

Aus dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Diskriminationsleistungen des Schmerzsинnes und deren Korrelate in Laser-evozierten Potenzialen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von

Tanja Schlereth
aus Hattersheim

Mainz, 2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Urban

Tag der Promotion 2003

Inhaltsverzeichnis

1. Liste der Abkürzungen	S. 7
2. Einleitung	
2.1. Schmerz und die Lokalisation des Schmerzes	S. 8
2.2. Kortikale Schmerzrepräsentation	S. 10
2.3. Beeinflussung der Schmerzempfindung durch Modulation der Aufmerksamkeit	S. 12
2.4. Hemisphärenasymmetrie	S. 12
2.5. Laser-evozierte Potenziale	S. 13
3. Ziele der Untersuchung	S. 17
4. Methoden	
4.1. Erste Versuchsreihe	
4.1.1. <i>Versuchspersonen</i>	S. 18
4.1.2. <i>Reize</i>	S. 18
4.1.3. <i>Paradigma</i>	S. 20
4.1.4. <i>Datenauswertung</i>	S. 23
4.2. Zweite Versuchsreihe	
4.2.1. <i>Versuchspersonen</i>	S. 24
4.2.2. <i>Reize</i>	S. 25
4.2.3. <i>Datenregistrierung</i>	S. 25
4.2.4. <i>Versuchsablauf</i>	S. 27
4.2.5. <i>Datenauswertung</i>	S. 29
4.2.6. <i>Dipolquellenmodell</i>	S. 31

5. Ergebnisse

5.1. Erste Versuchsreihe

5.1.1. *sukzessive Raumschwellen* S. 33

5.1.2. *simultane Raumschwellen* S. 38

5.2. Zweite Versuchsreihe

5.2.1. *Psychophysik* S. 40

5.2.2. *LEP-Komponenten, Amplituden und Gipfelzeiten* S. 42

5.2.3. *Dipolquellenanalyse* S. 45

5.2.4. *Aufgabeneffekte auf die Aktivität der Dipolquellen* S. 50

5.2.5. *Hemisphärenasymmetrie* S. 53

6. Diskussion

6.1. Diskriminationsleistungen des Schmerzsinnes S. 55

6.2. Oberflächenableitungen der Laser-evozierten Potenziale S. 58

6.3. Äquivalentes Dipolquellenmodell S. 59

6.4. Frontales Operculum S. 59

6.5. Gyrus cinguli S. 63

6.6. Gyrus postcentralis – primärer somatosensorischer Kortex S. 63

6.7. Aufgabeneffekte S. 65

6.8. Hemisphärenasymmetrie S. 68

7. Zusammenfassung S. 71

8. Literaturverzeichnis S. 73

1. Liste der Abkürzungen

Ai	=	Referenz: ipsilaterales Ohrläppchen
AR	=	Average Reference = über alle Elektroden gemittelte Referenz
AUC	=	Area under the curve = Fläche unterhalb einer Kurve
BESA	=	Brain Electrical Source Analysis
EEG	=	Elektroenzephalogramm
EPSP	=	Erregendes postsynaptisches Potenzial
fMRT	=	funktionelle Magnetresonanztomographie
LEP	=	Laser-evoziertes Potenzial
MEG	=	Magnetoenzephalographie
MRT	=	Magnetresonanztomographie
N1	=	1. negatives Potenzial des LEP
N2	=	2. negatives Potenzial des LEP
P2	=	2. positives Potenzial des LEP
P3	=	3. positives Potenzial des LEP
GC	=	<i>Gyrus cinguli</i>
GFP	=	global field power = globale Feldstärke
HSAN	=	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie
PET	=	Positronenemissionstomographie
SI	=	<i>primärer somatosensorischer Kortex</i>
SII	=	<i>sekundärer somatosensorischer Kortex</i>
SEP	=	somatosensorisch evoziertes Potenzial
SEM	=	Standardfehler (standard error of the mean)
VAS	=	Visuelle Analogskala
VMpo	=	posteriorer Anteil des ventro-medialen <i>Thalamuskerns</i>
VPL	=	ventro-postero-lateraler <i>Thalamuskern</i>

2. Einleitung

2.1. Schmerz und die Lokalisation des Schmerzes

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“

Diese Definition der Schmerzempfindung der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes beschreibt, welche verschiedenen Funktionen der Schmerz für den Menschen ausübt. Die wichtigste Funktion besteht darin, den Organismus vor äußeren schädigenden oder zumindest potenziell schädigenden Einflüssen zu warnen, damit Schäden verhindert oder vermindert werden können. Auch schon eingetretene Gewebeschäden werden durch den Schmerzsinne wahrgenommen, was eine Schonung betroffener Körperteile und damit erleichterte Abheilung bedeutet. Wie lebenswichtig diese Funktion für den Menschen ist, zeigt sich bei Patienten, die unter angeborenen Einschränkungen der Schmerzwahrnehmung leiden, den sogenannten HSAN Typ I bis V (Hereditäre sensorische und autonome Neuropathien; Karkashan *et al.*, 2002; Larner *et al.*, 1994), denn davon betroffene Patienten weisen zahlreiche Verletzungen und Verstümmelungen ihrer Extremitäten auf. Unterformen dieser Erkrankung, wie das CIPA-Syndrom („congenital insensitivity to pain with anhidrosis“, Theodorou *et al.*, 2000), gehen auch mit autonomen Symptomen wie einer Anhidrose einher. Auf der anderen Seite ist Schmerz ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das sich vor allem bei chronischen Schmerzen, deren Ursache nicht zu beseitigen ist, oder auch bei psychogenen Schmerzen, für die sich keine Ursache findet, so weit verselbständigen kann, dass nur noch die unangenehme Empfindung, ohne eine Schutzfunktion, im Vordergrund steht.

Wenn man nur die Warnfunktion, die der Schmerz ausübt, betrachtet, stellt sich die Frage, wie genau die potenzielle Noxe lokalisiert werden kann. Ist der Organismus in der Lage, ein schädigendes Agens genau zu lokalisieren und entsprechende Fluchtbewegungen zu initiieren, oder ist nur eine ganz grobe Lokalisation möglich? Im Gegensatz zum visuellen und taktilen System wird dem nozizeptiven System in der Regel nur eine geringe räumliche Auflösung zugesprochen. Diese Annahme stimmt weitestgehend für die räumlichen Diskriminationsfähigkeiten bezogen auf viszerale Schmerzen und Muskelschmerz, wo der Schmerz teilweise an mehreren Stellen oder auch entfernt von der verletzten Stelle wahrgenommen wird, wie es auch vom übertragenen Schmerz bekannt ist (Head, 1893; Marchettini, 1993; Mense, 1993).

Auf der anderen Seite werden die Patientenangaben über den Ort der Schmerzwahrnehmung sogar oft für eine klinische Diagnosestellung herangezogen, weil diese Ortsangaben oft bemerkenswert gut sind.

Auf die Differenz zwischen der räumlichen Auflösung von Oberflächen- und Tiefenschmerz (somatisch und viszeral) wurde sowohl in klassischen klinischen Berichten (Lewis & Kellgren, 1939) als auch in neueren Studien hingewiesen (Arendt-Nielsen, 1997). Beobachtungen von mikroneurographischen Studien am Menschen haben erneut das Interesse an der räumlichen Auflösungsfähigkeit von Oberflächenschmerz aufkommen lassen, denn es gab eine bemerkenswert gute räumliche Übereinstimmung zwischen den gefundenen rezeptiven Feldern der C-Faser-Nozizeptoren und den Arealen der projizierten Schmerzwahrnehmung, die durch Mikrostimulation ausgelöst wurde (66 % der Felder lagen innerhalb von 10 mm des anderen Feldes) (Torebjörk & Ochoa, 1983; Ochoa & Torebjörk, 1989).

Die Lokalisationsfähigkeit des Schmerzsinner wurde unter anderem in psychophysischen Experimenten untersucht, wobei die sukzessive Raumschwelle in einer Punkt-Lokalisationsaufgabe bestimmt wurde. Die Aufgabe der Versuchspersonen bestand darin, mit verbundenen Augen das Hautareal zu zeigen, das mit einem von unterschiedlichen noxischen Reizen stimuliert worden war. Dies ergab für die Hand Zeigefehler von 10-16 mm (Koltzenburg *et al.*, 1993; Moore & Schady, 1995), die in derselben Größenordnung lagen wie die Fehler der taktilen Lokalisation im gleichen Hautareal. Ein Kritikpunkt an dieser Aufgabenstellung ist allerdings die zusätzlich zur sensorischen Komponente (Identifikation des stimulierten Areals) auch noch vorhandene motorische Komponente (Finger-Zeige-Bewegung), denn allein Finger-Zeige-Bewegungen haben Fehler von 15 – 17 mm (Prablanc *et al.*, 1986; Neggers & Bekkering, 1999). Daher muss man annehmen, dass die sensorischen Leistungen in diesen Studien durch den Einfluss der zusätzlichen motorischen Leistungen schlechter erschienen als sie es tatsächlich sind. Um die Grenzen der sensorischen Leistungsfähigkeit des nozizeptiven Systems unabhängig vom motorischen System bestimmen zu können, müsste eine Aufgabe gestellt werden, die unabhängig vom motorischen System ist.

Neben der sukzessiven Raumschwelle, zu deren Bestimmung zwei Areale nacheinander gereizt werden, wird vor allem bei der Untersuchung des taktilen Systems die simultane Raumschwelle bestimmt, was normalerweise als Zwei-Punkt-Diskriminationsschwelle angegeben wird, da bei der Untersuchung zwei Areale gleichzeitig gereizt werden (Van Boven & Johnson, 1994). Die sukzessive Raumschwelle ist allerdings immer kleiner als die

simultane Schwelle (Weinstein, 1968), was bedeutet, dass die Lokalisation besser ist, wenn die Reize nacheinander appliziert werden im Vergleich zur zeitgleichen Applikation.

2.2. Kortikale Schmerzrepräsentation

Die Schmerzempfindung beinhaltet neben einer sensorisch-diskriminativen Komponente auch eine affektiv-motivationale Komponente. Dies bedeutet, dass Schmerzen nicht nur wahrgenommen werden, sondern auch mit negativen Assoziationen verknüpft werden. Diese unterschiedlichen Funktionen spiegeln sich in der unterschiedlichen Weiterverarbeitung der einzelnen Schmerzkomponenten wieder (Melzack & Casey, 1968; Treede *et al.*, 1999) (Abb. 1). Die sensorisch-diskriminative Komponente wird eher im lateralen nozizeptiven System repräsentiert, benannt nach lateralen *Thalamuskernen*, und beschreibt neben rein perzeptiven Aspekten auch diskriminative Aspekte der Schmerzwahrnehmung bezogen auf die Reizintensität, den Reizort, die Reizdauer und die Reizqualität. Die affektiv-motivationale Komponente wird eher im medialen nozizeptiven System repräsentiert, benannt nach medialen *Thalamuskernen*; hier werden eher unangenehme bzw. negative Aspekte der Schmerzempfindung verarbeitet, die mit emotionalen Reaktionen und genereller Aktivierung verbunden sein können.

Nach Aktivierung peripherer nozizeptiver Nervenendigungen erfolgt die Erregungsleitung über A δ - und C-Fasern des peripheren Nervensystems zu Neuronen in Lamina I und V des Rückenmarks (Craig, 2002b) und dann über den *Tractus spinothalamicus* zum *Thalamus*. Vom postero-lateralen *Thalamus* (*VPL*; Bushnell *et al.*, 1993) wird die Erregung im lateralen System zum *primären* (*SI*; Biedenbach *et al.*, 1979; Iwata *et al.*, 1998; Kenshalo *et al.*, 1988) und *sekundären* (*SII*) *somatosensorischen Kortex* (Friedman *et al.*, 1986) weitergeleitet, wo sich die aktivierten Areale mit dem taktilen System überlappen. Vom dorso-medialen *Thalamus*, der trotz seines Namens zum lateralen System gehört (Apkarian & Shi, 1994; Craig, 1996) wird die Erregung zur Insel weitergeleitet.

Im Gegensatz dazu läuft die Erregung von medialen *Thalamuskernen* zum *anterioren Gyrus cinguli* (Vogt *et al.*, 1996; Sawamoto *et al.*, 2000; Rainville *et al.*, 1997). Von dort aus gibt es einen separaten und direkten Zugang zu kortikalen und subkortikalen limbischen Arealen wie *Amygdala* und *Hypothalamus* (Papez, 1937).

Abb. 1

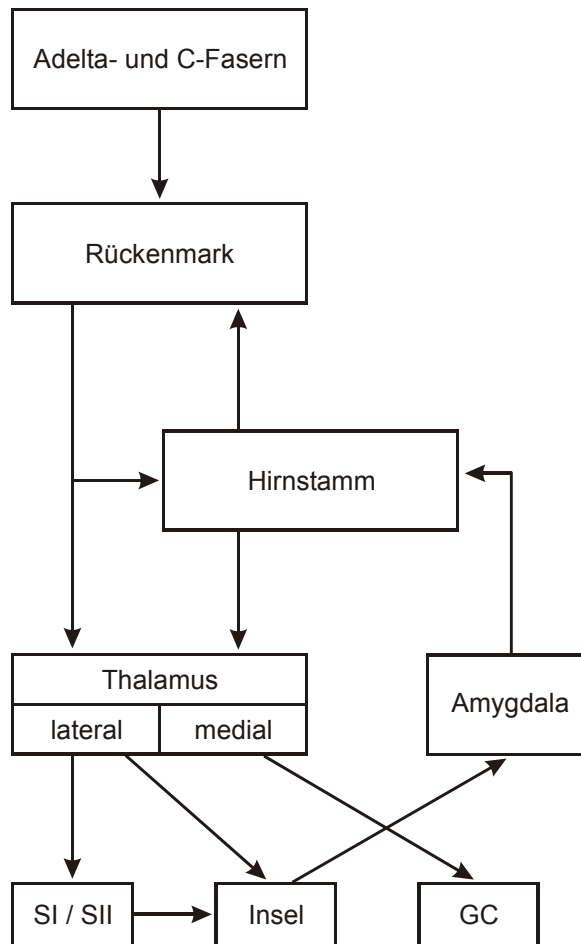


Abb. 1: Hauptkomponenten des nozizeptiven Systems.

Freie Nervenendigungen von A δ - und C-Fasern in der Haut oder anderen Geweben werden durch noxische Reize aktiviert. An der ersten synaptischen Umschaltstation im Rückenmark interagieren ihre Signale und werden dort auch durch segmentale und descendierende Verbindungen moduliert. Nach einer weiteren Umschaltstation in lateralen *Thalamuskernen* erreicht das Signal den primären und sekundären somatosensorischen Kortex. Andere Teile des Kortex wie die Insel und der *Gyrus cinguli* (GC) werden sowohl in Serie als auch parallel zu SI und SII erreicht. Motorische und autonome Reaktionen auf noxische Reize werden in früheren Anteilen des zentralen Nervensystems verarbeitet und sind teilweise unabhängig von einer bewussten Schmerzwahrnehmung (modifiziert nach Treede, 2001).

2.3. Beeinflussung der Schmerzempfindung durch Modulation der Aufmerksamkeit

Es ist eine allgemeine Beobachtung, dass Schmerzen weniger stark wahrgenommen werden, wenn sie nicht beachtet werden, denn die bewusste Schmerzwahrnehmung ist stark abhängig von der Aufmerksamkeit (Villemure & Bushnell, 2002). Neben einer verstärkten Schmerzwahrnehmung unter Aufmerksamkeit findet sich auch eine gesteigerte Gehirnaktivität unter Aufmerksamkeit (Petrovic *et al.*, 2000). Mit Laser-evozierten Potenzialen lässt sich der Zeitgang der Schmerzwahrnehmung gut untersuchen und der Einfluss der Aufmerksamkeit auf unterschiedliche Abschnitte der Schmerzverarbeitung prüfen. Zu diesem Thema gibt es schon eine Reihe von Studien, die nur Effekte auf späte Komponenten der Schmerzverarbeitung fanden (Beydoun *et al.*, 1993; Miyazaki *et al.*, 1994; García-Larrea *et al.*, 1997; Zaslansky *et al.*, 1996; Kanda *et al.*, 1996; Siedenberg & Treede, 1996; Yamasaki *et al.*, 2000). Die späten Verarbeitungsschritte sind meist mit negativ-emotionalen Aspekten der Schmerzempfindung assoziiert, denen auch Aufmerksamkeits-effekte zugeordnet werden können. Frühe Verarbeitungsschritte werden eher mit der sensorisch-diskriminativen Komponente in Zusammenhang gebracht. Es stellt sich die Frage, ob trotzdem schon in den frühen Verarbeitungsschritten Aufgabeneffekte vorhanden sind. Vor Beginn der hier vorgelegten Untersuchung gab es noch keine Arbeiten dazu. Zwischenzeitlich haben sich einige wenige Studien dieser Frage gewidmet. Eine Studie, die solche Effekte mit Laser-evozierten Potenzialen untersuchte, fand eine Steigerung der Aktivität im ersten kortikalen Verarbeitungsschritt (N1; Legrain *et al.*, 2002), während in einer anderen Studie sogar eine zusätzliche frühe Komponente auftauchte, die nur unter Aufmerksamkeitsbedingungen vorhanden war (Valeriani *et al.*, 2000).

2.4. Hemisphärenasymmetrie

Morphologisch hat das Gehirn eine weitgehend symmetrische Struktur. Seine funktionelle Struktur ist jedoch durch Asymmetrien mit hemisphärischen Spezialisierungen gekennzeichnet. Das bekannteste Beispiel von Asymmetrien sind die Repräsentation der Händigkeit und der Sprachfunktionen in der linken Hemisphäre, wie schon im 19. Jahrhundert von Broca und Wernicke beschrieben (Broca, 1864; Wernicke, 1874). Auch im taktilen System ist eine Lateralisation mit Betonung der linken Hemisphäre schon ansatzweise bekannt (Buchner *et al.*, 1995b; Kany & Treede, 1997; Yoshii *et al.*, 1989). Für die Schmerzverarbeitung gibt es die Hypothese, dass Schmerz als negative emotionale Empfindung vor allem in der rechten

Hemisphäre repräsentiert sein sollte, da negative Emotionen zur rechten und positive Emotionen zur linken Hemisphäre lateralisiert werden (Canli *et al.*, 1998). In einigen Patientenstudien findet sich der Schmerz auch tatsächlich häufiger auf der linken Körperseite, was die Autoren als rechtshemisphärische Dominanz deuten (Merskey & Watson, 1979; Min & Lee, 1997). Diese Daten bezogen sich jedoch vor allem auf psychogenen Schmerz, der vielleicht eher mit negativen Emotionen verbunden ist als der rein somatische Schmerz. Andere Autoren fanden den Schmerz gleich häufig auf beiden Seiten des Körpers (Hall *et al.*, 1981; Hall & Clark, 1982; Harness & Chase, 1990).

In den meisten Studien über die zerebrale Schmerzverarbeitung wurde nur eine Körperseite untersucht, was keine Beurteilung einer hemisphärischen Lateralisation erlaubte. Einige Studien fanden auch eine rechts-hemisphärische Lateralisation (Coghill *et al.*, 2001; Brooks *et al.*, 2002; Peyron *et al.*, 1999). Methodisch wurden in diesen Studien Positronenemissionstomographie (PET) oder funktionelle Kernspintomographie (MRT) angewandt, zwei Methoden mit ausgezeichneter räumlicher Auflösung, aber relativ schlechter zeitlicher Auflösung, so dass es mit diesen Methoden nicht möglich ist, Effekte in frühen Zeitbereichen zu untersuchen, wie es mit dem EEG oder auch der Magnetoenzephalographie (MEG) möglich ist. Bisherige LEP-Studien, die beide Körperseiten untersuchten, berichten nicht über Unterschiede zwischen beiden Hemisphären (Treede *et al.*, 1988; Miyazaki *et al.*, 1994; Kanda *et al.*, 1999; Xu *et al.*, 1995).

Da die Hemisphärenasymmetrie im taktilen System vor allem in der frühen ersten kortikalen Komponente, der N20 (Buchner *et al.*, 1995b), ausgeprägt ist, kann auch im nozizeptiven System eine Asymmetrie in frühen kortikalen Abschnitten erwartet werden. Da in diesen Abschnitten besonders sensorisch-diskriminative Schmerzkomponenten verarbeitet werden, kann erwartet werden, dass man durch ein Paradigma, das diese Komponente besonders hervorhebt, auch die Asymmetrie gut darstellen kann.

2.5. Laser-evozierte Potenziale

Um die kortikale Schmerzverarbeitung untersuchen zu können, wurden in dieser Studie Laser-evozierte Potenziale abgeleitet. Die Ableitung evozierter Potenziale wird wegen ihrer guten intraindividuellen Reproduzierbarkeit routinemäßig zur Untersuchung des sensorischen, visuellen und auditiven Systems verwendet (Stöhr *et al.*, 1989). Zur Untersuchung des Schmerzsystems sind Laser-evozierte Potenziale (LEP) am geeignetsten, da Laser-Hitzereize.

Abb. 2

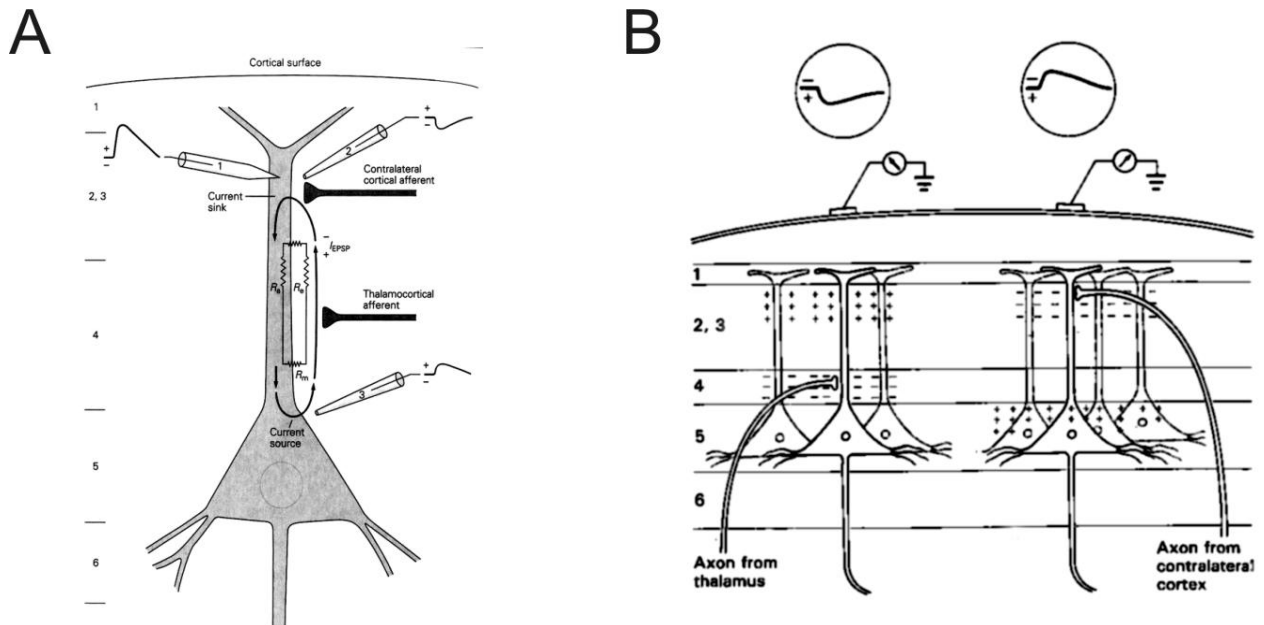


Abb. 2: Elektroenzephalogramm (EEG)

Im EEG wird vor allem die elektrische Aktivität von Pyramidenzellen abgebildet (Kandel *et al.*, 2000), deren apikale Dendriten senkrecht zur Gehirnoberfläche verlaufen. A: Beispiel eines elektrischen Stromkreises für ein erregendes postsynaptisches Potenzial (EPSP) an einer Pyramidenzelle. Die elektrische Gehirnaktivität wird durch eine intrazelluläre Elektrode (1), eine extrazelluläre Elektrode nahe des EPSP in Lamina 2 des Kortex (2) und eine extrazelluläre Elektrode nahe des Zellkörpers in Lamina 5 (3) abgeleitet. Erregende Axone aus dem *Thalamus* lösen über ihre Synapsen in Lamina 4 EPSP aus, wodurch Strom über die Zellmembran ins Zytoplasma fließt und sich im Zytoplasma des Dendriten ausbreitet. Der Stromkreis wird dann durch rückläufigen Stromfluss entlang der Zellmembran geschlossen. Die extrazellulären Elektroden weisen je nach Ableitort gegensinnige Polarität auf, die intrazelluläre Elektrode weist unabhängig vom Stimulationsort immer die gleiche Polarität auf. B: Die Aktivität der Pyramidenzellen lässt sich auch von der Kopfoberfläche ableiten; die Polarität des abgeleiteten Potenzials ist dabei abhängig von der synaptischen Aktivität der Pyramidenzelle: erregende Signale von thalamischen Neuronen in Lamina 4 führen auf der Kopfoberfläche, die direkt senkrecht über den Pyramidenzellen liegt, zu einem positiven Potenzial, erregende Signale vom kontralateralen Kortex in Lamina 2 führen zu einem negativen Potenzial.

selektiv polymodale nozizeptive A δ - und C-Fasern aktivieren und damit eine reine Schmerzempfindung ohne taktile Komponente auslösen (Bromm & Treede, 1984; Carmon *et al.*, 1976). Solche Laser-evozierten Potenziale werden auch im klinischen Alltag zur gezielten Untersuchung der Schmerzbahnen angewandt (Bromm & Treede, 1991; Treede *et al.*, 1998; Kakigi *et al.*, 1989; Cruccu *et al.*, 1999)

Um evozierte Potenziale zu erhalten, werden viele einzelne Aufzeichnungen des Oberflächen-Elektroenzephalogramms (EEG) reizbezogen gemittelt, wodurch sich Kurvenverläufe mit charakteristischen negativen und positiven Ausschlägen darstellen, deren Gipfelzeiten und Amplituden vermessen und beurteilt werden. Konventionsgemäß bedeutet im EEG ein Ausschlag nach oben immer eine Negativität (N) und ein Ausschlag nach unten eine Positivität (P).

Die Oberflächenableitung der LEP wurde durch eine Dipolquellenanalyse ergänzt, mit deren Hilfe die wahrscheinlichen Generatoren der EEG-Aktivität im Gehirn gefunden werden können (Abb. 2 und 3) (Scherg, 1992). Dies wurde auch schon in einigen früheren Studien gezeigt (Tarkka & Treede, 1993; Valeriani *et al.*, 1996; Ploner *et al.*, 1999; Kakigi *et al.*, 1995). Dadurch wird die hohe zeitliche Auflösung des EEG mit einer gut reproduzierbaren und relativ genauen Ortsschätzung kombiniert. Die Quellenorte sind mit dieser Methode in wiederholten Messungen innerhalb von 5 mm reproduzierbar (Schaefer *et al.*, 2002). Der absolute Lokalisationsfehler wurde mit implantierten Elektroden bestimmt und lag bei 10 mm (Cuffin *et al.*, 2001a; Cuffin *et al.*, 2001b). Realistisch geformte Kopfmodelle liefern nur minimale Vorteile gegenüber den sphärischen Kopfmodellen (Buchner *et al.*, 1995a), wie sie auch in dieser Studie angewandt wurden. Zu einer Lokalisation des tatsächlichen Generators ist die Orientierung eines Dipols in BESA wichtiger als der gefundene Ort im BESA-Quellenmodell (Scherg & Ebersole, 1994). Dazu muss man verstehen, wie evozierte Potenziale entstehen: evozierte Potenziale messen die elektrische Gehirnaktivität, die durch intrakortikale postsynaptische Potenziale generiert wird, in Bezug zur Zeit. Diese elektrischen Dipole liegen im rechten Winkel zu der Gehirnoberfläche, die den Generator der Aktivität enthält (Kandel *et al.*, 2000; Ebersole, 2000) (Abb. 2 und 3). Dabei ist zu beachten, dass die Gehirnoberfläche durch ihre Faltung nicht immer senkrecht zur Schädeldecke liegt, so dass die Dipole ihre Maxima dann nicht direkt über dem Generator haben. Beispielsweise liegt ein Dipol, der in Area 3b des *primären somatosensorischen Kortex* generiert wird, tangential zur Schädeldecke und hat damit eine Orientierung in occipito-frontaler Richtung.

Abb. 3

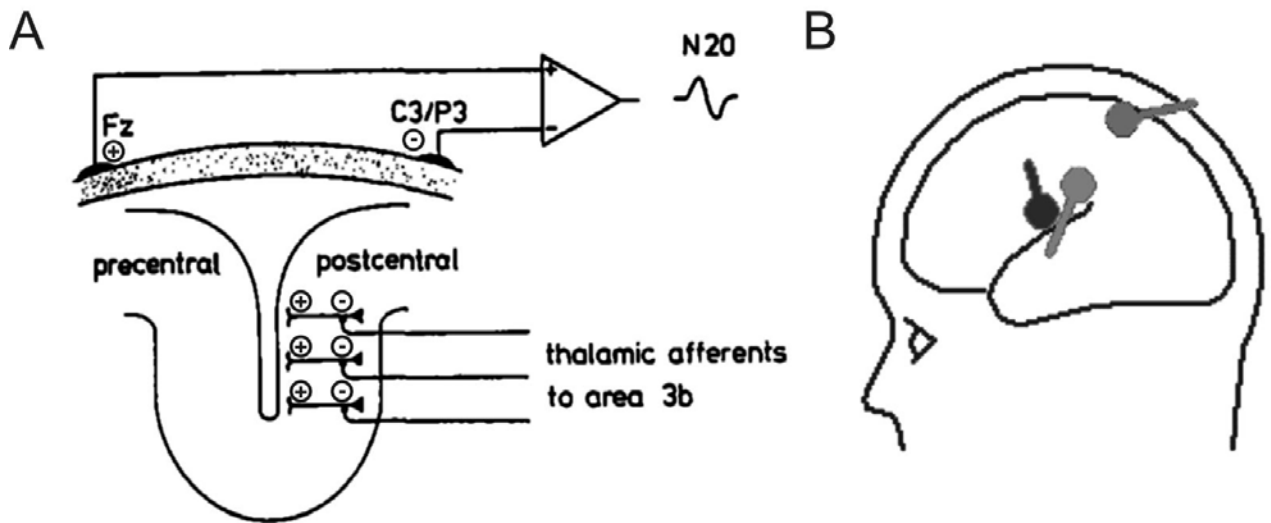


Abb. 3: EEG-Dipole

Wenn die Pyramidenzellen aufgrund der Faltung der Gehirnoberfläche parallel und nicht senkrecht zur Kopfhaut liegen, wie z.B. in Area 3b von *SI* (A) – (Treede, 1994), so lässt sich das Potenzial am besten über einer parietalen Elektrode mit einer zentralen Referenz ableiten. Direkt über der aktiven Kortexoberfläche zeigt sich dagegen keine Aktivität.

Anhand der Verteilung der oberflächlichen Potenziale lässt sich auf die elektrischen Generatoren dieser Potenziale rückrechnen. Diese inverse Lösung kann theoretisch nicht eindeutig sein, liefert aber reproduzierbare und genaue Ergebnisse (B; Daten wurden aus dem Ergebnisteil entnommen, Abb. 13, Seite 47). Die Orientierung dieser Dipolgeneratoren wird durch Fähnchen angezeigt, die nach Konvention in Richtung der Positivität zeigen. Da die Orientierung des Dipols, der nahe des *Gyrus postcentralis* liegt nach occipital weist, kann dieser Dipol nicht in Area 3b generiert werden, sondern stammt eher aus Area 2. Ein Dipol aus Area 3b hätte eine genau entgegengesetzte Orientierung (occipito-frontale Richtung).

3. Ziele der Untersuchung:

Wie im vorigen Abschnitt erläutert, sind viele Aspekte der Diskriminationsfähigkeit von Schmerzreizen und deren Korrelaten in der kortikalen Aktivität bisher noch nicht eingehend untersucht worden. Um diese offenen Fragen aufzuklären, wurden verschiedene Ziele definiert:

1. Quantifizierung der räumlichen Diskriminationsfähigkeiten des Schmerzsinnens im Vergleich zum taktilen System
2. Vergleich von räumlicher Diskrimination und Intensitätsdiskrimination, sowie Vergleich von einfachen und schwierigen Diskriminationsaufgaben
3. Untersuchung der kortikalen Repräsentation von Diskriminationsleistungen des nozizeptiven Systems mit besonderer Berücksichtigung früher Komponenten
4. Modulation der Aufmerksamkeit auf die Schmerzreize und Untersuchung der dadurch bedingten Modifikation der kortikalen Aktivität (Steigerung der Aufmerksamkeit auf die Schmerzreize in Diskriminationsaufgaben und Verminderung der Aufmerksamkeit unter einer Ablenkungsbedingung)
5. Untersuchung der hemisphärischen Lateralisation der Schmerzverarbeitung

4. Methoden

4.1. Erste Versuchsreihe

4.1.1. Versuchspersonen

An der ersten Versuchsreihe nahmen 12 gesunde, freiwillige und bezahlte Versuchspersonen teil. Es handelte sich hierbei um 9 Frauen und 3 Männer im Alter von 22 – 47 Jahren (im Mittel 28 Jahre). Während des Experimentes befanden sich die Versuchspersonen in einem abgedunkelten, geräuscharmen Raum mit einer Raumtemperatur von 24°C, wo sie in einem verstellbaren Lehnstuhl saßen. Die Augen waren mit einer Augenbinde verdeckt, um den Blick auf die Hände zu verhindern. Die Versuchspersonen waren bis auf eine Ausnahme rechtshändig. Die Versuche wurden von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Alle Versuchspersonen gaben ihr schriftliches Einverständnis.

