

Aus der Abteilung für Neurophysiologie am CBTM
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Rolf-Detlef Treede)

Frühe Gamma-Oszillationen als Marker für
umschriebene Nozizeption im Primären Somatosensorischen Kortex

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Conrad Heid

aus
Karlsruhe
2017

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. R.-D. Treede

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	6
1.1 Nozizeption und Schmerz.....	6
1.2 Neurophysiologische Korrelate	7
1.2.1 Das Evozierte Potential	8
1.2.2 Induzierte, reizabhängige Oszillationen.....	8
1.2.3 Gamma-Oszillationen	10
1.2.4 Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika der Gamma-Oszillationen	11
1.3 Zielsetzung der Arbeit	12
2 MATERIAL UND METHODEN.....	13
2.1 Probanden.....	13
2.2 Laser-Stimulation.....	15
2.3 Pneumatische Stimulation	16
2.4 Paradigma	18
2.5 EEG-Aufzeichnung	19
2.6 EEG-Analyse und Daten Vorverarbeitung.....	20
2.6.1 Bandpass-Filter.....	20
2.6.2 Segmentation.....	21
2.6.3 Baseline-Korrektur	21
2.6.4 ICA (independent component analysis).....	21
2.6.5 Baseline-Korrektur	22
2.6.6 Artefakt-Kontrolle	22
2.6.7 Filter.....	23
2.6.8 Artefakt-Kontrolle	23
2.7 Zeit-Frequenz-Analyse	23
2.8 ROI (region of interest) Analyse	24

3	ERGEBNISSE.....	27
3.1	Ratings	27
3.2	Reizabhängige Veränderungen der Amplituden in der Zeit-Domäne und der Power in der Zeit-Frequenz-Domäne: Eine Übersicht.....	29
3.3	Intensitätskodierung und Spezifität.....	31
3.4	Somatotopie	34
4	DISKUSSION.....	40
4.1	Intensitätskodierung und Spezifität von Gamma-Band-Oszillationen im Zusammenhang mit Nozizeption	41
4.2	Topographie von phasenstarrten und nicht phasenstarrten Potentialen	43
4.3	Limitationen	46
4.4	Schlussfolgerungen	47
5	ZUSAMMENFASSUNG	49
6	LITERATURVERZEICHNIS	51
7	TABELLARISCHER ANHANG.....	58
7.1	Übersicht der globalen Feldstärken.....	58
7.2	Anamnesebogen	60
7.3	Probanden Einverständniserklärung	61
7.4	Ethik-Votum	64
7.5	Schwellenbestimmung.....	66
7.6	Sensibilitätsprüfung	67
8	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....	69
9	LEBENS LAUF.....	70
10	DANKSAGUNG	71

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ANOVA	= analysis of variance
CF-coupling	= cross-frequency-coupling
C3	= zentrale, linksseitige Elektrode
C4	= zentrale, rechtsseitige Elektrode
Cz	= zentrale, mittige Elektrode
CWT	= continuous wavelet transform
EEG	= Elektroenzephalografie
EP	= Evoziertes Potenzial
GBO	= Gamma-Band-Oszillation
GFP	= global field power = globale Feldstärke
IC	= independent channel
ICA	= independent component analysis
LEP	= Laser-evoziertes Potenzial
MEG	= Magnetoenzephalografie
N2	= 2. negatives Potenzial des LEP
N20	= primäre (früheste kortikale) Komponente des Medianus-SEP
P30	= positives Potenzial des Medianus-SEP nach ca. 30ms
P50	= positives Potenzial des Tibialis-SEP nach ca. 50ms
ROI	= region of interest
SEM	= Standardfehler (standard error of the mean)
SEP	= Somatosensorisch evoziertes Potenzial
TTL-Signal	= Transistor-Transistor-Logik-Signal
VAS	= Visuelle Analogskala

1 EINLEITUNG

1.1 Nozizeption und Schmerz

Nozizeption beschreibt die physiologischen Vorgänge im menschlichen Körper die bei der initialen Verarbeitung und Weiterleitung via A δ - oder C-Fasern von tatsächlich oder potenziell gewebsschädigenden Reizen auftreten. Davon abzugrenzen ist der häufig synonym genutzte Begriff Schmerz, der laut Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes ein unangenehmes bis unerträgliches, subjektives Sinnes- und Gefühlserlebnis beschreibt, das in seiner physiologischen Form mit einer tatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung verknüpft ist. Tritt der Schmerz jedoch in Form eines Chronischen Schmerzsyndroms auf, so hat er seine physiologischen Funktionen verloren und wird heute als eigenständiges pathologisches Krankheitsbild behandelt. Somit ist Schmerz vor allem ein Ausdruck für die supraspinale, subjektive Wahrnehmung und Einordnung eines nozizeptiven, potenziell gewebsschädigenden Reizes, wozu ein multimodales Zusammenspiel von unterschiedlichen Hirnarealen nötig ist. Folglich ermöglicht erst eine optimale Zusammenarbeit sowohl der Nozizeptoren, spezielle Rezeptorzellen, die durch potenziell gewebsschädigende Reize, wie Hitze, Kälte, chemische oder mechanische Reize erregt werden, der Afferenten Nervenfasern, die mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten nozizeptive Reize in die kortikalen Projektionsareale weiterleiten, als auch der zentralen Verarbeitung der nozizeptiven Reize das komplexe, menschliche Schmerzempfinden (Abb.1).

Um die kortikalen Vorgänge auf zellulärer Ebene messbar und für medizinische Analysen zugänglich zu machen, können unterschiedliche, bei diesen Vorgängen entstehende, neurophysiologische Korrelate aufgezeichnet und analysiert werden.

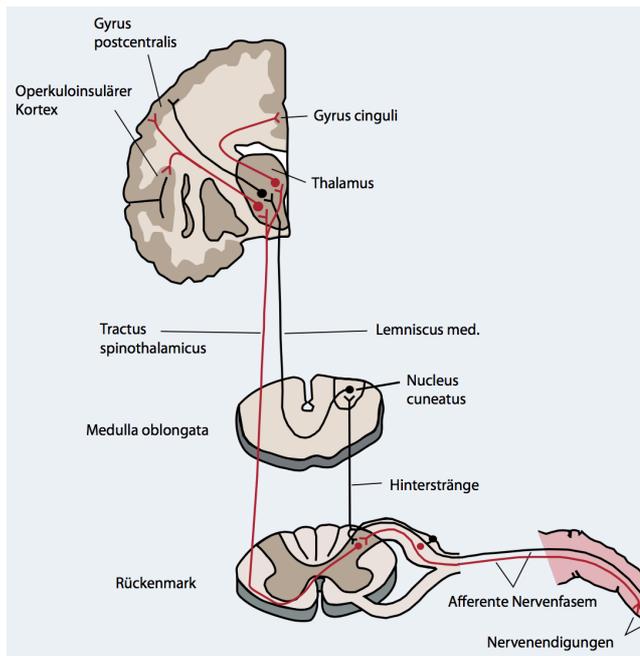


Abb.1: Beispielhafte Darstellung des Verlaufs nozizeptiver- und taktiler Nervenbahnen (Aus: Treede R.-D., 2007).

Unter den verschiedenen Untersuchungstechniken ist die Elektroenzephalografie (EEG) und die damit messbaren Potentiale einer der am besten erforschten Ansätze, um Einblicke in die neurophysiologischen Vorgänge während der kortikalen Schmerzverarbeitung zu bekommen.

1.2 Neurophysiologische Korrelate

Grundsätzlich können bei den gemessenen Potentialen im EEG zwei Formen unterschieden werden. Es treten einmal die sogenannten phasenstarrten, evozierten Potentiale (EPs) und die nicht phasenstarrten, induzierten Synchronisationen/Desynchronisationen auf (Gross et al., 2007). Im Rahmen dieser Dissertation wurde der Fokus auf die genauere Analyse der Bedeutung der Gamma-Oszillationen im Bereich der Nozizeption gelegt, welche den induzierten, nicht phasenstarrten Potentialen zugerechnet werden (Gross et al., 2007). Aktuelle Studien haben mehrfach Hinweise geliefert, dass Gamma-Band-Oszillationen (GBOs) im Bereich von 30-100 Hz die zentrale Schmerzverarbeitung im Gehirn besonders selektiv darstellen (Zhang et al., 2012). Nichtsdestotrotz gibt es bisher sowohl für eine mögliche Spezifität von GBOs in Bezug auf Nozizeption als auch dafür, dass sie Intensität und Lokalisation von schmerzhaften Reizen besonders detailliert abbilden, wenig belastbare Resultate.

1.2.1 Das Evozierte Potential

Durch Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte ist bekannt, dass nozizeptive Reize Evozierte Potentiale hervorrufen. Diese EPs wurden bereits sowohl in nicht-invasiven als auch in invasiven Studien beim Menschen in unterschiedlichen Hirnregionen, wie zum Beispiel dem Primären Somatosensorischen Kortex, der Insel, dem Cingulum, und dem Thalamus, gemessen und beschrieben (Apkarian et al., 2005; Garcia-Larrea et al., 2003; Schnitzler and Ploner, 2000). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass insbesondere Reize die durch Infrarot Laser (LEP) oder durch Hitze, welche über Thermoden appliziert wird, erzeugt werden, neuronale Antworten hervorrufen, welche die Funktionen des Nozizeptiven Systems besonders gut widerspiegeln (Treede et al., 2003; Valeriani et al., 2012). Wobei hierbei zu beachten ist, dass auch einige Studien zeigen konnten, dass unter bestimmten Umständen kein Zusammenhang zwischen subjektivem Schmerzempfinden und LEP Amplitude besteht (Treede et al., 2003; Zhang et al., 2012). Außerdem rufen auch Reize anderer Modalitäten, zum Beispiel akustische oder visuelle Reize, Evozierte Potentiale in den selben Hirnregionen hervor, in denen auch nozizeptive Evozierte Potentiale beschrieben wurden (Iannetti and Mouraux, 2010; Mouraux et al., 2011; Mouraux and Iannetti, 2009; Treede et al., 1988).

1.2.2 Induzierte, reizabhängige Oszillationen

Abgesehen von den Evozierten Potentialen gibt es auch permanent vorhandene, Reiz unabhängige Oszillationen, sowie induzierte, reizabhängige Oszillationen, die vor allem in der aktuellen Forschung immer wieder als möglicher Marker für Nozizeption oder Schmerz diskutiert werden. Induzierte Oszillationen speziell im Bereich von 40-100 Hz, also eine kurze Zunahme der Gamma-Power, korrelierten in einigen Studien besser mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung als das Evozierte Potential (Zhang et al., 2012) und könnten daher möglicherweise einen spezifischeren Marker für Nozizeption darstellen (Gross et al., 2007; Zhang et al., 2012).

Außer den gerade genannten Gamma-Oszillationen lassen sich durch einen kurzen, schmerzhaften Laserreiz aber auch noch folgende weitere induzierte Potentiale auslösen und im EEG beobachten. Eine Suppression der Beta-

Oszillation (13-30 Hz), ein entsprechender Rebound der Beta-Oszillation, und ein reizbezogenes Potential im Delta-Frequenzbereich (0-5 Hz) wurden bereits in Bezug auf die neuronale Schmerzverarbeitung beschrieben (Hauck et al., 2007). Hierbei ist es wichtig zu beachten, dass man zwischen spontan auftretenden Oszillationen, die grundsätzlich vorhandene Aktivitäten und Potentialänderungen im menschlichen Gehirn widerspiegeln und Änderungen im permanenten Oszillationsmuster, die auf eine Reizverarbeitung hindeuten, unterscheiden muss (Ploner et al., 2006a). Man geht heute davon aus, dass zum Beispiel die spontanen Oszillationen im Alpha-Bereich (8-13 Hz) und Beta-Bereich (14-30 Hz) vor allem im Primären Somatosensorischen Kortex und Motorkortex zu beobachten sind (Hari and Salmelin, 1997; Ploner et al., 2006a). Ein wichtiger Fortschritt im Rahmen der Erforschung der permanenten, oszillatorischen Hintergrundaktivitäten im Gehirn war die Erkenntnis, dass eine höhere Amplitude dieser Oszillationen mit einer niedrigeren Aktivität und Erregbarkeit korreliert, wohingegen eine niedrigere Amplitude eine höhere Aktivität und leichtere Erregbarkeit in diesem Bereich des Gehirns widerspiegelt (Ploner et al., 2006b; Ploner et al., 2004). Des Weiteren wurde im Zuge aktueller Forschung untersucht, welchen Einfluss Schmerzreize auf die permanente, oszillatorische Hintergrundaktivität haben und festgestellt, dass die Verarbeitung von Schmerzreizen zu einer generellen, kortikalen Unterdrückung der Hintergrundaktivität führt und zwar vor allem der Alpha- und Beta-Oszillationen im Bereich des Primären Somatosensorischen Kortex (Mouraux et al., 2003; Nickel et al., 2017; Ohara et al., 2004a; Raij et al., 2004).

