (1977). "Attention and reaction times to signals of uncertain modality." J Exp Psychol Hum Percept Perform **3**(3): 379-88.

Bradshaw, J. L., G. Nathan, et al. (1983). "Head and body hemispace to left and right III: Vibrotactile stimulation and sensory and motor components." Perception **12**(6): 651-61.

Bradshaw, J. L., Howard M. J., et al. (1992). "Effects of expectancy and attention in vibrotactile choice reaction time tasks." Quart J Exp Psychol **44A** (3) 509-528.

Bromm, B. and R. D. Treede (1984). "Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO2 laser stimulation." Hum Neurobiol **3**(1): 33-40.

Bromm, B. and J. Lorenz (1998). "Neurophysiological evaluation of pain." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **107**(4): 227-53.

Brooks, J. C., T. J. Nurmikko, et al. (2002). "fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention." Neuroimage **15**(2): 293-301.

Brooks, J. C., L. Zambreanu, et al. (2005). "Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging." Neuroimage **27**(1): 201-9.

Brooks, J. C. and I. Tracey (2007). "The insula: a multidimensional integration site for pain." Pain **128**(1-2): 1-2.

Buffington, A. L., C. A. Hanlon, et al. (2005). "Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations." Pain **113**(1-2): 172-84.

Burton, H., N. S. Abend, et al. (1999). "Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: a positron emission tomography study." Cereb Cortex **9**(7): 662-74.

Bushnell, M. C., G. H. Duncan, et al. (1984). "Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task." J Neurophysiol **52**(1): 170-87.

Bushnell, M. C. and G. H. Duncan (1989). "Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues?" Exp Brain Res **78**(2): 415-8.

Bushnell, M. C. and A. V. Apkarian (2006). “Representation of pain in the brain.” In MacMahon, S. B. (Ed.): Wall and Melzack`s textbook of pain. 5th ed. Philadelphia: Elsevier. Chapter 6: 107-124.

Butter, C. M., H. A. Buchtel, et al. (1989). "Spatial attentional shifts: further evidence for the role of polysensory mechanisms using visual and tactile stimuli." Neuropsychologia **27**(10): 1231-40.

Campbell, J. N. and R. H. LaMotte (1983). "Latency to detection of first pain." Brain Res **266**(2): 203-8.

Casey, K. L., S. Minoshima, et al. (1994). "Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli." J Neurophysiol **71**(2): 802-7.

Chapman, C. E. and M. Meftah el (2005). "Independent controls of attentional influences in primary and secondary somatosensory cortex." J Neurophysiol **94**(6): 4094-107.

Chen, A. C. and R. D. Treede (1985). "The McGill Pain Questionnaire in the assessment of phasic and tonic experimental pain: behavioral evaluation of the 'pain inhibiting pain' effect." Pain **22**(1): 67-79.

Christmann, C., C. Koeppe, et al. (2007). "A simultaneous EEG-fMRI study of painful electric stimulation." Neuroimage **34**(4): 1428-37.

Chudler, E. H., F. Anton, et al. (1990). "Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval." J Neurophysiol **63**(3): 559-69.

Coghill, R. C., C. N. Sang, et al. (1999). "Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism." J Neurophysiol **82**(4): 1934-43.

Cohen, R. A., R. F. Kaplan, et al. (1999). "Alteration of intention and self-initiated action associated with bilateral anterior cingulotomy." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **11**(4): 444-53.

Coles, M. G. H. and M. D. Rugg (1995). "Event-related brain potentials: an introduction." In Rugg, M. D. and M. G. H. Coles (Eds), Electrophysiology of Mind: Event-Related Brain Potentials and Cognition. Oxford University Press, New York, pp 1-26.

Corbetta, M. and G. L. Shulman (2002). "Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain." Nat Rev Neurosci **3**(3): 201-15.

Coull, J. T. (1998). "Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology." Prog Neurobiol **55**(4): 343-61.

Craig, A. D. (2003). "A new view of pain as a homeostatic emotion." Trends Neurosci **26**(6): 303-7.

Crombez, G., C. Eccleston, et al. (1996). "The disruptive nature of pain: an experimental investigation." Behav Res Ther **34**(11-12): 911-8.

Crombez, G., C. Eccleston, et al. (1999). "Attention to chronic pain is dependent upon pain-related fear." J Psychosom Res **47**(5): 403-10.

Damasio, A. R. (1995). "Descartes´ Irrtum. Fühlen, Denken und das menschliche Gehirn. Deutscher Taschenbuch Verlag.

D´Ausilio, A., E. Altenmüller et al. (2006). "Cross-modal plasticity of the motor cortex while listening to a rehearsed musical piece." Eur J Neurosci **24**: 955-8.

Dehghani, M., L. Sharpe, et al. (2003). "Selective attention to pain-related information in chronic musculoskeletal pain patients." Pain **105**(1-2): 37-46.

Delberghe, X., N. Mavroudakis, et al. (1990). "The effect of stimulus frequency on post- and pre-central short-latency somatosensory evoked potentials (SEPs)." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **77**(2): 86-92.