4.1.2. Reize

Zur Bestimmung der sukzessiven räumlichen Diskriminationsschwelle wurden ein taktiler Reiz und zwei schmerzhaft Reize verwandt. Bei dem taktilen Reiz handelte es sich um ein von-Frey-Haar, ein Tasthaar mit abgerundeter Spitze von 1,1 mm Durchmesser, das beim Aufsetzen auf die Haut einen Druck von 16 mN ausübt (Magerl *et al.*, 1997) (Abb. 4). Es wurden zwei Schmerzreize verwandt: 1. ein mechanischer Schmerzreiz, ausgelöst durch eine punktförmige, zylindrische Nadel mit einer Reizstärke von 256 mN und einer flachen Spitze von 0,2 mm Durchmesser, was eine stechende Schmerzempfindung hervorrief (Ziegler *et al.*, 1999) (Abb. 4). 2. Hitzeschmerzreize, ausgelöst mit einem Infrarot-Thulium-Laser (Firma InPro Intraokulare Prothetik GmbH, Norderstedt), der eine Wellenlänge von 2,01 µm, einen Strahldurchmesser von 5 mm und eine Reizdauer von 3 ms hat (Spiegel *et al.*, 2000). Die Reizstärke des Laserreizes betrug 540 mJ. Die Reizstärken waren entsprechend Resultaten aus früheren unveröffentlichten Studien unserer Arbeitsgruppe für jeden Reiz so gewählt worden, dass die Reize mit einer Wahrscheinlichkeit $\geq 98\%$ wahrgenommen wurden.

Zur Bestimmung der simultanen räumlichen Diskriminationsschwelle wurden 5*5 cm große Kunststoffwürfel (Van Boven & Johnson, 1994) verwandt, die eingefräste Linienmuster in exakt definierten Abständen aufwiesen. Auf dem Handrücken wurden Linienabstände von 4, 6, 8, 12, 16 und 20 mm untersucht und im Vergleich dazu auf der Fingerspitze Linienabstände von 0,5, 1, 2 und 4 mm (Abb. 4).

Abb. 4

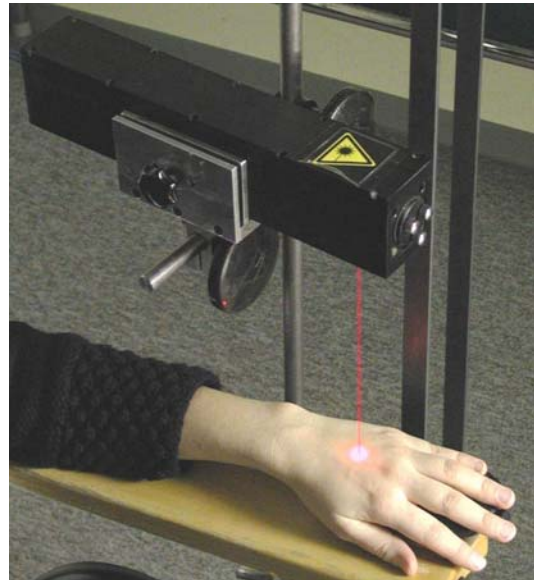
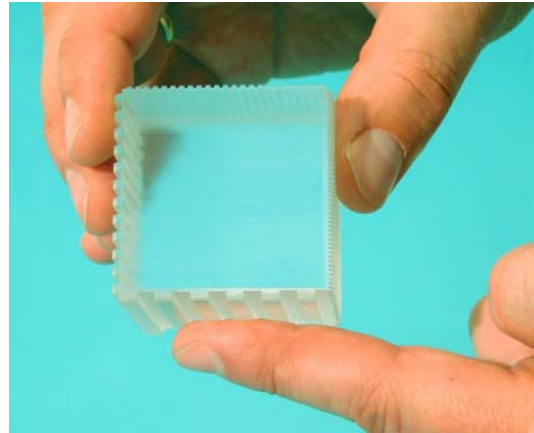
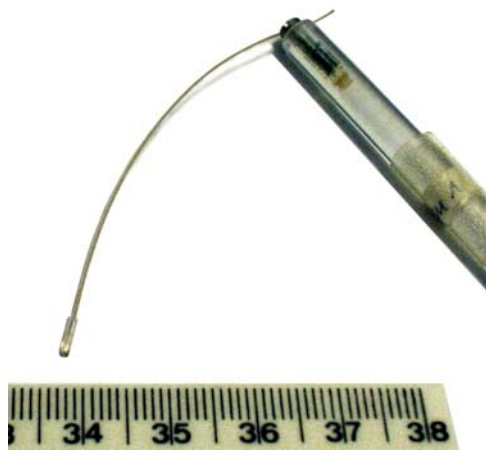


Abb. 4: Dargestellt werden die verwendeten Reize:

Mit einem von-Frey-Haar (links oben) mit einer Kraft von 16 mN wurde die taktile sukzessive Raumschwelle bestimmt; mit einem Nadelreiz (links unten) von 256 mN die Raumschwelle für mechanischen Schmerz, jeweils auf dem Handrücken. Mit dem Plastikwürfel (rechts oben) wurde die taktile simultane Diskrimination auf dem Handrücken und der Fingerspitze untersucht. Mit einem Thulium-Laser (rechts unten) wurde die sukzessive Raumschwelle für schmerzhafte Hitzereize untersucht.

4.1.3. Paradigma

Um die Grenzen der sensorischen Leistungsfähigkeit des nozizeptiven Systems unabhängig vom motorischen System bestimmen zu können, wurde eine Punktlokalisationsaufgabe zur Bestimmung der sukzessiven Diskriminationsschwelle entwickelt. Bei einer sukzessiven Schwellenbestimmung werden die Testreize nacheinander appliziert, im Gegensatz zur Bestimmung der simultanen Diskriminationsschwelle, bei der die Testreize gleichzeitig appliziert werden. In der Punktlokalisationsaufgabe, für die zwei parallele Linien auf die Handrücken beider Hände gezeichnet wurden, bestand die Aufgabe der Versuchspersonen darin, mit verbundenen Augen zu erkennen, welche der beiden Linien gereizt worden war (Abb. 5). Die Aufgabe war in einem „two–alternative forced–choice-Design“ angelegt, was bedeutet, dass sich die Versuchspersonen immer für eine von zwei Möglichkeiten entscheiden mussten, unabhängig wie sicher sie sich bei ihrer Entscheidung fühlten. Die beiden ersten Reize eines Durchgangs wurden den Versuchspersonen offen gegeben (weiße Kreise, Abb. 5), um die relative Position jeder Linie auf der Hand zu zeigen. Die verbleibenden 18 Reize gingen in die weitere Analyse ein (schwarze Kreise, Abb. 5). Die Reihenfolge der 20 Reize pro Durchgang wurde in zwölf Standardsequenzen festgelegt, wobei nie mehr als 3 Reize unmittelbar aufeinanderfolgend auf einer Linie vorkamen.

Die Linienabstände betrugen 2, 4, 8, 16 und 32 mm, und die Linienorientierung zeigte entweder von den Fingern zum Handgelenk (radial–ulnare Diskriminationsaufgabe) oder von der radialen zur ulnaren Seite der Hand (proximal–distale Diskriminationsaufgabe). Das Interstimulusintervall variierte zwischen 6 und 12 Sekunden. Jeder Reiz wurde eine Sekunde vorher durch einen Ton angekündigt.

Abb. 5

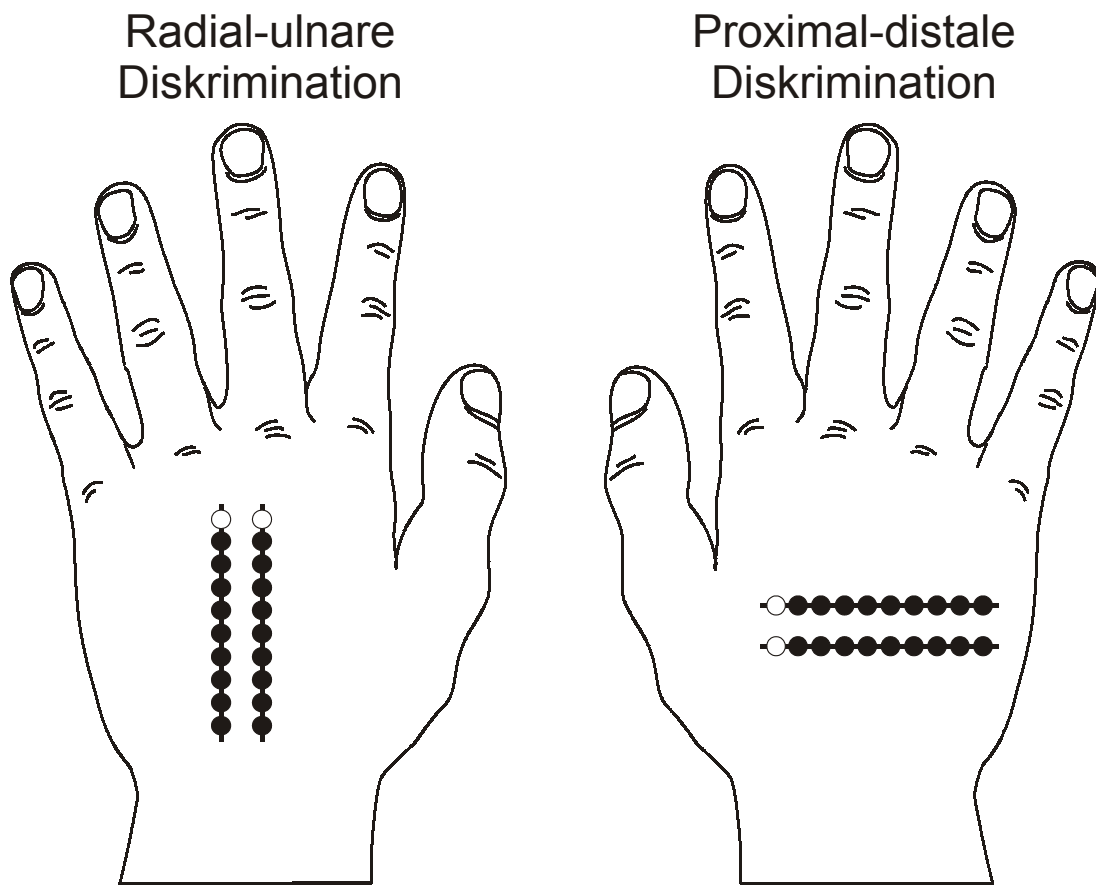


Abb. 5: Linienanordnung auf dem Handrücken zur Bestimmung der räumlichen Diskriminationsschwelle.

Jeder Durchgang bestand aus 20 Reizen, die auf zwei parallele Linien in Abständen von 2, 4, 8, 16 und 32 mm gegeben wurden. Die ersten beiden Reize wurden offen gegeben (weiße Kreise), die übrigen 18 Reize pro Durchgang (schwarze Kreise) wurden zur Bestimmung der Trefferraten verwendet. Links: Linienanordnung für die radial-ulnare Diskriminationsaufgabe. Rechts: Linienanordnung für die proximal-distale Diskriminationsaufgabe.

Die Experimente wurden in zwei verschiedenen Sitzungen an zwei unterschiedlichen Tagen durchgeführt, um die Reliabilität der Ergebnisse zu überprüfen und eine ausreichende Aufmerksamkeit der Versuchspersonen sicher zu stellen, da die jeweilige Experimentalzeit dadurch halbiert wurde. In der ersten Sitzung wurden Abstände von 4 bis 32 mm getestet, in der zweiten Sitzung Abstände von 2 bis 16 mm. In jeder Sitzung wurde an einer Hand die radial–ulnare Diskriminationsaufgabe und an der anderen Hand die proximal–distale Diskriminationsaufgabe getestet, wobei die Reihenfolge in der zweiten Sitzung getauscht wurde. Jede Hand wurde in einer Sitzung mit 12 Durchgängen (4 Abstände * 3 Reizarten) getestet. Reizreihenfolge, Linienfolge, Linienabstände und Handabfolge wurden über alle Versuchspersonen balanciert, um Verfälschung der Ergebnisse durch Gewöhnungs-, Ermüdungs- und Lerneffekte zu vermeiden.

Um die simultanen räumlichen Diskriminationsschwellen zu testen, wurden den Versuchspersonen Würfel mit eingefrästen Linienmustern in verschiedenen Abständen auf den Handrücken und im Vergleich dazu auch auf die Fingerkuppe des Zeigefingers gesetzt. Die Linienorientierung war entweder quer zum Handrücken oder längs, und die Aufgabe der Versuchspersonen bestand darin, die Orientierung des Linienmusters zu erkennen. Pro Kantenabstand und pro Hand wurden 16 Reize appliziert.

4.1.4. Datenauswertung

Der Anteil korrekt lokalisierter Reize (Trefferate) wurde für jeden Durchgang separat bestimmt. Diese Trefferaten wurden mit einer 5-faktoriellen ANOVA analysiert. Die Hauptfaktoren waren:

1. Reizart
2. Linienabstand
3. Linienorientierung
4. linke gegen rechte Hand
5. experimentelle Sitzung

An die gemittelten Daten aus beiden Sitzungen wurden psychometrische Funktionen in Form von sigmoiden Funktionen angepasst, deren Untergrenze einer Trefferate von 50 % (Zufallswahrscheinlichkeit) und deren Obergrenze einer Trefferate von 100 % entsprach.

$$\text{Trefferate} = 100 \% + (50 \% - 100 \%) / (1 + (x / x_0)^s)$$

Der Verlauf der Funktion wird charakterisiert durch ihre Steilheit (s) und ihren Wendepunkt (x_0), dem die kalkulierte 75 % - Trefferate entspricht.

Die räumlichen Diskriminationsschwellen entsprechen jeweils dem Linienabstand bei einer Trefferate von 75 %, dem Wendepunkt der psychometrischen Funktion. Die individuellen räumlichen Diskriminationsschwellen wurden zwischen benachbarten Linienabständen, die Trefferaten unter- und oberhalb des Schwellenkriteriums aufwiesen (= 75 %), interpoliert. Die Histogramme der individuellen Schwellen wurden auf ihre Verteilung untersucht. Unterschiede zwischen Reizart und Linienorientierung (radial-ulnar gegen proximal-distal) wurden mit 2-faktorieller Varianzanalyse (ANOVA; Hauptfaktoren: Reizart und Linienorientierung) auf der Basis individueller Diskriminationsschwellen und mit einem Least squares differences (LSD) *post hoc* Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ angesetzt. Die Daten werden als Mittel \pm Standardfehler angegeben.

4.2. Zweite Versuchsreihe

4.2.1. Versuchspersonen

An einer zweiten von der Ethikkommission genehmigten Versuchsreihe nahmen 17 gesunde, freiwillige und bezahlte Versuchspersonen teil. Davon wurden sechs wegen zu großer Artefakte im EEG und damit schlechtem Signal-Rausch-Verhältnis sowie eine Versuchsperson, die keine Trefferrate über 50 % erreichen konnte, von der Auswertung ausgeschlossen, so dass die Auswertung über 10 Versuchspersonen erfolgte. Das Alter dieser zehn Versuchspersonen betrug 22 – 28 Jahre (im Mittel 24 ± 2). Die mittlere Körpergröße betrug 175 ± 11 cm. Vor jedem Experiment mussten die Versuchspersonen einen Händigkeitfragebogen ausfüllen (modifiziert nach Oldfield, 1971), um sicher zu stellen, dass es sich um Rechtshänder handelte. Mit diesem Fragebogen lässt sich ein Lateralitätsquotient bestimmen, der einen Wert zwischen -100 und $+100$ einnehmen kann. Alle Versuchspersonen mit Lateralitätsquotienten zwischen 1 und $+100$ zählen zu den Rechtshändern, Versuchspersonen mit einem Lateralitätsquotienten zwischen -1 und -100 zählen zu den Linkshändern. Die Versuchspersonen hatten Lateralitätsquotienten zwischen 25 und 100 und waren damit alle Rechtshänder (Mittel = $75,2 \pm 25,0$). Die Experimente wurden in einem abgedunkelten, geräuscharmen und elektromagnetisch abgeschirmten Raum bei einer Raumtemperatur von 24 °C durchgeführt.

4.2.2. Reize

Bei diesem Experiment wurden nur Hitzeschmerzreize appliziert, die von einem Infrarot-Thulium-Laser erzeugt wurden (Einstellung wie in der ersten Versuchsreihe). Eingestellte Reizstärken betragen für die einfache Intensitätsdiskriminationsaufgabe 450 und 530 mJ (Δ 80 mJ) sowie für die schwierige Intensitätsdiskriminationsaufgabe 390 und 550 mJ (Δ 160 mJ). Die tatsächlich gemessenen Reizstärken betragen im Mittel: 454 und 537 mJ (Δ 82 mJ) bzw. 399 und 555 mJ (Δ 155 mJ). Bei den räumlichen Diskriminationsaufgaben betragen die Linienabstände 6 und 12 mm. Die räumliche Diskriminationsaufgabe und die Intensitätsdiskriminationsaufgabe wurden so balanciert, dass alle Linienabstände mit allen Intensitätsunterschieden kombiniert waren. Jeder Reiz wurde mit einem Ton 1 s vorher angekündigt. Das Interstimulus – Intervall betrug jeweils 6 s.

4.2.3. Datenregistrierung

Die Datenregistrierung der LEP erfolgte mit 33 EEG-Elektroden (Nicolet Ag/AgCl – 10 mm cups), die mit Elektrodenpaste (Marke EC2 der Firma Grass Instrument Division/ Astro-med, Inc.) auf dem Kopf der Versuchspersonen befestigt waren (Abb. 6). Die Kopfhaut wurde vorher mit einem Glasfaserstift entfettet, um bessere Übergangswiderstände zu erhalten. Danach waren die meisten Widerstände $\leq 5 \Omega$, viele sogar $\leq 1 \text{ k}\Omega$. Die Elektrodenplatzierung erfolgte anhand des internationalen 10 – 20 Systems (Pastelak-Price, 1983). Zusätzlich zu den 19 Standardelektroden wurden weitere Elektroden frontocentral (Fc5, Fc1, Fc2, Fc6), centroparietal (Cp5, Cp1, Cp2, Cp6), auf dem Jochbein (F9, F10), über den präaurikulären Punkten (T9, T10) und über dem Mastoid (P9, P10) platziert. Als Referenz diente Fz. Die Datenaufnahme erfolgte mittels eines 32 – Kanal – Verstärkers (Nihon Kohden Neurotop Multi-Channel Bio-Electric) und eines CED 1401 AD-Wandlers mit einem Bandpass von 0,16 – 500 Hz. Ein Aufnahmesegment war 3000 ms lang und beinhaltete 1000 ms vor und 2000 ms nach dem Laserreiz. Die Abtastrate betrug 1000 Hz. Speicherung und Verarbeitung der Daten erfolgte mittels des Programms Signal (Version 1.70).

Abb. 6

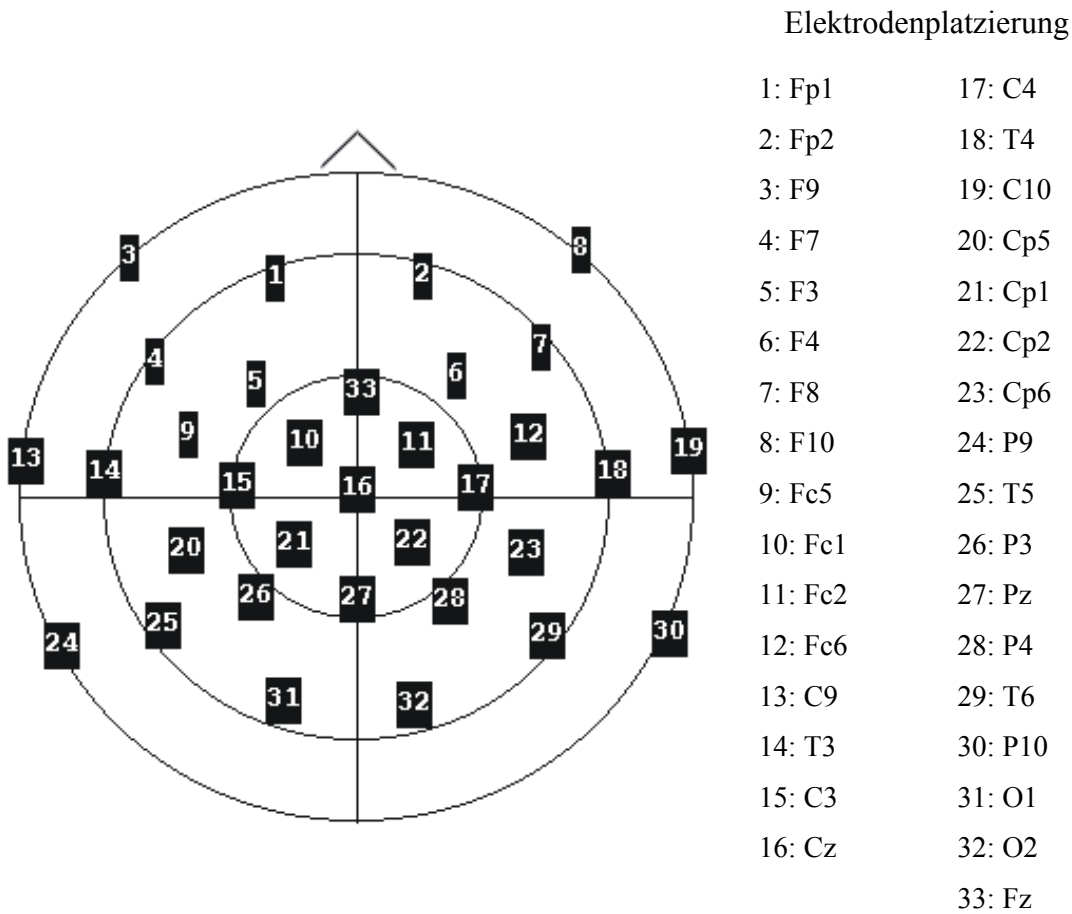


Abb. 6: EEG-Montage

Elektrodenposition in der Ansicht von oben, in konzentrischen Kreisen um die zentrale Elektrode Cz (16) angeordnet. Die Elektrodenplatzierung umfasste 19 Standardelektroden des internationalen 10 – 20 Systems. Zusätzlich wurden noch 14 weitere Elektroden fronto-central (Fc5, Fc1, Fc2, Fc6), centro-parietal (Cp5, Cp1, Cp2, Cp6), auf dem Jochbein (F9, F10), über den präauriculären Punkten (T9, T10) und über dem Mastoid (P9, P10) platziert. Die Elektroden wurden gegen Fz (33) als Referenz abgeleitet.

4.2.4. *Versuchsablauf*

Der linke und rechte Handrücken wurde mit Laserreizen stimuliert. Die beginnende Seite war über alle Versuchspersonen balanciert. Wie in Experiment 1 wurden mehrere parallele Linien in radial-ulnarer Richtung auf den Handrücken gezeichnet. Da die Aufgabe in radial-ulnarer Richtung in der ersten Versuchsreihe besser gelöst werden konnte als in proximal-distaler Richtung, wurde auf letztere hier verzichtet. Die Linienabstände betrugen 6 und 12 mm, da wir anhand der Vorexperimente Trefferraten von 70 und 80 % anstrebten. Zu Beginn des Experiments wurde bei allen Versuchspersonen eine Artefaktkontrolle durchgeführt, wobei Augenbewegungen und Muskelartefakte der Kaumusculatur aufgezeichnet werden, um diese Artefakte später mit der EEG-Aufnahme vergleichen zu können, und die Reagibilität des EEG auf Augenöffnung getestet wird. Im Anschluss erfolgte mit dem Laser eine Bestimmung der Wahrnehmungs- und der Schmerzschwelle. Die Versuchspersonen fixierten während des Experiments einen Punkt an der Wand, um α - Wellen zu vermeiden, die bei geschlossenen Augen sehr häufig auftreten. Die Hände waren mit Tüchern verdeckt, so dass die Versuchspersonen nicht auf ihre Hände sehen konnten. Nach jedem Durchgang mussten die Versuchspersonen zwei visuelle Analogskalen (10 cm Zeilenlänge, Anhang 9.2a + 9.2b) ausfüllen, wobei die eine zur Abschätzung der subjektiven Schmerzempfindung und die andere zur Abschätzung der subjektiven Sicherheit, mit der sie die Aufgabe lösen konnten, diente. Dabei ist der Wert auf der visuellen Analogskala umso größer, je sicherer die Versuchspersonen die Aufgabe lösen konnten.

Im Gegensatz zur ersten wurden in dieser zweiten Versuchsreihe den Versuchspersonen mehrere Aufgaben gestellt. Es gab eine räumliche Diskriminationsaufgabe, bei der die Versuchspersonen erkennen mussten, welche von zwei parallelen Linien gereizt wurde (Abb. 5). Dabei gab es zwei Schwierigkeitsgrade: bei der einfachen Aufgabe betrug der Linienabstand 12 mm, bei der schwierigen Aufgabe 6 mm.

Abb. 7

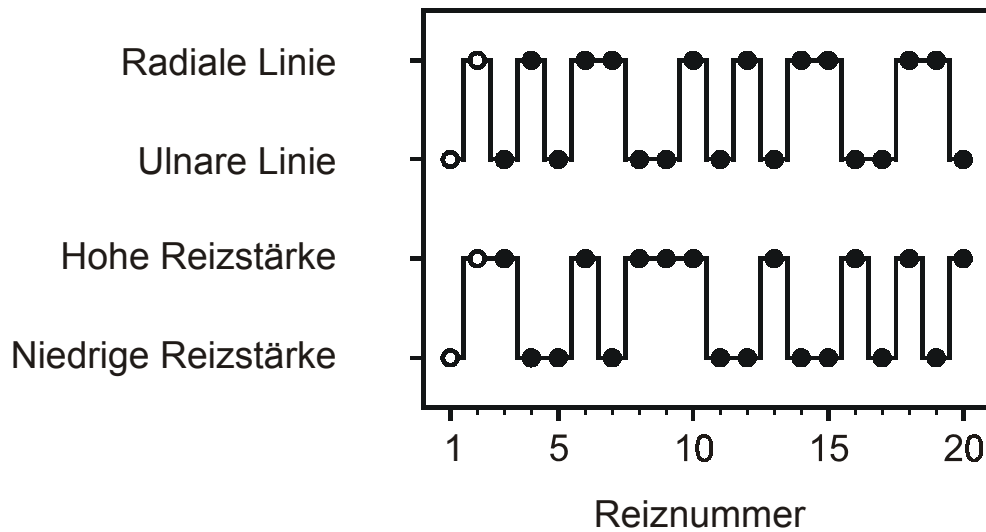


Abb. 7: Balancierung

Beispiel einer Balancierung von Reizort (zwischen radialer und ulnarer Linie) und Reizintensität (zwischen hoher und niedriger Reizstärke). Reizort und Intensität werden unabhängig voneinander balanciert. Die ersten beiden Reize (offene Kreise) wurden offen gegeben, um die Probanden mit der Anordnung der Linien auf dem Handrücken und den verwendeten Intensitäten vertraut zu machen. Die übrigen 18 Reize (schwarze Kreise) gingen in die Analyse ein.

Bei der Intensitätsdiskrimination bestand die Aufgabe der Versuchspersonen darin, zu erkennen, welche von zwei möglichen Reizintensitäten gerade verwendet worden war. Auch bei dieser Aufgabe gab es zwei Schwierigkeitsstufen: bei der einfachen Aufgabe unterschieden sich die Laserreizstärken um 160 mJ (Reizstärke: 390 mJ und 550 mJ), bei der schwierigen Aufgabe um 80 mJ (Reizstärke: 450 mJ und 530 mJ). Um Sprechartefakte im EEG zu vermeiden, sollten die Versuchspersonen den Daumen bzw. den kleinen Finger der gereizten Hand heben, um den Ort oder die Intensität anzugeben.

Sowohl der Reizort als auch die Intensität variierten unabhängig voneinander in jedem Durchgang. Lediglich die Aufgabe der Versuchspersonen war unterschiedlich: in einem Fall sollten die Versuchspersonen nur auf die Reizintensität, im anderen Fall nur auf den Reizort achten (Abb. 7).

Zur Kontrastierung wurde noch eine Ablenkungsbedingung eingeführt, bei der die Versuchspersonen ausgehend von unterschiedlichen vierstelligen Zahlen in 7er bzw. 9er Schritten rückwärts zählen und am Ende das Ergebnis nennen sollten. Dabei wurden 35 % der Subtraktionsaufgaben richtig gelöst. Pro Experiment gab es 4 mal 5 Durchgänge mit je 20 Reizen. Die Reihenfolge der unterschiedlichen Aufgaben wurde über alle Versuchspersonen mit Hilfe lateinisch-griechischer Zahlenquadrate randomisiert (Anhang 9.3). Zu Beginn und am Ende jeden Durchgangs wurde die Hauttemperatur am Handrücken aller Versuchspersonen gemessen.

Am Ende der Aufnahme wurden die Elektroden durch Gelomyrtol®-Ölkapseln ersetzt, die einen Durchmesser von 8 mm hatten. Diese Kapseln können auf einer MRT-Aufnahme gut erkannt werden und dienen dort als Markierung der individuellen Elektrodenposition. Es wurden von neun Versuchspersonen anatomische MRT-Aufnahmen angefertigt. (1,5 T Siemens Magnetom Vision, Flash 3D-Sequenz, Repetitionszeit 14 ms, Echo-Zeit 4 ms, flip angle 25°, 1 mm Auflösung in allen drei Richtungen, 256 × 256 Matrix). Bei einer Versuchsperson konnte wegen einer Klaustrophobie keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden, so dass in diesem Fall die mittleren Elektrodenpositionen der anderen neun Versuchspersonen übernommen wurden. Individuelle Elektrodenpositionen wurden dann mit dem Programm afni (Binder *et al.*, 1997) vermessen für die weitere Analyse mittels Brain Electrical Source Analysis Software (BESA 2000, Scherg, 1992). Für die gemittelten Daten wurden dazu die mittleren individuellen Elektrodenpositionen übernommen.

4.2.5. Datenauswertung

Nach Aufzeichnung der Daten wurden alle Reizantworten einzeln auf Artefakte überprüft und artefaktbeladene Antworten eliminiert. Die übrigen Daten wurden reizsynchron gemittelt nach einer Baselinekorrektur in einem Zeitbereich von 10 – 310 ms vor dem Laserreiz, wobei der Mittelwert dieses Zeitbereiches von der Gesamtkurve abgezogen wird. Anschließend wurden die Amplituden der Potenziale gemessen.

Die Daten wurden nach Aufgaben getrennt gemittelt und ausgewertet. In einem ersten Schritt wurden Gipfelzeiten in den Kanälen T3, T4, Cz und Pz ausgemessen. T3 und T4 hatten Fz als Referenz, Cz und Pz wurden jedoch nachträglich gegen das ipsilaterale Ohrläppchen (Ai) als Referenz umgerechnet (Anhang 9.1), um die Daten mit Vorbefunden besser vergleichen zu können (Kunde & Treede, 1993).

Der erste Gipfel des LEP, die N1, hat sein Maximum in den temporalen Ableitungen. Der nächste LEP-Gipfel, die N2, ist eine Negativität mit einem Maximum an der Elektrode Cz, dem Vertex, und die P2 entspricht der darauffolgenden Positivität, ebenfalls bei Cz. Ein weiterer positiver Gipfel, die P3, erscheint zu einem späteren Zeitpunkt mit einem Maximum an der Elektrode Pz (Abb. 12, S. 43).

In einem weiteren Schritt wurde die globale Feldstärke (Global field power = GFP) errechnet, um die Daten aus den 33-EEG-Kanälen zu einem Kanal zusammenzufassen; anhand des Kurvenverlaufs dieser Gesamtaktivität kann dann die spätere Quellenanpassung durchgeführt werden. Die GFP gibt die Gesamtaktivität pro Zeit an, indem sie die Standardabweichung als eine Funktion der Zeit anzeigt (Lehmann & Skrandies, 1984; Strik & Lehmann, 1993). Dazu mussten die Daten gegen eine über alle Elektroden gemittelte Referenz (Average Reference = AR, siehe Anhang 9.1) umgerechnet werden. Als Folge erscheinen sowohl negative als auch positive Aktivitäten als positive Reizantworten in der Kurve der globalen Feldstärke (Anhang 9.1, Abb. 12, S. 43). Wie die Oberflächenpotenziale besteht auch die GFP aus mehreren Komponenten, wobei die erste Komponente der N1 und die zweite Komponente der P2 entspricht. Die N2 ist in der GFP nicht zu erkennen, nur in Einzelfällen als Schulter an der 2. Komponente. Die dritte Komponente der GFP entspricht der P3 und weist einen sehr breiten Verlauf auf, so dass kein eindeutiger Gipfel zu erkennen ist.