Dieser Zusammenhang wurde in mehreren aktuellen Studien nochmals unter dem Aspekt der bewussten Aufmerksamkeit auf einen applizierten Reiz oder Ablenkung von diesem Reiz untersucht. Dadurch entstand die Hypothese, dass durch Fokussierung auf einen nozizeptiven Reiz, die dadurch entstehende Alpha-Desynchronisation, messbar zunimmt (Ohara et al., 2004a). Des Weiteren wurde festgestellt, dass im Gegensatz zur Fokussierung, die Ablenkung von einem schmerzhaften Reiz zu einem analgetischen Effekt führt und dieser auch mit der durch den Stimulus hervorgerufenen Alpha-Desynchronisation korreliert (Ohara et al., 2004a). Die durch die Applikation eines lokalen, schmerzhaften Reizes hervorgerufene Desynchronisation im Alpha-Frequenzbereich tritt nicht nur im Primären Somatosensorischen Kortex, sondern auch im motorischen

und visuellen Kortex auf, was die exzeptionelle Bedeutung von Nozizeption für das gesamte neuronale System verdeutlicht (Ploner et al., 2006b). Außerdem tritt dieser Effekt verstärkt in der contra-lateralen Hemisphäre des Primären Somatosensorischen Kortex auf (Ploner et al., 2006b). Diese generelle Ausbreitung der gemessenen Desynchronisation, steht im Gegensatz zur teilweise über dem auditorischen und visuellen Kortex auftretenden Alpha-Desynchronisation nach entsprechenden akustischen oder visuellen Stimuli (Ploner et al., 2006b).

1.2.3 Gamma-Oszillationen

In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, die nahelegen, dass Gamma-Oszillation die subjektive Schmerzwahrnehmung möglicherweise sehr spezifisch widerspiegeln (Gross et al., 2007; Iannetti et al., 2008; Zhang et al., 2012). Auch wenn dieser Zusammenhang heute immer noch Gegenstand aktueller Forschung ist und bisher noch nicht eindeutig bewiesen werden konnte, war es bisher dennoch möglich, die Gamma-Oszillationen in einigen grundlegenden Bereichen genauer zu charakterisieren. Es konnte gezeigt werden, dass Gamma-Oszillationen sowohl beim wachen, als auch beim schlafenden Probanden nachgewiesen werden können (Buzsaki and Wang, 2012). Außerdem wurde festgestellt, dass Gamma-Oszillationen, ähnlich wie die Evozierten Potentiale, nicht nur ausschließlich einer Gehirn Region zugeschrieben werden können, sondern sie wurden bereits in zahlreichen verschiedenen Regionen, wie zum Beispiel dem Neocortex (Sirota et al., 2008), dem Hippocampus (Mann et al., 2005), dem Striatum (Tort et al., 2008), und dem Thalamus (Pinault and Deschenes, 1992) nachgewiesen. Es gibt verschiedene Theorien zur Entstehung der Gamma-Oszillationen, wobei die Inhibitions – Inhibitions-Theorie (Buzsaki and Wang, 2012) und die Exzitations – Inhibitions-Theorie (Buzsaki and Wang, 2012) zu den bekanntesten gehören. Hierbei wird vermutet, dass die inhibitorischen GABA-Rezeptoren eine große Rolle spielen. Durch das global vernetzte Auftreten der Gamma-Oszillationen wurde gefolgert, dass es auch Schnittstellen und gegenseitige Beeinflussung der Oszillationen geben muss. Es konnte festgestellt werden, dass Gamma-Oszillationen häufig vor allem von Oszillationen und Potentialen in niedrigerem Frequenzbereich beeinflusst und moduliert werden (Buzsaki and Wang, 2012). Dieser Vorgang wird „cross-

frequency coupling“ genannt und lässt sich im Zusammenhang mit Gamma-Oszillationen mit mehreren, verschiedenen Frequenz-Bereichen wie zum Beispiel Theta-Oszillationen (Mormann et al., 2005; Wang, 2002), und Alpha-Oszillationen (Cohen et al., 2009) beobachten. Das Verständnis der Zusammenhänge zwischen Gamma-Oszillationen, als mögliches kortikales Hauptkorrelat der menschlichen Schmerzwahrnehmung und modulierenden, niederfrequenten Potentialen könnte einen wichtigen Schritt in Richtung Verständnis der subjektiven Schmerzwahrnehmung markieren.

1.2.4 Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika der Gamma-Oszillationen

Man kann die wichtigsten Charakteristika der Gamma-Oszillationen in Bezug auf ihre Rolle im Rahmen der Nozizeption wie folgt zusammenfassen:

Erstens (1) deuten die global, kortikale Ausbreitung, die Vernetzung der Gamma-Oszillationen bei menschlicher Schmerzverarbeitung und die interindividuelle Variabilität darauf hin, dass Gamma-Oszillationen nicht nur durch die reine Beschaffenheit des nozizeptiven Reizes beeinflusst werden, sondern auch durch seine subjektive, individuelle Verarbeitung (Gross et al., 2007). Genauer gesagt konnte festgestellt werden, dass wenn man Reize mit einer Intensität, die sich nah an der Schmerzgrenze befindet, appliziert, die Probanden trotz identischer Reizstärke manche Reize als schmerzhaft und manche als nicht-schmerzhaft einstufen. Wobei diese subjektive Unterscheidung in einer signifikanten Veränderung der Gamma-Oszillation nachvollzogen werden konnte (Gross et al., 2007). Diese Beobachtung unterstreicht die Vermutung, dass eine Stimulus induzierte Synchronisation im Gamma-Frequenz-Bereich mit der Wahrnehmung und Verarbeitung von nozizeptiven Reizen positiv korreliert (Iannetti et al., 2008).

Zweitens (2) wurde inzwischen gezeigt, dass sich die Power der Gamma-Oszillationen, durch wiederholte Stimulus-Applikation mit einer Rate von 1 Hz, nicht wie die Amplitude der Evozierten Potentiale verringert, sondern ähnlich wie die subjektive Schmerzeinschätzung gleich bleibt (Zhang et al., 2012).

Drittens (3) wurden Ergebnisse veröffentlicht, die eine Lateralisation der Potentiale im EEG nach Applikation von Schmerzreizen an der Hand zeigen und damit auf ein Entstehen dieser Potentiale im Bereich des Primären Somatosensorischen Kortex (S1) hindeuten (Gross et al., 2007; Zhang et al., 2012). Dennoch

ist die Frage nach der Spezifität von Gamma-Oszillation für Nozizeption immer noch unbeantwortet, da bisher ein Vergleich mit rein taktilen Reizen, im Gegensatz zu elektrischen Reizen, die als nicht spezifisch kritisiert werden, noch aussteht (Baumgartner and Treede, 2009). Außerdem ist die beschriebene Lateralisation der Gamma-Oszillation zur kontralateralen Hirnhemisphäre nach Stimulation an der Hand immer noch ein relativ indirekter Hinweis für eine Repräsentation in S1, da bisher keine andere Körperregion in Bezug auf Somatotopie getestet wurde.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Diese Studie hatte das Ziel, folgende zwei Fragestellungen zu beantworten:

- (1) Erstens sollte die Spezifität von schmerzevozierten Gamma-Band-Oszillationen genauer untersucht werden, indem analysiert wurde, ob diese nur nach nozizeptiver Stimulation auftreten oder Sie auch durch nicht-nozizeptive (taktile) Reize hervorgerufen werden können und ob diese Oszillationen Intensität kodieren.
- (2) Zweitens sollte untersucht werden, ob nozizeptive Reize, die sowohl an der Hand als auch am Fuß appliziert wurden, Gamma-Band-Oszillationen hervorrufen, deren Oberflächentopographie mit der Entstehung im Primären Somatosensorischen Kortex übereinstimmt. Das heißt, dass bei nozizeptiver Reizung der Hand das Maximum der Gamma-Oszillation an der kontralateralen, zentralen Elektrode auftritt und nach Reizung am Fuß zentral über dem Vertex.

Um speziell den Fragen nach Spezifität, Intensitätskodierung und Somatotopie nachzugehen, wurden sowohl nozizeptive als auch taktile Reize eingesetzt, die im Vorfeld hinsichtlich der wahrgenommenen Intensität aufeinander abgestimmt wurden. Die unterschiedlichen Reize wurden sowohl an der rechten Hand als auch am rechten Fuß von 12 gesunden Probanden appliziert und mit Hilfe eines EEG Rekorders aufgezeichnet. Im Anschluss wurden die Ergebnisse sowohl in der Zeit Domäne (Evozierte Potentiale) als auch in der Zeit-Frequenz Domäne (GBOs und andere induzierte Potentiale) analysiert.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden

Untersucht wurden 12 Probanden (6 Männer, 6 Frauen), das mittlere Alter betrug 25 Jahre (22-28 Jahre). Jeder Einzelne wurde vor der Durchführung des Experiments ausführlich, sowohl über den Ablauf, als auch über eventuell auftretende Nachwirkungen (z.B. Rötung einzelner Hautstellen nach Laserapplikation), aufgeklärt. Des Weiteren gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis zu den durchgeführten Messungen und Sie wurden im Anschluss an die Studie für ihre Teilnahme finanziell entschädigt. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Mannheim genehmigt und alle Probanden wurden im Rahmen der Deklaration von Helsinki auch über die Möglichkeit des vorzeitigen Studienabbruchs aufgeklärt. Nach der erfolgten Aufklärung der Probanden wurde eine Sensibilitätsprüfung am rechten Handrücken und Fußrücken durchgeführt, um zu gewährleisten, dass keiner der Probanden eine bereits vorliegende Störung der taktilen- oder nozizeptiven Nervenleitung/Wahrnehmung und Verarbeitung aufwies. Zu diesem Zweck wurden 10 unterschiedliche Reize an der Hand und am Fuß appliziert, die in drei Kategorien eingeteilt werden können (Spiegel et al., 2003; Spiegel et al., 2000).

1. Taktile Wahrnehmung: Hierbei wurde die Wahrnehmung der Probanden im Bereich Vibration, erkennen einer veränderten Gelenkstellung, eine selektive Aktivierung der oberflächlichen Berührungssensoren durch das leichte Streichen mit einem Wattebausch (möglichst ohne zusätzliche Aktivierung der Nervenfasern im Bereich der Haare auf der Haut), und schließlich die Druckwahrnehmung durch die Diskrimination unterschiedlicher v. Frey Haare getestet.
2. Nozizeption: Um die regelgerechte Nozizeption zu überprüfen wurden unterschiedliche Schmerzreize gesetzt. Bei der Überprüfung wurde zum einen, durch ein kurzes Ziehen an einem Haar auf dem Handrücken, die Nozizeption im Bereich der Haarfollikel überprüft. Des Weiteren wurde die Diskrimi-

nation zwischen einem stumpfen Ende einer Nadel und dem spitzen Ende, die Diskrimination zwischen einem einzelnen Nadelstich und einer Summation (1 Hz), und die Wahrnehmung eines durch manuellen starken Druck hervorgerufenen Tiefenschmerz untersucht und dokumentiert.

3. Temperaturempfinden: Das Temperaturempfinden wurde durch das randomisierte Auflegen eines warmen und eines kalten Reagenzglases überprüft. Diese wurden auch einige Male etwas länger auf der Haut aufgesetzt, was der Proband im Vergleich zu den sonst kürzeren Reizen ebenfalls wahrnehmen sollte.

Aus diesen drei Bereichen der Sensibilitätsprüfung wurden dann alle erreichten Punkte zu einem Gesamtscore addiert, der Aufschluss über die Empfindlichkeit der genannten drei somatosensorischen Submodalitäten gab. Zusätzlich zu der hier aufgeführten Sensibilitätsprüfung wurde auch die Hauttemperatur mit Hilfe eines Infrarot-Thermometer, einmal vor Beginn aller Messungen, einmal vor LEP-Aufnahme, und nach Abschluss aller Messungen gemessen, um eine durch die Applikation der Laserreize eventuell auftretende Erhöhung der Hauttemperatur zu dokumentieren.

Aus den von allen teilnehmenden Probanden erfassten Sensibilitätsprüfungen konnte geschlossen werden, dass alle Probanden, die an der Studie teilgenommen haben, eine uneingeschränkte sowohl taktile als auch nozizeptive Wahrnehmung zum Zeitpunkt der Messung aufwiesen (Spiegel et al., 2000). Zum Abschluss der Voruntersuchungen wurde eine Schmerzschwellenmessung bei jedem Probanden durchgeführt. Bei dieser wurde der Proband angewiesen, die applizierten Laserreize in die vier folgenden unterschiedlichen Kategorien einzuteilen: nicht gespürt, gespürt, nicht schmerzhaft, und schmerzhaft. Es wurde jeweils mit einer Reizstärke von 540mJ auf dem Handrücken und mit 600mJ auf dem Fußrücken begonnen, um diese dann in 20mJ Schritten soweit zu reduzieren, bis der Proband einen Reiz in die Kategorie „nicht gespürt“ einteilte. Ausgehend von der bei diesem Reiz applizierten Reizstärke wurde diese nun wieder erhöht, bis der Proband einen Reiz in die Kategorie „schmerzhaft“ einteilte. Dieses Vorgehen wurde sechsmal wiederholt, um schließlich aus den hieraus gewonnen Ergebnissen einen für jeden Probanden

individuellen unteren und mittleren Schwellenwert zu berechnen. Der obere Schwellenwert wurde für alle Probanden immer gleich festgesetzt und zwar bei 540mJ für Reize appliziert an der Hand und bei 600mJ für Reize appliziert am Fuß.