Del Percio, C., D. Le Pera, et al. (2006). "Distraction affects frontal alpha rhythms related to expectancy of pain: an EEG study." Neuroimage **31**(3): 1268-77.

Derbyshire, S. W., B. A. Vogt, et al. (1998). "Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex." Exp Brain Res **118**(1): 52-60.

de Tommaso, M., G. Libro, et al. (2003). "Heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in chronic tension-type headache." Pain **104**(1-2): 111-9.

Diederich, A. and H. Colonius (2004). "Bimodal and trimodal multisensory enhancement: effects of stimulus onset and intensity on reaction time." Percept Psychophys **66**(8): 1388-404.

Diemer, W. und H. Burchert (2002). "Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 7 Chronische Schmerzen – Kopf- und Rückenschmerzen, Tumorschmerzen." Herausgeber: Robert Koch-Institut.

Disbrow, E., T. Roberts, et al. (2000). "Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV." J Comp Neurol **418**(1): 1-21.

Donders, F. C. (1969). "On the speed of mental processes." Acta Psychol (Amst) **30**: 412-31.

Dong, W. K., L. D. Salonen, et al. (1989). "Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys." Brain Res **484**(1-2): 314-24.

Dostrovsky, J. O. and A. D. Craig (2006). “Ascending projection systems.” In MacMahon, S. B. (Ed.): Wall and Melzack`s textbook of pain. 5th ed. Philadelphia: Elsevier. Chapter 11: 187-203.

Dowman, R. (1999). "Laser pain fails to inhibit innocuous-related activity in the central somatosensory pathways." Psychophysiology **36**(3): 371-8.

Dowman, R., T. Darcey, et al. (2007). "Human intracranially-recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve." Neuroimage **34**(2): 743-63.

Downar, J., A. P. Crawley, et al. (2000). "A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment." Nat Neurosci **3**(3): 277-83.

Downar, J., A. P. Crawley, et al. (2002). "A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities." J Neurophysiol **87**(1): 615-20.

Downar, J., D. J. Mikulis, et al. (2003). "Neural correlates of the prolonged salience of painful stimulation." Neuroimage **20**(3): 1540-51.

Drevets, W. C., H. Burton, et al. (1995). "Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation." Nature **373**(6511): 249-52.

Eickhoff, S. B., A. Schleicher, et al. (2006a). "The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions." Cereb Cortex **16**(2): 254-67.

Eickhoff, S. B., K. Amunts, et al. (2006b). "The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results." Cereb Cortex **16**(2): 268-79.

Eimer, M. and B. Forster (2003). "Modulations of early somatosensory ERP components by transient and sustained spatial attention." Exp Brain Res **151**(1): 24-31.

Fernandez-Duque, D. and M. I. Posner (1997). "Relating the mechanisms of orienting and alerting." Neuropsychologia **35**(4): 477-86.

Ferretti, A., C. Babiloni, et al. (2003). "Functional topography of the secondary somatosensory cortex for nonpainful and painful stimuli: an fMRI study." Neuroimage **20**(3): 1625-38.

Fields, H. L., A. I. Basbaum, et al. (2006). “Central nervous system mechanisms of pain modulation.” In MacMahon, S. B. (Ed.): Wall and Melzack`s textbook of pain. 5th ed. Philadelphia: Elsevier. Chapter 7: 125-142.

Flor, H. and D. C. Turk (2006). “Cognitive and learning aspects.” In MacMahon, S. B. (Ed.): Wall and Melzack`s textbook of pain. 5th ed. Philadelphia: Elsevier. Chapter 15: 241-258.

Foltz, E. L. and L. E. White (1962). “Pain “relief” by frontal cingulumotomy.” J Neurosurg **19**: 89-100.

Forster, B., C. Cavina-Pratesi, et al. (2002). "Redundant target effect and intersensory facilitation from visual-tactile interactions in simple reaction time." Exp Brain Res **143**(4): 480-7.

Friedman, D. P., E. A. Murray, et al. (1986). "Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch." J Comp Neurol **252**(3): 323-47.

Friedman, D. P. and E. A. Murray (1986). "Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque." J Comp Neurol **252**(3): 348-73.

Frot, M. and F. Mauguiere (2003). "Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans." Brain **126**(Pt 2): 438-50.

Frot, M., M. Magnin, et al. (2007). "Human SII and Posterior Insula Differently Encode Thermal Laser Stimuli." Cereb Cortex **17**(3): 610-20.

Fujii, M., T. Yamada, et al. (1994). "The effects of stimulus rates upon median, ulnar and radial nerve somatosensory evoked potentials." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **92**(6): 518-26.

Garcia-Larrea, L., H. Bastuji, et al. (1991). "Mapping study of somatosensory evoked potentials during selective spatial attention." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **80**(3): 201-14.

Garcia Larrea, L., H. Bastuji, et al. (1992). "Unmasking of cortical SEP components by changes in stimulus rate: a topographic study." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **84**(1): 71-83.

Gardner, E.P. and E.R. Kandel (2000). "Touch." In: Principles of neural science, Fourth Edition. Edited by Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. McGraw-Hill Medical. Chapter 23: 451-471.