Für die Analyse wurden die individuellen Gipfel in den Oberflächenkanälen, der GFP und den Quellenpotenzialverläufen ausgemessen. Die Amplituden wurden zum Zeitpunkt des individuellen Gipfels ± 5 ms entsprechend der Auswertung in einer früheren Studie unseres Labors (Kany & Treede, 1997) bestimmt. Die statistische Auswertung wurde mit den Programmen Excel 97 und Statistika Version 4.5 durchgeführt. Angegeben werden jeweils der Standardfehler (SEM) und die Ergebnisse aus der 2-faktoriellen ANOVA (Hauptfaktoren: Hemisphäre und Aufgabe) oder des gepaarten T-Tests.

4.2.6. Dipolquellenmodell

Mittels der Brain Electrical Source Analysis Software (BESA 2000; Firma Megis) wurden topographische Übersichtskarten zur Lokalisation der Feldmaxima und -minima erstellt (Anhang 9.4 und 9.5). Mit Hilfe dieses Programms kann von den 33 Oberflächenelektroden ausgehend auf die intrakortikalen Generatoren dieser Oberflächenaktivität zurückgeschlossen werden, die dann als äquivalente Dipolquellen mit dazugehörigen Dipolquellenverläufen dargestellt werden. Zunächst wird ein Zeitbereich und die Anzahl der Quellen für die Anpassung vorgegeben. BESA errechnet den für diesen Zeitbereich wahrscheinlichsten äquivalenten Dipolquellenort und ermittelt die Orientierung der Dipole. Als Zeitfenster für die Quellenanpassung werden üblicherweise die verschiedenen Komponenten / Gipfel der GFP gewählt, jeweils vom Beginn eines Gipfels bis zu dessen Maximum, vergleichbar zu früheren Analysen (Buchner *et al.*, 1994). In der Regel werden die Quellen in der zeitlichen Abfolge angepasst in der die GFP-Komponenten erscheinen. Die Qualität der Quellenanpassung kann anhand der Restvarianz abgeschätzt werden, welche die verbleibende Aktivität nach Subtraktion der Modelldaten darstellt. Diese Restvarianz ist reziprok zur „Goodness of fit“ (Güte der Anpassung). Je weniger Restvarianz nach Anpassung der Quellen übrig bleibt, desto besser ist die Anpassung gelungen.

Die Dipolquellenanalyse wurde für einen Zeitbereich von 10 – 500 ms nach dem Laserreiz durchgeführt, um vor allem frühe Komponenten anpassen zu können. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde das Gesamtmittel aller Versuchspersonen zur Entwicklung der Anpassungsstrategie ausgewertet, denn im Gegensatz zu somatosensorisch evozierten Potenzialen (SEP), bei denen ungefähr 10 000 Reizwiederholungen gemittelt werden können (Buchner *et al.*, 1994), ist diese Reizanzahl bei Laserreizen nicht möglich, da die Anzahl an Wiederholungen pro Versuchsperson limitiert sind, um Hautschäden und Sensibilisierung bzw. Habituation zu vermeiden. Nur die Diskriminationsaufgaben wurden zur Modellanpassung gemittelt, da die Ablenkungsaufgaben ein schlechteres Signal-Rausch-Verhältnis hatten und somit zu einer Verwischung des Signals geführt hätten.

Zuerst wurden zwei symmetrische Quellen in einem Zeitfenster vom Beginn bis zum Gipfel der ersten GFP - Komponente, der N1, angepasst. Diese Quellen waren auch bei einseitiger Reizung bilateral symmetrisch aktiv. Sie wurden für beide Hände zusammen angepasst, wodurch die Orte für beide Stimulationsseiten identisch waren und die Quellenstärken besser verglichen werden konnten.

Als nächstes wurde für jede Hand getrennt eine Quelle an die zweite GFP - Komponente, die P2, angepasst (von Beginn bis Gipfel). Eine hohe Restvarianz im Zeitbereich zwischen dem 1. und 2. GFP-Gipfel deutete an, dass weitere Quellen benötigt wurden. Topographische Übersichtskarten (Anhang 9.6) zeigten, dass bei ungefähr 184 ms noch eine hohe Restaktivität vorhanden war, die dipolar verteilt war und jeweils kontralateral zur Stimulationsseite lag. Daraufhin wurde dann eine vierte Quelle an ein Zeitfenster vom Gipfel der ersten GFP-Komponente bis zum Maximum in der Restaktivität (bei 184 ms) angepasst. Dadurch wurde die verbleibende Restaktivität deutlich verringert, und der Anteil der vom Modell erklärten Aktivität stieg entsprechend an (Anhang 9.6).

Diese Strategie der Quellenanpassung ergab vier Quellen mit entsprechenden Quellenpotenzialverläufen und wurde dann auf die individuellen Daten übertragen. Wenn dies im Einzelfall nicht möglich war, wurden die Quellenorte von dem Modell übernommen, das an die gemittelten Daten aller Versuchspersonen angepasst worden war. Die Quellenverläufe wurden immer über das gesamte Zeitfenster (10 - 500 ms) individuell berechnet. Die Strategie der Quellenanpassung war ähnlich wie die Strategie von (Tarkka & Treede, 1993).

Zum Vergleich der in BESA ermittelten Quellenorte mit der individuellen Anatomie wurden die Quellenorte mittels des Programms BrainVoyager 3.7 im individuellen MRT vermessen. Es wurden die Abstände der Quellen zu festen Landmarken gemessen. Für die im *Operculum* gelegenen Quellen wurde der Abstand von der Quelle zum *Sulcus circularis insulae*, der *Fissura Sylvii* und der Gehirnoberfläche vermessen. Für die Quelle im *Gyrus cinguli* wurde der Abstand von der Quelle zur Vorder- und Hinterkante des *Corpus callosum* gemessen und für die Quelle im *Gyrus postcentralis* wurde der Abstand zur Vorder- und Hinterkante des *Gyrus postcentralis* gemessen und der Abstand zur Vorderkante des *posterioeren parietalen Kortex*.

5. Ergebnisse

5.1. Erste Versuchsreihe

5.1.1. Sukzessive Raumschwellen

Der Anteil wahrgenommener Reize betrug für die Laserreize $99,7 \pm 0,7$ %, für die Nadelreize 100 ± 0 % und für die taktilen Reize (von-Frey-Haar) $99,2 \pm 1,2$ %. Der Anteil korrekt lokalisierter Reize (Trefferrate) war in beiden Sitzungen reproduzierbar (Korrelationskoeffizient für den Vergleich aus beiden Sitzungen: $r = 0,54$ für Laserreize, $r = 0,64$ für Nadelreize und $r = 0,51$ für die taktilen Reize, $p < 0,001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Sitzungen ($F_{1,180} = 1,5$; $p > 0,20$) oder zwischen rechter und linker Hand ($F_{1,180} = 0,7$; $p > 0,40$) (5 faktorielle ANOVA, Tab. 1) und auch keine signifikanten Interaktionen zwischen den Haupteffekten (Reizart, Linienabstand und Linienorientierung). Daher wurden die Daten von beiden Sitzungen und beiden Händen zusammen ausgewertet. Zusätzlich zeigte eine Kovarianzanalyse, dass es keinen Trainingseffekt innerhalb der Sitzungen gab (Kovariate war die fortlaufende Anzahl der Durchgänge innerhalb einer Sitzung; $F_{1,515} = 0,05$, $p = 0,81$).

Die Wahrscheinlichkeit der korrekten Reiz-Lokalisation war hoch signifikant abhängig vom Linienabstand ($F_{2,180} = 136,5$; $p < 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit der korrekten Linienzuordnung stieg mit zunehmendem Linienabstand und folgte in einer kumulativen Gauß-Normalverteilung für alle Reiztypen dem logarithmierten Linienabstand. Die Trefferrate war auch hoch signifikant abhängig von der Reizart ($F_{2,180} = 16,4$, $p < 0,001$). Geschätzt über die gemittelten Daten aller Versuchspersonen war die räumliche Diskriminationsschwelle bei 75% - Trefferrate 8,1 mm für die Laserreize und 8,2 mm für die taktilen Reize (von-Frey-Haar). Im Gegensatz dazu war die Schwelle für die Nadelreize (5,2 mm) bedeutend niedriger als für die beiden anderen Reize (Abb. 8). Trotz dieser Unterschiede war der Verlauf der psychometrischen Funktionen für alle Reizarten fast identisch, was sich in den ähnlichen Steigungen widerspiegelt: Steigung s war $0,46 \pm 0,04$ für die Laserreize, $0,43 \pm 0,04$ für die Nadelreize und $0,43 \pm 0,04$ für die taktilen Reize (alle Unterschiede $p > 0,60$).

Tabelle 1: 5-faktorielle ANOVA der räumlichen Trefferraten

Hauptfaktor	d.f. (Effekt, Fehler)	F-Wert	P-Wert
Reizart	2, 180	16,4	< 0,001
Linienabstand	2, 180	136,5	< 0,001
Linienorientierung	1, 180	15,8	< 0,001
Linke / Rechte Hand	1, 180	0,7	0,41
Sitzung	1, 180	1,5	0,22
keine signifikanten Interaktionen			

In einem weiteren Auswertungsschritt wurden die 75 %-Schwellen der einzelnen Versuchspersonen ermittelt. Auch die individuellen Raumschwellen waren unabhängig von der Reizart log-normal verteilt. Die gemittelten individuellen räumlichen Diskriminationsschwellen über beide Linienorientierungen ähnelten den ermittelten 75%-Schwellen des Gruppenmittels. Es gab einen hoch signifikanten Haupteffekt der Reizart auf die räumlichen Diskriminationsschwellen (2-faktorielle ANOVA: $F_{2,22} = 19,9$. $P < 0,001$; Tab. 1). Die *post hoc* Analyse zeigte, dass die mittlere räumliche Diskriminationsschwelle für schmerzhafte Laserreize $3,11 \pm 0,12 \log^2$ Einheiten betrug, entsprechend 8,6 mm (Tab. 2). Dieser Wert ähnelte der räumlichen Diskriminationsschwelle für taktile Reize mittels von-Frey-Haar ($3,17 \pm 0,15 \log^2$ Einheiten entsprechend 9,0 mm). Im Gegensatz dazu war die räumliche Diskriminationsschwelle für mechanische Schmerzreize ($2,35 \pm 0,15 \log^2$ Einheiten entsprechend 5,1 mm) signifikant niedriger als die Schwelle für schmerzhafte Hitzereize und taktile Reize, $p < 0,001$.

Abb. 8

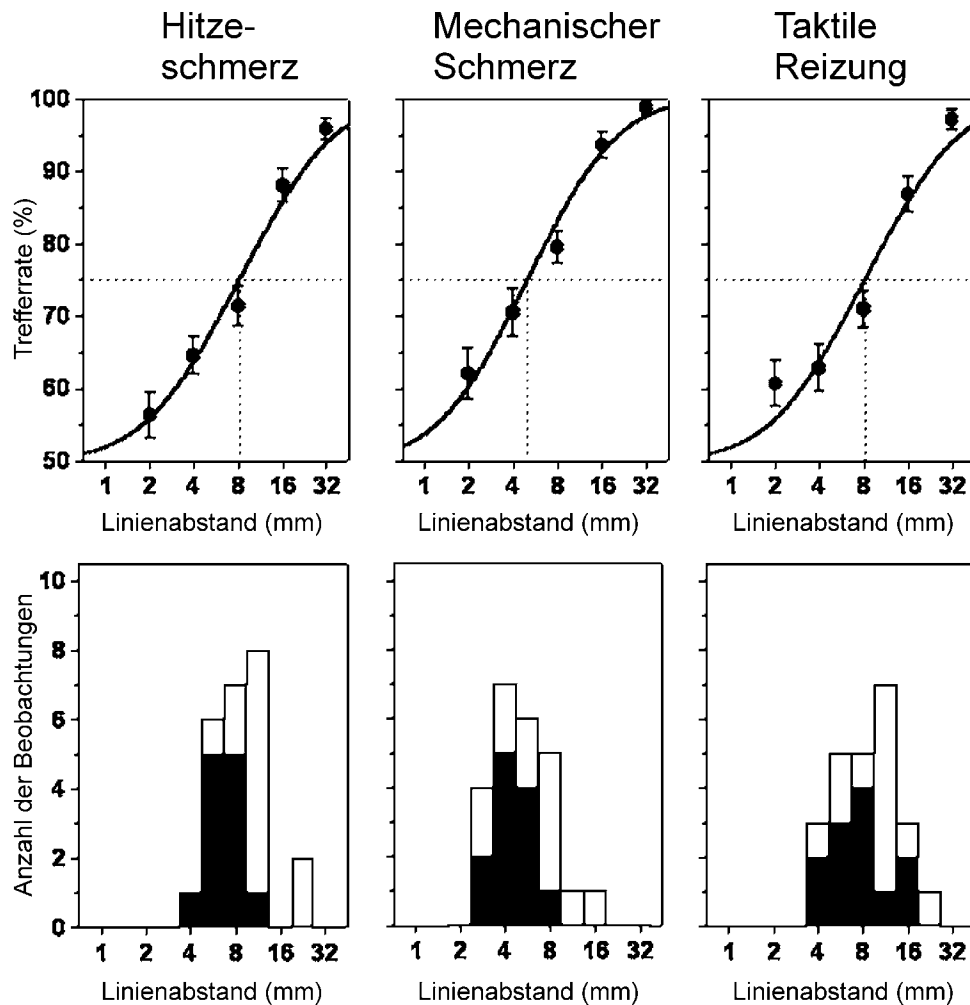


Abb. 8: Sukzessive räumliche Schwellen für Hitzeschmerz (linke Spalte), mechanischen Schmerz (mittlere Spalte) und taktile Reizung (rechte Spalte) auf dem Handrücken.

Obere Reihe: Wahrscheinlichkeit einer korrekten Punktlokalisierung (Trefferate) als Funktion des Linienabstands (Mittel \pm SEM), im Mittel über alle 12 Versuchspersonen, wobei radial-ulnare und proximal-distale Linieneinteilung kombiniert wurden. Die psychometrischen Funktionen können als sigmoide Funktionen in einer kumulativen logarithmischen Gauß-Verteilung dargestellt werden. Die räumliche Diskriminationsschwelle liegt an dem Punkt der 75%-Trefferate (gepunktete Linien). Sie war für Hitzeschmerz und taktile Reizung ähnlich (8,1 bzw. 8,2 mm), der mechanische Schmerz hatte jedoch eine signifikant niedrigere Diskriminationsschwelle (5,2 mm).

Untere Reihe: Verteilung der individuellen Schwellen. Anzahl der beobachteten Schwellen pro Linienabstand. Individuelle räumliche Schwellen waren log-normal verteilt. Die Schwellen waren in radial-ulnarer Richtung (schwarze Balken) niedriger als in proximal-distaler Richtung (weiße Balken).

Tabelle 2: Sukzessive räumliche Diskriminationsschwellen auf dem Handrücken^a

	Hitzeschmerz	mechanischer Schmerz	taktile Reizung
Gruppenmittel (n = 24)	8,6 mm (3,11 ± 0,12)	5,1 mm (2,35 ± 0,15) ^b	9,0 mm (3,17 ± 0,15)
Radial-ulnar (n = 12)	6,7 mm (2,75 ± 0,13) ^c	4,5 mm (2,16 ± 0,13) ^{b,d}	7,8 mm (2,96 ± 0,18) ^d
Proximal-distal (n = 12)	11,1 mm (3,47 ± 0,14)	5,9 mm (2,55 ± 0,26) ^b	10,4 mm (3,37 ± 0,24)

^a Da die Daten log-normal verteilt sind, werden sie als Mittel ± SEM in log-transformierten Werten angegeben. Zusätzlich werden die entsprechenden mittleren Linienabstände in mm angegeben.

^b Signifikant niedrigere Schwelle als Hitzeschmerz und Berührung ($p < 0,005$).

^c Signifikant niedrigere Schwelle als proximal-distal ($p < 0,001$)

^d Signifikant niedrigere Schwelle als proximal-distal ($p < 0,05$)

Insgesamt waren die räumlichen Diskriminationsschwellen für alle Reizarten bei radial-ulnarer Linienorientierung niedriger als bei proximal-distaler (2-fach ANOVA: $F_{1,11} = 10,6$; $p < 0,01$; Tab. 1, Abb. 9) und es gab auch keine signifikante Interaktion zwischen Linienorientierung und Reizart ($F_{2,22} = 1,2$; $p = 0,33$). Die räumlichen Diskriminationsschwellen waren bei proximal-distaler Linienorientierung um 33 % höher für Berührungsreize, um 31 % höher für die Nadelreize (beide $p < 0,05$; *post hoc* LSD Test) und um 65 % höher für die Laserreize ($p < 0,001$).

Abb. 9

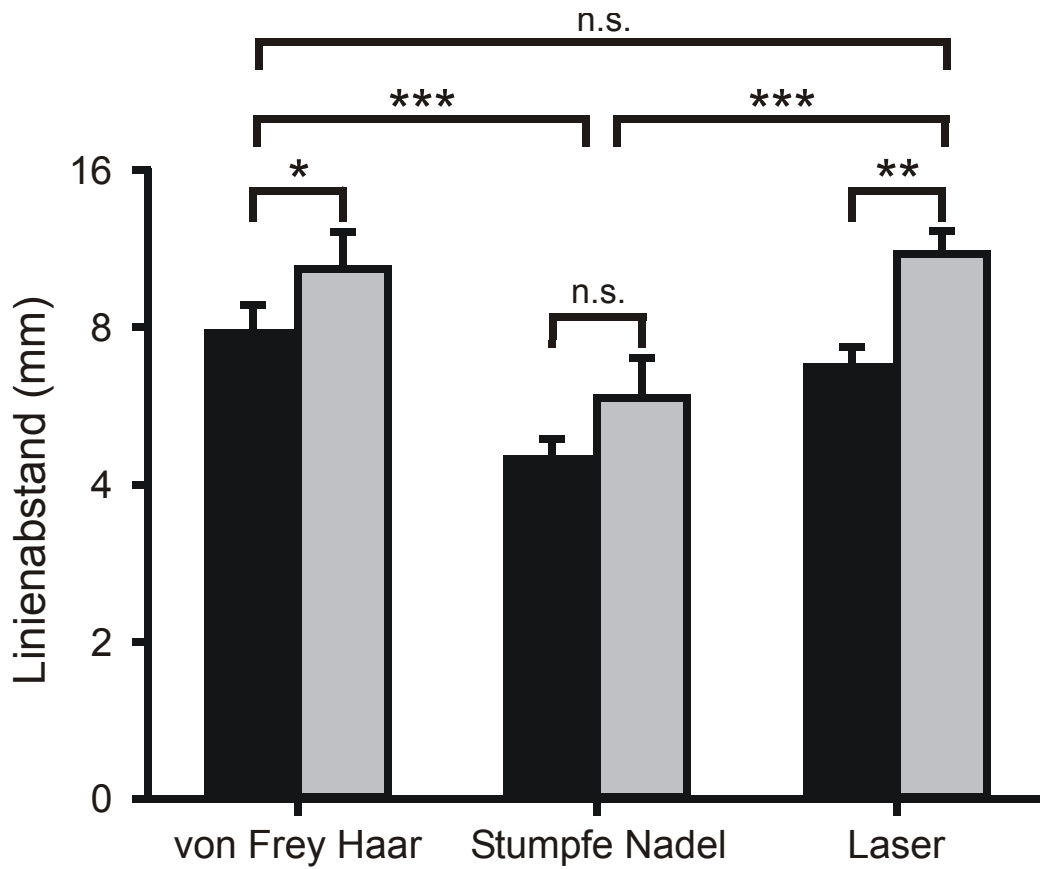


Abb. 9: Unterschiede zwischen radial-ulnarer und proximal-distaler Richtung

Sukzessive räumliche Schwellen für Hitzeschmerz (links), mechanischen Schmerz (Mitte) und taktile Reizung (rechts) auf dem Handrücken. Die sukzessive Diskriminationsschwelle (gemessen am Linienabstand bei einer Trefferrate von 75 %) war bei Diskrimination in radial-ulnarer Richtung (schwarze Balken) niedriger als in proximal-distaler Richtung (graue Balken).

5.1.2. *Simultane Raumschwellen*

Die räumlichen Diskriminationsschwellen für sukzessive dargebotene Reize auf den Handrücken wurden mit den Schwellen für simultan dargebotene taktile Reize verglichen. Die simultane räumliche Diskrimination wurde mit Würfeln unterschiedlicher Kantenlängen untersucht. Die Versuchspersonen mussten dabei die Orientierung der Würfelkanten erkennen. Individuelle 75 %-Trefferraten konnten auf dem Handrücken nur bei 9 von 12 Versuchspersonen ermittelt werden, da größere Kantenabstände auf Grund der Größe des Handrückens nicht untersucht werden konnten. Daher konnte dort die mittlere Trefferrate nur anhand der psychometrischen Funktion auf 18,9 mm geschätzt werden. Zum Vergleich wurde die simultane räumliche Schwelle auf dem Zeigefinger getestet, wo sie 1,3 mm betrug ($0,38 \pm 0,09 \log^2$ Einheiten; Abb. 10).

Die simultane räumliche Diskriminationsschwelle für den Handrücken war signifikant größer als die sukzessive räumliche Diskriminationsschwelle ($p < 0,01$). Die Steigung ($s: 0,46 \pm 0,13$) der psychometrischen Funktion für die simultane Schwellenbestimmung (Kantenerkennung) glich der Steigung der sequentiellen Schwellenbestimmung (Punktlokalisationsaufgabe), d.h. es handelte sich um eine nahezu Parallelverschiebung beider Funktionen. Im Gegensatz dazu lief die psychometrische Funktion der simultanen Raumschwelle für den Zeigefinger signifikant steiler als für den Handrücken ($s: 1,36 \pm 0,20$, $p < 0.001$).

Abb. 10

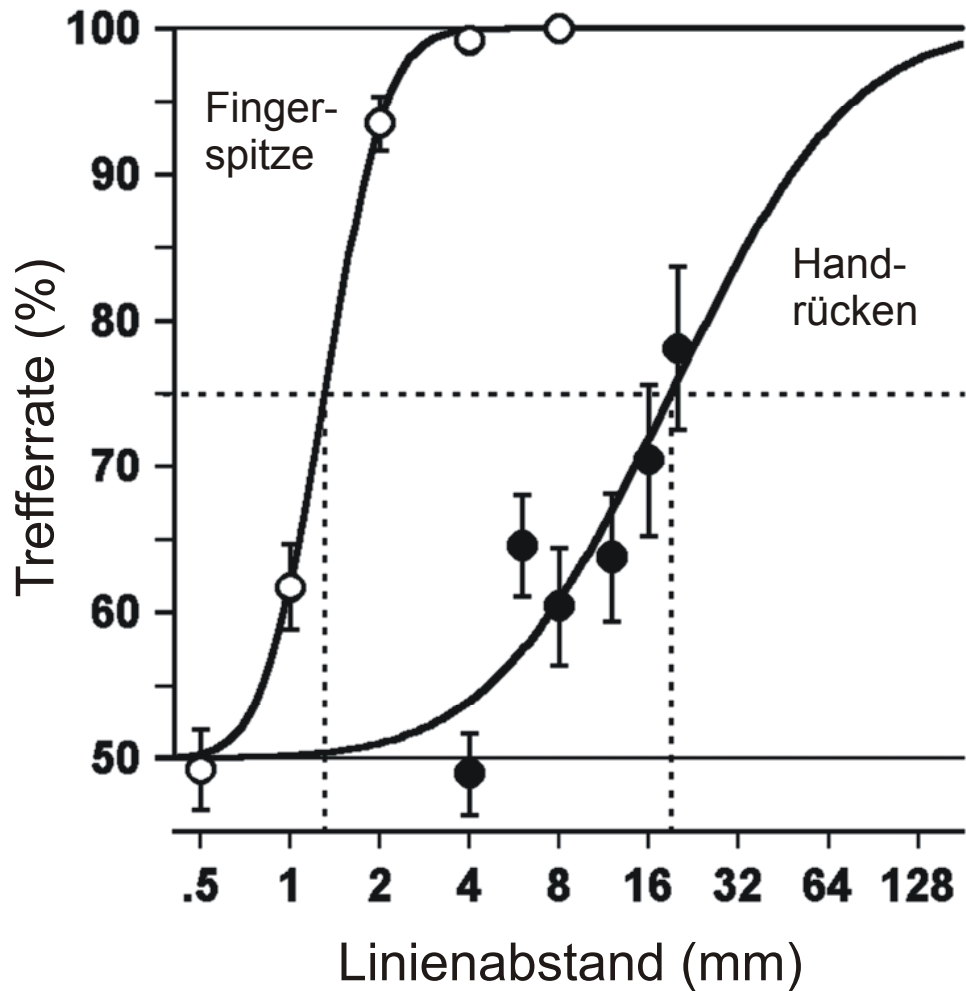


Abb. 10: Simultane räumliche Diskriminationsschwellen in der taktilen Linienmustererkennung.

Dargestellt wird die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Lokalisation als Funktion des Kantenabstandes (Mittel \pm SEM, $n = 12$) in einer kumulativen logarithmischen Gauß-Verteilung. Diese Funktion hatte für den Zeigefinger eine größere Steigung als für den Handrücken und war für den Finger auch um eine Größenordnung nach links verschoben. Die 75 %-Schwellen betragen für das Gruppenmittel an der Fingerspitze 1,3 mm (weiße Kreise) und am Handrücken 18,9 mm. (schwarze Kreise).

5.2. Zweite Versuchsreihe

5.2.1. Psychophysik

Alle applizierten Reize wurden wahrgenommen und als schmerzhaft empfunden. Die Schmerzschwelle für Laser-Hitzereize lag auf der linken Hand höher als auf der rechten Hand (310 ± 37 mJ bzw. 284 ± 31 mJ; $p < 0,05$), aber die Wahrnehmungsschwelle war auf beiden Händen ähnlich (229 ± 23 mJ für die linke Hand und 221 ± 24 mJ für die rechte Hand; $p = 0,37$) und auch die von den Versuchspersonen subjektiv empfundene Schmerzhaftigkeit der Laserreize, gemessen an einer visuellen Analogskala (Anhang 9.2a), war auf beiden Händen ähnlich (46 ± 6 für die linke und 47 ± 5 für die rechte Hand, $p = 0,71$). Beim Vergleich der einzelnen Diskriminationsaufgaben untereinander fand sich kein Unterschied in der subjektiven Schmerzhaftigkeit der Laserreize. Im Vergleich aller Diskriminationsaufgaben zusammen gegen die Ablenkungsbedingung zeigte sich jedoch eine signifikant gesteigerte subjektive Schmerzhaftigkeit unter den Diskriminationsaufgaben (um 33 %, $p < 0,01$).

Die objektiven Trefferraten und die subjektive Sicherheit, mit der die Aufgabe gelöst werden konnte, waren eine Funktion der Aufgabenschwierigkeit. Sowohl die objektive als auch die subjektive Diskriminationsfähigkeit waren auf beiden Händen gleich gut (beide: $p > 0,70$), weshalb für die weitere Analyse die Daten beider Hände gemittelt wurden. Die subjektive Sicherheit war umso höher, je einfacher die Versuchsperson die Aufgabe im nachhinein einschätzte; entsprechend waren in den einfachen Aufgaben sowohl die objektiven Trefferraten als auch die subjektive Sicherheit signifikant größer als in den schwierigen Aufgaben (Abb. 11). Wie angestrebt lagen die tatsächlichen Trefferraten für die räumliche Diskrimination und die Intensitätsdiskrimination bei ca. 70 % für die schwierigen Aufgaben und bei ca. 80 % für die einfachen Aufgaben. Die räumliche Diskriminationsschwelle (bei 75 %-Trefferrate) betrug 7,1 mm und die Intensitätsdiskriminationsschwelle betrug 109 mJ. Unabhängig von der Art der Aufgabe (räumliche Diskrimination *versus* Intensitätsdiskrimination) waren die Trefferraten bei den einfachen Aufgaben um etwa 11 % höher als bei den schwierigen ($F_{1,9} = 26,41$; $p < 0,001$). Dies entsprach vergleichbaren Differenzen von ca. 14 % in der subjektiv wahrgenommenen Schwierigkeit der Aufgabe ($F_{1,9} = 19,74$; $p < 0,01$).

Abb. 11

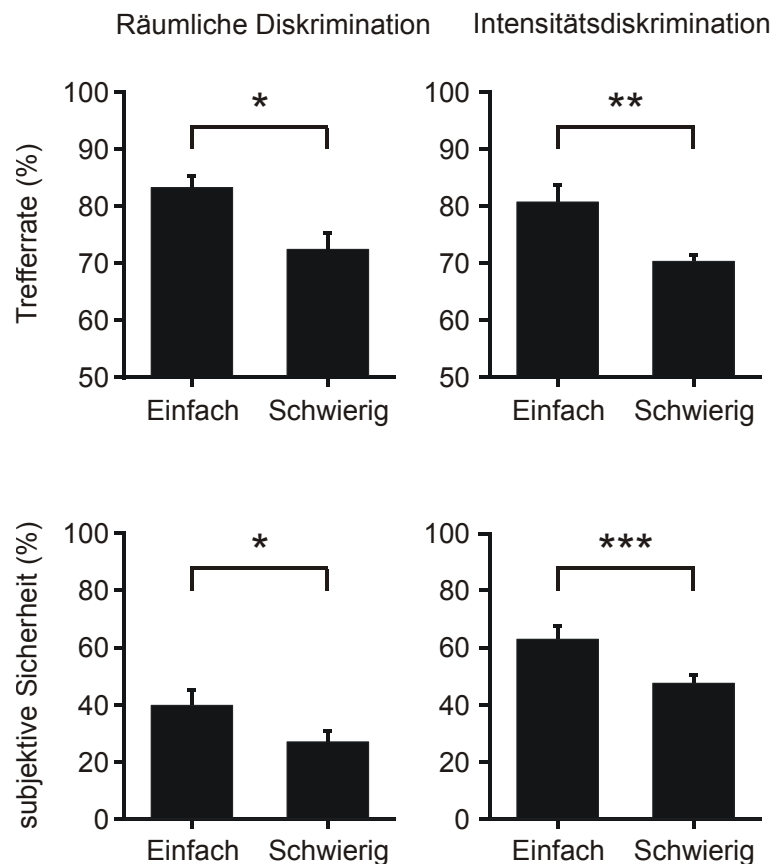


Abb. 11: Trefferraten und subjektive Sicherheit

Objektive Trefferraten (oben) und subjektive Sicherheit (unten) in den räumlichen Diskriminationsaufgaben (links) und den Intensitätsdiskriminationsaufgaben (rechts). Die objektiven Trefferraten und die subjektive Sicherheit waren auf beiden Händen ähnlich, so dass beide Hände zusammen analysiert wurden. Mittelwerte \pm SEM. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

Obwohl sich die Trefferraten für die räumlichen Diskriminationsaufgaben und die Intensitätsdiskriminationsaufgaben nicht unterschieden ($F_{1,9} = 0,71$; $p = 0,42$), war die subjektive Sicherheit für die Intensitätsdiskrimination signifikant größer ($F_{1,9} = 22,79$; $p = 0,001$). Wenn die Versuchspersonen ihre objektive Trefferrate genau einschätzen können, entspricht einer Trefferrate von 50 % (Ratewahrscheinlichkeit) eine subjektiven Sicherheit von 0 % und einer Trefferrate von 75 % theoretisch eine subjektive Sicherheit von 50 %. In der Intensitätsdiskriminationsaufgabe können die Versuchspersonen ihre Diskriminationsleistungen demnach gut einschätzen, in der räumlichen Diskriminationsaufgabe schätzen sie ihre Leistungen jedoch subjektiv zu schlecht ein.