2.2 Laser-Stimulation

In der Schmerzforschung gibt es mehrere anerkannte Möglichkeiten um nozizeptive Reize zu applizieren. Man kann Hitze/Kälte Applikatoren verwenden, durch Druck mit Hilfe eines spitzen Gegenstandes Schmerz erzeugen, oder durch einen Laserstrahl selektiv die Nozizeptoren aktivieren. In dieser Studie wurde ein Thulium-YAG Laser (Themis StarMedTec Starnberg, Deutschland) mit einer Wellenlänge von $2,01\mu\text{m}$, einem Laserstrahl Durchmesser von 5mm, und einer Laserreizdauer von 1ms verwendet (Abb. 2).



Abb. 2: Thulium-YAG Laser (Themis StarMedTec Starnberg, Deutschland) mit einer Wellenlänge von $2,01\mu\text{m}$, einem Laserstrahl Durchmesser von 5mm, und einer Laserreizdauer von 1ms.

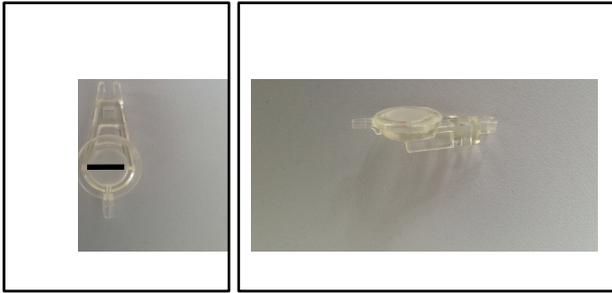
Für diese Art von Stimulation haben frühere Studien gezeigt, dass selektiv nur die Nozizeptoren in den oberflächlichen Hautschichten aktiviert werden und dadurch eine optimale Möglichkeit zur selektiven Reizung des nozizeptiven Systems geboten wird (Bromm and Treede, 1987; Iannetti et al., 2006; Mouraux et al., 2010; Plaghki and Mouraux, 2003; Treede et al., 2003). Zur Durchführung der einzelnen Experimente wurden jeweils 2 Personen benötigt, ein das Expe-

riment durchführender Studienleiter/in und ein Assistent/in. Der Assistent befand sich innerhalb der elektrisch abgeschirmten Kammer (Faradaykäfig) und war dafür zuständig das Laserhandstück senkrecht über der Haut des Probanden zu positionieren und nach jedem Reiz die Position des Handstück um einige Zentimeter zu bewegen, um so eine Habituation zu vermeiden. Zur Orientierung war das Laserhandstück mit einem Pilotlaser ausgestattet. Der Studienleiter befand sich außerhalb der Kammer und war für die korrekte Durchführung und Aufzeichnung der Messergebnisse zuständig. Die einzige Verbindung zwischen der Messkammer und dem Labor, war eine kleine Öffnung für das Glasfaserkabel, das Laser und Handstück miteinander verband. Um einem möglichen Einfluß durch Geräusche von außerhalb der Messkammer auf die EEG-Signale entgegenzuwirken, trugen die Probanden geräuschkindernde Kopfhörer und zum Schutz vor möglicher, schädigender Laserstrahlung Schutzbrillen.

2.3 Pneumatische Stimulation

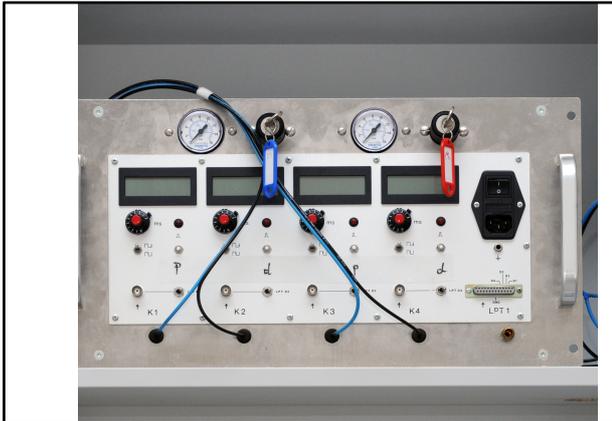
Ähnlich wie bei den bereits erwähnten nozizeptiven Laserreizen, gibt es auch bei der Applikation von taktilen Stimuli mehrere unterschiedliche Reizmethoden. Für diese Studie wurde ein in der Neurophysiologie der Medizinischen Fakultät Mannheim entwickeltes, und in mehreren Studien bereits verwendetes, pneumatisches Reizapplikationssystem eingesetzt. Bei diesem System werden die taktilen Reize mit Hilfe von Luftdruck-Pulsen mit definierter Dauer (ca. 60ms) und je nach Experiment variabler Intensität vom Reizapplikationssystem mittels eines dünnen Plastikschauchs durch einen Clip, ausgestattet mit einer dünnen Plastikmembran, auf die Haut übertragen (Fläche $0,5\text{cm}^2$) (Abb. 3). Vor Beginn jedes Experiments wurde der Stimulator mit Hilfe einer Computersteuerung programmiert und eingestellt. Des Weiteren wurden die ausgesendeten TTL Reize automatisch als Trigger Punkte in die EEG-Aufzeichnung übertragen. Aufgrund mechanischer Restriktionen ist es bei diesem Reizapplikationssystem nur möglich zwei Ventile simultan anzusteuern, wodurch man nur zwei unterschiedliche Reizstärken pro Durchgang festlegen konnte.

A



che 0,5cm², Durchmesser 0,8cm). Übertragung der Luftdruck-Pulse vom Reizapplikationssystem über einen dünnen Plastikschlauch durch einen Plastikclip auf der Haut des Probanden.

C



(C): Pneumatisches Reizapplikationssystem: Der Stimulator besitzt vier Kanäle die paarweise über zwei Ventile geregelt werden können, mit Reizstärken zwischen 0 und 5 bar. Das Reizapplikationssystem ist sowohl manuell auslösbar oder über eine serielle Schnittstelle ansteuerbar. Jeder Abgabe eines Druckpulses werden automatisch TTL-Signale an das angeschlossene Computersystem ausgegeben.

Um zwischen den unterschiedlichen Probanden vergleichbare Messresultate zu erhalten, wurden die beiden Reizstärken für jeden Probanden im Voraus auf 4bar und 2bar festgelegt (Hoechstetter et al., 2000; Ozcan et al., 2005). Die pneumatischen Reizstärken wurden so ausgewählt, dass sie von den Probanden subjektiv voneinander zu unterscheiden waren. Dabei wurde darauf geachtet, dass Sie nicht zu schwach gewählt wurden, so dass es in jedem Fall zu einer neuronal messbaren Amplitudenänderung kam, aber auch nicht zu stark, so dass keine nozizeptiven Rezeptoren aktiviert wurden.

2.4 Paradigma

Das Hauptkriterium bei der Erstellung unseres Studiendesigns war, dass sich die Bedingungen für die taktilen und die nozizeptiven Reize so ähnlich wie möglich sein sollten, um später bei der Analyse und Beantwortung der drei Hauptfragen dieser Studie nach Spezifität, Intensitätskodierung und Somatotopie eine möglichst exakte Gegenüberstellung und Vergleichbarkeit zu ermöglichen (Abb. 4A).

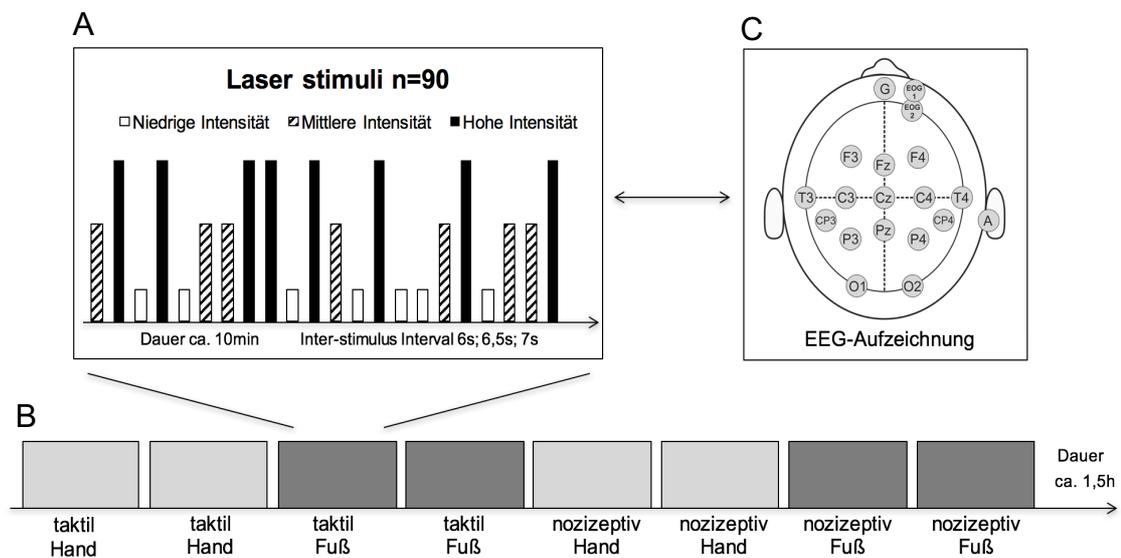


Abb. 4: Paradigma des Experiments: Vier unterschiedliche Reiz Bedingungen (taktil Hand, taktil Fuß, nozizeptiv Hand, nozizeptiv Fuß) mit einer Wiederholung in gespiegelter Reihenfolge wurden in 8 Stimulationsblöcken bei jedem Probanden appliziert (A). Zwischen jedem Block gab es eine kurze Pause von 2-3 Minuten. Sowohl taktile als auch nozizeptive Stimulationsblöcke dauerten ungefähr 10 Minuten, beinhalteten 90 Stimuli (Taktile Blöcke: 2 unterschiedliche Intensitäten; Nozizeptive Blöcke: 3 unterschiedliche Intensitäten), und hatten wechselnde Inter-stimulus-Intervalle von 6s, 6,5s, und 7s (B). Die EEG Aufzeichnung wurde mit standardisierten EEG Kapen durchgeführt und beinhaltete 17 Elektroden (C).

Die äußeren Bedingungen und auch der Untersuchungsablauf waren sowohl für die pneumatischen und nozizeptiven Reize, als auch für die Applikation an Hand und Fuß bei jedem Durchgang identisch (Abb. 4A). Aufgrund von mechanischen Restriktionen zwischen taktiler und nozizeptiver Reizapplikation konnten drei unterschiedliche Laserintensitäten, aber nur zwei pneumatische Reizin-

tensitäten appliziert werden. Jeder Durchgang bestand aus 90 pseudorandomisierten pneumatischen Reizen bzw. 90 pseudorandomisierten Laserreizen. Wie bereits erwähnt, wurden bei jedem Probanden die gleichen pneumatischen Reizstärken (4bar und 2bar) benutzt, wohingegen die unteren und mittleren Reizstärken der Laserreize individuell für jeden Probanden einzeln im Voraus festgelegt wurden und nur die hohen Laserreizintensitäten bei allen Probanden identisch waren. Um innerhalb der Blocks von 90 aufeinander folgenden Reizen keine Habituation entstehen zu lassen, wurde ein ausreichendes, randomisiert wechselndes Inter-stimulus-Intervall von 6s; 6,5s und 7s gewählt. Innerhalb des Inter-stimulus-Intervalls wurden die Probanden ca. 2-3s nach dem Reiz durch einen kurzen Warnton zur Abgabe ihres individuellen Ratings aufgefordert. Sowohl nach den taktilen, als auch nach den nozizeptiven Stimuli sollten die Probanden den jeweiligen Reiz auf einer numerischen Beurteilungsskala von 0-100 einordnen. Wobei beim Rating nach taktilen Reizen 0 keinerlei Empfindung darstellte und 100 der stärkste Druck bevor das Empfinden schmerzhaft werden würde. Im Gegensatz dazu repräsentierte 0 bei nozizeptiven Reizen eine Empfindung die vorhanden, aber nicht schmerzhaft ist und 100 stellte den stärksten vorstellbaren Schmerz dar.

