

Renate Schweizer

**Somatosensorisch evozierte Potentiale bei chronischen
Schmerzpatienten**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Sozialwissenschaften

in der Fakultät

für Sozial- und Verhaltenswissenschaften

der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

2002

**Gedruckt mit Genehmigung der
Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Universität Tübingen**

Hauptberichterstatter:	Prof. Dr. M. Hautzinger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Miltner
Dekan:	Prof. Dr. M. Hautzinger
Tag der mündlichen Prüfung:	22.04.2002

ZUSAMMENFASSUNG	1
0. ÜBERBLICK.....	3
1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	5
1.1. Definition "Schmerz"	5
1.2. Anatomie der Nozizeption	8
1.2.1. Nozizeptoren.....	8
1.2.2. Aufsteigende Schmerzbahnen.....	9
1.3. Neurophysiologie der Schmerzwahrnehmung	14
1.3.1. Evozierte Potentiale.....	14
1.3.2. Das somatosensorisch evozierte Potential.....	15
1.3.3. Das somatosensorisch evozierte Potential bei Schmerzreizen.....	16
1.4. Modulation des Schmerzempfindens und des SEPs.....	22
1.4.1. Anästhesie und Pharmaka.....	22
1.4.2. Aufmerksamkeit.....	22
1.4.3. Hypnose.....	23
1.4.4. Biofeedback	24
1.5. Chronischer Schmerz.....	25
1.5.1. Modelle zur Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen.....	25
1.5.2. Chronischer Schmerz und neuronale Plastizität im somatosensorischen Kortex.....	26
2. EINLEITUNG UND HYPOTHESEN ZUR VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNG	29
3. METHODEN	35
3.1. Versuchspersonen.....	35
3.2. Fragebögen.....	36
3.3. Stimulationsart, Stimulationsort, und Reizbewertung	36
3.4. Ablauf der Untersuchung.....	37
3.5. Physiologische Maße	39
3.6. Datenreduktion und Auswertung.....	39
3.6.1. Subjektive Reizeinschätzung	39
3.6.2. EEG.....	39
3.7. Statistische Analysen	40
3.7.1. Schwellenbestimmung	40
3.7.2. Schmerzeinschätzung	40
3.7.3. Somatosensorisch evozierte Potentiale.....	41

4. ERGEBNISSE	43
4.1. Schwellenmessungen.....	43
4.1.1. Physikalische Reizintensitäten	43
4.2. Somatosensorische evozierte Potentiale	47
4.2.1. Die 7 Reizintensitäten	47
4.2.2. Habituation.....	72
4.2.3. Konstantreiz	76
5. DISKUSSION.....	83
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	83
5.1.1. Physikalische Reizintensitäten.....	83
5.1.2. Die 7 Reizintensitäten	83
5.1.3. Habituation.....	84
5.1.4. Konstantreiz	85
5.2. Diskussion und Interpretation der Ergebnisse.....	86
5.2.1. Schmerzpatienten haben niedrigere Schwellen.....	87
5.2.2. Schmerzpatienten zeigen eine ausgeprägtere Differenzierung der unterschiedlichen Reizintensitäten als Kontrollpersonen.....	91
5.2.3. Schmerzpatienten zeigen in jeder der einzelnen SEP- Komponenten Amplitudenänderungen im Vergleich zu Kontrollpersonen.....	96
5.2.4. Schmerzpatienten zeigen keine Veränderungen in der Stärke des Zusammenhangs zwischen den mittellatenten SEP-Amplituden und dem subjektivem Schmerzempfinden.....	100
5.2.5. Schmerzpatienten zeigen in der vorliegenden Untersuchung keinen generellen sondern einen stimulationsareal- und intensitätsspezifischen Unterschied in der Habituation.....	101
5.2.6. Schmerzpatienten haben im vorliegenden Experiment keine erhöhten Intensitätsbewertungen oder SEP-Amplituden beim Konstantreiz	102
5.3. Hypothetische Überlegungen: SEPs als Indikatoren kortikaler Plastizität.	103
LITERATUR	107

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht die kortikale Reizverarbeitung chronischer Rückenschmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Als Stimuli wurden kurze elektrische Reize verwendet, die bei beiden Gruppen am Rücken (bei den Schmerzpatienten im schmerzende Rückenareal) und am Mittelfinger der linken Hand appliziert wurden. Die sieben verwendeten Reizstärken, die in einer Schwellenmessung vor der eigentlichen EEG-Untersuchung ermittelt wurden, reichten von Reizstärken an der Wahrnehmungsschwelle (nichtscherzhaft) bis zu Reizen an der Toleranzschwelle (deutlich schmerzhaft). Als achte Reizintensität wurde ein Konstantreiz verwendet, der bei allen Versuchspersonen an beiden Stimulationsorten die gleiche physikalische Reizintensität hatte. Erfasst wurden die physikalischen Reizstärken, das somatosensorisch evozierte Potential im EEG und die subjektive Intensitätseinschätzung für jeden Einzelreiz. Diese Parameter erlauben durch unterschiedliche Auswertungen Aussagen über Veränderungen im Schmerzempfinden und der kortikalen Reizverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten. Analysiert wurden: (1) Schwellenunterschiede zwischen den beiden Gruppen, um eventuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit auf taktile Reize zu erfassen, (2) der Zusammenhang zwischen physikalischer Reizstärke und subjektivem Intensitätsempfinden während der EEG-Untersuchung, (3) Amplitudenänderungen zwischen den beiden Gruppen bei der exogenen P80-Komponente und den endogenen N150-, P260-, P300-Komponenten des SEPs als Ausdruck einer veränderten Reizverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten, (4) die Korrelation der Amplituden der exogenen Komponente mit den physikalischen Reizstärken und der endogenen Komponenten mit den subjektiven Intensitätsbewertungen, um zu ermitteln, ob mögliche Änderungen in der kortikalen Reizverarbeitung auf eine mögliche Änderung in der Korrelation zurückzuführen sind, (5) die Habituation der SEP-Komponenten und der subjektiven Intensitätsbewertung, um mögliche Gruppenunterschiede aufzuzeigen, (6) die SEP-Komponenten und die subjektiven Intensitätsbewertungen auf den Konstantreiz, ebenfalls um mögliche Gruppenunterschiede zu erfassen.

Die Untersuchung ergab folgende Ergebnisse: (1) die Wahrnehmungs-, Schmerz-, und Toleranzschwellen sind am Finger und am Rücken bei den Schmerzpatienten signifikant erniedrigt. (2) Die Patientengruppe unterscheidet sich im Anstieg der subjektive Intensitätsbewertung in Reaktion auf höhere Reizintensitäten signifikant von den Kontrollpersonen. Die höheren Reizintensitäten werden von den Schmerzpatienten als signifikant unterschiedlich wahrgenommen. (3) Bei allen SEP-

Komponenten treten bei den chronischen Schmerzpatienten Amplitudenänderungen auf: Die P80-Amplitude nach Stimulation des Fingers ist bei den Schmerzpatienten signifikant erniedrigt und zeigt keinen Unterschied zur Amplitude bei Rückenstimulation, der bei den Kontrollpersonen vorhanden ist; die Amplitude der N150 ist bei den Schmerzpatienten generell kleiner als bei Kontrollpersonen; die Amplituden der P260 und P300 zeigen bei den höheren Reizintensitäten die erwartete Amplitudenerhöhung, die bei den Kontrollpersonen ausbleibt. Dieser Unterschied ist analog zum Unterschied in der subjektiven Intensitätsbewertung der höheren Reizintensitäten. (4) Die Korrelation der Amplitude der endogenen SEP-Komponenten mit den subjektiven Intensitätsbewertungen ist bei beiden Gruppen sehr hoch, es zeigt sich jedoch kein Gruppenunterschied. (5) Bei beide Gruppen ist ein genereller Habituationseffekt in den Amplituden der endogenen SEP-Komponenten erkennbar. Bei der subjektiven Intensitätsbewertung tritt dagegen kein Habituationseffekt auf, mit der Ausnahme, daß Schmerzpatienten in der zweiten Hälfte der Untersuchung bei Stimulation am Rücken mit der hohen Reizintensität eine Abnahme der subjektiven Intensitätsbewertung aufweisen. (6) der Konstantreiz wird von beiden Gruppe in der Intensität gleich eingeschätzt, Amplitudenunterschiede zwischen den beiden Gruppen treten bei der P80- und der P300-Komponente auf. Bei beiden Komponenten ist nach Stimulation des Fingers die Amplitude bei den Schmerzpatienten signifikant erniedrigt und zeigt keinen Unterschied zur Amplitude bei Rückenstimulation, der bei den Kontrollpersonen vorhanden ist.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, daß die kortikale Reizverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten verändert ist, was sich zum einen in Amplitudenunterschieden der einzelnen SEP-Komponenten zeigt, zum anderen jedoch auch in den subjektiven Intensitätseinschätzungen und somit in der subjektiven Wahrnehmung von taktilen Reizen. In der Diskussion werden diese Ergebnisse unter Bezug auf relevante Studien diskutiert und hypothetische Überlegen angestellt, wie sich die Ergebnisse in vorhandene Überlegungen zur Genese und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen integrieren lassen.

0. ÜBERBLICK

Chronische Schmerzen unterscheidet sich von akuten Schmerzen dadurch, daß sie über die normale Zeitdauer der Heilung eines akuten Krankheitsverlaufs hinweg bestehen (Merskey & Bogduk, 1994). Diagnostisch gelten Schmerzen dann als chronisch, wenn sie als Dauerschmerzen länger al

s 6 Monate anhalten. Wie chronische Schmerzen entstehen und welche Faktoren in welcher Kombination zur Aufrechterhaltung beitragen, ist noch nicht vollständig verstanden.

Grundsätzlich wird jedoch angenommen, daß chronische Schmerzen durch eine Veränderung in der Verarbeitung von somatosensorischen Reizen zustande kommen. Prinzipiell können sich diese Änderungen auf jeder Ebene der Reizverarbeitung manifestieren. Das Ziel der vorliegende Arbeit ist es möglichen Unterschiede in der kortikalen Antwort auf somatosensorische Reize bei chronischen Rückenschmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachzuweisen. Neuere Ansätze innerhalb der Schmerzforschung geben Hinweise darauf, daß es mit fortschreitender Chronizität zu Änderungen in der kortikalen Verarbeitung von Schmerzreizen kommen kann, die mit der Plastizität des Zentralnervensystems in Zusammenhang gebracht werden.

Da es bis zum jetzigen Zeitpunkt nur sehr wenige Arbeiten gibt, in denen die kortikale Reizverarbeitung von chronischen Schmerzpatienten systematisch und umfassend untersucht wurden, hat die vorliegende Studie vorwiegend explorativen Charakter. Mittels der Elektroenzephalographie (EEG) wurden somatosensorisch evozierten Potentiale (SEPs) bei Rückenschmerzpatienten und gesunden Kontrollpersonen aufgezeichnet und analysiert. Ausgelöst wurden die SEPs durch kurze schmerzhaft und nichtschmerzhaft elektrische Reize, die im Schmerzareal und am Finger appliziert wurden. Anhand der evozierten Potentiale soll die Frage geklärt werden, ob und wie sich chronische Schmerzen auf die kortikale Korrelate des subjektiven Schmerzempfindens auswirken.

Der **theoretische Teil** dieser Arbeit soll eine Einführung in die Grundlagen der Schmerzforschung geben und beginnt mit der Definition des Begriffes "Schmerz" und einer Darstellung der anatomischen und physiologischen Grundlagen der Nozizeption. In diesem Abschnitt soll anhand der aufsteigenden Schmerzbahnen und deren Terminationsgebiete die Komplexität der zentralnervösen Schmerzverarbeitung aufgezeigt werden. Der nachfolgende Abschnitt beschreibt darauf aufbauend die spezifischen neurophysiologischen Grundlagen des somatosensorisch evozierten

Potentials bei nichtschmerzhafter und schmerzhafter Reizung. Ein wichtiger Punkt ist dabei die Korrelation der Amplitude der endogenen Potentialkomponenten mit der subjektiven Intensitätsbewertung des auslösenden Reizes. Dieser Zusammenhang macht das SEP zu einem kortikalen Korrelat der subjektiven Intensitätsbewertung. Im darauffolgenden Abschnitt werden verschiedene Beispiele der Beeinflussung des subjektiven Schmerzempfindens und deren Auswirkungen auf die Amplitude der evozierten Potentiale besprochen, um den Zusammenhang zwischen den beiden Maßen umfassender zu beschreiben. Der letzte Abschnitt des theoretischen Teils beschäftigt sich mit dem Modell zur Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzen, das dieser Arbeit zugrundeliegt, sowie der kortikalen Plastizität in Verbindung mit chronischen Schmerzen.

In der **Einleitung zur vorliegenden Untersuchung** wird die methodische Herangehensweise dargelegt und aufgrund der relevanten Literatur die spezifischen Hypothesen hergeleitet.

Der **Methodenteil** enthält die Informationen zum Ablauf und zur Auswertung der Untersuchungen, der **Ergebnisteil** die Resultate der Auswertungen.

Der abschließende Teil der Arbeit besteht aus der Zusammenfassung und der **Diskussion** der Ergebnisse, sowie einem abschließenden Abschnitt mit hypothetische Überlegungen, wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Hypothese der Änderung der kortikalen Verarbeitung von taktilen Reizen durch chronische Schmerzen unterstützen.

1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

1.1. Definition "Schmerz"

Schmerz wird von der International Association for the Study of Pain (Merskey & Bogduk, 1994) folgendermaßen definiert:

" An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage."

Die Definition umfaßt folgende wichtige Punkte, die in der Erläuterung der Definition ausgeführt werden :

- Schmerz ist subjektiv, es gibt kein objektives Maß für Schmerzempfinden.

Der Gebrauch des Wortes Schmerz ist gelernt und subjektiv, das heißt, die Bedeutung des Wortes wird früh in der Entwicklung durch Erfahrung mit Verletzungen gelernt. Deshalb ist Schmerz mit Erfahrungen assoziiert, die mit tatsächlicher oder möglicher Gewebeschädigung einhergehen.

- Schmerz ist laut obiger Definition unangenehm und ist damit auch eine emotionale Erfahrung. Empfindungen, die Schmerz gleichen, aber nicht unangenehm sind, sollten nicht Schmerz genannt werden.

- Schmerz muß nicht an einen Stimulus gebunden sein. Viele Menschen berichten von Schmerzen ohne Gewebeschädigungen oder anderen pathophysiologischen Ursachen. Anhand der subjektiven Aussage sind dieser Erfahrungen nicht von Schmerzen aufgrund von Gewebeschädigungen zu unterscheiden. Deshalb sollte dies als Schmerz akzeptiert werden. Nozizeption (Aktivität am Nozizeptor und in den nozizeptiven Bahnen) allein ist kein Schmerz. Schmerz ist immer ein psychologischer Zustand, auch wenn Schmerz eine naheliegende physische Ursache hat.

Schmerz wird nicht als Sinneswahrnehmung, sondern als Erfahrung definiert. Sinneswahrnehmungen sind gekoppelt an spezifische Rezeptoren und abgegrenzte neuroanatomische Bahnen, die Reize detektieren. Das Konzept Erfahrungen hingegen sieht diese Sinneswahrnehmung im Kontext von Persönlichkeits- und Umwelteinflüssen. Die Sinneswahrnehmung, die mit Schmerz assoziiert ist, ist die Nozizeption, sie alleine reicht jedoch nicht für die Erfahrung "Schmerz" aus (Russo & Brose, 1998). Dies gilt für chronische Schmerzen ebenso wie für den akuten Schmerz, wobei unklar ist, in welchem Maße und in welchem Verhältnis sich bei chronischen Schmerzen Prozesse der Sinneswahrnehmung und / oder der "Schmerzerfahrung" ändern.

Um der komplexen Erfahrung "Schmerz" gerecht zu werden, wurde versucht, die einzelnen Dimensionen getrennt zu beschreiben. In dem Modell von Price werden 3 Dimensionen unterschieden: die sensorisch-diskriminative, die kognitiv-evaluative und die affektiv-motivationale (Price, 1988).

Der **sensorisch-diskriminative Aspekt** umfaßt Informationen über die Lokalisation, die Qualität und die Intensität noxischer Reizung, sowie deren zeitliche Charakteristik. Dieser Aspekt beschreibt die Sinnesempfindung, die mit Schmerz assoziiert ist.

Der **affektiv-motivationale Aspekt** bezieht sich auf die ausgelösten Emotionen. Sensorische Reize können je nach innerer Ausgangslage und äußeren Umständen verschiedene emotionale Reaktionen hervorrufen. Schmerzhaft Reize bilden dabei eine Ausnahme, da sie in unangenehmen Emotionen resultieren. Dies bildet die Basis für einen resultierenden aversiven Antrieb, mit dem Ziel der noxischen Stimulation zu entgehen oder sie zu mindern.

Der **kognitiv-evaluative Aspekt** beschreibt den Einfluß der Bedeutung des noxischen Stimulus oder der Situation, in der die Schmerzen auftreten, auf die Schmerzerfahrung. Daß die Bewertung einer Situation die Schmerzerfahrung sehr stark beeinflussen kann, ist aus vielerlei Beobachtungen bekannt. Pavlov konnte z.B. in Tierexperimenten zeigen, daß ein noxischer Reiz, der zum ankündigenden Reiz für Futter wurde, bei Hunden keine Zeichen von Schmerz hervorruft, wogegen der gleiche Reiz an einer anderen Stelle appliziert in einen Schmerzausdruck ("Jaulen") resultiert (zitiert in Melzack, 1986). Auch beim Menschen gibt es hinreichend Beispiele von Situationen, in denen kognitive Bewertungen die Schmerzerfahrung beträchtlich beeinflussen.

Birbaumer & Schmidt (1996) erweitern dieses Schmerzmodell um einen **vegetativen** und einen **motorischen Aspekt**. Die vegetative Komponente umfaßt die Reaktionen auf schmerzhaft Reize, die reflektorisch über das autonome oder vegetative Nervensystem abgewickelt werden. Die motorischen Komponenten beschreiben die Flucht- und Schutzreflexe, die durch Schmerzreize ausgelöst werden, wie z.B. das Zurückziehen der Hand von einem heißen Gegenstand. In diesem Modell führt ein noxischer Reiz zu Reaktionen in den sensorisch-diskriminativen, affektiven, vegetativen und motorischen Komponenten, die alle übergreifend durch die kognitive Komponente der Schmerzbewertung beeinflußt werden. Alle Komponenten haben dann Einfluß auf das Schmerzverhalten, das wiederum auf verschiedenen Ebenen stattfinden kann und je nach resultierender Konsequenz verstärkt, bestraft oder gelöscht wird.

Generell wird bei diesem mehrdimensionalen Modell davon ausgegangen, daß die verschiedenen Elemente Schmerzempfindung, Erregung, Bedeutung und emotionale Antwort simultan existieren und zu einer integrativen Erfahrung verarbeitet werden. Daß diese beschreibenden Modelle der Informationsverarbeitung Übereinstimmungen mit der Anatomie des nozizeptiven Systems haben, soll im folgenden Kapitel dargelegt werden.

1.2. Anatomie der Nozizeption

1.2.1. Nozizeptoren

Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen in der Haut und anderen Geweben, die durch gewebeschädigende Reize direkt oder indirekt (durch Botenstoffe, die bei Gewebetraumatisierung freigesetzt werden) aktiviert werden. Aufgrund der Art der aktivierenden Reize werden drei Typen von Nozizeptoren unterschieden:

Mechanorezeptoren reagieren auf starke mechanische Stimulation, **Thermorezeptoren** auf Hitze- oder Kältereize und **polymodale Nozizeptoren** auf mechanische, chemische oder thermische Reize. Mechanorezeptoren sind ausschließlich mit Neuronen der schnell leitenden A δ -Gruppe (dünne myelinisierte Axone, Leitungsgeschwindigkeit 5-30 m/sec) assoziiert. Diese Fasern übertragen unter anderem räumliche Information über vorliegende Noxen und lösen eine als "spitz" empfundene Schmerzwahrnehmung aus, die als "**erster Schmerz**" bezeichnet wird. Bei den Thermorezeptoren sind sowohl Neurone mit A δ -, als auch Neurone mit C-Fasern bekannt. Die Neuronen der langsam leitenden C-Fasern (unmyelinisierte Axone, Leitungsgeschwindigkeit: 0.2-2 m/sec), übertragen den sogenannten "**zweiten Schmerz**", eine Schmerzempfindung, die als etwas später einsetzender, brennender oder dumpfer Schmerz beschrieben wird und weniger gut lokalisierbar ist als der "erste Schmerz" (Abb. 1.2.1).

Nichtschmerzhafte mechanische Reize werden von verschiedenen Mechanorezeptoren und den zugehörigen A β -Neuronen (myelinisierte Axone, Leitungsgeschwindigkeit 35-75 m / sec) übertragen.

Die Leitungsgeschwindigkeit stellt einen wichtigen Faktor in der Reizverarbeitung dar. Geht man von einer Armlänge eines Erwachsenen von ungefähr einem Meter aus, erreicht ein Reiz bei Stimulation der Fingerspitze über die A β -Fasern in circa 20 ms (Leitungsgeschwindigkeit: 35-75 m/sec), über die A δ -Fasern in circa 40 ms (Leitungsgeschwindigkeit: 5-30 m/sec) und über die C-Fasern in circa 2000 ms (Leitungsgeschwindigkeit: 0.2-2 m/sec) das Rückenmark, daher auch das verspätete Einsetzen des "zweiten Schmerzes" gegenüber dem "ersten Schmerz" (Martin & Jessell, 1991).

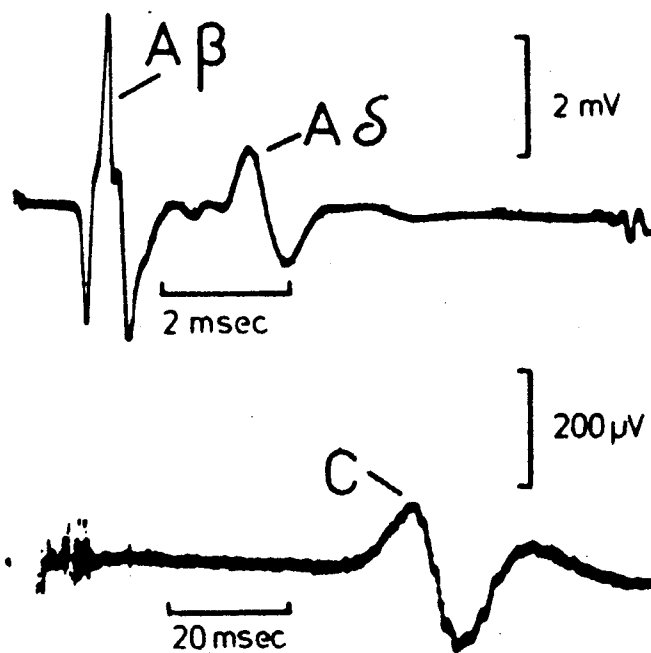


Abb. 1.2.1. Summenaktionspotential eines Hautnerven der Katze nach einem einzelnen elektrischen Reiz (0.1 ms Dauer). Für die beiden Ableitungen wurden unterschiedliche Zeitachsen gewählt. Aβ = Mechanorezeptoren (Tastsinn), Aδ = Mechanosensitive Nozizeptoren, C = Polymodale Nozizeptoren (nach Zimmermann, 1982)

Tabelle 1.2.1 : Klassifikation von Nozizeptoren und Mechanorezeptoren (Martin & Jessell, 1991)

Rezeptortyp	Reizqualität	Fasertyp	Qualität
Nozizeptoren			
Mechano -	starke mechanische Stimulation	Aδ - Fasern (5-30 m/s)	Scharfer, stechender Schmerz
Thermo -	Hitze- und Kältereize	Aδ - oder C-Fasern	Scharfer, stechender Schmerz
Polymodale	Mechanische, thermische und chemische Reize	C-Fasern (0,5-2 m/s)	Langsamer, brennender Schmerz
Mechanorezeptoren			
Meissner-, Pacini-, Ruffner- Körper, Merkelzellen, Haarfollikelrezeptor	nicht-schmerzhaft mechanische Reize	Aβ - Fasern (35 - 75 m/s)	verschiedene taktile Empfindungen (Vibration, Flattern, Hauteindellungen)

1.2.2. Aufsteigende Schmerzbahnen

Die primären afferenten Aδ - und C-Faserneurone terminieren in der Lamina I und V - VIII des dorsalen Hinterhorns auf den sekundären Neuronen. Die Axone dieser Neurone ziehen im anterolateralen System in 3 verschiedenen Ästen ins Gehirn: in der **spinothalamischen**, der **spinoretikulären** und der **spinomesenzephalen Bahn** (s. Tab. 1.2.2.).

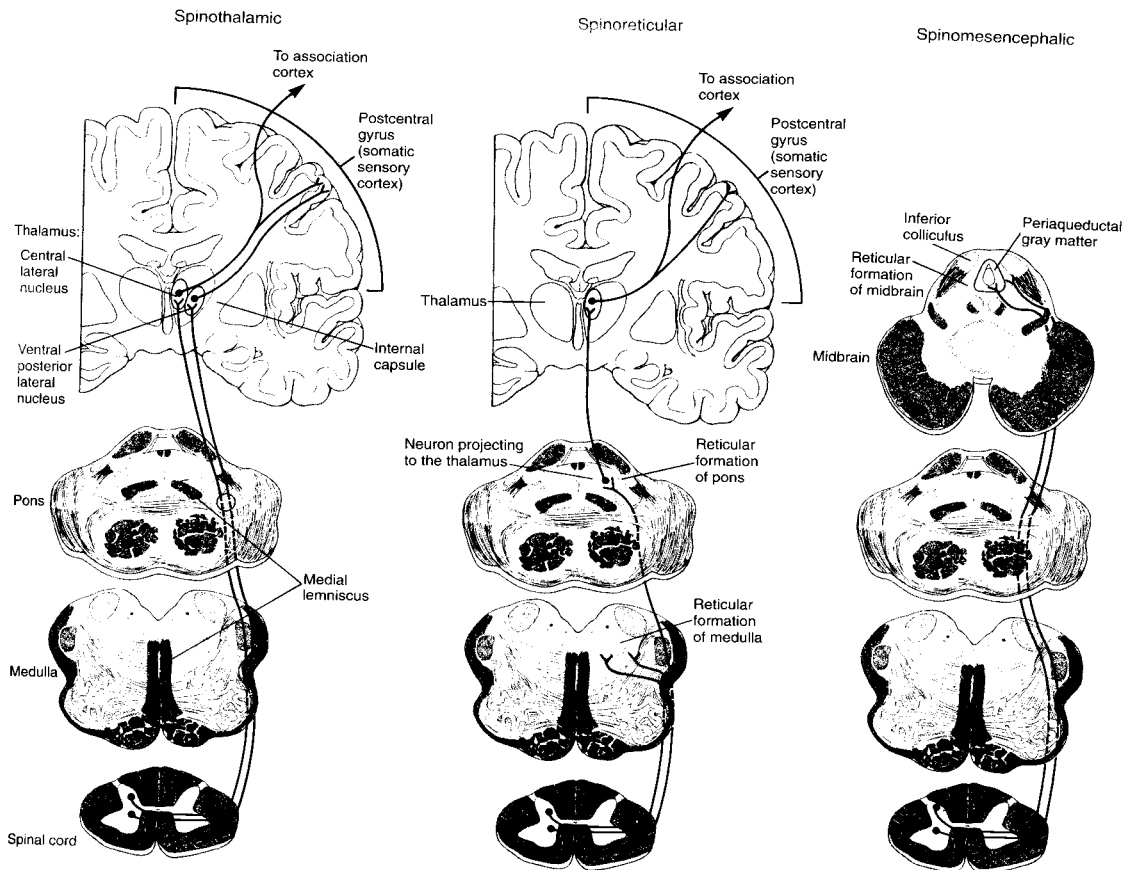


Abb.1.2.2.: Die drei aufsteigenden Hauptverbindungen, die die nozizeptive Information vom dorsalen Hinterhorn des Rückenmarks zu den höheren Zentren des ZNS weiterleiten (Jessell & Kelly, 1991).

Spinothalamischer Trakt

Der spinothalamische Trakt ist die **bedeutendste Schmerzbahn** im Rückenmark. Die Soma der schmerzspezifischen Neurone sind in der Lamina I und V-VII des Hinterhorns. Die Axone kreuzen die Mittellinie im jeweiligen Rückenmarksegment, verlaufen in der anterolateralen weißen Substanz der kontralateralen Seite und terminieren in **medialen und lateralen Thalamuskernen**. Die Axone der tertiären Neurone aus den lateralen Thalamuskernen terminieren hauptsächlich im **primären somatosensorischen Kortex**.

Die Neurone aus den medialen Thalamuskernen projizieren diffus in verschiedene Regionen des ipsilateralen Kortex, u.a. in den anterioren cingulären Kortex, die Area 24 und den somatosensorischen Kortex (Jessell & Kelly, 1991; Roland, 1992b). Im somatosensorischen Kortex gibt es 2 Klassen von Neuronen, die durch noxische Reize in der Peripherie aktiviert werden: eine Gruppe mit kleinen kontralateralen rezeptiven Feldern, die ihren Input von Neuronen aus den lateralen

Thalamuskernen erhält, die andere Gruppe hat diffusere, bilaterale rezeptive Felder und wird wahrscheinlich von Neuronen aus den medialen Thalamuskernen aktiviert (Jessell & Kelly, 1991).

Die **sensorisch-diskriminative Komponente** des Schmerzes, die die Lokalisation, die Qualität und die Intensität der Schmerzempfindung erfaßt, wird mit dem schnell-leitenden System des spinothalamischen Traktes in Verbindung gebracht, das SI und SII aktiviert und durch das Informationen über die räumliche, zeitliche und Intensitäts-Charakteristik des Stimulus übermittelt werden (neospinothalamischer Trakt). Für diese Annahme spricht, daß das Terminationsgebiet des spinothalamischen Traktes im N. ventralis posterolateralis (VPL) mit der Terminationszone der Hinterstrangkerne überlappt, die die Information über nichtschmerzhaft taktile Reize übermitteln. Die spinothalamischen Endigungen bilden im VPL kleine Gruppen (thalamische Säulen - "columns"-), die wahrscheinlich auf kortikale Säulen projizieren (Willis, 1989). Dies läßt die Vermutung zu, daß die Endigungen des spinothalamische Traktes somatotop organisiert sind. Aus Verhaltensexperimenten ist bekannt, daß die Lokalisationsfähigkeit bei schmerzhaften taktilen Reizen ebenso genau ist, wie bei nicht-schmerzhaften taktilen Reizen (Koltzenburg *et al.*, 1993).

Der Teil des spinothalamischen Traktes, der in den medialen Thalamuskernen, den N. intralaminare, terminiert, ist aufgrund der tertiären Projektionen weniger mit den sensorisch-diskriminativen und mehr mit den **affektiv-motivationalen Aspekten** (vgl. spinoretikulärer Trakt) assoziiert.

Spinoretikulärer Trakt

Die Axone im spinoretikulären Trakt stammen aus Lamina VII und VIII und terminieren gekreuzt und ungekreuzt in der Formatio reticularis im Mittelhirn. Dort gibt es 2 Terminationsgebiete: den **N. retikularis lateralis**, einer Relaystation zum Zerebellum (wahrscheinlich verantwortlich für motorische Reflexe) und die N. retikularis gigantozellularis und N. retikularis lateralis pontis. Die beiden letzteren sind Kerngebiete der **Formatio reticularis**, die mit zum einen vegetative und motorische Kontrollfunktionen haben, zum anderen über Projektionen zur Großhirnrinde und dem limbischen System Bewußtsein und Gefühle beeinflussen kann (Lippert, 1994). Von der Formatio reticularis führen weitergehende tertiäre Neurone zu den medialen Thalamuskernen und bilden so eine indirekte Verbindung des spinoretikulären Traktes zum Thalamus.

Die **affektiv-motivationale Komponente** reflektiert den Antrieb eine Verletzungen und damit assoziierte negative Affekte und Emotionen zu vermeiden. Der spinoretikuläre Trakt mit der Verbindung zum den medialen Thalamuskernen und der diffusen Projektion in verschiedene kortikale Areale kann mit dieser Funktion assoziiert werden und könnte die neuronale Basis für aversive Aktivierung, somatische bzw. motorische Reflexe und Affekt in Verbindung mit Schmerz darstellen.

Spinomesenzepale Trakt

Der spinomesenzepale Trakt besteht aus Axone der Neurone aus Lamina I und V und endet im **periäquadralkalen Höhlengrau**, einer Struktur im Mittelhirn, die über den Hypothalamus reziprok mit dem limbischen System verbunden ist. Dieser Teil der Schmerzbahn ist mit **deszendierenden schmerzhemmenden Bahnen** assoziiert, die Reizung von Neuronen im periäquadralkalen Höhlengrau kann Analgesie hervorrufen (zitiert in Willis, 1989).

Tab. 1.2.2. Übersicht über die 3 Hauptbahnen des nozizeptiven Systems

	spinothalamischer Trakt	spinoretikulärer Trakt	spinomesenzephaler Trakt
primäres Neuron	Peripherie über sensible Nerven mit Zellkern im Hinterstrangganglion in Lamina I und V-VI des Hinterhorns.	Peripherie über sensible Nerven mit Zellkern im Hinterstrangganglion in Lamina I und V-VIII des Hinterhorns.	Peripherie über sensible Nerven mit Zellkern im Hinterstrangganglion in Lamina I und V des Hinterhorns.
sekundäres Neuron	Lamina I und V-VI, Dekussation im jeweiligen Rückenmarksegment. Verlauf im Vorderseitenstrang (anterolateral). Terminieren in N. ventralis posterolateralis (VPL) und im N. intralaminare.	Lamina I und V-VIII, terminiert in 1. Nucleus reticularis lateralis (-> Zerebellum) 2. N. reticularis gigantozellularis und N. reticularis lateralis pontis.	Lamina I und V-V, terminiert in 1. N. colliculi superioris 2. lateraler Teil der Substantia grisea periaqueductalis und Formatio reticularis
tertiäres Neuron	Von VPL in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex.	Von Formatio reticularis in die N. intralaminare des Thalamus	
Bedeutung	überwiegend sensorisch-diskriminativ (bei Termination in VPL) zum kleinen Teil affektiv-motivational (bei Termination in Nucleus intralaminare)	weniger sensorisch-diskriminativ, mehr zuständig für Erregung, den affektiv-motivationalen Aspekt sowie somatische und motorische und autonome Reflexe	mehr affektiv-motivational als sensorisch-diskriminativ. Wahrscheinlich bedeutsam für absteigende endogene Schmerzhemmungsmechanismen.

1.3. Neurophysiologie der Schmerzwahrnehmung

Die anatomische Aufspaltung der Schmerzbahn in drei verschiedene Äste mit unterschiedlichen Terminationsgebieten spiegelt die Mehrdimensionalität der Erfahrung "Schmerz" wieder. Einerseits können die anatomischen Strukturen den beschriebenen Dimensionen (sensorisch-diskriminativ bzw. affektiv-motivational) zugeordnet werden. Andererseits ist auf anatomischer Ebene auch zu sehen, daß die einzelnen Komponenten stark untereinander verbunden sind. Der spinothalamische Trakt z.B. ist überwiegend, aber nicht ausschließlich den sensorisch-diskriminativen Funktionen zugeordnet, denn die Terminationsgebiete in den N. intralaminare werden dem affektiv-motivationalen Aspekt zugeordnet. Auch der spinoretikuläre Trakt (affektiv-motivationale Verarbeitung) projiziert über tertiäre Neurone in den Thalamus (VPL) und erlaubt somit eine Integration von affektiv-motivationalen mit sensorisch-diskriminativen Aspekten (Jessell & Kelly, 1991, Willis, 1989).

Diese Vielschichtigkeit der zentralen Verarbeitung von Schmerzreizen in den verschiedenen Hirnarealen erschwert es, die grundlegenden neuronalen Mechanismen der Schmerzwahrnehmung zu beschreiben. Dies gilt besonders für die Mechanismen der Schmerzwahrnehmung beim Menschen. Dies wurde erst durch die Entwicklung nichtinvasiver Untersuchungsmethoden möglich. Mit Hilfe des EEGs können kortikale Schmerzverarbeitungsmechanismen erfaßt und beschrieben werden. Die evozierten Potentiale bieten dabei die Möglichkeit, verschiedene Schritte der kortikalen Schmerzverarbeitung mit einer hohen zeitlichen Auflösung zu messen und ermöglichen damit Aussagen über unterschiedliche Prozesse der Reizverarbeitung.

1.3.1. Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale stellen die Antwort des Zentralnervensystems auf sensorische Reize dar. Dabei werden während der EEG-Untersuchung möglichst viele kurze sensorische Reize mit ausreichendem Interstimulusintervall dargeboten. Die EEG-Antwort auf diese Reize wird gemittelt und ergibt dann das evozierte Potential. Reizunspezifische Hirnaktivität gleicht sich durch die Mittelung über die Meßwiederholungen hinweg aus und kann damit bei ausreichender Anzahl von Reizdurchgängen minimiert werden. Das so erhaltene evozierte Potential stellt die kortikale Reizverarbeitung des definierten Reizes im Zeitverlauf dar. Dabei werden verschiedene Komponenten unterschieden, die verschiedenen Schritten oder Stationen der Verarbeitung zugeordnet werden können.

Die Komponenten des evozierten Potentials sind modalitätsspezifisch und werden nach ihrer Latenz nach Reizbeginn (in ms) und nach der Potentialänderung im Bezug auf die Baseline vor dem Reizbeginn benannt (z.B. P80 = positiver Ausschlag 80 ms nach Reizbeginn). Die Potentiale mit Latenzen zwischen 30 und ungefähr 100 ms werden als exogen bezeichnet, da ihre Amplituden im wesentlichen von physikalischen Reizcharakteristiken abhängen und durch sie Reizverarbeitungsvorgänge in den primären kortikalen Arealen reflektiert werden. Die endogenen Potentiale bilden nachfolgende komplexe Reizverarbeitungsprozesse ab, und werden durch die Wachheit der Versuchsperson, die Bedeutung des Stimulus und die Art der geforderten Aufgabe beeinflusst (Rockstroh *et al.*, 1989). Der Übergang zwischen den frühen exogenen und den späten rein endogenen Komponenten ist fließend mit dazwischenliegenden Komponenten, die sowohl durch äußere als auch durch interne Parameter beeinflusst werden können (Picton & Hillyard, 1988).

Variationen der physikalischen (z.B. Intensität) oder psychologischen Reizparameter (z.B. die Aufgabe, die mit dem Reiz assoziiert ist) können sich in Latenz und /oder Amplitudenänderungen der einzelner Komponenten abbilden. Latenzen und Amplituden erlauben somit Rückschlüsse über die zugrundeliegenden neurophysiologischen Prozesse.

1.3.2. Das somatosensorisch evozierte Potential

Das somatosensorisch evozierte Potential (SEP) stellt die kortikale Antwort auf wiederholte somatosensorische Reizung dar. Im EEG und Magnetoenzephalogramm (MEG) sind bei einer sehr hohen Zahl von Reizwiederholungen folgende frühe Komponenten mit Latenzen unter 80 ms zu sehen: P14, P20/N20, P22,N30/P30, P45 und N60. Die P14 repräsentiert vermutlich neuronale Aktivität im Hirnstamm, wahrscheinlich des medialen Lemniskus (Buchner *et al.*, 1994; Desmedt & Bourguet, 1985). Das erste kortikale Potential ist die P20/N20, die wahrscheinlich in Area 3b und in prärolandischen Arealen des Sulcus centralis generiert wird (Kawamura *et al.*, 1996). Diese wird gefolgt von der P22, deren Generator in einer Arbeit in der Area 4 vermutet wird (Desmedt *et al.*, 1987), wogegen andere Autoren den primären somatosensorischen Kortex als Quelle vorschlagen (Allison *et al.*, 1992; Lueders *et al.*, 1983). Auch bei der N30 / P30 Komponente gibt es unterschiedliche Darstellungen. Desmedt & Tomberg (1989) assoziieren sie mit radialer Aktivität in der Supplementären Motor Area (SMA) und in der Area 1 des primären somatosensorischen Kortex , wogegen Buchner *et al.* (1994) und Wood *et al.* (1985) mit kombinierten MEG / EEG

Messungen eine einzelne tangentielle Quelle in Area 3b des primären somatosensorischen Kortex vorschlagen. Die nachfolgende P45 hat nach Buchner *et al.* (1994) einen radialen Anteil (anatomisch nicht näher lokalisiert) und einen tangentialen Anteil (wahrscheinlich in Area 3b). Die N60 wird wahrscheinlich ebenfalls in Area 3 generiert (Allison *et al.*, 1992). Prinzipiell kann gesagt werden, daß der primäre somatosensorische Kortex ab 20 ms nach Stimulusbeginn aktiviert ist und bis 250 ms nach Stimulusbeginn aktiviert bleibt (Hari & Kaukoranta, 1985).