5.2.2. LEP-Komponenten, Amplituden und Gipfelzeiten

Die EEG-Ableitung und Mittelung der LEP ergab bei allen in die Auswertung eingegangenen zehn Versuchspersonen verlässliche Antworten in einem Zeitbereich von 0 bis ca. 900 ms (Abb. 12). Die erste Komponente, N1, des Laser-evozierten Potenzials (LEP) ist eine Negativität mit einer Gipfelzeit von 140 ms mit maximaler Amplitude in den temporalen Ableitungen (T3 und T4) kontralateral zur Reizseite (Tab. 3). Die Latenz dieser Komponente entsprach der 1. Komponente der globalen Feldstärke (GFP; siehe Methoden S. 30) die bei 148 ms lag. Die folgenden LEP-Komponenten, die N2 (eine Negativität bei 190 ms) und die P2 (eine Positivität bei 273 ms), hatten das Amplituden-Maximum am Vertex (Elektrode Cz). Die 2. GFP-Komponente mit einer Gipfellatenz von 248 ms lag zeitlich zwischen den Gipfellatenzen der N2- und P2-Komponente aus den Oberflächenkanalableitungen, jedoch näher an der P2, der sie daher am ehesten entsprach. Die N2 war in der GFP, außer in Einzelfällen als Schulter vor dem Gipfel der 2. Komponente, nicht identifizierbar. Die späteste LEP-Komponente, die P3 (eine Positivität mit einem Maximum bei 510 ms) war maximal in der parieto-zentralen Elektrode (Pz). Korrespondierend zur P3-Komponente in Pz gab es eine 3. GFP-Komponente, die einen sehr breiten Gipfel im Bereich von 480-850 ms hatte.

Im Vergleich zur Ablenkungsbedingung führten die Diskriminationsaufgaben zu signifikanten Amplitudensteigerungen sowohl in den relevanten Oberflächenableitungen T3, T4 und Cz (Steigerung: N1: 39 %, P2: 47 %), als auch in allen GFP-Komponenten (Steigerung: N1: 22 %, P2: 44 %, P3: 57 %; Tab. 3; Abb. 12). Es war also bereits die erste Komponente (N1) unter der Aufmerksamkeitsbedingung signifikant erhöht. Dieser Effekt war für die N1 allerdings geringer ausgeprägt als für spätere Komponenten, in denen die Aktivität sogar um 57 % gesteigert war (P3 in der GFP; $p < 0,001$; Abb. 12; Tab. 3).

Abb. 12

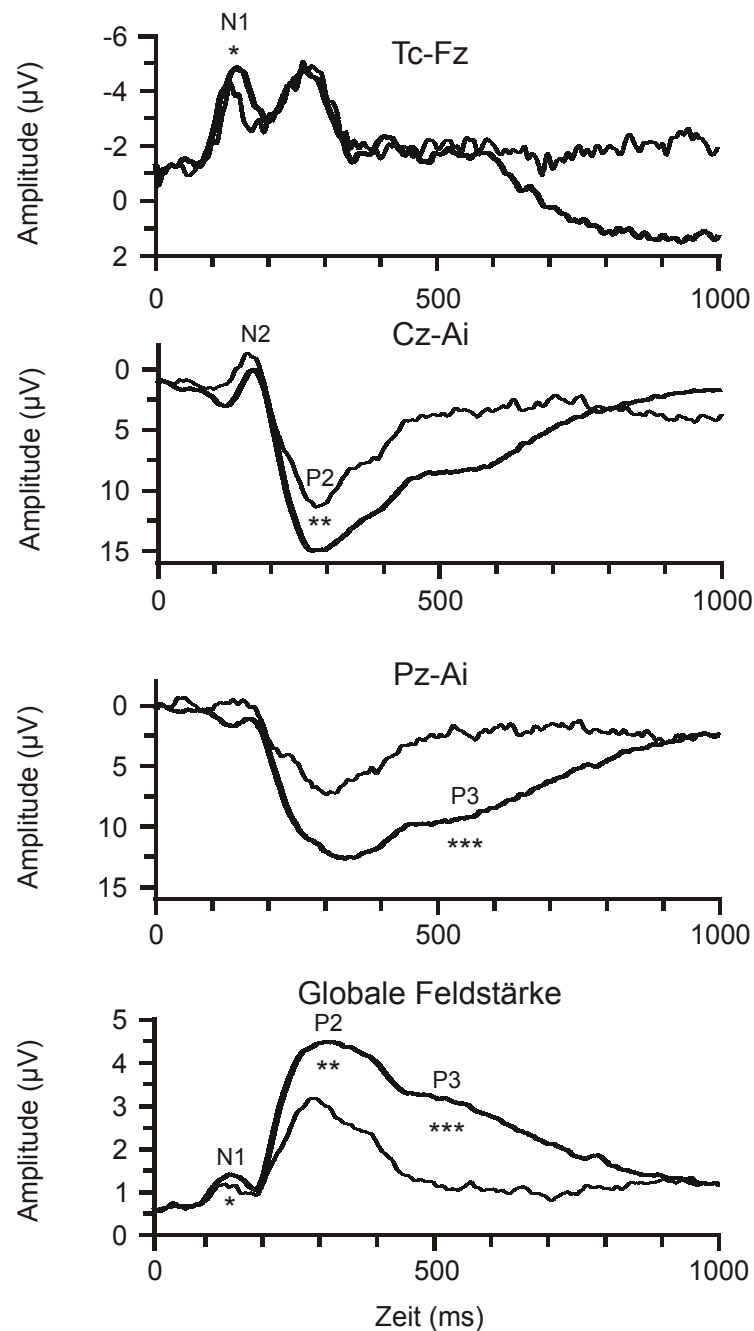


Abb. 12: Laser-evozierte Potenziale in drei für die einzelnen Komponenten repräsentativen Oberflächenableitungen und der Summenableitung (globale Feldstärke).

Die kontralateralen temporalen Elektroden (Tc-Fz) zeigen die früheste Komponente, die N1. Die Vertexableitung (Cz; Referenz: ipsilaterales Ohr läppchen, Ai) zeigt die Hauptkomponente des LEP, die N2 und die P2, und die parieto-zentrale Elektrode (Pz-Ai) zeigt die späten Anteile (P3). Diese Komponenten aus den Oberflächenableitungen entsprechen den Maxima in der GFP. In allen Positionen zeigten sich größere Aktivitäten bei den Diskriminationsaufgaben (dicke Linien) verglichen mit der Ablenkungsbedingung (dünne Linie). *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

Tabelle 3: Individuelle Gipfelzeiten und -amplituden

	Ablenkung Gipfelzeit (ms)	Aufmerksamkeit	p-Werte		Ablenkung Amplitude (μ V)	Aufmerksamkeit	p-Werte	
N1 (Tcontra)	134.2 \pm 4.6	145.0 \pm 4.4	0.003	**	-3.9 \pm 0.7	-5.4 \pm 0.8	0.03	*
P2 (Cz)	273.0 \pm 8.4	273.1 \pm 9.5	0.98		11.6 \pm 2.3	17.0 \pm 1.9	0.002	**
P3 (Pz)	513.7 \pm 8.1	505.8 \pm 5.4	0.45		6.2 \pm 1.2	13.1 \pm 1.5	< 0.0001	***
N1 (GFP)	151.0 \pm 8.0	147.2 \pm 6.4	0.42		2.0 \pm 0.2	2.4 \pm 0.3	0.049	*
P2 (GFP)	246.9 \pm 8.0	248.1 \pm 9.8	0.84		3.2 \pm 0.7	4.6 \pm 0.7	0.001	**
P3 (GFP)					1.9 \pm 0.2	2.9 \pm 0.3	0.0003	***
	Gipfelzeit (ms)				Quellenaktivität (nAm)			
linkes <i>Operculum</i>	157.2 \pm 7.4	163.6 \pm 5.8	0.32		34.1 \pm 4.3	48.0 \pm 6.2	0.004	**
rechtes <i>Operculum</i>	149.7 \pm 5.7	158.4 \pm 6.8	0.03	*	26.8 \pm 3.8	38.9 \pm 5.3	0.02	*
<i>GC</i> (früh)	165.7 \pm 7.1	171.7 \pm 7.7	0.24		49.6 \pm 13.6	68.1 \pm 17.4	0.1	
<i>GC</i> (spät)	306.2 \pm 9.7	305.6 \pm 12.8	0.93		-109.2 \pm 18.9	-159.6 \pm 19.7	0.0003	***
<i>SI</i>	176.2 \pm 4.9	181.3 \pm 7.2	0.10		38.9 \pm 7.1	48.9 \pm 7.5	0.047	*

Individuelle Gipfelzeiten und –amplituden der repräsentativen Oberflächenableitungen, der GFP und der Quellenpotenzialverläufe gemessen am individuellen Gipfel \pm 5 ms. Zur Bestimmung der Amplitude der P3 in der GFP wurde die Fläche unter der Kurve im Bereich von 480 – 850 ms bestimmt. Gemittelte Daten \pm SEM von beiden Stimulationsseiten. *GC*: *Gyrus cinguli*. *SI*: *primärer somatosensorischer Kortex*.

5.2.3. Dipolquellenanalyse

Die in der Tiefe des Gehirns liegenden Dipolgeneratoren, die den oberflächlich abgeleiteten Aktivitäten des EEG zu Grunde liegen wurden in einer Dipolquellenanalyse identifiziert, die in einem Zeitfenster von 10-500 ms nach dem Laserreiz durchgeführt wurde. Die Multikanalableitungen des Oberflächen-EEG konnten damit auf ein vier-Quellen-Modell reduziert werden, das $93,3 \pm 0,6$ % der Gesamtvarianz aufklärte (Abb. 13). Es wurden separate Modelle für Stimulation der linken und rechten Hand berechnet. Die Lage der bilateral symmetrisch liegenden Quellen der frühen LEP-Komponente N1 wurde zunächst aus den Datensätzen der gemittelten Stimulation beider Hände ermittelt, die Analyse der Quellenpotenzialverläufe wurde jedoch nach Ermittlung der Lage für beide Hände getrennt durchgeführt. Abb. 13 zeigt die Quellenpotenzialverläufe aller vier Quellen und die Lage im schematischen Kopfmodell für jede Hand getrennt. Talairach-Koordinaten der individuell ausgemessenen Quellenorte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die früheste GFP-Komponente (N1) konnte durch zwei bilateral symmetrische Quellen erklärt werden. Ihre Lage entsprach anatomisch dem *frontalen Operculum*. Die Quellenaktivität hatte einen monophasischen Verlauf mit einer schräg nach oben gerichteten Dipolorientierung. Diese Quellen konnten bei acht Versuchspersonen individuell angepasst werden.

Die Projektion dieser Quellen in die MR-Aufnahmen der individuellen Gehirne ergab eine Lokalisation an der inneren vertikalen Oberfläche des frontalen *Operculums* beider Hemisphären 13 ± 3 mm oberhalb der *Fissura Sylvii* ($p < 0,001$), 20 ± 2 mm medial der Gehirnoberfläche ($p < 0,001$) und 5 ± 2 mm lateral zum *Sulcus circularis insulae* ($p = 0,07$; Abb. 14).

An die zweite GFP-Komponente (P2, Abb. 12) konnte eine Quelle nahe der Mittellinie angepasst werden im hinteren Drittel des *Gyrus cinguli (GC)*. Der Zeitverlauf ihrer Quellenaktivität war biphasisch mit einem frühen Gipfel bei 170 ms, entsprechend der N2 des LEP, und einem späten Gipfel bei 310 ms, entsprechend der P2 des LEP. Die Dipolorientierung der im *Gyrus cinguli* gelegenen Quelle war nach inferior gerichtet. Individuelle Quellen-Anpassung war bei acht Versuchspersonen möglich. Die Lokalisation war 54 ± 3 mm hinter der Vorderkante des *Corpus callosum* und 18 ± 2 mm vor der Hinterkante des *Corpus callosum* an der Grenze der Brodman-Areale 23 und 24. (Zum Vergleich: Die Gesamtlänge des *Corpus callosum* betrug 71 ± 2 mm).

Die Anpassung der vierten Quelle im Bereich des kontralateralen Sulcus postcentralis, die einen monophasischen Verlauf mit einem Maximum bei ca. 180 ms hatte, war individuell schwierig. Eine individuelle Quellenanpassung war in der linken Hemisphäre bei fünf und in der rechten Hemisphäre bei vier Versuchspersonen möglich. In der linken Hemisphäre lag die Quelle im *Sulcus postcentralis* und in der rechten Hemisphäre im *posterioeren parietalen Kortex*. Ihre Lage in der linken und rechten parietalen Hemisphäre war symmetrisch (innerhalb von 3 mm, gemessen im individuellen MR-Bild), im Mittel beider Seiten 9 ± 2 mm ($p < 0,01$) hinter dem *Sulcus postcentralis*.

Diese Lokalisation erlaubte eine Zuordnung sowohl zur Hinterwand des *Gyrus postcentralis* als auch zur Vorderwand des *posterioeren parietalen Kortex* (die Abweichung zu beiden Strukturen war nicht signifikant, beide $p > 0.40$). Die tangentielle Orientierung der äquivalenten Dipolquellen in occipitaler Richtung legt jedoch eine Lokalisation des Dipolgenerators in der Hinterwand des *Gyrus postcentralis* im Brodman-Area 1 oder 2, d.h. im *primären somatosensorischen Kortex (SI)* nahe. Eine Lokalisation in *SI* ergab sich ebenfalls bei Übertragung der Quellen-Koordinaten beider Hemisphären in den Atlas von Talairach & Tournoux (1988).

In der zeitlichen Abfolge aktivierten die Laserreize zuerst das kontralaterale *Operculum* (Gipfelzeit: 155 ± 6 ms), dann das ipsilaterale *Operculum* (159 ± 6 ms; 4 ms später; $p = 0.1$), den *Gyrus cinguli* (169 ± 7 ms) und den *primären somatosensorischen Kortex* (180 ± 7 ms). Im Unterschied zum taktilen System wurde der *primäre somatosensorische Kortex* durch Schmerzreize 23 ± 3 ms nach dem *Operculum* aktiviert ($p < 0,001$; Tab. 3). Die zweite Komponente im *Gyrus cinguli* folgte erst wesentlich später (306 ± 12 ms).

Abb. 13

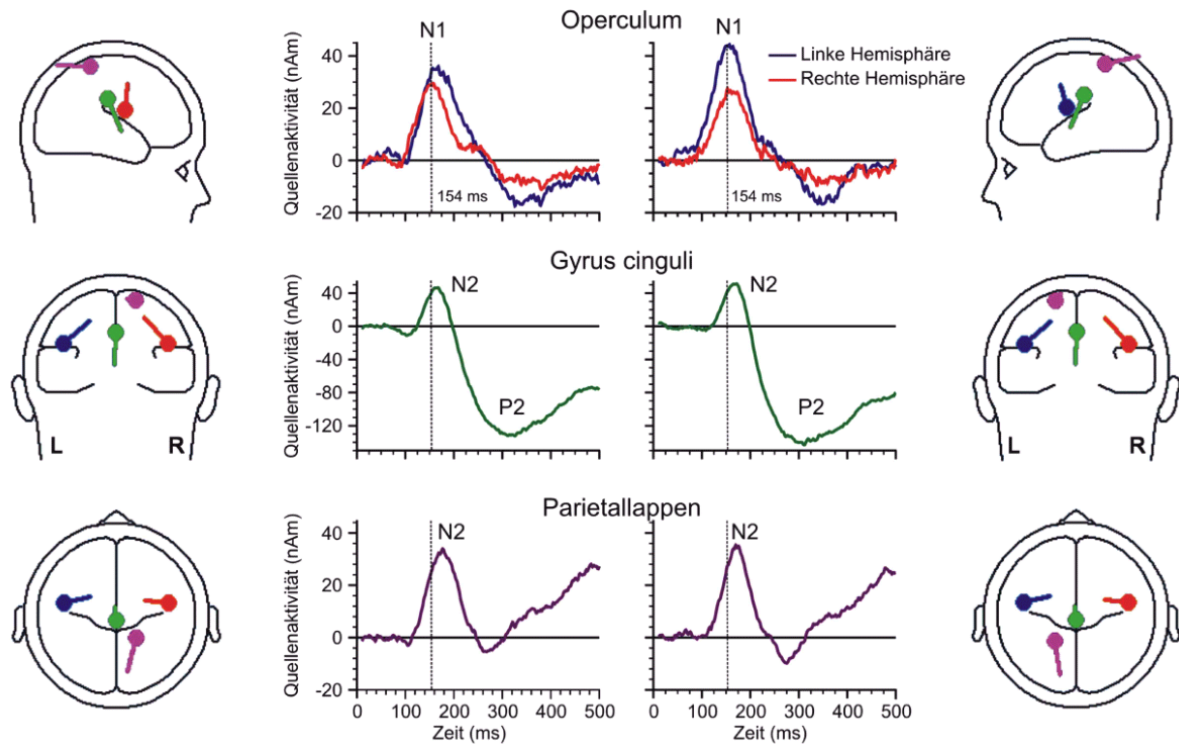


Abb. 13: Dipolquellenanalyse

Für jede Versuchsperson wurden getrennt für die linke und rechte Hand vier-Quellen-Modelle an das Mittel aus den vier Diskriminationsaufgaben angepasst. Das Kopfschema zeigt die Quellenorte und – Orientierungen aus dem grandmean-Modell. Linke Bildhälfte: Stimulation der linken Hand; rechte Bildhälfte: Stimulation der rechten Hand. Die Fähnchen zeigen in Richtung der Positivität. Quellenaktivitäten (Mitte) wurden über alle Versuchspersonen gemittelt. Die gestrichelte Linie markiert den frühesten Gipfel (154 ms) der Quellenaktivität im kontralateralen *Operculum*.

Tabelle 4: Talairach - Koordinaten

	x	y	z

Linksseitige Stimulation:			
Rechtes <i>Operculum</i>	42.0 ± 1.8	-5.8 ± 1.5	17.8 ± 2.2
<i>Gyrus cinguli</i>	-1.7 ± 1.6	-22.9 ± 2.7	34.5 ± 2.5
Rechter <i>SI</i>	16.7 ± 2.2	-40.0 ± 2.3	56.6 ± 2.6
Rechtsseitige Stimulation:			
Linkes <i>Operculum</i>	-42.0 ± 1.8	-5.8 ± 1.7	17.6 ± 2.2
<i>Gyrus cinguli</i>	-2.1 ± 1.2	-23.3 ± 3.0	33.4 ± 2.2
Linker <i>SI</i>	-15.9 ± 1.1	-38.0 ± 3.4	61.6 ± 1.3

Tab. 4: Talairach-Koordinaten ausgemessen in BrainVoyager. Mittel von allen 10 individuellen Modellen. Koordinaten-Bedeutung: x: mediolateral (positive Werte auf der rechten Seite), y: anteroposterior (positive Werte frontal), z: horizontal (positive Werte superior). Die Koordinaten 0, 0, 0 entsprechen der Ober- und Hinterkante der *Commissura anterior*.

Abb. 14

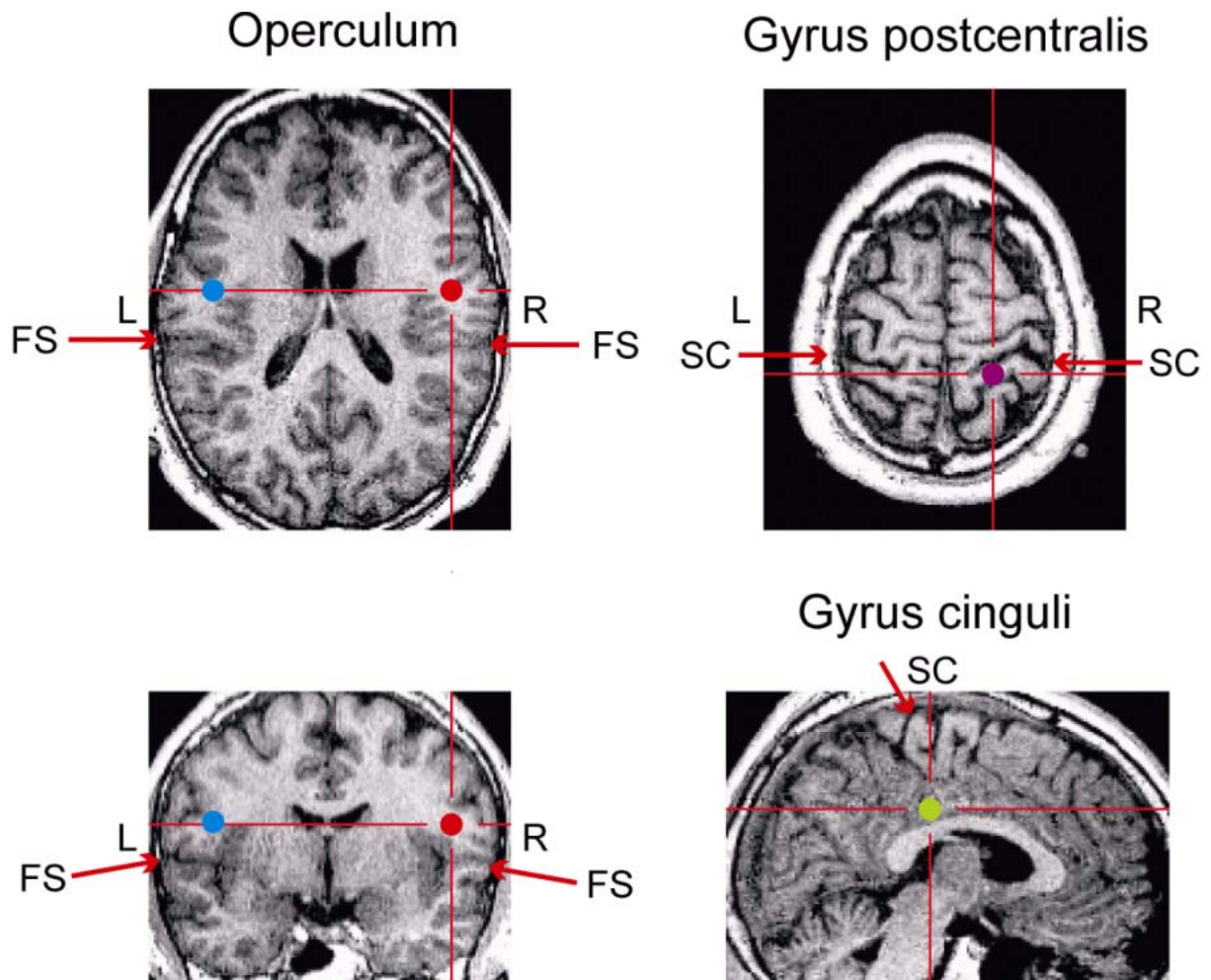


Abb. 14: Lokalisation der Quellen in einer typischen Versuchsperson dargestellt in der individuellen MR-Aufnahme bei linksseitiger Stimulation.

Die Quellen im *frontalen Operculum* (rot und blau; links) lagen 16 mm oberhalb der *Fissura Sylvii*, 19 mm medial der Gehirnoberfläche und 9 mm lateral des *Sulcus circularis insulae*. Die Quelle im Parietallappen (violett; oben rechts) lag im *Gyrus postcentralis* (5 mm von der Vorder- und 1 mm von der Hinterkante des *Gyrus postcentralis* entfernt). Die Quelle im *Gyrus cinguli* (grün; unten rechts) lag 53 mm hinter der Vorderkante des *Corpus callosum* (Gesamtlänge des *Corpus Callosum* = 70 mm). FS: *Fissura Sylvii*. SC: *Sulcus centralis*. L: Links. R: Rechts.

5.2.4. Aufgabeneffekte auf die Aktivität der Dipolquellen

Neben den Oberflächenableitungen und der globalen Feldstärke (vgl. 5.2.2) war auch die Aktivität aller vier Quellen unter den Aufmerksamkeitsaufgaben verglichen mit der Ablenkungsbedingung gesteigert (Abb. 15). Sogar die früheste Komponente der im *Operculum* gelegenen Quelle war signifikant gesteigert um 41 % im linken *Operculum* und um 45 % im rechten ($F_{1,9} = 15,33$, $p < 0,01$). Auch die erste Komponente der im *Gyrus cinguli* gelegenen Quelle war um 37 % gesteigert, was bedingt durch ihre Variabilität allerdings nicht signifikant war ($p < 0,10$). Die zweite Komponente (P2) war signifikant um 46 % gesteigert ($p < 0,001$). Die Quellenaktivität in der parietalen Quelle war ebenso signifikant erhöht (25 %; $p < 0,05$). Die späteste Komponente (P3) lag außerhalb des Anpassungsfensters, da im Quellenmodell nur die frühen LEP-Komponenten in einem Zeitbereich von 10 – 500 ms angepasst wurden, weshalb Aussagen zur Quellenaktivität hier nicht möglich sind.

Die Gipfelzeiten waren überwiegend unabhängig von der Art der Aufgabe (Tab. 3; Anhang 9.7). Nur die Gipfelzeit der N1, gemessenen an der kontralateralen temporalen Elektrode, war unter Aufmerksamkeit später als in der Ablenkungsaufgabe ($p < 0,01$; Tab. 3). Auch in den zugrunde liegenden Quellen im *Operculum* waren die Gipfelzeiten in den Diskriminationsaufgaben später als in den Ablenkungsaufgaben (jedoch nur für die rechte Hemisphäre signifikant, $p < 0,05$).

Die räumlichen Diskriminationsaufgaben und die Intensitätsdiskriminationsaufgaben zeigten in der Oberflächenkanalauswertung und der globalen Feldstärke (GFP) keine signifikanten Unterschiede, weder in den Gipfelzeiten noch in den Amplituden (Anhang 9.8). In der Quellenanalyse war im linken *Operculum* ein Trend zu größerer Aktivität unter der räumlichen Aufgabe zu erkennen ($F_{1,9} = 4,76$; $p = 0,057$), allerdings nicht im rechten *Operculum* ($F_{1,9} = 0,02$; $p = 0,90$; Anhang 9.9).

In der parietalen Quelle in *SI* zeigte sich auch unter der räumlichen Aufgabe ein Trend zu höherer Amplitude, der wegen der größeren Streuung nicht signifikant war ($F_{1,9} = 1,59$; $p = 0,24$). In der späten *Gyrus cinguli*-Komponente zeigten aber im Gegenteil eher die Intensitätsdiskriminationsaufgaben eine geringfügig höhere Aktivität, was aber nicht signifikant war ($F_{1,9} = 2,04$; $p = 0,19$). In der frühen *Gyrus cinguli*-Komponente war keinerlei Trend erkennbar ($F_{1,9} = 0,31$; $p = 0,59$).

Bei schwierigen Aufgaben zeigte sich in den Quellen des *Operculums* verglichen mit den einfachen Aufgaben eine Steigerung der Aktivität, die allerdings weder in der linken ($F_{1,9} = 3,44$; $p = 0,10$) noch in der rechten Hemisphäre ($F_{1,9} = 0,98$; $p = 0,35$) signifikant war (Anhang 9.9). In den anderen Quellen und auch in der Analyse der repräsentativen Oberflächenableitungen und der globalen Feldstärke (Anhang 9.8) waren keine eindeutigen Tendenzen erkennbar. Es konnten in einer zusätzlich durchgeführten Quellenanalyse keine Ortsunterschiede der Quellendipole zwischen den beiden Diskriminationsaufgaben gefunden werden.

Da weder die Aufgabenschwierigkeit noch die Art der Diskriminationsaufgabe einen erkennbaren Effekt auf die Laser-evozierten Potenziale hatten, erscheint es gerechtfertigt, alle Diskriminationsaufgaben zu mitteln und als eine Aufmerksamkeitsbedingung zu betrachten. Diese Bedingung wurde dann mit der Ablenkungsbedingung (Kopfrechnen) verglichen. Auch die subjektive Schmerzhaftigkeit war unter Aufmerksamkeit in ähnlicher Größenordnung gesteigert (33 %, $p < 0,01$) wie die Aktivitätszunahme im Laser-evozierten Potenzial.

Abb. 15

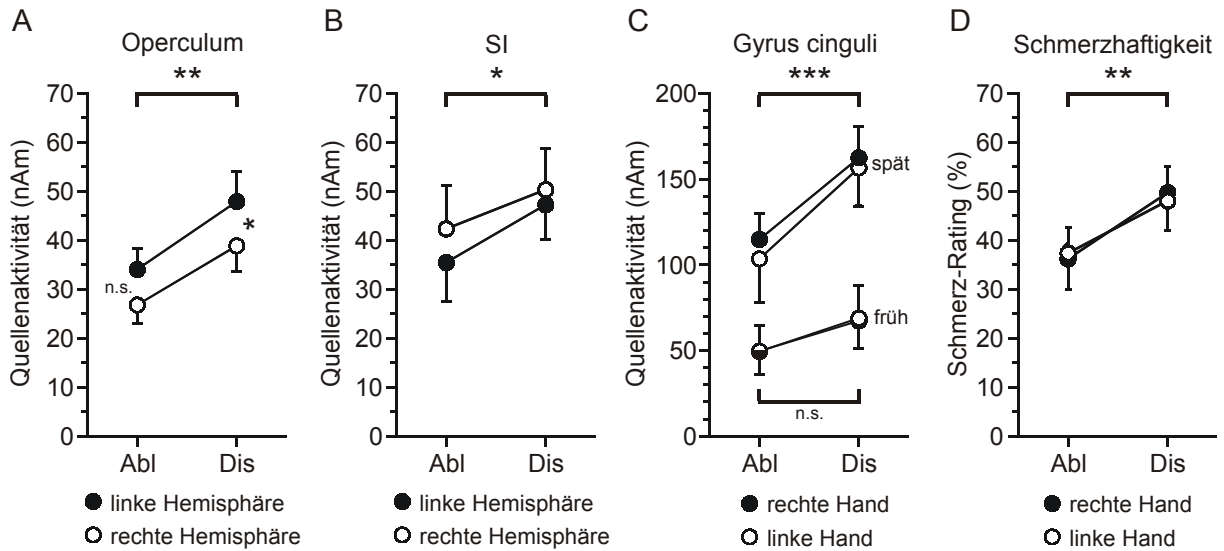


Abb. 15: Aufmerksamkeitseffekte

Steigerung der Aufmerksamkeit führte in allen Quellen zu einer signifikanten Steigerung der Quellenaktivität mit Ausnahme der frühen *Gyrus cinguli*-Komponente. Bei den Quellen im *Operculum* (A) wurden beide Hände gemittelt, im *Gyrus cinguli* (C) und in *SI* (B) sind die Daten für jede Hand getrennt dargestellt. Es wird der Betrag der Quellenaktivität dargestellt; nur die späte *Gyrus cinguli*-Komponente entspricht einer Positivität, die anderen Quellen inklusive der frühen *Gyrus cinguli*-Komponente entsprechen Negativitäten. Im Vergleich zu den Quellenaktivitäten wurde noch die subjektive Schmerzhaftigkeit dargestellt als prozentualer Anteil auf der visuellen Analogskala (VAS; D). T-Test: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. Die Ergebnisse der Varianzanalyse siehe unter Anhang 9.7).

5.2.5. Hemisphärenasymmetrie

Die Auswertung der Oberflächenkanäle zeigte bei Mittelung der Daten beider Hände, dass die N1 links temporal (Elektrode T3) größer war als rechts ($F_{1,9} = 12,0$, $p < 0,01$; Abb. 16). Die linke Hemisphäre war sowohl bei rechtsseitiger Stimulation ($F_{1,9} = 22,2$, $p < 0,01$) als auch bei linksseitiger Stimulation ($F_{1,9} = 0,005$, $p = 0,9$) stärker aktiv. Die späteren LEP-Komponenten (N2, P2, P3) zeigten weder in der Auswertung der Oberflächenkanäle noch in der GFP Seitenunterschiede bezüglich ihrer Gipfelzeiten und Amplituden. Bei Betrachtung der Aktivitätsverteilung in topographischen Übersichtskarten in einem Zeitbereich von ca. 110 bis 155 ms, in dem die frühe N1 gezeigt wird, fand sich eine eher kontralateral orientierte Verteilung der Aktivität bei Stimulation der rechten Hand (Anhang 9.4), wohingegen die Verteilung bei Stimulation der linken Hand eher bilateral war (Anhang 9.5).

Diese Dominanz der linken Hemisphäre ließ sich sehr anschaulich in einer Elektrodenquerreihe zeigen (Abb. 16). Dafür wurden die Amplituden zum Zeitpunkt des 1. GFP-Gipfels ± 5 ms in einer Querreihe, die von einem zum anderen Ohr reicht, in zentralen und temporalen Oberflächenkanälen gemessen. Um einen Einfluss der unterschiedlichen Elektrodenpositionen in Bezug zu einer festen Referenz auszuschließen, wurden die Kanäle gegen die gemittelte Referenz (Average reference; Anhang 9.1) umgerechnet. Bei Stimulation der rechten Hand war die Aktivität eindeutig nach kontralateral zur linken Hemisphäre lateralisiert. Bei Stimulation der linken Hand war die Aktivität allerdings nicht erwartungsgemäß nach kontralateral lateralisiert, sondern bilateral verteilt mit sogar tendenziell höherer Aktivität in der ipsilateralen linken Hemisphäre. Bei Mittelung der Daten beider Seiten war eindeutig eine stärkere Aktivierung in der linken Hemisphäre erkennbar, die sowohl in der Aufmerksamkeits- als auch in der Ablenkungsbedingung signifikant war.