2.5 EEG-Aufzeichnung

In dieser Studie wurde das EEG mittels 17 Ag-AgCl Elektroden gemäß dem internationalen 10-20 System abgeleitet (EOGo, EOGu, F3, Fz, F4, T3, CP3, C3, Cz, C4, CP4, T4, P3, Pz, P4, O1, O2) (Abb. 4C), die mittels einer der jeweiligen Kopfgröße angepaßten Haube angebracht wurden (FMS[®], Easy Cap Germany). Zusätzlich zu den erwähnten 17 Elektroden des 10-20 Systems wurde eine Erdungselektrode auf der Stirn, zwischen den Augenbrauen, und eine Referenzelektrode am rechten Ohr läppchen angebracht. Um sicherzugehen, dass die Messergebnisse nicht durch eine schlechte Verbindung zwischen Kopfhaut und Elektrode beeinflusst werden, wurden vor Beginn jedes Experiments nochmals die Widerstände der einzelnen Elektroden kontrolliert und dokumentiert. Hierbei wurde ein akzeptabler Grenzwiderstand von 5kOhm festgelegt. Da die Probanden während des Experiments möglichst ruhig und entspannt sein mussten, wurde darauf geachtet, dass Sie in einem bequemen Stuhl sitzen konnten und

durch keine störenden externen Faktoren abgelenkt wurden. Des Weiteren wurden Sie instruiert, während der Messung einen Punkt an der gegenüberliegenden Wand zu fixieren, um so die Augenbewegungen auf ein Minimum zu reduzieren. Abschließend wurden alle Probanden nochmals daraufhin gewiesen, dass es von großer Bedeutung für die Messqualität ist, dass Sie nur während ihrem Rating des vorangegangenen Stimulus blinzeln oder schlucken und nicht während oder kurz nach einem Reiz. Um die Probanden an die ungewohnte Umgebung zu gewöhnen und ihnen die Möglichkeit zu geben, die erklärten Abläufe kennenzulernen, wurden mit jedem einzelnen Probanden vor Beginn der eigentlichen Messung einige Probedurchläufe durchgeführt. Zur Erkennung und ggf. späterem Datenausschluss aufgrund von Augenbewegungsartefakten wurden sowohl über als auch unter dem Auge Elektroden angebracht (EOGo, EOGu).

2.6 EEG-Analyse und Daten Vorverarbeitung

Für die EEG-Analyse wurde das Programm Letswave 6 genutzt, eine Open-Source-Toolbox (A. Mouraux; www.nocions.org/letswave), die mit Hilfe von Matlab (The MathWorks) zur Zeit-Frequenz-Analyse von EEG-Daten eingesetzt werden kann. Vor Beginn der Hauptanalyse wurde bei allen Datensätzen die Lokalisation, die Durchlaufnummer, und die Modalität in den Dateinamen hinzugefügt, um den genauen Inhalt jedes Datensatzes auf den ersten Blick ersichtlich zu machen (z.B. HAND 1 LASER). Des Weiteren wurden im Vorfeld allen Datensätzen die Standardlokalisationen der Elektroden im 10-20 System zugewiesen, so dass zwar bei allen Probanden eine individuell an ihre Schädelmaße angepasste Messhaube eingesetzt wurde, aber später für die Analyse bei allen das standardisierte 10-20 System genutzt werden konnte.

2.6.1 Bandpass-Filter

Als erster Schritt der Hauptanalyse wurde bei den EEG-Datensätzen ein Bandpass-Filter eingesetzt. Hierbei wurde 0,3 Hz als untere Grenze gewählt und 100 Hz als obere Grenze. Dieser Filter wurde direkt zu Beginn der Hauptanalyse eingesetzt. Es wurde ein Frequenzbereich ausgewählt, in dem sich in früheren

Studien gezeigt hat, dass dort die frühen Gamma-Oszillationen beobachtet werden können (Zhang et al., 2012). Des Weiteren wurde durch diesen Schritt auch die Geschwindigkeit mit der die gesamte Analyse möglich ist, deutlich erhöht. Zusätzlich zu der Analyse von hochfrequenten Gamma-Oszillationen, ist durch die Wahl der unteren Grenze bei 0,3 Hz aber auch die Messung von Amplitudenveränderungen im niedrigen Frequenzbereich, wie zum Beispiel den Evozierten Potentialen, möglich.

2.6.2 Segmentation

Als zweiter Schritt der Analyse wurden die 90 bisher zusammenhängenden Stimuli jedes einzelnen Datensatzes, gemäß den unterschiedlichen Lokalisationen und Intensitäten (Laser Hand 1+2, Laser Fuß 1+2, Pneumatisch Hand 1+2, Pneumatisch Fuß 1+2) in einem Zeitfenster von 1s vor dem Reiz bis 2s nach dem Reiz segmentiert.

2.6.3 Baseline-Korrektur

Im Anschluss wurde eine Baseline-Korrektur durchgeführt. Dies wurde im weiteren Verlauf der Analyse noch zwei weitere Male wiederholt. Dazu wurde als Referenz-Intervall das Vorreiz-EEG von -0,5s – 0s festgelegt. Der Einsatz einer Baseline-Korrektur führt dazu, dass die Amplitude der im Anschluss durchgeführten post-stimulus Zeit-Frequenz-Analyse relativ zu der davor definierten Baseline dargestellt wird. Dadurch können die post-stimulus auftretenden Amplituden Veränderungen von den bereits vor dem Stimulus grundsätzlich vorhandenen Hirnaktivitäten abgegrenzt werden.

2.6.4 ICA (Independent Component Analysis)

Ein wichtiger Bestandteil der Datenanalyse war die nach der Baseline-Korrektur eingesetzte ICA. Durch den Einsatz einer ICA-Analyse können Artefakte, vor allem solche die durch das Blinzeln entstehen, identifiziert werden und gezielt aus den Datensätzen und Kanälen entfernt werden (Delorme and Makeig, 2004; Jung et al., 2001; Makeig et al., 1997). Die im Bereich der Augen hervor-

gerufene Artefakte sind vor allem in den Kanälen EOGO/u sichtbar und können dort gezielt identifiziert werden.

Bei der in dieser Studie eingesetzten ICA musste vor der Durchführung zuerst eine Matrix der zu analysierenden Daten erzeugt werden. Mit Hilfe dieser Matrix war es dann im Anschluss möglich, die Analyse durchzuführen, wobei die Anzahl der ICs (independent channels) der Anzahl an EEG Kanälen gleicht. Nachdem durch die ICA die häufiger auftretenden EOG-Artefakte identifiziert wurden, wurden alle EEG Kanäle manuell, visuell auf eine mögliche Kontamination überprüft und falls nötig von der anschließenden Analyse ausgeschlossen. Durch diesen Schritt in der Analyse wurde garantiert, dass identifizierbare Artefakte, wie sie zum Beispiel durch das Blinzeln der Versuchsperson entstehen, identifiziert und eliminiert wurden, bevor sie die Wavelet-Transformation negative beeinflussen konnten.

2.6.5 Baseline-Korrektur

Nach der Durchführung der ICA wurde eine weitere Baseline-Korrektur durchgeführt. Hierbei wurde genau wie in Schritt 2.6.3 vorgegangen und ein Referenz Intervall zwischen -0,5s und 0s vor dem Stimulus gewählt.

2.6.6 Artefakt-Kontrolle

In Schritt 2.6.4 wurde bereits erläutert, wie durch den Einsatz der ICA, die Datensätze möglichst von Artefakten die durch das Blinzeln der Probanden hervorgerufen wurden, befreit wurden. Die ICA ist speziell für die Identifizierung und Entfernung der Augenartefakte eine sehr wirksame Methode. Aber vor allem an den temporalen Elektroden kann es auch zu Muskelartefakten mit sehr hohen Amplituden bis über 100 Hz kommen, für welche es sinnvoll ist, noch eine weitere Artefakt-Kontrolle durchzuführen. Daher wurde zusätzlich zu der bereits erwähnten ICA eine weitere Kontrolle, speziell für alle vorhandenen Artefakte mit einer Amplitude höher als 100 Hz oder niedriger als -100 Hz, durchgeführt. Durch diese Artefakt-Kontrolle wurden alle Potentiale die den Bereich zwischen -100 Hz – 100 Hz überschritten, von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

2.6.7 Filter

Als nächster Teil der Analyse wurden alle Datensätze mit Hilfe eines Butterworth-Filter in einen Hoch-Frequenz-Teil (HF / 30-100 Hz) und einen Niedrig-Frequenz-Teil (LF / 0-30 Hz) unterteilt. Diesem Schritt der Aufteilung der Datensätze in einen Hoch-Frequenz-Teil und einen Niedrig-Frequenz-Teil kommt insofern große Bedeutung zu, da wir feststellen konnten, dass ohne diese Aufteilung die Power Veränderungen der Gamma-Oszillationen im Vergleich zu den restlichen reizabhängigen Potentialen zu klein sind, um in ausreichend guter Qualität analysiert zu werden. Aus diesem Grund ist es wichtig zur Kenntnis zu nehmen, dass alle folgenden Teile der Analyse sowohl für den Hoch-Frequenz-Teil der Daten als auch für den Niedrig-Frequenz-Teil identisch durchgeführt wurden.

Nachdem Einsatz des Butterworth-Filters wurde für den Hochfrequenzbereich (30-100 Hz) ein Notch-Filter eingesetzt, um das 50 Hz Hintergrundrauschen zu entfernen.

2.6.8 Artefakt-Kontrolle

Im Anschluss an die Durchführung des Notch-Filters wurde erneut, wie bereits in Schritt 2.6.6 beschrieben, eine Artefakt Kontrolle für Muskelartefakte mit größerer Amplitude als -100 Hz – 100 Hz durchgeführt.

2.7 Zeit-Frequenz-Analyse

Grundsätzlich kann man zwei verschiedene Möglichkeiten zur Zeit-Frequenz-Analyse im EEG unterscheiden und zwar die Fourier Transformation und die „continuous Morlet wavelet transform“ (CWT). Für diese Studie wurde die CWT für die Zeit-Frequenz-Analyse des EEGs genutzt (Mouraux et al., 2003; Tiemann et al., 2010). Das Morlet Wavelet besteht aus einer komplexen Exponentialfunktion die über die Zeit von einer Gaußschen Verteilung abgebildet wird.

$$\text{Morlet-Funktion} \quad \psi(t) = \exp\left(-\frac{t^2}{2\sigma^2}\right) \exp(j\omega_0 t)$$

Die Spanne der Gaußschen Funktion wurde für die Analyse im Niedrigfrequenzbereich (<30 Hz) bei $0,15/\pi\omega_0$ festgesetzt und für die Analyse im Hochfrequenzbereich (>30 Hz) bei $0,25/\pi\omega_0$. Durch die Wahl dieser unterschiedlichen Analysefenster wurde die Auflösung durch ein optimales Verhältnis zwischen Zeit- und Frequenz-Domäne maximiert. Die dadurch bei der CWT gegebene detaillierte Analyse der einzelnen Frequenzbänder und speziell des Gamma-Frequenz-Bandes, war für diese Studie eines der entscheidendsten Kriterien für die Auswahl der Analyse Methode.

Bei der Durchführung der CWT gibt es einen entscheidenden Unterschied zwischen dem Einsatz einer „time-frequency single transform“ und einer „time-frequency average transform“ (Mouraux et al., 2003). Wenn man die „TF-single transform“ nutzt, wird die CWT bei jedem einzelnen Segment des Datensatzes angewendet und erst im Anschluss wird der gesamte Datensatz gemittelt. Diese Vorgehensweise ermöglicht es sowohl die phasenstarreren als auch die nicht phasenstarreren Oszillationen zu analysieren. Wohingegen beim Einsatz der „TF-average transform“ die Daten bereits vor Durchführung der CWT gemittelt werden und dadurch nur noch die phasenstarreren Oszillationen analysiert werden können. Da in dieser Studie vor allem das Auftreten von Gamma-Oszillationen untersucht werden sollte und diese per definitionem nicht phasenstarre Oszillationen sind, wurde in dieser Studie die „TF-single transform“ angewendet.

2.8 ROI (region of interest) Analyse

Für die statistische Auswertung der Daten wurden vorab definierte Bereiche (regions of interest) genutzt (Gross et al., 2007; Zhang et al., 2012). In einem ersten Schritt wurden in den finalen Abbildungen der Zeit-Frequenz-Domäne drei ROIs die wir statistisch vergleichen wollten, ausgewählt. Erstens, die wichtigste ROI für diese Studie im Bereich der Reiz abhängigen hochfrequenten Gamma-Band-Oszillationen, zweitens eine ROI, die die niedrigfrequenten Gamma-Oszillationen im Bereich von 40Hz beinhaltet, und drittens eine ROI, die die evozierten Amplituden-Veränderungen im Bereich des Delta/Theta-Bandes beinhaltet. Hierbei ist wichtig zu beachten, dass die Positionen der ROIs sowohl für den Bereich von 40Hz als auch für den Bereich im Del-

ta/Theta-Band für alle vier unterschiedlichen Bedingungen gleich gewählt wurden (nozizeptive/taktile Stimuli und Hand/Fuß Stimulation). Die Position der unterschiedlichen ROIs wurde in Übereinstimmung mit früheren Studien, nach visueller Inspektion der finalen Abbildungen in der Zeit-Frequenz-Domäne, und der Berechnung und Markierung der maximalen Power-Veränderungen in den entsprechenden Frequenzbereichen ausgewählt (Abb. 5).