Ab etwa 80 ms nach Stimulationsbeginn tragen mehrere Generatoren zu den Komponenten des evozierten Potentials bei. Die relativ geringe räumliche Auflösung des EEG erschwert es auf die aktiven Kortexareale zu schließen, deshalb sind die Ergebnisse der Lokalisation der Generatorstrukturen von Arbeit zu Arbeit verschieden.

Desmedt & Tomberg (1989) schlagen vor die P100 im kontralateralen posterioren parietalen Kortex zu lokalisieren. Dagegen vermuten Hämäläinen *et al.* (1988) den Generator der P100 in SII (EEG) unterstützt von MEG-Daten (Hari *et al.*, 1983, 1984) und intrakraniellen Ableitungen bei Affen (Hämäläinen *et al.*, 1988). Allison *et al.* (1992) schlagen vor, daß die P100 eine Mischung aus Potentialen mit verschiedenen Topographien ist, zum Teil auch aus Area 1 des somatosensorischen Kortex.

Bei der N140 ist die Lokalisation ähnlich vage. Desmedt & Tomberg (1989) beschreiben den räumlichen Potentialverlauf der N140 folgendermaßen: sie beginnt kontralateral frontal, weitet sich dann zur Mittellinie und ipsilateral aus und verschwindet lateral auf beiden Seiten. Die Autoren interpretieren diese Erregungsabfolge als sequentielle Aktivierung des postrolandischen, posterioren parietalen (Area 7b) und präfrontalen (Area 46) Kortex. Sie ordnen der N140 die Aktivität der Area 46 zu, der eine Schlüsselrolle in sequentielle Aufmerksamkeitsprozessen zukommt, indem sie Repräsentationen relevanter Objekte aufrechterhält (siehe Picton & Hillyard, 1988). Allison *et al.* (1992) schließen aus intrakraniellen Ableitungen und Ableitungen von der Kopfhaut, daß die N140 und P190 wahrscheinlich nicht im somatosensorischen Kortex generiert werden, sondern bilateral im Frontallappen mit Beteiligung der SMA (supplementary motor area) sowie des lateralen und orbito-frontalen Kortex.

1.3.3. Das somatosensorisch evozierte Potential bei Schmerzreizen

In der Mitte der siebziger Jahre wurde von Chatrian und Mitarbeitern (1975) ein grundlegender Artikel veröffentlicht, in dem die zerebralen Antworten auf schmerzhafte elektrische Reize an der Zahnpulpa als objektives Korrelat akuter Schmerzempfindung beim Menschen beschrieben wurden. Die Autoren finden, basierend auf einer EEG-

Ableitung mit 12 Elektroden, zwei Potentialabfolgen. Eine über der Mittellinie, die durch eine N1 (Latenz: 43 ms), P1 (Latenz: 82 ms), N2 (Latenz: 146 ms) und eine P2 (Latenz: 248 ms) charakterisiert wird und eine parallele Potentialabfolge über der unteren postzentralen Region, die eine zweigipflige N2 aufweist. Aus dieser Topographie wurde für die postzentralen Potentiale auf Generatoren im primären somatosensorischen Kortex und für die Potentiale über der Mittellinie auf multiple Generatoren (evt. auch der anteriore Kortex cingulus) geschlossen. Nachfolgende Studien zeigten, daß sich die Höhe der Reizintensitäten auf die Amplituden des schmerzevozierten Potentials auswirken (Bromm & Scharein, 1982a; Carmon *et al.*, 1978; Harkins & Chapman, 1978; Stowell, 1977) und etablierten damit ein neues Feld innerhalb der Schmerzforschung (Chapman *et al.*, 1979; Chen *et al.*, 1979). In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, daß die Amplitude der N150/P260 Komponente (Peak-to-peak) der evozierten Potentiale höher mit dem subjektiven Schmerzempfinden als mit der applizierten Reizintensität korreliert und die endogenen Komponenten des SEPs somit ein objektives Korrelate der subjektiven Schmerzempfindung darstellen (zur Übersicht siehe Chudler & Dong, 1983 und Miltner, 1998).

Mit der Beschreibung des schmerzevozierten Potentials als zentralnervöses Korrelat des subjektiven Schmerzempfindens stellte sich die Frage, wie sich das schmerzevozierte Potential vom somatosensorisch evozierten Potential unterscheidet und welchen Schmerz aspekt die Amplituden der mittellatenten Komponenten abbildet.

Einen generellen Hinweis über die differentielle Beteiligung der A β -, A δ - und C-Fasern am SEP kann aus einem klinischen Fallbericht eines Patienten mit angeborener Insensitivität gegenüber Schmerz gezogen werden (Chatrian *et al.*, 1975). Dieser Patient zeigt bei elektrischer Reizung der Zahnpulpa kein SEP und kein Schmerz- oder sonstiges Empfinden. Da die Zahnpulpa nur durch A δ - und C-Fasern versorgt wird, kann davon ausgegangen werden, daß der untersuchte Patient ein Defizit in der Weiterleitung der nozizeptiven Aktivität aufweist und deshalb keinen Schmerz empfindet. Elektrische Stimulation im Gesichtsbereich resultiert dagegen in normalen SEPs, aber einer Empfindung, die keine schmerzhaft Qualität aufweist. Diese nichtschmerzhaft Empfindung wird durch A β -Fasern vermittelt, die durch den angeborenen Defekt nicht beeinträchtigt sind und durch die elektrische Stimulation aktiviert werden. Die Aktivität der A β -Fasern genügt demnach, um ein SEP auszulösen.

Parallele Messungen des Summenaktionspotentials des gereizten Nervs, des spinalen Rückzugreflexes, des SEP und der subjektiven Intensitätseinschätzung erlauben eine objektivere Beschreibung der Input-Output-Relation. Bei nichtschmerzhafter Reizung des Suralnerven am Fuß mit gerade maximalem

Summenaktionspotential (entspricht der maximalen Rekrutierung der A β -Fasern), wird ein Potential ausgelöst, bei dem die P200 und P300 Komponenten auftreten. Wird die Reizintensität um die Hälfte erhöht, tritt die zusätzliche Rekrutierung der A δ -Fasern ein, der Reiz wird als schmerzhaft erlebt und der Rückzugreflex tritt auf. Gleichzeitig steigt die Amplitude der P200 und P300 entsprechend der Erhöhung der subjektiven Empfindung an (Dowman, 1991).

Die Rekrutierung der A δ -Fasern, die den Anstieg der Schmerzhaftigkeit und den Rückzugreflex bewirken, ist in der Amplitudenerhöhung der P200 und P300 Amplitude zu sehen. Der Einsatz selektiver Blockaden einzelner Fasersysteme erlauben zusätzliche Aussagen über die SEP-relevanten Eingänge. Durch eine reversible Druckblockade des N. ulnaris kann die Reizleitung der A δ - und A β -Fasern spezifisch unterbrochen werden, ohne die Reizleitung der C-Fasern zu beeinträchtigen. EEG Ableitungen zeigen, daß mit progressivem Verlust des Tastempfindens (A β -Faserblock) auch die endogenen Komponenten des SEPs reduziert sind, nur die P220 ist in diesem Zustand, wenn auch reduziert, noch vorhanden (A δ -Fasern noch aktiv). Die P220 verschwindet erst, wenn das Empfinden für den ersten Schmerz auch verschwindet und somit auch die Reizleitung der A δ -Fasern blockiert ist (Dowman & Bridgman, 1995; Harkins *et al.*, 1983).

Aus diesen Arbeiten kann geschlossen werden, daß die evozierten Potentiale, die durch nichtschmerzhaft Reize ausgelöst werden, die Aktivität der A β -Fasern widerspiegeln. Erhöht sich die Reizintensität in den schmerzhaften Bereich, werden zusätzlich zu den A β - Fasern die A δ - und C-Fasern rekrutiert. Aufgrund der geringeren Leitungsgeschwindigkeit gegenüber den A β -Fasern zeigt sich die Aktivität der A δ - Fasern erst in den mittellatenten Komponenten (vor allem der positiven Komponenten nach 200 ms). Der zweite Schmerz, der durch die C-Fasern vermittelt wird, resultiert in einer variablen ultraspäten Komponente, die im Sekundenbereich auftritt (Bromm *et al.*, 1983; Bromm & Treede, 1987; Dowman & Bridgman, 1995; Harkins *et al.*, 1983).

In vielen experimentellen Arbeiten wurde die Peak-to-peak Amplitude der N150/P260 Komponente gemessen und mit dem subjektiven Schmerzempfinden korreliert, obwohl schon Chatrian *et al.* (1975) darauf hinweisen, daß diese beide Komponenten wahrscheinlich verschiedene Verarbeitungsprozess widerspiegeln. Die selektive Blockade der A δ -Fasern und des Schmerzempfindens zeigt, daß die Amplituden der positiven Ausschläge nach 200 ms davon betroffen sind. Oftmals wird nur die N150/P260 Amplitudendifferenz ausgewertet, es gibt jedoch Arbeiten in denen gezeigt wird, daß vor allem die P260 und weniger die N150- Amplitude die subjektive Schmerzeinschätzung widerspiegelt (Carmon *et al.*, 1978; Miltner *et al.*, 1989).

Gleichzeitig verdeutlichen diese Arbeiten jedoch auch, daß das evozierte Potential beim qualitativen Übergang von nichtschmerzhaften zu schmerzhaften Reizen keine zusätzliche Komponente aufweist, die nur dann vorhanden ist, wenn der Reiz schmerzhaft ist. Diese Fragestellung wurde auch in einer Hauptkomponentenanalyse von evozierten Antworten auf schmerzhaft und nichtschmerzhaft Reize unterschiedlicher Qualität (Druckreize und elektrische Reize) untersucht. Die Faktorenanalyse ergibt 5 Hauptkomponenten, deren Latenzen gut mit den bisher beschriebenen Komponenten übereinstimmt: PC1 (50-80 ms), PC2 (140-160 ms), PC3 (200-250 ms), PC4 (280-360 ms), PC5 (400-500 ms) und PC6 (polyphasisch). Nur die erste (exogene) Komponente diskriminiert zwischen den Stimulusqualitäten, die ersten vier Komponenten variieren mit der Stimulusquantität. Es konnte keine Komponente beschrieben werden, die nur dann auftrat, wenn die Stimuli als schmerzhaft empfunden wurden (Bromm & Scharein, 1982b).

Neurophysiologisch könnte das Fehlen einer spezifischen "Schmerzkomponente" im SEP dadurch erklärt werden, dass die Verarbeitung noxischer Reize in weit verteilten kortikalen und subkortikalen Strukturen stattfindet. Das somatosensorische Potential wird durch phasische akute Schmerzreize evoziert und bildet überwiegend den sensorisch-diskriminativen Aspekt der Schmerzverarbeitung ab, der durch die A δ -Fasern vermittelt und in den somatosensorischen Kortexarealen prozessiert wird. Phasische Reize werden generell als weniger unangenehm empfunden als tonische Reize (z.B. Eiswasser- oder Ischämietest). Solche Reize sprechen stärker die affektiv-motivationale Dimension des Schmerzempfindens an (Rainville *et al.*, 1992).

Bildet man die Differenz zwischen dem evozierten Potential bei Reizung an der Schmerzschwelle und dem evozierten Potential bei schmerzhafter Reizung erhält man ein negatives Differenzpotential mit einer Latenz von 75-240 ms. Dipolanalysen zeigen, daß die Quelle dieses Differenzpotentials im Bereich des somatosensorischen Kortex liegt (Dowman, 1996b).

Daß Schmerzreize im somatosensorischen Kortex verarbeitet werden, zeigen auch tierexperimentelle Befunde. Neurophysiologisch konnten nozizeptive Neurone sowohl im ventralen posterioren lateralen Kern des Thalamus (Kenshalo *et al.*, 1980), als auch im primären somatosensorischen Kortex (Chudler *et al.*, 1990; Follett & Dirks, 1994; Kenshalo & Isensee, 1983; Kenshalo, Jr. *et al.*, 1988), und im sekundären somatosensorischen Kortex (Dong *et al.*, 1989) nachgewiesen werden. Diese Neurone werden entweder spezifisch durch Schmerzreize (NS = nocizeptive specific) oder durch nichtschmerzhaft und schmerzhaft Reize (WDR = wide dynamic range) aktiviert, auch die Größe der rezeptiven Felder ist unterschiedlich. Ein Teil der Neurone besitzt kleine,

klar begrenzte rezeptive Felder, und kann dadurch die Information in Bezug auf die Lokalisation, Intensität und zeitliche Eigenschaften nozizeptiver Reize verarbeiten. Der andere Teil der Neurone besitzt große oft bilaterale rezeptive Felder (Kenshalo & Isensee, 1983). Neuere Arbeiten mit Einzelzelleitungen im Area 1-2 in SI bei wachen Affen haben gezeigt, daß eine Subpopulation von WDR-Neuronen auf Anstieg der Reizintensität mit einem steilen und linearen Anstieg der Feuerrate reagiert und zu sensorisch-diskriminativen Aspekten der Reizverarbeitung beitragen (Chudler *et al.*, 1990). Die Verhaltensrelevanz dieser nozizeptiven Neurone in SI konnte insofern gezeigt werden, als die Aktivität dieser Neurone hoch mit der Detektionsgeschwindigkeit für Änderungen in der Stimulusintensität korrelierten (Iwata *et al.*, 1998; Kenshalo, Jr. *et al.*, 1988). Aus diesen Tierversuchen kann geschlossen werden, daß im primären und sekundären Kortex nicht nur somatosensorische, sondern auch nozizeptive Reize auf der sensorisch-diskriminativen Dimension verarbeitet werden. Diese Reizverarbeitung bildet wahrscheinlich die neurophysiologische Grundlage der Amplitudenunterschiede der mittellatenten Komponenten im somatosensorischen Potential.

In den bildgebenden Verfahren wie Positron Emissions Tomographie (PET) und funktionelle Kernspin Resonanz Tomographie (fMRT) kann dieser Teil der Reizverarbeitung aufgrund der zeitlichen Voraussetzungen nur schwer gemessen werden. Bei PET-Untersuchungen mit noxischen Hitzereizen konnte Aktivität im primären somatosensorischen Kortex nicht konsistent nachgewiesen werden, in einigen Studien ist Aktivität in SI vorhanden (Casey *et al.*, 1994; Coghill *et al.*, 1994; Di Piero *et al.*, 1991; Talbot *et al.*, 1991; Xu *et al.*, 1997), in anderen Arbeiten ist keine Veränderung der Aktivität feststellbar (Casey *et al.*, 1996; Craig *et al.*, 1996; Davis *et al.*, 1995; Derbyshire *et al.*, 1994; Jones *et al.*, 1991). Disbrow *et al.* (1998) führt dies auf die Verteilung der nozizeptiven Neurone in SI zurück, die zwischen den nicht-nozizeptiven Neuronen liegen. Die momentane räumliche Auflösung von PET und fMRI, die auf durchblutungsabhängigen, bzw. BOLD (blood-oxygen level dependent) Signalen beruhen, ist nicht ausreichend um die Signale dieser überlappenden Organisation nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Neurone zu differenzieren.

Zusammenfassend kann über das somatosensorische Potential folgendes festgestellt werden: Das Potential stellt die diskriminative Reizverarbeitung somatosensorischer Reize dar. Die frühen Komponenten resultieren aus Aktivität der A β -Fasern die im primären somatosensorischen Kortex spezifische Erregungsmuster bilden. Die mittellatenten Komponenten sind ein Korrelat der komplexeren Stufe der Verarbeitung, die überwiegend den sensorisch-diskriminativen Aspekt umfaßt, der mit der subjektiven Reizeinschätzung einhergeht. Bei nichtschmerzhaften Reizen werden

diese Komponenten durch Aktivität der A β -Fasern erzeugt. Bei schmerzhaften Reizen resultiert die Rekrutierung der A δ -Fasern in der Amplitudenerhöhung der P220 Komponente. Damit kann postuliert werden, daß die Amplitude der P220 das elektrophysiologische Korrelat der subjektiven Intensitätseinschätzung bei nichtschmerzhaften und schmerzhaften Reizen darstellt.

Diese Hypothese kann durch verschiedene Arten der Schmerzbeeinflussung getestet werden: Eine Reduktion der subjektiven Schmerzempfindung sollte in einer Amplitudenreduktion der mittellatenten Komponenten resultieren. In den nachfolgenden Abschnitten sollen Untersuchungen zur Schmerzreduktion durch Pharmaka, Aufmerksamkeitslenkung und Hypnose besprochen werden. Die unterschiedlichen Effekte der schmerzreduzierenden Verfahren auf die somatosensorischen Potentiale lassen Rückschlüsse zu, welche Aspekte der Schmerzverarbeitung durch die mittellatenten Potentiale repräsentiert werden.

1.4. Modulation des Schmerzempfindens und des SEPs

1.4.1. Anästhesie und Pharmaka

Im Bereich der Pharmakologie bzw. Anästhesiologie stellte sich die Frage, ob Pharmaka, die das Schmerzempfinden reduzieren, auch die Amplituden der endogenen Potentialkomponenten beeinflussen. In Studien konnte gezeigt werden daß Lokalanästhetika (Lidokain), Schmerzmittel (Aspirin), Opiate (Morphin, Fentanyl) und zentrale Anästhetika (Stickstoffoxid, Ketamin) sowohl das subjektive Schmerzempfinden, als auch die endogenen Komponenten des SEPs reduzieren (Übersicht in Chudler & Dong, 1983). Aufgrund dieser und anderer Studien wurde geschlossen, daß die Amplitudengröße der evozierten Potentiale einen validen und reliablen Indikator darstellt, um die Effektivität einer Anästhesie zu bewerten.

1.4.2. Aufmerksamkeit

Die Verarbeitung und Perzeption von Schmerzreizen wird von Aufmerksamkeitsprozessen beeinflusst. Zum Beispiel wirkt sich das Ankündigen von Schmerzreizen auf die Größe der Amplitude des nachfolgenden N150/P260 Komplexes aus. Miltner *et al.* (1988b) konnten eine positive Korrelation zwischen der "kontingenten Negativierung" (contingent negative variation = CNV) nach einem visuellen Warnstimulus und der N150/P260 Amplitude eines nachfolgenden Schmerzreizes nachweisen, ohne daß jedoch die subjektive Schmerzintensität beeinflusst wird. Die Autoren schließen daraus, daß die Amplitude des N150/P260 Komplexes nicht nur die subjektive Schmerzverarbeitung, sondern eine Mischung aus subjektiven Schmerzempfindung und vorbereitenden Parametern darstellt.

Aufmerksamkeit kann jedoch auch die Schmerzempfindung reduzieren. In weiteren Experimenten zeigen die Autoren (Miltner *et al.*, 1989, 1990, Johnson *et al.*, 1991), daß unter einer Ablenkungsbedingung (lösen einer kreuzworträtselartigen Aufgabe) nicht nur die subjektive Intensitätseinschätzung gegenüber der Aufmerksamkeitsbedingung (Reize zählen) reduziert war, sondern auch die P200 und P300 Komponenten des SEPs. Diese Experimente zeigt deutlich, daß Ablenkung bei kurzen phasischen Schmerzreizen in einer Reduktion der mittellatenten Komponenten des SEPs und des subjektiven Schmerzempfindens resultiert.

1.4.3. Hypnose

Hypnose wird im klinischen Bereich als Verfahren zur Schmerzreduktion eingesetzt (Hilgard & Hilgard, 1983) und in den letzten 10 Jahren wurden vermehrt Studien durchgeführt, in denen die hirnelektrischen Parameter unter Hypnose untersucht wurden. Die ersten Studien (Spiegel et al. 1989, Arendt-Nielsen et al. 1990 zitiert in Meier *et al.*, 1993) zeigen einen Einfluß von Hypnose auf die subjektive Intensitätseinschätzung und die späten kortikalen Potentiale, das experimentelle Design ist methodisch jedoch angreifbar (Meier et al. 1993). Miltner *et al.* (1992) und Meier *et al.* (1993) konnten unabhängig voneinander zeigen, daß hypnotische Hypo- und Hyperalgesie das subjektive Schmerzempfinden beeinflussen, nicht jedoch die Amplituden des somatosensorisch evozierten Potentials. Unter Hypnose kommt es somit zu einer Aufhebung der Korrelation zwischen subjektivem Schmerzempfinden und physiologischen Parametern.

Der direkte Vergleich der schmerzreduzierenden Wirkung von Hypnose mit der schmerzreduzierenden Wirkung von Aufmerksamkeit zeigt unterschiedliche kortikale Ergebnisse. In einer Studie (Schuler *et al.*, 1996) wurde während einer Ruhebedingung, einer Ablenkungsbedingung (lösen einer Kreuzworträtselaufgabe) und während einer hypnotischen Analgesie kurze schmerzhafte elektrische Reize einer gleichbleibenden Intensität am Mittelfinger der linken Hand appliziert. Erfasst wurde die subjektive Einschätzung der Schmerzreize in bezug auf die Intensität und die Aversivität und die somatosensorisch evozierten Potentiale. Sowohl die Ablenkungsbedingung, als auch die hypnotische Analgesie reduzierten in gleichem Maße die wahrgenommene Intensität und Aversivität der Schmerzreize gegenüber der Ruhebedingung. Im Kontrast dazu kommt es jedoch nur unter der Ablenkungsbedingung zu der erwarteten Amplitudenreduktion des N150-P260-Komplex, der P260 und der P300 Amplitude. Die hypnotische Analgesie reduziert das subjektive Schmerzempfinden, nicht jedoch die Amplituden der späten SEP-Komponenten.

Hypnose führt also, im Unterschied zur Ablenkung, zu reduziertem Schmerzempfinden bei gleichbleibender Amplitude der späten SEP-Komponenten. Daraus kann geschlossen werden, daß Hypnose einen Informationsverarbeitungsprozess beeinflusst, der nicht vom SEP erfaßt wird. Hypnose wirkt überwiegend auf evaluative Komponenten der Schmerzverarbeitung, die die Bewertung des Schmerzreizes verändern. Da die Amplituden der späten SEP-Amplituden dadurch nicht beeinflusst werden, kann gefolgert werden, daß das SEP vor allem die sensorischen und weniger die evaluativen Prozesse der Schmerzwahrnehmung repräsentieren (Miltner *et al.*, 1992, Meier *et al.*, 1993).

Neue Studien mit bildgebenden Verfahren (Rainville *et al.*, 1997) und intrakraniellen Ableitungen (Kropotov *et al.*, 1997) geben Hinweise darauf, daß die affektiv-evaluativen Prozesse des Schmerzempfindens in anderen kortikalen Arealen Aktivität hervorrufen, als die sensorisch-diskriminativen Prozesse. In einer Studie, die PET als bildgebendes Verfahren nutzt, wurde eine hypnotische Suggestion eingesetzt, bei der die Unangenehmheit, nicht jedoch die Intensität der Schmerzen reduziert wurde. Diese Suggestion resultierte in signifikanten Änderungen der schmerz-induzierten Aktivität im anterioren Kortex cingulus (Area 24), wogegen die Aktivität im primären somatosensorischen Kortex nicht beeinflusst wurde (Rainville *et al.*, 1997). Auch intrakranielle Ableitungen beim Menschen zeigen, daß bei hypnotischer Induktion eine Reduktion der Aktivität des anterioren Kortex cingulus mit der subjektiven Schmerzreduktion einhergeht (Kropotov *et al.*, 1997). Die Änderung in den affektiv-evaluativen Prozessen, die mit Aktivitätsänderungen im anterioren Kortex cingulus einhergehen, bilden sich nicht in Amplitudenänderungen des SEP ab, das deutlicher mehr mit den sensorisch-diskriminativen Prozessen des Schmerzempfindens korreliert.

1.4.4. Biofeedback

In den bisher vorgestellten Untersuchungen wurde mittels pharmakologischer oder psychologischer Intervention das subjektive Schmerzempfinden beeinflusst und die kortikalen Maße erhoben. Die Korrelation zwischen den mittellatenten SEP-Amplituden und dem Schmerzempfinden kann jedoch auch auf dem umgekehrten Weg nachgewiesen werden, indem die SEP-Amplituden als unabhängige Variable beeinflusst und das subjektive Schmerzempfinden gemessen wurde.

Miltner *et al.* (1988a) realisierten über ein EEG-Biofeedback ein operantes Training zur Vergrößerung und Verkleinerung des SEP auf einen Reiz mit konstanter physikalischer Reizintensität. Die Versuchspersonen erhielten schmerzhafte elektrische Reize am Finger, die jeweils individuell in ihrer Intensität beurteilt wurden. In den beiden Trainingsbedingungen wurden die Versuchspersonen systematisch für die Vergrößerung bzw. Verkleinerung der Amplitude der evozierten N150/P260 Komponente verstärkt. Die Ergebnisse zeigten, daß die Vergrößerung des N150/P260 Komplexes in einer erhöhten subjektiven Intensitätseinschätzung resultierten und die Verkleinerung der Amplitude in einer Erniedrigung der Intensitätseinschätzung. Die mittellatenten SEP-Komponenten sind also nicht nur hoch korreliert mit den subjektiven Schmerzempfinden, sondern kausal verbunden.

1.5. Chronischer Schmerz

Bei Schmerz wird zwischen akutem und chronischem Schmerz unterschieden. Akuter Schmerz wird durch einen noxischen Reiz in Folge von Verletzung, Krankheit oder der abnormen Funktion von Muskeln oder anderen Organen verursacht. Chronischer Schmerz ist Schmerz, der über die normale Zeitdauer der Heilung eines akuten Krankheitsverlaufs hinweg besteht, operationalisiert wird es als Dauerschmerz, der länger als 6 Monate anhält. Chronischer Schmerz ist andauernd, unterliegt keiner Spontanremission und ist schwer zu behandeln (Merskey & Bogduk, 1994, Russo & Brose, 1998).

1.5.1. Modelle zur Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen

Seit Beginn der neunziger Jahren wurden vermehrt Ansätze entwickelt, die die Entstehungs- und die Aufrechterhaltungsmechanismen chronischer Schmerzen anhand der Interaktion biomedizinischer und psychologischer Faktoren beschreiben. Eines der grundlegendsten Modelle, das **Psychobiologische Modell** chronischer Schmerzen (Flor *et al.*, 1990), geht davon aus, daß chronische Schmerzen durch das komplexe Zusammenwirken der folgenden Komponenten entstehen: (a) eine **Prädisposition** mit einem bestimmten Körpersystem auf Belastung exzessiv zu reagieren, (b) externale oder internale **aversive Stimulation**, (c) **fehlangepaßte Informationsverarbeitung** und Bewältigung von schmerzrelevanten sozialen und physiologischen Reizen und (d) **multiple Lernprozesse**: operante, respondenten- und Beobachtungslernen.

Das Modell beschreibt vor allem Schmerzsyndrome, die ihre Ursache in der Skelettmuskulatur haben, wie Spannungskopfschmerzen, Gesichtsschmerz oder Rückenschmerzen. Studien belegen, daß Rückenschmerzpatienten bei der Vorstellung von persönlich relevantem Streß einen Anstieg der Muskelspannung im schmerzspezifischen Rückenmuskel zeigen (Flor *et al.*, 1992). Diese Prädisposition wird durch aversive Stimuli immer wieder aktiviert. Zusätzliche klassische Konditionierungen von neutralen Reizen an schmerzauslösende Situationen erhöht die Anzahl der Schmerzhinweisreize und damit der aversiven Stimuli. Die Konsequenz dieser klassisch konditionierten Schmerzreaktion ist Schonhaltung, das Vermeiden von Aktivität und Zuwendung von den Angehörigen; alles Faktoren die als Verstärker wirken und damit das Schmerzverhalten durch operantes Lernen aufrechterhalten (Flor & Birbaumer, 1994, Flor *et al.*, 1990). Die Interaktion von somatischer Prädisposition mit den

respondenten und operanten Lernmechanismen stellt somit die Grundlage des Psychobiologischen Modells chronischer Schmerzen dar. Dieses Modell zur Entstehung chronischer Schmerzen wurde vor allem bei Patienten mit Schmerzen in der Skelettmuskulatur experimentell geprüft. Ob es auch für Patienten mit chronische Schmerzen anderen Ursprungs gültig ist, wurde noch nicht umfassend geprüft.

1.5.2. Chronischer Schmerz und neuronale Plastizität im somatosensorischen Kortex

Die oben beschriebenen respondenten und operanten Lernprozesse sind nicht nur für die Entstehung, sondern auch für die Aufrechterhaltung der Schmerzen maßgebend. Da chronische Schmerzen als Dauerschmerz über Jahre hinweg anhält, ergibt sich die Frage, inwiefern dieser erhöhte sensorische Einstrom in Kombination mit den spezifischen Lernvorgängen Auswirkungen im Zentralnervensystem hat. Eine permanente Änderung der grundlegenden Mechanismen der zentralen Reizverarbeitung von Schmerzreizen könnte dazu führen, daß die Schmerzwahrnehmung aufrechterhalten wird, auch wenn der periphere Einstrom auf ein normales Maß zurückgekehrt ist oder ganz wegfällt (Birbaumer *et al.*, 1995, Flor & Birbaumer, 1994).

Phantomschmerzen nach Amputation sind ein Beispiel für, daß eine Schmerzwahrnehmung aufrechterhalten wird, obwohl das schmerzende Körperteil nicht mehr vorhanden ist. Bei der Amputation oder Denervierung eines Körperteils erhält das Repräsentationsareal im somatosensorischen Kortex keinen neuronalen Input mehr, das Areal hat keine Reize mehr zu verarbeiten. Kartierungsuntersuchungen bei Amputierten zeigen, daß sich die Somatotopie des primären Kortex daraufhin ändert (Ramachandran, 1993. Ramachandran *et al.*, 1992). Bei Armamputierten verschiebt sich das benachbarte Areal, das die Lippe bzw. den Rumpf repräsentiert, in das Areal, das vormals den Arm repräsentierte (Flor *et al.*, 1995b, Knecht *et al.*, 1996). Bei der Amputation eines Zeigefingers verschiebt bzw. vergrößert sich das benachbarte Areal des Mittelfinger in Richtung Daumen (Weiss *et al.*, 1998). Die Topographie des somatosensorischen Kortex reagiert somit plastisch auf die Veränderungen in der Peripherie. Für die Schmerzforschung sind diese Befunde insofern bedeutsam, als gezeigt werden konnte, daß das Auftreten und die Stärke von Phantomschmerzen mit dem Ausmaß der Reorganisation im somatosensorischen Kortex korreliert: je größer die Reorganisation, desto stärker sind die Phantomschmerzen (Flor *et al.*, 1995b). Birbaumer *et al.* (1997) konnten zeigen, daß eine Reduktion der Phantomschmerzen

durch periphere Anästhesie von einer Wiederherstellung der, mit Gesunden vergleichbaren, Topographie im somatosensorischen Kortex begleitet wird. Aus diesen beiden Studien wurde geschlossen, daß die Reorganisation des somatosensorischen Kortex maßgeblich für Phantomschmerzen sind.

Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob chronische Schmerzsyndrome der Skelettmuskulatur über vergleichbare Mechanismen entstehen und aufrechterhalten werden, d.h. ob eine potentielle Reorganisation der Repräsentationsareale der schmerzhaften Körperteile im somatosensorischen Kortex die Chronizität der Schmerzen bedingen und unterstützen.

Im Gegensatz zur Amputation gibt es bei chronischen Schmerzen keinen Wegfall sensorischer Information, sondern eine Erhöhung des sensorischen Einstroms im intakten Organismus. Doch auch vermehrter Gebrauch eines Körperteils und daraus resultierender erhöhter Einstrom taktiler Information in den entsprechenden kortikalen Areale kann eine Veränderung in der Organisation des somatosensorischen Kortex auslösen. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß ein taktiler Training der Finger in der Vergrößerung der entsprechend Repräsentationsareale im primären somatosensorischen Kortex resultiert (Jenkins *et al.*, 1990; Recanzone *et al.*, 1992b).

Auch beim Menschen sind diese Auswirkungen mittels neuromagnetischer Quellenlokalisierung nachweisbar. Musiker, die beim Spielen von Streichinstrumenten die Finger der linken Hand ausgeprägter benutzten, haben eine vergrößerte Repräsentation dieser Finger, im Vergleich zu den Fingern der rechten Hand (Elbert *et al.*, 1995). Eine Reorganisation bzw. Vergrößerung der kortikalen Repräsentation der schmerzenden Körperteile aufgrund lang anhaltender chronischer Schmerzen wäre deshalb naheliegend und konnte von Flor *et al.* (1997) auch gezeigt werden.

Wie sich eine solche Vergrößerung der kortikalen Repräsentation bei chronischen Schmerzpatienten auf die Wahrnehmung, bzw. den Zusammenhang zwischen kortikaler Aktivität und Wahrnehmung auswirkt, ist jedoch noch nicht umfassend beschrieben. Studien, die eine Vergrößerung von Repräsentationsarealen im somatosensorischen Kortex aufgrund von erhöhtem taktilen Input nachweisen, zeigen auch, daß diese Änderungen mit Spezifizierung der Wahrnehmung einhergehen (Recanzone *et al.*, 1992a Braun *et al.*, 2000 Schweizer *et al.*, 2001). Übertragen auf die chronischen Schmerzpatienten könnte das in einer Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit resultieren. Ein taktiler Reiz im Rückenareal würde dann bei chronischen Schmerzpatienten im Vergleich zu Kontrollpersonen eine erhöhte Aktivität im somatosensorischen Kortex und eine erhöhte subjektive Intensitätsbewertung auslösen.

Zu dieser Hypothese können aus den vorliegenden Untersuchungen nur indirekte Daten der Schwellenmessungen herangezogen werden. Flor *et al.* berichten in der ersten Studie (1995a) von erhöhten Schmerzschwellen bei Rückenstimulation von chronischen Rückenschmerzpatienten, die mit der Chronizität der Störung positiv korreliert sind, in der nachfolgenden Studie (1997), ebenfalls mit chronischen Rückenschmerzpatienten, sind die Schwellen im Vergleich zu Kontrollpersonen jedoch nicht erhöht. Da in der vorliegenden Untersuchung bei chronischen Rückenschmerzpatienten sowohl Schwellenmessungen als auch subjektive Intensitätsbewertungen der applizierten Einzelreize und deren evoziertes somatosensorisches Potential erfaßt werden, kann der Zusammenhang zwischen möglicher Änderungen der kortikalen Reizverarbeitung und der subjektiven Wahrnehmung untersucht werden.

2. EINLEITUNG UND HYPOTHESEN ZUR VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNG

Das Ziel der vorliegende Studie ist es, die kortikale Reizverarbeitung bei chronischen Rückenschmerzpatienten zu untersuchen und mögliche Unterschied zu gesunden Kontrollpersonen zu beschreiben. Als Maße wurden dazu sowohl die Amplituden des somatosensorischen Potentials im EEG, als auch die physikalischen Reizstärken der applizierten Stimuli und die hervorgerufenen subjektiven Intensitätsbewertungen erfaßt. Diese drei Parameter ermöglichen eine detaillierte Beschreibung potentieller Änderungen des Schmerzempfindens und der kortikalen Reizverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten. Als Reize wurden kurze elektrische Einzelreize verwendet, die die Ableitung des SEPs ermöglichen. Stimuliert wurde in dem Areal am Rücken, das bei den Schmerzpatienten die chronischen Schmerzen auslöst und am Mittelfinger der linken Hand. Dadurch kann bei den Schmerzpatienten die Verarbeitung von Reizen im schmerzhaften Körperareal mit der Verarbeitung von Reizen in einem nicht von chronischen Schmerzen betroffenen Areal verglichen werden. Zudem wurden die Reize in unterschiedlichen subjektiven Intensitäten dargeboten, von gerade wahrnehmbar bis deutlich schmerzhaft. Diese Variation in der Reizintensität erlaubt in beiden Gruppen die Analyse der Reizverarbeitung von schmerzhaften und nichtschmerzhaften Reizen. Im folgenden sollen die einzelnen Analysen und dazugehörigen Hypothesen dargestellt werden.

SEP-Untersuchungen sind so konzipiert, daß die subjektiv empfundene Intensität der applizierten Reize bei allen Versuchspersonen vergleichbar ist. Da das subjektive Schmerzempfinden jedoch zwischen den Versuchspersonen variiert, müssen entsprechend unterschiedliche physikalische Reizintensitäten eingesetzt werden, um die analoge subjektive Empfindung auszulösen. Bei allen Versuchspersonen wurde deshalb eine Schwellenmessung durchgeführt um festzustellen, welche physikalischen Reizintensitäten notwendig sind, um die subjektiven Wahrnehmungs-, Schmerz- und Toleranzschwellen für die applizierten Reize zu erreichen. Diese Erhebung des Zusammenhangs zwischen physikalischer Reizstärke und subjektivem Intensitätsempfinden erlaubt eine Aussage über eventuelle Unterschiede in der Schmerzempfindlichkeit zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Hohe physikalische Reizstärken, die in relativ niedrigen subjektiven Intensitätsbewertungen resultieren, weisen auf eine Schmerzunempfindlichkeit, niedrige Reizstärken, die hohe subjektive Intensitätsbewertungen auslösen, auf eine Schmerzempfindlichkeit hin. In der Literatur sind die Befunde bezüglich der Schmerzschwellen bei chronischen

Schmerzpatienten sehr uneinheitlich. Es werden sowohl erhöhte (Yang *et al.*, 1985, Callaghan *et al.*, 1978, Merskey & Evans, 1975, Flor *et al.*, 1995a) als auch erniedrigte (Langemark, 1989, Ohrbach *et al.*, 1998, Sheather-Reid & Cohen, 1998) Schmerzschwellen berichtet. In der Studie von Flor *et al.* (1995a) konnte bei chronischen Rückenschmerzpatienten gezeigt werden, daß die Erhöhung der Schmerzschwelle mit der Chronizität der Schmerzen korreliert: je länger die Schmerzen bestanden, umso größer waren die Reizintensitäten um die entsprechende Wahrnehmung auszulösen.

Hypothese: Bezüglich möglicher Unterschiede in der Schmerzempfindlichkeit zwischen den Schmerzpatienten und der Kontrollgruppe wird keine gerichtete Hypothese aufgestellt. Als Hypothese wird lediglich angenommen, daß Schmerzpatienten eine veränderte Schmerzempfindlichkeit gegenüber den Kontrollpersonen haben.

Die in der Schwellenmessung erhobenen individuellen physikalischen Reizstärken wurden in der SEP-Untersuchung wie folgt verwendet. Insgesamt wurden acht Reizintensitäten appliziert: eine Reizintensität an der Wahrnehmungsschwelle, eine zwischen der Wahrnehmungs- und der Schmerzschwelle, eine an der Schmerzschwelle, drei zwischen der Schmerz- und der Toleranzschwelle und eine Reizintensität an der Toleranzschwelle. Die achte Reizintensität war eine konstante physikalische Reizintensität, die für alle Versuchspersonen gleich war (Konstantreiz). Die acht Reizintensitäten wurden in zufälliger Reihenfolge dargeboten und jeder Reiz wurde von den Versuchspersonen in der subjektiven Intensität bewertet. Dieses Design erlaubt es, den Zusammenhang zwischen physikalischer Reizstärke und subjektivem Empfinden auch während der SEP-Untersuchung zu analysieren und möglich Veränderungen, z.B. Habituation gegenüber der Schwellenmessung, zu erfassen. Da bei der SEP-Untersuchung, im Gegensatz zur Schwellenmessung, die verschiedenen Reizintensitäten in randomisierter Reihenfolge appliziert werden, kann untersucht werden, ob die Versuchspersonen die unterschiedlichen physikalischen Reizintensitäten unterschiedlich stark wahrnehmen und bewerten.

Hypothese: Da durch die Schwellenmessung die physikalischen Reizintensitäten so gewählt wurden, daß das subjektive Intensitätsempfinden bei allen Versuchspersonen vergleichbar ist, wird während der SEP-Untersuchung kein Unterschied zwischen den Gruppen in der Bewertung der Einzelreize erwartet.