Diese Hemisphärenasymmetrie zeigt sich auch in den Quellenpotenzialverläufen: während die Quellen im *Gyrus cinguli* und im *Gyrus postcentralis* keine Seitenunterschiede bezüglich ihrer Gipfelzeiten und Amplituden (Abb. 16, Anhang 9.7) aufwiesen, fand sich in den im *Operculum* gelegenen Quellen eine Lateralisation zur linken Hemisphäre. Die Quellen waren in der linken Hemisphäre unabhängig von der gereizten Körperseite um 25 % stärker aktiv ($p < 0,05$). Das Aktivitätsmaximum der im *Operculum* gelegenen Quellen war in der linken Hemisphäre später als in der rechten ($p < 0,05$). Es gab jedoch keine Seitenunterschiede in der subjektiven Schmerzhaftigkeit (Abb. 14 D).

Abb. 16

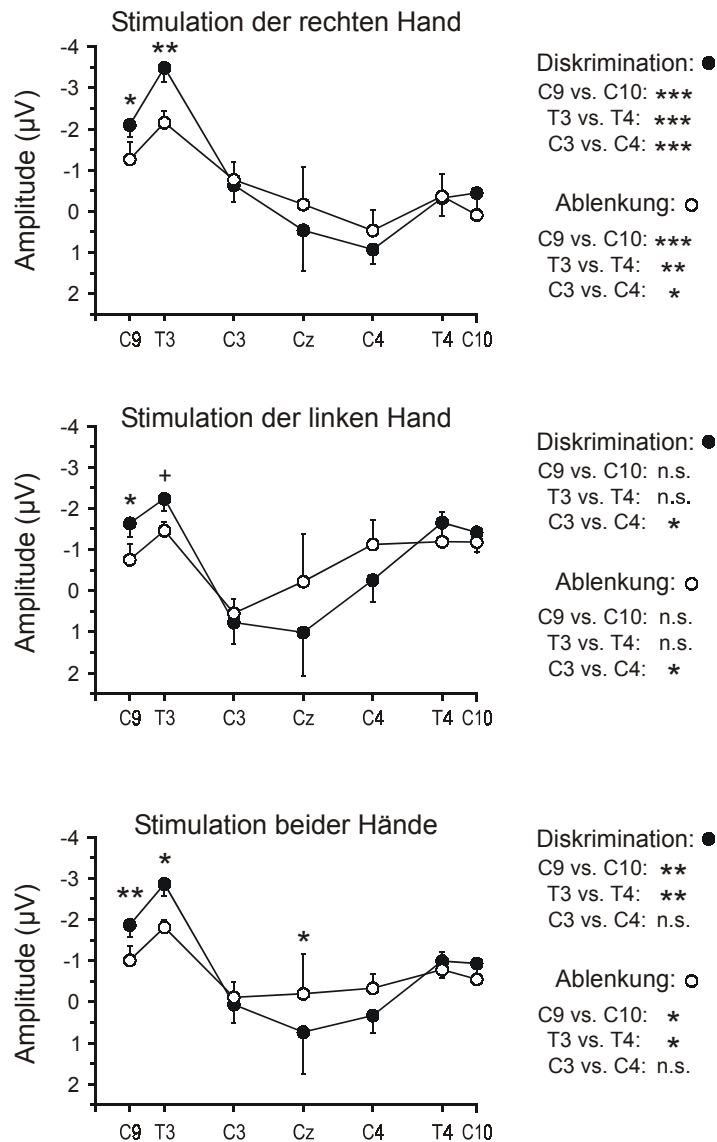


Abb. 16: Elektrodenquerreihe.

Amplituden der frühesten LEP-Komponente (N1) über zentrale und temporale Elektrodenpositionen umgerechnet gegen Mittelwertreferenz (AR). Mittlere Amplituden \pm SEM wurden zum Zeitpunkt des individuellen 1. GFP-Gipfels bei ca. 150 ms gemessen. Negative Amplituden zeigen nach oben. Das Profil zeigt bilaterale negative Maxima über den temporalen Elektroden (T3 und T4), das zu den benachbarten Elektroden hin (C9 / C3, C10 / C4) wieder abfällt. Unabhängig von der stimulierten Hand wurden die größten Amplituden über der linken Hemisphäre (T3) gemessen. Die rechte Spalte zeigt den statistischen Seitenvergleich zwischen den jeweils symmetrisch gegenüberliegenden Elektroden C9 vs. C10, T3 vs. T4 und C3 vs. C4 getrennt nach Diskriminationsaufgaben und die Ablenkungsbedingung. Die Sterne in der Grafik beschreiben den Vergleich der Diskriminationsaufgaben (schwarze Kreise) mit der Ablenkungsbedingung (weiße Kreise). +: $p = 0.07$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

6. Diskussion

6.1. Diskriminationsleistungen des Schmerzsinnes

Die Lokalisationsfähigkeiten des Schmerzsinnes wurden mit den Fähigkeiten des taktilen Systems verglichen. Es stellte sich heraus, dass die Lokalisation von Hitzeschmerzreizen gemessen an der sukzessiven räumlichen Diskriminationsschwelle erstaunlich gut möglich war; gleich gut wie die Lokalisation taktiler Reize. Der mechanische Schmerzreiz, der sowohl das taktile wie auch das nozizeptive System aktiviert, konnte am genauesten lokalisiert werden.

Die sukzessive räumliche Diskriminationsschwelle lag auf der behaarten Haut des Handrückens für schmerzhafte Hitzereize bei etwa 8,6 mm. Dieser Wert ist vergleichbar mit der Schwelle für Berührungsreize im gleichen Areal (9,0 mm) und zeigt wahrscheinlich die Grenze der nozizeptiven räumlichen Auflösung für Menschen an, da die angewandte „two-alternative forced-choice“ Aufgabe, die nach bekannten Verfahren zur Bestimmung der taktilen räumlichen Diskrimination entwickelt wurde (Van Boven & Johnson, 1994), unabhängig von motorischen Komponenten ist, die bei anderen Untersuchungen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Die Fähigkeit, schmerzhafte Hautreize zu lokalisieren, wird üblicherweise der simultanen Aktivierung taktiler Afferenzen zugeschrieben. Diese Koaktivierung kann für die in dieser Studie verwandten Laserreize ausgeschlossen werden, da mikroneurographische Untersuchungen gezeigt haben, dass diese Stimuli keine Mechanozeptoren der behaarten menschlichen Haut der Hand aktivieren. (Bromm *et al.*, 1984). Die Detektion noxischer Reize findet in der Haut an freien Endigungen primärer polymodaler Afferenzen statt (Raja *et al.*, 1999), die unter anderem TRPV 1-Rezeptoren, nach alter Nomenklatur Vanilloid-Rezeptoren (VR1) enthalten (Caterina & Julius, 1999; Kirschstein *et al.*, 1999), welche durch schmerzhafte Hitzereize oder Capsaicin aktiviert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Schmerzschwelle auf Diodenlaser-Stimuli beim Menschen der Schwelle zu einer Auslösung eines Hitzestromes bei dissoziierten Spinalganglienzellen der Ratte entsprach (Greffrath *et al.*, 2002), deren Hitzeantwort zum größten Teil über TRPV1-Rezeptoren vermittelt wird.

Die lokale Applikation von Capsaicin desensibilisiert Nozizeptoren und kann deshalb auch die Wahrnehmung von Laserreizen unterdrücken (Magerl *et al.*, 2001; Beydoun *et al.*, 1996). Diese ist u.a. auch bei Patienten vermindert, die nur eine Störung der Schmerzempfindung ohne Störung der Berührungsempfindung vorweisen, wie es bei Patienten mit dissoziierten

Sensibilitätsstörungen im Rahmen einer Syringomyelie (Treede *et al.*, 1991; Hansen & Treede, 1995) oder bei Patienten mit Hirnstamminfarkten (Hansen *et al.*, 1996; Urban *et al.*, 1999) der Fall ist. Diese klinischen Daten zeigen ebenfalls, dass die Laserreize selektiv das nozizeptive System aktivieren.

Die räumliche Auflösung von schmerzhaften mechanischen Reizen (5,1 mm) ist signifikant höher als die von Hitzeschmerz- und Berührungsreizen. Der Durchmesser des Laserreizes (5 mm) könnte ein limitierender Faktor gewesen sein, aber nicht der Durchmesser des Berührungsreizes (1,1 mm). Der schmerzhafte mechanische Nadelreiz wurde verwendet, um das nozizeptive System zu aktivieren (Greenspan & Mcgillis, 1991; Chan *et al.*, 1992). Da durch diesen Reiztyp aber zusätzlich das taktile System aktiviert wird, könnte eine zentrale Interaktion zwischen nozizeptivem und taktilem System die verbesserte Diskriminationsleistung durch Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses erklären (erwarteter Effekt: Verbesserung mit einem Faktor von $\sqrt{2}$).

Interessanterweise fiel auf, dass es einfacher war, die Reize in radial-ulnarer Richtung auf dem Handrücken zu diskriminieren als in proximal-distaler Richtung (30 % höhere Schwellen, bei Hitzeschmerz sogar 65 % höher). Der Grund hierfür könnte in der longitudinalen Anordnung oval geformter rezeptiver Felder liegen. Die rezeptiven Felder von Nozizeptoren für die Hautinnervation haben oft eine ovale Form für sowohl mechanische als auch Hitzereize (Treede *et al.*, 1990), aber die Richtung des größeren Durchmessers variiert mehr oder weniger zufällig (Schmidt *et al.*, 1997; Schmidt *et al.*, 2002). Merkelzellen und Meißner-Körperchen, die an der räumlichen Diskrimination von taktilen Reizen beteiligt sind, haben rezeptive Felder, die vor allem in longitudinaler Richtung der Hand orientiert sind (Johansson, 1978; Schady & Torebjörk, 1983).

Für das taktile System liegt die räumliche Auflösung auf dem Handrücken in etwa eine Größenordnung unter der Auflösung in den taktilen „fovealen Arealen“ (den Stellen der genauesten Auflösung) an der Fingerspitze und den Lippen (Weinstein, 1968; Sato *et al.*, 1999). Die Unterschiede in der räumlichen Auflösung sind von anderen Arbeitsgruppen einem proximal-distalen Gradienten in der Innervationsdichte von Merkelzellen und Meißner-Körperchen und dem Unterschied der Größe der zugehörigen Areale im *primären somatosensorischen Kortex* zugeschrieben worden (Johansson & Vallbo, 1979)). Die Innervationsdichte von freien intraepidermalen Endigungen (vor allem nozizeptiver Neurone) in der Haut zeigt jedoch nicht denselben proximal-distalen Gradienten, wie er für taktile

Rezeptoren beschrieben wurde; stattdessen scheint die Innervationsdichte in der Epidermis in den proximalen Abschnitten der Extremitäten und dem Rumpf sogar höher zu sein als an der Fingerspitze (Johansson *et al.*, 1999; Lauria *et al.*, 1999), bei allerdings trotzdem kleineren rezeptiven Feldern im Vergleich von proximal nach distal (Schmidt *et al.*, 1997). Es gibt nur wenige Daten über die räumliche Auflösung von Hitzeschmerz in unterschiedlichen Hautarealen, und die Genauigkeit dieser Studien wurde von motorischen Aufgaben beeinflusst. Da alle Studien ein ähnliches Studiendesign enthielten (die Versuchspersonen mussten mit dem Finger zu einem gereizten Punkt zeigen), sind diese systematischen Fehler wahrscheinlich in allen Studien ähnlich und damit vergleichbar. Der durchschnittliche Lokalisationsfehler für Hitzeschmerzreize betrug 17,1 mm auf dem Fuß (Jorum *et al.*, 1989), 9,5 - 16,0 mm auf dem Handrücken (Koltzenburg *et al.*, 1993; Moore & Schady, 1995), 10,5 mm auf der Handfläche und 7,5 mm auf dem Finger (Ochoa & Torebjörk, 1989). Diese Daten sprechen für eine relativ homogene räumliche Auflösung der Nozizeption über die gesamte Hautoberfläche mit einem nur geringen proximal-distalen Gradienten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die taktile Lokalisationsfähigkeit an der Fingerspitze um eine Größenordnung besser ist als auf dem Handrücken, wo sie ähnlich war wie die nozizeptive Lokalisationsfähigkeit. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass die taktile und die nozizeptive räumliche Auflösung für den größten Teil der Hautoberfläche ähnlich sind, nur fehlt bei der Nozizeption im Gegensatz zur taktilen Wahrnehmung eine „Fovea“ der verstärkten räumlichen Wahrnehmung. Die genauere räumliche Information auf der Fingerspitze ist anscheinend auf die manipulativen Fähigkeiten der menschlichen Hand bezogen, wie Untersuchungen an Blinden, die Braille-Schrift lesen ergaben (Van Boven *et al.*, 2000). Auf der übrigen Hautoberfläche dürfte die Bedeutung der Berührungsempfindung vor allem in einem Warnsignal liegen (z.B. vor krabbelnden Insekten), was der Warnfunktion des nozizeptiven Systems ähneln würde. In der Sinnesphysiologie gilt, dass foveales Sehen detaillierte räumliche Information liefert, wohingegen die visuelle Peripherie und das auditorische System eher an Orientierungsreaktionen beteiligt sind.

In der zweiten Versuchsreihe wurde die Fähigkeit, Schmerzreize zu lokalisieren, mit der Fähigkeit, Unterschiede in der Intensität von Schmerzreizen zu erkennen, verglichen. Dabei wurden bei objektiv gleicher Leistung, das heißt unter beiden Aufgaben ähnlichen Trefferraten, die räumliche Diskriminationsaufgabe signifikant schwieriger empfunden.

Möglicherweise wird man im Alltag eher darauf trainiert, die Schmerzintensität zu beachten als den Schmerz zu lokalisieren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Innervationsdichte nozizeptiver Afferenzen in der behaarten Haut und die sensorischen Leistungen bei räumlichen Diskriminationsaufgaben im gleichen Hautareal (Handrücken) kaum Unterschiede im Vergleich zum taktilen System aufweisen. Diese Befunde legen nahe, dass sowohl das nozizeptive wie auch das taktile System in der behaarten Haut eine Warnfunktion erfüllen, die darin bestehen könnte, das zentrale Nervensystem vor potenziell gefährlichem Hautkontakt zu warnen. Diese Warnfunktion wird normalerweise nur der Schmerzwahrnehmung zugeschrieben, kann aber genauso für Teile des taktilen Systems gelten, wenn es beispielsweise darum geht, auf der Haut krabbelnde Insekten wahrzunehmen. Das taktile System hat zusätzlich an der Fingerspitze ein Areal mit detaillierter räumlicher Auflösung entwickelt, das funktional der Fovea im visuellen System entspricht. Im nozizeptiven System fehlt solch eine Fovea.

6.2. Oberflächenableitungen der Laser-evozierten Potenziale

In der zweiten Versuchsreihe wurde nun die kortikale Repräsentation der Nozizeption unter besonderer Betonung der sensorisch-diskriminativen Komponenten näher untersucht. Zu diesem Zweck wurden Laser-evozierte Potenziale analysiert.

Nach Stimulation des Handrückens mit Laser-Hitzereizen ließen sich unter allen Versuchsbedingungen reproduzierbare Potenziale ableiten. Die erste Komponente war ein negatives Potenzial mit einer Gipfelzeit von 140 ms (N1) und einem Maximum in den temporalen Elektroden. Darauf folgten ein negatives Potenzial mit einer Gipfelzeit von 190 ms (N2) und ein positives Potenzial mit einer Gipfelzeit von 270 ms (P2), die am Vertex maximal waren. Die späteste positive Komponente hatte eine Gipfelzeit von 510 ms (P3) und ein Maximum in der zentralen parietalen Elektrode (Pz). Dem ersten negativen Potenzial (N1) entsprach in der globalen Feldstärke (GFP) ein Potenzial mit einer Gipfelzeit von 150 ms, der P2 entsprach ein Potenzial mit einer Gipfelzeit von 270 ms und der P3 entsprach ein Potenzial mit sehr breitem Gipfel im Zeitbereich von 480 - 850 ms. Die N2 war in der GFP nur in einigen Fällen als Schulter an der P2-Komponente erkennbar.

6.3. Äquivalentes Dipolquellenmodell

Die individuellen LEP konnten durch äquivalente Dipolquellen-Modelle aus jeweils vier Quellen erklärt werden. Die früheste Aktivität trat in zwei bilateral symmetrischen Quellen auf, die an der inneren vertikalen Oberfläche des *frontoparietalen Operculums* in der Nähe des *sekundären somatosensorischen Kortex* und der Inselrinde lagen. Die Quellenaktivitäten im *Operculum* hatten eine Gipfelzeit von ca. 160 ms und wurden damit in etwa von der N1 in den Oberflächenkanälen wiedergespiegelt. Als nächstes folgte mit einer Gipfelzeit von ca. 170 ms (was in etwa zwischen den Gipfelzeiten der N1 und der N2 in der Oberflächenableitung liegt) eine Quelle im *Gyrus cinguli*. Nach Polaritätsumkehr hatte die Hauptaktivität dieser Quelle eine Gipfelzeit von ca. 305 ms, womit sie am ehesten als direktes Korrelat dem am Vertex gemessenen N2/P2-Potenzial, d.h. dem LEP Hauptanteil, zugrunde liegt. Die vierte Quelle im Parietallappen lag mit einer Gipfelzeit von 180 ms bezüglich ihrer Gipfelzeit am nächsten zur Laser-N2 der Oberflächenableitungen. Die Projektion in den Atlas von Talairach & Tournoux (1988) ergab eine Lokalisation an der Hinterwand des *Gyrus postcentralis* im *primären somatosensorischen Kortex (SI)*. Die Rückprojektion der mittleren Quellenorte in die individuellen MRT-Bilder führte linkshemisphärisch zur Lokalisation im *Sulcus postcentralis* und rechtshemisphärisch zur Lokalisation der Quelle an der Hinterkante des *Gyrus postcentralis*. Die *tangential-occipitale* Orientierung passt daher am besten zu einem Dipolgenerator in Area 1 oder 2 des *Gyrus postcentralis* im Bereich des *primären somatosensorischen Kortex (SI)*.

6.4. Frontales Operculum

Die Quellen im *fronto-operculären Kortex* lagen wie eine Kappe oberhalb der *Fissura circularis insulae* und verteilten sich dort vom *Operculum* bis in die Inselrinde (Abb. 17). Dies entspricht einem Areal, das von einigen Autoren als VMpo-Kortex (VMpo = posteriorer Anteil des *ventro-medialen Thalamuskerns*) bezeichnet wird (Craig, 2002a; Craig, 2002b), da nozizeptive Neurone aus dem VMpo-Kern des *Thalamus* dorthin projizieren (Abb. 17). Trotz seines Namens gehört der VMpo-Kern funktionell zum lateralen *Thalamus*. Gemäß einiger Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen spielen im Rückenmark Neurone aus Lamina I, die monosynaptische Verbindungen zu nozizeptiven dünnen A δ - und C-Fasern haben, eine wichtige Rolle in der Weiterleitung von Schmerz- und Temperaturempfindungen und bilden den *Tractus spinothalamicus lateralis*, der im Rückenmark kontralateral zur

stimulierten Körperseite verläuft (Craig, 2002b). Diese Bahn projiziert zu vielen Hirnstammregionen, die für die Homöostase des Körpers wichtig sind, wie den *Nucleus parabrachialis* und das periaquäduktoriale Grau. Es konnte eine direkte Verbindung von Lamina I-Neuronen zum VMpo-Kern gefunden werden, die nur bei Primaten vorkommt. (Blomqvist *et al.*, 2000) und mittels Immunhistochemie für Calbindin (Craig *et al.*, 1994) markiert werden kann. Diese Bahn gehört neben *SI* und *SII* zum lateralen Schmerzsystem.

Ein Hinweis für die Bedeutung dieses VMpo-Kortex an der Schmerzverarbeitung konnte auch durch *in-situ* Hybridisierung der mRNA von Corticotropin-releasing-Faktor-Rezeptoren im Primatengehirn geliefert werden (Sanchez *et al.*, 1999), da Corticotropin-releasing-Hormon an der Verarbeitung von Reaktionen des Verhaltens sowie autonomer und endokriner Reaktionen auf schmerzbedingten Stress beteiligt ist (Koob, 1999). Von anderen Autoren wird jedoch die Existenz des VMpo-Kortex und seine Beteiligung an der Schmerzverarbeitung bezweifelt (Willis *et al.*, 2002; Jones, 2002). Es wird bezweifelt, ob die Methode der Immunhistochemie zur Identifizierung eines Kernes verlässlich sein kann.

Die Lokalisation der fronto-operculären Quelle liegt außerhalb des klassischen *SII*-Areal, das sich im *Operculum* oberhalb der *Fissura Sylvii* befindet (Burton, 1986; Burton *et al.*, 1993; Krubitzer *et al.*, 1995; Craig & Dostrovsky, 1997; Disbrow *et al.*, 2000). Der Abstand zwischen der Quelle im *Operculum* und der *Fissura Sylvii* (13 mm) war deutlich größer als man es für einen Quellenort an der Oberkante der *Fissura Sylvii* erwarten würde (8 mm nach einer Studie zur Quellenlokalisierung an beiden Seiten des Interhemisphärenspaltes (Baumgärtner *et al.*, 1998). Auch das Einfügen von zwei Quellen in die typische *SII*-Region (Koordinaten wurden aus unpublizierten Daten zu taktiler Stimulation entnommen) verbesserte das Modell nicht. *SII* und der Abschnitt des *Operculums*, der zum Teil als VMpo-Kortex bezeichnet wird, sind separate Areale, die sogar eine unterschiedliche Topographie aufweisen: während *SII* eine medial-laterale Topographie aufweist (Gesicht: medial, Fuß: lateral) (Disbrow *et al.*, 2000; Robinson & Burton, 1980), zeigt sich beim VMpo-Kortex eine rostro-caudale Topographie (Craig, 2002a).

Abb. 17

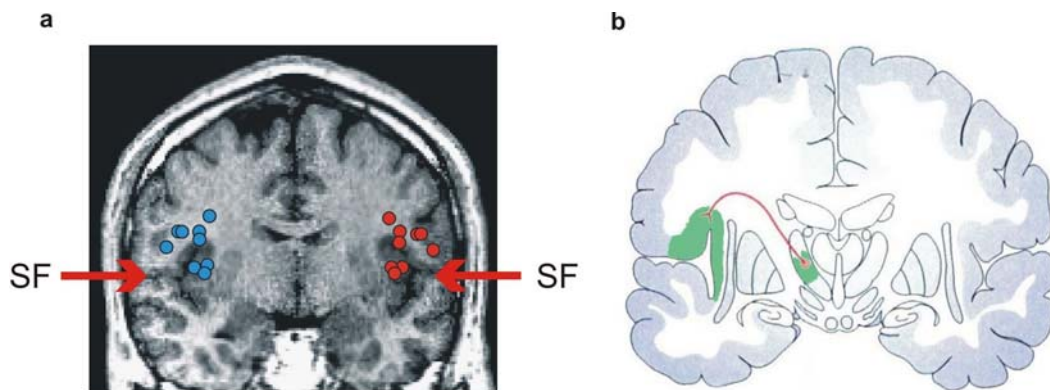


Abb. 17: a) Verteilung der individuellen Quellen im *fronto-operculären Kortex*

b) Schematischer Verlauf der Schmerzbahn zum *fronto-operculären Kortex*.

In das MR einer Versuchsperson (a) projizierte Verteilung der individuell berechneten Quellen im *fronto-operculären Kortex*. Blau: linkes *Operculum*. Rot: rechtes *Operculum*. Das Verteilungsgebiet liegt wie eine Kappe über dem *Sulcus circularis insulae* und entspricht damit gut dem Gebiet, in das Bahnen aus dem VMpo-Kern des *Thalamus* projizieren (b, entnommen aus: Craig, 2002a). (VMpo-Kern = posteriorer Anteil des ventro-medialen *Thalamuskerns*).

Beim Menschen führten schmerzhafte Hitzereize in PET-Untersuchungen zu einer Aktivierung in einem Areal, das gut mit dem oben beschriebenen VMpo-Projektionsareal übereinstimmt (Craig *et al.*, 2000). Dieses im PET aktivierte Areal lag auch hier kappenförmig über der Oberkante der *Fissura circularis insulae*, allerdings mit Betonung der insulären Aktivierung. Im direkten Vergleich dazu lagen die von mir gefundenen Quellen im Mittel etwas weiter lateral. Läsionen im gleichen kortikalen Areal führten bei Patienten zu zentralem Schmerz (Schmahmann & Leifer, 1992) bzw. Störungen der Schmerzempfindung (Biemond, 1956; Greenspan & Winfield, 1992; Greenspan *et al.*, 1999). Epileptische Anfälle, die in dieser Region entstehen, können auch schmerzhafte Empfindungen auslösen (Blume *et al.*, 1992; Scholz *et al.*, 1999). Mehrere PET-Studien, die eine Aktivierung der Insel durch Schmerzreize zeigten, fanden eine zusätzliche Aktivierung des *sekundären somatosensorischen Kortex (SII)* (Casey *et al.*, 1994; Coghill *et al.*, 1999; Talbot *et al.*, 1991). Auch eine alleinige Aktivierung von *SII* durch Schmerz wurde schon mehrfach nachgewiesen, sowohl mittels EEG (Bromm & Chen, 1995; Valeriani *et al.*, 1996; Spiegel *et al.*, 1996;

Treede *et al.*, 2000) als auch mittels MEG (Magnetoenzephalographie) (Ploner *et al.*, 1999; Kakigi *et al.*, 1995). Eine Studie an Patienten, die Gehirntumore hatten, fand bei Läsionen im *posterioren parietalen Operculum* und der posterioren Insel erhöhte Schmerzschwellen und Einschränkungen in der Schmerzwahrnehmung kontralateral zur Läsion (Greenspan *et al.*, 1999). Ähnliches berichteten auch (Berthier *et al.*, 1988), die bei Läsionen in der posterioren Insel und dem *parietalen Operculum* eine Asymbolie für Schmerz fanden, wobei die Läsionen vor allem die emotionalen Reaktionen auf Schmerz, jedoch nicht die Lokalisationsfähigkeit modifizierten. Auch die Stimulation der posterioren Insel mit intrazerebralen Elektroden führte zu einer Schmerzwahrnehmung, allerdings vor allem bei rechtsseitiger Stimulation (Ostrowsky *et al.*, 2002). Die Ergebnisse aus subduralen LEP-Ableitungen (Lenz *et al.*, 2000; Lenz *et al.*, 1998a) finden jedoch einen LEP-Generator im *Operculum* oberhalb der *Fissura Sylvii*, der nicht in *SII* liegt, erkennbar an einer fehlenden Polaritätsumkehr über der *Fissura Sylvii*. Invasive LEP-Ableitungen an prächirurgischen Epilepsie-Patienten unterstützen die These eines separaten nozizeptiven Areals im parasyllvischen Kortex, denn mit stereotaktisch positionierten Tiefenelektroden wurde der mittlere Ort der frühesten LEP-Komponente, N1, nur 6 mm entfernt zu meinen Quellen lokalisiert (Frot & Mauguière, 1999).

Zusammengefasst deuten die Befunde darauf hin, dass ein größerer Bereich rund um die *Fissura sylvii* an der Schmerzverarbeitung beteiligt ist. Wahrscheinlich werden dort verschiedene Funktionen der Schmerzwahrnehmung verarbeitet, so dass je nach Aufgabenstellung unterschiedliche Areale aktiv sein können, denn die genaue Lokalisation der Areale unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien. Dabei muss aber auch kritisch hinterfragt werden, wie genau die einzelnen Areale voneinander unterschieden werden können. In Tierversuchen, in denen die Zytoarchitektur histologisch untersucht werden kann, ist das zwar kein Problem, aber bisher ist noch keine Untersuchungstechnik am lebenden Menschen verfügbar, die eine Beurteilung der Zytoarchitektur erlauben würde. Es bleibt abzuwarten, inwieweit die zytoarchitektonische Untersuchung menschlicher Gehirne post mortem detailliertere Erkenntnisse über das *Operculum* bringt. Für *SI* sind schon Ergebnisse publiziert worden (Geyer *et al.*, 2001).

6.5. *Gyrus cinguli*

Die Quelle mit der größten Quellenaktivität lag im *Gyrus cinguli* an der Grenze der Brodman-Areale 23 und 24, wie dies auch schon für das nozizeptive System vorbeschrieben ist (Vogt, 2002). Der *Gyrus cinguli* ist eines der am häufigsten durch Schmerz aktivierten Areale (Jones *et al.*, 1991; Casey *et al.*, 1994; Coghill *et al.*, 1999; Vogt *et al.*, 1996; Büchel *et al.*, 2002) und gehört vorrangig zum medialen affektiven Schmerzsystem, das an der Verarbeitung affektiver Komponenten beteiligt ist (Rainville *et al.*, 1997). Befunde aus subduralen Ableitungen zeigten, dass die späten Anteile des LEP im *anterioren Gyrus cinguli* repräsentiert werden (Lenz *et al.*, 1998b). Im *Gyrus cinguli* werden verschiedene Attribute der Schmerzwahrnehmung an unterschiedlichen Orten repräsentiert (Tölle *et al.*, 1999): der *anteriore Gyrus cinguli* korrelierte mit der Schmerzschwelle, während der *posteriore* Anteil des *anterioren Gyrus cinguli* damit korrelierte, wie unangenehm ein Schmerzreiz ist, und der *posteriore Gyrus cinguli* mit der Schmerzintensität korrelierte. Die Quelle, die meine Auswertung ergab, lag in der Mitte zwischen den Arealen, die an der Intensitätsdiskrimination und der emotionalen Bewertung beteiligt waren.

6.6. *Gyrus postcentralis* – primärer somatosensorischer Kortex

Die vierte Quelle lag im Grenzbereich zwischen *Gyrus postcentralis* (*SI* = primärer somatosensorischer Kortex) und dem *posterioren parietalen Kortex*. Beide Orte wären theoretisch als sinnvolle Lokalisation vorstellbar: Schon in Tierversuchen fanden sich in *SI* Neurone, die an der Kodierung von schmerzhaften Reizen beteiligt waren (Kenshalo & Isensee, 1983; Lamour *et al.*, 1982; Kenshalo *et al.*, 1988; Chudler *et al.*, 1990; Kenshalo *et al.*, 2000). Diese Neurone formten Verbände und lagen meist an der Grenze von Area 3b und 1. Die Anzahl nozizeptiver Neurone in *SI* war jedoch klein, aber trotzdem zeigte sich eine somatotopie Anordnung wie im taktilen System (Kenshalo *et al.*, 2000). Die somatotopie Organisation der rezeptiven Felder nozizeptiver Neurone fand sich auch schon in früheren Verarbeitungsschritten im Hinterhorn des Rückenmarks (Swett & Woolf, 1985) und dem *lateralen Thalamus* (Albe-Fessard *et al.*, 1985; Lenz *et al.*, 1994).

Auch beim Menschen konnte die Beteiligung von *SI* an der Schmerzverarbeitung nachgewiesen werden. In einigen Positronenemissionstomographie (PET) – Studien (Talbot *et al.*, 1991; Coghill *et al.*, 1994; Iadarola *et al.*, 1998; Andersson *et al.*, 1997) konnte eine schmerzbedingte *SI*-Aktivität gefunden werden. Eine Übersicht über verschiedene PET-Studien über die kortikale Repräsentation von Hitzeschmerz (Bushnell *et al.*, 1999) fand in einem Großteil der Studien eine Aktivierung des *primären somatosensorischen Kortex*, wobei eine besondere Rolle von *SI* bei Diskriminationsaufgaben diskutiert wurde. Auch in einigen Dipolquellenanalysen (Tarkka & Treede, 1993; Kanda *et al.*, 2000; Ploner *et al.*, 1999) wurde Aktivität in *SI* gefunden, in anderen Studien allerdings nicht (Bromm & Chen, 1995; Kakigi *et al.*, 1995; Valeriani *et al.*, 1996). Es sprechen demnach mehr Hinweise für die Annahme, dass *SI* im nozizeptiven System ähnlich an der Reizlokalisation beteiligt ist wie im taktilen System, als dagegen.

Eine Aktivierung des *posterioren parietalen Kortex* wurde jedoch bei chronischem neuropathischem Schmerz beobachtet (Hsieh *et al.*, 1995). Eine Einzelfall-Studie mit 62-Kanal-EEG und realistischem Kopfmodell zeigte im 3-Quellen-LEP-Modell neben Quellen im linken *posterioren Gyrus cinguli* und der *anterioren Insel* auch Aktivierung im *posterioren parietalen Kortex* (Bentley *et al.*, 2001). Zusätzlich wird der *posteriore parietale Kortex* durch räumliche Diskriminationsaufgaben (Corbetta *et al.*, 1995; Corbetta & Shulman, 1998) und durch Modulation der Aufmerksamkeit (Peyron *et al.*, 1999) aktiviert, wobei letzteres jedoch eher eine Dominanz der rechten Hemisphäre zeigte.

Die Vorbefunde machen damit eine Lokalisation im primären somatosensorischen Kortex wahrscheinlicher als im posterioren parietalen Kortex. Der in den individuellen MRT-Bildern gefundene Ort lag zwar in der einen Hemisphäre zwischen beiden Arealen, beim Einlesen der mittleren Koordinaten in den Talairach-Atlas jedoch ergab sich eine Lokalisation in *SI*. Passend dazu wies auch die Orientierung der Quellen nach occipital, was ein zusätzliches Argument für eine Quellenlokalisation im *Gyrus postcentralis* in *Area 1* oder *2* ist, da die Orientierung eines Dipols in BESA wichtiger für die Lokalisation des tatsächlichen Generators ist als der gefundene Ort im BESA-Quellenmodell (Scherg & Ebersole, 1994; siehe Einleitung).