Garraghty, P. E., S. L. Florence, et al. (1991). "Parallel thalamic activation of the first and second somatosensory areas in prosimian primates and tree shrews." J Comp Neurol **311**(2): 289-99.

Gingold, S. I., J. D. Greenspan, et al. (1991). "Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys." J Comp Neurol **308**(3): 467-90.

Godde, B., J. Ehrhardt, et al. (2003). "Behavioral significance of input-dependent plasticity of human somatosensory cortex." Neuroreport **14**(4): 543-6.

Gonzalez Andino, S. L., C. M. Michel, et al. (2005). "Prediction of response speed by anticipatory high-frequency (gamma band) oscillations in the human brain." Hum Brain Mapp **24**(1): 50-8.

Green, D. M. and R. D. Luce (1971). "Detection of auditory signals presented at random times: III." Percept Psychophys **9**: 257-268.

Greenwood, P. M. and W. R. Goff (1987). "Modification of median nerve somatic evoked potentials by prior median nerve, peroneal nerve, and auditory stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **68**(4): 295-302.

Greenspan, J. D., R. R. Lee, et al. (1999). "Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylvian cortex." Pain **81**(3): 273-82.

Gregg, L. W. and W. J. Brogden (1950). "The relation between duration and reaction time difference to fixed duration and response terminated stimuli." J Comp Physiol Psychol **43**(5): 329-37.

Hämäläinen, M., R. Hari, et al. (1993).“Magnetoencephalography: theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working brain.” Rev. Mod. Phys., **65:** 413-497.

Hamada, Y., S. Otsuka, et al. (2002). "The profile of the recovery cycle in human primary and secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalography study." Clin Neurophysiol **113**(11): 1787-93.

Hari, R., S. L. Joutsiniemi, et al. (1988). "Spatial resolution of neuromagnetic records: theoretical calculations in a spherical model." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **71**(1): 64-72.

Hari, R. (1993). “Magnetoencephalography as a Tool of Clinical Neurophysiology.” In: Niedermeyer, E. and F. L. D. Silva (Eds): Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, Baltimore. pp 1035-1062.

Hari, R., K. Portin, et al. (1997). "Right-hemisphere preponderance of responses to painful CO2 stimulation of the human nasal mucosa." Pain **72**(1-2): 145-51.

Hari, R. and N. Forss (1999). "Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **354**(1387): 1145-54.

Hasbroucq, T. and Y. Guiard (1992). "The effects of intensity and irrelevant location of a tactile stimulation in a choice reaction time task." Neuropsychologia **30**(1): 91-4.

Hauck, M., J. Lorenz, et al. (2007). "Duration of the cue-to-pain delay increases pain intensity: a combined EEG and MEG study." Exp Brain Res.

Henderson, L. A., S. C. Gandevia, et al. (2007). "Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: A single-trial fMRI study." Pain **128**(1-2): 20-30.

Hendry, S. H. and S. S. Hsiao (2003). "The somatosensory system." In: Fundamental Neuroscience, Second Edition. Edited by Squire LR, Roberts LJ, Spitzer NC, Zigmond MJ, McConnell SK, Bloom FE. Academic Press, Chapter 25:667-697.

Hoechstetter, K., A. Rupp, et al. (2000). "Magnetic source imaging of tactile input shows task-independent attention effects in SII." Neuroreport **11**(11): 2461-5.

Hoshiyama, M. and R. Kakigi (2002). "New concept for the recovery function of short-latency somatosensory evoked cortical potentials following median nerve stimulation." Clin Neurophysiol **113**(4): 535-41.

Hsiao, S. S., D. M. O'Shaughnessy, et al. (1993). "Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex." J Neurophysiol **70**(1): 444-7.

Huttunen, J. and V. Homberg (1991). "Influence of stimulus repetition rate on cortical somatosensory potentials evoked by median nerve stimulation: implications for generation mechanisms." J Neurol Sci **105**(1): 37-43.

Huttunen, J., S. Ahlfors, et al. (1992). "Interaction of afferent impulses in the human primary sensorimotor cortex." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **82**(3): 176-81.

Hyvarinen, J., A. Poranen, et al. (1980). "Influence of attentive behavior on neuronal responses to vibration in primary somatosensory cortex of the monkey." J Neurophysiol **43**(4): 870-82.

Iannetti, G. D., L. Zambreanu, et al. (2005). "Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans." Neuroscience **131**(1): 199-208.

Iguchi, Y., Y. Hoshi, et al. (2001). "Selective spatial attention induces short-term plasticity in human somatosensory cortex." Neuroreport **12**(14): 3133-6.

Iguchi, Y., Y. Hoshi, et al. (2002). "Selective attention regulates spatial and intensity information processing in the human primary somatosensory cortex." Neuroreport **13**(17): 2335-9.

Inui, K., X. Wang, et al. (2003). "Pain processing within the primary somatosensory cortex in humans." Eur J Neurosci **18**(10): 2859-66.