Die bisher beschriebenen Analysen beziehen sich auf den Zusammenhang zwischen physikalischer Reizintensität und subjektivem Intensitätsempfinden. Die in der SEP-Untersuchung erhaltene Information über die kortikale Reizverarbeitung erweitert das Spektrum der Analysen und möglichen Korrelationen erheblich.

Als erster Parameter wurde die Größe der Amplitude der einzelnen SEP-Komponenten (P80, N150, P260 und P300) analysiert. Flor *et al.* (1995a) konnten in einer Studie zur kortikalen Reizverarbeitung bei chronischen Rückenschmerzpatienten zeigen, daß bestimmte Amplitudenänderungen im somatosensorisch evozierten Magnetfeld auftreten. Appliziert wurden multiple, phasische, elektrische Reize in 3 Reizintensitäten (schmerzhaft, nichtschmerzhaft und Konstantreiz) am Finger und im schmerzhaften Rückenareal. Die Auswertung der evozierten Magnetfelder zeigt bei den Schmerzpatienten eine erhöhte Feldstärke, die für die frühe Komponente (80 - 120 ms) spezifisch ist für die Rückenstimulation. Diese Erhöhung der exogenen Komponente kommt wahrscheinlich dadurch zustande, daß bei den Schmerzpatienten spezifisch am Rücken höhere physikalische Reizintensitäten eingesetzt werden mußten als bei den Kontrollpersonen, um die erforderliche subjektive Intensitätseinschätzung zu erreichen. Die spezifisch höhere Feldstärke indiziert somit keine veränderte Reizverarbeitung, sondern zeigt den erwarteten Zusammenhang zwischen physikalischer Reizstärke und der exogene Komponente des evozierten Magnetfeldes.

Die Feldstärken der späteren endogenen Komponenten des evozierten Magnetfeldes bei 150 und 250 ms sind bei den Schmerzpatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen unspezifisch bei Finger- und Rückenstimulation erhöht. Ob diese Erhöhung mit einer Änderung in der subjektiven Intensitätsbewertung einhergeht, wird nicht berichtet. Unter der Voraussetzung, daß zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied in der subjektiven Intensitätseinschätzung besteht, wäre das ein Hinweis auf eine veränderte Reizverarbeitung bei chronischen Rückenschmerzpatienten.

Das Design der vorliegenden Studie erlaubt es diese Fragestellung genauer zu untersuchen. Mögliche Amplitudenänderungen können nur dann sinnvoll interpretiert werden, wenn Daten über begleitende Änderungen in der physikalischen Reizstärke bzw. in der subjektiven Intensitätseinschätzung vorliegen. Das heißt, je nachdem, ob potentielle Unterschiede der Komponentenamplituden zwischen den beiden Gruppen durch Unterschiede in der physikalischen Reizstärke bzw. der subjektive Intensitätseinschätzung erklärbar sind oder nicht, ergeben sich unterschiedliche Implikationen für Aussagen über die kortikale Reizverarbeitung. Da jeder der applizierten Einzelreize von den Probanden subjektiv in seiner Intensität eingestuft wird, kann die evozierte kortikale Antwort aufgrund der zugrundeliegenden physikalischen

Reizstärke oder des ausgelösten subjektiven Intensitätsempfinden kategorisiert werden. Diese Analyse des Zusammenhangs der physikalischen Reizstärken, der SEP-Amplituden und der subjektiven Intensitätsbewertungen auf der Basis von Einzelreizen bei chronischen Schmerzpatienten stellt deshalb eine wichtige Ergänzung zu der Studie von Flor *et al.* (1995a) dar.

Hypothese: Chronische Rückenschmerzpatienten haben eine veränderte kortikale Reizverarbeitung von taktilen Reizen, die sich in Amplitudenänderungen der SEP-Komponenten abbilden. Diese Unterschiede in der Amplitude lassen sich nicht auf Unterschiede in der physikalischen Reizstärke (für die exogene SEP-Komponente P80) oder der subjektiven Intensitätseinschätzung (für die endogenen SEP-Komponenten N150, P260 und P300) zurückführen.

Die höhere Korrelation der Amplituden der exogenen SEP-Komponenten mit der physikalischen Reizintensität und der endogenen SEP-Komponenten mit dem subjektiven Intensitätsempfinden ist in der Literatur gut belegt. Die verschiedenen Komponenten des SEPs ermöglicht somit sowohl Aussagen über den Zusammenhang der kortikale Antwort mit dem subjektiven Schmerzempfinden, als auch Aussagen über den Zusammenhang der kortikale Antwort mit der physikalische Reizintensität.

Die in der Literatur beschriebenen SEP-Experimente testen überwiegend die Enge des Zusammenhangs zwischen SEP-Amplituden und subjektiven Empfindens. Wie im theoretischen Teil dieser Arbeit aufgezeigt wurde, konnte dieser Zusammenhang bei gesunden Versuchspersonen wiederholt gezeigt werden. Zusätzlich Evidenz für den engen Zusammenhang dieser beiden Parameter geben Biofeedback-Untersuchungen, in denen sich die Variation der SEP-Amplitude in der Veränderung des subjektiven Empfindens niederschlägt, bzw. Untersuchungen der Wirkung von schmerzreduzierenden Medikamenten, bei denen die Reduktion des subjektiven Schmerzempfindens mit der Reduktion der SEP-Amplitude einhergeht. Die einzige beschriebene Bedingung, in der der Zusammenhang zwischen SEP-Amplitude und subjektiven Schmerzempfinden nicht vorhanden ist, ist unter Hypnose. Unter der hypnotische Induktion wird zwar das subjektive Schmerzempfinden vermindert, diese Reduktion zeigt sich jedoch nicht in den Amplituden der SEP-Komponenten.

Aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt sich die Frage, ob der enge Zusammenhang zwischen der Amplitude der endogenen SEP-Komponenten und dem subjektiven Intensitätsempfinden bei den chronischen Schmerzpatienten genauso hoch ist wie bei gesunden Kontrollpersonen. Momentan gibt es nur einzelne Untersuchungen,

die evozierte Potentiale bei chronischen Schmerzpatienten untersuchen. David *et al.*, 1984 verglichen die evozierten Potentiale bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. Als Reize wurden elektrische Stimuli an der Zahnpulpa verwendet. Bei ansteigender Reizintensität ist der Zusammenhang zwischen der Amplitude der N150/P260 Komponente und der subjektiven Intensitätsbewertung bei beiden Gruppen gleich stark vorhanden.

Hypothese: Der Zusammenhang zwischen subjektiver Intensitätsbewertung und den endogenen SEP-Komponenten N150, P260 und P300 ist bei Schmerzpatienten genauso stark vorhanden wie bei Kontrollpersonen.

Der Zusammenhang der frühen exogenen SEP-Komponenten mit der physikalischen Reizstärke wurde in der David *et al.* (1984) Studie nicht analysiert. Für chronische Schmerzpatienten liegen nur indirekte Daten vor. In der Studie von Flor *et al.* (1995a, 1997) konnte bei chronischen Rückenschmerzpatienten eine positive Korrelation zwischen der Erhöhung der Schmerzschwelle (Erhöhung der physikalischen Reizstärke) und der Chronizität der Schmerzen festgestellt werden, die spezifisch für die Stimulation im Rückenareal ist. Die Amplituden der exogenen Komponente der somatosensorisch evozierten Magnetfelder (SEM) zeigten ebenfalls eine positive Korrelation mit der Chronizität der Schmerzen. Dies weist auf eine hohe Korrelation der physikalischen Reizstärke mit der exogenen Komponente des SEM hin.

Hypothese: Der Zusammenhang zwischen physikalischer Reizstärke und der exogenen SEP-Komponente P80 ist bei Schmerzpatienten genauso stark vorhanden wie bei Kontrollpersonen.

Die Studie von David *et al.* (1984) fand, wie oben berichtet, bei chronischen Schmerzpatienten keine Änderung im Zusammenhang zwischen der Amplitude des N150/P260 Komplexes und der subjektiven Intensitätsbewertung. Unterschiede gibt es nur in der Habituation. Die Gruppe der Kontrollpersonen zeigt in der 2. Hälfte der Durchgänge eine verminderte SEP-Amplitude und eine Verringerung der Intensitätsbewertung. Diese Habituation in der 2. Hälfte der Untersuchung bleibt bei Schmerzpatienten aus, die Amplituden und Intensitätseinschätzungen dieser Gruppe unterscheiden sich nicht zur 1. Hälfte der Untersuchung. Auch Flor *et al.* (1993) beschreiben in einem Konferenzbeitrag das Ausbleiben der Habituation der Schmerzantwort bei chronischen Schmerzpatienten. In dem Beitrag wird zusätzlich von

einer erhöhten kortikalen Antwort bei chronischen Schmerzpatienten berichtet, die jedoch nur bei multiplen phasischen und nicht bei einzelnen phasischen oder tonischen Schmerzreizen auftritt. Ob diese Erhöhung auf die ausbleibende Habituation zurückzuführen ist, wird nicht beschrieben. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde auch in der vorliegenden Untersuchung der Faktor Habituation untersucht, indem die subjektiven Intensitätsbewertungen und Amplituden der SEP-Komponenten der ersten Hälfte der Untersuchung (120 Stimuli) mit den Werten der zweiten Hälfte der Untersuchung (120 Stimuli) verglichen wurden.

Hypothese: Schmerzpatienten zeigen in der zweiten Hälfte der Untersuchung im Unterschied zu Kontrollpersonen keine Habituation in der Amplitude der endogenen SEP-Komponenten.

Gemeinsam mit den 7 individuellen bestimmten Reizintensitäten wurde bei allen Versuchspersonen am Rücken und am Finger ein Konstantreiz mit einer definierten physikalischen Reizstärke appliziert. Dieser Konstantreiz ermöglicht es, potentielle Unterschiede in der subjektiven Intensitätseinschätzungen und der Amplituden der exogenen und endogenen SEP-Komponenten zwischen den chronischen Schmerzpatienten und den Kontrollpersonen zu erfassen, die nicht durch Unterschiede in der physikalischen Reizintensität beeinflusst sind.

Hypothese: Trifft die Hypothese einer veränderten Schmerzempfindlichkeit bei Schmerzpatienten zu, sollten sich die Schmerzpatienten in der subjektiven Intensitätsbewertung der Konstantreizes und in den Amplituden, der durch den Konstantreiz evozierten, endogenen SEP-Komponenten von den Kontrollpersonen unterscheiden.

3. METHODEN

3.1. Versuchspersonen

An der Untersuchung nahmen 8 Männer und 23 Frauen im Alter zwischen 25 und 59 Jahren (Mittelwert: 44 Jahre) teil, davon waren 15 Schmerzpatienten und 16 gesunde Kontrollpersonen. Die beiden Gruppen wurden nach Alter und Geschlecht parallelisiert. In die Datenanalyse wurden nur die 9 Schmerzpatienten und 11 Kontrollpersonen aufgenommen, bei denen die höchste Reizintensität als schmerzhaft erlebt wurde. Bei 2 Schmerzpatienten wurde die Untersuchung aus technischen bzw. persönlichen Gründen abgebrochen. Weitere 9 Personen (4 Patienten, 5 Kontrolle) mußten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da für die Auswertung zu wenig subjektiv empfundene Schmerzreize vorhanden waren.

Alle nachfolgenden Angaben beziehen sich auf diese analysierte Gruppe. Die genaue Alters- und Geschlechtsverteilung innerhalb der Gruppen ist aus Tab. 3.1.1 ersichtlich.

Tab. 3.1.1. Demographische Daten der 20 ausgewerteten Versuchspersonen:

	9 Patienten	11 Kontrollpersonen
Altersbereich	25 - 44 Jahre	28 - 58 Jahre
Mittelwert \pm Stdabw.	41 \pm 5.7	43 \pm 10.3
Geschlecht	6 Frauen, 3 Männer	9 Frauen, 2 Männer

Alle Schmerzpatienten hatten chronische Schmerzen muskulo-skelettaler Ursache im Bereich der Lenden- und unteren Brustwirbelsäule. Personen mit Schmerzen, die auf entzündlichen Prozessen beruhten, wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Teilnahmekriterium war tägliche Schmerzen über eine Zeitdauer von mindestens 6 Monaten. Die angegebene Dauer der Schmerzproblematik lag zwischen 2 und 5 Jahren (2 Personen), zwischen 5 und 10 Jahren (2 Personen) und über 10 Jahren (5 Personen). Die durchschnittliche Schmerzintensität der Schmerzpatienten lag bei 3.8 auf einer visuellen Analogskala von 0 = kein Schmerz bis 5 = sehr starker Schmerz.

Als Ausschlußkriterien wurden telefonisch abgefragt: neurologische Komplikationen; Schmerzen aufgrund anderer Erkrankungen; weitere schwere Schmerzsymptomatiken; Störungen des Zentralnervensystems; unter 18 oder über 60 Jahre; psychiatrische Erkrankungen; Medikamentenabhängigkeit; Herzschrittmacher und Pflasterallergie. Die Schmerzpatienten nahmen nach eigenen Aussagen zum Zeitpunkt des Experimentes keine schmerzbeeinflussenden Medikamente ein.

Die Personen wurden schriftlich und mündlich über die Untersuchung und die Schmerzreize informiert und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung. Alle wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, daß sie die Untersuchung jederzeit und ohne persönliche Nachteile abbrechen können. Als Kostenaufwandsentschädigung erhielten die Probanden DM 15,- pro Stunde, die Schmerzpatienten konnten zusätzlich ein einstündiges Beratungsgespräch in Anspruch nehmen.

3.2. Fragebögen

Die Schmerzpatienten füllten vor der Untersuchung einen ausführlichen Fragebogen mit Fragen zu Demographie, Krankheiten, Operationen, Schmerzgeschichte, Schmerzbehandlungen und Schmerzeinschätzung aus. Die Kontrollpersonen bekamen eine verkürzte Form desselben Fragebogens, ohne die Fragen zu den chronischen Schmerzen.

3.3. Stimulationsart, Stimulationsort, und Reizbewertung

Als Stimulus wurde ein elektrische Reiz (bipolare Rechteckreize, Frequenz = 500 Hz) mit einer Dauer von 10 ms in einstellbarer Stärke verwendet. Der Stimulus wurde von einem programmierbaren, akkubetriebenen Konstantstromgenerator mit integrierter Isolationseinheit erzeugt (Tönnies), der ein Maximum von 150 V und einen maximalen Stromfluß von 1mA generieren konnte.

Alle Probanden wurde an 2 Körperstellen elektrisch stimuliert: intrakutane Stimulation am Mittelfinger der linken Hand und transkutane Stimulation im (schmerzenden) Rückenareal. Zur intrakutanen Stimulation nach der Methode von Bromm und Meier (Bromm & Meier, 1984) wurde mittels einem sterilen Haemostilet die oberste Hautschicht eines 2 mm² großen Areals an der Fingerbeere des Mittelfingers der linken Hand entfernt. In die so entstandene unblutige Hautvertiefung wurde ein Goldstift (1mm lang, Durchmesser: 0.95 mm) als Reizelektrode eingeführt. Als indifferente Elektrode diente eine Metallspirale, die um die Fingerwurzel angelegt wurde. Der Übergangswiderstand lag unter 50 kOhm. Zur transkutanen Stimulation am Rücken wurde in dem betreffenden Areal eine Goldstiftelektrode und als indifferente Elektroden zwei Napfelektroden auf der Haut befestigt.

Zur Reduktion des Übergangswiderstandes wurde das Hautareal mit einer Quarzsandlösung (Omni-Prep) vorbehandelt. Der Ort des schmerzhaftesten Rückenareals lag je nach Patient rechts oder links der Wirbelsäule. 3 Schmerzpatienten

hatten das Schmerzareal auf der linken Rückenseite, 6 auf der rechten. Bei den Kontrollpersonen wurde die Elektrodenposition von dem jeweils parallelisierten Schmerzpatienten übernommen.

Der zeitliche Ablauf einer Einzelstimulation setzte sich zusammen aus: (Abb. 3.3.1.)

- 250 ms Baselineaufzeichnung des EEG
 - 10 ms elektrischer Reiz
 - 1000 ms Poststimulus Aufzeichnung
 - 1500 ms Wartezeit, dann Signal für Reizbewertung (Rating)
 - 4000 ms mündliche Reizbewertung anhand der visuellen Bewertungsskala
 - 1000 - 2000 ms variables Intertrialintervall (ISI)
- Dauer des gesamten Einzeldurchgangs: zwischen 7760 und 8760 ms.

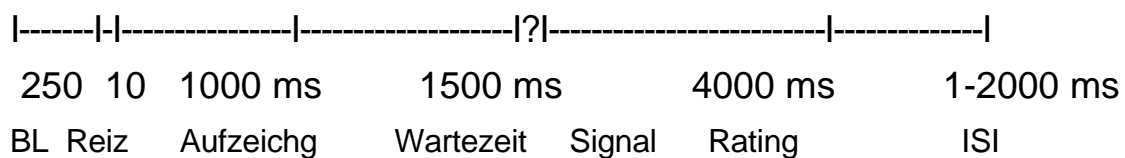


Abb. 3.3.1.: Zeitlicher Ablauf eines Durchgangs.

Die Bewertung der Reize erfolgt über eine Visuelle Beurteilungsskala (visual rating scale = VRS) die sich in Augenhöhe 2 m vor den Probanden befand. Die VRS erfragt die Reizintensität ("Wie stark ist der Schmerz") auf einer Skala von 0-12: 0= kein Schmerz; 5=gerade spürbarer Schmerz; 12= unerträglicher Schmerz. Die Versuchspersonen sollten jeden Reiz auf seine Intensität hin beurteilen und ihre Bewertung laut aussprechen. Nach einem kurzen Zeitintervall begann der nächste Durchgang.

3.4. Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung bestand aus zwei Teilexperimenten, einer Schwellenbestimmung und einer Messung der evozierten Potentiale mit randomisierter Darbietung von sieben Reizintensitäten und einem Konstantreiz. Die beiden Untersuchungen wurden nacheinander an den beiden Stimulationsorten durchgeführt, die Reihenfolge der Stimulationsorte war zwischen den Versuchspersonen ausbalanciert.

An jedem Stimulationsort wurden mit der Grenzwertmethode (Method of limits) zuerst die individuellen Wahrnehmungs-, Schmerz-, und Toleranzschwellen der Versuchspersonen auf den elektrischen Reiz ermittelt. Eine Serie, in der Intensität ansteigender Reize (je 40 μA), wurde einzeln auf der visuellen Bewertungsskala (VRS) beurteilt. Die Personen waren instruiert, daß die Wahrnehmungsschwelle bei VRS "1", die Schmerzschwelle bei VRS "5" und die subjektive Toleranzgrenze analog der Schmerzbeurteilung "9" auf der VRS liegt. Nach Erreichen der subjektive Toleranz verringerte sich die Intensität der Einzelreize schrittweise, bis die Wahrnehmungsschwelle des Probanden wieder erreicht war. Diese Abfolge wurde insgesamt zwei Mal wiederholt. Die Werte der physikalischen Reizstärken an den individuellen Wahrnehmungs- Schmerz- und Toleranzschwellen des zweiten Durchgangs wurden für die nachfolgende EEG-Untersuchung übernommen und dienten als Eckwerte für die Festlegung der sieben Reizintensitäten.

Die Messung der somatosensorisch evozierten Potentiale wurde mit den Einzelreizen in sieben Reizintensitäten und einem Konstantreiz durchgeführt. Die sieben Reizintensitäten beruhten auf den physikalischen Reizstärken der individuellen Schwellenmessung am jeweiligen Stimulationsort. Der Konstantreiz hatte für alle Versuchspersonen und beide Stimulationsorte die identische physikalische Intensität.

Intensität 1 : Konstantreiz 250 μA

Intensität 2 : physikalische Reizintensität der Wahrnehmungsschwelle

Intensität 3 : Median zwischen Intensität 2 und 4

Intensität 4 : physikalische Reizintensität der Schmerzschwelle

Intensität 5 : Median zwischen Intensität 4 und 6

Intensität 6 : Median zwischen Intensität 4 und 8

Intensität 7 : Median zwischen Intensität 6 und 8

Intensität 8 : physikalische Reizintensität der Toleranzschwelle

Jede der 8 Intensitäten wurde in randomisierte Reihenfolge 30 mal appliziert, sodass an jedem Stimulationsort 240 Einzelreize präsentiert wurden. Jeder dieser Einzelreize wurde von der Versuchsperson anhand der visuellen Bewertungsskala in seiner Intensität bewertet.

3.5. Physiologische Maße

Das somatosensorische ereigniskorrelierte Potential (SEP) wurde von 37 Elektrodenpositionen gegen verbundene Ohrläppchen abgeleitet. Dabei wurden 21 Elektroden nach dem internationalen 10-20-System und weitere 16 Elektroden an den Zwischenpositionen über den somatosensorischen Kortexarealen plaziert. Als EEG-Elektroden wurden Ag/AgCl Elektroden (In Vivo Metrics) und als Ohrreferenz Ag/AgCl Klemmelektroden (Hoffman) verwendet. Als Elektrolytpaste wurde Grass-Elektrodenpaste (EC2) benutzt. Vor dem Anbringen der Elektroden wurden die Ableitstellen mit Quarzsandlösung (Omni-Prep) von Hornschuppen und Fettschicht befreit, um einen Elektrodenübergangswiderstand von weniger als 5 kOhm zu erzielen. Die Erdung der Versuchspersonen erfolgt über eine angefeuchtete, flexible Bandedelektrode (DISA), die am Handgelenk der stimulierten Hand befestigt wurde.

Zur Kontrolle von EOG-Artefakten (Augenbewegungen) wurden zwei EOG-Elektroden (Napfelektroden vom Typ Beckman, gefüllt mit Parker Elektrodenpaste) jeweils 1 cm ober- und unterhalb des rechten Auges angebracht.

Die Verstärkung und Filterung der EEG- und EOG-Kanäle erfolgte mit 2 Nihon-Kohden EEG-Verstärkern (Neurotop). Die Zeitkonstante der EEG- und EOG-Kanäle betrug 10s, für die Grenzfrequenz des Tiefpassfilters wurden 70 Hz gewählt. Die Digitalisierung der EEG- und EOG-Signale erfolgte mit 200 Hz auf 2 PCs über drei 19 Kanal-AD-Wandler (Datatranslation DT 2821, DT 2810) unter Verwendung einer kommerziellen Datenerfassungssoftware (EASYPACK, Fa. Stemmer). Insgesamt wurde bei jedem Reizdurchgang 250 ms vor und 1000 ms nach dem Stimulus das EEG und EOG aufgezeichnet. Das Prästimulusintervall von 250 ms bildete dabei die Grundlage für die Baselinekorrektur.

3.6. Datenreduktion und Auswertung

3.6.1. Subjektive Reizeinschätzung

Die subjektiven Intensitätseinschätzung der Einzelreize bei der Untersuchung der evozierten Potentiale wurde für jede Versuchsperson an jedem Reizort für jede der 8 Reizintensitäten gemittelt.

3.6.2. EEG

Die EEG-Antworten wurden nach einer Baselinekorrektur, bei der die mittlere Amplitude des Prästimulusintervalls von der gesamten Aufzeichnungsstrecke subtrahiert

wurde und einer EOG-Korrektur nach der Methode von Gratton (Gratton *et al.*, 1989), in Abhängigkeit von den 8 Reizintensitäten gemittelt. Daraus resultierten pro Versuchsperson und Elektrode 8 gemittelte Potentialverläufe, die die hirnelektrische Aktivität auf die 8 Reizintensitäten repräsentieren. In einem nächsten Analyseschritt wurden die Latenzen und Amplituden der Komponenten P80, N150, P260, P300 anhand der individuellen Potentialverläufe durch visuelle Inspektion ermittelt. Dabei wurde für die P80 im Intervall von 60 bis 100 ms das Aktivitätsmaximum an der Elektrode Cz bestimmt. Für die N150 (Cz), P260 (Cz), und P300 (Pz), wurden Amplitudenmaxima bezogen auf die Prästimulus-Baseline in den Intervallen 100 - 180 ms, 150 - 300 ms bzw. 300 - 400 ms bestimmt. Da in der Analgesieforschung die Amplitude der N150/P260 als gängiges Korrelat der subjektiven Schmerzempfindung gilt, wurde diese Peak-to-Peak Amplitude ebenfalls ausgewertet. Verwendet wurde dabei die Summe des Betrags beider Amplitudenstärken bezogen auf die Baseline.

Habituation:

Zur Überprüfung der Habituation wurden die Baseline- und EOG-korrigierten EEG-Antworten einer nichtschmerzhaften Intensität (Intensität 3) und einer schmerzhaften Intensität (Intensität 8) verwendet. Bei beiden Intensitäten wurde die 1. und die 2. Hälfte der Durchgänge getrennt gemittelt, so daß für jede Versuchsperson 4 Potentialverläufe resultierten. Die Festlegung der Komponentenmaxima und der Amplituden waren identisch mit dem oben beschriebenen Vorgehen.

3.7. Statistische Analysen

3.7.1. Schwellenbestimmung

Die physikalischen Reizstärken, die zum Erreichen der verschiedenen Schwellen notwendig waren, wurden in einer ANOVA mit den Faktoren "Schwelle" (Wahrnehmungs-, Schmerz-, und Toleranzschwelle); "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollpersonen) und "Reizort" (Finger vs. Schmerzareal) verglichen.

3.7.2. Schmerzeinschätzung

Die subjektiven Intensitätsbewertungen wurden in einer 3-faktoriellen ANOVA für meßwiederholte Daten mit dem Between-Gruppen Faktor "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollpersonen) und den Within-Faktoren "Reizort" (Finger vs. Schmerzareal) und

"Reizintensität" (Intensität 2 - 8) auf statistische Signifikanz geprüft. Zusätzlich wurde jeweils für die beiden Gruppen und die Stimulationsorte getrennt die Korrelation und die Regression der Intensitätsbewertung mit der physikalischen Reizintensität berechnet, um den Zusammenhang zwischen den beiden Variablen näher zu beschreiben. Die Regressionsgeraden wurden mit einem "Test for Equality of Slopes of Several Regression Lines" (Sokal & Rohlf, 1981) auf Unterschiede in der Steigung getestet.

3.7.3. Somatosensorisch evozierte Potentiale

3.7.3.1. Konstantreiz:

Die evozierten Antworten auf den Konstantreiz wurden getrennt von den evozierten Antworten auf die 7 individuellen Reizintensitäten ausgewertet. Zur Überprüfung eventueller Amplitudenunterschiede zwischen den Gruppen oder den Stimulationsorten wurde für jede Komponente eine ANOVA mit den Faktoren "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollpersonen) und "Reizort" (Finger vs. Schmerzareal) berechnet.

3.7.3.2. Sieben Reizintensitäten:

Zur statistischen Überprüfung der Latenz- und Amplitudenunterschiede einzelner SEP-Komponenten zwischen bei den verschiedenen Reizintensitäten wurden Varianzanalysen mit den Faktoren "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollpersonen), "Reizort" (Finger vs. Schmerzareal) und "Reizintensität" (Intensität 2 - 8) gerechnet. Zusätzlich wurden jeweils für die beiden Gruppen und die Stimulationsorte getrennt Korrelationen bzw. Regression der über die Versuchspersonen gemittelten Amplituden (N150, P260 und P300) und den subjektiven Intensitätsbewertungen in den 7 Reizintensitäten ermittelt. Die Amplitude der exogenen SEP-Komponente P80 wurde mit den physikalischen Reizintensitäten korreliert. Die Regressionsgeraden wurden anhand des "Test for Equality of Slopes of Several Regression Lines" (Sokal & Rohlf, 1981) auf Unterschiede in der Steigung geprüft. Zur Korrektur für Inhomogenität wurden bei allen Varianzanalysen die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert (abgekürzt: "G-G").

4. ERGEBNISSE

4.1. Schwellenmessungen

4.1.1. Physikalische Reizintensitäten an den Wahrnehmungs-Schmerz- und Toleranzschwellen

Ausgehend von der Hypothese, daß Schmerzpatienten veränderte Wahrnehmungs- Schmerz- und Toleranzschwellen aufweisen, wurden die physikalischen Reizintensitäten an den drei Schwellen in einer 3-faktoriellen ANOVA miteinander verglichen.

Der Faktor "Gruppe" testet den Unterschied zwischen Schmerzpatienten und Kontrollen, der Faktor "Reizort" den Unterschied zwischen den beiden Stimulationsorten Finger und Schmerzareal und der Faktor "Schwelle" den Unterschied der physikalischen Reizstärke an den Wahrnehmungs-, Schmerz-, und Toleranzschwellen.

Die statistische Analyse der physikalischen Reizintensitäten zeigt in allen Haupteffekten und allen Interaktionen signifikante Ergebnisse (Tab. 4.1.1).

Tab. 4.1.1.: Schwellen: ANOVA der physikalische Reizintensitäten.

Physikalische Reizintensität	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	7.461	0.0137	
Reizort	1,18	40.372	0.0001	
Reizort * Gruppe	1,18	5.881	0.026	
Schwelle	2,36	55.648	0.0001	0.0001 $\epsilon = .556$
Schwelle * Gruppe	2,26	5.831	0.0064	0.0227
Reizort * Schwelle	2,36	32.112	0.0001	0.0001 $\epsilon = .581$
Reizort * Schwelle * Gruppe	2,36	5.434	0.0087	0.0256

Der Haupteffekt "Reizort" kommt durch die niedrigere physikalische Reizintensität bei Stimulation am Finger ($327,5 \pm 30,0 \mu\text{A}$ Standardfehler (S.F.)) im Vergleich zur Stimulation des Schmerzareals ($1745,3 \pm 186,0 \mu\text{A}$ S.F.) zustande.

Der Haupteffekt "Schwelle" zeigt, daß die physikalischen Reizintensitäten an den Schwellen wie erwartet hochsignifikant unterschiedlich sind (Wahrnehmungsschwelle: $548,0 \pm 103,1 \mu\text{A}$ S.F.; Schmerzschwelle: $1012,0 \pm 173,6 \mu\text{A}$ S.F.; Toleranzschwelle: $1549,2 \pm 255,9 \mu\text{A}$ S.F.).

Der Haupteffekt "Gruppe" zeigt, daß Schmerzpatienten über die 3 Schwellenarten gemittelt, generell eine niedrigere physikalische Reizintensität ($651,8 \pm 117,85 \mu\text{A}$ S.F.)

benötigen, um die Reize in vergleichbarer Art und Weise zu empfinden wie die Kontrollpersonen ($1351,1 \pm 175,2 \mu\text{A S.F.}$). Dies ist eine Bestätigung der Hypothese, daß Schmerzpatienten veränderte Schwellen haben.

Die Interaktion "Reizort" x "Gruppe" (Abb. 4.1.1.) zeigt, daß bei Schmerzpatienten am Finger, aber vor allem im Schmerzareal, deutlich geringere Reizintensitäten ausreichen, um die Schwellen zu erreichen, als bei Kontrollpersonen (Finger: $F(1,18)=5,8, p < .05$; Schmerzareal: $F(1,18)=6,8, p < .05$).

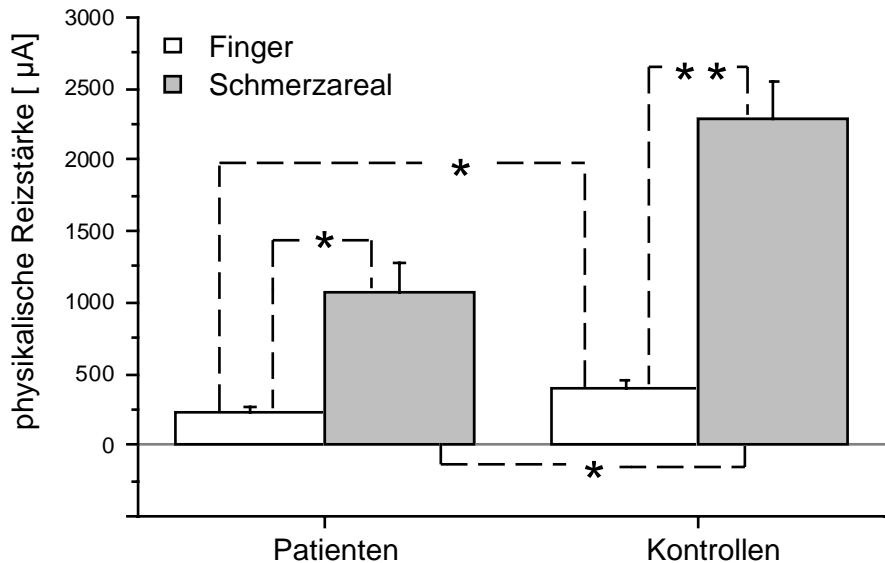


Abb. 4.1.1 Schwellen: Physikalische Reizintensität an den Stimulationsorten Finger und Schmerzareal für Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. $*=p < .05$; $**=p < .01$.

Die Interaktion zwischen "Schwelle" und "Gruppe" zeigt, daß sich die physikalischen Reizstärken an den drei Schwellen zwischen den Gruppen unterscheiden (Abb. 4.1.2.). Bei den Kontrollpersonen sind die Reizintensitäten der drei Schwellen jeweils signifikant verschieden, bei den Schmerzpatienten dagegen sind nur die Reizintensitäten der Schmerz- und der Toleranzschwelle signifikant unterschiedlich. Die Reizintensitäten an der Wahrnehmungs- und der Schmerzschwelle unterschieden sich bei den Schmerzpatienten nicht voneinander.

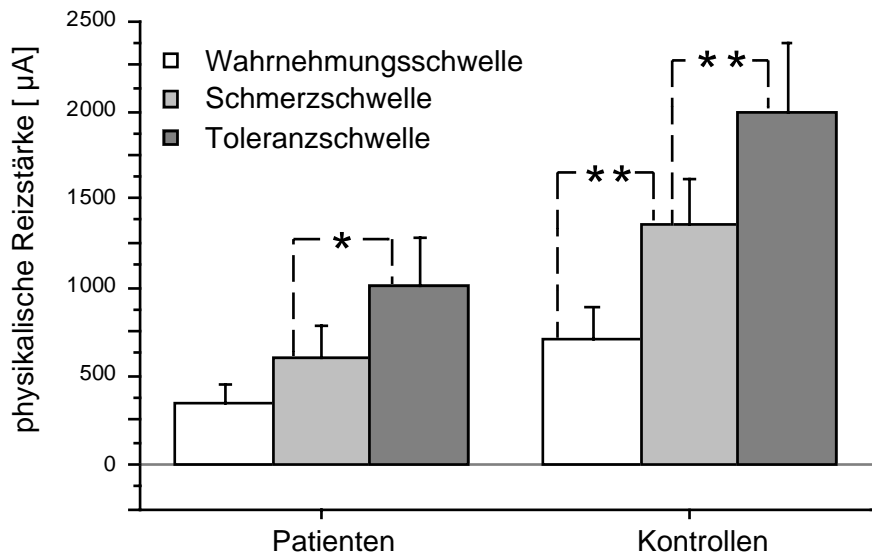


Abb. 4.1.2. Schwellen: Physikalische Reizstärke an den Schwellen bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. * = $p < .05$; ** = $p < .01$

Die 3-fach Interaktion "Gruppe" x "Reizort" x "Schwelle" differenziert die vorherigen Haupteffekte und Interaktionen weiter. Die nachfolgende Abbildung (Abb. 4.1.3.) zeigt die Reizintensität an den drei Schwellen, aufgeschlüsselt für die beiden Gruppen und die beiden Reizorte.

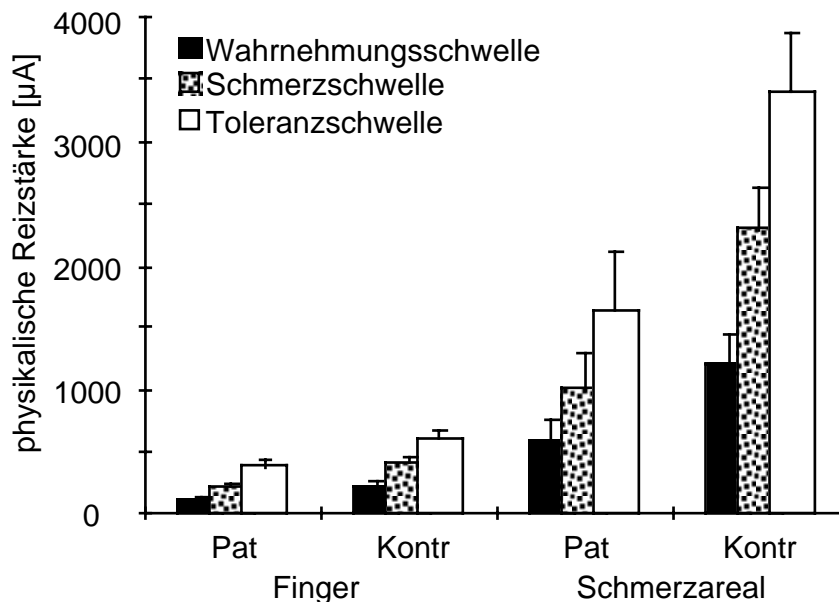


Abb. 4.1.3. Schwellen: Physikalische Reizstärke an den Schwellen bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen getrennt nach Stimulationsorten.

Dabei ist das unterschiedlich Niveau der Reizstärken am Finger und am Schmerzareal auf dem Rücken sichtbar. Des Weiteren wird auch deutlich, daß der Unterschied der Reizintensitäten bei Stimulation im Schmerzareal zwischen den beiden Gruppen beträchtlich ist.

Zusammenfassend kann die Hypothese bestätigt werden, daß Schmerzpatienten gegenüber Kontrollpersonen signifikant veränderte (erniedrigte) Schwellen aufweisen. Dies gilt sowohl für die Wahrnehmungs- als auch für die Schmerz- und Toleranzschwellen. Des Weiteren sind die Schwellen bei Schmerzpatienten sowohl am Finger als auch am Schmerzareal erniedrigt, am Schmerzareal jedoch deutlich mehr. Eine Reizintensität, die bei Kontrollpersonen im Mittel unterhalb der Wahrnehmungsschwelle liegt, also nicht einmal wahrgenommen wird, löst bei Schmerzpatienten im Mittel eine Empfindung an der Schmerzschwelle aus.

4.2. Somatosensorische evozierte Potentiale bei nichtschmerzhafter und schmerzhafter Reizung.

4.2.1. Die 7 Reizintensitäten

In der Untersuchung wurden neben dem Konstantreiz 7 verschiedene Reizintensitäten randomisiert am Finger und im Schmerzareal des Rückens dargeboten. Der Konstantreiz wurde als Reizintensität 1 bezeichnet. Die zweite Intensität war die physikalische Reizintensität an der Wahrnehmungsschwelle, die dritte zwischen Wahrnehmungsschwelle und Schmerzschwelle, die vierte an der Schmerzschwelle, die fünfte, sechste und siebte zwischen Schmerzschwelle und Toleranzschwelle und die achte Intensität die physikalische Reizintensität an der Toleranzschwelle.

4.2.1.1. Subjektive Intensitätseinschätzung

Die über eine Visuelle Rating Skala (VRS) ermittelten subjektiven Intensitätseinschätzungen wurden in einer ANOVA mit den Faktoren "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollpersonen), "Reizort" (Stimulation am Finger vs. Stimulation im Schmerzareal) und "Reizintensität" (Intensität 2 - 8) verglichen (Tab. 4.2.1.).

Tab. 4.2.1.: 7 Reizintensitäten: ANOVA der subjektive Intensitätseinschätzung.

Subj. Intens. 7 Reizintens.	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	1.127	0.3025	
Reizort	1,18	0.009	0.9273	0.9273
Reizort * Gruppe	1,18	0.205	0.6561	0.6561
Reizintensität	6,108	183.798	0.0001	0.0001 ε =.320
Reizintensität * Gruppe	6,108	4.744	0.0003	0.0161 ε =.320
Reizort* Reizintensität	6,108	2.69	0.0179	0.085
Reizort * Reizintensität * Gruppe	6,108	0.772	0.5939	0.4635

Die statistische Analyse der subjektiven Intensitätseinschätzungen zeigt eine signifikanten Haupteffekt des Faktors "Reizintensität" und signifikante Interaktion zwischen "Reizintensität" x "Gruppe".

Der signifikante Haupteffekt "Reizintensität" zeigt, daß die verschiedenen Reizintensitäten in der subjektiven Bewertung signifikant unterschiedlich wahrgenommen wurden (Abb. 4.2.1.).