Die hier gefundenen Quellen im *Gyrus postcentralis* lagen medial und posterior des Handareals, das mit elektrischer und taktiler Stimulation in *SI* gefunden wurde (Buchner *et al.*, 1995a; Hoechstetter *et al.*, 2001). Im Gegensatz zu einem Stimulationsort an den Fingerkuppen bzw. dem *Nervus medianus*, wurde in unserer Untersuchung jedoch der Hand-

rücken gereizt, der medial zu den Fingern repräsentiert wird. In Übereinstimmung damit war der Hitzeschmerz im Vergleich zu nicht-schmerzhaften Reizen sowohl am Menschen als auch am Affen weiter medial repräsentiert. Beim Menschen wurden als nicht-schmerzhafte Vergleichsreize taktile und elektrische Reize gewählt und mit dem MEG untersucht (Ploner *et al.*, 2000; Kanda *et al.*, 2000), beim Totenkopffäffchen (*saimiri sciureus*) wurden Hitzereize mit vibrotaktilen Reizen verglichen mittels extrazellulärer Mikroelektroden und Darstellung kortikaler Aktivität mit Nahe-Infrarot-Aufzeichnung (Tommerdahl *et al.*, 1996).

Im Gegensatz zum taktilen System, in dem der primäre somatosensorische Kortex vor dem *sekundären somatosensorischen Kortex* aktiviert wird (Mauguière *et al.*, 1997; Hari *et al.*, 1993; Pons *et al.*, 1992), war im nozizeptiven System der *fronto-operculäre Kortex* die zuerst aktivierte Struktur, gefolgt von einer signifikant späteren Aktivierung des *Gyrus postcentralis*, was auch durch Vorbefunde aus EEG- (Tarkka & Treede, 1993) und MEG-Studien (Ploner *et al.*, 1999) bestätigt wird. Allerdings konnte auch bei taktiler Reizung sowohl im Tierversuch (Pons *et al.*, 1992) als auch am Menschen (Karhu & Tesche, 1999) gezeigt werden, dass *SI* und *SII* nicht nur seriell, sondern auch parallel aktiviert werden.

6.7. Aufgabeneffekte

Die räumlichen Diskriminationsaufgaben und die Intensitätsdiskriminationsaufgaben führten zu einer Steigerung der Aufmerksamkeit auf die Laserreize und demzufolge einer Amplitudenzunahme der Laser-evozierten Potenziale. Diese Amplitudenzunahme war in den späteren LEP-Komponenten, P2 und P3, besonders ausgeprägt, aber auch bereits in der frühen Komponente (N1) nachweisbar.

Die räumliche Diskriminationsaufgabe und die Intensitätsdiskriminationsaufgabe zeigten in der Auswertung der Oberflächenkanäle und in der globalen Feldstärke (GFP) weder in den Gipfelzeiten noch in den Amplituden signifikante Unterschiede. In der Quellenanalyse war nur in den Quellen im linken *Operculum* und dem *Gyrus postcentralis* ein Trend zu größerer Aktivität in der räumlichen Aufgabe erkennbar, allerdings nicht im rechten *Operculum* und der frühen Komponente im *Gyrus cinguli* (Anhang 9.9). Die späte Komponente im *Gyrus cinguli* zeigte sogar eher einen gegenteiligen Effekt.

Nur die im *Operculum* gelegenen Quellen zeigten einen Trend zu gesteigerter Aktivität unter den schwierigen Aufgaben verglichen mit den einfachen Aufgaben. Weder in den anderen Quellen noch in den Oberflächenkanälen oder der GFP waren eindeutige Effekte der verschiedenen Aufgabenschwierigkeiten zu erkennen.

Eine Steigerung der Aufmerksamkeit durch die Diskriminationsaufgaben erhöhte die Aktivität aller Quellen und entsprechend auch die Aktivität in den korrespondierenden Oberflächenkanälen (temporal, zentral und parietal) und der globalen Feldstärke. Diese Steigerung war schon in den ersten aktiven Quellen im *fronto-operculären Kortex* ebenso wie in den korrespondierenden temporalen Oberflächenableitungen signifikant. Solche frühen aufgabenbezogenen Steigerungen der Aktivität der N1 im LEP sind noch nie in einer Dipolquellenanalyse gezeigt worden, und nur eine Arbeit, die in Oberflächenkanalableitungen die Aufmerksamkeitsabhängigkeit in einem „oddball-Paradigma“ untersuchte, fand Steigerungen der N1 (Legrain *et al.*, 2002). Während einer Punktlokalisationsaufgabe konnte zwar eine zusätzliche frühe positive LEP-Komponente (N0) identifiziert werden, die N1 war in dieser Studie allerdings nicht untersucht worden (Valeriani *et al.*, 2000). Bei schmerzhafter intrakutaner elektrischer Reizung (Miltner *et al.*, 1989) waren die späten Komponenten P200 und P300 durch Aufmerksamkeit deutlich gesteigert, aber die frühe P150 zeigte nur einen Trend zu einer Steigerung unter Aufmerksamkeit und keinen signifikanten Effekt. Ebenso fand sich bei der Ableitung Laser-evozierter Potenziale eine Steigerung der N2-P2-Komponente, aber nur ein Trend zu einer Steigerung in der frühen N1 (García-Larrea *et al.*, 1997). Außerdem ist die hier vorgelegte Studie sensitiver als frühere Studien, um Effekte in früheren Zeitbereichen nachzuweisen, da mehr Reize appliziert wurden, schwierigere Aufgaben verwendet wurden, um die sensorisch-diskriminative Komponente besonders zu betonen, und eine Dipolquellenanalyse durchgeführt wurde.

Im taktilen System konnte eine Aufmerksamkeitsabhängigkeit parasyllvischer Areale jedoch bereits nachgewiesen werden. In Tierversuchen mit Einzelzelleableitung von *SII-Neuronen* konnte eine Modulation der Aktivität durch taktile Diskriminationsaufgaben und visuelle Detektionsaufgaben in 80 % der Neurone gezeigt werden (Hsiao *et al.*, 1993), in *SI* zwar ebenso, allerdings nur bei 50 % der Neurone. Auch beim Menschen konnte durch taktile Diskriminationsaufgaben die Aktivität im *parietalen Operculum* gesteigert werden (Burton *et al.*, 1999).

Die Quelle im *Gyrus postcentralis* wurde ebenfalls durch Modulation der Aufmerksamkeit signifikant gesteigert, allerdings weniger als die anderen Quellen. Eine aufmerksamkeits-

bezogene Steigerung in *SI* ist auch schon im taktilen System gezeigt worden (Burton *et al.*, 1999), jedoch wurde auch hier *SII* stärker durch Aufmerksamkeit beeinflusst als *SI* (Mima *et al.*, 1998). Dafür wurde *SI* eher durch Veränderung der Intensität beeinflusst, was aber auch schon für schmerzhafte Laserreize gezeigt worden ist (Timmermann *et al.*, 2001). Auch in einer PET-Untersuchung unter Hypnose (Hofbauer *et al.*, 2001) war die Aktivität in *SI* und dem *anterioren cingulären Kortex* umso stärker, je stärker die vorgestellte Schmerzhaftigkeit war; die Veränderungen in *SII* waren in dieser Studie nicht signifikant. Eine neuere fMRT-Untersuchung mit Laserreizen (Bornhövd *et al.*, 2002) zeigte dann, dass *SI* eher die Stimulusintensität unabhängig von der Modalität kodierte, wohingegen *SII* und die posteriore Insel eher modalitätsspezifisch die Schmerzintensität kodierten.

Die Quelle im *Gyrus cinguli* zeigte in ihrer späten Komponente im Vergleich zu den anderen Quellen die stärkste Erhöhung ihrer Quellenaktivität unter der Aufmerksamkeitsbedingung. Die aufmerksamkeitsabhängige Steigerung späterer Anteile der Laser-evozierten Potenziale, die durch die im *Gyrus cinguli* gelegene Quelle erklärt werden können, wurde bereits mehrfach gezeigt und betraf dabei die N2/P2-LEP Komponente (Beydoun *et al.*, 1993; Miyazaki *et al.*, 1994) sowie noch stärker ausgeprägt die P3 (Dillmann *et al.*, 2000), die sogar überhaupt nur in den Aufmerksamkeitsaufgaben klar erkennbar war und endogenen Komponenten des LEP entsprach (Towell & Boyd, 1993). Studien, die bildgebende Verfahren verwendeten, hatten bereits gezeigt, dass die Aktivität im *Gyrus cinguli* im Vergleich zu anderen Gehirnarealen am stärksten durch Modulation der Aufmerksamkeit gesteigert war (Davis *et al.*, 1997; Bantick *et al.*, 2002). In anderen Sinnessystemen, wie dem visuellen System, war dort ebenfalls eine Aufmerksamkeitsabhängigkeit erkennbar (Mesulam *et al.*, 2001). Die Aktivität im *Gyrus cinguli* wird besonders durch affektive Aspekte der Schmerzverarbeitung beeinflusst (Rainville *et al.*, 1997), aber auch ganz allgemein werden dort unabhängig von der Schmerzwahrnehmung Affekt und Aufmerksamkeit repräsentiert (Devinsky *et al.*, 1995).

6.8. Hemisphärenasymmetrie

Stimulation mit Laser-Hitzereizen führte insgesamt zu einer stärkeren Aktivierung des linken *fronto-operculären Kortex*. Bei rechtsseitiger Stimulation war die Aktivität deutlich zur linken Hemisphäre lateralisiert, was zunächst wenig verwundert, da die linke Hemisphäre in diesem Fall kontralateral zur Stimulationsseite lag. Jedoch war diese Lateralisation zur linken Hemisphäre deutlich größer als in spiegelbildlicher Betrachtung bei linksseitiger Reizung die Lateralisation zur rechten Hemisphäre, die sogar über der ipsilateralen (linken) Hemisphäre größere Amplituden der Quellenaktivität ergab. Das Maximum der Quellenaktivität war in der linken Hemisphäre später als in der rechten, was auf eine höhere Aktivität mit daraus folgendem späterem Maximum in der linken Hemisphäre hinweist.

Die übrigen Quellen zeigten keine Hemisphärenunterschiede. Die Quellen im *Gyrus cinguli* waren mittelliniennah angeordnet und unterschieden sich weder in Ort noch Amplitude oder Gipfelzeit zwischen den Stimulationsseiten. Die Quellen im *Gyrus postcentralis* lagen jeweils kontralateral zur Stimulationsseite und zeigten ebenfalls weder bezüglich ihrer Amplituden noch ihrer Gipfelzeiten Unterschiede zwischen den Stimulationsseiten.

Die Ergebnisse der Oberflächenkanalableitungen und der Analyse der globalen Feldstärke bestätigten die Ergebnisse der Quellenaktivitäten, denn auch in der frühen temporalen LEP-Komponente, N1, waren die Amplituden auf der linken Seite größer, während keine Seitenunterschiede in den zentralen und parietalen Oberflächenkanälen erkennbar waren.

Eine Lateralisation früher kortikaler Potenziale zur linken Hemisphäre ist schon bekannt für das taktile System (Buchner *et al.*, 1995b; Kany & Treede, 1997; Yoshii *et al.*, 1989), konnte im nozizeptiven System aber bisher nur in den Daten einer Studie identifiziert werden (Treede *et al.*, 1988; Fig. 3 und Fig. 6b obere Reihe). In dieser Studie richteten sich die Reizstärken nach der individuellen Schmerzschwelle und entsprachen dem 0,75 und 1,5 fachen dieser Schwelle, weshalb in dieser Studie nicht die unterschiedlichen Schmerzschwellen an den Händen der Grund für die Hemisphärenasymmetrie sein können.

Im taktilen System zeigte sogar schon die erste kortikale Antwort in *S1* eine stärkere Aktivität der linken Hemisphäre (Schnitzler *et al.*, 1995), im Gegensatz zu dieser Studie waren diese Quellen in unseren Daten allerdings nur kontralateral zur Stimulationsseite identifizierbar.

Die Schmerzschwellen lagen in der zweiten Versuchsreihe auf der rechten Hand niedriger als auf der linken, wobei allerdings die Detektionsschwelle auf beiden Händen ähnlich war. Auch die subjektive Einschätzung der Schmerzhaftigkeit zeigte keinen Seitenunterschied. Eine

Studie (Neri & Agazzani, 1984) fand mit elektrischer Reizung des Unterarmes ebenfalls rechts eine niedrigere Schmerzschwelle; Untersuchungen zum Druckschmerz an den Händen (Pauli *et al.*, 1999; Jensen *et al.*, 1992) fanden jedoch eher auf der linken Hand niedrigere Schwellen. In beiden Studien wurden Schwellenunterschiede für den Druckschmerz allerdings nur bei Rechtshändern gefunden, nur eine Studie untersuchte Linkshänder, die keine unterschiedlichen Schwellen aufwiesen (Jensen *et al.*, 1992). Eine weitere Studie, bei der die Druckschmerzschwelle im Gesicht bestimmte wurde, (Chung *et al.*, 1993) fand keine Seitenunterschiede. Beobachtungen an Patienten ergaben, dass die Schmerzen gleich häufig auf beiden Körperseiten auftraten (Hall *et al.*, 1981; Hall & Clark, 1982; Harness & Chase, 1990). Studien über die Häufigkeit psychogener Schmerzen beschrieben Schmerzen häufiger auf der linken als auf der rechten Körperseite (Merskey & Watson, 1979; Min & Lee, 1997). Im Eiswassertest fand sich eine niedrigere Schmerztoleranzschwelle an der linken Hand, allerdings bei gleicher subjektiver Empfindung auf beiden Seiten (Schiff & Gagliese, 1994). Diese Befunde könnten zu der Hypothese passen, dass die mit dem Schmerz verbundenen negativen Emotionen vermehrt auf die rechte Hemisphäre lateralisiert werden (Canli *et al.*, 1998), was jedoch nicht unbedingt auch für andere Aspekte der Schmerzempfindung zu gelten scheint, wo die Literaturbefunde bezüglich der Schmerzschwellen widersprüchlich sind. Eine generell stärkere Schmerzempfindlichkeit einer Körperhälfte sollte sich bei allen Schmerzreizen gleichermaßen finden lassen, anderenfalls sind Seitenunterschiede nicht auf den Schmerz an sich, sondern auf den speziellen Stimulus zurückzuführen.

Zwar zeigen meine eigenen Ergebnisse eine niedrigere Schmerzschwelle auf der rechten Hand; da jedoch sowohl die Detektionsschwellen als auch die subjektive Einschätzung der Schmerzhaftigkeit seitengleich waren, kann nicht von einem Seitenunterschied in der Wahrnehmung der Schmerzreize ausgegangen werden. Auch die Diskriminationsleistungen der Versuchspersonen unterschieden sich nicht zwischen beiden Händen, weshalb sie für beide Hände gemeinsam betrachtet wurden. Die Repräsentation im Operculum ist ebenfalls bilateral angelegt.

Bisherige Studien über das nozizeptive System fanden eher eine Lateralisation zur rechten Hemisphäre. Eine PET-Studie (Coghill *et al.*, 2001), in der thermische Reize bilateral appliziert wurden, fand eine Lateralisation zur rechten Hemisphäre während der Verarbeitung noxischer und nicht-noxischer Hitzereize, die jedoch nicht schmerz-spezifisch war. Zwei andere Studien fanden nach Schmerzreizen eine rechts-hemisphärische Lateralisation in der anterioren Insel (Brooks *et al.*, 2002) und anderen Hirnarealen, wie dem posterioren parietalen Kortex und dem *anteriorem Gyrus cinguli* (Peyron *et al.*, 1999), wobei diese Aktivierungen

abhängig von der Manipulation der Aufmerksamkeit und nicht nur von der Schmerzhaftigkeit der Reize waren. Eine Patientenstudie, die Nitroglycerin-induzierte Clusterkopfschmerzen mittels PET untersuchte, fand keine Unterschiede in der Aktivierung im *Operculum* und der Insel beider Hemisphären (Hsieh *et al.*, 1996). Die genannten Studien verwendeten jedoch PET oder fMRT, zwei Methoden mit ausgezeichneter räumlicher Auflösung, aber begrenzter zeitlicher Auflösung. Es ist daher mit diesen Methoden nicht wie mit dem EEG oder auch dem MEG möglich, Effekte in frühen Zeitbereichen zu untersuchen

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie zeigen eine Dominanz der linken Hemisphäre in den frühen Stadien der Schmerzverarbeitung, die sich in späteren Latenzbereichen wieder verliert. Da auch auditorisch evozierte Potenziale in der linken Hemisphäre unter Diskriminationsaufgaben gesteigert sind (Poeppl *et al.*, 1996), könnte dies ein Effekt des Paradigmas gewesen sein. Die links-hemisphärische Dominanz war jedoch auch unter der Ablenkungsbedingung vorhanden, so dass es sich eher um einen frühen schmerzspezifischen Prozess handeln könnte. Die bisherigen Studien deuten zwar eher eine rechts-hemisphärische Dominanz an; allerdings waren diese Studien nicht dazu geeignet, frühe Komponenten zu untersuchen. In späteren Komponenten der Schmerzverarbeitung würde man einen größeren Einfluss negativer emotionaler Effekte erwarten, die dann eine Lateralisation nach rechts erklären könnten. In den hier untersuchten frühen perzeptiv-sensorischen Antworten wären solche emotional behaftete Effekte kaum zu erwarten.

In morphometrischen MRT-Analysen wurde in der linken Hemisphäre ein größeres frontales *Operculum* gefunden als rechts (Good *et al.*, 2001; Kennedy *et al.*, 1998). Eine größere Struktur könnte auch mit einer größeren Funktion einhergehen und damit ein Zeichen dafür sein, dass die linke Hemisphäre vielleicht nicht nur im nozizeptiven System, sondern generell an frühen Verarbeitungsprozessen des somatosensorischen Systems stärker beteiligt ist als die Gegenseite.

7. Zusammenfassung

Traditionell wird dem Schmerzsinns nur eine geringe Diskriminationsfähigkeit zugesprochen, weshalb diese Fähigkeiten in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden sollten. Zusätzlich wurde die kortikale Schmerzrepräsentation mit nicht-invasiven EEG-Ableitungen und einer Dipolquellenanalyse untersucht. In der ersten Versuchsreihe wurden die räumlichen sukzessiven Diskriminationsschwellen für Laser-Hitzereize, mechanische Schmerzreize und taktile Reize auf dem Handrücken verglichen. Es zeigte sich, dass Laser-Hitzereize (Diskriminationsschwelle = 9 mm) und taktile Reize (Diskriminationsschwelle = 9 mm) gleich gut lokalisiert werden konnten. Mechanische Schmerzreize (Schwelle = 5 mm) wurden sogar noch besser als die taktilen Reize lokalisiert, was an einer Koaktivierung des taktilen und nozizeptiven Systems liegen könnte. Alle Reize konnten in radial-ulnarer Richtung signifikant besser diskriminiert werden als in proximal-distaler, was durch die ovale Form der peripheren rezeptiven Felder begründet sein kann.

Ein Vergleich der simultanen Diskriminationsschwellen von taktilen Reizen zwischen dem Handrücken (Schwelle = 19 mm) und der Fingerspitze zeigte eine deutlich bessere Diskriminationsfähigkeit an der Fingerspitze (Diskriminationsschwelle = 1 mm). Dies weist darauf hin, dass es im taktilen System, ähnlich der visuellen Fovea, Regionen gibt, an denen die Diskriminationsfähigkeit deutlich besser als am restlichen Körper ist, während es eine vergleichbare „Fovea des nozizeptiven Systems“ nicht zu geben scheint. Am restlichen Körper sind die Lokalisationsfähigkeiten des taktilen und des nozizeptiven Systems vergleichbar.

In der zweiten Versuchsreihe wurde die kortikale Repräsentation der sensorisch-diskriminativen Komponente der Schmerzempfindung mit Laser-evozierten Potenzialen (LEP) untersucht. Es wurde zusätzlich zu der räumlichen Diskriminationsaufgabe noch eine Intensitätsdiskriminationsaufgabe gestellt, die zudem jeweils in zwei Schwierigkeitsstufen unterteilt waren. Obwohl beide Diskriminationsaufgaben objektiv gleich gut gelöst werden konnten, wurden die räumlichen Diskriminationsaufgaben subjektiv als signifikant schwieriger empfunden. In einem weiteren Verarbeitungsschritt wurden diese Aufgaben mit einer Ablenkungsbedingung, bestehend aus Subtraktionsaufgaben, verglichen. Die erste negative Komponente des LEP (N1) zeigte bei 140 ms ein Amplitudenmaximum in den temporalen Ableitungen T3 und T4, entsprechend der ersten Komponente der globalen Feldstärke (GFP) bei 148 ms. Die nächsten LEP-Komponenten, die N2 (Negativität bei

190 ms) und die P2 (Positivität bei 273 ms), waren maximal am Vertex (Elektrode Cz). Die zweite GFP-Komponente mit einer Gipfelzeit von 248 ms entsprach am ehesten der P2. Die N2 war in der globalen Feldstärke nicht identifizierbar, außer in Einzelfällen als Schulter vor dem Gipfel der zweiten Komponente. Die nächste LEP-Komponente, die P3, war bei 510 ms maximal in der zentralen parietalen Elektrode (Pz). Dem entsprach eine dritte GFP-Komponente, deren breiter Gipfel im Bereich von 480-850 ms lag. Die P3 ist als endogene aufgabenabhängige Komponente bekannt, weshalb sie nicht weiter untersucht wurde.

Die LEP-Daten in einem Zeitbereich von 10 – 500 ms nach Stimulation konnten durch vier äquivalente Dipolquellen erklärt werden, die im *fronto-operculären Kortex* (bilateral), dem *Gyrus cinguli* und dem *Gyrus postcentralis* lagen. Der kontralaterale *fronto-operculäre Kortex* (entsprechend der N1) war zuerst aktiv (155 ms), gefolgt vom ipsilateralen *fronto-operculären Kortex* (159 ms), dem *Gyrus cinguli* (frühe Komponente bei 169 ms) und dem kontralateralen *Gyrus postcentralis* (180 ms, entsprechend der N2). Bei 306 ms folgte dann die späte Komponente des *Gyrus cinguli*, die der P2 entsprach. Im Unterschied zum taktilen System, in dem *SI* und *SII* seriell nacheinander aktiviert werden, wurde das *Operculum* durch Schmerzreize 23 ms vor dem *primären somatosensorischen Kortex* aktiviert. Dies spricht für eine umgedrehte Reihenfolge der Aktivierung von *SI* und *Operculum* bei der Verarbeitung nozizeptiver Reize im Vergleich zum taktilen System.

Bei Betrachtung aller Diskriminationsaufgaben gemeinsam als Aufmerksamkeitsbedingung, fand sich in allen Quellen unter Aufmerksamkeit eine Steigerung der Aktivität. Diese Aktivitätszunahme war schon in der ersten Komponente im *fronto-operculären Kortex* deutlich ausgeprägt, weniger deutlich, aber noch signifikant, im *Gyrus postcentralis* und am stärksten in späten Komponenten im *Gyrus cinguli*. Es zeigt sich damit, dass die Stärke der Aufmerksamkeit schon auf die früheste kortikale Schmerzrepräsentation Einfluss nimmt. Dabei führten räumliche Diskriminationsaufgaben und schwierige Aufgaben zu tendenziell gesteigerter Aktivität im *fronto-operculären Kortex*, diese Unterschiede zwischen den Diskriminationsaufgaben waren aber nicht signifikant.

Die früheste kortikale Komponente des LEP im linken fronto-operculären Kortex zeigte im Seitenvergleich eine Hemisphärenasymmetrie, mit stets links stärkerer Aktivierung als rechts, was auf eine Dominanz der linken Hemisphäre in frühen Abschnitten der Schmerzverarbeitung hinweist. Im Gegensatz dazu scheint in späteren eher von Emotionen beeinflussten Abschnitten der Schmerzverarbeitung nach Daten aus der Literatur eher eine Betonung der rechten Hemisphäre vorzuherrschen.

8. Literaturverzeichnis

Albe-Fessard, D., Berkley, K. J., Kruger, L., Ralston, H. J., & Willis, W. D. (1985). Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Research Reviews* **9**, 217-296.

Andersson, J. L. R., Lilja, A., Hartvig, P., Långström, B., Gordh, T., Handwerker, H., & Torebjörk, E. (1997). Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Experimental Brain Research* **117**, 192-199.

Apkarian, A. V. & Shi, T. (1994). Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociresponsive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *Journal of Neuroscience* **14**, 6779-6795.

Arendt-Nielsen, L. (1997). Induction and assessment of experimental pain from human skin, muscle, and viscera. In *Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, eds. Jensen, T. S., Turner, J. A., & Wiesenfeld-Hallin, Z., pp. 393-425. IASP Press, Seattle.

Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* **125**, 310-319.

Baumgärtner, U., Vogel, H., Ellrich, J., Gawehn, J., Stoeter, P., & Treede, R.-D. (1998). Brain electrical source analysis of primary cortical components of the tibial nerve somatosensory evoked potential using regional sources. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **108**, 588-599.

Bentley, D. E., Youell, P. D., Crossman, A. R., & Jones, A. K. P. (2001). Source localisation of 62-electrode human laser pain evoked potential data using a realistic head model. *International Journal of Psychophysiology* **41**, 187-193.

Berthier, M., Starkstein, S., & Leiguarda, R. (1988). Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology* **24**, 41-49.

Beydoun, A., Dyke, D. B. S., Morrow, T. J., & Casey, K. L. (1996). Topical capsaicin selectively attenuates heat pain and A delta fiber-mediated laser-evoked potentials. *Pain* **65**, 189-196.

Beydoun, A., Morrow, T. J., Shen, J. F., & Casey, K. L. (1993). Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **88**, 173-181.

Biedenbach, M. A., Van Hassel, H. J., & Brown, A. C. (1979). Tooth pulp-driven neurons in somatosensory cortex of primates: role in pain mechanisms including a review of the literature. *Pain* **7**, 31-50.

Biemond, A. (1956). The conduction of pain above the level of the thalamus opticus. *Archives of Neurology & Psychiatry* **75**, 231-244.

Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Cox, R. W., Rao, S. M., & Prieto, T. (1997). Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* **17**, 353-362.

Blomqvist, A., Zhang, E.-T., & Craig, A. D. (2000). Cytoarchitectonic and immunohistochemical characterization of a specific pain and temperature relay, the posterior portion of the ventral medial nucleus, in the human thalamus. *Brain* **123**, 601-619.

Blume, W. T., Jones, D. C., Young, G. B., Girvin, J. P., & McLachlan, R. S. (1992). Seizures involving secondary sensory and related areas. *Brain* **115**, 1509-1520.

Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Büchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* **125**, 1326-1336.

Broca, P. (1864). In *Bulletins et Memoires de la Societe Anatomique de Paris. Anatomical Society of Paris* **36**, 330-357.

Bromm, B. & Chen, A. C. N. (1995). Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **95**, 14-26.

Bromm, B., Jahnke, M. T., & Treede, R.-D. (1984). Responses of human cutaneous afferents to CO₂ laser stimuli causing pain. *Experimental Brain Research* **55**, 158-166.

Bromm, B. & Treede, R.-D. (1984). Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Human Neurobiology* **3**, 33-40.

Bromm, B. & Treede, R.-D. (1991). Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients. *Revue Neurologique (Paris)* **147**, 625-643.

Brooks, J. C. W., Nurmikko, T. J., Bimson, W. E., Singh, K. D., & Roberts, N. (2002). fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage* **15**, 293-301.

Buchner, H., Adams, L., Müller, A., Ludwig, I., Knepper, A., Thron, A., Niemann, K., & Scherg, M. (1995a). Somatotopy of human hand somatosensory cortex revealed by dipole source analysis of early somatosensory evoked potentials and 3D-NMR tomography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **96**, 121-134.

Buchner, H., Fuchs, M., Wischmann, H.-O., Dössel, O., Ludwig, I., Knepper, A., & Berg, P. (1994). Source analysis of median nerve and finger stimulated somatosensory evoked potentials: multichannel simultaneous recording of electric and magnetic fields combined with 3D-MR tomography. *Brain Topography* **6**, 299-310.

Buchner, H., Ludwig, I., Waberski, T., Wilmes, K., & Ferbert, A. (1995b). Hemispheric asymmetries of early cortical somatosensory evoked potentials revealed by topographic analysis. *Electromyography and Clinical Neurophysiology* **35**, 207-215.

Burton, H. (1986). Second somatosensory cortex and related areas. In *Cerebral Cortex. Vol. 5, Sensory-Motor Areas and Aspects of Cortical Connectivity*, eds. Jones, E. G. & Peters, A., pp. 31-98. Plenum Press, New York and London.

Burton, H., Abend, N. S., MacLeod, A. M. K., Sinclair, R. J., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (1999). Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: A positron emission tomography study. *Cerebral Cortex* **9**, 662-674.

Burton, H., Videen, T. O., & Raichle, M. E. (1993). Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography - mapping the 2nd somatosensory area in humans. *Somatosensory and Motor Research* **10**, 297-308.

Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J. I., & Carrier, B. (1999). Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **96**, 7705-7709.

Bushnell, M. C., Duncan, G. H., & Tremblay, N. (1993). Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *Journal of Neurophysiology* **69**, 739-752.

Büchel, C., Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., & Weiller, C. (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* **22**, 970-976.

Canli, T., Desmond, J. E., Zhao, Z., Glover, G., & Gabrieli, J. D. (1998). Hemispheric asymmetry for emotional stimuli detected with fMRI. *Neuroreport* **9**, 3233-3239.

Carmon, A., Mor, J., & Goldberg, J. (1976). Evoked cerebral responses to noxious thermal stimuli in humans. *Experimental Brain Research* **25**, 103-107.

Casey, K. L., Minoshima, S., Berger, K. L., Koeppe, R. A., Morrow, T. J., & Frey, K. A. (1994). Positron Emission Tomographic Analysis of Cerebral Structures Activated Specifically by Repetitive Noxious Heat Stimuli. *Journal of Neurophysiology* **71**, 802-807.

Caterina, M. J. & Julius, D. (1999). Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors. *Current Opinion in Neurobiology* **9**, 525-530.

Chan, A. W., MacFarlane, I. A., Bowsher, D., & Campbell, J. A. (1992). Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **55**, 56-59.

Chudler, E. H., Anton, F., Dubner, R., & Kenshalo, D. R. (1990). Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval. *Journal of Neurophysiology* **63**, 559-569.

Chung, S. C., Kim, J. H., & Kim, H. S. (1993). Reliability and validity of the pressure pain thresholds (PPT) in the TMJ capsules by electronic algometer. *The Journal of Craniomandibular Practice* **11**, 171-177.

Coghill, R. C., Gilron, I., & Iadarola, M. J. (2001). Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *Journal of Neurophysiology* **85**, 2602-2612.

Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., & Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of Neurophysiology* 1934-1943.

Coghill, R. C., Talbot, J. D., Evans, A. C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1994). Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *Journal of Neuroscience* **14**, 4095-4108.

Corbetta, M. & Shulman, G. L. (1998). Human cortical mechanisms of visual attention during orienting and search. *Phil.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* **353**, 1353-1362.

Corbetta, M., Shulman, G. L., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (1995). Superior parietal cortex activation during spatial attention shifts and visual feature conjunction. *Science* **270**, 802-805.

Craig, A. D. (1996). An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. *Progress in Brain Research* **107**, 225-242.

Craig, A. D. (2002a). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews* **3**, 655-666.

Craig, A. D. (2002b). New and old thoughts on the mechanisms of spinal cord injury pain. In *Spinal Cord Injury Pain: Assessment, Mechanisms, Management*, eds. Yeziarski, R. P. & Burchiel, K. J., pp. 237-261. IASP Press, Seattle.

Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T., & Blomqvist, A. (1994). A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* **372**, 770-773.

Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D., & Reiman, E. M. (2000). Thermosensory activation of insular cortex. *Nature Neuroscience* **3**, 184-190.

Craig, A. D. & Dostrovsky, J. O. (1997). Processing of nociceptive information at supraspinal levels. In *Anesthesia: Biologic Foundations*, ed. Yaksh, T. L., pp. 625-642. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA.

Cruccu, G., Romaniello, A., Amantini, A., Lombardi, M., Innocenti, P., & Manfredi, M. (1999). Assessment of trigeminal small fiber function: Brain and reflex responses evoked by CO₂-laser stimulation. *Muscle & Nerve* **22**, 508-516.

Cuffin, B. N., Schomer, D. L., Ives, J. R., & Blume, H. (2001a). Experimental tests of EEG source localization accuracy in realistically shaped head models. *Clinical Neurophysiology* **112**, 2288-2292.