Iwamura, Y. (1998). "Hierarchical somatosensory processing." Curr Opin Neurobiol **8**(4): 522-8.

Jacobson, R. C., C. R. Chapman, et al. (1985). "Stimulus intensity and inter-stimulus interval effects on pain-related cerebral potentials." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **62**(5): 352-63.

James W (1890). "Attention." In: The principles of psychology. Volume I. Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts, 1981. Chapter XI: 380-433.

Johansen-Berg, H. and D. M. Lloyd (2000). "The physiology and psychology of selective attention to touch." Front Biosci **5**: D894-904.

Johansen-Berg, H., V. Christensen, et al. (2000). "Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas." Neuroreport **11**(6): 1237-41.

Johnson, K. O., T. Yoshioka, et al. (2000). "Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand." J Clin Neurophysiol **17**(6): 539-58.

Josephson, B. D. (1962) "Possible new effects in superconductive tunneling." Phys Lett **1:** 251-253.

Kaas, J. H. (2004). "Somatosensory System." In Paxinos, G. and J. K. Mai (Eds.): The Human Nervous System, Second Edition. Amsterdam: Elsevier. Chapter 28: 1059-1092.

Kakigi; R., M. Hoshiyama, et al. (2000). “The somatosensory evoked magnetic fields.” Progr Neurobiol **61**: 495-523.

Kakigi, R., K. Inui, et al. (2005). "Electrophysiological studies on human pain perception." Clin Neurophysiol **116**(4): 743-63.

Kandel, E. R. (2006). “Auf der Suche nach dem Gedächtnis. Die Entstehung einer neuen Wissenschaft des Geistes.” Siedler Verlag, München.

Karlin, L. (1959). "Reaction time as a function of foreperiod duration and variability." J Exp Psychol **58**: 185-91.

Kelling, S. T. and B. P. Halpern (1983). "Taste flashes: reaction times, intensity, and quality." Science **219**(4583): 412-4.

Kenshalo, D. R., Jr., G. J. Giesler, Jr., et al. (1980). "Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli." J Neurophysiol **43**(6): 1594-614.

Kenshalo, D. R., Jr. and O. Isensee (1983). "Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli." J Neurophysiol **50**(6): 1479-96.

Kenshalo, D. R., Jr., E. H. Chudler, et al. (1988). "SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation." Brain Res **454**(1-2): 378-82.

Keogh, E., K. Hatton, et al. (2000). "Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women." Pain **85**(1-2): 225-30.

Kida, T., T. Wasaka, et al. (2006). "Centrifugal regulation of human cortical responses to a task-relevant somatosensory signal triggering voluntary movement." Neuroimage **32**(3): 1355-64.

Knudsen, E. I. (2007). "Fundamental components of attention." Annu Rev Neurosci **30**: 57-78.

Kohn, A. and B. L. Whitsel (2002). "Sensory cortical dynamics." Behav Brain Res **135**(1-2): 119-26.

Kulkarni, B., D. E. Bentley, et al. (2005). "Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems." Eur J Neurosci **21**(11): 3133-42.

Lamour, Y., J. C. Willer, et al. (1983). "Rat somatosensory (SmI) cortex: I. Characteristics of neuronal responses to noxious stimulation and comparison with responses to non-noxious stimulation." Exp Brain Res **49**(1): 35-45.

Legrain, V., R. Bruyer, et al. (2005). "Involuntary orientation of attention to unattended deviant nociceptive stimuli is modulated by concomitant visual task difficulty. Evidence from laser evoked potentials." Clin Neurophysiol **116**(9): 2165-74.

Leone, M., A. Proietti Cecchini, et al. (2006). "Neuroimaging and pain: a window on the autonomic nervous system." Neurol Sci **27 Suppl 2**: S134-7.

Lewis, T. and E. E. Pochin (1937).”The doble pain response of the human skin to a single stimulus.” Clin. Sci. **3**: 67-76.

Libet, B., W. W. Alberts, et al. (1967). "Responses of human somatosensory cortex to stimuli below threshold for conscious sensation." Science **158**(808): 1597-600.

Linkenkaer-Hansen, K., V. V. Nikulin, et al. (2004). "Prestimulus oscillations enhance psychophysical performance in humans." J Neurosci **24**(45): 10186-90.

Lloyd, D. M., S. J. Bolanowski, Jr., et al. (1999). "Mechanisms of attention in touch." Somatosens Mot Res **16**(1): 3-10.

Lorenz, J., S. Minoshima, et al. (2003). "Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation." Brain **126**(Pt 5): 1079-91.

Lounasmaa, O. V. (1974). “Experimental Principles and Methods Below 1K.” London: Academic.

Lu, Z. L., S. J. Williamson, et al. (1992). "Behavioral lifetime of human auditory sensory memory predicted by physiological measures." Science **258**(5088): 1668-70.

Luce, R. D. (1986). “Simple reaction time: basic data.” In: Response times, their role in inferring elementary mental organization. Oxford University Press. Chapter 2: 49-95.

Magerl, W., Z. Ali, et al. (1999). "C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects." Pain **82**(2): 127-37.