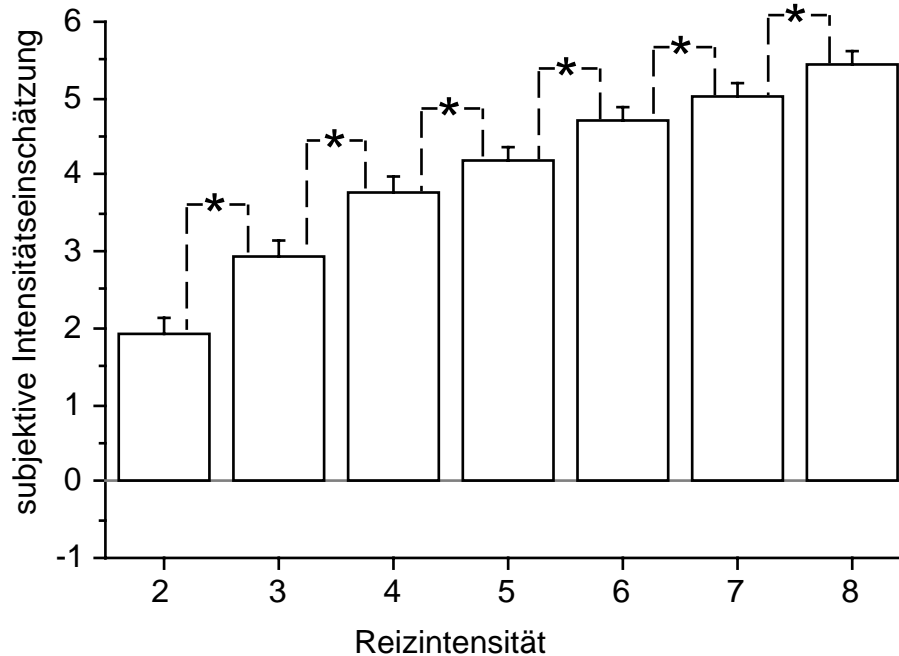


Abb. 4.2.1. 7 Reizintensitäten: Subjektive Intensitätseinschätzung der 7 Reizintensitäten anhand der Visuellen Rating Skala (VRS). * = $p < .05$

Die angegebenen Werte liegen jedoch unter den erwarteten Werten. In dem vorhergegangenen Schwellenexperiment, aus dem die physikalischen Reizintensitäten übernommen wurden, wurde Reizintensität 2 mit VRS "1" (Wahrnehmungsschwelle), Reizintensität 4 mit VRS "5" (Schmerzschwelle) und Reizintensität 8 mit VRS "9" (Toleranzschwelle) bewertet. Die Auswertung des nachfolgenden Reizexperimentes zeigt, daß nur noch die Reizintensitäten 7 und 8 an bzw. über der Schmerzschwelle liegen.

Zusätzlich ist die Interaktion der Faktoren "Reizintensität" x "Gruppe" vorhanden. Der Anstieg der subjektiven Intensitätseinschätzung von Intensität 2 bis 8 ist verschieden zwischen den Schmerzpatienten und den Kontrollpersonen (Abb. 4.2.2.).

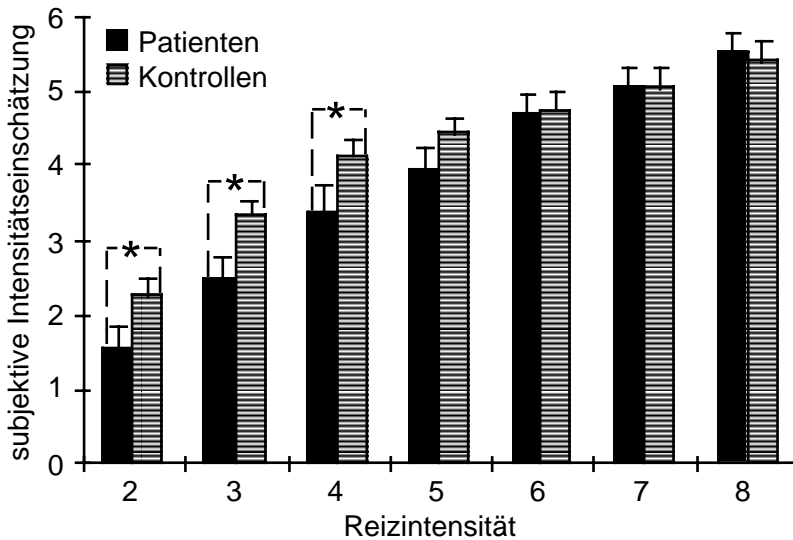
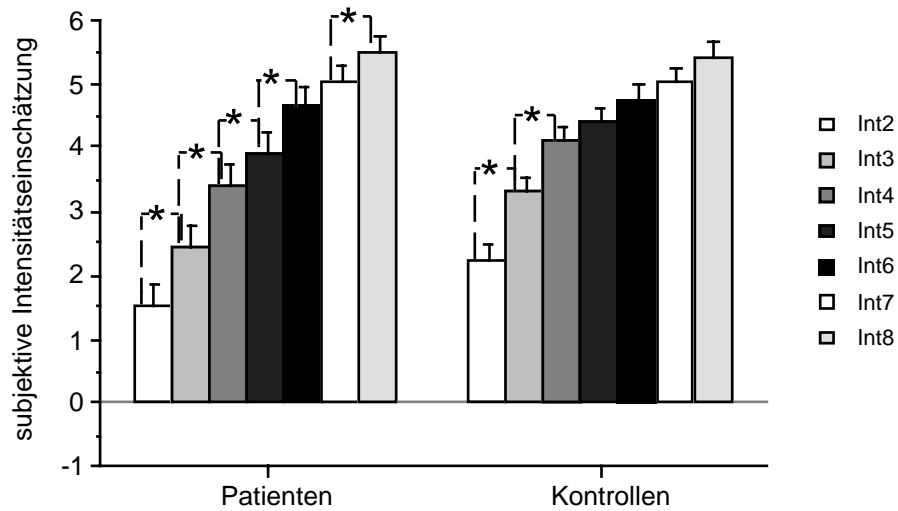


Abb. 4.2.2. 7 Reizintensitäten: Subjektive Intensitätseinschätzung der verschiedenen Reizintensitäten bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. Beide Diagramm zeigen die gleichen Daten nur in unterschiedlichen Darstellungen, um die verschiedenen Signifikanzen zu verdeutlichen. * = $p < .05$

Die ersten drei Reizintensitäten, die im Schwellenexperiment bei beiden Gruppen unterhalb der Schmerzschwelle lagen, werden von den Kontrollpersonen in ihrer Intensität stärker bewertet als von den Schmerzpatienten, die für diese Reizintensitäten eine geringere Intensitätseinschätzung abgeben.

Zusammenfassung

Die Auswertung der subjektiven Intensitätseinschätzung der 7 Reizintensitäten, die während der Schwellenmessung erhoben wurden ergibt, daß dieselben physikalischen Reizintensitäten während der EEG-Untersuchung signifikant unterschiedliche Intensitätsbewertungen auslösen. Die Intensitätsbewertungen liegen weit unter denen der Schwellenbestimmung, nur noch die zwei höchsten Reizintensitäten werden als schmerzhaft erlebt.

Zusätzlich werden die untersten 3 Reizintensitäten von beiden Gruppen als unterschiedlich stark wahrgenommen, die ursprünglich in der Schwellenmessung gleich intensiv wahrgenommenen Reize werden jetzt von den Gruppen unterschiedlich bewertet. Das erschwert die Vergleichbarkeit der nachfolgenden zentralnervösen Daten zwischen den Gruppen, da in der experimentellen Planung davon ausgegangen wurde, daß die einzelnen Reizintensitäten von beiden Gruppen gleich bewertet werden.

Korrelation der physikalischen Reizstärken mit der subjektiven Reizeinschätzung

Für beide Gruppen wurde jeweils getrennt nach Stimulationsorten die Stärke des Zusammenhangs zwischen der physikalischer Reizstärke und der subjektive Intensitätseinschätzung für die 7 Reizintensitäten ermittelt. Die Korrelation erlaubt Aussagen über die Stärke des Zusammenhangs zwischen der physikalischen Reizstärke und der subjektiven Intensitätsbewertung. Die Steigung der Regressionsgeraden zeigt den Zusammenhang zwischen der physikalischen Reizintensität und der subjektiven Intensitätsbewertung.

Wie Abb. 4.2.3. zeigt, ist für beide Gruppen an beiden Stimulationsorten ein hoher linearer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen zu sehen (Finger: Patienten $r = 0.99$, Kontrollen $r = 0.99$; Schmerzareal: Patienten $r = 0.98$, Kontrollen $r = 0.97$) (Tab. 4.2.2. ; 4.2.3.) . Es besteht kein Unterschied zwischen Schmerzpatienten und Kontrollpersonen in der Stärke dieses Zusammenhangs. Anhand der Steigung der Regressionsgeraden sind die unterschiedlichen Verstärkungsfaktoren an den beiden Stimulationsorten und in den beiden Gruppen gut zu sehen. Die Schmerzpatienten

haben an beiden Stimulationsorten eine steilere Regressionsgerade, der Unterschied ist vor allem bei Stimulation des Schmerzareals deutlich.

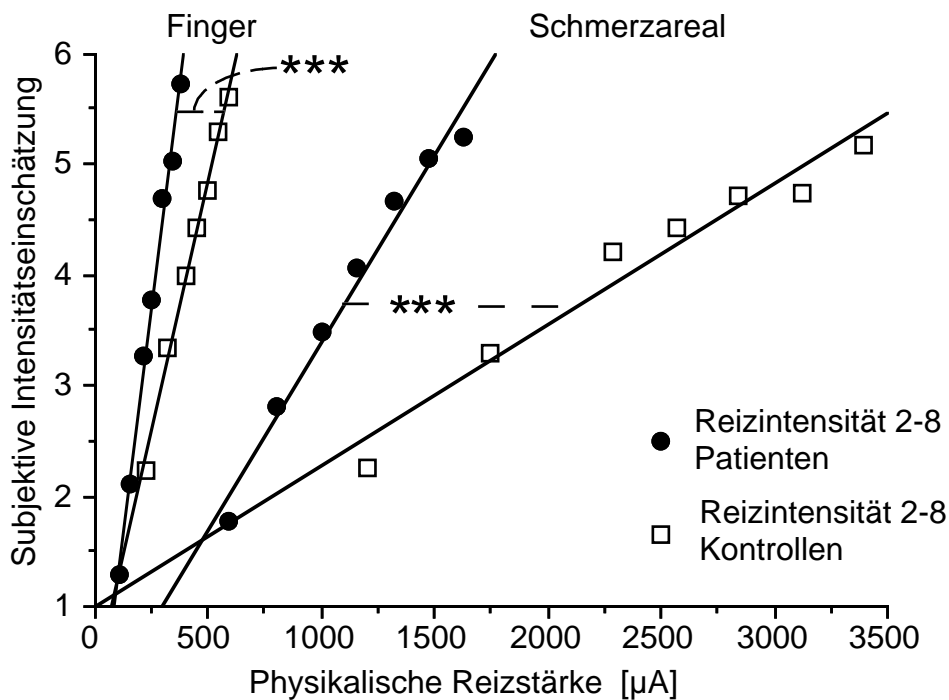


Abb. 4.2.3. Korrelation der physikalischen Reizstärke und der subjektiven Intensitätseinschätzung getrennt für die Schmerzpatienten und die Kontrollpersonen bei Stimulation des Fingers und des Schmerzareals am Rücken jeweils gemittelt für die 7 Reizintensitäten. *** = $p < .001$

Tab. 4.2.2. : Korrelation und Regression der physikalischen Reizstärken bei Stimulation am Finger auf die subjektive Intensitätseinschätzung bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation Finger	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.996	.016	-.301
Kontrollpersonen	7	.996	.009	.35

ANOVA Finger		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	575.883	< .0001
Kontrollpersonen	Regression	1,5	633.046	< .0001
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	176.807	< .0001

Tab. 4.2.3.: Korrelation und Regression der physikalischen Reizstärke bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken auf die subjektive Intensitätseinschätzung bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation Schmerzareal	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.989	.003	.021
Kontrollpersonen	7	.977	.001	.998

ANOVA Schmerzareal		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	228.093	< .0001
Kontrollpersonen	Regression	1,5	106.543	.0001
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	173.071	< .0001

4.2.1.2. Kortikale Maße

Die kurzen elektrischen Reize unterschiedlicher Intensität am Finger und am Rücken resultierten bei den Schmerzpatienten und den Kontrollen in den nachfolgend dargestellten evozierten Potentialen (Abb. 4.2.4., Abb. 4.2.5. und Abb. 4.2.6.).

Mittelwert über die Intensitäten 2-8 und über die Stimulationsorte Finger und Rücken

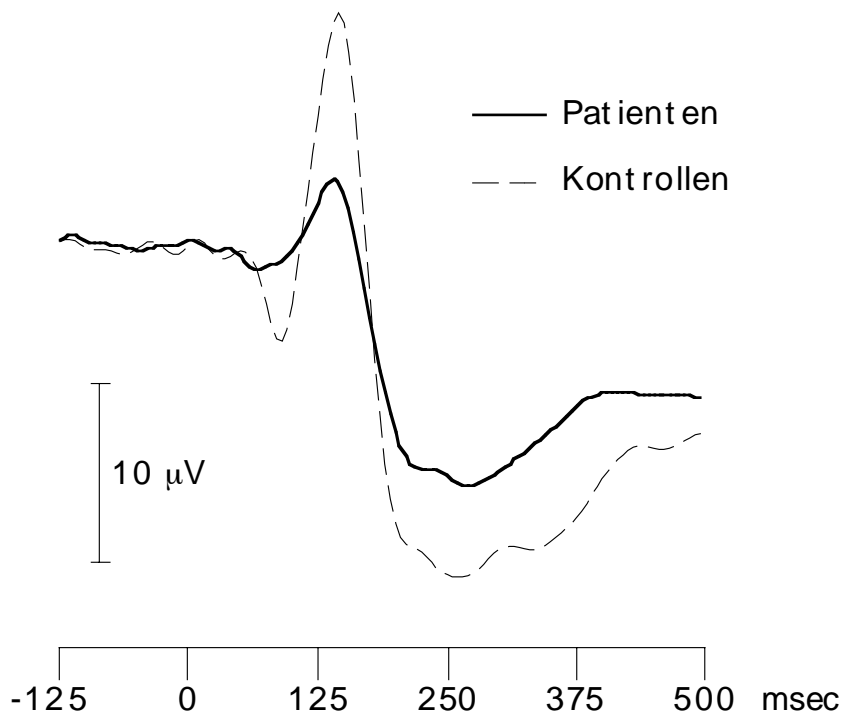


Abb. 4.2.4.: 7 Reizintensitäten: Mittelwert der evozierten Antwort über die Reizintensitäten 2-8 und die Stimulationsorte Finger und Rücken bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Mittelwert über die Intensitäten 2-8

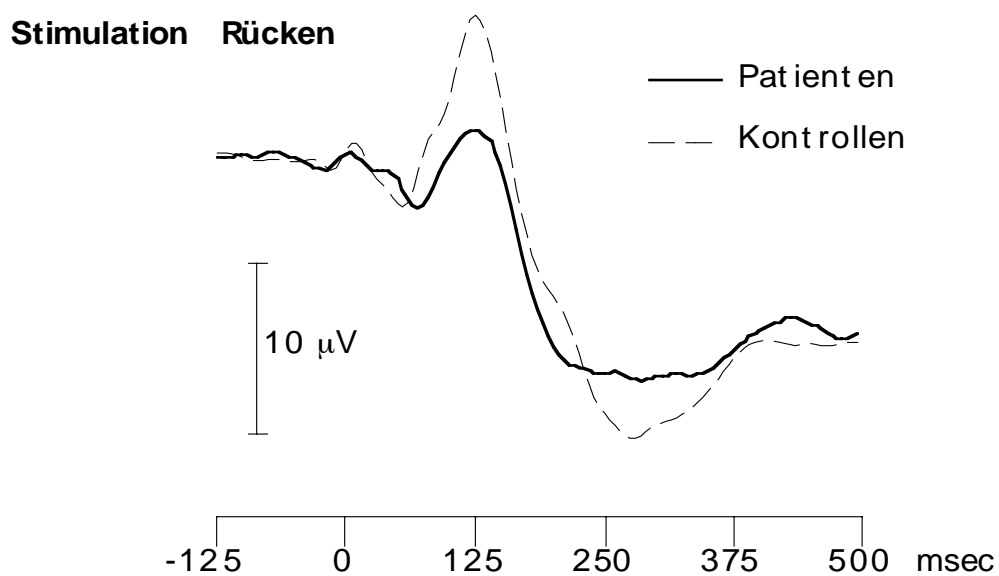
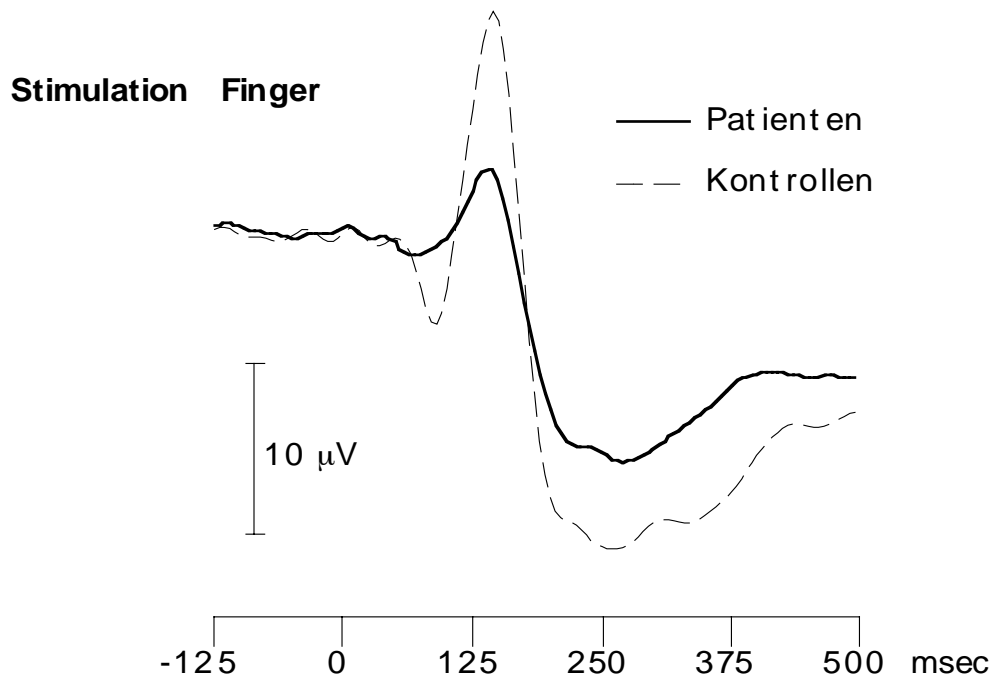


Abb. 4.2.5.: 7 Reizintensitäten: Mittelwert der evozierten Antwort über die Intensitäten 2-8 für Schmerzpatienten und Kontrollen bei Stimulation am Finger (oben) und Stimulation am Rücken (unten).

Intensitäten 2 - 8 Mittelwert über die Stimulationsorte

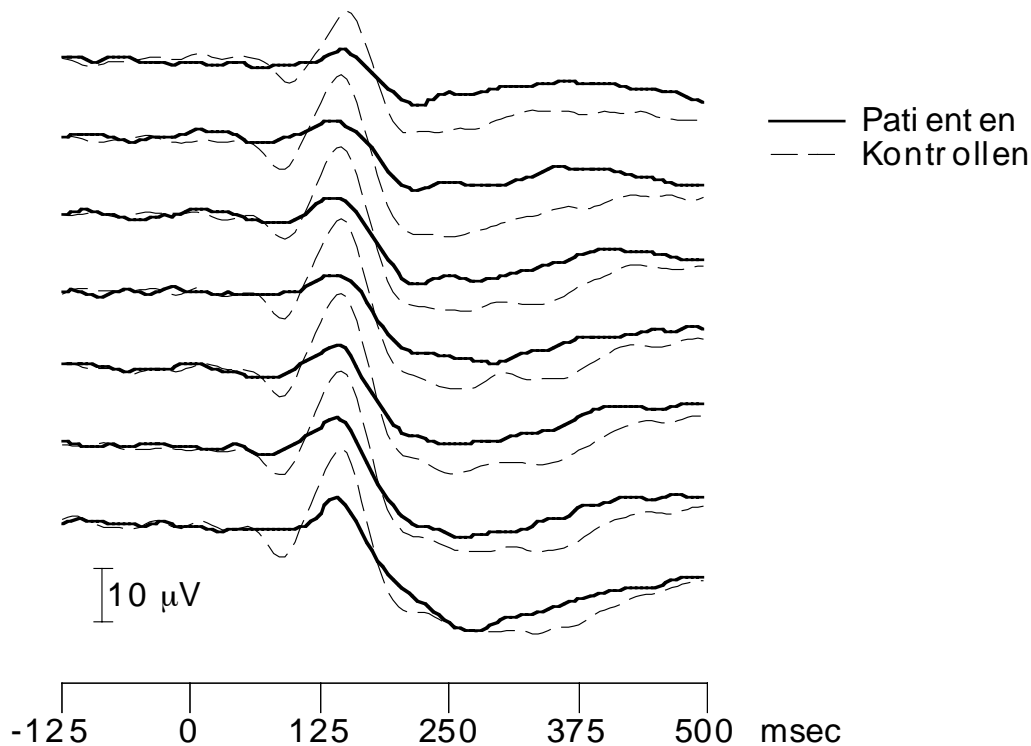


Abb. 4.2.6.: 7 Reizintensitäten: Evozierte Antwort der einzelnen Reizintensitäten 2- 8 gemittelt über die Stimulationsorte Finger und Rücken bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. Die jeweils obersten Potentialverläufe resultieren aus der Stimulation mit Reizintensität 2, die darunterliegenden Potentialverläufe resultieren aus der jeweils höheren Reizintensität.

4.2.1.2.1. Latenzen

Die Mittelwerte der Latenzen der 4 SEP-Komponenten sind: P80: 80 ± 16 ms ; N150: 137 ± 16 ms; P260: 221 ± 23 ms; P300: 334 ± 31 ms (Mittelwert \pm Standardfehler)

Die Latenzen der einzelnen Komponenten wurden in ANOVAs mit den Faktoren "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollpersonen), "Reizort" (Stimulation am Finger vs. Stimulation im Schmerzareal) und "Reizintensität" (Intensität 2 - 8) verglichen (Tab. 4.2.5.). Bei der P80 und der N150 Komponente sind jeweils die Haupteffekte "Reizort" und "Reizintensität" signifikant.

Tab. 4.2.5.:7 Reizintensitäten: ANOVA der P80 und N150 Latenzen

Latenzen P80	df	F-Value	P-Value
Reizort	1,18	23.0	< .0001
Reizintensität	1,18	10.5	0.0001

Latenzen N150	df	F-Value	P-Value
Reizort	1,18	32.7	< .0001
Reizintensität	1,18	5.2	0.01

Der Haupteffekt "Reizort" zeigt, daß die Latenz der P80 und der N150 Komponente jeweils bei Stimulation des Schmerzareals kürzer ist als bei Stimulation des Fingers (Abb. 4.2.7.).

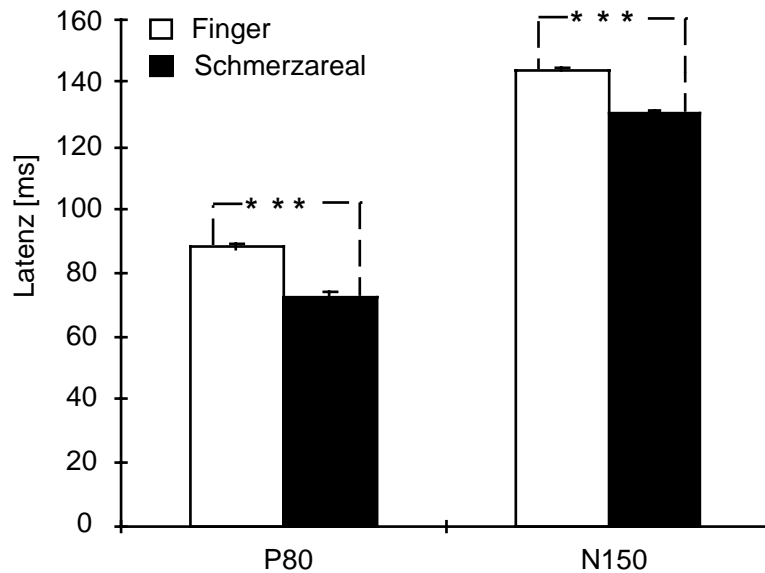


Abb. 4.2.7.: 7 Reizintensitäten: Latenzen der Komponenten P80 und N150 bei Stimulation der Fingers und des Schmerzareals. ***= $p < .0001$

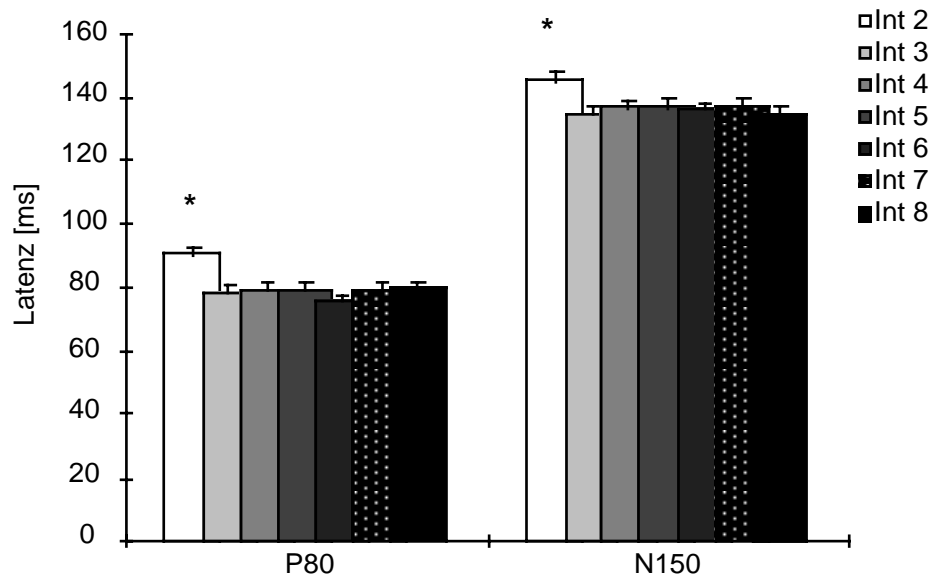


Abb. 4.2.8.: 7 Reizintensitäten : Latenzen der P80 und N150 Komponenten bei den verschiedenen Reizintensitäten. Int = Intensität; * = Int 2 ist $p < .05$ von allen anderen Reizintensitäten unterschiedlich.

Der Haupteffekt "Reizintensität" zeigt bei der P80 und der N150 Komponente eine verlängerte Latenz bei der geringsten Reizintensität gegenüber den höheren Reizintensitäten (Abb. 4.2.8.).

4.2.1.2.2. Amplituden

Im folgenden werden die Ergebnisse der Amplitudenauswertung der vier SEP-Komponenten P80, N150, P260, P300 und des N150/P260 Peak-to-peak Maßes dargestellt. Für jede Komponente wurde eine ANOVA mit den Faktoren "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollpersonen), "Reizort" (Stimulation am Finger vs. Stimulation im Schmerzareal) und "Reizintensität" (Intensität 2 - 8) berechnet (Tab. 4.2.6. - 4.2.10.).

Tab. 4.2.6.: 7 Reizintensitäten: ANOVA der P80 Amplituden.

P80 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	0.806	0.3812	
Reizort	1,18	3.376	0.0827	0.0827
Reizort * Gruppe	1,18	6.489	0.0202	0.0202
Reizintensität	6,108	1.57	0.1629	0.183
Reizintensität * Gruppe	6,108	2.083	0.061	0.0817
Reizort * Reizintensität	6,108	0.981	0.4416	0.4164
Reizort * Reizintensität * Gruppe	6,108	1.112	0.36	0.3553

Tab. 4.2.7.: 7 Reizintensitäten: ANOVA der N150 Amplituden.

N150 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	6.443	0.0206	
Reizort	1,18	7.832	0.0119	0.0119
Reizort * Gruppe	1.18	0.413	0.5287	0.5287
Reizintensität	6,108	8.371	0.0001	0.0003 ε =.424
Reizintensität * Gruppe	6,108	1.259	0.2823	0.2978
Reizort * Reizintensität	6.108	0.697	0.6522	0.5762
Reizort * Reizintensität * Gruppe	6,108	0.526	0.7872	0.6905

Tab. 4.2.8.: 7 Reizintensitäten: ANOVA der P260 Amplituden.

P260 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	0.068	0.7971	
Reizort	1,18	5.392	0.0322	0.0322
Reizort * Gruppe	1,18	0.004	0.9518	0.9518
Reizintensität	6,108	18.933	0.0001	0.0001 ε =.436
Reizintensität * Gruppe	6,108	3.811	0.0017	0.0199 ε =.436
Reizort * Reizintensität	6,108	0.792	0.5785	0.5156
Reizort * Reizintensität * Gruppe	6,108	1.087	0.3751	0.3656

Tab. 4.2.9.: 7 Reizintensitäten: ANOVA der N150 / P260 Amplituden.

N150/P260 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	2.931	0.1041	
Reizort	1,18	7.698	0.0125	0.0125
Reizort * Gruppe	1,18	0.07	0.794	0.794
Reizintensität	6,108	25.213	0.0001	0.0001 ε =,390
Reizintensität * Gruppe	6,108	1.49	0.1885	0.2357
Reizort * Reizintensität	6,108	0.763	0.6003	0.4984
Reizort * Reizintensität * Gruppe	6,108	0.65	0.6901	0.5596

Tab. 4.2.10.: 7 Reizintensitäten: ANOVA der P300 Amplituden.

P300 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1	1.855	0.1901	
Subjekt	18			
Reizort	1	0.731	0.4039	0.4039
Reizort * Gruppe	1	0.24	0.6301	0.6301
Reizintensität	6	23.942	0.0001	0.0001 ε =,504
Reizintensität * Gruppe	6	4.996	0.0001	0.0038 ε =,504
Reizort * Reizintensität	6	2.627	0.0204	0.0427
Reizort * Reizintensität * Gruppe	6	1.128	0.3509	0.3499

Um den Vergleich zwischen den einzelnen Komponenten zu erleichtern, sind die Ergebnisse der vier ANOVAs basierend auf den Haupteffekten und Interaktionen dargestellt. Bei jedem Haupteffekt und jeder Interaktion wird angegeben, welche SEP-Komponente signifikante Unterschiede zeigte.

Faktor "Gruppe": Amplitudenunterschiede zwischen den Gruppen

Schmerzpatienten und Kontrollpersonen unterscheiden sich in der SEP-Amplitude in den P80, N150, P260 und P300 Komponenten (Tab. 4.2.5. ; 4.2.6. ; 4.2.8. ; 4.2.9.). Bei der P80 Amplitude ist die Interaktion zwischen "Reizort" x "Gruppe" signifikant, bei der N150 Amplitude der Haupteffekt "Gruppe" und bei der P260 und P300 Amplitude die Interaktion "Reizintensität" x "Gruppe".

P 80

Die signifikante Interaktion "Gruppe" x "Reizort" zeigt, daß bei der Gruppe der Kontrollpersonen die P80 Amplitude bei Stimulation am Rücken signifikant kleiner ist, als bei Stimulation am Finger ($F(1,10) = 6.7, p < .05$). Bei den Schmerzpatienten zeigt die P80 Amplitude bei Stimulation am Finger und im Schmerzareal am Rücken vergleichbare Werte. Schmerzpatienten haben jedoch auch eine signifikant kleinere P80

Amplitude bei Stimulation am Finger im Vergleich zu den Kontrollpersonen ($F(1,18) = 7.5$, $p < .05$) (Abb. 4.2.9., siehe auch Abb. 4.2.5.).

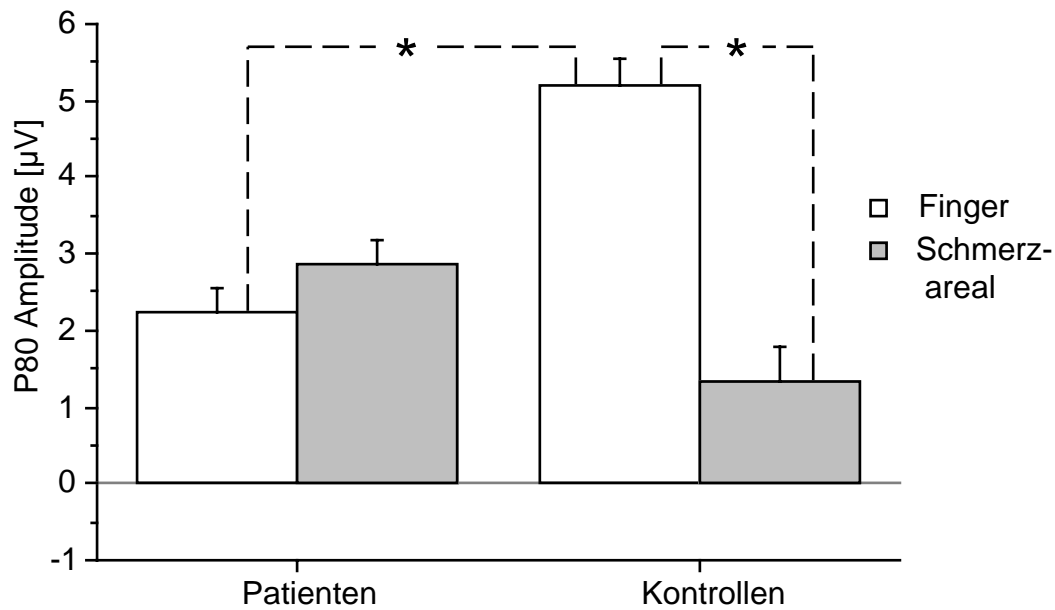


Abb. 4.2.9.: 7 Reizintensitäten: P80 Amplitude bei Schmerzpatienten und Kontrollen bei Stimulation am Finger und im Schmerzareal am Rücken. * = $p < .05$.

N150

Bei der N150 - Komponente ist der Haupteffekt "Gruppe" signifikant (Tab. 4.2.7.). Schmerzpatienten haben, über die Reizintensitäten und die Reizorte gemittelt, eine signifikant kleinere N150 - Amplitude als Kontrollpersonen (Abb. 4.2.10., siehe auch Abb. 4.2.4.).

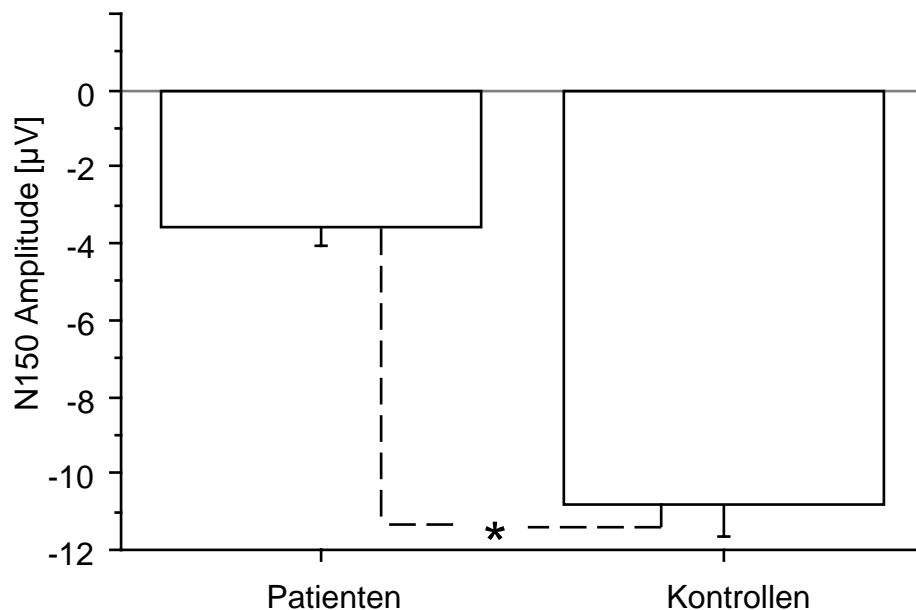


Abb. 4.2.10. : 7 Reizintensitäten: N150 Amplitude der Gruppen Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. * = $p < .05$.

P260 /P300

Die P260 und die P300 Amplituden zeigen eine signifikante Interaktion "Reizintensität" x "Gruppe" (Tab.4.2.8. und 4.2.10.). Schmerzpatienten haben einen unterschiedlichen Amplitudenanstieg mit ansteigender Reizintensität im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Abb. 4.2.11, 4.2.12., 4.2.13.; siehe auch Abb. 4.2.6.). Bei beiden Gruppen sind die P260 und P300 Amplituden bei der Reizintensität an der Schmerzschwelle (Intensität 4) signifikant größer als die Amplituden unterhalb der Schmerzschwelle (Intensität 2) (post hoc Mittelwertvergleich: P260: Schmerzpatienten: $F(1)= 15,5$, $p < .01$, Kontrollpersonen: $F(1)= 15,8$, $p < .01$; P300: Schmerzpatienten: $F(1)= 18,7$, $p < .01$, Kontrollpersonen: $F(1)= 15,3$, $p < .01$).

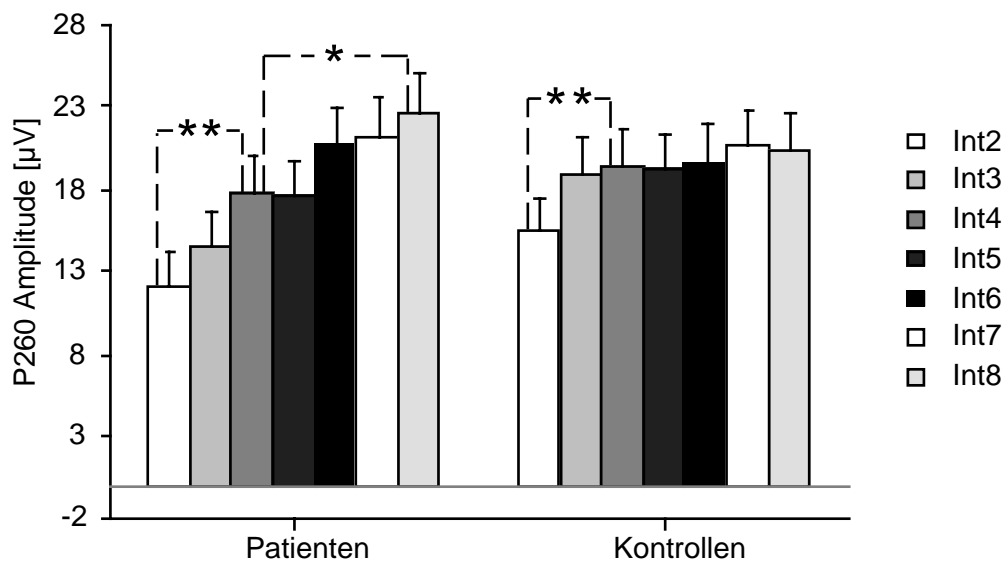


Abb. 4.2.11.: 7 Reizintensitäten: P260 Amplitude bei Stimulation mit verschiedenen Reizintensitäten. * = $p < .05$; ** = $p < .01$.