ROI Begrenzungen

N2 Latenz	P2 Latenz	Regions of interests	x-Achse	y-Achse
		ROI: Delta/Theta	0 – 1,0 s	0 – 10 Hz
		ROI: 40Hz	0 – 0,25 s	40 – 50 Hz
0,121	0,199	ROI: GBO		
0,14	0,219	1. Taktil Hand	0,033 – 0,113 s	65 – 80Hz
0,186	0,316	2. Taktil Fuß	0,053 – 0,133 s	65 – 80Hz
0,199	0,364	3. Laser Hand	0,15 – 0,23 s	65 – 85Hz
		4. Laser Fuß	0,198 – 0,278 s	65 – 85Hz

Abb. 5: Die Begrenzungen der Bereiche von Interesse (ROI) sowohl in der Zeit-Domäne als auch in der Frequenz-Domäne für die 3 unterschiedlichen Frequenz-Bereiche (Delta/Theta, niedriges Gamma (40Hz), und hohes Gamma).

Da die Power Veränderungen im Bereich der induzierten Gamma-Oszillationen im Gegensatz zu den Power-Veränderungen im Bereich von 40Hz und des Delta/Theta-Bandes deutlich kleiner waren und dadurch schwerer mess- und analysierbar, wurde für die Auswahl der Position der ROI im Gamma-Frequenz-Bereich ein anderer Ansatz gewählt. Die Position der ROI in diesem Bereich wurde sowohl für die unterschiedliche Reizleitungszeit zwischen Reizapplikation an der Hand und am Fuß als auch für die unterschiedliche Reizleitungsgeschwindigkeit zwischen taktilen und nozizeptiven Reizen angepasst. Hierbei wurde zuerst eine ROI für laserevozierte Gamma-Band-Oszillationen, hervorge-rufen durch Reizapplikation an der Hand, zwischen 0,150 ms und 0,230 ms

nach dem Stimulus und im Bereich von 65-85 Hz, basierend auf Ergebnissen früherer Studien (Gross et al., 2007; Zhang et al., 2012), definiert. Im zweiten Schritt wurden die ROIs für Laserstimulation am Fuß und taktile Stimulation an der Hand und dem Fuß festgelegt. Dazu wurden die Unterschiede in der Latenz der P2-Welle die zwischen den unterschiedlichen Bedingungen auftraten, berechnet. Die daraus folgenden Bergrenzungen für die ROIs im Bereich der GBOs für die unterschiedlichen Bedingungen werden in Abb. 5 dargestellt.

Des Weiteren wurden auch noch die Amplituden Veränderungen des späten evozierten Potentials im post-stimulus EEG für jede Bedingung und zusätzlich die Veränderungen im Bereich der frühen P30-/P50-Wellen nach Applikation von taktilen (pneumatischen) Reizen statistisch analysiert. Die P30-Welle für pneumatische Stimulation an der Hand und die P50-Welle für pneumatische Stimulation am Fuß sind bekannt als Korrelate, für die erste kortikale Antwort im Bereich des Primären Somatosensorischen Kortex nach taktiler Reizung (Korrelat für die N20/P40-Welle nach elektrischer N. medianus/tibialis Stimulation (Allison et al., 1991)). Hierbei zeigen die P30-/P50-Wellen eine charakteristische Lateralisation für Reize die an der Hand appliziert wurden und eine Zentralisierung für Reize die am Fuß appliziert wurden und können daher zur Qualitätskontrolle der taktilen/pneumatischen Daten genutzt werden (Hoechstetter et al., 2000; Hoechstetter et al., 2001).

3 ERGEBNISSE

3.1 Ratings

Die subjektiven Ratings der einzelnen Probanden wurden gemäß des im Teil Material und Methoden beschriebenen Protokolls dokumentiert und anschließend statistisch ausgewertet. Aufgrund der ungewohnten Umgebung und um die Abläufe während der Experimente einzuüben, wurden mit allen Probanden vor Beginn der eigentlichen Messungen einige Probedurchläufe durchgeführt. Die im Anschluss durchgeführte statistische Auswertung ergab, dass die Ratings der Probanden nach taktilen Stimuli positiv und statistisch signifikant mit der Intensität der pneumatischen Stimuli korrelierten ($p < 0,01$; t-test; Abb. 6A). Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass es auch den gleichen statistischen Zusammenhang zwischen den Ratings der Probanden und der Intensität der Laser-Stimuli gab ($p < 0,01$; t-test; Abb. 6B). Abgesehen von dem zentralen Zusammenhang zwischen subjektiven Ratings und Stimulus Intensität konnte auch untersucht werden, ob es hierbei Unterschiede gab, je nachdem ob die Stimuli an der Hand oder am Fuß appliziert wurden. In der statistischen Analyse wurde festgestellt, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen Ratings nach pneumatischen Reizen appliziert an der Hand und am Fuß gab ($p < 0,05$; t-test; Abb. 6A), wohingegen dieser Unterschied zwischen nozizeptiven Laserreizen an der Hand und am Fuß nicht gefunden werden konnte. Eine weitere wichtige Beobachtung bei der statistischen Analyse war, dass festgestellt werden konnte, dass die gemittelten, subjektiv empfundenen Intensitäten, die aus den subjektiven Ratings abgeleitet wurden, nach taktilen Reizen höher ausfielen, als nach nozizeptiven Reizen (Pneumatisch Hand 22 ± 4 vs. Laser Hand 15 ± 5 ; Pneumatisch Foot 18 ± 4 vs. Laser Foot 14 ± 4).

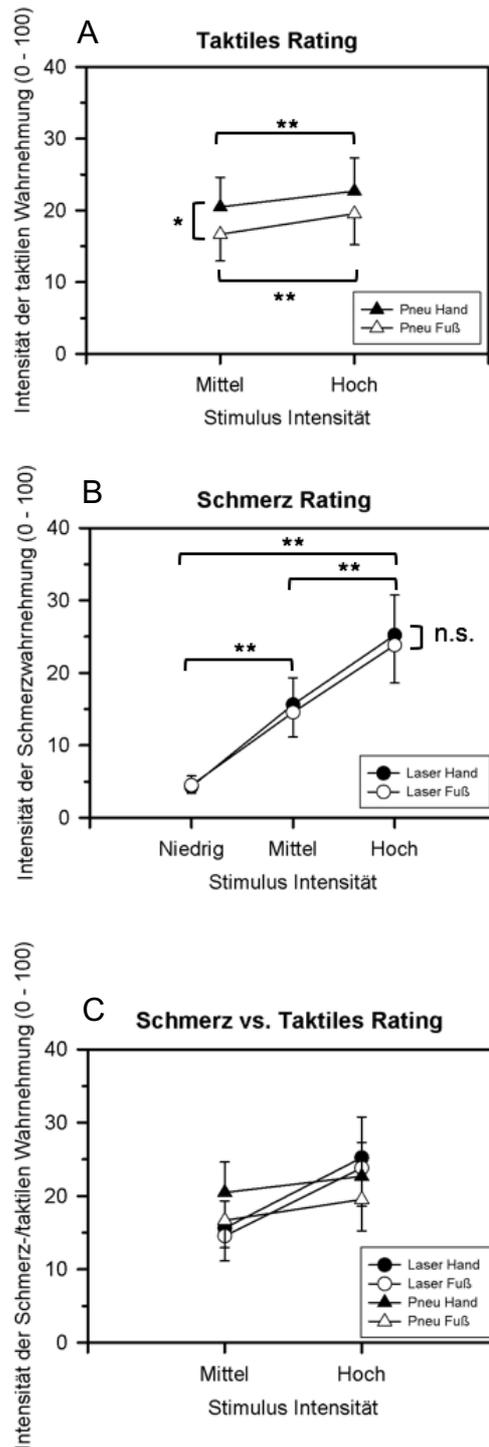


Abb. 6 Die Abbildung 6 zeigt die subjektiven Intensitätsratings auf einer numerischen Ratingskala (0 – 100) von allen Probanden (n=12) nach taktilen (pneumatischen) Reizen (A), nach schmerzhaften (Laser) Reizen (B), und die Kombination aus den taktilen Reizen und den beiden über der Schmerzgrenze liegenden nozizeptiven Reizen (C). *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$

Hierbei ist jedoch wichtig zu beachten, dass die drei unterschiedlichen Laserreizstärken im Vorfeld so gewählt wurden, dass die niedrigste Laserintensität jeweils möglichst nahe an der subjektiven Schmerzschwelle der einzelnen Probanden lag. Daraus ergibt sich, dass der niedrigste Laserreiz per definitionem bei den Probanden nahe am Schmerzrating 0 lag. Im Gegensatz dazu wurden

die beiden pneumatischen Reizstärken für alle Probanden identisch gewählt und zwar so, dass sie subjektiv in ihrer Intensität zu unterscheiden waren. Aufgrund der mechanischen Einschränkungen auf den Einsatz von nur zwei unterschiedlichen pneumatischen Reizstärken, wurde keine der beiden Intensitäten nahe der Wahrnehmungsschwelle gewählt, da sonst nur noch eine signalerzeugende Reizstärke zur späteren Analyse vorhanden gewesen wäre. In Anbetracht dieses offensichtlichen, wichtigen Unterschieds zwischen den nozizeptiven und taktilen Ratings, wurde eine weitere statistische Analyse der Zusammenhänge durchgeführt, wobei aber der niedrigste Laserreiz (Schwellenreiz) diesmal dafür nicht berücksichtigt wurde. Die folgende Analyse wurde demnach nur zwischen den mittleren und hohen Laserreizen und den beiden pneumatischen Reizen durchgeführt. Diese statistische Gegenüberstellung ergab, dass nach dem Ausschluss der niedrigsten Laserintensität, die über die subjektiven Ratings ermittelten Intensitäten keinen signifikanten Unterschied mehr aufwiesen und damit als statistisch von gleicher subjektiver Intensität bezeichnet werden können (Pneumatisch Hand 22 ± 4 vs. Laser Hand 20 ± 5 (nur mittlere und hohe Intensitäten); $p > 0,8$; t-test; Abb. 6C) (Pneumatisch Fuß 18 ± 4 vs. Laser Fuß 19 ± 5 (nur mittlere und hohe Intensitäten); $p > 0,8$; t-test; Abb. 6C).

3.2 Reizabhängige Veränderungen der Amplituden in der Zeit-Domäne und der Power in der Zeit-Frequenz-Domäne: Eine Übersicht

Abbildung 7 zeigt die reizabhängigen Amplituden- und Power-Veränderungen an der Elektrode C3 nach nozizeptiven und taktilen Reizen der jeweils höchsten Intensität, gemittelt über alle Probanden, nach Applikation an der rechten Hand. Im unteren Bereich der Abbildung werden die späten Evozierten Potentiale (EPs) mit ihrer charakteristischen biphasischen N2P2-Antwort in der Zeit-Domäne gezeigt. Nach taktiler Stimulation lässt sich eine zusätzliche, frühe, positive Auslenkung erkennen, die als P30-Welle eingeordnet werden kann (N20 ist nicht sichtbar). Im Gegensatz dazu zeigen der mittlere und der obere Bereich der Abbildung die Power-Veränderungen in der Zeit-Frequenz-Domäne für Aktivität im niedrigen (Mitte) und im hohen (Oben) Frequenz-Bereich.

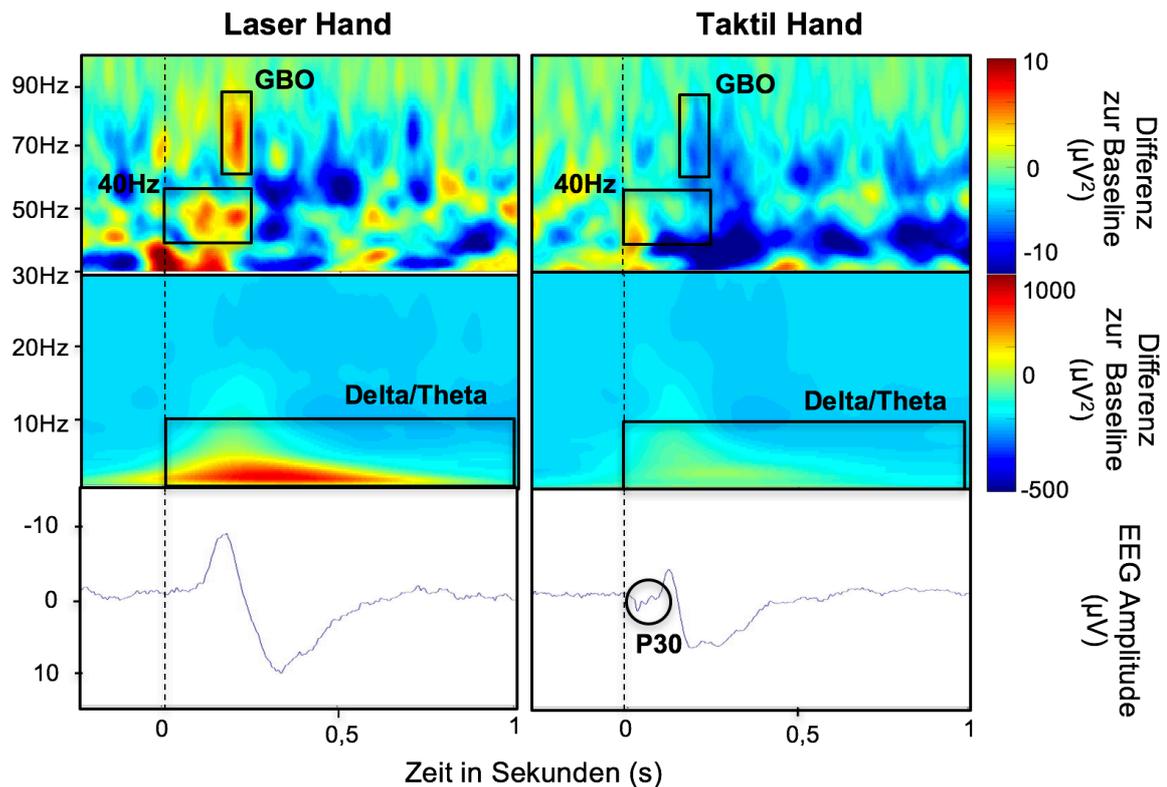


Abb. 7: Antworten auf Laserreize mit höchster Intensität appliziert an der Hand (linker Teil) und pneumatische Reize mit der höchsten Intensität appliziert an der Hand (rechter Teil), gemessen an der Elektrode C3. Phasenstarre Antworten (EPs) werden im unteren Teil gezeigt, Antworten in der Zeit-Frequenz-Domäne werden im oberen Teil gezeigt. Es wurden im Voraus fünf unterschiedliche Bereiche sowohl in der Zeit-Domäne als auch in der Zeit-Frequenz-Domäne definiert (ROI) (P30/50-Welle (Hand/Fuß), spätes Evoziertes Potential N2P2, Delta/Theta-Bereich, 40Hz Bereich "niedriges Gamma", und Gamma-Band-Oszillationen). Die gemessenen Antworten waren von unterschiedlicher Amplitude und Form, daher werden das gemittelte Evozierte Potential, und der Niedrig-Frequenz-Bereich und der Hoch-Frequenz-Bereich in der Zeit-Frequenz-Analyse mit unterschiedlichen Skalierungen dargestellt. Stimuli wurden an der rechten Hand appliziert.