Mauguiere, F., I. Merlet, et al. (1997). "Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain: a dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part II: Effects of stimulus rate, attention and stimulus detection." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **104**(4): 290-5.

Mazzola, L., J. Isnard, et al. (2006). "Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses." Cereb Cortex **16**(7): 960-8.

McAdam, D. W., J. R. Knott, et al. (1969). "Cortical slow potential changes in man related to interstimulus intevval and to pre-trial prediction of interstimulus interval." Psychophysiology **5**(4): 349-58.

McCarthy, G., C. C. Wood, et al. (1991). "Cortical somatosensory evoked potentials. I. Recordings in the monkey Macaca fascicularis." J Neurophysiol **66**(1): 53-63.

McMullan, S. and B. M. Lumb (2006). "Spinal dorsal horn neuronal responses to myelinated versus unmyelinated heat nociceptors and their modulation by activation of the periaqueductal grey in the rat." J Physiol **576**(Pt 2): 547-56.

Meftah el, M., J. Shenasa, et al. (2002). "Effects of a cross-modal manipulation of attention on somatosensory cortical neuronal responses to tactile stimuli in the monkey." J Neurophysiol **88**(6): 3133-49.

Melzack, R. and P. D. Wall (1965). "Pain mechanisms: a new theory." Science **150**(699): 971-9.

Merskey, H., D. G. Albe-Fessard et al (1979). "Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy." Pain **6**(3): 249.

Mesulam, M. M. (1981). "A cortical network for directed attention and unilateral neglect." Ann Neurol **10**(4): 309-25.

Meyer, E., S. S. Ferguson, et al. (1991). "Attention modulates somatosensory cerebral blood flow response to vibrotactile stimulation as measured by positron emission tomography." Ann Neurol **29**(4): 440-3.

Meyer, R. A., M. Ringkamp, et al. (2006). “Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In MacMahon, S. B. (Ed.): Wall and Melzack`s textbook of pain. 5th ed. Philadelphia: Elsevier. Chapter 1: 3-34.

Mima, T., T. Nagamine, et al. (1998). "Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study." J Neurophysiol **80**(4): 2215-21.

Näätänen, R. and A. Merisalo (1977). “Expectancy and preparation in simple reaction time.” In: Attention and performance, VI. Edited by Dornic S. Hillsdale, N.J. Erlbaum. Chapter 7: 115-138.

Nagamine, T., J. Makela, et al. (1998). "Serial processing of the somesthetic information revealed by different effects of stimulus rate on the somatosensory-evoked potentials and magnetic fields." Brain Res **791**(1-2): 200-8.

Nakamura, Y., R. Paur, et al. (2002). "Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study." Neurosci Lett **328**(1): 29-32.

Nissen, M. J. (1977). “Stimulus intensity and information processing.” Percept Psychophys **22**(4): 338-352.

Ohara, S., N. E. Crone, et al. (2004). "Cutaneous painful laser stimuli evoke responses recorded directly from primary somatosensory cortex in awake humans." J Neurophysiol **91**(6): 2734-46.

Ostrowsky, K., M. Magnin, et al. (2002). "Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation." Cereb Cortex **12**(4): 376-85.

Palva, S., K. Linkenkaer-Hansen, et al. (2005). "Early neural correlates of conscious somatosensory perception." J Neurosci **25**(21): 5248-58.

Papez, J. W. (1995). "A proposed mechanism of emotion. 1937." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **7**(1): 103-12.

Paus, T. (2000). "Functional anatomy of arousal and attention systems in the human brain." Prog Brain Res **126**: 65-77.

Peeke, H. V. S. and L. Petrinovich (1984). “Approaches, constructs, and terminology for the study of response change in the intact organism.” In: Habituation, Sensitization and behaviour, edited by Peeke HVS and L Petrinovich . Academic Press, London. 1-14.

Peters, M. (1983). "RT to tactile stimuli presented ipsi- and contralaterally to the responding hand." Q J Exp Psychol A **35**(Pt 2): 397-410.

Petrovic, P., K. M. Petersson, et al. (2000). "Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task." Pain **85**(1-2): 19-30.

Peyron, R., L. Garcia-Larrea, et al. (1999). "Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks." Brain **122 (Pt 9)**: 1765-80.

Pierson-Savage, J. M., J. L. Bradshaw, et al. (1988). "Vibrotactile reaction times in unilateral neglect. The effects of hand location, rehabilitation and eyes open/closed." Brain **111 (Pt 6)**: 1531-45.

Ploghaus, A., I. Tracey, et al. (1999). "Dissociating pain from its anticipation in the human brain." Science **284**(5422): 1979-81.

Ploner, M., F. Schmitz, et al. (1999a). "Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing." J Neurophysiol **81**(6): 3100-4.

Ploner, M., H. J. Freund, et al. (1999b). "Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion." Pain **81**(1-2): 211-4.

Ploner, M., F. Schmitz, et al. (2000). "Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex." J Neurophysiol **83**(3): 1770-6.

Ploner, M., J. Gross, et al. (2002). "Cortical representation of first and second pain sensation in humans." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(19): 12444-8.