Cuffin, B. N., Schomer, D. L., Ives, J. R., & Blume, H. (2001b). Experimental tests of EEG source localization accuracy in spherical head models. *Clinical Neurophysiology* **112**, 46-51.

Davis, K. D., Taylor, S. J., Crawley, A. P., Wood, M. L., & Mikulis, D. J. (1997). Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *Journal of Neurophysiology* **77**, 3370-3380.

- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* **118**, 279-306.
- Dillmann, J., Miltner, W. H. R., & Weiss, T. (2000). The influence of semantic priming on event-related potentials to painful laser-heat stimuli in humans. *Neuroscience Letters* **284**, 53-56.
- Disbrow, E., Roberts, T., & Krubitzer, L. (2000). Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of homo sapiens: evidence for SII and PV. *The Journal of Comparative Neurology* **418**, 1-21.
- Ebersole, J. S. (2000). Noninvasive localization of epileptogenic foci by EEG source modeling. *Epilepsia* **41**, S24-S33.
- Friedman, D. P., Murray, E. A., O'Neill, J. B., & Mishkin, M. (1986). Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *The Journal of Comparative Neurology* **252**, 323-347.
- Frot, M. & Mauguière, F. (1999). Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the Sylvian fissure (SII area) in humans. *Cerebral Cortex* **9**, 854-863.
- García-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., & Mauguière, F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport* **8**, 3785-3789.
- Geyer, S., Schleicher, A., Schormann, T., Mohlberg, H., Bodegård, A., Roland, P. E., & Zilles, K. (2001). Integration of microstructural and functional aspects of human somatosensory areas 3a, 3b, and 1 on the basis of a computerized brain atlas. *Anatomy and Embryology* **204**, 351-366.
- Good, C., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brain. *Neuroimage* **14**, 685-700.
- Greenspan, J. D., Lee, R. R., & Lenz, F. A. (1999). Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllian cortex. *Pain* **81**, 273-282.
- Greenspan, J. D. & McGillis, S. L. B. (1991). Stimulus features relevant to the perception of sharpness and mechanically evoked cutaneous pain. *Somatosensory and Motor Research* **8**, 137-147.
- Greenspan, J. D. & Winfield, J. A. (1992). Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum. *Pain* **50**, 29-39.
- Greffrath, W., Nemenov, M. I., Schwarz, S., Baumgärtner, U., Vogel, H., Arendt-Nielsen, L., & Treede, R.-D. (2002). Inward currents in primary nociceptive neurons of the rat and pain sensations in humans elicited by infrared diode laser pulses. *Pain* **99**, 145-155.
- Hall, W. & Clark, I. M. (1982). Pain and laterality in a British pain clinic sample. *Pain* **14**, 63-66.
- Hall, W., Hayward, L., & Chapman, C. R. (1981). On "the lateralization of pain". *Pain* **10**, 337-351.

Hansen, C. & Treede, R.-D. (1995). Laser-evozierte Potentiale: Eine neue klinisch-neurophysiologische Untersuchungsmethode für die Schmerzbahnen. *EEG-Labor* **17**, 76-85.

Hansen, H. C., Treede, R.-D., Lorenz, J., Kunze, K., & Bromm, B. (1996). Recovery from brainstem lesions involving the nociceptive pathways: comparison of clinical findings with laser-evoked potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology* **13**, 330-338.

Hari, R., Karhu, J., Hämäläinen, M., Knuutila, J., Salonen, O., Sams, M., & Vilkmann, V. (1993). Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *European Journal of Neuroscience* **5**, 724-734.

Harness, D. M. & Chase, P. F. (1990). The lateralization of chronic facial pain: fact or fiction. *The Journal of Craniomandibular Practice* **8**, 339-341.

Head, H. (1893). On the disturbances of sensation with especial reference to the pain of visceral disease. *Brain* **16**, 1-133.

Hoechstetter, K., Rupp, A., Stancak, A., Meinck, H.-M., Stippich, C., Berg, P., & Scherg, M. (2001). Interaction of tactile input in the human primary and secondary somatosensory cortex - A magnetoencephalographic study. *Neuroimage* **14**, 759-767.

Hofbauer, R. K., Rainville, P., Duncan, G. H., & Bushnell, M. C. (2001). Cortical representation of the sensory dimension of pain. *Journal of Neurophysiology* **86**, 402-411.

Hsiao, S. S., O'Shaughnessy, D. M., & Johnson, K. O. (1993). Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology* **70**, 444-447.

Hsieh, J. C., Belfrage, M., Stone-Elander, S., Hansson, P., & Ingvar, M. (1995). Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* **63**, 225-236.

Hsieh, J. C., Hannerz, J., & Ingvar, M. (1996). Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache. *Pain* **67**, 59-68.

Iadarola, M. J., Berman, K. F., Zeffiro, T. A., Byas-Smith, M. G., Gracely, R. H., Max, M. B., & Bennett, G. J. (1998). Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain* **121**, 931-947.

Iwata, K., Tsuboi, Y., & Sumino, R. (1998). Primary somatosensory cortical neuronal activity during monkey's detection of perceived change in tooth-pulp stimulus intensity. *Journal of Neurophysiology* **79**, 1717-1725.

Jensen, R., Rasmussen, B. K., Pedersen, B., Lous, I., & Olesen, J. (1992). Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. *Pain* **48**, 197-203.

Johansson, O., Wang, L., Hilliges, M., & Liang, Y. (1999). Intraepidermal nerves in human skin: PGP 9.5 immunohistochemistry with special reference to the nerve density in skin from different body regions. *Journal of the Peripheral Nervous System* **4**, 43-52.

Johansson, R. S. (1978). Tactile sensibility in the human hand: receptive field characteristics of mechanoreceptive units in the glabrous skin area. *Journal of Physiology* **281**, 101-123.

Johansson, R. S. & Vallbo, A. B. (1979). Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *Journal of Physiology* **286**, 283-300.

Jones, A. K. P., Brown, W. D., Friston, K. J., Qi, L. Y., & Frackowiak, R. S. J. (1991). Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* **244**, 39-44.

Jones, E. G. (2002). A pain in the thalamus. *The Journal of Pain* **3**, 102-104.

Jorum, E., Lundberg, L. E. R., & Torebjörk, H. E. (1989). Peripheral projections of nociceptive unmyelinated axons in the human peroneal nerve. *Journal of Physiology* **416**, 291-301.

Kakigi, R., Koyama, S., Hoshiyama, M., Kitamura, Y., Shimojo, M., & Watanabe, S. (1995). Pain-related magnetic fields following painful CO₂ laser stimulation in man. *Neuroscience Letters* **192**, 45-48.

Kakigi, R., Shibasaki, H., & Ikeda, A. (1989). Pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **74**, 139-146.

Kanda, M., Fujiwara, N., Xu, X., Shindo, K., Nagamine, T., Ikeda, A., & Shibasaki, H. (1996). Pain-related and cognitive components of somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **100**, 105-114.

Kanda, M., Nagamine, T., Ikeda, A., Ohara, S., Kunieda, T., Fujiwara, N., Yazawa, S., Sawamoto, N., Matsumoto, R., Taki, W., & Shibasaki, H. (2000). Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human. *Brain Research* **853**, 282-289.

Kanda, M., Shindo, K., Xu, X. P., Fujiwara, N., Ikeda, A., Nagamine, T., & Shibasaki, H. (1999). Cortical mechanisms underlying point localization of pain spot as studied by event-related potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Experimental Brain Research* **127**, 131-140.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science*, 4 ed., pp. 1-1414. McGraw-Hill, New York.

Kany, C. & Treede, R.-D. (1997). Median and tibial nerve somatosensory evoked potentials: middle-latency components from the vicinity of the secondary somatosensory cortex in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **104**, 402-410.

Karhu, J. & Tesche, C. D. (1999). Simultaneous early processing of sensory input in human primary (SI) and secondary (SII) somatosensory cortices. *Journal of Neurophysiology* **81**, 2017-2025.

Karkashan, E. M., Joharji, H. S., & Al Harbi, N. N. (2002). Congenital insensitivity to pain in four related Saudi families. *Pediatr.Dermatol.* **19**, 333-335.

- Kennedy, D. N., Lange, N., Makris, N., Bates, J., Meyer, J., & Caviness, V. S. (1998). Gyri of the human neocortex: An MRI-based analysis of volume and variance. *Cerebral Cortex* **8**, 372-384.
- Kenshalo, D. R., Chudler, E. H., Anton, F., & Dubner, R. (1988). SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Research* **454**, 378-382.
- Kenshalo, D. R. & Isensee, O. (1983). Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology* **50**, 1479-1496.
- Kenshalo, D. R., Iwata, K., Sholas, M., & Thomas, D. A. (2000). Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology* **84**, 719-729.
- Kirschstein, T., Greffrath, W., Büsselberg, D., & Treede, R.-D. (1999). Inhibition of rapid heat responses in nociceptive primary sensory neurons of rats by vanilloid receptor antagonists. *Journal of Neurophysiology* **82**, 2853-2860.
- Koltzenburg, M., Handwerker, H. O., & Torebjörk, H. E. (1993). The ability of humans to localise noxious stimuli. *Neuroscience Letters* **150**, 219-222.
- Koob, G. F. (1999). Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biological Psychiatry* **46**, 1167-1180.
- Krubitzer, L., Clarey, J., Tweedale, R., Elston, G., & Calford, M. (1995). A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *Journal of Neuroscience* **15**, 3821-3839.
- Kunde, V. & Treede, R.-D. (1993). Topography of middle-latency somatosensory evoked potentials following painful laser stimuli and non-painful electrical stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **88**, 280-289.
- Lamour, Y., Willer, J.-C., & Guilbaud, G. (1982). Neuronal responses to noxious stimulation in rat somatosensory cortex. *Neuroscience Letters* **29**, 35-40.
- Larner, A. J., Moss, J., Rossi, M. L., & Anderson, M. (1994). Congenital insensitivity to pain: A 20 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **57**, 973-974.
- Lauria, G., Holland, N., Hauer, P., Cornblath, D. R., Griffin, J. W., & McArthur, J. C. (1999). Epidermal innervation: changes with aging, topographic location, and in sensory neuropathy. *Journal of Neurological Sciences* **164**, 172-178.
- Legrain, V., Guérit, J.-M., Bruyer, R., & Plaghki, L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain* **99**, 21-39.
- Lehmann, D. & Skrandies, W. (1980). Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **48**, 609-621.

- Lehmann, D. & Skrandies, W. (1984). Spatial analysis of evoked potentials in man - a review. *Progress in Neurobiology* **23**, 227-250.
- Lenz, F. A., Krauss, G., Treede, R.-D., Lee, J.-I., Boatman, D., Crone, N., Minahan, R., Port, J., & Rios, M. (2000). Different generators in human temporal-parasyllvian cortex account for subdural laser-evoked potentials, auditory-evoked potentials, and event-related potentials. *Neuroscience Letters* **279**, 153-156.
- Lenz, F. A., Kwan, H. C., Martin, R., Tasker, R., Richardson, R. T., & Dostrovsky, J. O. (1994). Characteristics of somatotopic organization and spontaneous neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with spinal cord transection. *Journal of Neurophysiology* **72**, 1570-1587.
- Lenz, F. A., Rios, M., Chau, D., Krauss, G. L., Zirh, T. A., & Lesser, R. P. (1998a). Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasyllvian cortex in humans. *Journal of Neurophysiology* **80**, 2077-2088.
- Lenz, F. A., Rios, M., Zirh, A., Chau, D., Krauss, G., & Lesser, R. P. (1998b). Painful stimuli evoke potentials recorded over the human anterior cingulate gyrus. *Journal of Neurophysiology* **79**, 2231-2234.
- Lewis, T. & Kellgren, J. H. (1939). Observations relating to referred pain, visceromotor reflexes and other associated phenomena. *Clinical Science* **4**, 47-71.
- Magerl, W., Fuchs, P. N., Meyer, R. A., & Treede, R.-D. (2001). Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in pain and secondary hyperalgesia. *Brain* **124**, 1754-1764.
- Magerl, W., Spiegel, J., & Treede, R.-D. The autonomic response pattern to experimental pain is not compatible with the concept of pain as a stress event. *International Journal of Psychophysiology* **25**[1], 38. 1997.
- Marchettini, P. (1993). Muscle Pain - Animal and Human Experimental and Clinical Studies. *Muscle & Nerve* **16**, 1033-1039.
- Mauguière, F., Merlet, I., Forss, N., Vanni, S., Jousmäki, V., Adeleine, P., & Hari, R. (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 I: Location and activation timing of SEF sources. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **104**, 281-289.
- Melzack, R. & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain. A new conceptual model. In *The Skin Senses*, ed. Kenshalo, D. R., pp. 423-443. Charles C. Thomas, Springfield.
- Mense, S. (1993). Nociception from Skeletal Muscle in Relation to Clinical Muscle Pain. *Pain* **54**, 241-289.
- Merskey, H. & Watson, G. D. (1979). The lateralisation of pain. *Pain* **7**, 271-280.
- Mesulam, M. M., Nobre, A. C., Kim, Y.-H., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2001). Heterogeneity of cingulate contributions to spatial attention. *Neuroimage* **13**, 1065-1072.
- Miltner, W., Johnson, R., Braun, C., & Larbig, W. (1989). Somatosensory event-related potentials to painful and non-painful stimuli: effects of attention. *Pain* **38**, 303-312.

- Mima, T., Nagamine, T., Nakamura, K., & Shibasaki, H. (1998). Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: A magnetoencephalographic study. *Journal of Neurophysiology* **80**, 2215-2221.
- Min, S. K. & Lee, B. O. (1997). Laterality in somatization. *Psychosomatic Medicine* **59**, 236-240.
- Miyazaki, M., Shibasaki, H., Kanda, M., Xu, X., Shindo, K., Honda, M., Ikeda, A., Nagamine, T., Kaji, R., & Kimura, J. (1994). Generator mechanism of pain-related evoked potentials following CO₂ laser stimulation of the hand: scalp topography and effect of predictive warning signal. *Journal of Clinical Neurophysiology* **11**, 242-254.
- Moore, C. E. G. & Schady, W. (1995). Cutaneous localisation of laser induced pain in humans. *Neuroscience Letters* **193**, 208-210.
- Neggers, S. F. W. & Bekkering, H. (1999). Integration of visual and somatosensory target information in goal-directed eye and arm movements. *Experimental Brain Research* **125**, 97-107.
- Neri, M. & Agazzani, E. (1984). Aging and right-left asymmetry in experimental pain measurement. *Pain* **19**, 43-48.
- Ochoa, J. & Torebjörk, H. E. (1989). Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *Journal of Physiology* **415**, 583-599.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97-113.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., & Mauguière, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex* **12**, 376-385.
- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Arch.Neurol-psychiatry* **38**, 725-743.
- Pastelak-Price, C. (1983). Das internationale 10-20-System zur Elektrodenplatzierung: Begründung, praktische Anleitung zu den Messschritten und Hinweise zum Setzen der Elektroden. *EEG-Labor* **5**, 49-72.
- Pauli, P., Wiedemann, G., & Nickola, M. (1999). Pain sensitivity, cerebral laterality, and negative affect. *Pain* **80**, 359-364.
- Petrovic, P., Petersson, K. M., Ghatan, P. H., Stone-Elander, S., & Ingvar, M. (2000). Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* **85**, 19-30.
- Peyron, R., García-Larrea, L., Grégoire, M. C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguière, F., Michel, D., & Laurent, B. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans - Sensory and attentional networks. *Brain* **122**, 1765-1779.

Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.-J., & Schnitzler, A. (1999). Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *Journal of Neurophysiology* **81**, 3100-3104.

Ploner, M., Schmitz, F., Freund, H.-J., & Schnitzler, A. (2000). Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology* **83**, 1770-1776.

Poeppel, D., Yellin, E., Phillips, C., Roberts, T. P., Rowley, H. A., Wexler, K., & Marantz, A. (1996). Task-induced asymmetry of the auditory evoked M100 neuromagnetic field elicited by speech sounds. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* **4**, 231-242.

Pons, T. P., Garraghty, P. E., & Mishkin, M. (1992). Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. *Journal of Neurophysiology* **68**, 518-527.

Prablanc, C., Pélisson, D., & Goodale, M. A. (1986). Visual control of reaching movements without vision of the limb. *Experimental Brain Research* **62**, 293-302.

Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B., & Bushnell, M. C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* **277**, 968-971.

Raja, S. N., Meyer, R. A., Ringkamp, M., & Campbell, J. N. (1999). Peripheral neural mechanisms of nociception. In *Textbook of Pain*, eds. Wall, P. D. & Melzack, R., pp. 11-57. Churchill Livingstone, Edinburgh, UK.

Robinson, C. J. & Burton, H. (1980). Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsula, postauditory and granular insula of M. fascicularis. *The Journal of Comparative Neurology* **192**, 69-92.

Sanchez, M. M., Young, L. J., Plotsky, P. M., & Insel, T. R. (1999). Autoradiographic and in situ hybridization localization of corticotropin-releasing factor 1 and 2 receptors in nonhuman primate brain. *J Comp Neurol* **408**, 365-377.

Sato, T., Okada, Y., Miyamoto, T., & Fujiyama, R. (1999). Distributions of sensory spots in the hand and two-point discrimination thresholds in the hand, face and mouth in dental students. *Journal de Physiologie (Paris)* **93**, 245-250.

Sawamoto, N., Honda, M., Okada, T., Hanakawa, T., Kanda, M., Fukuyama, H., Konishi, J., & Shibasaki, H. (2000). Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* **20**, 7438-7445.

Schady, W. J. L. & Torebjörk, H. E. (1983). Projected and receptive fields: a comparison of projected areas of sensations evoked by intraneural stimulation of mechanoreceptive units, and their innervation territories. *Acta Physiologica Scandinavica* **119**, 267-275.

Schaefer, M., Mühlnickel, W., Grüsser, S. M., & Flor, H. (2002). Reproducibility and stability of neuroelectric source imaging in primary somatosensory cortex. *Brain Topography* **14**, 179-189.

Scherg, M. (1992). Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity. *Brain Topography* **5**, 103-111.

Scherg, M. & Ebersole, J. S. (1994). Brain Source Imaging of Focal and Multifocal Epileptiform EEG Activity. *Neurophysiologie Clinique - Clinical Neurophysiology* **24**, 51-60.

Schiff, B. B. & Gagliese, L. (1994). The consequences of experimentally induced and chronic unilateral pain: reflections of hemispheric lateralization of emotion. *Cortex* **30**, 255-267.

Schmahmann, J. D. & Leifer, D. (1992). Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. *Archives of Neurology* **49**, 1032-1037.

Schmidt, R., Schmelz, M., Ringkamp, M., Handwerker, H. O., & Torebjörk, H. E. (1997). Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. *Journal of Neurophysiology* **78**, 2641-2648.

Schmidt, R., Schmelz, M., Weidner, C., Handwerker, H. O., & Torebjörk, H. E. (2002). Innervation territories of mechano-insensitive C nociceptors in human skin. *Journal of Neurophysiology* **88**, 1859-1866.

Schnitzler, A., Salmelin, R., Salenius, S., Jousmaki, V., & Hari, R. (1995). Tactile information from the human hand reaches the ipsilateral primary somatosensory cortex. *Neuroscience Letters* **200**, 25-28.

Scholz, J., Vieregge, P., & Moser, A. (1999). Central pain as a manifestation of partial epileptic seizures. *Pain* **80**, 445-450.

Siedenberg, R. & Treede, R.-D. (1996). Laser-evoked potentials: exogenous and endogenous components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **100**, 240-249.

Spiegel, J., Hansen, C., & Treede, R.-D. (1996). Laser-evoked potentials after painful hand and foot stimulation in humans: evidence for generation of the middle-latency component in the secondary somatosensory cortex. *Neuroscience Letters* **216**, 179-182.

Spiegel, J., Hansen, C., & Treede, R.-D. (2000). Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* **111**, 725-735.

Stöhr, M., Dichgans, J., Diener, H. C., & Buettner, U. W. (1989). *Evozierte Potentiale* Springer-Verlag, Berlin.

Strik, W. K. & Lehmann, D. (1993). Data-determined window size and space-oriented segmentation of spontaneous EEG map series. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **87**, 169-174.

Swett, J. E. & Woolf, C. J. (1985). The somatotopic organization of primary afferent terminals in the superficial laminae of the dorsal horn of the rat spinal cord. *The Journal of Comparative Neurology* **231**, 66-77.

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging* Thieme-Verlag, Stuttgart.

- Talbot, J. D., Marrett, S., Evans, A. C., Meyer, E., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1991). Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* **251**, 1355-1358.
- Tarkka, I. M. & Treede, R.-D. (1993). Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser. *Journal of Clinical Neurophysiology* **10**, 513-519.
- Theodorou, S. D., Klimentopoulou, A. E., & Papalouka, E. (2000). Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. Report of a case and review of the literature. *Acta Orthop.Belg.* **66**, 137-145.
- Timmermann, L., Ploner, M., Haucke, K., Schmitz, F., Baltissen, R., & Schnitzler, A. (2001). Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology* **86**, 1499-1503.
- Tommerdahl, M., Delemos, K. A., Vierck, C. J., Favorov, O. V., & Whitsel, B. L. (1996). Anterior parietal cortical response to tactile and skin- heating stimuli applied to the same skin site. *Journal of Neurophysiology* **75**, 2662-2670.
- Torebjörk, H. E. & Ochoa, J. (1983). Selective stimulation of sensory units in man. In *Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 5*, ed. Bonica, J. J., pp. 99-104. Raven Press, New York.
- Towell, A. D. & Boyd, S. G. (1993). Sensory and cognitive components of the CO₂ laser evoked cerebral potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **88**, 237-239.
- Tölle, T. R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgänsberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B., & Bartenstein, P. (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Annals of Neurology* **45**, 40-47.
- Treede, R.-D. (1994). Principles of central nervous system monitoring in humans. In *Central Nervous System Monitoring in Anesthesia and Intensive Care*, eds. Schulte am Esch, J. & Kochs, E., pp. 19-26. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.
- Treede, R.-D. (2001). Neural basis of pain. In *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, eds. Smelser, N. J. & Baltes, P. B., pp. 11000-11005. Elsevier, Amsterdam-Paris-New York.
- Treede, R.-D., Apkarian, A. V., Bromm, B., Greenspan, J. D., & Lenz, F. A. (2000). Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* **87**, 113-119.
- Treede, R.-D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. P. (1999). The cortical representation of pain. *Pain* **79**, 105-111.
- Treede, R.-D., Kief, S., Hölzer, T., & Bromm, B. (1988). Late somatosensory evoked cerebral potentials in response to cutaneous heat stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **70**, 429-441.
- Treede, R.-D., Lankers, J., Frieling, A., Zangemeister, W. H., Kunze, K., & Bromm, B. (1991). Cerebral potentials evoked by painful laser stimuli in patients with syringomyelia. *Brain* **114**, 1595-1607.

- Treede, R.-D., Magerl, W., & Baumgärtner, U. (1998). Laser-evoked potentials for assessment of nociceptive pathways in humans. Toward a rational experimental and clinical use. *Pain Forum* **7**, 191-195.
- Treede, R.-D., Meyer, R. A., & Campbell, J. N. (1990). Comparison of heat and mechanical receptive fields of cutaneous C-fiber nociceptors in monkey. *Journal of Neurophysiology* **64**, 1502-1513.
- Urban, P. P., Hansen, C., Baumgärtner, U., Fitzek, S., Marx, J., Fitzek, C., Treede, R.-D., & Hopf, H. C. (1999). Abolished laser-evoked potentials and normal blink reflex in midlateral medullary infarction. *Journal of Neurology* **246**, 347-352.
- Valeriani, M., Rambaud, L., & Mauguière, F. (1996). Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO₂ laser stimulation of the hand. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **100**, 343-353.
- Valeriani, M., Restuccia, D., Le Pera, D., Fiaschetti, L., Tonalì, P., & Arendt-Nielsen, L. (2000). Unmasking of an early laser evoked potential by a point localization task. *Clinical Neurophysiology* **111**, 1927-1933.
- Van Boven, R. W., Hamilton, R. H., Kauffman, T., Keenan, J. P., & Pascual-Leone, A. (2000). Tactile spatial resolution in blind Braille readers. *Neurology* **54**, 2230-2236.
- Van Boven, R. W. & Johnson, K. O. (1994). The limit of tactile spatial resolution in humans: grating orientation discrimination at the lip, tongue, and finger. *Neurology* **44**, 2361-2366.
- Villemure, C. & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* **95**, 195-199.
- Vogt, B. A. (2002). Roles of human anterior and posterior mid-cingulate cortex in pain processing. IASP Abstracts, 10th World Congress on Pain , 143.
- Vogt, B. A., Derbyshire, S., & Jones, A. K. P. (1996). Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *European Journal of Neuroscience* **8**, 1461-1473.
- Weinstein, S. (1968). Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. In *The Skin Senses*, ed. Kenshalo, D. R., pp. 195-222. Charles C. Thomas, Springfield.
- Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomenkomplex* Franck & Weigert, Breslau.
- Willis, W. D., Zhang, X., Honda, C. N., & Giesler, G. J. (2002). A critical review of the role of the proposed VMpo nucleus in pain. *The Journal of Pain* **3**, 79-94.
- Xu, X., Kanda, M., Shindo, K., Fujiwara, N., Nagamine, T., Ikeda, A., Honda, M., Tachibana, N., Barrett, G., Kaji, R., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1995). Pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation of foot in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **96**, 12-23.

Yamasaki, H., Kakigi, R., Watanabe, S., & Hoshiyama, M. (2000). Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Cognitive Brain Research* **9**, 165-175.

Yoshii, F., Ginsberg, M. D., Kelley, R. E., Chang, J. Y., Barker, W. W., Ingenito, G., Apicella, A. M., Globus, M. Y. T., Duara, R., & Boothe, T. E. (1989). Asymmetric somatosensory activation with right- vs left-hand stimulation: a positron emission tomographic study. *Brain Research* **483**, 355-360.

Zaslansky, R., Sprecher, E., Tenke, C. E., Hemli, J. A., & Yarnitsky, D. (1996). The P300 in pain evoked potentials. *Pain* **66**, 39-49.

Ziegler, E. A., Magerl, W., Meyer, R. A., & Treede, R.-D. (1999). Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli: Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* **122**, 2245-2257.

9. Anhang

Anhang 9.1: Formeln zur Umrechnung der EEG-Ableitungen gegen verschiedene Referenzen

Die Originalableitungen waren abgeleitet gegen Fz; um die Daten aber mit Standardableitungen vergleichen zu können, mussten die Elektroden gegen andere Referenzen umgerechnet werden.

A. Umrechnung gegen ipsilaterales Ohr läppchen

$$\text{z.B. } Cz - Ai = (Cz - Fz) - \frac{(C9 - Fz) + (P9 - Fz)}{2}$$

B. Umrechnung gegen Mittelwertreferenz (Average Referenz = AR) (Lehmann & Skrandies, 1980)

Um alle Ableitungen gegen eine gemeinsame Referenz darstellen zu können, die aber selbst möglichst wenig Effekt haben sollte, wurden alle Ableitungen gegen eine gemeinsame Referenz umgerechnet, die aus allen aktiven Elektroden errechnet wird (Average Referenz = AR). Um die Ableitung gegen AR zu erhalten, muss zuvor die Ableitung der Referenzelektrode Fz gegen AR errechnet werden. Alle Ableitungen erhalten dadurch die Referenz AR, und es ergibt sich zusätzlich der Kanal Fz-AR. Zur Berechnung werden alle verwendeten Ableitungen gemittelt und mit (-1) multipliziert. In die Berechnung wird formal auch die Pseudoableitung (Fz-Fz) mit aufgenommen und die Summe dann entsprechend durch (n+1) geteilt (siehe Formel).

$$\text{ref} - AR = \frac{1}{n+1} * \sum_{i=1}^n -u_i$$

n: Anzahl der aktiven Elektroden.

u_i: Ableitungen = *e_i*-ref.

e_i: Potenzial an einer aktiven Elektrode.

ref: Potenzial an der gemeinsamen Referenz, z.B. Fz.

$$\text{z.B. } Cz - AR = (Cz - Fz) + (Fz - AR)$$

C. Berechnung der globalen Feldstärke (global field power = GFP; Lehmann & Skrandies, 1980)

Die globale Feldstärke stellt ein Maß der Amplitudenunterschiede im Bezug zur Zeit dar. Sie berechnet sich aus der Wurzel des Summenproduktes aller Ableitungen gegen AR geteilt durch die Anzahl der Ableitungen (räumliche Standardabweichung).

$$GFP = \sqrt{\frac{1}{n+1} * ((ref - AR)^2 + \sum_{i=1}^n (e_i - AR)^2)}$$

$$\text{z.B. } GFP = \sqrt{\frac{1}{33} * ((Fz - AR)^2 + (Fp1 - AR)^2 + \dots + (O2 - AR)^2)}$$

Anhang 9.2a: Visuelle Analogskala

a. Visuelle Analogskala der Schmerzhaftigkeit

Schmerzintensität

Durchgang:

kein Schmerz

stärkster vorstellbarer Schmerz

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

Anhang 9.2b: Visuelle Analogskala

b. Visuelle Analogskala der subjektiven Sicherheit

Diskrimination

Durchgang:

unsicher;
nur geraten

absolut
sicher unterschieden

1	_____
2	_____
3	_____
4	_____
5	_____
6	_____
7	_____
8	_____
9	_____
10	_____
11	_____
12	_____
13	_____
14	_____
15	_____
16	_____
17	_____
18	_____
19	_____
20	_____

Anhang 9.3: Balancierungsschema für die zweite Versuchsreihe

VP	Alter	Geschl.	1. Durchgang	2. Durchgang	3. Durchgang	4. Durchgang
1	25	w	LH: RDE-RDS-IDS-A-IDE	RH: IDS-A-IDE-RDE-RDS	LH: RDS-RDE-IDE-A-IDS	RH: IDE-A-IDS-RDS-RDE
2	24	m	RH: RDS-IDE-A-RDE-IDS	LH: IDE-RDS-A-IDS-RDE	RH: RDE-IDS-A-RDS-IDE	LH: IDS-RDE-A-IDE-RDS
3	22	w	LH: IDE-IDS-RDE-RDS-A	RH: A-RDE-RDS-IDE-IDS	LH: IDS-IDE-RDS-RDE-A	RH: A-RDS-RDE-IDS-IDE
4	25	w	RH: IDS-A-RDS-IDE-RDE	LH: RDS-IDS-RDE-A-IDE	RH: IDE-A-RDE-IDS-RDS	LH: RDE-IDE-RDS-A-IDS
5	28	m	LH: A-RDE-IDE-IDS-RDS	RH: RDE-IDE-IDS-RDS-A	LH: A-RDS-IDS-IDE-RDE	RH: RDS-IDS-IDE-RDE-A
6	22	w	RH: RDE-A-RDS-IDE-IDS	LH: IDE-IDS-RDE-A-RDS	RH: RDS-A-RDE-IDS-IDE	LH: IDS-IDE-RDS-A-RDE
7	24	m	LH: RDS-RDE-IDE-IDS-A	RH: A-IDE-IDS-RDS-RDE	LH: RDE-RDS-IDS-IDE-A	RH: A-IDS-IDE-RDE-RDS
8	22	w	RH: IDE-RDS-IDS-A-RDE	LH: RDS-A-IDE-RDE-IDS	RH: IDS-RDE-IDE-A-RDS	LH: RDE-A-IDS-RDS-IDE
9	25	m	LH: IDS-IDE-A-RDE-RDS	RH: RDE-RDS-A-IDS-IDE	LH: IDE-IDS-A-RDS-RDE	RH: RDS-RDE-A-IDE-IDS
10	24	w	RH: A-IDS-RDE-RDS-IDE	LH: IDS-RDE-RDS-IDE-A	RH: A-IDE-RDS-RDE-IDS	LH: IDE-RDS-RDE-IDS-A

Von der weiteren Analyse ausgeschlossene Versuchspersonen:

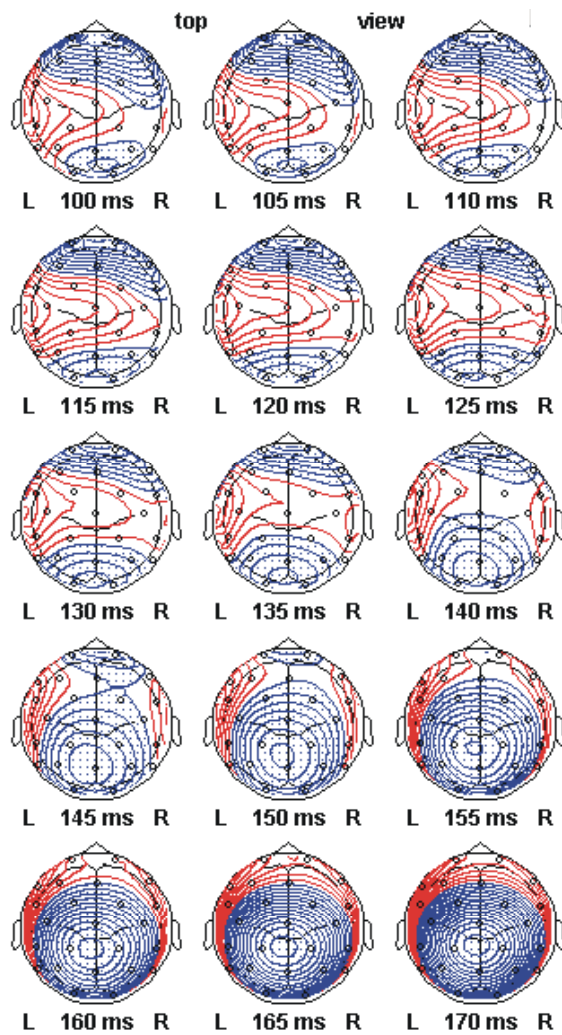
			Ausschlusskriterium	ersetzt durch VP
11	28	m	schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis wegen zahlreicher Muskel- und Blinzelartefakte	3
12	25	m	Linkshänder	3
13	25	w	schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis wegen zahlreicher Muskel- und Blinzelartefakte	5
14	26	w	schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis wegen zahlreicher Muskel- und Blinzelartefakte	6
15	24	m	schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis wegen zahlreicher Muskel- und Blinzelartefakte	6
16	25	w	schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis wegen zahlreicher Muskelartefakte	7
17	38	w	konnte die Diskriminationsaufgaben nicht lösen	1

Die Reihenfolge der Aufgaben wurde nach lateinisch-griechischen Quadraten balanciert. Wenn eine Versuchsperson von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden musste, so erhielt die Versuchsperson, die sie ersetzte die ursprüngliche Balancierung.