Hierbei ist zu beachten, dass bei der Darstellung der Daten eine unterschiedliche Skalierung für den niedrigen und den hohen Frequenz-Bereich gewählt wurde (im Durchschnitt um den Faktor 75). Da das Korrelat des Evozierten Potentials im niedrigen Frequenz-Bereich (Delta/Theta) eine deutlich höhere Power als die Veränderungen im hohen Frequenz-Bereich hat, wurde die unterschiedliche Skalierung gewählt, um eine bessere Darstellung der Resultate zu ermöglichen. Die Power Veränderung im niedrigen Frequenz-Bereich (Delta/Theta, mittlerer Teil der Abbildung) deckt sich mit der Dauer des Evozierten Potentials als Ganzes. Wohingegen die Gamma-Antwort im 40Hz Bereich und die

Gamma-Oszillationen im Bereich von 65-85Hz (wurden nur durch nozizeptive Reize ausgelöst) nur sehr kurz in ihrer Dauer waren und mit dem frühen Peak der N2P2-EP Antwort zusammenfielen.

3.3 Intensitätskodierung und Spezifität

Es wurden mögliche Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen nozizeptiven und taktilen Reizintensitäten und den Amplituden-Veränderungen im EEG im Bereich des Evozierten Potentials und den Power-Veränderungen in den im Voraus definierten ROIs im Bereich der Delta/Theta-Aktivität (Korrelat des Evozierten Potentials in der Zeit-Frequenz-Domäne) und der Gamma-Aktivität untersucht (Abb. 8). Es konnte gezeigt werden, dass es mit zunehmender Reizintensität zu einer positiven, signifikanten Amplituden-Veränderung des späten EPs kam und dass diese sowohl für nozizeptive als auch für taktile Reize umso größer ausfiel, je höher die Reizintensität war (für alle Laserreize $p < 0,01$; $p < 0,05$ für pneumatische Reize; t-test; Abb. 8A und B). Diese Ergebnisse bestätigen den bereits in zahlreichen, früheren Studien gezeigten Zusammenhang zwischen neuronaler Verarbeitung eines nozizeptiven Reizes und gut identifizierbarer, positiver Zunahme der EEG Amplitude. In dieser Studie wurde für die Analyse der Delta/Theta-Aktivität in der Zeit-Frequenz Analyse eine ROI zwischen 0Hz – 10Hz post-stimulus gewählt. Die statistische Auswertung dieser ROI ergab ebenfalls eine signifikante, positive Korrelation (für alle Laserreize; $p < 0,05$; t-test) zwischen den post-stimulus auftretenden Power-Veränderungen und der Intensität der nozizeptiven Reize (Abb. 8C). Dieser statistische Zusammenhang konnte für die Delta/Theta-Aktivität nach taktiler Reizung nicht beobachtet werden (Abb. 8D).

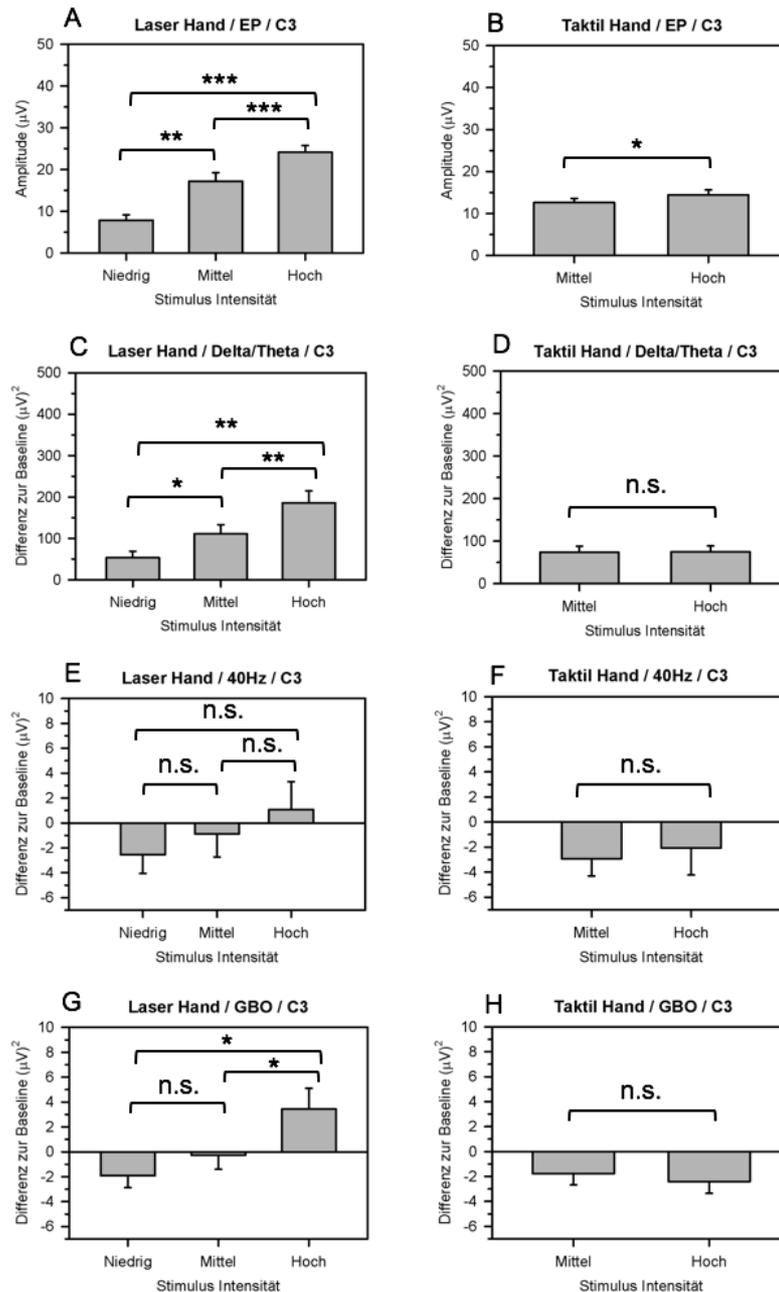


Abb. 8 Intensitätskodierung des Evozierten Potentials und der Antworten in den drei vordefinierten Bereichen, die die Delta-/Theta-Oszillationen, den 40Hz-Bereich, und die Gamma-Band-Oszillationen sowohl für pneumatische Reize als auch für Laserreize an der kontralateralen Seite in Bezug zur Stimulation beinhalten. Die Amplitude des Evozierten Potentials vergrößerte sich an der Elektrode C3 mit zunehmender Intensität sowohl für pneumatische Reize als auch für Laserreize (A, B). Im Gegensatz dazu zeigten Delta-/Theta-Oszillationen eine signifikante Intensitätskodierung nur für Laserreize (C, D). Die Power-Veränderungen im Bereich des 40Hz-Bandes zeigten keine Intensitätskodierung weder für nozizeptive noch für taktile Stimuli (E, F). Die Power-Veränderungen im Bereich der Hochfrequenz-Gamma-Oszillationen, zeigten eine statistisch signifikante Intensitätskodierung zwischen den Laserreizen mit hoher Intensität und jeweils der mittleren und niedrigen Intensität (G, H). (*)= $p < 0,1$; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$

Abgesehen von den bisher genannten Zusammenhängen, wurde auch die Korrelation zwischen den Power-Veränderungen in den definierten ROIs im Gamma-Frequenz-Bereich und der taktilen und nozizeptiven Reizintensität untersucht. Bei der Analyse der beiden ROIs im Gamma-Frequenz-Bereich nach Applikation taktiler Reize, konnten wir weder im niedrigen (40Hz) noch im hohen (65-85Hz) Frequenz-Bereich eine positive Power-Veränderung und somit auch keine Intensitätskodierung für die unterschiedlichen Reizintensitäten feststellen (Abb. 8F und H). Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen früher, hochfrequenter Gamma-Oszillation und nozizeptiver Reizintensität untersucht. Hier zeigte sich ein statistisch, positiver Zusammenhang zwischen nozizeptiver Reizintensität (zwischen den Laserreizen mit hoher Intensität und jeweils der mittleren und niedrigen Intensität) und den post-stimulus auftretenden Power-Veränderungen in der vordefinierten ROI ($p < 0,05$; t-test; Abb. 8G). Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass diese post-stimulative Power-Zunahme nur begrenzt auf den vordefinierten Bereich der ROI im Gamma-Frequenz-Bereich auftrat. Nach Applikation der Laserreize mit mittlerer und niedriger Intensität trat sogar eine negative Power Veränderung in diesem Bereich auf. Des Weiteren fiel, unabhängig der Reizintensität und auch im Gegensatz zur Amplitude des EP und der Aktivität im Delta/Theta-Band, die insgesamt Power-Veränderung im gesamten post-stimulus (0-2s) Zeitfenster in diesem Gamma-Frequenz-Bereich im Vergleich zur vordefinierten Baseline negativ aus (Abb. 7). Dies deutet daraufhin, dass die positive Power-Veränderungen im Gamma-Frequenz-Bereich deutlich kürzer und dadurch auch schwieriger aufzuzeichnen sind, als die evozierten Power/Amplituden-Veränderungen im Delta/Theta-Bereich und EEG. Abschließend wurde auch die ROI, die den niedrigen Gamma-Frequenz-Bereich (40Hz) beinhaltete, analysiert, es konnten dort jedoch nach nozizeptiver Reizung keine signifikante Intensitätskodierung festgestellt werden. Ein letzter wichtiger Aspekt bei der Beurteilung der Messergebnisse war die grundsätzliche Power-Differenz zwischen der Aktivität im Delta/Theta- und Gamma-Frequenz-Bereich. So wurde festgestellt, dass die Aktivität im Gamma-Frequenz-Bereich beinahe um den Faktor 10 geringer ausfiel als im Delta/Theta-Bereich. Die grundsätzlich geringere Power im Gamma-Frequenz-Bereich muss daher bei der Beurteilung der Messergebnisse immer beachtet werden.

3.4 Somatotopie

Nachdem in der Analyse der Messergebnisse gezeigt werden konnte, dass sowohl das EP im EEG als auch die Power-Veränderungen im Delta/Theta- und Gamma-Frequenz-Bereich signifikant positiv mit der Intensität der nozizeptiven Stimuli korrelierten, wurden die Daten im nächsten Schritt im Hinblick auf ihre somatotopische Verteilung untersucht.

Beginnend mit der Analyse der post-stimulus EEG-Veränderungen nach nozizeptiver Reizung, zeigten die Ergebnisse, dass im EEG die maximale, positive Amplitudenveränderung (Positivität der N2P2-Welle) im Bereich der zentralen Elektrode (Cz) aufgezeichnet wurde und signifikant niedrigere Amplitudenveränderungen im Bereich der kontralateralen (C4) und ipsilateralen (C3), zentralen Elektroden (Abb. 9A und B). Dieses Verteilungsmuster trifft in dieser Form sowohl für die Reizapplikation an der Hand als auch am Fuß zu. Die Beobachtung einer signifikanten Zentralisation der maximalen Hirnaktivität im Zusammenhang mit der Verarbeitung von nozizeptiven Stimuli sowohl an der Hand als auch am Fuß ließ sich ähnlich auch bei der Analyse der Somatotopie der Aktivität im Delta/Theta-Band in der Zeit-Frequenz-Domäne feststellen (Abb. 9C und D).