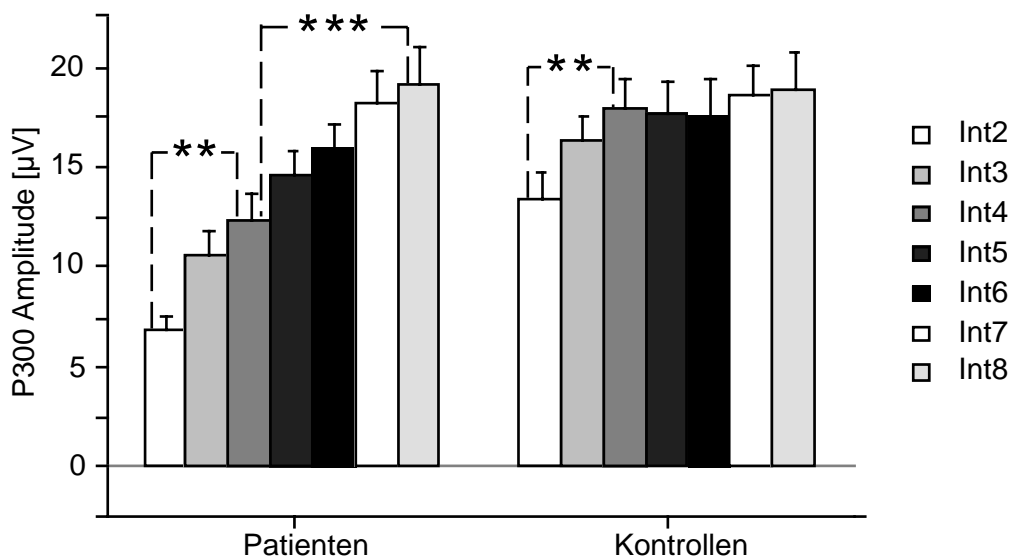
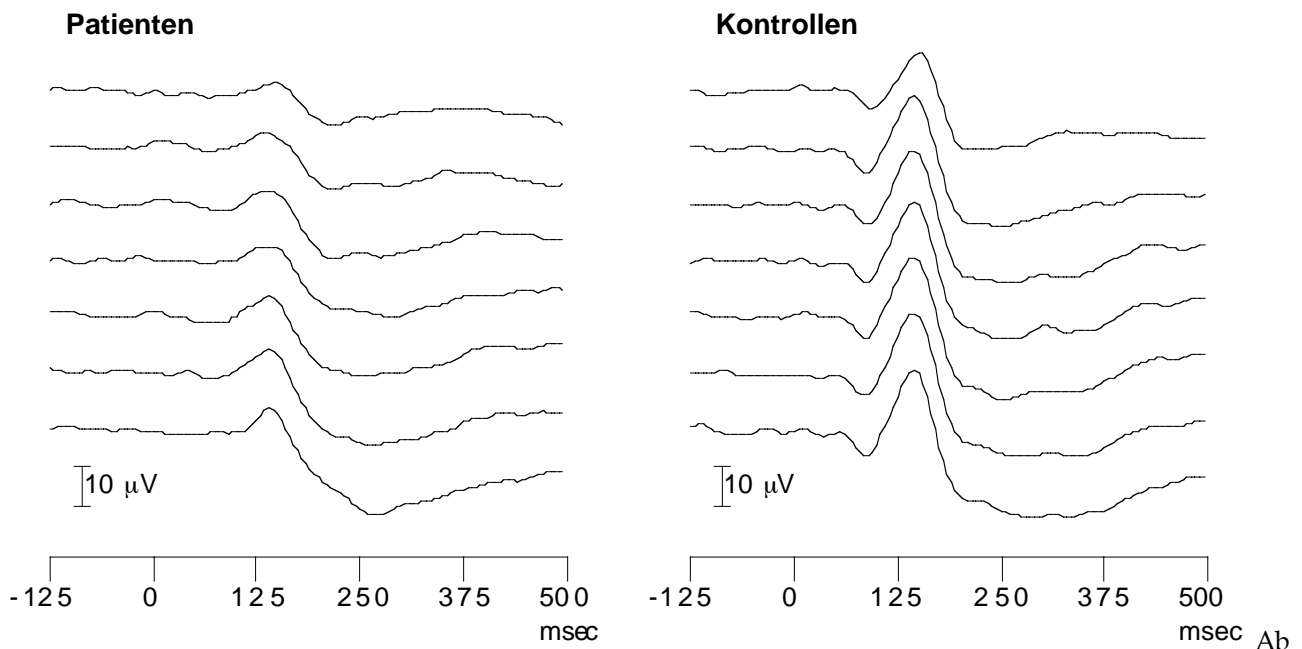


Abb. 4.2.12.: 7 Reizintensitäten: P300 Amplitude bei Stimulation mit verschiedenen Reizintensitäten. ** = $p < .01$; *** = $p < .001$.

Intensitäten 2 - 8 Mittelwert über die Stimulationsorte



b. 4.2.13.: 7 Reizintensitäten: Evozierte Antworten der einzelnen Reizintensitäten 2-8 bei Schmerzpatienten und Kontrollen, gemittelt über die Stimulationsorte Finger und Rücken. Die obersten Potentialverläufe resultieren aus der Stimulation mit Reizintensität 2, die darunterliegenden Verläufe resultieren aus der jeweils höheren Reizintensität.

Bei höheren Reizintensitäten steigt die P260 und die P300 bei der Gruppe der Schmerzpatienten weiterhin an, die Amplituden bei Stimulation an der Toleranzschwelle (Intensität 8) sind signifikant größer als die Amplituden bei Stimulation an der Schmerzschwelle (Intensität 4) (post hoc Mittelwertvergleich: P260: $F(1)= 10,2$, $p < .05$; P300: $F(1)= 25,9$, $p < .001$). Bei den Kontrollpersonen gibt es mit Anstieg der Reizintensität von Schmerzschwellenintensität (Intensität 4) zu Toleranzschwellenintensität (Intensität 8) keinen signifikanten Amplitudenanstieg der P260 oder der P300.

Faktor "Reizort": Amplitudenunterschiede an den Reizorten

Die Stimulation an den beiden Reizorten Finger und Schmerzareal am Rücken resultiert in unterschiedlichen SEP-Amplituden, bei den Komponenten N150, P260 und N150 / P260 ist der Haupteffekt "Reizort" signifikant.

Bei diesen Komponenten werden bei Stimulation am Finger signifikant größere Amplituden ausgelöst, als bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken (Tab. 4.2.7., 4.2.8., 4.2.9. und Abb. 4.2.14.).

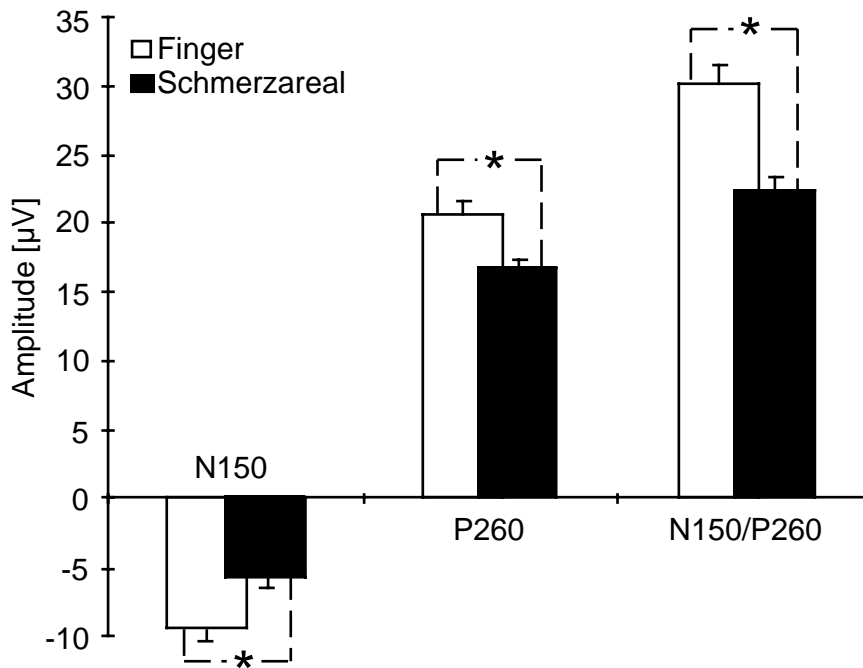


Abb. 4.2.14.: 7 Reizintensitäten: N150, P260 und N150/P260 Amplituden bei Stimulation am Finger und im Schmerzareal am Rücken. * = $p < .05$

Bei der P300 Komponente ist zusätzlich zu dem Haupteffekt "Reizort" noch die Interaktion "Reizort" x "Reizintensität" signifikant (Tab. 4.2.10.). In Abb. 4.2.15. ist zu sehen, daß bei Stimulation am Finger die P300 Amplitude auch bei den hohen Reizintensitäten noch ansteigt im Gegensatz zur Stimulation am Rücken. Bei der Fingerstimulation wird deshalb bei Intensität 7 und 8 eine signifikant größere P300 Amplitude erreicht, als bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken (post hoc Mittelwertvergleich: Intensität 7: $F(1) = 4,7$, $p < .05$; Intensität 8: $F(1) = 14,3$, $p < .01$).

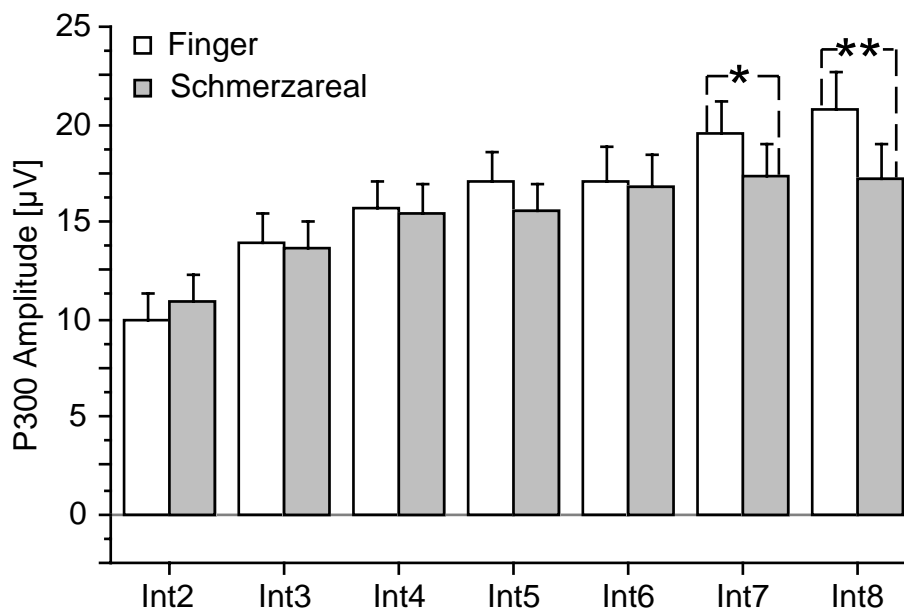


Abb. 4.2.15.: 7 Reizintensitäten: P300 Amplituden bei Stimulation am Finger und im Schmerzareal am Rücken bei verschiedenen Reizintensitäten. Int = Intensität, * = $p < .05$; ** = $p < .01$.

Faktor "Reizintensität": Amplitudenunterschiede als Folge der verschiedenen Reizintensitäten

Die unterschiedlichen Reizintensitäten haben bei allen SEP-Komponenten, außer der P80, signifikante Amplitudenunterschiede, das heißt signifikante Haupteffekte "Reizintensität" hervorgerufen (Tab. 4.2.7. ; 4.2.8. ; 4.2.9. ; 4.2.10.). Bei der N150, P260, N150/P260 und der P300 Komponente wird die Amplitude mit steigender Reizintensität größer (Abb. 4.2.16.).

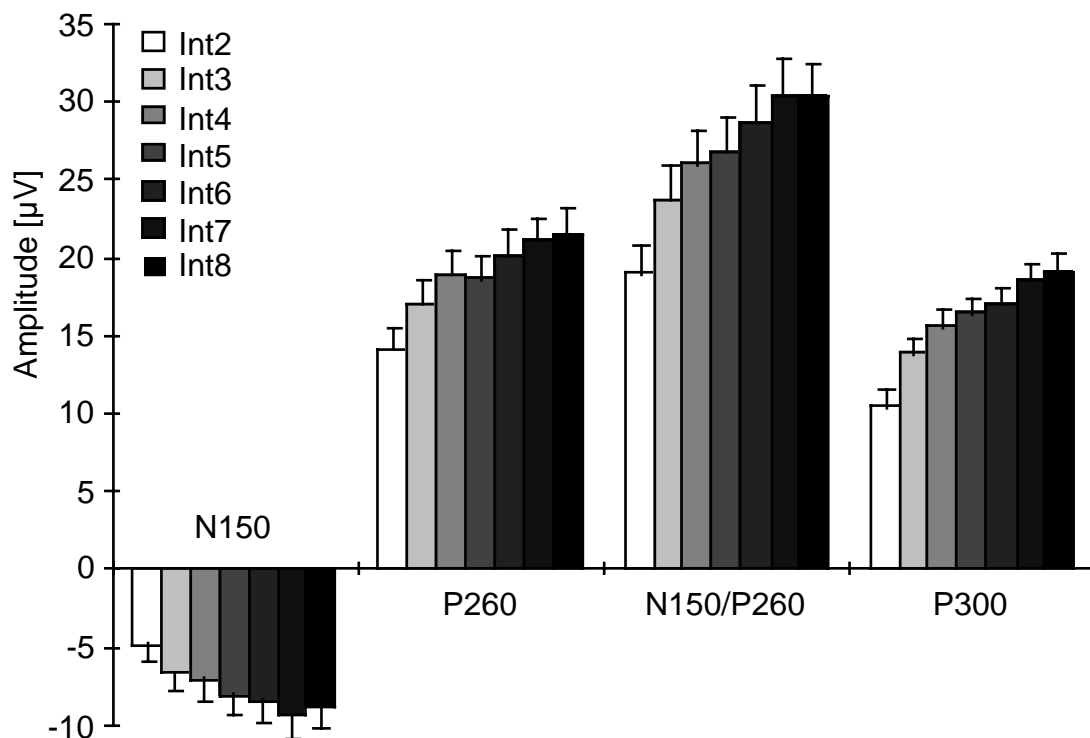


Abb. 4.2.16.: 7 Reizintensitäten: Amplituden der Komponenten N150, P260, N150/P260 und P300 bei den verschiedenen Reizintensitäten. Int = Intensität.

Zusammenfassung

Alle vier SEP-Komponenten zeigen sich Amplitudenunterschiede zwischen Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. Bei der P80 Komponente unterscheidet sich die Amplitude in Abhängigkeit des Stimulationsortes zwischen den beiden Gruppen. Die P80 Amplitude ist bei Schmerzpatienten an beiden Stimulationsorten gleich groß. Bei den Kontrollpersonen dagegen ist die Amplitude am Rücken signifikant kleiner als am Finger. Die N150 ist in der Gruppe der Schmerzpatienten generell kleiner. Bei der P260 und die P300 Amplitude zeigt sich eine Interaktion Gruppen und Reizstärke. Bei den

Schmerzpatienten gehen erhöhte Reizstärken mit erhöhten Amplituden einher. Die genannten Guppeneffekte der N150 und der P260 heben sich im Peak-to-Peak Maß des N150/P260 Komplexes auf, es gibt hier keinen Unterschied mehr zwischen den Gruppen. Insgesamt bestätigt sich der Zusammenhang zwischen SEP-Amplitude und subjektiver Intensitätsbewertung: die höheren Reizintensitäten resultieren in allen SEP-Komponenten nach der P80 in größeren Amplituden. Die Stimulation im Schmerzareal am Rücken erzeugt kleinere Amplituden als die Stimulation am Finger.

4.2.1.2.3. Korrelation der Amplituden mit der physikalischen Reizstärke bzw. der subjektiven Intensitätsbewertung.

Zusätzlich zu den Amplituden wurden die Korrelationen der Amplituden mit den physikalischen Reizstärken bzw. den subjektiven Intensitätseinschätzungen für beide Gruppen analysiert. Die Amplitudenmittelwerte der 7 Reizintensitäten wurden mit den jeweiligen Mittelwerten der physikalischen Reizstärken (für P80) und der subjektiven Intensitätseinschätzung (für N150, P260 und P300) korreliert. Die Höhe der Korrelation zeigt, wie stark der Zusammenhang zwischen physikalischer Reizstärke bzw. subjektiver Intensitätseinschätzung und Amplitude der jeweiligen Komponente ist. Die Regression zeigt an, wie linear der Zusammenhang ist. Eine steile Gerade weist auf einen hohen Verstärkungsfaktor hin (eine kleine Amplitudenvergrößerung resultiert in einem großen Anstieg der Intensitätsbewertung), eine flache Gerade auf einen niedrigen.

Diese Art der Analyse ermöglicht es, die Amplituden der jeweiligen Komponenten direkt der subjektiven Intensitätsbewertung zuzuordnen. Dies ergänzt die varianzanalytische Auswertung, die die subjektive Bewertung nur indirekt durch die verschiedenen Reizintensitäten mit einbezieht. Diese sind jedoch in den ersten 3 Reizintensitäten für die beiden Gruppen unterschiedlich. Ein Amplitudenunterschied zwischen den Reizintensitäten könnte deshalb auf diesen Unterschied in der subjektiven Bewertung zurückzuführen sein.

Korrelation von P80 mit der physikalischen Reizstärke

Die Korrelation der P80 Amplitude mit den physikalischen Reizstärken ist mit $r = .37$ bei den Schmerzpatienten und $r = .51$ bei den Kontrollpersonen nicht sehr hoch (Abb. 4.2.17.; Tab. 4.2.11.). Die statistische Auswertung zeigt, daß die Regression in beiden Gruppen nicht signifikant ist. Zwischen der P80 Amplitude und den physikalischen Reizstärken besteht demnach in beiden Gruppen nur ein schwacher Zusammenhang.

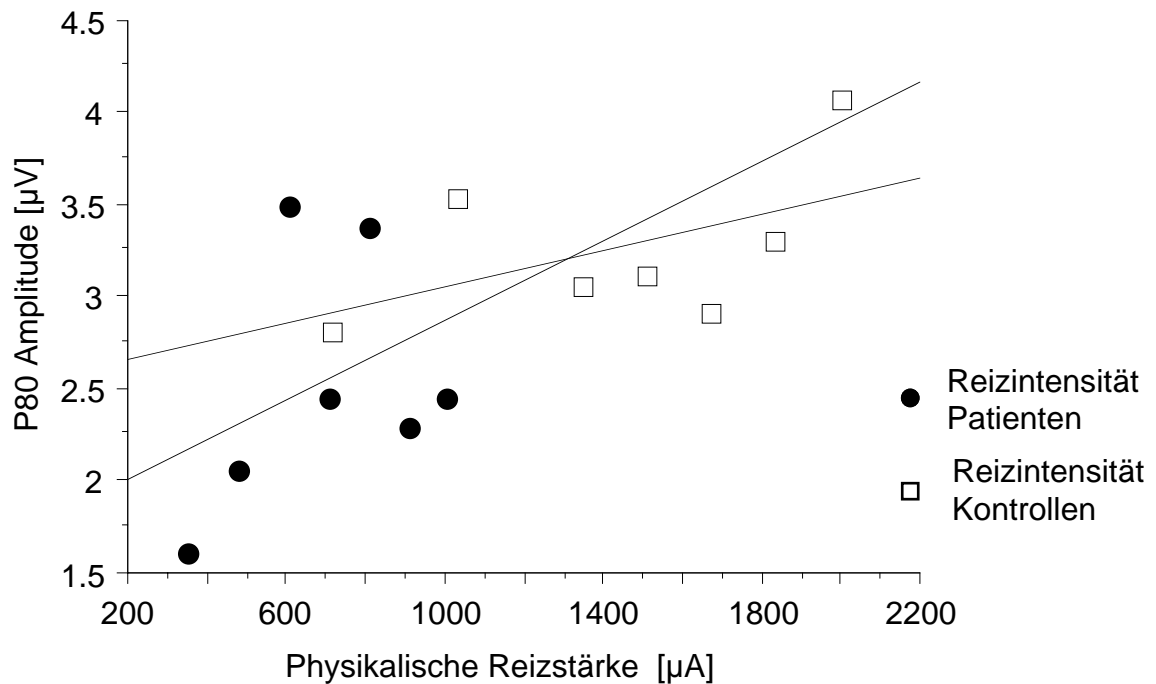


Abb. 4.2.17.: Korrelation der P80 Amplitude und der physikalischen Reizstärke gemittelt für die 7 Reizintensitäten getrennt für Schmerzpatienten und Kontrollen.

Tab. 4.2.11.: Korrelation und Regression der P80 Amplitude auf die physikalischen Reizintensität bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.371	1.791	.001
Kontrollpersonen	7	.518	2.554	.0004

ANOVA		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	.797	.4128
Kontrollpersonen	Regression	1,5	1.830	.2341
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	0.110	n.s.

Die signifikante Interaktion "Reizort" x "Gruppe" weist jedoch darauf hin, daß sich Schmerzpatienten in der P80 Amplitude nicht generell, sondern spezifisch für den Stimulationsort von den Kontrollen unterscheiden. Deshalb wurden nachfolgend die Korrelationen für beide Stimulationsorte und beide Gruppen getrennt bestimmt.

Bei Stimulation am Finger zeigt die Korrelation von P80 Amplitude und physikalischer Reizstärke bei den Kontrollen eine Regression, die zwar nicht signifikant ist, aber im Trendbereich liegt ($p = .09$) (Tab. 4.2.12., Abb. 4.2.18.). Die Gruppe der Schmerzpatienten zeigt dagegen keinen Amplitudenanstieg mit Anstieg der physikalischen Reizstärke.

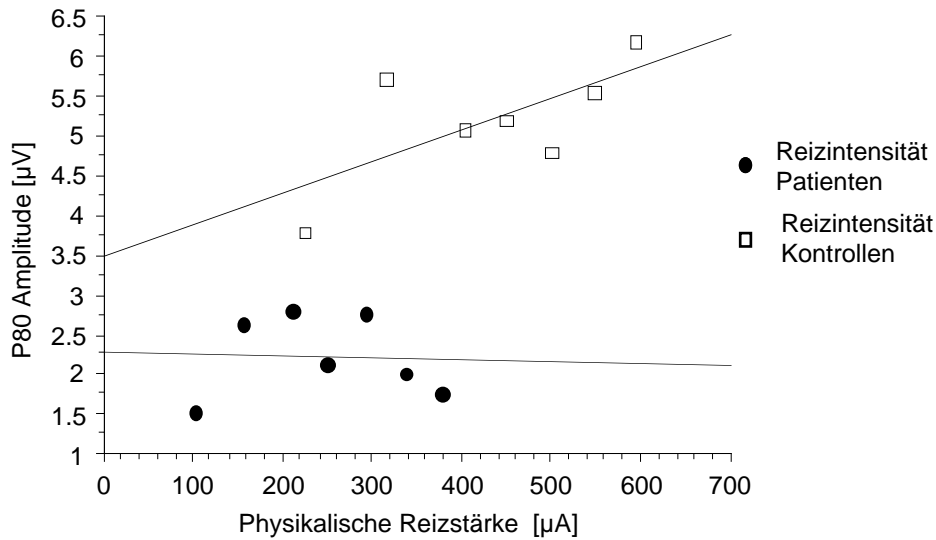


Abb. 4.2.18. Korrelation der P80 Amplitude und der physikalischen Reizstärke für Stimulation am Finger.

Tab. 4.2.12.: Korrelation und Regression der P80 Amplitude bei Stimulation am Finger auf die physikalischen Reizintensität bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation Finger	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.049	2.288	-.0002
Kontrollpersonen	7	.676	3.182	.004

ANOVA Finger		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	.012	.99174
Kontrollpersonen	Regression	1,5	4.197	.0958
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	0.955	n.s.

Bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken zeigt sich ein anderes Bild (Tab. 4.2.13. ; Abb. 4.2.19.):

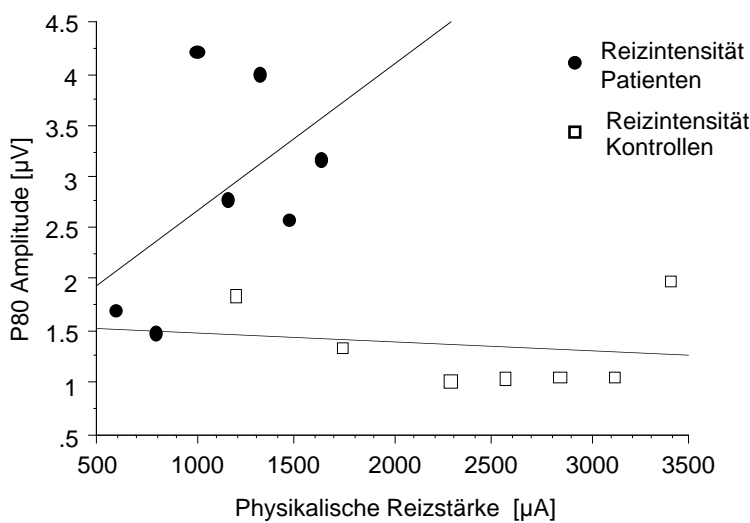


Abb. 4.2.19. Korrelation der P80 Amplitude und der physikalischen Reizstärke für Stimulation im Schmerzareal am Rücken.

Tab. 4.2.13.: Korrelation und Regression der P80 Amplitude bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken auf die physikalischen Reizintensität bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation Schmerzareal	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.509	1.224	.001
Kontrollpersonen	7	.171	1.568	-.00001

ANOVA Schmerzareal		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	1.746	.2437
Kontrollpersonen	Regression	1,5	.151	.7135
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	3.170	n.s.

Hier zeigt sich keine signifikante Regression in beiden Gruppen. Die Kontrollpersonen zeigen keine Amplitudenmodulation mit dem Anstieg der physikalischen Reizstärke, die Schmerzpatienten zeigen einen Anstieg, der zwar nicht linear ist, aber stärker mit dem Anstieg der physikalischen Reizstärke korreliert ist als bei den Kontrollpersonen.

Korrelation von N150 mit der subjektiven Intensitätseinschätzung

Im Gegensatz zu der P80 sind die Korrelationen der subjektiven Intensitätseinschätzung mit der N150 in beiden Gruppen bedeutend höher. Bei den Schmerzpatienten wird eine Korrelation von $r = .87$ und bei den Kontrollpersonen eine Korrelation von $r = .92$ erreicht. Die Regressionen sind in beiden Gruppen hoch signifikant (Tab. 4.2.14.). Aus der Abb. 4.2.20. ist ersichtlich, daß sich die Korrelationsgeraden der beiden Gruppen signifikant in der Steigung (Schmerzpatienten: $- .79$; Kontrollen: $- 1.72$) und im Y-Achsen Abschnitt (Schmerzpatienten: $-.64$; Kontrollen: $- 3.72$) unterscheiden. Letzteres ist analog zum Ergebnis der ANOVA über die 7 Reizintensitäten (Tab. 4.2.7.) in der gezeigt werden konnte, daß Schmerzpatienten unabhängig von Stimulationsort eine signifikant kleinere N150 Amplitude zeigen.

Tab. 4.2.14.: Korrelation und Regression der N150 Amplitude auf die subjektive Intensitätseinschätzung bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.875	-.641	-.794
Kontrollpersonen	7	.961	- 3.722	- 1.719

ANOVA		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	16.352	.0099
Kontrollpersonen	Regression	1,5	60.638	.0006
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	5.305	< .05

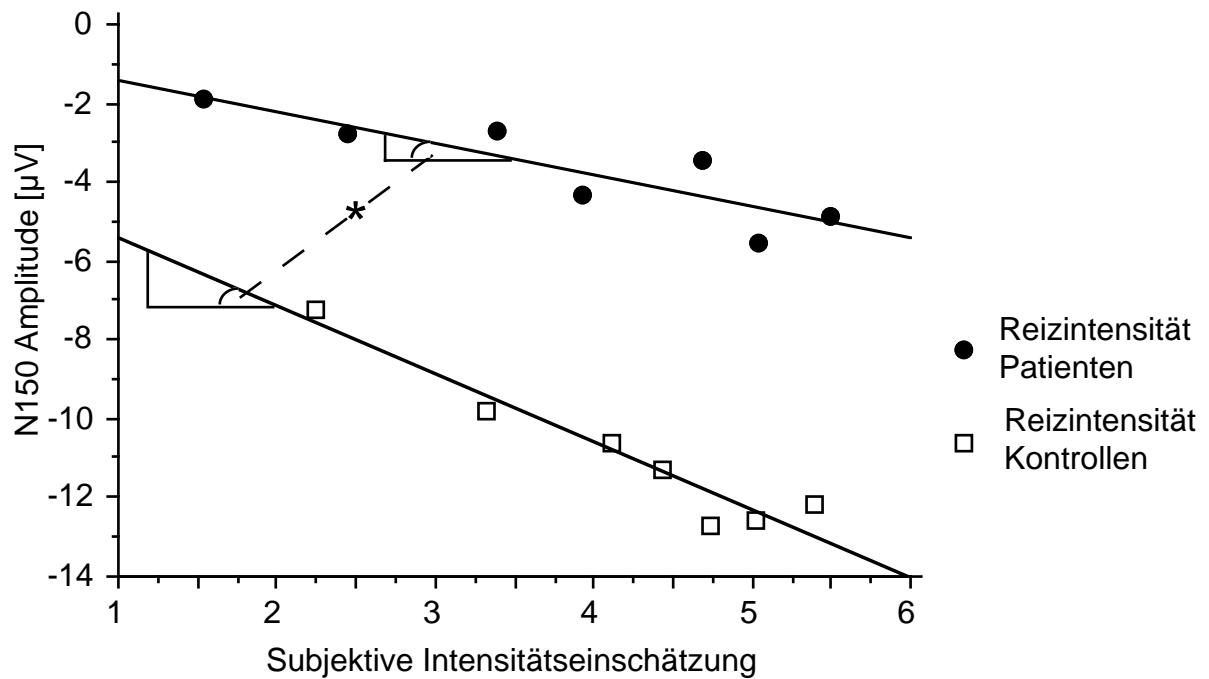


Abb. 4.2.20. Korrelation der N150 Amplitude und der subjektiven Intensitätseinschätzung jeweils gemittelt für die 7 Reizintensitäten getrennt für Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. * = $p < .05$

Korrelation von P260 mit der subjektiven Intensitätseinschätzung

Die Korrelationen zwischen der P260 Amplitude und der subjektiven Intensitätseinschätzungen ist in beiden Gruppen mit $R = .992$ für die Schmerzpatienten und $R = .926$ für die Kontrollpersonen sehr hoch. Die Regressionen beider Gruppen ist hochsignifikant (Tab. 4.2.15.).

Tab. 4.2.15.: Korrelation und Regression der P260 Amplitude auf die subjektive Intensitätseinschätzung bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.992	8.31	2.593
Kontrollpersonen	7	.926	13.055	1.455

ANOVA		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	324.600	< .0001
Kontrollpersonen	Regression	1,5	30.189	.0027
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	40.747	< .001

Die Korrelationsgeraden der beiden Gruppen zeigen signifikant unterschiedliche Steigungen (Schmerzpatienten: 2.59; Kontrollen: 1.45) (Abb. 4.2.21.), analog zu der signifikanten Reizintensität x Gruppe Interaktion in der ANOVA über die 7 Reizintensitäten (Tab. 4.2.8.). Die Schmerzpatienten haben einen steileren Anstieg der P260 Amplitude mit Anstieg der Reizintensität bzw. der subjektiven Intensitätseinschätzung.

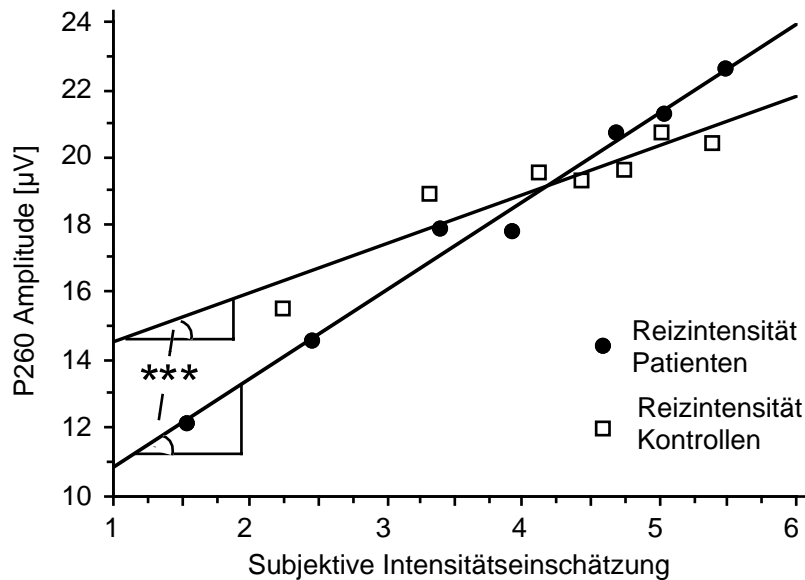


Abb. 4.2.21. Korrelation der P260 Amplitude und der subjektiven Intensitätseinschätzung jeweils gemittelt für die 7 Reizintensitäten getrennt für Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. *** = $p < .001$

Korrelation von N150 / P260 mit der subjektiven Intensitätseinschätzung

Bei dem Peak-to-peak Maß N150 /P260 addieren sich die Effekte der beiden Komponenten und die resultierenden Korrelationen zwischen Amplitude und subjektiver Intensitätseinschätzung sind noch stärker als bei den Baseline-to-Peak Maßen. Die Korrelation für die Schmerzpatienten ist mit $r = .99$ und für die Kontrollen mit $r = .96$ fast perfekt, die Regressionen sind für beiden Gruppen hoch signifikant (Tab. 4.2.17.).

Tab. 4.2.17.: Korrelation und Regression der N150/P260 Amplitude auf die subjektive Intensitätseinschätzung bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.996	8.946	3.388
Kontrollpersonen	7	.962	16.778	3.174

ANOVA		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	656.236	< .0001
Kontrollpersonen	Regression	1,5	61.235	.0005
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	74.872	< .001

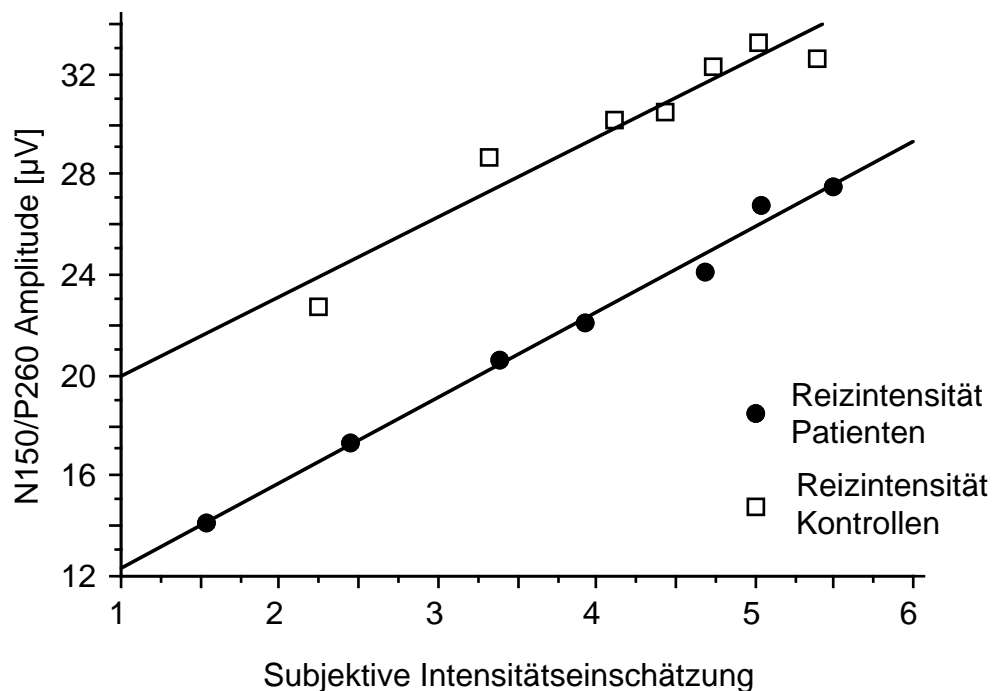


Abb. 4.2.22.: Korrelation der N150 /P260 Amplitude und der subjektiven Intensitätseinschätzung jeweils gemittelt für die 7 Reizintensitäten getrennt für Schmerzpatienten und Kontrollen.

Die Korrelationsgeraden der beiden Gruppen sind fast parallel, die Steigungen unterscheiden sich nur unwesentlich (Schmerzpatienten: 3.38; Kontrollpersonen: 3.17). Die Schnittpunkte der beiden Geraden (Schmerzpatienten: 8.94; Kontrollpersonen: 16.77) sind unterschiedlich, die Haupteffekt Gruppe wird jedoch in der ANOVA der 7 Reizintensitäten nicht signifikant (Tab. 4.2.10.), die Verteilungen der Amplitudenwerte der beiden Gruppen überlagern sich zu stark (Abb.4.2.22.).

Korrelation von P300 mit der subjektiven Intensitätseinschätzung

Die Korrelationen der P300 Amplitude mit der subjektiven Intensitätseinschätzung liegt bei den Schmerzpatienten bei $r = .99$ und bei den Kontrollpersonen bei $r = .95$. Die Regression ist in beiden Gruppen signifikant (Tab. 4.2.16.).

Tab.4.2.16.: Korrelation und Regression der P300 Amplitude auf die subjektive Intensitätseinschätzung bei Schmerzpatienten und Kontrollpersonen.

Korrelation	Count	R	Intercept	Steigung
Schmerzpatienten	7	.994	2.499	3.033
Kontrollpersonen	7	.951	10.422	1.634

ANOVA		df	F - Value	P - Value
Schmerzpatienten	Regression	1,5	414.284	< .0001
Kontrollpersonen	Regression	1,5	47.620	.0010
Schmerzpat vs. Kontroll	Steigung	1,12	74.872	< .001

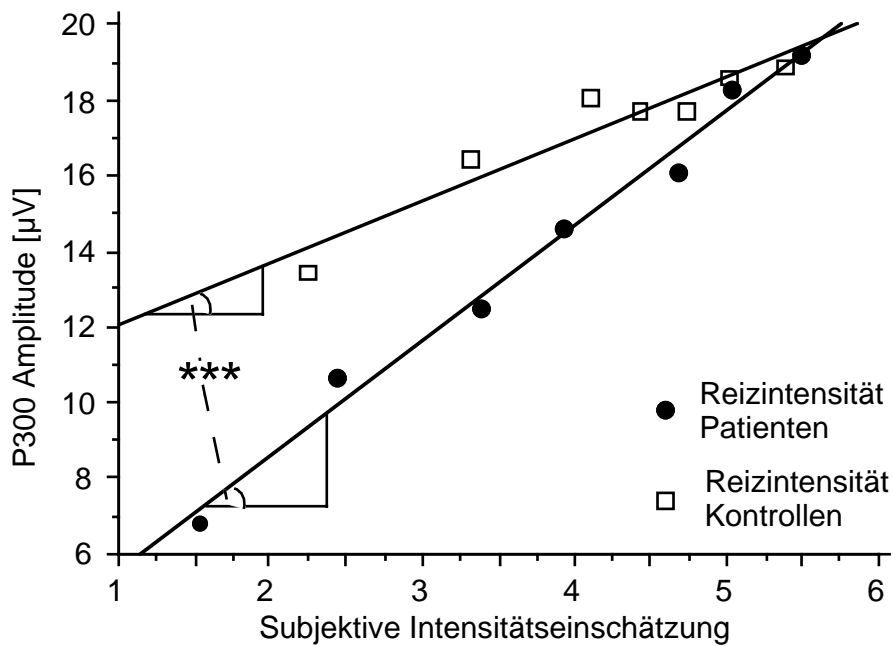


Abb. 4.2.23. Korrelation der P300 Amplitude und der subjektiven Intensitätseinschätzung jeweils gemittelt für die 7 Reizintensitäten getrennt für Schmerzpatienten und Kontrollpersonen. *** = $p < .001$

Die Steigungen der Korrelationsgeraden der beiden Gruppen sind signifikant unterschiedlich (Schmerzpatienten: 3.033 ; Kontrollen: 1.634, Abb. 4.2.23.), dies ist auch in der signifikanten Interaktion Reizintensität x Gruppe in der ANOVA der 7 Reizintensitäten (Tab. 4.2.10.) zu sehen. Bei den Schmerzpatienten ist der Anstieg der P300 Amplitude mit Anstieg der subjektiven Reizintensität ausgeprägter als bei den Kontrollpersonen.

4.2.2. Habituation

Zur Untersuchung der Habituation wurden bei den Reizintensitäten 3 (zwischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle) und Reizintensität 8 (höchste Reizintensität) die Werte aus den Durchgängen der 1. Hälfte mit den Werten aus den Durchgängen der 2. Hälfte verglichen.