Ploner, M., B. Pollok, et al. (2004). "Pain facilitates tactile processing in human somatosensory cortices." J Neurophysiol **92**(3): 1825-9.

Ploner, M., J. Gross, et al. (2006). "Oscillatory activity reflects the excitability of the human somatosensory system." Neuroimage **32**(3): 1231-6.

Pollatos, O., K. Gramann, et al. (2007). "Neural systems connecting interoceptive awareness and feelings." Hum Brain Mapp **28**(1): 9-18.

Porro, C. A., V. Cettolo, et al. (1998). "Temporal and intensity coding of pain in human cortex." J Neurophysiol **80**(6): 3312-20.

Porro, C. A., P. Baraldi, et al. (2002). "Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems?" J Neurosci **22**(8): 3206-14.

Posner, M. I. and S. E. Petersen (1990). "The attention system of the human brain." Annu Rev Neurosci **13**: 25-42.

Price, D. D., J. W. Hu et al. (1977). "Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses." Pain **3**: 57-68.

Qi, H.-X., D. C. Lyon et al. (2002). Cortical and thalamic connections of the parietal ventral somatosensory area in marmoset monkeys (Callithrix jacchus). J Comp Neurol **443**: 168-182.

Qiu, Y., K. Inui, et al. (2002). "Effects of attention, distraction and sleep on CO(2) laser evoked potentials related to C-fibers in humans." Clin Neurophysiol **113**(10): 1579-85.

Qiu, Y., K. Inui, et al. (2004). "Effects of distraction on magnetoencephalographic responses ascending through C-fibers in humans." Clin Neurophysiol **115**(3): 636-46.

Raab, D. H. (1962). "Effect of stimulus-duration on auditory reaction-time." Am J Psychol **75**: 298-301.

Raij, T. T., N. V. Vartiainen, et al. (2003). "Effects of interstimulus interval on cortical responses to painful laser stimulation." J Clin Neurophysiol **20**(1): 73-9.

Raij, T. T., N. Forss, et al. (2004). "Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful Adelta- and C-fiber stimuli." Neuroimage **23**(2): 569-73.

Rainville, P., G. H. Duncan, et al. (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." Science **277**(5328): 968-71.

Robbins TW and Everitt BJ (1995). "Arousal systems and attention." In: The cognitive neurosciences, edited by Gazzaniga MS. MIT Press. Cambridge, Massachusetts. 703-720.

Robinson, C. J. and H. Burton (1980). "Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of M. fascicularis." J Comp Neurol **192**(1): 93-108.

Roemer, R. A., C. Shagass, et al. (1984). “Do human evoked potentials habituate?” In: Habituation, Sensitization and behaviour, edited by Peeke HVS and L Petrinovich . Academic Press, London. 325-346.

Rorden, C., K. Greene, et al. (2002). "Enhanced tactile performance at the destination of an upcoming saccade." Curr Biol **12**(16): 1429-34.

Rossi, A., B. Decchi, et al. (1998). "Interactions between nociceptive and non-nociceptive afferent projections to cerebral cortex in humans." Neurosci Lett **248**(3): 155-8.

Sanders, A. F. (1972). "Foreperiod duration and the timecourse of preparation." Acta Psychol (Amst) **36**(1): 60-71.

Sarter, M., B. Givens, et al. (2001). "The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up." Brain Res Brain Res Rev **35**(2): 146-60.

Sawamoto, N., M. Honda, et al. (2000). "Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study." J Neurosci **20**(19): 7438-45.

Schaefer, M., H. J. Heinze, et al. (2005). "Task-relevant modulation of primary somatosensory cortex suggests a prefrontal-cortical sensory gating system." Neuroimage **27**(1): 130-5.

Schnitzler, A., J. Volkmann, et al. (1999). "Different cortical organization of visceral and somatic sensation in humans." Eur J Neurosci **11**(1): 305-15.

Schoedel, A. L., K. Zimmermann, et al. (2007). "The influence of simultaneous ratings on cortical BOLD effects during painful and non-painful stimulation." Pain.

Schubert, R., F. Blankenburg, et al. (2006). "Now you feel it--now you don't: ERP correlates of somatosensory awareness." Psychophysiology **43**(1): 31-40.

Seminowicz, D. A. and K. D. Davis (2007). "Pain enhances functional connectivity of a brain network evoked by performance of a cognitive task." J Neurophysiol **97**(5): 3651-9.

Shagass, C. and M. Schwartz (1964). "Recovery Functions of Somatosensory Peripheral Nerve and Cerebral Evoked Responses in Man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **17**: 126-35.

Sherrington, C. S. (1906). “The integrative action of the nervous system.” London. Constable.

Shi, C. J. and M. D. Cassell (1998a). "Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices." J Comp Neurol **399**(4): 440-68.

Shi, C. J. and M. D. Cassell (1998b). "Cascade projections from somatosensory cortex to the rat basolateral amygdala via the parietal insular cortex." J Comp Neurol **399**(4): 469-91.