Im Gegensatz dazu, zeigten die Messergebnisse für die ROI im Gamma-Frequenz-Bereich nach nozizeptiver Reizung an der Hand eine statistisch signifikante Lateralisation zur kontralateralen Seite (C3) und eine Zentralisation (Cz) nur nach nozizeptiver Reizung am Fuß (Abb. 9E und F). Diese unterschiedliche Somatotopie zwischen post-stimulus EP, Delta/Theta-Aktivität und GBO im Zusammenhang mit Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung ist eine der zentralen Ergebnisse dieser Arbeit.

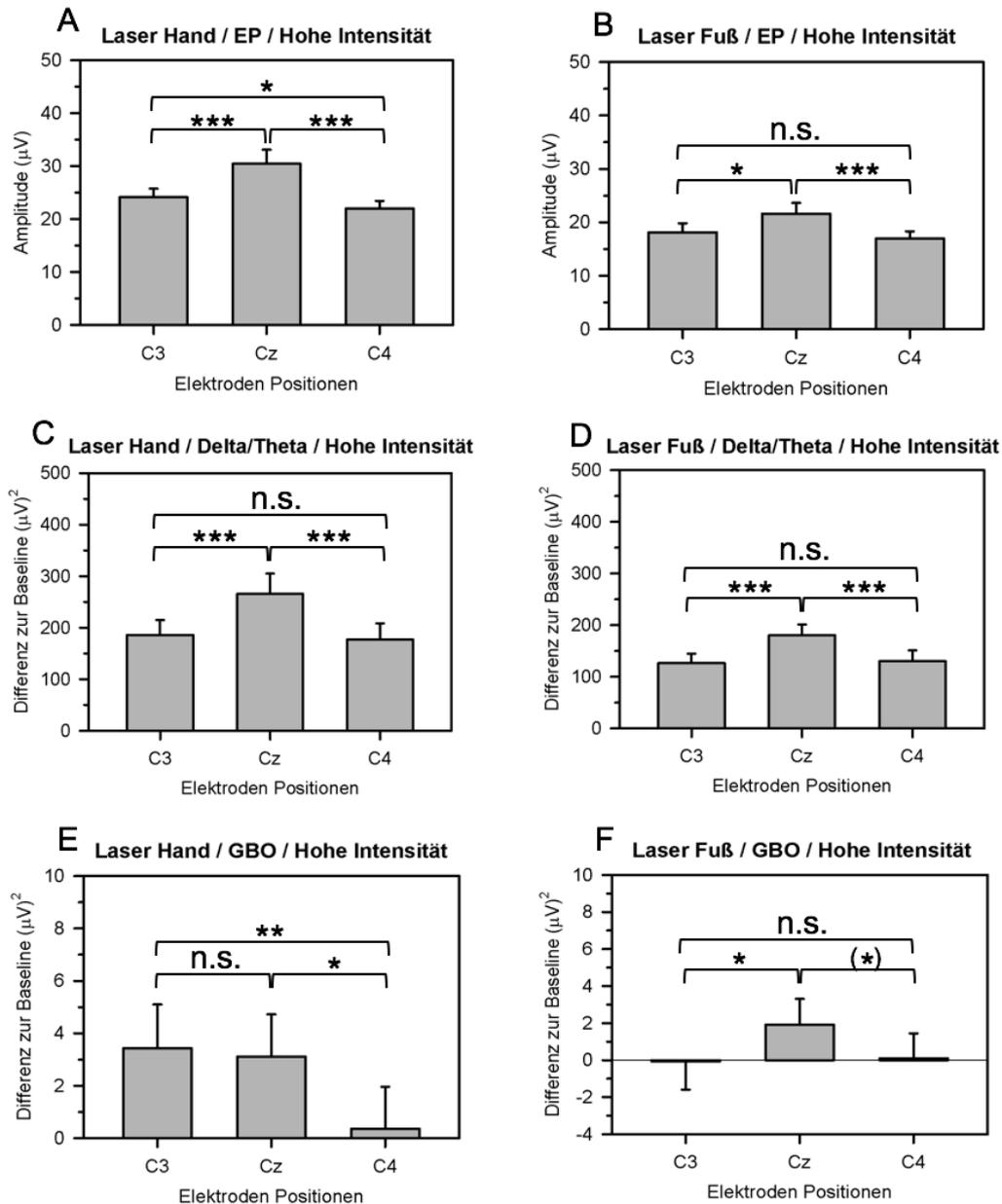


Abb. 9: Um die Daten in Bezug auf ihre Somatotopie zu analysieren, wurden die Unterschiede zwischen dem Evozierten Potential, der Delta-/Theta-Antwort und den Gamma-Oszillationen nach Applikation von Laserreizen an der Hand und dem Fuß an den Elektroden C3, Cz, und C4 untersucht. Hierbei wurde der Fokus auf eine mögliche Lateralisation oder Zentralisation (Vertex) gelegt. Die Amplituden des Evozierten Potentials zeigen eine zentrale Verteilung im Bereich des Vertex sowohl nach Stimulation an der Hand als auch am Fuß (A, B). Die Analyse im Bereich von Interesse der die Delta-/Theta-Oszillation beinhaltetete, zeigte eine ähnliche räumliche Verteilung im Bereich des Vertex sowohl für Stimulation an der Hand als auch am Fuß (C, D). Wohingegen bei den Power Veränderungen im Bereich von Interesse, der die hochfrequenten Gamma-Oszillationen enthielt, eine lateralisierte räumliche Verteilung für Stimulation an der Hand und eine zentralisierte Verteilung im Vertex-Bereich für Stimulation am Fuß festgestellt werden konnte (E, F). (*)= $p < 0,1$; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$

Nach der somatotopischen Analyse der Daten nach nozizeptiver Reizung wurden die Unterschiede zwischen dem Evozierten Potential, der Delta-/Theta-Antwort und den Gamma-Oszillationen nach Applikation von pneumatischen Reizen an der Hand und dem Fuß an den Elektroden C3, Cz, und C4 untersucht. Die Amplituden des gemessenen Evozierten Potentials zeigten eine zentrale Verteilung im Bereich des Vertex sowohl nach Stimulation an der Hand als auch am Fuß (Abb. 10 A, B). Die statistische Analyse im Bereich von Interesse der die Delta-/Theta-Oszillation beinhaltete, zeigte eine ähnliche räumliche Verteilung im Bereich des Vertex sowohl für Stimulation an der Hand als auch am Fuß (Abb. 10 C, D). Wohingegen bei der Analyse der ROI im Bereich der hochfrequenten Gamma-Oszillationen keine positive Power-Veränderungen post-stimulus im Vergleich zur Baseline festgestellt werden konnten (Abb. 10 E, F). Genauer gesagt wurde in diesem Bereich sowohl für taktile Reize appliziert an der Hand als auch am Fuß sogar eine negative Power-Veränderung im Vergleich zur Baseline aufgezeichnet. Wobei auch diese negativen Power-Veränderungen je nachdem, ob die taktile Reizung an der Hand oder am Fuß durchgeführt wurde, eine etwas unterschiedliche Verteilung aufwiesen. Diese unterschiedlichen Verteilungen waren aber, bis auf das Verhältnis zwischen der kontralateralen Elektrode (C3) und der zentralen Elektrode (Cz) ($p < 0,1$; t-test) nach taktiler Reizung am Fuß, nicht statistisch signifikant.

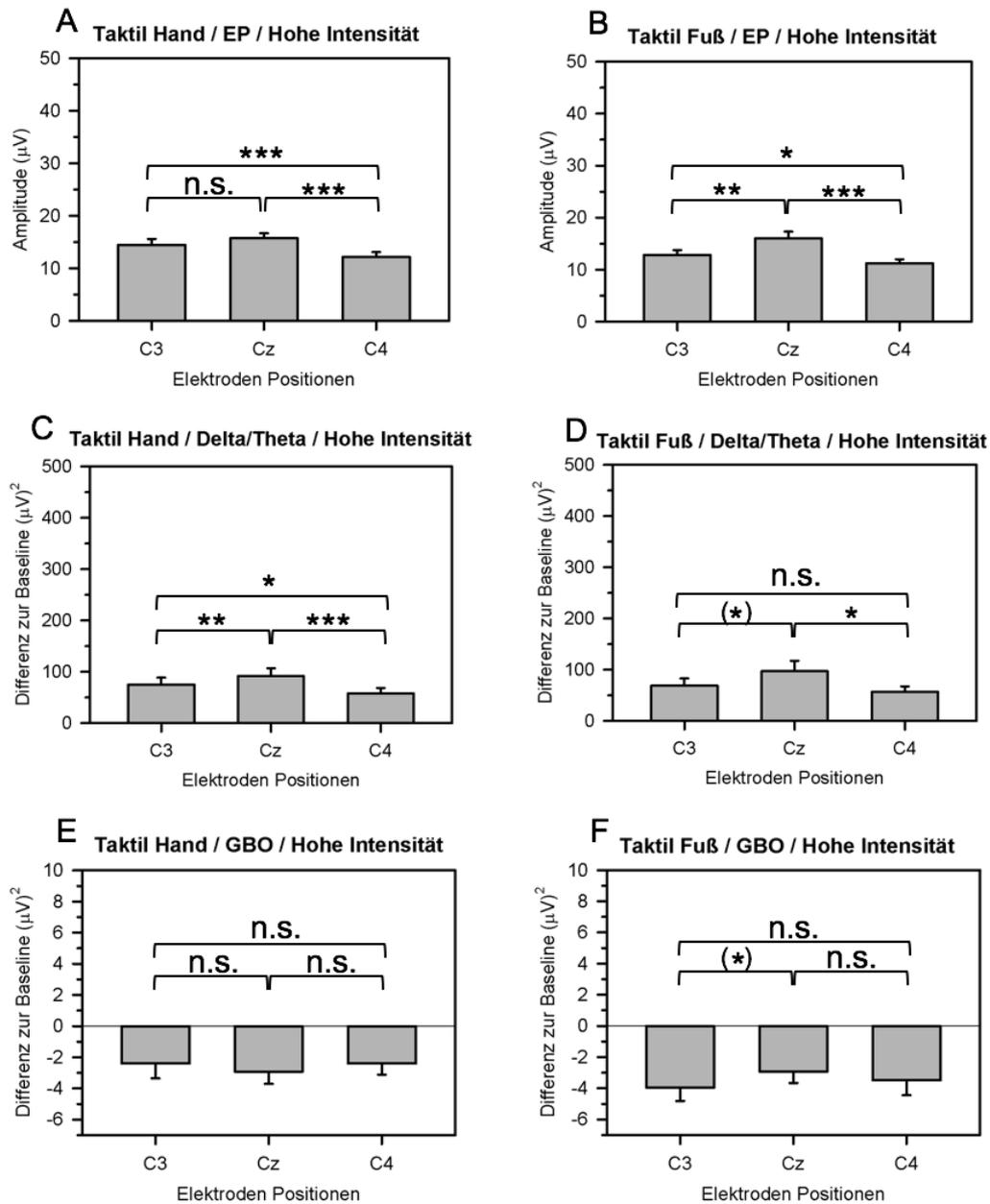


Abb. 10: Um die Daten in Bezug auf ihre Somatotopie zu analysieren, wurden die Unterschiede zwischen dem Evozierten Potential, der Delta-/Theta-Antwort und den Gamma-Oszillationen nach Applikation von pneumatischen Reizen an der Hand und dem Fuß an den Elektroden C3, Cz, und C4 untersucht. Die Amplituden des Evozierten Potentials zeigten eine zentrale Verteilung im Bereich des Vertex sowohl nach Stimulation an der Hand als auch am Fuß (A, B). Die statistische Analyse im Bereich von Interesse der die Delta-/Theta-Oszillation beinhaltet, zeigte eine ähnliche räumliche Verteilung im Bereich des Vertex sowohl für Stimulation an der Hand als auch am Fuß (C, D). Wohingegen wir bei der Analyse der ROI im Bereich der hochfrequenten Gamma-Oszillationen keine positive Power-Veränderungen post-stimulus im Vergleich zur Baseline feststellen konnten (E, F). Genauer gesagt fanden wir in diesem Bereich sowohl für taktile Reize appliziert an der Hand und auch am Fuß sogar eine negative Power-Veränderung im Vergleich zur Baseline. (*)= $p < 0,1$; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$

Die im letzten Abschnitt beschriebenen statistischen Zusammenhänge (Abb. 9 und 10) in Bezug auf die oberflächlichen Feld-Verteilungen der nozizeptiven und taktilen, neuronalen Antworten werden in Abbildung 11 noch einmal zusammenfassend visuell dargestellt. Die späten evozierten Potentiale zeigen dieselbe Oberflächenverteilung für beide Modalitäten und Reizlokalisationen (Abb. 11A, B und G, H, oberer Teil der Abbildung). Ein ähnliches Verteilungsmuster kann für die Delta/Theta-Aktivität im Niedrigfrequenz-Bereich beobachtet werden (Abb. 11C, D und I, J, mittlerer Teil der Abbildung). Im Gegensatz dazu zeigten die Gamma-Band-Oszillationen, die nur nach Laserreizen auftraten, eine Lateralisation zur kontralateralen Seite nach Stimulation an der Hand und eine Zentralisation im Bereich der Vertex Region nach Stimulation am Fuß (Abb. 11E und F, unterer Teil der Abbildung).