4.2.2.1. Subjektive Intensitätseinschätzung

Die Werte der subjektiven Intensitätsbewertung wurden in einer 4 faktoriellen ANOVA mit den Faktoren "Gruppe" (Schmerzpatienten vs Kontrollen), "Habituation" (1. Hälfte vs 2. Hälfte), "Reizort" (Finger vs Schmerzareal) und "Reizintensität" (Intensität 3 vs 8) analysiert. Das Ergebnis zeigt, daß die subjektive Intensitätseinschätzung keine generelle Habituation zeigt (Tab. 4.2.17.).

Tab. 4.2.17.: Habituation: ANOVA der subjektiven Intensitätseinschätzung.

subj. Intensitätseinschätzung	df	F-Value	P-Value	G-G
Habituation	1,18	0.039	0.8448	0.8448
Habituation * Gruppe	1,18	0.959	0.3404	0.3404
Habituation * Reizort	1,18	0.005	0.9427	0.9427
Habituation * Reizort * Gruppe	1,18	3.666	0.0716	0.0716
Habituation * Intensität 3/8	1,18	1.462	0.2423	0.2423
Habituation*Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	5.317	0.0332	0.0332
Habituation * Reizort* Intensität 3/8	1,18	0.573	0.459	0.459
Habituation * Reizort* Intensität3/8 *Gruppe	1,18	4.339	0.0518	0.0518

Ein signifikanter Unterschied in Verbindung mit Habituation ist in der 3-fach Interaktion "Habituation" x "Intensität" x "Gruppe und in der 4-fach Interaktion "Habituation" x "Reizort" x "Intensität" x "Gruppe" (Abb. 4.2.24.) zu sehen. Die 4-fach Interaktion Habituation x Reizort x Intensität x Gruppe zeigt, daß die Habituation der subjektiven Intensitätseinschätzung bei den Schmerzpatienten nur bei der schmerzhaften Stimulation im Schmerzareal am Rücken zu sehen ist. Die Habituation bei den Schmerzpatienten ist somit nicht nur spezifisch für die hohe Reizintensität, sondern auch spezifisch für den Reizort.

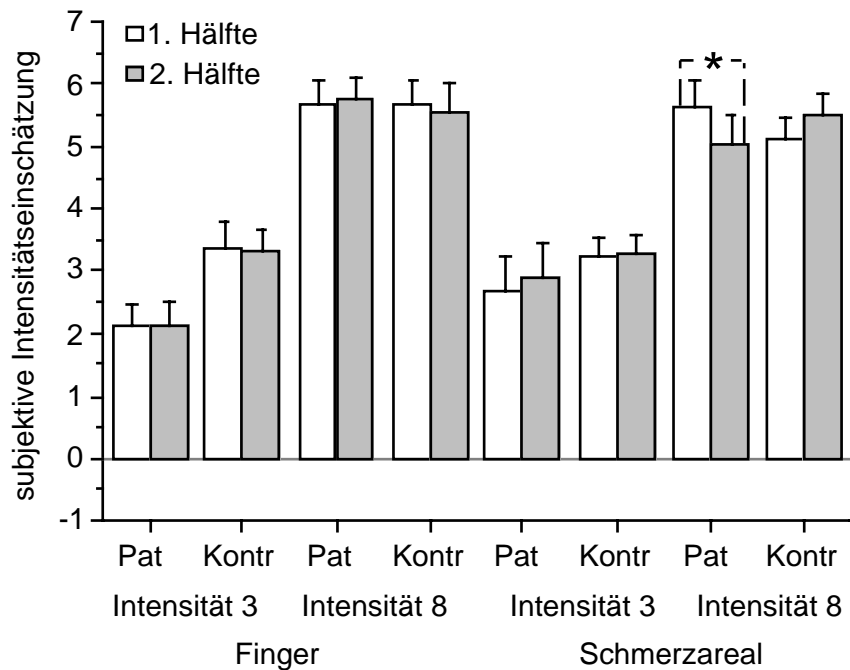


Abb. 4.2.24.: Habituation der subjektiven Intensitätseinschätzung von der 1. Hälfte zur 2. Hälfte der Untersuchung bei den Reizintensitäten 3 (unterhalb der Schmerzschwelle) und 8 (oberhalb der Schmerzschwelle) in den beiden Gruppen Schmerzpatienten und Kontrollpersonen und den Stimulationsorten Finger und Schmerzareal am Rücken. $*=p < .05$

4.2.2.2. Kortikale Maße

4.2.2.2.1. Amplituden

Die Amplituden der vier SEP-Komponenten wurden in einer 4-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollen), "Habituation" (1. Hälfte vs. 2. Hälfte), "Reizort" (Finger vs. Schmerzareal) und "Reizintensität" (Intensität 3 vs. 8) analysiert (Tab. 4.2.18.; 4.2.19.; 4.2.20.; 4.2.21.; 4.2.22.).

Tab. 4.2.18.: Habituation: ANOVA der P80-Amplitude

P80 - Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Habituation	1,18	1.241	0.28	0.28
Habituation * Gruppe	1,18	0.71	0.4105	0.4105
Habituation * Reizort	1,18	0.248	0.6248	0.6248
Habituation * Reizort * Gruppe	1,18	0.978	0.3357	0.3357
Habituation * Intensität 3/8	1,18	2.066	0.1678	0.1678
Habituation * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	0.002	0.9689	0.9689
Habituation * Reizort * Intensität 3/8	1,18	0.232	0.6356	0.6356
Habituation * Reizort * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	0.545	0.4701	0.4701

Tab. 4.2.19.: Habituation: ANOVA der N150-Amplitude

N150 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Habituation	1,18	54.742	0.0001	0.0001
Habituation * Gruppe	1,18	1.413	0.25	0.25
Habituation * Reizort	1,18	0.285	0.6	0.6
Habituation * Reizort * Gruppe	1,18	0.593	0.4514	0.4514
Habituation * Intensität 3/8	1,18	1.774	0.1995	0.1995
Habituation * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	0.641	0.4337	0.4337
Habituation * Reizort * Intensität 3/8	1,18	2.8	0.1116	0.1116
Habituation * Reizort * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	1.064	0.316	0.316

Tab. 4.2.20.: Habituation: ANOVA der P260-Amplitude

P260 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Habituation	1,18	45.239	0.0001	0.0001
Habituation * Gruppe	1,18	1.065	0.3157	0.3157
Habituation * Reizort	1,18	0.028	0.8687	0.8687
Habituation * Reizort * Gruppe	1,18	0.071	0.793	0.793
Habituation * Intensität 3/8	1,18	0.307	0.5862	0.5862
Habituation * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	0.887	0.3588	0.3588
Habituation * Reizort * Intensität 3/8	1,18	0.046	0.8325	0.8325
Habituation * Reizort * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	1.107	0.3067	0.3067

Tab. 4.2.21.: Habituation: ANOVA der N150/P260-Amplitude

N150 / P260 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Habituation	1,18	71.614	0.0001	0.0001
Habituation * Gruppe	1,18	1.76	0.2012	0.2012
Habituation * Reizort	1,18	0.361	0.5553	0.5553
Habituation * Reizort * Gruppe	1,18	0.22	0.6449	0.6449
Habituation * Intensität 3/8	1,18	2.319	0.1451	0.1451
Habituation * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	0.059	0.8109	0.8109
Habituation * Reizort * Intensität 3/8	1,18	0.631	0.4374	0.4374
Habituation * Reizort * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	0.046	0.8318	0.8318

Tab. 4.2.22.: Habituation: ANOVA der P300-Amplitude

P300 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Habituation	1,18	16.448	0.0007	0.0007
Habituation * Gruppe	1,18	0.088	0.7702	0.7702
Habituation * Reizort	1,18	1.642	0.2163	0.2163
Habituation * Reizort * Gruppe	1,18	0.143	0.71	0.71
Habituation * Intensität 3/8	1,18	0.363	0.5545	0.5545
Habituation * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	0.968	0.3381	0.3381
Habituation * Reizort * Intensität 3/8	1,18	0.423	0.5234	0.5234
Habituation * Reizort * Intensität 3/8 * Gruppe	1,18	2.7E-05	0.9959	0.9959

Bei allen SEP-Komponenten außer der P80 zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt "Habituation" (Abb. 4.2.25).

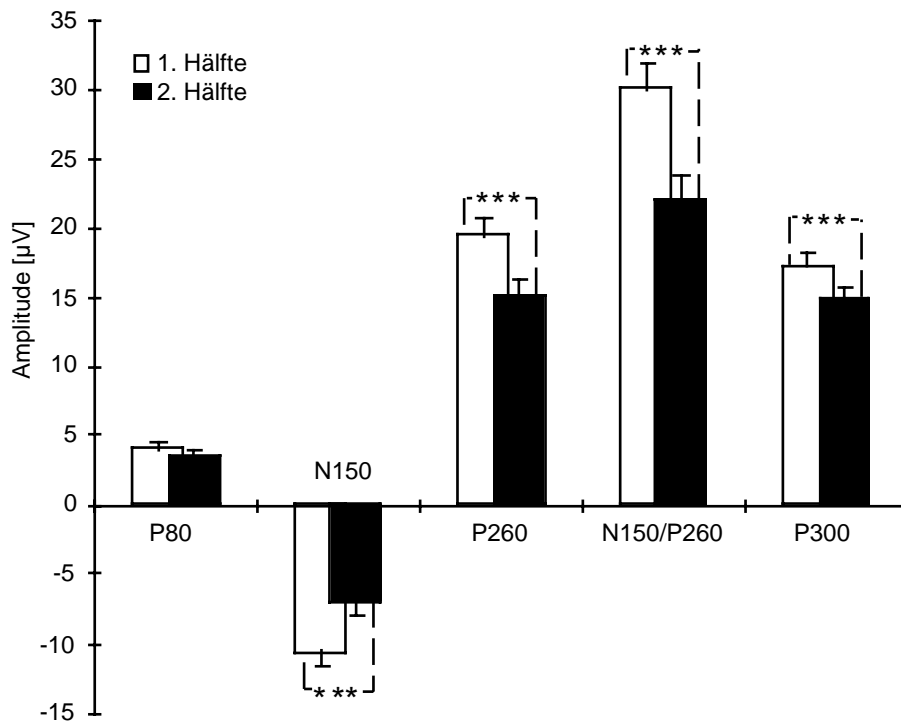


Abb. 4.2.25.: Habituation: Amplituden der SEP-Komponenten in der 1. Hälfte und 2. Hälfte der Messung. ***= $p < .001$

Die Amplitude der P80 Komponente zeigt keinen Habituationseinfluß, es sind keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen vorhanden. Bei den anderen Komponenten ist dagegen durchgehend ein deutlicher Haupteffekt "Habituation" zu sehen. Die N150, P260, N150/P260 und P300 Amplituden sind in der 2. Hälfte der experimentellen Messungen kleiner (Abb. 4.2.25.). Interaktionen des Faktors Habituation mit anderen Faktoren sind nicht signifikant. Die Habituation der Amplituden ist demnach in beiden Gruppen, an beiden Reizorten und bei allen Reizintensitäten vergleichbar.

Zusammenfassung

In der subjektiven Intensitätsbewertung ist kein genereller Habituationseffekt zu beobachten. Schmerzpatienten zeigen jedoch bei Stimulation mit schmerzhafter Reizintensität im Schmerzareal eine Habituation der Intensitätsbewertung. In der zweiten Hälfte der Untersuchung geben die Schmerzpatienten in dieser spezifischen Bedingung geringere Ratings ab, als in der ersten Hälfte der Untersuchung.

Die Amplituden aller SEP-Komponenten außer der P80 zeigen in beiden Gruppen, an beiden Stimulationsorten und über alle Reizintensitäten hinweg eine Amplitudenverkleinerung in der zweiten Hälfte der Messung.

4.2.3. Konstantreiz

Der Konstantreiz war eine der 8 verschiedenen Reizintensitäten, die randomisiert am Stimulationsort dargeboten wurden. Die physikalische Reizintensität (250 µA) war bei allen Versuchsteilnehmern und an beiden Stimulationsorten (Finger und Schmerzareal) gleich.

4.2.3.1. Subjektive Intensitätseinschätzung

Die Werte der subjektiven Intensitätseinschätzung ermittelt durch die Visuelle Rating Skala wurden mit einer ANOVA mit den Faktoren "Gruppe" (Schmerzpatienten vs Kontrollen) und "Reizort" (Finger vs. Schmerzareal) analysiert, die folgendes Ergebnis brachte (Tab. 4.2.23.).

Tab. 4.2.23.: Konstantreiz: ANOVA der subjektiven Reizintensität mit den Faktoren: Gruppe (Schmerzpatienten vs. Kontrollen) und Reizort (Finger vs. Schmerzareal)

Subjektive Reizintensität	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	0.458	0.5072	
Reizort	1,18	39.407	0.0001	0.0001
Reizort * Gruppe	1,18	0.434	0.5184	0.5184

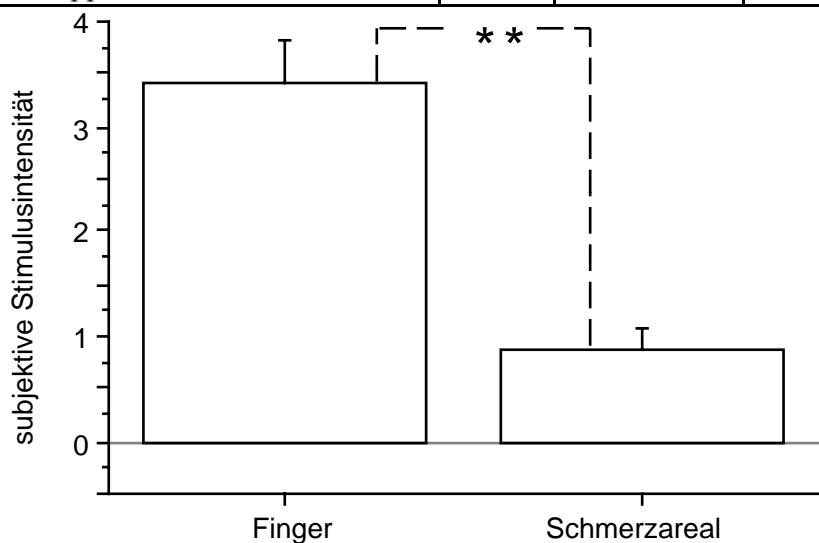


Abb. 4.2.26. : Konstantreiz: Subjektive Intensitätsbewertung bei Stimulation am Finger und im Schmerzareal über alle Versuchspersonen. ** = $p < .01$.

Die Intensität des Konstantreizes wurde von den beiden Gruppen als gleich wahrgenommen. Dagegen ist der Faktor Reizort signifikant (Abb.4.2.26.). Der Konstantreiz am Finger wurde im Mittelwert mit einer subjektive Intensität von $3,4 \pm 0,4$ bewertet (Schmerzgrenze = 5), im Schmerzareal am Rücken löste er eine Intensität von $0,9 \pm 0,2$ (Wahrnehmungsgrenze = 1) aus. Der Konstantreiz war also im Mittel über die Versuchspersonen am Finger nicht schmerzhaft und im Schmerzareal am Rücken fast nicht spürbar.

4.2.3.2. Kortikale Maße

4.2.3.2.1. Latenzen

Die Latenz der 3 erfaßten Komponenten des SEPs des Konstantreizes sind: P80 = 91 ± 16 ms (S.F.), N150 = 143 ± 18 ms (S.F.), P260 = 230 ± 21 ms (S.F.) und P300 = 330 ± 25 ms (S.F.).

4.2.3.2.2. Amplituden

Das evozierte Potential bei Stimulation mit dem Konstantreiz am Finger und am Rücken ist für die beiden Gruppen in Abb. 4.2.27. dargestellt.

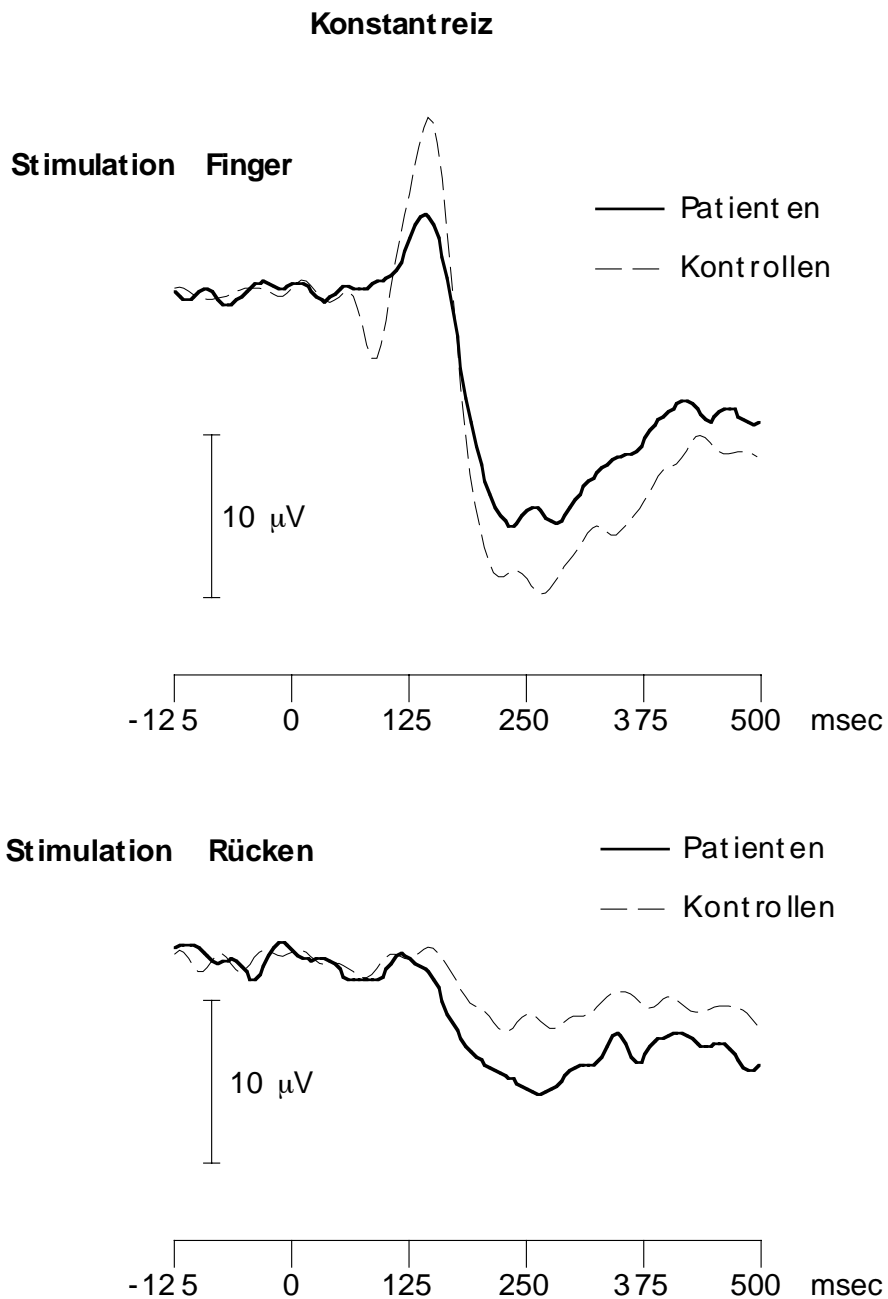


Abb. 4.2.27.: Konstantreiz: Mittelwert der evozierten Antwort auf den Konstantreiz bei Stimulation am Finger und Rücken für die Gruppe der Schmerzpatienten und die Gruppe der Kontrollpersonen.

Nachfolgend die Ergebnisse der ANOVAs (2-faktoriell: "Gruppe" (Schmerzpatienten vs. Kontrollen) und "Reizort" (Finger vs. Schmerzareal)) über die Amplituden der vier SEP-Komponenten (Tab. 4.2.24. – 4.2.28.).

Tab. 4.2.24.: Konstantreiz: ANOVA der P80 Amplituden.

P80 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	2.088	0.1657	
Reizort	1,18	0.816	0.3783	0.3783
Reizort * Gruppe	1,18	6.237	0.0224	0.0224

Tab. 4.2.25.: Konstantreiz: ANOVA der N150 Amplituden.

N150 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	1.1	0.3082	
Reizort	1,18	16.771	0.0007	0.0007
Reizort * Gruppe	1,18	2.051	0.1692	0.1692

Tab. 4.2.26.: Konstantreiz: ANOVA der P260 Amplituden.

P260 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	0.199	0.6609	
Reizort	1,18	22.286	0.0002	0.0002
Reizort * Gruppe	1,18	1.112	0.3056	0.3056

Tab. 4.2.27.: Konstantreiz: ANOVA der N150/ P260 Amplituden.

N150 / P260 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	0.038	0.8484	
Reizort	1,18	20.87	0.0002	0.0002
Reizort* Gruppe	1,18	1.59	0.2234	0.2234

Tab. 4.2.28.: Konstantreiz: ANOVA der P300 Amplituden.

P300 Amplitude	df	F-Value	P-Value	G-G
Gruppe	1,18	0.127	0.7257	
Reizort	1,18	41.563	0.0001	0.0001
Reizort* Gruppe	1,18	5.461	0.0312	0.0312

Faktor "Gruppe": Amplitudenunterschiede zwischen den Gruppen

Die Amplitude der P80 und der P300 Komponente zeigen eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren "Gruppe" und "Reizort" (Tab. 4.2.24. ; 4.2.28. und Abb. 4.2.28. und 4.2.29.).

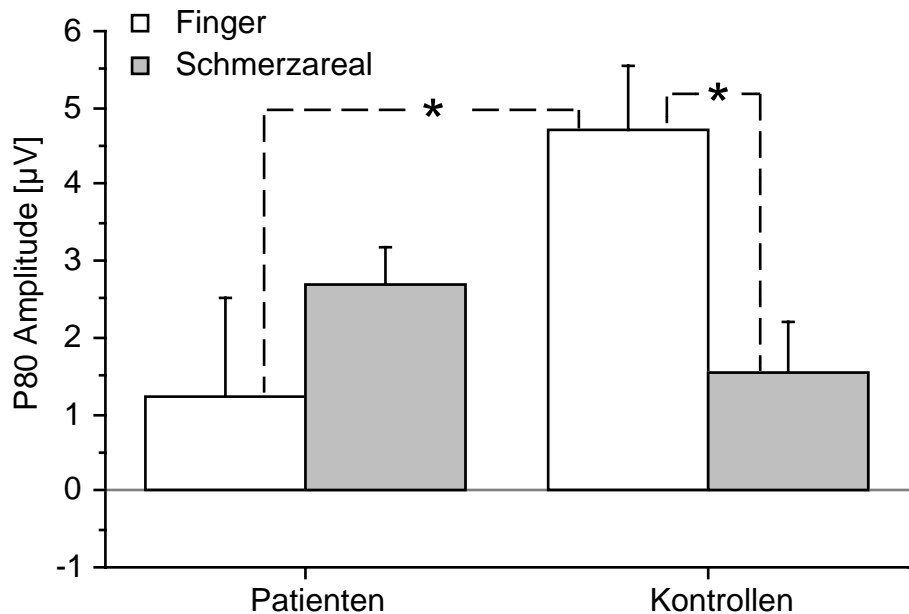


Abb. 4.2.28.: Konstantreiz: P80 Amplitude bei Stimulation des Fingers und des Schmerzareals.

In der Gruppe der Kontrollpersonen ist die P80 Amplitude bei Stimulation am Rücken ($1,5 \pm 0,7 \mu\text{V}$ (S.F.)) signifikant kleiner als bei Stimulation am Finger ($4,7 \pm 0,8 \mu\text{V}$ (S.F.)) ($F(1,10) = 7,7$; $p < .05$). Dieser Amplitudenunterschied ist bei den Schmerzpatienten nicht vorhanden. Die Stimulation am Finger löst eine vergleichbar P80 Amplitude ($1,2 \pm 1,3 \mu\text{V}$ (S.F.)) aus, wie die Stimulation am Rücken ($2,7 \pm 0,5 \mu\text{V}$ (S.F.)). Wobei die P80 Amplitude in Reaktion auf die Fingerstimulation bei den Schmerzpatienten signifikant kleiner ist als bei den Kontrollpersonen ($F(1,8) = 5,3$; $p < .05$) (Abb. 4.2.29).

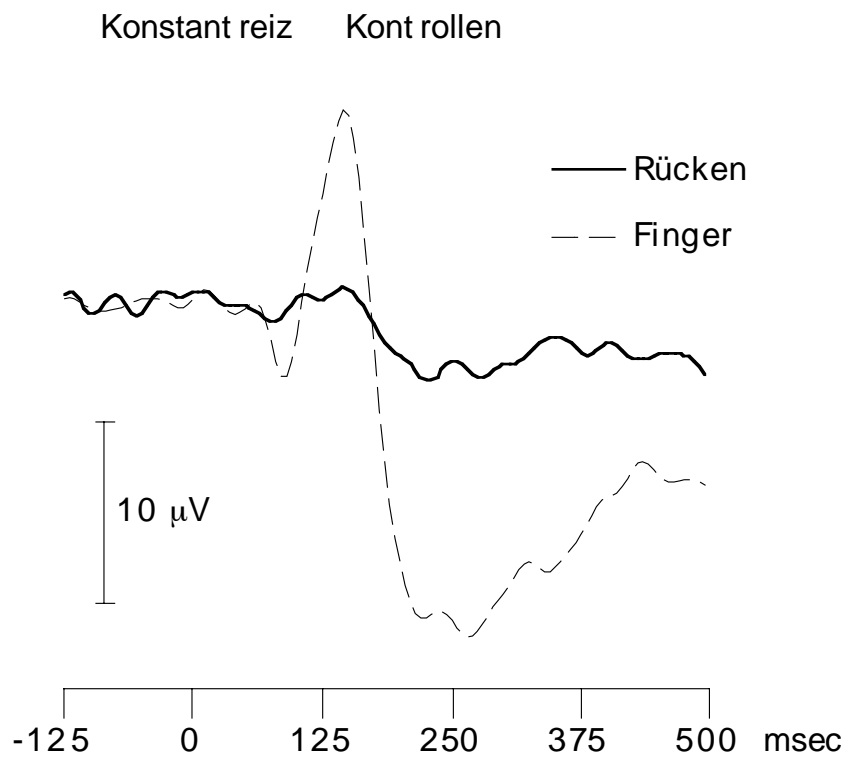
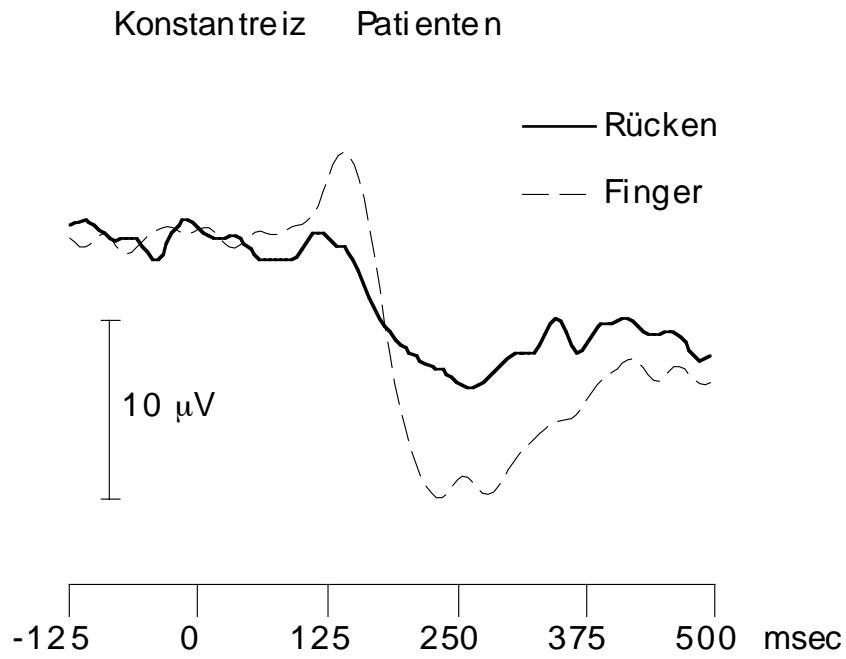


Abb. 4.2.29: Konstantreiz: Mittelwert der evozierten Antwort auf den Konstantreiz getrennt nach der Gruppe der Schmerzpatienten und der Gruppe der Kontrollen für Stimulation am Finger und am Rücken.

Die signifikante Interaktion zwischen "Gruppe" und "Reizort" bei der P300 Amplitude ist mit der Interaktion bei der P80- Amplitude vergleichbar (Abb.4.2.30.).

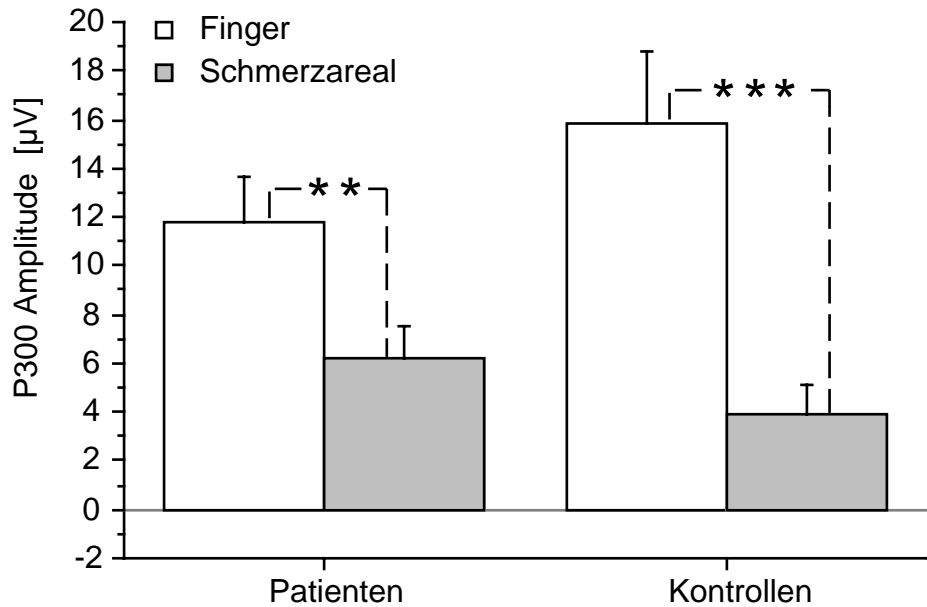


Abb. 4.2.30. : Konstantreiz: Amplitude der P300 bei Stimulation von Finger und Schmerzareals bei Schmerzpatienten und gesunden Kontrollpersonen. ** = $p < .01$; *** = $p < .001$.

Der Unterschied zwischen Stimulation am Finger und im Schmerzareal am Rücken zeigt sich in der P300-Amplitude der Kontrollpersonen ($F(1,10)=28,0$, $p < .001$) deutlicher als bei den Schmerzpatienten ($F(1,10)=23,0$, $p < .01$), bei denen der Amplitudenunterschied weniger ausgeprägt ist (Schmerzpatienten: Finger: $11,8 \pm 1,8 \mu V$ (S.F.); Schmerzareal $6,2 \pm 1,3 \mu V$ (S.F.); Kontrollpersonen: Finger: $15,9 \pm 2,9 \mu V$ (S.F.); Schmerzareal $3,9 \pm 1,2 \mu V$ (S.F.)).

Faktor "Reizort": Amplitudenunterschiede an den Reizorten

Sowohl die N150 als auch die P260, N150/P260 und P300 Amplituden zeigen als signifikantes Ergebnis den Haupteffekt Reizort (Tab. 4.2.25. : 4.2.26. ; 4.2.27. ; 4.2.28.). Bei allen Komponenten ist die Amplitude bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken sehr viel kleiner als bei Stimulation am Finger (Abb. 4.2.31.).

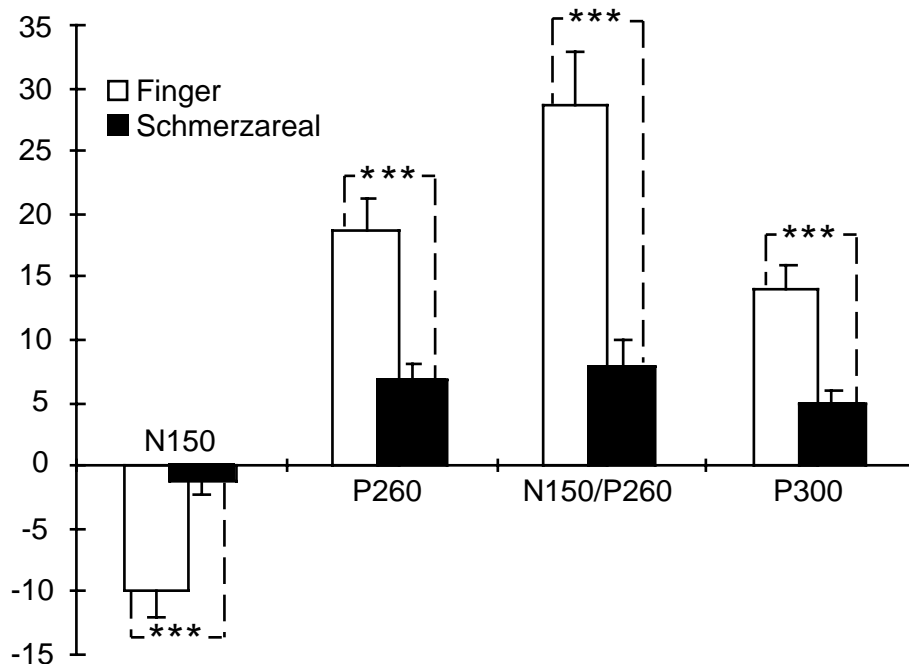


Abb. 4.2.31.: Konstantreiz: Amplituden der Komponenten N150, P260, N150/P260 und P300 bei Stimulation am Finger und im Schmerzareal.

Zusammenfassung

Der Konstantreiz wurde von beiden Gruppen in der Intensität als gleich stark bewertet. Generell wurde dieser Reiz am Rücken als sehr schwach wahrgenommen. Dies spiegelt sich auch in den Amplituden wieder. Alle SEP-Komponenten nach der P80 haben bei beiden Gruppen eine kleinere Amplitude bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken als bei Stimulation am Finger.

Gruppenunterschiede gibt es nur bei der P80 und der P300 Komponente in Abhängigkeit vom Reizort. Bei beiden Komponenten sind bei den Schmerzpatienten die Amplitudenunterschiede zwischen Stimulation am Finger und Stimulation im Schmerzareal kleiner als bei den Kontrollpersonen.

5. DISKUSSION

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

5.1.1. Physikalische Reizintensitäten

Die physikalischen Reizstärken der Stimuli sind für die 3 bestimmten Schwellen (Wahrnehmungsschwelle, Schmerzschwelle, Toleranzschwelle) wie erwartet unterschiedlich hoch. Im Schmerzareal am Rücken werden höhere physikalische Reizintensitäten benötigt als am Finger, um die gleiche subjektive Intensitätsempfindung auszulösen. Die Gruppe der Schmerzpatienten ist generell empfindlicher, d.h. die physikalischen Reizintensitäten, die nötig waren, um vergleichbare Empfindungen auszulösen, sind bei dieser Gruppe geringer als bei den Kontrollpersonen. Der Anstieg der physikalischen Reizintensität von einer Schwelle zur nächsten ist bei den Schmerzpatienten weit geringer als bei den Kontrollpersonen. Bei den Schmerzpatienten sind z.B. die Reizintensitäten an der Wahrnehmungsschwelle und der Schmerzschwelle nicht signifikant unterschiedlich. Zusätzlich ist dieses Phänomen bei den Schmerzpatienten im Schmerzareal am Rücken ausgeprägter als am Finger.

5.1.2. Die 7 Reizintensitäten

Die 7 verschiedenen Reizintensitäten, die in ihrer Intensität von der Reizstärke an der Wahrnehmungsschwelle bis zur Reizstärke an der Toleranzschwelle reichten, wurden von den Versuchspersonen als unterschiedlich wahrgenommen und entsprechend in der subjektiven Intensitätseinschätzung bewertet. Die Werte der subjektiven Einschätzung während der Untersuchung stimmen jedoch nicht mit der Einschätzung während der Schwellenmessung überein. Die Reizintensitäten wurden weit weniger schmerzhaft wahrgenommen, nur die Reizintensitäten 7 und 8 sind an bzw. knapp über der Schmerzschwelle, die anderen Reizintensitäten werden im Laufe der Untersuchung als nicht schmerzhaft bewertet. Der Anstieg der Intensitätseinschätzung mit erhöhter Reizintensität ist bei den Schmerzpatienten gleichmäßiger als bei den Kontrollpersonen, die in den unteren Reizintensitäten einen steileren und bei den höheren Reizintensitäten einen flacheren Anstieg der Intensitätseinschätzung zeigen.

Die Latenzen der P80 und N150 Komponenten sind generell bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken kürzer als bei Stimulation am Finger, die Latenzen sind bei

Stimulation an der Wahrnehmungsschwelle im Vergleich zu allen anderen Reizintensitäten verlängert.

Die SEP-Komponenten N150, P260 und N150/P260 zeigen bei beiden Gruppen eine reduzierte Amplitude bei Stimulation des Schmerzareals am Rücken in Vergleich zu Stimulation am Finger. Die gleichen Komponenten und die P300 zeigen einen Anstieg der Amplitude mit ansteigender Reizintensität.

Schmerzpatienten unterscheiden sich in allen SEP- Komponenten von den Kontrollpersonen. Bei der P80 zeigen Schmerzpatienten im Gegensatz zu den Kontrollpersonen bei Stimulation des Schmerzareals am Rücken eine gleich große Amplitude wie bei Stimulation am Finger. Die N150 ist bei Schmerzpatienten kleiner als bei den Kontrollpersonen. Der P260 und der P300 Amplitudenanstieg mit ansteigender Reizintensität ist bei den Schmerzpatienten gleichmäßiger als bei den Kontrollpersonen. Die Schmerzpatienten zeigen im Gegensatz zu den Kontrollpersonen auch bei höheren Reizintensitäten noch einen Anstieg der P260 und P300 Amplitudenstärke.

Die beiden Gruppen Schmerzpatienten und Kontrollpersonen zeigen bei den N150, P260, N150/P260 und P300 Komponenten sehr gute bis fast perfekte Korrelationen zwischen den Amplitudenstärken und den subjektiven Einschätzungen der 7 Reizintensitäten. Unterschiede zwischen Schmerzpatienten und Kontrollpersonen gibt es lediglich in den Steigungen, die die Ergebnisse der Amplitudenunterschiede des SEPs widerspiegeln und unterstreichen. Bei der P80 Amplitude gibt es einen differentiellen Effekt. Die Gruppe der Schmerzpatienten zeigt bei Stimulation im Schmerzareal, nicht aber bei Stimulation am Finger eine angedeutete Korrelation zwischen P80 Amplitude und physikalischer Reizstärke. Bei der Gruppe der Kontrollpersonen ist es umgekehrt: bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken ist keine Korrelation vorhanden, bei Stimulation am Finger ist ein deutlicher Trend einer positiven Korrelation zu sehen.

5.1.3. Habituation

Zur Erfassung der Habituation wurden bei 2 Reizintensitäten (Intensität 3 = nicht schmerzhaft und Intensität 8 = schmerzhaft) die Ergebnisse der 1. Hälfte der Untersuchung mit den Ergebnissen der 2. Hälfte verglichen. Dabei zeigt sich, daß bei der subjektive Intensitätseinschätzung keinen genereller, sondern ein spezifischer Habituationseffekt vorhanden ist. Die Schmerzpatienten zeigen nur bei Stimulation im Schmerzareal am Rücken und nur bei der schmerzhaften Reizstärke eine Habituation

der subjektiven Intensitätseinschätzung in der 2. Hälfte der Untersuchung. Bei den SEP-Komponenten ist bei allen Komponenten, außer der P80, eine deutliche Habituation der Amplitude von der 1. zur 2. Hälfte der Untersuchung zu beobachten.

5.1.4. Konstantreiz

Der Konstantreiz (250 μ A) wurde von den Versuchspersonen am Finger als nicht schmerzhaft und am Rücken als kaum spürbar wahrgenommen. Übereinstimmend zeigen die SEP-Komponenten N150, P260, N150/P260 und P300 eine geringere Amplitude bei Stimulation des Schmerzareals als bei Stimulation am Finger. Amplitudenunterschiede zwischen Schmerzpatienten und Kontrollpersonen zeigen sich in der P80 und P300 Komponente. Bei der Gruppe der Schmerzpatienten ist die resultierende P80 Amplitude bei Stimulation im Schmerzareal gleich groß wie bei Stimulation des Fingers, wobei die P80 Amplitude bei Fingerstimulation bei den Schmerzpatienten kleiner ist als bei den Kontrollpersonen. Bei der P300 Amplitude ist ein analoger Effekt zu beobachten: die Amplitudenverminderung bei Stimulation des Schmerzareals am Rücken, im Vergleich zu Stimulation des Fingers, ist bei der Gruppe der Schmerzpatienten weniger ausgeprägt als bei den Kontrollpersonen.