Shimazu, H., R. Kaji, et al. (1999). "Pre-movement gating of short-latency somatosensory evoked potentials." Neuroreport **10**(12): 2457-60.

Spence, C. and F. P. McGlone (2001). "Reflexive spatial orienting of tactile attention." Exp Brain Res **141**(3): 324-30.

Spence, C., M. E. Nicholls, et al. (2001). "The cost of expecting events in the wrong sensory modality." Percept Psychophys **63**(2): 330-6.

Spiegel, J., C. Hansen, et al. (2000). "Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials." Clin Neurophysiol **111**(4): 725-35.

Starr, A. and L. G. Cohen (1985). "'Gating' of somatosensory evoked potentials begins before the onset of voluntary movement in man." Brain Res **348**(1): 183-6.

Steinmetz, P. N., A. Roy, et al. (2000). "Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex." Nature **404**(6774): 187-90.

Stevens, R. T., S. M. London, et al. (1993). "Spinothalamocortical projections to the secondary somatosensory cortex (SII) in squirrel monkey." Brain Res **631**(2): 241-6.

Stohler, C. S., C. J. Kowalski, et al. (2001). "Muscle pain inhibits cutaneous touch perception." Pain **92**(3): 327-33.

Tassinari, G. and G. Berlucchi (1995). "Covert orienting to non-informative cues: reaction time studies." Behav Brain Res **71**(1-2): 101-12.

Timmermann, L., M. Ploner, et al. (2001). "Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex." J Neurophysiol **86**(3): 1499-503.

Tomberg, C., J. E. Desmedt, et al. (1989). "Mapping somatosensory evoked potentials to finger stimulation at intervals of 450 to 4000 msec and the issue of habituation when assessing early cognitive components." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **74**(5): 347-58.

Tommerdahl, M., K. A. Delemos, et al. (1998). "Response of anterior parietal cortex to different modes of same-site skin stimulation." J Neurophysiol **80**(6): 3272-83.

Torquati, K., V. Pizzella, et al. (2003). ""Gating" effects of simultaneous peripheral electrical stimulations on human secondary somatosensory cortex: a whole-head MEG study." Neuroimage **20**(3): 1704-13.

Torquati, K., V. Pizzella, et al. (2005). "Nociceptive and non-nociceptive sub-regions in the human secondary somatosensory cortex: an MEG study using fMRI constraints." Neuroimage **26**(1): 48-56.

Tracey, I. and P. W. Mantyh (2007). "The cerebral signature for pain perception and its modulation." Neuron **55**(3): 377-91.

Tracey, I., A. Ploghaus, et al. (2002). "Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans." J Neurosci **22**(7): 2748-52.

Tran, T. D., M. Hoshiyama, et al. (2003). "Electrical-induced pain diminishes somatosensory evoked magnetic cortical fields." Clin Neurophysiol **114**(9): 1704-14.

Turatto, M., G. Galfano, et al. (2004). "Space-independent modality-driven attentional capture in auditory, tactile and visual systems." Exp Brain Res **155**(3): 301-10.

Turman, A. B., D. G. Ferrington, et al. (1992). "Parallel processing of tactile information in the cerebral cortex of the cat: effect of reversible inactivation of SI on responsiveness of SII neurons." J Neurophysiol **67**(2): 411-29.

Uusitalo, M. A., S. J. Williamson, et al. (1996). "Dynamical organisation of the human visual system revealed by lifetimes of activation traces." Neurosci Lett **213**(3): 149-52.

Vallbo, A. B., K. E. Hagbarth, et al. (1979). "Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves." Physiol Rev **59**(4): 919-57.

Van Damme, S., G. Crombez, et al. (2004). "The anticipation of pain modulates spatial attention: evidence for pain-specificity in high-pain catastrophizers." Pain **111**(3): 392-9.

Vogel, H., J. D. Port, et al. (2003). "Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasylvian cortex in humans." J Neurophysiol **89**(6): 3051-60.

Wikstrom, H., J. Huttunen, et al. (1996). "Effects of interstimulus interval on somatosensory evoked magnetic fields (SEFs): a hypothesis concerning SEF generation at the primary sensorimotor cortex." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **100**(6): 479-87.

Willis, Jr. W. D. and K. N. Westlund (2004). “Pain System.” In Paxinos, G. and J. K. Mai (Eds.): The Human Nervous System, Second Edition. Amsterdam: Elsevier. Chapter 30: 1125-1170.

Womelsdorf, T., P. Fries, et al. (2006). "Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection." Nature **439**(7077): 733-6.

Wood, C. C., D. Cohen, et al. (1985). "Electrical sources in human somatosensory cortex: identification by combined magnetic and potential recordings." Science **227**(4690): 1051-3.

World Medical Association (1964) “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.” Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964.

Yoshimura, M. and H. Furue (2006). "Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord." J Pharmacol Sci **101**(2): 107-17.