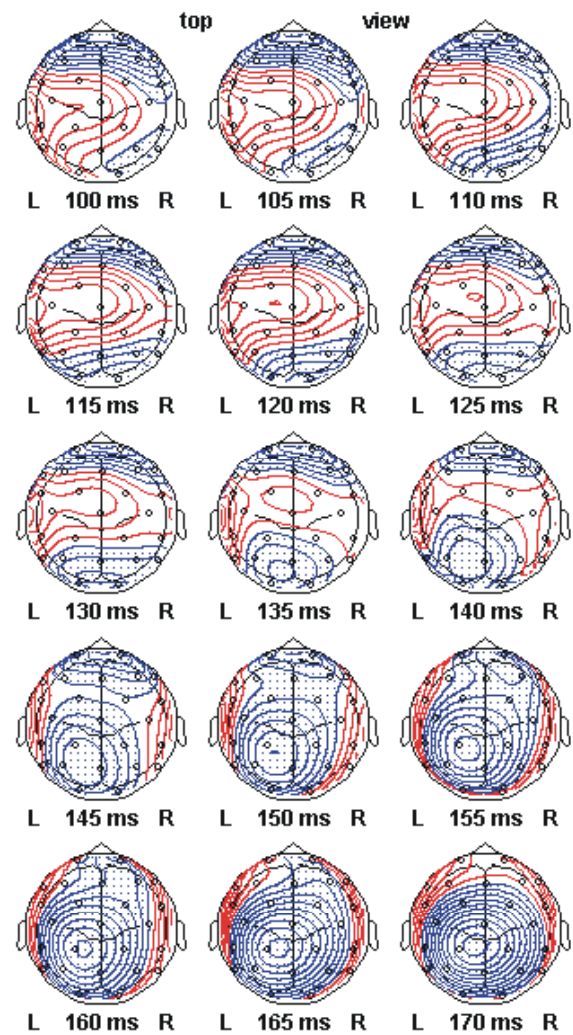
VP: Versuchsperson. Geschl.: Geschlecht. w: weiblich. m: männlich. LH: Linke Hand. RH: Rechte Hand. Räumliche Diskrimination: RDE: einfach, RDS: schwierig. Intensitätsdiskrimination: IDE: einfach, IDS: schwierig. A: Ablenkungsbedingung.

Anhang 9.4:

A) Aufmerksamkeit



B) Ablenkung



Anhang 9.4: Topographische Übersichtskarten nach Stimulation der rechten Hand.

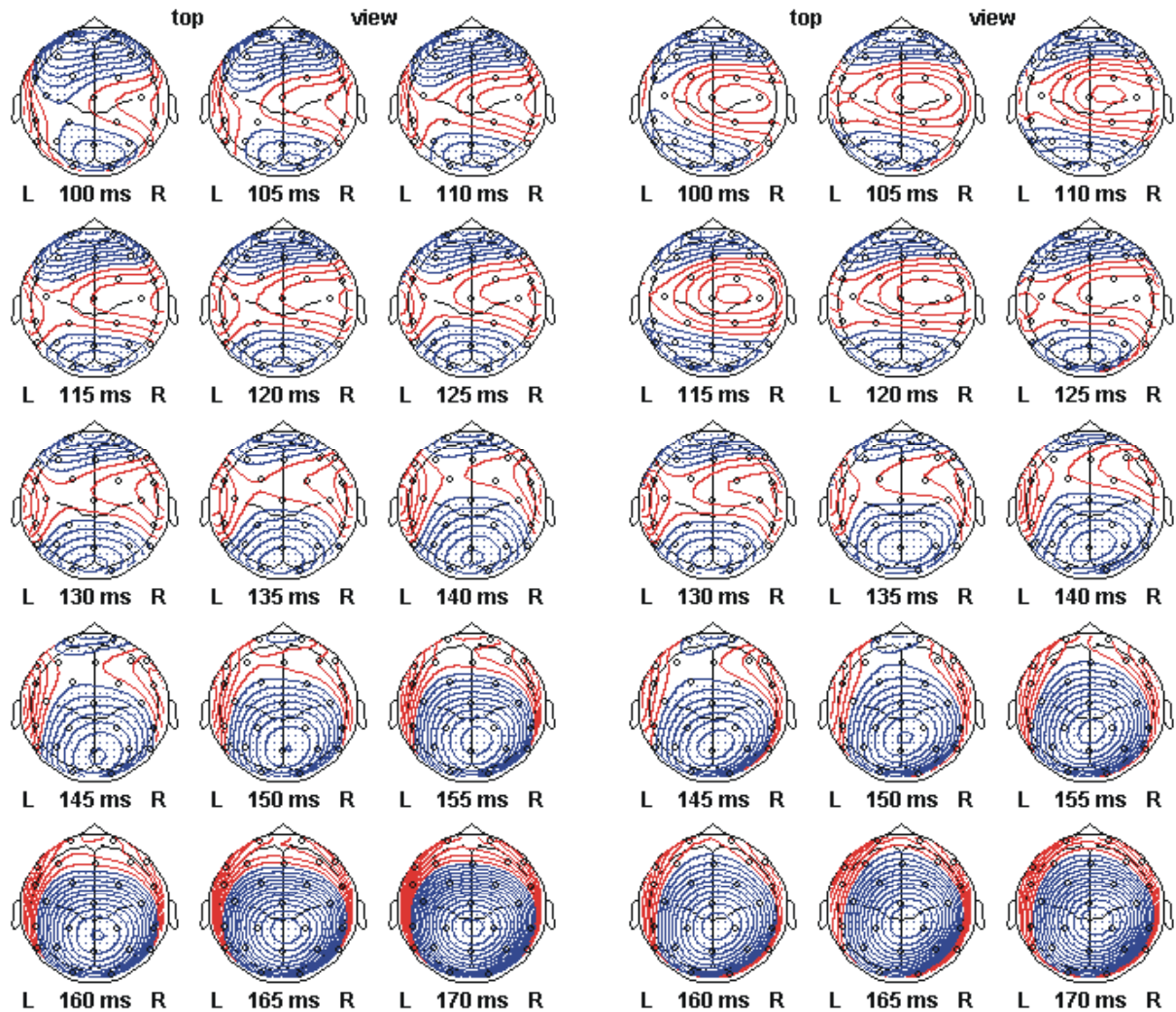
Die Amplitudenwerte stammen aus den Daten des Gruppenmittels, umgerechnet gegen AR ($n = 10$), dargestellt für den frühen Zeitraum von 100 – 170 ms nach dem Laserreiz. L: linke Hemisphäre. R: rechte Hemisphäre. A) Diskriminationsaufgaben. B) Ablenkungsbedingung. Konturlinien sind im Abstand von $0,4 \mu\text{V}$ gedruckt. Blau (gepunktet): Positivität. Rot: Negativität.

Schon ab 100 ms ist eine Negativität mit temporalem Maximum kontralateral zur Stimulation erkennbar, die sich dann noch weiter vergrößert mit einem Maximum zwischen 140 - 150 ms. Ab ca. 140 ms erscheint eine Positivität mit Maximum zwischen Cz und Pz, die sich später noch weiter nach parietal ausbreitet (hier nicht gezeigt).

Anhang 9.5:

A) Aufmerksamkeit

B) Ablenkung



Anhang 9.5: Topographische Übersichtskarten nach Stimulation der linken Hand.

Die Amplitudenwerte stammen aus den Daten des Gruppennmittels, umgerechnet gegen AR ($n = 10$), dargestellt für den frühen Zeitraum von 100–170 ms nach dem Laserreiz. L: linke Hemisphäre. R: rechte Hemisphäre. A) Diskriminationsaufgaben. B) Ablenkungsbedingung. Konturlinien sind im Abstand von $0,4 \mu\text{V}$ gedruckt. Blau (gepunktet): Positivität. Rot: Negativität.

Auch hier ist wieder eine Negativität mit temporalem Maximum zwischen 140 - 150 ms erkennbar, allerdings ist diese Negativität im Gegensatz zur Stimulation der rechten Hand hier eher bilateral verteilt. Ab ca. 140 ms erscheint eine Positivität mit Maximum zwischen Cz und Pz, die sich später noch weiter nach parietal ausbreitet (hier nicht gezeigt).

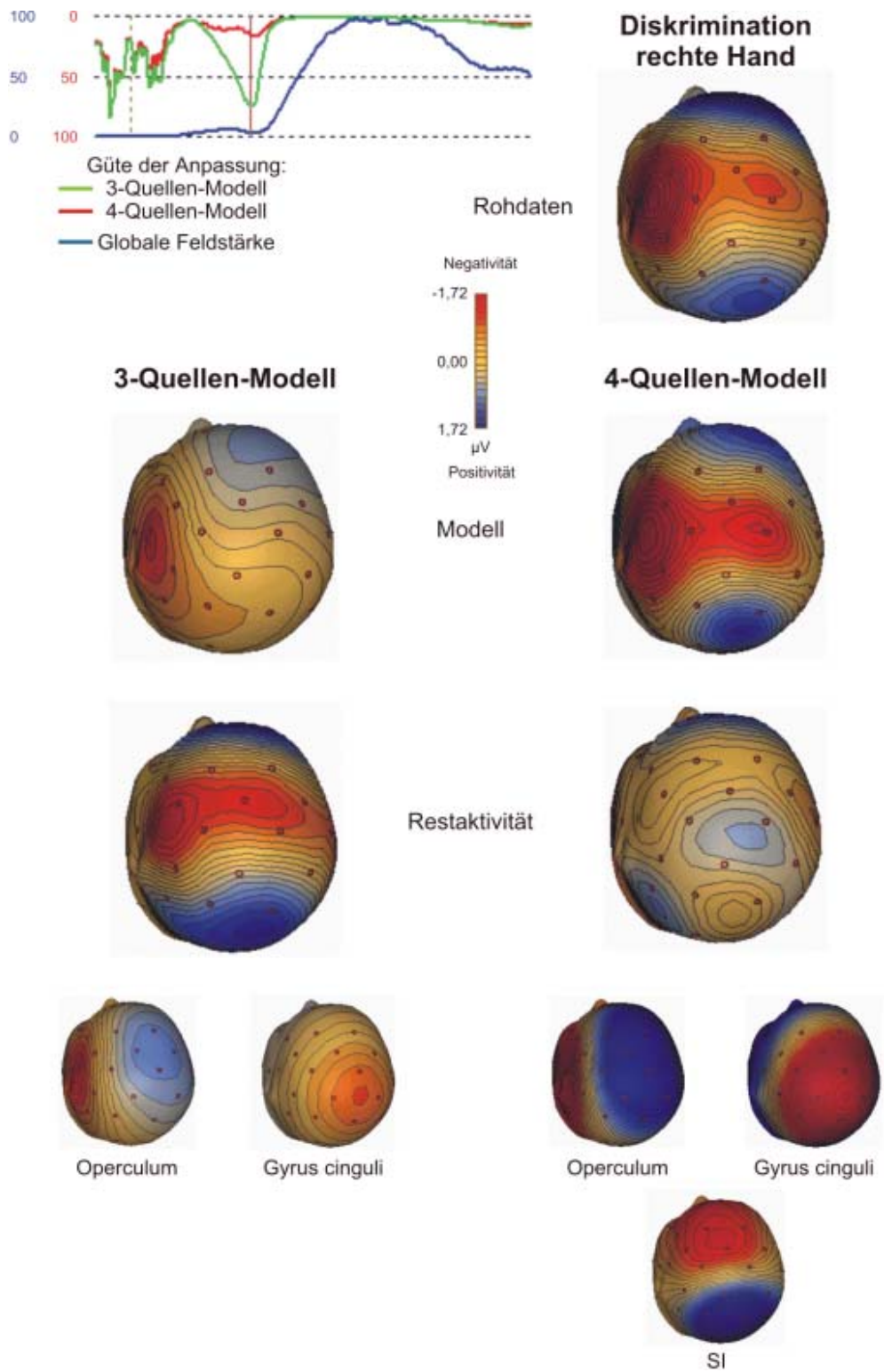
Anhang 9.6:

Anhang 9.6: Topographische Übersichtskarten im Vergleich zwischen drei- und vier-Quellen-Modell

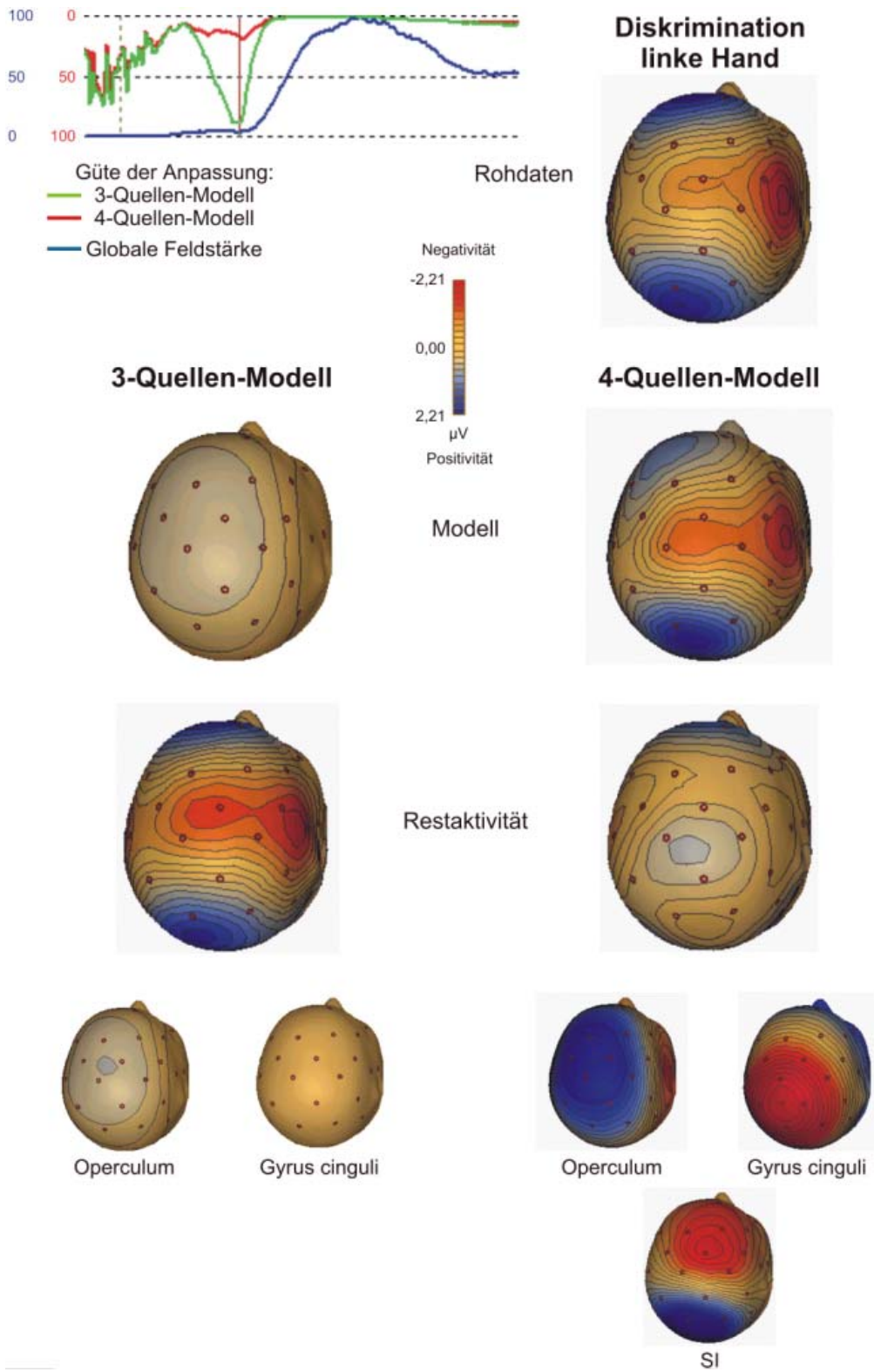
Die Daten zeigen die topographischen Übersichtskarten der elektrischen EEG-Aktivität bei 184 ms, dem Zeitpunkt, bei dem nach Anpassung von drei Quellen die größte Restaktivität vorhanden ist, entsprechend einem Minimum in der Güte der Anpassung (goodness of fit). In der ersten Reihe wird (oben links) die globale Feldstärke (blau) dargestellt sowie die Güte der Anpassung bei Anwendung eines drei-Quellen-Modells (grün). Der Strich markiert 184 ms, das Minimum der Güte der Anpassung. Bei Anwendung eines vier-Quellen-Modells (rot) steigt die Güte der Anpassung in diesem Zeitbereich deutlich an. Oben rechts wird die Aktivität dargestellt, die in den Rohdaten vorhanden ist. In der zweiten Reihe wird die Aktivität dargestellt, die durch das Quellen-Modell erklärt wird und in der 3. Reihe wird die Restaktivität dargestellt, die nach Anpassung des Modells noch übrig bleibt.

Die linke Spalte zeigt die Aktivität an, die durch das Drei-Quellen-Modell (nur *Operculum* und *Gyrus cinguli*) erklärt wird, die rechte Spalte das gleiche für das Vier-Quellen-Modell (zusätzlich eine Quelle im kontralateralen *Gyrus postcentralis*). Die kleinen Kopfmodelle in der unteren Reihe stellen die Aktivität dar, die durch die jeweiligen Quellen erklärt wird. Im Zeitraum von 184 ms erklärt das drei-Quellen-Modell wenig der EEG-Aktivität, so dass eine hohe Restaktivität übrig bleibt, die durch einen Dipol im kontralateralen Parietallappen erklärt werden kann. Wenn eine vierte Quelle angepasst wird, die im kontralateralen Gyrus postcentralis lokalisiert ist, steigt der erklärte Anteil der Aktivität (2. Reihe) an, während deutlich weniger Restaktivität (3. Reihe) übrig bleibt. Diese 4. Quelle kann demnach die Restaktivität ausreichend erklären.

A) Stimulation der rechten Hand bei 184 ms



B) Stimulation der linken Hand bei 184 ms

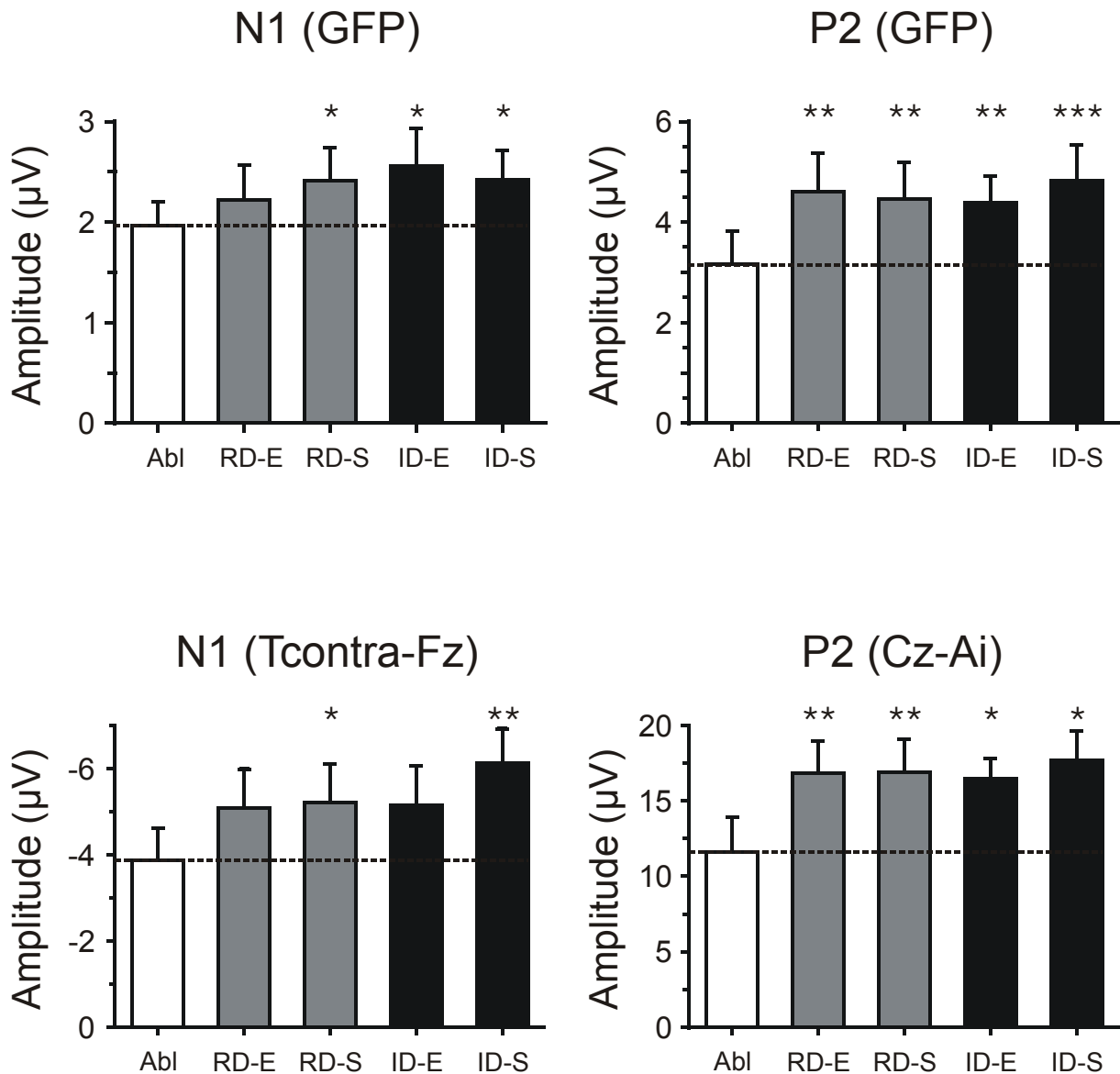


Anhang 9.7: Tabelle: ANOVA der Dipolquellenstärken

		Aufgabe		Hemisphäre		Interaktion	
<i>Operculum</i>	Amplitude (μV)	$F_{1,9} = 15.3$	**	$F_{1,9} = 7.9$	*	$F_{1,9} = 0.2$	n.s.
<i>GC (früh)</i>	Amplitude (μV)	$F_{1,9} = 3.3$	n.s.	$F_{1,9} = 0.0$	n.s.	$F_{1,9} = 0.0$	n.s.
<i>GC (spät)</i>	Amplitude (μV)	$F_{1,9} = 32.8$	***	$F_{1,9} = 0.5$	n.s.	$F_{1,9} = 1.0$	n.s.
<i>Parietal</i>	Amplitude (μV)	$F_{1,9} = 5.3$	*	$F_{1,9} = 1.0$	n.s.	$F_{1,9} = 0.2$	n.s.
<i>Operculum</i>	Gipfelzeit (ms)	$F_{1,9} = 2.8$	n.s.	$F_{1,9} = 6.7$	*	$F_{1,9} = 0.4$	n.s.
<i>GC (früh)</i>	Gipfelzeit (ms)	$F_{1,9} = 1.5$	n.s.	$F_{1,9} = 0.1$	n.s.	$F_{1,9} = 0.9$	n.s.
<i>GC (spät)</i>	Gipfelzeit (ms)	$F_{1,9} = 0.0$	n.s.	$F_{1,9} = 0.0$	n.s.	$F_{1,9} = 2.4$	n.s.
<i>Parietal</i>	Gipfelzeit (ms)	$F_{1,9} = 3.5$	n.s.	$F_{1,9} = 1.4$	n.s.	$F_{1,9} = 0.2$	n.s.

Zweifaktorielle-ANOVA der äquivalenten Dipolquellen mit den Faktoren: Aufgabe (Aufmerksamkeitsbedingung verglichen mit der Ablenkungsbedingung) und Hemisphäre. Amplituden wurden am individuellen Gipfel ± 5 ms gemessen. Dargestellt werden die über beide Hände gemittelten Daten \pm SEM. *GC: Gyrus cinguli*. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

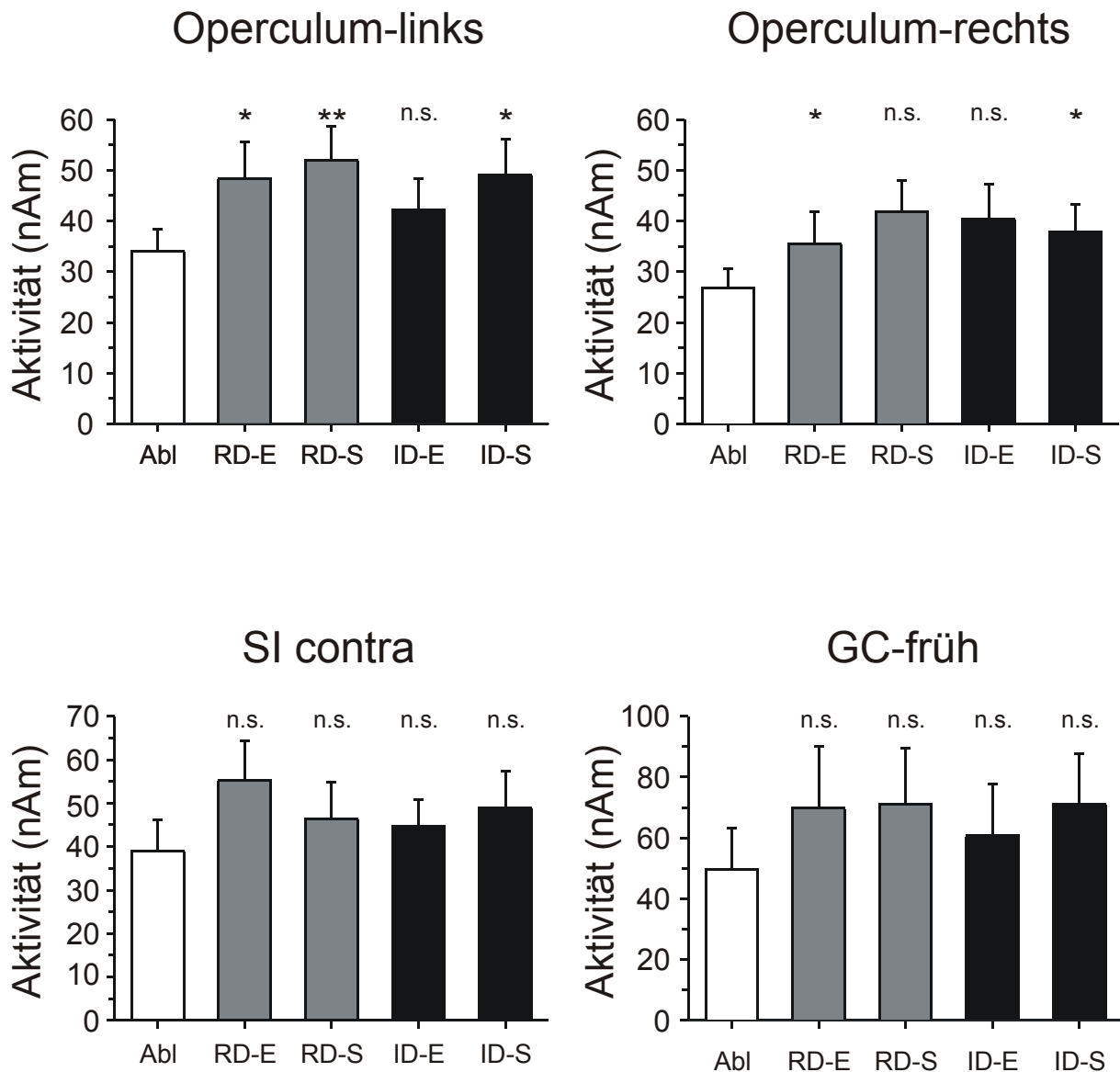
Anhang 9.8:



Anhang 9.8: Effekte der Diskriminationsaufgaben auf repräsentative Oberflächenableitungen und die globale Feldstärke (GFP).

Amplituden der einzelnen Aufgaben in der GFP (oben) und den repräsentativen Oberflächenableitungen (unten) zum Zeitpunkt der N1 (links) und der P2 (rechts). Weiße Balken: Ablenkungsaufgabe. Graue Balken: räumliche Diskrimination (RD-E: einfach, RD-S: schwierig). Schwarze Balken: Intensitätsdiskrimination (ID-E: einfach, ID-S: schwierig). Die Amplituden waren in allen Diskriminationsaufgaben höher als in der Ablenkungsbedingung. Die Statistik zeigt den Vergleich der Ablenkung zu den einzelnen Diskriminationsaufgaben. T-Test: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. Es gab keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Diskriminationsaufgaben.

Anhang 9.9:



Anhang 9.9: Effekte der Diskriminationsaufgaben auf die Quellenaktivität

Quellenaktivität gemessen am individuellen Maximum ± 5 ms im *Operculum* (oben), *SI* (unten links) und der frühen Komponente im *Gyrus cinguli* (unten rechts). Weiße Balken: Ablenkungsaufgabe. Graue Balken: räumliche Diskrimination (RD-E: einfach, RD-S: schwierig). Schwarze Balken: Intensitätsdiskrimination (ID-E: einfach, ID-S: schwierig). Die Amplituden waren in allen Diskriminationsaufgaben höher als in der Ablenkungsbedingung. Die Statistik zeigt den Vergleich der Ablenkung zu den einzelnen Diskriminationsaufgaben. T-Test: *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. Im linken *Operculum* war die Aktivität unter der schwierigen räumlichen Diskriminationsaufgabe signifikant größer als unter der einfachen Intensitätsdiskriminationsaufgabe ($p < 0,05$), ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Diskriminationsaufgaben.

10. Danksagung

11. Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten

Schlereth, T., Magerl, W., & Treede, R.-D. (2001). Spatial discrimination thresholds for pain and touch in human hairy skin. *Pain* **92**, 187-194.

Schmahl, C. G., Greffrath, W., Baumgärtner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Phillipsen, A., Lieb, K., Bohus, M., & Treede, R.-D. (2003). Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behaviour: Laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Eingereicht bei Biological Psychiatry*.

Kongressbeiträge

Schlereth, T., Baumgärtner, U., Magerl, W., & Treede, R.-D. (2000). Aufgabenabhängigkeit und Hemisphärenasymmetrie der N1-Komponente des Laser evozierten Potenzials. *Klin.Neurophysiol.* **31**,182.

Schlereth, T., Baumgärtner, U., Magerl, W., & Treede, R.-D. (2000). Nozizeptive Diskrimination ist im linken sekundären somatosensorischen Kortex lokalisiert. *Schmerz* **14**, Suppl. 1, S57.

Schlereth, T., Baumgärtner, U., Magerl, W., & Treede, R.-D. (2001). Endogenous laser evoked potential components in spatial and intensity discrimination tasks. *Brain Topogr.* **13**[4], 316-317.

Schlereth, T., Baumgärtner, U., Magerl, W., & Treede, R.-D. (2001). Modulation endogener Komponenten des Laser evozierten Potenzials bei einer Schmerzlokalisationsaufgabe. *Klin.Neurophysiol.* **32**, 195.

Baumgärtner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Stoeter, P., & Treede, R.-D. (2001). Spatial discrimination of heat pain and its cortical representation. *Soc.Neurosci.Abstr.*, 31nd Annual Meeting.

Schmahl, C. G., Greffrath, W., Baumgärtner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Phillipsen, A., Lieb, K., Bohus, M., & Treede, R.-D. (2001). Laser-evoked potentials in the assessment of pain in borderline personality disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry* **2** (Suppl.1), 370S.

Schlereth, T., Baumgärtner, U., Magerl, W., & Treede, R.-D. (2002). Aufgabeneffekte Laser-evozierter Potenziale in der Dipolquellen-Analyse. *Klin.Neurophysiol.* **33**, A23.