5.2. Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

Was kann aufgrund der vorliegenden Ergebnissen über die kortikale Verarbeitung von nicht schmerzhaften und schmerzhaften Reizen bei Schmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ausgesagt werden ?

- Schmerzpatienten haben niedrigere Wahrnehmungs-, Schmerz- und Toleranzschwellen als Kontrollpersonen, speziell bei Stimulation des Schmerzareals.
- Schmerzpatienten schätzen die unterschiedlichen nichtschmerzhaften und schmerzhaften Stimulusintensitäten differenzierter ein als Kontrollpersonen.
- Schmerzpatienten zeigen in jeder der einzelnen SEP-Komponenten Amplitudenänderungen gegenüber den Kontrollpersonen. Die Amplitude der N150 ist generell geringer, die Amplitude der P80 ist in Abhängigkeit des Stimulationsortes verändert und bei der P260 und P300 sind die Amplitudenunterschiede abhängig von der Reizintensität.
- Schmerzpatienten zeigen jedoch keine Veränderungen in der Stärke des Zusammenhangs zwischen den mittellatenten SEP-Amplituden und dem subjektiven Schmerzempfinden.
- Schmerzpatienten haben keine generell erhöhten Intensitätsbewertungen oder SEP-Amplituden bei dem Konstantreiz.
- Schmerzpatienten zeigen keinen generellen Unterschied in der Habituation, sondern in Abhängigkeit vom Stimulationsort und der Stimulusintensität.

5.2.1. Schmerzpatienten haben niedrigere Schwellen als Kontrollpersonen

Dies zeigen die Ergebnisse der Schwellenmessungen. Bei den Schmerzpatienten werden die Schwellen bei geringeren physikalischen Reizintensitäten erreicht, als bei gesunden Kontrollpersonen. In dem vorliegenden Experiment gilt das für alle 3 gemessenen Schwellen: Wahrnehmungsschwelle, Schmerzschwelle und Toleranzschwelle. Auffällig ist, daß bei den Schmerzpatienten die Wahrnehmungs- und die Schmerzschwelle dicht beieinander liegen und sich nicht wie bei den Kontrollpersonen signifikant voneinander unterscheiden. Schmerzpatienten sind generell empfindlicher, besonders im Schmerzareal am Rücken. Die physikalischen Reizstärken, die dort zum Erreichen der drei Schwellen appliziert wurden, sind bedeutend niedriger als bei den gesunden Kontrollpersonen.

In der Literatur werden sowohl erhöhte (Rückenschmerzpatienten: Yang *et al.*, 1985, Chronische Beinschmerzen: Callaghan *et al.*, 1978, neurologische Schmerzpatienten: Merskey & Evans, 1975) als auch erniedrigte (Spannungskopfschmerzpatienten: Langemark, 1989, Gesichtschmerzpatienten: Ohrbach *et al.*, 1998, chronische Nackenschmerzpatienten: Sheather-Reid & Cohen, 1998) Schmerzschwellen bei Schmerzpatienten berichtet. Zwei Studien zeigen zudem, daß die Wahrnehmungsschwelle der 2-Punkte Diskrimination am Unterarm bei chronischen Schmerzpatienten erhöht ist (Seltzer & Seltzer, 1986; Seltzer *et al.*, 1992). Bei Patienten mit "burning mouth syndrom" hingegen sind die Schwellen für taktile Stimulation und Hitzereize gegenüber Kontrollpersonen nicht erhöht (Grushka *et al.*, 1987).

In einer Studie von Flor *et al.* (1995a) haben Rückenschmerzpatienten eine signifikante positive Korrelation zwischen Chronizität der Rückenschmerzen und den Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen bei Stimulation im Rückenareal. Die physikalische Reizstärke, die zum Erreichen der Schwellen im betroffenen Rückenareal appliziert werden muß, steigt mit steigender Dauer der Schmerzen. Dies kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden, die untersuchte Gruppe von Schmerzpatienten ist nicht unempfindlicher, sondern empfindlicher als die Kontrollpersonen.

Bemerkenswert ist, daß in der vorliegenden Studie bei den Schmerzpatienten nicht nur die Schmerz- und die Toleranzschwelle erniedrigt ist, sondern auch die Wahrnehmungsschwelle. Bei Stimulation des Schmerzareals werden physikalische Reizintensitäten, die für Kontrollpersonen an der Wahrnehmungsschwelle liegen, von

Schmerzpatienten als schmerzhaft eingestuft. Dieses Phänomen der Allodynie (normalerweise nichtschmerzhafte Reize werden als schmerzhaft wahrgenommen) ist ein Merkmal bei chronifizierten Schmerzpatienten, das vor allem bei Nervenentzündungen oder -verletzungen untersucht wurde (Woolf & Doubell, 1994). Dieses nahe Beieinanderliegen der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle im Schmerzareal kann durch eine Veränderung der Reizverarbeitung in Folge der chronischen Schmerzerkrankung erklärt werden. Untersuchungen zeigen, daß bei nozizeptiver Reizung die Erregungsschwelle der Nozizeptoren erniedrigt wird (Treede *et al.*, 1992), bzw. daß bei wiederholter Reizung Nozizeptoren aus der umliegenden Umgebung mitaktiviert werden (La Motte, 1984). Diese periphere Sensitivierung resultiert in einer zentralen Sensitivierung im Rückenmark, bei der sich das Antwortverhalten spinaler Neurone aufgrund des sensorischen Inputs erhöht (Woolf, 1991). Die Aktivierung von C-Fasern hat jedoch noch weitreichendere Konsequenzen. Aß-Fasern, die normalerweise durch mechanische Reize niedriger Intensität aktiviert werden und eine nichtschmerzhafte Wahrnehmung generieren, sind nach der Sensitivierung an der Schmerzwahrnehmung beteiligt (Torebjörk *et al.*, 1992). Für eine ausführliche Darstellung der Mechanismen siehe Woolf & Doubell (1994). Mechanische Reize niedriger Intensität werden in der Folge als schmerzhaft erlebt. Die Gruppe der untersuchten Schmerzpatienten zeigt in der Schwellenbestimmung genau diesen Effekt. Die physikalische Reizstärken, die bei der Gruppe der Kontrollpersonen wahrnehmbare, aber nichtschmerzhafte Empfindungen auslösen, werden von der Gruppe der Schmerzpatienten als schmerzhaft bis nicht mehr tolerabel eingestuft.

Vorgänge peripherer und zentraler (= spinalen) Sensitivierung können bei den Schmerzpatienten jedoch nicht die Schwellenerniedrigungen am Finger erklären, da dort im Gegensatz zum Rücken keine chronischen Schmerzen erlebt wurden. Diese Sensitivierung, die unabhängig von Schmerzareal zu existieren scheint, kann von einer erhöhten Aufmerksamkeit der Schmerzpatienten auf die applizierten Reize stammen. In allen Sinnesmodalitäten ist die Wahrnehmung von Reizen, auf die explizit die Aufmerksamkeit gelenkt wird, verbessert (visuellen System: Hawkins *et al.*, 1990, akustisches System: Woldorff *et al.*, 1993, Texturänderungen im somatosensorischen System: Zompa & Chapman, 1995). Alle diese Studien zeigen, daß identische Reize unterschiedlich verarbeitet werden, je nachdem, ob die Aufmerksamkeit auf den Reiz gelenkt ist, oder auf einen zweiten konkurrierenden Reiz. Diese Unterschiede in der Wahrnehmung wurde auch bei schmerzhaften Reizen gezeigt: unter

Ablenkungsbedingung werden schmerzhafte Reize als weniger schmerzhaft empfunden (Arntz & de Jong, 1993; McCaul & Haugtvedt, 1982; McCaul & Malott, 1984).

Aufmerksamkeitseffekte können jedoch auch unter weniger expliziter Aufmerksamkeitslenkung auftreten. Bayer *et al.* (1998) konnten in einer Studie zeigen, daß Versuchspersonen, die an eine Stimulatoratruppe angeschlossen waren, die nach Auskunft der Versuchsleiter Kopfschmerzen verursachen sollte, in einem nachfolgenden Eiswassertest schneller die Schmerztoleranz erreichten als Personen, die zuerst den Eiswassertest absolvierten. Das Ergebnis kann damit interpretiert werden, daß das ständige selektive Überprüfen von eventuellen Kopfschmerzen während der simulierten Stimulation das spätere Schmerzverhalten während des Eiswassertest beeinflusst hat. Diese Erklärung kann auf die chronischen Schmerzpatienten übertragen werden. Durch das ständige Überprüfen der Schmerzintensität, ist die Verarbeitung der sensorischen Reize auch in nachfolgenden Situationen verändert.

Die vorliegenden Schwellenerniedrigungen im Schmerzareal und am Finger bei den Schmerzpatienten stellen wahrscheinlich eine Kombination aus schmerzspezifischer peripherer und zentraler (spinaler) Sensibilisierung im Schmerzareal am Rücken und zusätzlicher Sensibilisierung durch erhöhte Aufmerksamkeit dar, die die erhöhte Sensibilität am Finger erklären könnte und die die Sensibilität am Rücken eventuell noch zusätzlich steigert.

Diese selektive Aufmerksamkeit kann zum einen kurzfristig in der experimentellen Situation wirksam sein. Bei den chronischen Schmerzpatienten muß jedoch davon ausgegangen werden, daß die Aufmerksamkeit auf den Schmerz über einen sehr langen Zeitraum aufrechterhalten wird. Dies kann zu langfristigen Änderungen in der Reizverarbeitung geführt haben. Anhand der Schwellenmessung kann nicht zwischen diesen beiden Mechanismen unterschieden werden, die Ergebnisse der Stimulation mit den 7 Reizintensitäten weisen jedoch auf eine differenziertere Reizverarbeitung der taktilen Reize bei den Schmerzpatienten hin, was als langfristig gelernte Fähigkeit interpretiert werden könnte.

Daß am Rücken eine bedeutend höhere physikalische Reizintensität eingesetzt werden mußte, um die entsprechenden subjektiven Reizeinschätzungen zu erhalten kann zwei Ursachen haben. Zum einen wurde die Stimulation am Finger intrakutan und am Rücken transkutan appliziert. Durch das Entfernen der obersten Hautschicht am Finger kann der Strom direkter und über einen geringeren Widerstand die Nozizeptoren in der Subcutis erreichen (Bromm & Meier, 1984). Bei der transkutanen Stimulation wird der Stromfluß weiter verteilt. Um eine vergleichbare Reizung der Nozizeptoren zu

erreichen, muß eine größere Stromstärke eingesetzt werden. Zum anderen ist die Dichte der Schmerzrezeptoren am Rücken sehr viel niedriger als die der Fingerspitze. Um eine ausreichende Anzahl von Nozizeptoren zu aktivieren, muß am Rücken eine größere Fläche von Strom durchflossen werden, dies kommt in der höheren physikalischen Reizintensität zum Ausdruck.

5.2.2. Schmerzpatienten zeigen eine ausgeprägtere Differenzierung der unterschiedlichen Reizintensitäten als Kontrollpersonen

Ein Schwerpunkt der Untersuchung war die Applikation verschiedener Reizstärken, die einen großen Bereich der Empfindung, von der Wahrnehmungsschwelle bis zur Toleranzschwelle, abdecken sollten. Die Schwellenmessung im 1. Teil der Untersuchung diente dazu, die Reizintensitäten für die randomisierte Reizdarbietung der 7 Reizintensitäten im 2. Teil der Untersuchung festzulegen. Die Reizintensitäten 1, 3 und 8 stellten die physikalischen Reizstärken an der Wahrnehmungs-, Schmerz- und Toleranzschwelle während der Schwellenmessung dar. Retrospektiv zeigt sich jedoch, daß die Reizintensitäten, die bei der Schwellenmessung diese Empfindungen auslösen, in der nachfolgenden Untersuchung als weit weniger intensiv wahrgenommen werden. In der Auswertung der subjektiven Intensitätseinschätzungen ist zu sehen, daß nicht die Reizintensität 4 (physikalische Reizintensität an der Schmerzschwelle) sondern erst die Reizintensitäten 7 und 8 (letztere = physikalische Reizintensität an der bisherigen Toleranzschwelle) als schmerzhaft empfunden wurde.

Verschiedene Faktoren können zu dieser Reduktion der subjektiven Intensitätseinschätzungen beitragen. Naheliegend sind Habituationseffekte, die bei der Applikation von Schmerzreizen auftreten. Diese wirken sich jedoch überwiegend auf die SEPs und nicht auf die subjektive Intensitätsbewertungen aus (Miltner *et al.*, 1987), ein Ergebnis, das im 2. Teil der vorliegenden Untersuchung mit einer kleinen aber bedeutenden Ausnahme repliziert wurde. Die Reduktion der subjektiven Intensitätsbewertung ist entweder eine Folge der Änderung der Aufmerksamkeit der Versuchspersonen oder der unterschiedlichen Reizdarbietung. Die Einstellung der Versuchspersonen zum Zeitpunkt der Schwellenmessung könnte eine andere gewesen sein, als zu Zeitpunkt der Untersuchung. Vor Beginn der Sitzung wurden die Versuchspersonen informiert, daß die Schwellenmessung die Reizintensitäten für die spätere Untersuchung festlegt. Es kann sein, daß die Versuchspersonen deshalb bei der Schwellenmessung ihre Aufmerksamkeit gezielter auf die Reize lenkten, als bei der nachfolgenden Untersuchung. Dieser Unterschied in der Aufmerksamkeit kann sich in der wahrgenommenen Stärke der Reize niederschlagen (Miltner *et al.*, 1989). Die zeitlichen Parameter der Reizdarbietung waren in beiden Teilen der Untersuchung identisch. Bei der Schwellenbestimmung wurden aufsteigende bzw. absteigende Reizserien dargeboten, während im 2. Teil der Untersuchung die 8 Reizintensitäten (7 +

Konstantreiz) in randomisierter Reihenfolge kamen. Letzteres könnte ein höheres Maß an Diskriminationsfähigkeit fordern, um zwischen den einzelnen Reizintensitäten zu unterscheiden, als die Schwellenbestimmung bei der die Skalierung der subjektiven Empfindung im Vordergrund steht.

Die subjektive Bewertung der 7 Reizintensitäten ist im Trend an den beiden Stimulationsorten verschieden. Am Finger werden, anders als im Schmerzareal am Rücken, bei den unteren Reizintensitäten geringere Intensitätsbewertungen angegeben und bei den oberen Reizintensitäten höhere. Dies deutet auf eine differenziertere Reizwahrnehmung am Finger im Gegensatz zum Rücken hin. Ein vergleichbarer Unterschied in der subjektiven Bewertung der 7 Reizintensitäten tritt zwischen den beiden Gruppen auf. Die Gruppe der Schmerzpatienten gibt bei den ersten drei Reizintensitäten eine signifikant niedrigere Intensitätsbewertung ab, als die Gruppe der Kontrollpersonen, die die Reize in ihrer Intensität eher überbewerten. Diese Intensitäten sind an und oberhalb der Wahrnehmungsschwelle, so daß eine niedrige Intensitätsbewertung mit den Bewertungen aus der Schwellenmessung übereinstimmen. In den oberen Intensitätsbereichen ist kein Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten. Die Schmerzpatienten nutzen insgesamt einen größeren Bereich für die Intensitätsbewertung, der dem Bereich der vorhergegangenen Schwellenmessung eher entspricht als der Bereich der Intensitätsbewertung der Kontrollpersonen. Aus dem Ergebnis kann geschlossen werden, daß Schmerzpatienten vor allem bei schwachen Reizen eine differenziertere Wahrnehmung der Reizintensität haben. Ob sich diese differenziertere Wahrnehmung im Bereich schmerzhafter Reize fortsetzt, kann durch die vorliegende Untersuchung jedoch nicht geklärt werden. Die bessere Diskriminationsleistung gilt gleichermaßen für Stimulation im Schmerzareal, wie für Stimulation am Finger, ist also keine schmerzareal-spezifischer Effekt. Trotzdem kann sich diese verbesserte Diskriminationsleistung als Folge der chronischen Schmerzerkrankung entwickelt haben.

Die Verbesserung einer sensorischen bzw. diskriminativer Leistung infolge von Übung oder Training nennt man perzeptuelles Lernen (perceptual learning, Gibson 1969 zitiert in Sathian & Zangaladze, 1997). Perzeptuelles Lernen ist experimentell für alle Sinnesmodalitäten nachgewiesen. Im visuellen System wurde die Hypergenauigkeit mit Hilfe des Vernierstimulus (Fahle, 1993) oder der Diskrimination von Oberflächenbeschaffenheiten trainiert (Karni & Sagi, 1991), im auditorischen System mittels Zeitintervall-Diskrimination (Wright *et al.*, 1997) oder der Diskrimination phonemischer Sprachunterschiede (Tremblay *et al.*, 1997). Im somatosensorischen

System wurde die taktile Hypergenauigkeit anhand von Punktemustern (Sathian & Zangaladze, 1998), Zeitintervall-Diskrimination (Nagarajan *et al.*, 1998) oder Gitter-Diskrimination (Sathian & Zangaladze, 1997) getestet. Doch nicht nur im Labor konnte gezeigt werden, daß Übung und Training die sensorische Diskriminationsfähigkeit erhöht, es existieren auch Studien, bei denen Berufsgruppen auf diskriminative Fähigkeiten getestet wurden, die zur Berufsausübung besonders wichtig sind. So zeigten Parolini *et al.* (1994), daß Radiologen eine höhere Kontrastsensitivität (bei Objekten mit geringem Helligkeitsunterschied und unklaren Begrenzungslinien) besitzen als Kontrollpersonen und Bende & Nordin, (1997) wiesen nach, daß professionelle Weintester zwar einen Geruch nicht besser detektieren können, jedoch in der Diskrimination und Identifikation von Gerüchen normalen Versuchspersonen überlegen sind. Durch Übung und Training kann also die Diskriminationsfähigkeit verbessert werden. Auch über den Zeitverlauf der Lernvorgänge wurden Studien durchgeführt.

Der Zeitverlauf des perzeptuellen Lernens kann in 2 Phasen unterteilt werden, in eine schnelle (innerhalb einer experimentellen Sitzung) mit anschließender Konsolidierungsphase und eine langsame Phase (tägliches Training über 10 oder mehr Tage). Dies wurde zuerst im visuellen System nachgewiesen (Fahle & Edelman, 1993; Fahle, 1994; Karni & Sagi, 1993; Karni & Bertini, 1997; Poggio *et al.*, 1992). Befunde aus dem Bereich motorischen Lernens zeigen ähnliche Zeitverläufe (Karni *et al.*, 1998). Im somatosensorischen System ist bisher vor allem die Phase des langsamen Lernens experimentell nachgewiesen (Sathian & Zangaladze, 1997: 8 - 10 Sitzungen, Sathian & Zangaladze, 1998: 2 - 6 Sitzungen; Nagarajan *et al.*, 1998: 1 Stunde/Tag, 10 -15 Tage). Die Diskriminationsfähigkeit im somatosensorischen System kann somit durch Training über einen längeren Zeitraum hinweg verändert werden.

Können diskriminative Fähigkeiten, die in einer Körperregion gelernt werden, auf andere Körperregionen generalisieren? Im visuellen System findet man bei den experimentellen Diskriminationsaufgaben (Vernierstimulus) eine hohe Spezifität der Orientierung der Stimuli, des Ortes der Präsentation und des involvierten Auges (Fahle, 1994; Sagi & Tanne, 1994). Im auditorischen System kann nach dem Lernen einer Zeitintervall-Diskriminationsaufgabe (Zeitintervall zwischen zwei Tonfolgen) über die Tonhöhe hinweg generalisiert werden, nicht jedoch über das Zeitintervall (Wright *et al.*, 1997). Im somatosensorischen System sind die trainingsinduzierten Verbesserungen zwar hochspezifisch für die verwendeten Stimuluseigenschaften (verschiedene Gitter- bzw. Punktmuster), es zeigt sich jedoch eine Transfer auf untrainierte Finger der selben Hand (Sathian & Zangaladze, 1997) sowie auf die untrainierten Finger der anderen

Hand (Sathian & Zangaladze, 1998). Das perzeptuelle Lernen im somatosensorischen System ist demnach nicht so ortsspezifisch wie im visuellen System. Auch andere Arbeiten zeigen einen Transfer einer taktilen Diskriminationsaufgabe von der trainierten auf die untrainierte Hand (sequentieller Stimulus über mehrere Finger: Spengler *et al.*, 1997, Zeitintervall-Diskriminationsaufgabe: Nagarajan *et al.*, 1998).

Zusammenfassend kann aus diesen experimentellen Studien geschlossen werden: durch Übung bzw. Training kann die Diskriminationsfähigkeit in einem sensorischen System erhöht werden, wobei kurzfristige und längerfristige Lernprozesse eine Rolle spielen. Im somatosensorischen System ist diese gelernte Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit nicht begrenzt auf das Körperareal an dem sie gelernt wurden, sondern kann auch in anderen Körperareale übertragen werden.

Die erhöhte Diskriminationsfähigkeit durch Training und die Generalisierung dieser Fähigkeit auf andere Körperareale können die erhöhte Diskriminationsfähigkeit von Schmerzpatienten bei Stimulation des Schmerzareals und bei Stimulation des Fingers erklären, da Schmerzpatienten über lange Zeit hinweg aufmerksam die Intensität der Schmerzen im Schmerzareal beobachten, also Intensitätsdiskrimination durchführen.

Schmerz ist ein biologischer Indikator und zieht Aufmerksamkeit auf sich. Studien bei gesunden Probanden konnten zeigen, daß Schmerzreize oder auch nur die Ankündigung möglicher Schmerzreize, die laufende Informationsverarbeitung unterbrechen bzw. mit ihr interferieren (ton probes: Crombez *et al.*, 1996; ton probes bei angedrohten Schmerzreizen: Crombez *et al.*, 1998a; P300 bei oddball: Lorenz & Bromm, 1997). Dies wird noch verstärkt, wenn katastrophisierendes Denken hinzukommt (Crombez *et al.*, 1998b). Bei chronischen Schmerzpatienten tritt eine Unterbrechung laufender Informationsverarbeitung vor allem auf, wenn eine hohe Schmerzintensität und ein starkes Körperbewußtsein vorhanden sind (Eccleston *et al.*, 1997). Erhöhte Aufmerksamkeit auf den Schmerz wiederum intensiviert die Wahrnehmung, bei Schmerzpatienten steigert sich dadurch die subjektive Intensitätsempfindung (Arntz & de Jong, 1993; McCaul & Haugtvedt, 1982; McCaul & Malott, 1984).

Der zweite wichtige Faktor ist, daß chronische Schmerzpatienten durch die Aufmerksamkeitsallokation auf den Schmerz wahrscheinlich sehr oft die Intensität des Schmerzes überprüfen, um eine Verbesserung oder Verschlechterung möglichst schnell zu merken. Da die Intensität des chronische Schmerz bei vielen Schmerzpatienten sämtliche Aktivitäten beeinflusst, sind Fluktuationen des Schmerzes von größer Bedeutung.

Zusammengenommen könnte dies hypothetisch folgendes Bild ergeben: die chronischen Schmerzen resultieren in der Lenkung der Aufmerksamkeit auf den Schmerz, dadurch wird die erlebte Intensität des Schmerzes erhöht. Gleichzeitig existieren Fluktuationen in der Schmerzstärke, die von den Schmerzpatienten nur teilweise vorhersagbar sind. Deshalb wird die Aufmerksamkeit zumindest teilweise zur Detektion von Fluktuationen in der Schmerzstärke verwendet. Je besser ein Schmerzpatient eine Verschlimmerung oder Verbesserung seiner chronischen Schmerzen detektieren und damit auch voraussagen kann, desto besser kann er sein tägliches Leben darauf einrichten. Die Diskriminationsfähigkeit wird also zusätzlich noch operant verstärkt. Das Resultat dieser operanten Verstärkung der Verbesserung im Bereich Intensitätsdiskriminierung in Kombination mit Aufmerksamkeitsfokussierung auf die Schmerzintensitäten wäre eine Erniedrigung der Schwellen und eine Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit, wie sie im vorliegenden Experiment gemessen wurde.

Die bisher diskutierten Ergebnisse bezogen sich im Wesentlichen auf die Änderungen der subjektive Bewertungen in Reaktion auf die physikalischen Stimuli. Inwiefern auch die zentralen Maße diese Änderungen abbilden, soll in den nächsten Abschnitten diskutiert werden.

5.2.3. Schmerzpatienten zeigen in jeder der einzelnen SEP-Komponenten Amplitudenänderungen im Vergleich zu Kontrollpersonen.

Die Varianzanalysen zeigen in allen 4 SEP-Komponenten verschiedene gruppenspezifische Unterschiede in den Amplituden. Hier soll als erstes die Unterschiede in der P260 und P300 Amplitude diskutiert werden, da diese Analogien zu den Ergebnissen der subjektiven Intensitätsbewertung zeigen.

P260 und P300

Die statistische Analyse der Amplitudenunterschiede zeigt, daß die Schmerzpatienten im Gegensatz zu den Kontrollpersonen auch in den oberen Reizintensitäten einen Anstieg in der P260 und P300 Amplitude zeigen. Bei den Kontrollpersonen bleibt dieser Amplitudenanstieg bei höheren Reizintensitäten aus. Dieses Ausbleiben der Amplitudenanstiege bei höheren Reizintensitäten kann bei den Kontrollpersonen mit dem Ausbleiben des Anstiegs der subjektiven Intensitätsbewertung erklärt werden. In der Gruppe der Schmerzpatienten wird die subjektive Intensitätsbewertung mit Anstieg der Reizintensitäten signifikant höher, nicht jedoch bei der Gruppe der Kontrollpersonen, hier flacht der Anstieg bei den oberen Reizintensitäten ab. Die Ergebnisse der P260 und P300 Amplitude in den sieben Reizintensitäten bilden somit in beiden Gruppen die Ergebnisse der subjektiven Intensitätsbewertung ab. In der Korrelation der Amplitude mit der subjektiven Bewertung zeigt sich der Unterschied in einer flacheren Regressionsgeraden bei den Kontrollpersonen.

Aus diesem engen Zusammenhang zwischen den Amplituden und der subjektiven Bewertung kann geschlossen werden, daß die P260 und P300 Komponenten die Prozesse abbilden, die zur subjektiven Intensitätsbewertung beitragen. Die bessere Diskriminationsfähigkeit der Schmerzpatienten ist in den Amplitudenunterschieden der P260 und P300 Komponenten, jedoch nicht in der N150 Komponente oder im N150/P260 Komplex zu sehen. Dies deutet darauf hin, daß die N150 und die P260 Komponenten unterschiedliche Aspekte der Reizverarbeitung darstellen. Darauf wurde schon in der grundlegenden Arbeit von Chatrian *et al.* (1975) hingewiesen, in der sich die Autoren aufgrund der sehr verschiedenen Potentialverteilung der einzelnen Komponenten für die "baseline to peak-" und gegen die "peak to peak" - Messung der Amplituden aussprechen. Obwohl das Amplitudenmaß N150/P260 in vielen Studien verwendet wurde und eine gute Korrelation mit dem subjektiven Schmerzempfinden aufweist (Bromm *et al.*, 1983; Chapman *et al.*, 1979;

Chen *et al.*, 1979), gibt es auch Berichte, daß vor allem die P260 zu dieser Korrelation beiträgt (Carmon *et al.*, 1978; Miltner *et al.*, 1989). In der vorliegenden Arbeit ist die Korrelation der subjektiven Bewertung mit der N150 Amplitude ebenfalls niedriger als die beiden vergleichbaren Korrelationen der P260 Komponente und des N150/P260 Komplexes.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich die Änderungen in der perzeptuellen Wahrnehmung bei chronischen Schmerzpatienten in der Amplitude der P260 Komponente widerspiegeln. Die Amplitude der P260 Komponente ist im vorliegenden Experiment bei Schmerzpatienten wie bei Kontrollpersonen das beste zentralnervöse Korrelat der subjektiven Intensitätsbewertung.

N150

Die Ergebnisse der Analyse der N150 Amplitude zeigen einen generellen Amplitudenunterschied zwischen den Gruppen: die Schmerzpatienten haben unabhängig von der Reizintensität und den Stimulationsorten eine kleinere N150-Amplitude. Diese kleinere Amplitude bildet sich nicht in einer generelle niedrigeren subjektiven Intensitätsbewertung ab, Schmerzpatienten haben gleich hohe Intensitätsbewertungen wie Kontrollpersonen. Auch die Korrelation der Intensitätseinschätzungen mit den Amplitudenwerten bei den verschiedenen Reizintensitäten ist bei den Schmerzpatienten vorhanden. Unterschiedlich ist das generelle Amplitudenniveau und die Steigung der Regressionsgeraden, bei den Schmerzpatienten reicht eine geringere Amplitudenerhöhung aus, um eine Erhöhung der Reizbewertung auszulösen.

Diese Amplitudenerniedrigung steht im Kontrast zu den Befunden von Flor *et al.* (1995a), die bei chronischen Schmerzpatienten eine erhöhte neuronale Aktivität aufzeigen. Der Ansatz von Flor *et al.* (1995a, 1997) interpretiert die Amplitudenerhöhung als Zeichen einer vergrößerten Repräsentation des schmerzenden Rückenareals, die, ähnlich wie bei den Phantomschmerzpatienten (Flor *et al.*, 1995b), zu dem chronischen Schmerzen beitragen oder diese aufrechterhalten könnten. In den zitierten Studien resultiert die vergrößerte Repräsentation bei den Rückenschmerzpatienten jedoch weder in einer Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit noch in Änderungen der subjektiven Wahrnehmung. Die physikalischen Reizstärken zum Erreichen der Wahrnehmungs- bzw. Schmerzschwellen sind bei den chronischen Schmerzpatienten und den Kontrollpersonen vergleichbar. Auch bei der subjektive Wahrnehmung der applizierten Reizstärken wird kein Unterschied zwischen den

Gruppen berichtet. Schmerzpatienten haben somit bei vergleichbaren physikalischen Stimulusintensitäten und vergleichbarem subjektivem Intensitätsempfinden eine erhöhte Aktivität im somatosensorischen Kortex. Dies steht im Widerspruch zu den Arbeiten über neuronaler Plastizität aufgrund vermehrten sensorischen Einstroms. Eine Vergrößerung des Repräsentationsareals ist immer mit einer Verbesserung der Wahrnehmung korreliert (Recanzone, 2000). Geht man davon aus, daß der Zusammenhang zwischen SEP und subjektiver Bewertung erhalten bleibt, sollte eine höhere Amplitude als Ausdruck einer vergrößerten Repräsentation bei chronischen Schmerzpatienten in höheren subjektiven Intensitätsbewertungen resultieren. Da die subjektive Intensitätsbewertungen bei SEP-Untersuchungen zwischen den zu untersuchenden Gruppen üblicherweise durch Applikation unterschiedlicher physikalischer Reizstärken vergleichbar gehalten werden, käme die höhere subjektive Intensitätsbewertung in niedrigeren physikalischen Reizstärken und nicht in einem Amplitudenunterschied zum Ausdruck.

In den Studien von Flor *et al.* (1995a, 1997) und in der vorliegenden Arbeit werden jedoch bei vergleichbaren subjektiven Intensitätsbewertungen Gruppenunterschiede in den Amplituden der endogenen SEP-Komponenten berichtet, auch wenn die Ergebnisse gegenläufig sind. Die vorliegende geringere N150 Amplitude bei gleicher Intensitätsbewertung bei chronischen Rückenschmerzpatienten erscheint im ersten Moment widersprüchlich zu einer Hypothese der vergrößerten Repräsentation und der erhöhten Schmerzempfindlichkeit bei chronischen Schmerzpatienten. Unter Einbeziehung der vorliegenden Befunde, daß eine verringerte Amplitude nicht mit einem verringertem subjektivem Intensitätsempfinden einhergeht, könnte dies ein Hinweis darauf sein, daß Schmerzpatienten im Bereich der N150 weniger kortikale Aktiviertheit benötigen, um zu einer vergleichbaren Reizeinschätzung zu kommen. Negative Peaks mit einer Latenz um 100 ms sind generell mit Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert (Picton & Hillyard, 1988; Rockstroh *et al.*, 1989). Weniger neuronale Aktivität bei gleichem Ergebnis könnten auf eine Optimierung dieser kortikalen Verarbeitungsprozesse hinweisen, das Reizverarbeitungssystem könnte in diesem Latenzbereich sozusagen "empfindlicher" geworden sein, mit einem größeren Verstärkungsfaktor arbeiten. Diese Interpretation wird durch die geringere Steigung der Regressionsgerade unterstützt. Ein geringerer Amplitudenanstieg führt zu einer vergleichsweise größeren Anstieg in der Reizbewertung als bei den Kontrollpersonen.

Diese Optimierung der internen Ressourcen ist jedoch nicht gleichbedeutend mit der generellen Aufmerksamkeitslenkung auf Reize hin oder von Reizen weg. Wie schon in der Einleitung dargestellt, resultiert eine Lenkung der Aufmerksamkeit weg von

Schmerzreizen auf ein Kreuzworträtsel in der Reduktion der SEP-Amplitude **und** des Schmerzempfindens (Miltner *et al.*, 1988b). Die hier berichteten Ergebnisse zeigen dagegen eine Amplitudenreduktion **ohne** Verminderung der Intensitätsbewertung und reflektieren damit eventuell eine Optimierung zentraler Prozesse, die unabhängig sind von dem individuellen Fokus der Aufmerksamkeit hin zum oder weg vom Stimulus.

P80

Die Amplitude der exogene P80 Komponente unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von den anderen erfaßten mittellatenten Komponenten. Es ist keine generelle Amplitudenerhöhung bei Erhöhung der Reizstärke messbar und die Amplitude ist nicht wie bei den anderen Komponenten generell kleiner bei Stimulation am Rücken. Dagegen zeigt sie als einzige Komponente einen reizortspezifischen Effekt zwischen den Gruppen. Bei der P80 Komponente gibt es bei den Schmerzpatienten keinen Amplitudenunterschied zwischen der Fingerstimulation und der Rückenstimulation. Bei den Kontrollpersonen hingegen ist die Amplitude bei Rückenstimulation kleiner als bei Fingerstimulation. Die Korrelation der P80 Amplitude mit den physikalischen Reizstärken unterstreicht das Ergebnis. Bei Schmerzpatienten resultiert der Anstieg der physikalischen Reizstärke bei Stimulation des Schmerzareals in höheren Amplituden, dieser Effekt ist jedoch bei Stimulation des Fingers nicht vorhanden. Die Kontrollpersonen hingegen zeigen den Amplitudenanstieg bei steigender Reizintensität bei der Fingerstimulation und nicht bei Stimulation des Rückens.

Eine areaspezifische Erhöhung der frühen exogenen kortikalen Antwort auf Schmerzreize im Rückenareal wurde auch in der Arbeit von Flor *et al.* (1995a) berichtet. In dieser Untersuchung waren jedoch auch die Reizintensitäten für die Rückenstimulation positiv mit der Chronizität korreliert, die höheren Reizintensitäten könnten deshalb für die erhöhte Antwort verantwortlich sein. In dem vorliegenden Experiment sind die physikalischen Reizintensitäten bei der Rückenstimulation der Schmerzpatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen signifikant erniedrigt und können somit nicht als Erklärung für die erhöhten Amplituden herangezogen werden.

5.2.4. Schmerzpatienten zeigen keine Veränderungen in der Stärke des Zusammenhangs zwischen den mittellatenten SEP-Amplituden und dem subjektivem Schmerzempfinden.

Die Korrelation der SEP-Amplitude insbesondere der N150/P260 Komponenten mit der subjektiven Bewertung der Reizintensität, die in einer Vielzahl von Studien gezeigt wurde (Übersicht bei Chudler & Dong, 1983 und Miltner, 1998) gilt auch für die vorliegende Studie. Als ein Hinweis kann gewertet werden, daß die N150, P260 und P300 Komponenten in der Varianzanalyse einen signifikanten Anstieg der Amplitude mit steigender Reizintensität zeigen. Den direkten Zusammenhang zeigen die Korrelationen der jeweiligen Komponenten-Amplituden mit den subjektiven Intensitätsbewertungen. Bei den drei genannten Komponenten sind fast ausschließlich Korrelationen über 0.9 vorhanden. Dieses Ergebnis gilt, mit nur geringer Einschränkung, für beide Gruppen. Die Korrelation ist in der Gruppe der Schmerzpatienten bei den Komponenten nach der N150 sogar etwas höher als bei der Gruppe der Kontrollpersonen. Dies zeigt, daß der Zusammenhang zwischen den Amplituden der mittellatenten SEP-Komponenten und der subjektiven Intensitätsbewertung bei den Schmerzpatienten genauso stark ist wie bei den Kontrollpersonen, also keine Dissoziation zwischen den beiden Maßen vorhanden ist.

Die mittellatenten SEP-Amplituden bilden somit das Korrelat der kortikalen Prozesse ab, die zu der subjektiven Intensitätsbewertung führen. Eine Dissoziation zwischen Intensitätsbewertung und den mittellatenten SEP-Amplituden, wie sie unter Hypnose (Miltner *et al.*, 1992; Meier *et al.*, 1993; Schuler *et al.*, 1996) oder bei kortikalen Läsionen (Daum *et al.*, 1995) auftritt, war bei den Schmerzpatienten nicht festzustellen. Somit sind die mittellatenten SEP-Amplituden bei Schmerzpatienten wie bei den Kontrollpersonen ein neurophysiologisches Korrelat der Schmerzverarbeitung.

Die exogenen P80 Komponente zeigt keine generelle Korrelation der Amplitude mit der physikalischen Reizstärke. Erst bei der Trennung von Finger- und Rückenstimulation kann eine differenziertere Aussage getroffen werden. Bei den Kontrollpersonen zeigt sich bei der Fingerstimulation ein Anstieg der P80 Amplitude, jedoch nicht bei der Rückenstimulation. Dies könnte durch die größere kortikale Repräsentation des Fingers im Gegensatz zum Rücken erklärt werden. Eine Erhöhung der Reizintensität am Finger rekrutiert mehr Neurone als eine Reizerhöhung am Rücken. Bei den Schmerzpatienten ist dies genau umgekehrt, bei der Fingerstimulation ist im Gegensatz zur Rückenstimulation kein Anstieg der Amplitude bei Erhöhung der physikalischen Reizintensität vorhanden.

5.2.5. Schmerzpatienten zeigen in der vorliegenden Untersuchung keinen generellen sondern einen stimulationsareal- und intensitätsspezifischen Unterschied in der Habituation.

Die Amplituden aller Komponenten außer der P80 zeigen einen Habituationseffekt, bei der subjektiven Reizeinschätzung ist jedoch keine generelle Habituation vorhanden. Dieses Phänomen wurde schon in einer früheren Untersuchung beschrieben, in der die Habituation die SEP-Amplituden reduzierte, jedoch nicht das subjektive Intensitätsempfinden. Dies kann durch die Insensitivität der benutzten visuellen Bewertungsskala entstehen, die eventuelle habituelle Änderungen in der Reizbewertung nicht erfaßt. Andererseits könnte dies auch die Auswirkung von Optimierungsprozessen sein, die bewirken, daß bei kurzfristig gleichbleibenden Aufgaben weniger kortikale Aktivierung benötigt wird, um einen bestimmten Verhaltens-Output zu gewährleisten (Miltner *et al.*, 1988b).

Zusätzlich muß daran erinnert werden, daß die starke Habituation der subjektiven Intensitätsbewertung Ausschlußkriterium für einige Versuchspersonen war, deren Daten nicht in die Analyse mit einbezogen wurden. Die analysierten Daten stellen demnach eine Auswahl der Versuchspersonen dar, die eine geringere Habituation der Intensitätsbewertung aufweisen als die restlichen Versuchspersonen.