6 Lebenslauf

Persönliche Daten:

- Name: Platzen, Jens
- Adresse: Behrenstr. 7, 40233 Düsseldorf
- Tel.: 0211-87961543
- Mobil: 0151-56525188
- Email: jens-platzen@web.de
- Geburtsdatum/-ort: 03.09.1980 in Moers
- Familienstand: ledig

Schulbildung:

- 1986 – 1990: Grundschule im Lutherpark, Duisburg-Homberg
- 1990 – 1999: Franz-Haniel-Gymnasium, Duisburg-Homberg
- 1999: Allgemeine Hochschulreife, Durchschnittsnote: 1,1

Zivildienst:

- 1999 – 2000: Caritas Werkstätten Niederrhein, Moers und Rheinberg

Studium:

- 2000 – 2006: Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität (HHU) Düsseldorf
- 2002: Ärztliche Vorprüfung, Note schriftlich und mündlich (Physiologie, Biochemie): sehr gut (1,0)
- 2003: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: sehr gut (1,0)
- 2005: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note schriftlich: sehr gut Note mündlich (Urologie, Gynäkologie): befriedigend, Durchschnittsnote: gut (1,66)
- 2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: gut
  Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung: gut (1,66)

Famulaturen:

- Anästhesie/ Intensivmedizin im St. Josef Krankenhaus Moers
- Kardiologie im Herzzentrum Duisburg
- Pädiatrie bei Herrn Wilhelm Zunker, Arzt für Kinderheilkunde
- Forschungsfamulatur im MEG-Labor, Neurologische Klinik der HHU

Praktisches Jahr:

- Chirurgie am St. Claraspital, Basel
- Innere Medizin an der Universitätsklinik Düsseldorf
- Neurologie (Wahlfach) an der Universitätsklinik Düsseldorf

Promotion:

- 12/2003 – 06/2008: Cand. med. im Labor für Magnetenzephalographie (MEG), Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. A. Schnitzler. Thema: Schmerzinduzierte Fazilitierung des somatosensorischen Kortex

Beruflicher Werdegang

- 02/2007 – 06/2008: Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf
- Seit 07/2008: Assistenzarzt an der Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie des Alfried-Krupp-Krankenhauses in Essen-Rüttenscheid

Düsseldorf, den 07.12.2008

7 Zusammenfassung

Aufmerksamkeit beeinflußt Schmerz und Schmerz zieht unwillkürlich Aufmerksamkeit auf sich. Als ein mögliches physiologisches Korrelat unwillkürlicher schmerzinduzierter Aufmerksamkeit wurde eine schmerzinduzierte Fazilitierung taktiler Verarbeitung gezeigt. In der vorliegenden Arbeit wird dieses Phänomen auf physiologischer und Verhaltensebene näher charakterisiert.

Bei 15 Probanden wurde der Zeitverlauf schmerzinduzierter Fazilitierung taktiler Verarbeitung untersucht. Hierzu wurde ein Konditionierungs-Test-Stimulus-Paradigma verwendet. Konditionierende Reize (CS) waren schmerzhafte kutane Laserreize. Testreize (TS) waren nicht-schmerzhafte elektrische Reize. Beide Reize wurden an die rechte Hand appliziert. Das Interstimulusintervall wurde zwischen 0.5, 1, 2 und 4 s variiert. Die kortikalen Antworten auf den TS wurden magnetenzephalographisch registriert und lokalisiert. Es wurden die Effekte des schmerzhaften CS auf die Verarbeitung des nachfolgenden TS analysiert und mit den Effekten eines nicht-schmerzhaften CS verglichen. Bei 15 weiteren Probanden wurden die Verhaltenskorrelate schmerzinduzierter Fazilitierung taktiler Verarbeitung untersucht. Hierzu wurde der Effekt eines schmerzhaften CS auf Reaktionszeiten zu einem zwischen 0.5 und 1 s später applizierten TS untersucht. Der Effekt des schmerzhaften CS auf die Reaktionszeiten wurde mit dem Effekt eines nicht-schmerzhaften taktilen und eines akustischen CS verglichen.

Kortikale Antworten auf den taktilen TS ließen sich durch ein 4-Dipol-Modell mit zwei Quellen im Bereich des kontralateralen primären somatosensorischen Kortex sowie je einer Quelle im Bereich der sekundären somatosensorischen Kortizes beider Seiten erklären. Die Zeitverläufe der Quellen zeigen, daß die schmerzinduzierte Fazilitierung taktiler Verarbeitung bis zu einem Intervall von 4 sec zwischen CS und TS anhält. Auf Verhaltensebene findet sich eine schmerzinduzierte Verkürzung der Reaktionszeiten auf den TS. Taktile und akustische CS führen ebenfalls zu einer Verkürzung der Reaktionszeiten.

Die schmerzinduzierte Fazilitierung taktiler Verarbeitung stellt ein über mehrere Sekunden anhaltendes, mit einem Verhaltensvorteil einhergehendes Phänomen dar. Dieses Phänomen stellt möglicherweise ein physiologisches Korrelat schmerzinduzierter Aufmerksamkeitseffekte dar. Das beschriebene Paradigma könnte zur Charakterisierung pathologischer Aufmerksamkeitseffekte bei der Entstehung chronischen Schmerzes geeignet sein.