Das Ergebnis der Analyse der Intensitätsbewertung erscheint auf den ersten Blick überraschend. Die Vierfach-Interaktion zeigt einen Habituationseffekt nur für die Schmerzpatienten, nur für die Rückenstimulation, nur für die hohe Reizintensität. Nur unter diesen Bedingungen ist eine Habituation der Reizbewertung zu sehen. Diese Habituation würde für eine starke Korrelation zwischen den mittellatenten SEP-Amplituden und der Reizbewertung unter dieser spezifischen Randbedingungen sprechen. Die normalen Habituationsprozesse, die die Reizbewertung nicht maßgeblich beeinflussen, sind in dieser Bedingung ausgesetzt. Die Schmerzpatienten zeigen bei schmerzhafter Reizung im Rückenareal eine sehr SEP-amplitudengebundene Reizbewertung.

5.2.6. Schmerzpatienten haben im vorliegenden Experiment keine erhöhten Intensitätsbewertungen oder SEP-Amplituden bei dem Konstantreiz

Der Reiz, der bei allen Versuchspersonen mit der konstanten physikalischen Reizstärke von 250 μ A am Finger und am Rücken appliziert wurde, wurde zwar am Finger stärker bewertet als am Rücken, es war jedoch kein Gruppenunterschied feststellbar. Die Amplituden der P300 Komponente spiegeln diesen Intensitätsunterschied an den beiden Reizorten wieder, die Amplitude bei Rückenstimulation ist geringer als bei der Fingerstimulation. Die N150 oder P260 Amplituden zeigen keine signifikanten Effekte. Nur die Amplitude der P80 Komponente zeigt die gleiche Interaktion, die auch bei den sonst verwendeten 7 Reizintensitäten auftritt. Die Schmerzpatienten haben bei Finger und Rückenstimulation eine vergleichbare Amplitude im Gegensatz zu den Kontrollpersonen, die bei Fingerstimulation eine erheblich größere Amplitude aufweisen.

Der gemessene Effekt kann anhand der Korrelationen der P80 Amplituden mit den physikalischen Reizstärken bei den 7 Reizintensitäten erklärt werden. Bei der Fingerstimulation zeigen die Schmerzpatienten im Gegensatz zu den Kontrollpersonen keinen Amplitudenanstieg mit Anstieg der Reizintensität, die P80 Amplitude auf den Konstantreiz bleibt deshalb bei den Schmerzpatienten kleiner als bei den Kontrollpersonen. Am Rücken ist die Reizintensität so gering (an der Wahrnehmungsschwelle), daß bei den Schmerzpatienten noch kein Amplitudenanstieg vorhanden ist, der bei den Kontrollen auch mit ansteigender Reizintensität ganz ausbleibt. Deshalb ist bei der Rückenstimulation keine Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden.

5.3. Hypothetische Überlegungen: SEPs als Indikatoren kortikaler Plastizität.

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, anhand der somatosensorisch evozierten Potentiale die Schmerzverarbeitung bei chronischer Rückenschmerzpatienten zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, daß das SEP alleine nur unvollständige Information über die Reizverarbeitung liefert. Erst durch die Kombination der zentralnervösen Daten mit den physikalischen Reizstärken bzw. den subjektiven Intensitätsbewertungen können spezifischere Aussagen getroffen werden.

Zusammenfassend ermöglichen die Daten das Aufstellen einer hypothetischen Überlegung zur Änderungen in der Reizverarbeitung bei chronischen Rückenschmerzpatienten.

1.) Die exogene P80 Amplitude zeigt bei den Schmerzpatienten bei Finger- und Rückenstimulation mit den verschiedenen Reizintensitäten veränderte Amplituden die spezifisch für den jeweiligen Stimulationsort sind. Nur bei den Schmerzpatienten resultiert eine Erhöhung der Reizintensität am Rücken in einer Erhöhung der Amplitude, nicht jedoch bei den Kontrollpersonen. Diese erhöhte exogene P80 Amplitude bei chronischen Schmerzpatienten könnte auf erhöhte neuronale Aktivität auf taktile Stimuli und somit auf eine vergrößerte Repräsentation des schmerzenden Rückenareals bei den Schmerzpatienten hinweisen, wie sie bei Flor *et al.* (1997) beschreiben ist. Während in den Arbeiten von Flor *et al.* (1995a, 1997) die erhöhte exogenen Komponente des evozierte Magnetfeldes als Folge erhöhter physikalischer Reizintensitäten gesehen werden können, kann dies in der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden, da die physikalischen Reizstärken bei Rückenstimulation der Schmerzpatienten signifikant niedriger lagen als bei den Kontrollpersonen.

2.) Bei Amputierten mit Phantomschmerz ist das Ausmaß der kortikalen Reorganisation mit der Stärke des Schmerzes korreliert (Flor *et al.*, 1995b). Ob die bei Schmerzpatienten wahrscheinliche Reorganisation jedoch mit der Reorganisation bei Amputierten vergleichbar ist, ist fraglich. Die Veränderung der Repräsentation bei Amputation kommt durch andere Mechanismen zustande wie die Änderung der Repräsentation bei Schmerzpatienten. Bei der Amputation verändert sich der sensorische Input aus der Peripherie schlagartig und nachhaltig. Über die Regeln und

den Zeitverlauf der Reorganisation des sensorischen Systems nach Amputation ist noch wenig bekannt, offen ist auch noch die Frage, warum Reorganisation und Phantomschmerz nur bei einem Teil der Amputierten auftritt.

Bei der Annahme eines Zusammenhangs zwischen kortikaler Reorganisation und chronischen Schmerzen müssen ebenfalls bestimmte Randbedingungen erfüllt sein. Die Vergrößerung einer Repräsentation aufgrund des Trainings einer sensorischen Fähigkeit (wie er hier für Schmerzpatienten postuliert wird) findet nur über der Bedingungen statt, daß das taktile Training mit einer relevanten Aufgabe verbunden ist (Recanzone *et al.*, 1992b). Die Vergrößerung der Repräsentation ist dann auch mit der Verbesserung der sensorischen Leistung korreliert (Recanzone *et al.*, 1992a). Übertragen auf die Schmerzpatienten reicht das Vorhandensein von Schmerzen per se als erhöhter sensorischer Einstrom nicht aus, um eine Vergrößerung der Repräsentation zu erzeugen. Der Schmerz muß Aufmerksamkeit auf sich ziehen und operant verstärkt werden. Sind diese Voraussetzungen gegeben sollte eine Verbesserung der Diskrimination auf der Verhaltensebene nachweisbar sein. Ein solcher Nachweis einer Verbesserung der sensorischen Fähigkeiten wurde im vorliegenden Experiment durch die Reizung mit vielen abgestuften Reizintensitäten möglich. Die verbesserte Diskriminationsfähigkeit und damit auch eine Vergrößerung der Empfindlichkeit der Schmerzpatienten für die einzelnen Reizintensitäten würden prinzipiell auf eine vergrößerten Repräsentation des analogen Repräsentationsareals hinweisen.

3.) Durch die vergrößerte Repräsentation des schmerzenden Rückenareals wird jedoch nicht die Schwellenerniedrigung und verbesserte Diskriminationsfähigkeit am Finger erklärt. Die zeitliche Auflösung der SEPs zeigt, daß sich die sensorisch-diskriminativen Bewertungsprozesse nicht in den exogenen, sondern in den endogenen Komponenten der N150, P260 und P300 abbilden. Auch im vorliegenden Experiment konnte die extrem hohe Korrelation zwischen der P260 Amplitude und der subjektiven Intensitätsbewertung nachgewiesen werden. Die verbesserte Diskriminationsfähigkeit ist demnach mit den neuronalen Prozessen assoziiert, die die Grundlage der P260 darstellen. Und bei dieser späten Komponente, ebenso wie im Verhalten ist der gefundene Effekt **nicht** spezifisch für das Schmerzareal, sondern bei Fingerstimulation genauso vorhanden, wie bei Stimulation des Schmerzareals. Die areal-unspezifische Erhöhung der späteren Komponenten des evozierten Magnetfeldes bei den Rückenschmerzpatienten wird auch in der MEG-Studie von Flor *et al.* (1995b) berichtet.

Die verbesserte Diskriminationsfähigkeit generalisiert also vom Rücken auf andere Körperareale, deren Repräsentation in SI nicht vergrößert ist.

Dies weist auf einen übergeordneten Wahrnehmungsprozess hin, der nicht nur im primären somatosensorischen Kortex sondern in übergeordneten kortikalen Areaen lokalisiert ist. Dies bestätigen Versuche, mittels Quellenlokalisierung die Generatorstruktur der P260 Komponente aufzuklären. Die Verteilung der neuronalen Aktivität deutet auf einen komplexen Verarbeitungsprozess hin, bei dem die räumliche Auflösung des EEG nicht ausreicht, um ein adäquates Dipolmuster anzupassen (Dowman & Darcey, 1994).

4.) Hypothetisch könnten die zwei Prozesse zeitlich gestaffelt ablaufen. Zuerst ist durch die Schmerzen eine erhöhter Reizeinstrom vorhanden, der Aufmerksamkeit auf sich zieht und eine permanente Diskriminationsaufgabe darstellt, die operant verstärkt wird. Durch die ständige Diskrimination wird das Repräsentationsareal des Rückens im somatosensorischen Kortex vergrößert. Gleichzeitig werden die sekundären Verarbeitungsprozesse, die durch das perzeptuelle Lernen beschreiben werden "trainiert" und verbessert. Dauert der Schmerz bzw. die auf ihn gelenkte Aufmerksamkeit sehr lange an, wie es bei chronischen Schmerzpatienten der Fall ist, wird die Fähigkeit der genaueren Diskrimination kortikal implementiert. Dadurch können dann auch Reize am Finger besser diskriminiert werden, ohne daß eine Vergrößerung des Repräsentationsareals vorhanden ist. Dies bedeutet jedoch auch, daß das somatosensorische System von Schmerzpatienten durch kortikale Veränderung auf Diskriminierung und bessere taktile - und Schmerzwahrnehmung trainiert wird und sich immer weiter "verbessert". Dieser, von einem biologischen Standpunkt aus betrachtete funktionale Mechanismus, wird dann für den jeweiligen Menschen dysfunktional, da dieser Mechanismus durch die verbesserte Wahrnehmung die Schmerzen aufrechterhält und chronifiziert.

Bei Schmerzpatienten, die kurz vor der Chronifizierung stehen (5 Monat) sollte demnach nur eine Vergrößerung der exogenen Komponente bei Konstantreizen vorhanden sein und die Schwellen für die Rückenstimulation erniedrigt. Mit fortschreitender Chronifizierung sollte sich mehr und mehr die verbesserte Diskriminationsfähigkeit für phasische Reize unabhängig vom Stimulationsort entwickeln, die mit einer differenzierten P260 Amplitude einhergeht.

5.) Dieses Ergebnis und die gefolgerten Hypothesen für die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen hätte Implikationen für die Prävention und Therapie chronischer Schmerzen. Ein wesentlicher Faktor wäre die quantitative und qualitative Menge von Aufmerksamkeit, die auf den Schmerz gelenkt wird. Denn je mehr und je intensiver die Aufmerksamkeit auf den Schmerz gelenkt wird, je mehr und je genauer die Patienten versuchen, die Schmerzintensität zu detektieren und je mehr das übrige Verhalten von der Schmerzintensität abhängig gemacht wird (= hohe operante Verstärkung für Diskrimination) desto wahrscheinlicher wäre es, daß der Patienten ein chronisches Schmerzsyndrom entwickelt.

LITERATUR

- Allison, T., McCarthy, G., Wood, C. C. (1992). The relationship between human long-latency somatosensory evoked potentials recorded from the cortical surface and from the scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **84**(4): 301-314.
- Arntz, A., de Jong, P. (1993). Anxiety, attention and pain. *J. Psychosom. Res.*, **37**: 423-431.
- Bayer, T. L., Coverdale, J. H., Chiang, E., Bangs, M. (1998). The role of prior pain experience and expectancy in psychologically and physically induced pain. *Pain*, **74**: 327-331.
- Bende, M., Nordin, S. (1997). Perceptual learning in olfaction: Professional wine tasters versus controls. *Physiol. Behav.*, **62**: 1065-1070.
- Birbaumer, N., Flor, H., Lutzenberger, W., Elbert, T. (1995). The corticalization of chronic pain. In Bromm, B., Desmedt, J., E. (Eds.), *Pain and the brain: From nociception to cognition* (Vol. 22, pp. 331). New York: Raven Press Ltd.,.
- Birbaumer, N., Schmidt, R. F. (1996). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unertl, K., Töpfner, S., Grodd, W., Taub, E., Flor, H. (1997). Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J. Neurosci.*, **17**: 5503-5508.
- Braun, C., Schweizer, R., Elbert, T., Birbaumer, N., Taub, E. (2000). Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *J. Neurosci.*, **20**: 446-450.
- Bromm, B., Scharein, E. (1982a). Response plasticity of pain evoked reactions in man. *Physiology & Behavior*, **28**: 109-116.
- Bromm, B., Scharein, E. (1982b). Principal component analysis of pain-related cerebral potentials to mechanical and electrical stimulation in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **53**: 94-103.
- Bromm, B., Neitzel, H., Tecklenburg, A., Treede, R. D. (1983). Evoked cerebral potential correlates of c-fibre activity in man. *Neurosci Lett*, **43**(1): 109-114.
- Bromm, B., Meier, E. (1984). The intracutaneous stimulus: A new pain model for algometric studies. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol*, **6**: 405-410.
- Bromm, B., Treede, R. D. (1987). Pain related cerebral potentials: Late and ultralate components. *Int J Neurosci*, **33**(1-2): 15-23.

- Buchner, H., Fuchs, M., Wischmann, H. A., Dossel, 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 Topogr*, **6**: 299-310.
- Callaghan, M., Sternbach, R. A., Nyquist, J. K., Timmermanns, G. (1978). Changes in somatic sensitivity during transcutaneous electrical analgesia. *Pain*, **5**: 115-127.
- Carmon, A., Dotan, Y., Sarne, Y. (1978). Correlation of subjective pain experience with cerebral evoked responses to noxious thermal stimulation. *Experimental Brain Research*, **33**: 445-453.
- 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.
- Casey, K. L., Minoshima, S., Morrow, T. J., Koeppe, R. A. (1996). Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol*, **76**: 571-581.
- Chapman, C. R., Chen, A. C. N., Harkins, S. W. (1979). Brain evoked potentials as correlates of laboratory pain: A review and perspective. In Bonica, J. J., Liebeskind, J. C., Albe-Fessard, D. G. E. (Eds.), *Advances in pain research and therapy* (pp. 791-803). New York: Raven Press.
- Chatrian, G. E., Farrell, D. F., Canfield, R. C., Lettich, E. (1975). Congenital insensitivity to noxious stimuli. *Archives of Neurology*, **32**: 141-145.
- Chen, A. C. N., Chapman, R. C., Harkins, S. W. (1979). Brain evoked potentials are functional correlates of induced pain in man. *Pain*, **6**: 365-374.
- Chudler, E., Anton, F., Dubner, R., Kenshalo, D. J. (1990). Responses of nociceptive si neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: Effect of interstimulus interval. *J. Neurophysiol.*, **63**: 559-569.
- Chudler, E. H., Dong, W. K. (1983). The assessment of pain by cerebral evoked potentials. *Pain*, **16**: 221-244.
- 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. *J Neurosci*, **14**: 4095-4108.
- Craig, A. D., Reiman, E. M., Evans, A., Bushnell, M. C. (1996). Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, **384**: 258-260.

- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., Eelen, P. (1996). The disruptive nature of pain: An experimental investigation. *Behav. Res. Ther.*, **34**: 911-918.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., Eelen, P. (1998a). Attentional disruption is enhanced by the threat of pain. *Behav. Res. Ther.*, **36**: 195-204.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., Eelen, P. (1998b). When somatic information threatens, catastrophic thinking enhances attentional interference. *Pain*, **75**: 187-198.
- Daum, I., Braun, C., Riesch, G., Miltner, W., Ackermann, H., Schugens, M. M., Birbaumer, N. (1995). Pain-related cerebral potentials in patients with frontal or parietal lobe lesions. *Neuroscience Letters*, **197**: 137-140.
- David, E., Berlin, J., Klement, W. (1984). Objective pain registration: The evoked potentials in the investigation of pain processing. In Bromm, B. (Ed.), *Pain measurement in man* (pp. 311-316). Amsterdam: Elsevier.
- Davis, K. D., Wood, M. L., Crawley, A. P., Mikulis, D. J. (1995). Fmri of human somatosensory and cingulate cortex during painful electrical nerve stimulation. *NeuroReport*, **7**: 321-325.
- Derbyshire, S. W. G., Jones, A. K. P., Devani, P., Friston, K. J., Feinmann, C., Harris, M., Pearce, S. (1994). Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **57**: 1166-1172.
- Desmedt, J. E., Bourguet, M. (1985). Color imaging of parietal and frontal somatosensory potential fields evoked by stimulation of median or posterior tibial nerve in man. *Electoencephalography and Clinical Neurophysiology*, **62**: 1-17.
- Desmedt, J. E., Nguyen, T. H., Bourguet, M. (1987). Bit-mapped color imaging of human evoked potentials with reference to the n20, p22, p27 and n30 somatosensory responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **68**(1): 1-19.
- Desmedt, J. E., Tomberg, C. (1989). Mapping early somatosensory evoked potentials in selective attention: Critical evaluation of control conditions used for titrating by difference the cognitive p30, p40, p100 and n140. *Electoencephalography and Clinical Neurophysiology*, **74**: 321-346.
- Di Piero, V., Jones, A. K. P., Iannotti, F., Powell, M., Perani, D., Lenzi, G. L., Frackowiak, R. S. J. (1991). Chronic pain: A pet study of central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain*, **46**: 9-12.

- Disbrow, E., Buonocore, M., Antognini, J., Carstens, E., Rowley, H. A. (1998). Somatosensory cortex: A comparison of the response to noxious thermal, mechanical and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, **6**: 150 - 159.
- Dong, W. K., Salonen, L. D., Kawakami, Y., Shiwaku, T., Kaukoranta, E. M., Martin, R. F. (1989). Nociceptive responses of trigeminal neurons in sII-7b cortex of awake monkeys. *Brain Res*, **484**(1-2): 314-324.
- Dowman, R. (1991). Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain*, **45**(3): 269-281.
- Dowman, R., Darcey, T. M. (1994). Sep topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. Ii. Dipole source localization analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **92**(5): 373-391.
- Dowman, R., Bridgman, P. M. (1995). Effects of a selective alpha beta afferent block on the pain-related sep scalp topography. *Brain Topography*, **8**(1): 57-65.
- Dowman, R. (1996b). Negative difference potential isolates scalp potentials generated by activity in supraspinal nociceptive pathways. *Psychophysiology*, **33**: 592-600.
- Eccleston, C., Crombez, G., Aldrich, S., Stannard, C. (1997). Attention and somatic awareness in chronic pain. *Pain*, **72**: 209-215.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, **270**: 305-307.
- Fahle, M. (1993). Visual learning in the hyperacuity range in adults. *Ger. J. Ophthalmol.*(2): 83-86.
- Fahle, M., Edelman, S. (1993). Long-term learning in vernier acuity: Effects of stimulus orientation, range and of feedback. *Vision. Res.*, **33**: 397-412.
- Fahle, M. (1994). Human pattern recognition: Parallel processing and perceptual learning. *Perception*, **23**: 411-427.
- Flor, H., Birbaumer, N., Turk, D. C. (1990). The psychobiology of chronic pain. *Adv. Behav. Res. Ther.*, **12**: 47-84.
- Flor, H., Birbaumer, N., Schugens, M. M., Lutzenberger, W. (1992). Symptom-specific responding in chronic pain patients and healthy controls. *Psychophysiology*, **29**: 452-460.
- Flor, H., Birbaumer, N. (1994). Basic issues in the psychobiology of pain. In Gebhart, G. F., Hammond, D. L., Jensen, T. S. (Eds.), *Proceedings of the 7th world congress on pain* (Vol. 2). Seattle: IASP Press.

- Flor, H., Braun, C., Birbaumer, N., Elbert, T., Ross, B., Hoke, M. (1995a). Chronic pain enhances the magnitude of the magnetic fields evoked at the site of pain. In Baumgartner, C., Decke, L., Stroink, G., Williamson, S. J. (Eds.), *Biomagnetism: Fundamental research and clinical applications* (pp. 107-111). Amsterdam: Elsevier.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W., Taub, E. (1995b). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, **375**: 482-484.
- Follett, K. A., Dirks, B. (1994). Characterization of responses of primary somatosensory cerebral cortex neurons to noxious visceral stimulation in the rat. *Brain Res*, **656**(1): 27-32.
- Gratton, G., Coles, G. H., Donchin, E. (1989). A procedure for using multielectrode information in the analysis of components of the event-related potential: Vector filter. *Psychophysiology*, **26**: 222-232.
- Grushka, M., Seele, B. M., Howley, T. P. (1987). Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. *Pain*, **28**: 169-184.
- Hämäläinen, H., Sams, M., Pertovaara, A., Carlson, S., Reinikainen, K., Näätänen, R. (1988). Different functional roles of si and sii somatosensory cortices as reflected by evoked potentials and multi unit responses to mechanical stimulation in awake monkey. *Neurosci. Res. Commun.*, **2**: 143-150.
- Hari, R., Hämäläinen, M., Kaukoranta, E., Reinikainen, K., Teszner, D. (1983). Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man. *Acta Neurologica Scandinavica*, **68**: 207-212.
- Hari, R., Reinikainen, K., Kaukoranta, E., Hamalainen, M., Ilmoniemi, R., Penttinen, A., Salminen, J., Teszner, D. (1984). Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from si and sii in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **57**(3): 254-263.
- Hari, R., Kaukoranta, E. (1985). Neuromagnetic studies of somatosensory system: Principles and examples. *Progress in Neurobiology*, **24**: 233-256.
- Harkins, S. W., Chapman, C. R. (1978). Cerebral evoked potentials to noxious dental stimulation: Relationship to subjective pain report. *Psychophysiology*, **15**: 248-252.
- Harkins, S. W., Price, D. D., Katz, M. A. (1983). Are cerebral evoked potentials reliable indices of first or second pain ? In Bonaccia, J. J., al., e. (Eds.), *Advances in pain research and therapy* (Vol. 5, pp. 185-191). New York: Raven Press.

- Hawkins, H. L., Hillyard, R. S., Luck, S. J., Mouloua, M., Downing, C. J., Woodward, D. P. (1990). Visual attention modulates signal detectability. *J. Exp. Psychol. [Hum. Percept.]*, **16**: 802-811.
- Hilgard, E. F., Hilgard, J. R. (1983). *Hypnosis in the relief of pain*. Palo Alto: Kaufmann.
- Iwata, K., Tsuboi, Y., Sumino, R. (1998). Primary somatosensory cortical neuronal activity during monkey's detection of perceived change in tooth-pulp stimulus intensity. *J. Neurophysiol.*, **79**: 1717-1725.
- Jenkins, W. M., Merzenich, M. M., Ochs, M. T., Allard, T., Guic Robles, E. (1990). Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *Journal of Neurophysiology*, **63**(1): 82-103.
- Jessell, T. M., Kelly, D. D. (1991). Pain and analgesia. In Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (Eds.), *Principles of neural science* (3rd ed., pp. 385-399). London: Appleton & Lange.
- Johnson, R. J., Miltner, W. H. R., Braun, C. (1991). Auditory and somatosensory event-related potentials: I. Effects of attention. *Journal of Psychophysiology*, **5**: 11-25.
- 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*, **244**: 39-44.
- Karni, A., Sagi, D. (1991). Where practice makes perfect in texture discrimination: Evidence for primary visual cortex plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**: 4966-4970.
- Karni, A., Sagi, D. (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature*, **365**: 250-252.
- Karni, A., Bertini, G. (1997). Learning perceptual skills: Behavioral probes into adult cortical plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **5**: 184-190.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M., Turner, R., Ungerleider, L. (1998). The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**: 861-868.
- Kawamura, T., Nakasato, N., Seki, K., Kanno, A., Fujita, S., Fujiwara, S., Yoshimoto, T. (1996). Neuromagnetic evidence of pre- and post-central cortical sources of somatosensory evoked responses. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, **100**: 44-50.

- Kenshalo, D. J., Giesler, G. J., Leonard, R., Willis, W. (1980). Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J. Neurophysiol.*, **43**: 1595-1614.
- Kenshalo, D. J., Isensee, O. (1983). Responses of primate si cortical neurons to noxious stimuli. *J. Neurophysiol.*, **50**: 1479-1496.
- Kenshalo, D. R., Jr., 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 Res*, **454**(1-2): 378-382.
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Hohling, C., Pantev, C., Taub, E. (1996). Reorganization and perceptual changes after amputation. *Brain*, **119**: 1213-1219.
- Koltzenburg, M., Handwerker, H. O., Torebjörk, H. E. (1993). The ability of humans to localise noxious stimuli. *Neuroscience Letters*, **150**: 219-222.
- Kropotov, J., Crawford, H., Polyakov, Y. (1997). Somatosensory event-related potential changes to painful stimuli during hypnotic analgesia: Anterior cingulate cortex and anterior temporal cortex intracranial recordings. *Int. J. Psychophysiol.*, **27**: 1-8.
- La Motte, R. H. (1984). Can the sensitization of nociceptors account for hyperalgesia after skin injury ? *Human Neurobiol.*, **3**: 47-52.
- Langemark, M. (1989). Naloxon in moderate doses does not aggravate tension headache. *Pain*, **39**: 85-93.
- Lippert, H. (1994). *Anatomie kompakt*. Berlin: Springer.
- Lorenz, J., Bromm, B. (1997). Event-related potential correlates of interference between cognitive performance and tonic experimental pain. *Psychophysiology*, **34**: 436-445.
- Lueders, H., Lesser, R. P., Hahn, J., Dinner, D. S., Klem, G. (1983). Cortical somatosensory evoked potentials in response to hand stimulation. *Journal of Neurosurgery*, **58**: 885-894.
- Martin, J. H., Jessell, T. M. (1991). Modality coding in the somatic sensory system. In Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M. (Eds.), *Principles of neural science*. London: Appleton & Lange.
- McCaul, K. D., Haugtvedt, C. (1982). Attention, distraction, and cold pressor pain. *J. Pers. Soc. Psychol.*, **43**: 154-162.
- McCaul, K. D., Malott, J. M. (1984). Distraction and coping with pain. *Psychol. Bull.*, **95**: 516-533.

- Meier, W., Klucken, M., Soyka, D., Bromm, B. (1993). Hypnotic hypo- and hyperalgesia: Divergent effects on pain ratings and pain-related cerebral potentials. *Pain*, **53**: 175-181.
- Melzack, R. (1986). Neurophysiological foundation of pain. In Sternbach, R. A. (Ed.), *The psychology of pain* (2nd ed.). New York: Raven Press.
- Merskey, H., Evans, P. R. (1975). Variations in pain complaint threshold in psychiatric and neurologic patients with pain. *Pain*, **1**: 73-79.
- Merskey, H., Bogduk, N. (Eds.). (1994). *Classification of chronic pain* (2nd ed.). Seattle: IASP Press.
- Miltner, W., Larbig, W., Braun, C. (1987). Habituation of subjective ratings and event-related potentials to painful intracutaneous electrical stimulation of the skin. *Journal of Psychophysiology*, **1**: 221-228.
- Miltner, W., Larbig, W., Braun, C. (1988a). Biofeedback of somatosensory event-related potentials: Can individual pain sensations be modified by biofeedback-induced self-control of event-related potentials? *Pain*, **35**: 205.
- Miltner, W., Larbig, W., Braun, C. (1988b). Attention and event-related potentials elicited by intracutaneous electrical stimulation of the skin. *Journal of Psychophysiology*, **2**: 269-276.
- Miltner, W., Johnson, R. J., Braun, C., Larbig, W. (1989). Somatosensory event-related potentials to painful and non-painful stimuli: Effects of attention. *Pain*, **38**: 309-312.
- Miltner, W., Braun, C., Revenstorf, D. (1992). Nociception ist nicht gleich Schmerz. Eine Studie über schmerzreizkorrelierte hirnelektrische Potentiale unter Hypnose. *Hypnose und Kognition*, **10**: 22-34.
- Miltner, W. H. R., Johnson, R. J., Braun, C. (1990). Effects of attention on the late components of somatosensory event-related potentials. In Brunia, C. H. M., Gaillard, A. W. K., Kok, A., Mulder, G., Verbaten, N. N. (Eds.), *Proceedings of the ixth international conference on event-related potential research* (pp. 212-217). Tilbourg: Tilbourg University Press.
- Miltner, W. H. R. (1998). Psychophysiologie des Schmerzes. In Rösler, F. (Ed.), *Enzyklopädie der Psychologie, Themenbereich c: Theorie und Forschung, Serie i: Biologische Psychologie, Band 5: Ergebnisse und Anwendungen der Psychophysiologie*. S. 479-538. Göttingen: Hogrefe.

- Nagarajan, S., Blake, D., Wright, B., Byl, N., Merzenich, M. (1998). Practice-related improvements in somatosensory interval discrimination are temporally specific but generalize across skin location, hemisphere, and modality. *J. Neurosci.*, **18**: 1559-1570.
- Ohrbach, R., Crow, H., Kamer, A. (1998). Examiner expectancy effects in the measurement of pressure pain threshold. *Pain*, **74**: 163-170.
- Parolini, B., Soardi, G., Panozzo, G. (1994). Do radiologists develop perceptual learning contrast sensitivity?. *Radiol. Med. Torino*, **88**: 852-856.
- Picton, T. W., Hillyard, S. A. (Eds.). (1988). *Endogenous event-related potentials* (Vol. 3): Elsevier.
- Poggio, T., Fahle, M., Edelman, S. (1992). Fast perceptual learning in visual hyperacuity. *Science*, **256**: 1018-1021.
- Price, D. D. (1988). *Psychological and neural mechanisms of pain*.: Raven Press.
- Rainville, P., Feine, J., Bushnell, M., Duncan, G. (1992). A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens. Mot. Res.*, **9**: 265-277.
- Rainville, P., Duncan, G., Price, D., Carrier, B., Bushnell, M. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, **277**: 968-971.
- Ramachandran, V. S., Stewart, M., Rogers-Ramachandran, D. C. (1992). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *NeuroReport*, **3**: 583-586.
- Ramachandran, V. S. (1993). Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **90**(22): 10413-10420.
- Recanzone, G. H., Jenkins, W. M., Hradek, G. T., Merzenich, M. M. (1992a). Progressive improvement in discriminative abilities in adult owl monkeys performing a tactile frequency discrimination task. *Journal of Neurophysiology*, **67**: 1015-1030.
- Recanzone, G. H., Merzenich, M. M., Jenkins, W. M., Grajski, K. A., Dinse, H. R. (1992b). Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b of owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *Journal of Neurophysiology*, **67**(5): 1031-1056.
- Recanzone, G. H. (2000). Cerebral cortical plasticity: Perception and skill acquisition. In Gazzaniga, M. S. (Ed.), *The new cognitive neurosciences* (pp. 237-247): MIT-Press, Cambridge, Mass.

- Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A., Lutzenberger, W., Birbaumer, N. (1989). *Slow cortical potentials and behaviour*. Baltimore: Urban & Schwarzenberger.
- Roland, P. E. (1992b). Pain and somatosensory activation. Reply. *Trends in Neuroscience*, **15**: 252-253.
- Russo, C. M., Brose, W. G. (1998). Chronic pain. *Ann. Rev. Medicine*, **49**: 123-133.
- Sagi, D., Tanne, D. (1994). Perceptual learning: Learning to see. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **4**: 195-199.
- Sathian, K., Zangaladze, A. (1997). Tactile learning is task specific but transfers between fingers. *Percept. Psychophys.*, **59**: 119-128.
- Sathian, K., Zangaladze, A. (1998). Perceptual learning in tactile hyperacuity: Complete intermanual transfer but limited retention. *Exp. Brain Res.*, **118**: 131-134.
- Schuler, G., Braun, C., Miltner, W., Revenstorf, D. (1996). Evozierte Potentiale unter hypnotischer Analgesie und Ablenkung bei Schmerz. *Hypnose und Kognition*, **13**: 79-98.
- Schweizer, R., Braun, C., Fromm, C., Wilms, A., Birbaumer, N. (2001). The distribution of mislocalizations across fingers demonstrates training induced neuroplastic changes in somatosensory cortex. *Exp Brain Res*, **139**: 435-442.
- Seltzer, S. F., Seltzer, J. L. (1986). Tactual sensitivity of chronic pain patients to non-painful stimuli. *Pain*, **27**: 291-295.
- Seltzer, S. F., Yarczower, M., Woo, R., Seltzer, J. L. (1992). Laterality and modality-specific effects of chronic pain. *Perception & Psychophysics*, **51**: 500-503.
- Sheather-Reid, R. B., Cohen, M. L. (1998). Psychophysical evidence for a neuropathic component of chronic neck pain. *Pain*, **75**: 341-347.
- Sokal, R. R., Rohlf, F. J. (1981). *Biometry* (2nd ed.). New York: W.H. Freeman and Company.
- Spengler, F., Roberts, T., Poeppel, D., Byl, N., Wang, X., Rowley, H., Merzenich, M. (1997). Learning transfer and neuronal plasticity in humans trained in tactile discrimination. *Neurosci. Lett.*, **232**: 151-154.
- Stowell, H. (1977). Cerebral slow waves related to the perception of pain in man. *Brain Res. Bull.*, **2**: 23-30.
- 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.

- Torebjörk, H. E., Lundberg, L. E. R., Torbjörk, H. E. (1992). Central changes in processing of mechanoreceptor input in capsaicin-induced sensory hyperalgesia in humans. *J. Physiol. (Lond)*, **448**: 765-780.
- Treede, R.-D., Meyer, R. A., Raja, S. N., Campbell, J. N. (1992). Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*, **38**: 397-421.
- Tremblay, K., Kraus, N., Carrell, T., McGee, T. (1997). Central auditory system plasticity: Generalization to novel stimuli following listening training. *J. Acoust. Soc. Am.*, **102**: 3762-3773.
- Weiss, T., Miltner, W. H. R., Dillmann, J., Meissner, W., Huonker, R., Nowak, H. (1998). Reorganization of the somatosensory cortex after amputation of the index finger. *NeuroReport*, **9**: 213-216.
- Willis, W. D. (1989). The origin and destination of pathways involved in pain transmission. In Wall, P. D. (Ed.), *The textbook of pain*.
- Woldorff, M. G., Gallen, C. C., Hampson, S. A., Hillyard, S. R., Pantev, C., Sobel, D., Bloom, F. E. (1993). Modulation of early sensory processing in human auditory cortex during auditory selective attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **90**: 8722-8726.
- Wood, C., Cohen, D., Cuffin, B., Yarita, M., Allison, T. (1985). Electrical sources in human somatosensory cortex: Identification by combined magnetic and potential recordings. *Science*, **227**: 1051-1053.
- Woolf, C. J. (1991). Generation of acute pain. *Br. Med. Bull.*, **47**: 523-533.
- Woolf, C. J., Doubell, T. P. (1994). The pathophysiology of chronic pain - increased sensitivity to low threshold a β -fibre inputs. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **4**: 525-534.
- Wright, B., Buonomano, D., Mahncke, H., Merzenich, M. (1997). Learning and generalization of auditory temporal-interval discrimination in humans. *J. Neurosci.*, **17**: 3956-3963.
- Xu, X., Fukuyama, H., Yazawa, S., Mima, T., Hanakawa, T., Magata, Y., Kanda, M., Fujiwara, N., Shindo, K., Nagamine, T., Shibasaki, H. (1997). Functional localization of pain perception in the human brain studied by pet. *NeuroReport*, **8**: 555-559.
- Yang, J., Richlin, D., Brand, L., Wagner, J., Clark, C. (1985). Thermal sensory decision theory indices and pain threshold in chronic pain patients and healthy volunteers. *Psychosomatic Medicine*, **47**: 461-468.
- Zimmermann, M. (1982). Neurophysiologische Mechanismen von Schmerz und Schmerztherapie. Berlin: Springer-Verlag.

Zompa, I., Chapman, C. (1995). Effects of cross-modal manipulations of attention on the ability of human subjects to discriminate changes in texture. *Somatosens. Mot. Res.*, **12**: 87-102.

Danksagung

Diese Arbeit wurde am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen erstellt.

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Miltner für das Überlassen des vorliegenden Promotionsthemas, für die Betreuung und vielfältige Diskussionen, aber auch für seinen Langmut bedanken, der, bis zur letztendlichen Fertigstellung dieser Arbeit, sehr auf die Probe gestellt wurde. Danke !

Herr Prof. Dr. M. Hautzinger möchte ich für seine Bereitschaft danken, das zweite Gutachten zu übernehmen und die Endphase der Promotion so unterstützend zu begleiten. Danke !

Die EEG-Untersuchungen zu dieser Arbeit waren unbestritten Teamarbeit und Dr. Michael Mann und Marlies van den Broek waren unschlagbare Teamkollegen im und außerhalb des EEG-Labors. Des weiteren hat mir Dr. Michael Mann alles über Batch-Files, Auswerterroutinen, Super-Anova und Durchhaltevermögen beigebracht, um die Auswertung der EEG-Daten zu bewältigen. Danke !

Dr. Christoph Braun hat die experimentelle Seite der Untersuchung überhaupt erst möglich gemacht. Ohne sein unerschöpfliches Know-How in allen nur denkbaren technischen und elektronischen Fragen wäre ein experimentelles Arbeiten und Auswerten gar nicht möglich gewesen. Danke !

Eine wissenschaftliche Arbeit ist meist nicht mit der Auswertung der Daten beendet. An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. Wolfgang Miltner, Dr. Christoph Braun, Dr. Michael Mann, aber auch Prof. Dr. Niels Birbaumer, Dr. Bärbel Knost, Dr. Katja Wiech sowie allen Doktoranden des Gummi-Bärchen-Kolloquiums danken, die sich von mir immer wieder bereitwillig in fruchtbare Diskussionen über weitere mögliche Erklärungsansätze, Auswertemöglichkeiten und Interpretationen haben verwickeln lassen. Danke !

Viele Menschen haben mich immer wieder ermutigt, diese Arbeit fertigzustellen und es würde den Rahmen dieser Danksagung sprengen, sie alle namentlich zu nennen. Speziell das Institut für Medizinische Psychologie mit all seinen Mitarbeitern in der Gartenstr., der Biesingerstr. und dem MEG-Zentrum war eine Arbeitsumgebung, in der es Spaß machte zu arbeiten. Danke !

Und nicht zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meinem Mann, meinen Eltern und vielen Freunden für die kontinuierliche Unterstützung auf allen Ebenen danken, die die vorliegende Arbeit möglich gemacht hat. Danke !

Der Zweifler

Immer wenn uns
Die Antwort auf eine Frage gefunden schien
Löste einer von uns an der Wand die Schnur der alten
Aufgerollten chinesischen Leinwand, so dass sie herabfiel und
Sichtbar wurde der Mann auf der Bank, der
So sehr zweifelte.

Ich, sagte er uns
Bin der Zweifler, ich zweifle, ob
Die Arbeit gelungen ist, die eure Tage verschlungen hat.
Ob was ihr gesagt, auch schlechter gesagt, noch für einige Wert hätte.
Ob ihr es aber gut gesagt und euch nicht etwa
Auf die Wahrheit verlassen habt dessen, was ihr gesagt habt.
Ob es nicht vieldeutig ist, für jeden möglichen Irrtum
Tragt ihr die Schuld. Es kann auch eindeutig sein
Und den Widerspruch aus den Dingen entfernen; ist es zu eindeutig ?
Dann ist es unbrauchbar, was ihr sagt. Eurer Ding ist dann leblos.
Seid ihr wirklich im Fluss des Geschehens ? Einverstanden mit
Allem, was wird ? Werdet *ihr* noch? Wer seid ihr ? Zu wem
Sprecht ihr ? Wem nützt es, was ihr da sagt ? Und nebenbei:
Lässt es auch nüchtern ? Ist es am Morgen zu lesen ?
Ist es auch angeknüpft an Vorhandenes ? Sind die Sätze, die
Vor euch gesagt sind, benutzt, wenigstens widerlegt ? Ist alles belegbar ?
Durch Erfahrung ? Durch welche ? Aber vor allem
Immer wieder vor allem anderen: Wie handelt man
Wenn man euch glaubt, was ihr sagt ? Vor allem: Wie handelt man ?

Nachdenklich betrachteten wir mit Neugier den zweifelnden
Blauen Mann auf der Leinwand, sahen uns an und
Begannen von vorne.

BERTHOLT BRECHT