Um die Qualität der taktilen Kontrolldaten zu überprüfen, wurde eine Analyse der P30-/P50-Welle durchgeführt, welche dem frühen N. medianus und N. tibialis SEP nach taktiler (pneumatischer) Reizung entspricht (Abb. 11K und L, unterer Teil der Abbildung). Hierbei konnte in Bezug auf die Somatotopie von taktilen und nozizeptiven Reizen festgestellt werden, dass sowohl bei den frühen Gamma-Oszillationen nach nozizeptiver Stimulation als auch bei der frühen P30-/P50-Welle nach taktiler Stimulation die maximale Amplitude/Power eine Lateralisation nach Stimulation an der Hand und eine Zentralisierung im Vertex Bereich nach Stimulation am Fuß aufzeigte (Abb. 11E, F und K, L, unterer Teil der Abbildung).

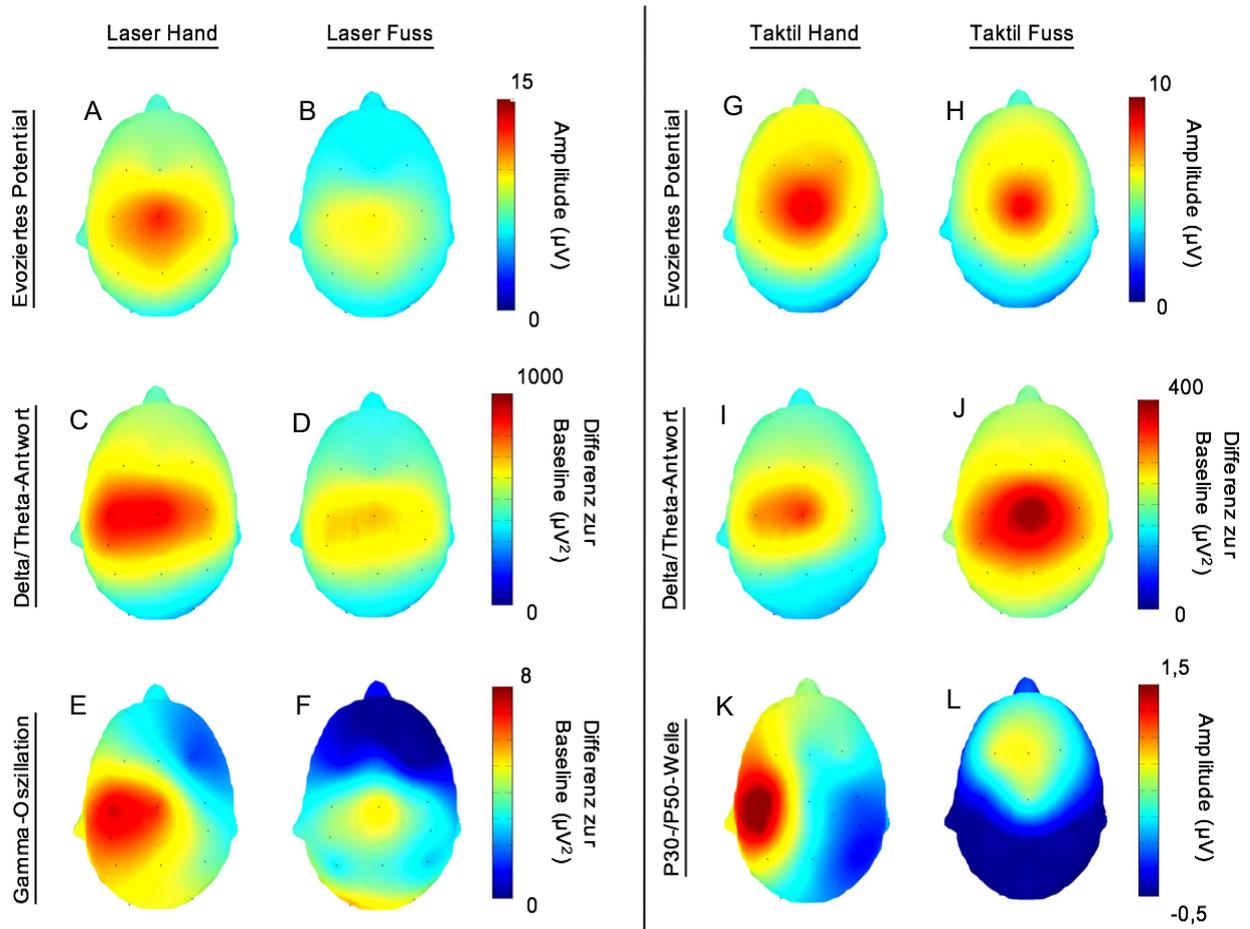


Abb. 11: Darstellung der oberflächlichen Verteilung der Power und Amplituden Veränderungen sowohl hervorgerufen durch nozizeptive Laserreize (A-F) als auch durch taktile Reize (G-L).

(A-F) Positivität der biphasischen N2P2 (EP) Antwort (oben), Power im Delta-/Theta-Bereich (mittig) und Power im hochfrequenten Gamma-Band-Bereich (GBO; unten). Vor allem die Unterschiede in der räumlichen Verteilung der Gamma-Oszillationen nach nozizeptiver Stimulationen an der Hand und am Fuß sind hervorzuheben.

(G-L) Das späte Evozierte Potential (oben) und die Delta-/Theta-Antwort zeigten eine zentralisierte Verteilung im Bereich des Vertex sowohl für die Stimulation an der Hand als auch am Fuß. Die frühen somatosensorischen Antworten dienten als Kontrolle und zeigten eine lateralisierte Antwort nach Stimulation an der Hand (Korrelat der elektrischen N20/P30). Hier ist vor allem die Ähnlichkeit der oberflächlichen Verteilung der Laser induzierten Gamma-Oszillationen und des frühen taktilem Evozierten Potentials hervorzuheben.

4 DISKUSSION

Eine der ersten Beobachtungen bei EEG Aufzeichnungen beim Menschen war, dass eine funktionelle Aktivierung des Gehirns zu einer messbaren Zunahme von elektrischen Strömen im Bereich höherer Frequenzen mit niedriger Spannung führt (Adrian and Matthews, 1934; Jasper and Carmichael, 1935). Während der ersten Hälfte des 20sten Jahrhunderts war es aufgrund der technisch begrenzten Möglichkeiten schwierig EEG Antworten im hohen Frequenzbereich (>30-40 Hz) aufzuzeichnen und zu analysieren. Unter anderem aus diesem Grund fokussierte sich die Forschung in diesem Bereich hauptsächlich auf Gamma-Oszillationen im niedrigeren Frequenzbereich um 40 Hz (Crone et al., 2011). Im Verlauf der 90er Jahre beschrieben verschiedene Autoren nicht phasenstarre 40-Hz-Aktivität in unterschiedlichen kortikalen Arealen, wie zum Beispiel dem Motorkortex (Pfurtscheller et al., 1994), dem Auditorischen Kortex (Pantev, 1995), und dem Visuellen Kortex (Tallon-Baudry et al., 1997). In der aktuellen Forschung begannen einige Autoren sich, dank des technischen Fortschritts wie der Zeit-Frequenz-Analyse, auch vermehrt der Aktivität im hohen Gamma-Frequenz-Bereich (>40 Hz) zu widmen. Hierbei wurde in aktuellen Studien vor allem der Zusammenhang zwischen hochfrequenten Gamma-Oszillationen (>40 Hz) und der menschlichen Nozizeption untersucht (Gross et al., 2007; Zhang et al., 2012).

Das Ziel dieser Studie war es zum einen zu analysieren, ob es Unterschiede zwischen dem Auftreten von Gamma-Band-Oszillationen nach taktilen oder nozizeptiver Reizung gibt und ob frühe, hochfrequente Gamma-Oszillationen als Korrelat für lokalisierte, nozizeptive Verarbeitung im Primären Somatosensorischen Kortex gesehen werden können. Desweiteren wurden auch die unterschiedlichen Charakteristika von niedrigfrequenten und hochfrequenten Gamma-Oszillationen dokumentiert und analysiert. Im Bezug auf eine mögliche Intensitätskodierung riefen sowohl taktile als auch nozizeptive Reize phasenstarre Potentiale hervor, deren Amplitude mit steigender Reizintensität ebenfalls zunahm. Wohingegen nur nozizeptive Reize hochfrequente Gamma-Oszillationen erzeugten, die auch Intensität kodierten. Die Topographie der

hochfrequenten Gamma-Oszillationen war vereinbar mit einer Entstehung im Primären Somatosensorischen Kortex, mit einer maximalen Aktivität nach Reizung an der Hand im Bereich der zentralen, linksseitigen Elektrode (C3) und einer maximalen Aktivität nach Reizapplikation am Fuß im Bereich der zentralen, mittigen Elektrode (Cz). Wenn man berücksichtigt, dass hochfrequente Gamma-Oszillationen (nozizeptive) Reizintensität kodierten und eine charakteristische Topographie nach nozizeptiven Reizen aufzeigten, aber nach taktilen Reizen nicht auftraten, könnten diese Gamma-Oszillationen als spezifisch bezeichnet werden.

Bei der Analyse der niedrigfrequenten Gamma-Oszillation im Bereich von 40 Hz, in Bezug auf nozizeptive Verarbeitung im Primären Somatosensorischen Kortex, konnte weder eine signifikante Intensitätskodierung für nozizeptive Reize noch eine charakteristische Topographie der niedrigfrequenten Gamma-Oszillationen gefunden werden.

4.1 Intensitätskodierung und Spezifität von Gamma-Band-Oszillationen im Zusammenhang mit Nozizeption

In Bezug auf die Frage einer möglichen Spezifität von Gamma-Oszillationen für nozizeptive Reize, konnte gezeigt werden, dass nach taktilen Reizen keine Gamma-Oszillationen auftraten, wodurch Sie folglich als spezifisch bezeichnet werden könnten. Wobei diese Schlussfolgerung durch einige Einflussfaktoren in Frage gestellt werden kann, von welchen die Wichtigsten im Folgenden aufgeführt werden: (1) Intensitätskodierung im Allgemeinen (2) Aufmerksamkeits- oder Salienz-Effekte (3) Beeinflussung der Resultate durch Artefakte, wie zum Beispiel Muskelaktivität.

Bei der Planung und Vorbereitung dieser Arbeit wurden, diese wichtigsten Einflussfaktoren auf die Messergebnisse so gut wie möglich kontrolliert und ausgeschaltet.

(1) Vor Beginn der Experimente wurde die Intensität der taktilen und nozizeptiven Reize mit Hilfe der Stimuli-Ratings so gewählt, dass die subjektive Intensität von pneumatischen Reizen und Laserreizen übereinstimmte.

(2) Es ist bereits bekannt, dass die gerichtete Aufmerksamkeit auf einen Reiz die Größe der phasenstarrten und nicht phasenstarrten neuronalen Antworten

steigert (Chien et al., 2014; Legrain et al., 2002; Schlereth et al., 2003). Da die taktilen Reize deutlich wahrgenommen wurden, wurde die Aufmerksamkeit auf die gereizte Hand gelenkt, vor allem da die Probanden während der Durchführung des Experiments auch noch Ratings der Stimuli abgeben mussten. Daher ist eine komplette Unterdrückung der Gamma-Antwort, während der taktilen Stimulation, auf Grund von Aufmerksamkeitseffekte unwahrscheinlich. Den Einfluss von Salienz zu überprüfen ist schwierig, obwohl die Intensität innerhalb der unterschiedlichen Modalitäten ähnlich war, wie bei einer früheren Studie die versuchte den Einfluss von Salienz zu minimieren (Liberati et al., 2016), kann man grundsätzlich davon ausgehen, dass ein schmerzhafter Reiz als mehr salient als ein taktiler Reiz wahrgenommen wird. Folglich sind Einflüsse aufgrund von Salienz (und Aufmerksamkeit) auf die Größe der Gamma-Antwort nicht nur möglich, sondern auch wahrscheinlich. Diese Einflüsse könnten die Größe der Antwort auf einen Reiz erklären, oder sogar das gesamte Auftreten, oder das Ausbleiben einer Antwort. In einer anderen Studie, die sich mit Oszillationen beschäftigt hat, verglichen Chien und Kollegen (Chien et al., 2014) nozizeptive Laserreize und elektrische Reize (als taktile Kontrollgruppe) und versuchten das Auftreten von Salienz zu kontrollieren, in dem Sie die Probanden entweder aufforderten sich auf den applizierten Reiz zu konzentrieren oder die Konzentration aktiv davon abzulenken. Sie konnten einen Einfluss auf die gemessenen Oszillationen, durch den Wechsel von Konzentration auf den Reiz und Ablenkung davon, vor allem in einem späten (mehr als 500ms nach dem Stimulus) und einem längeren Zeitfenster (bis zu 1500ms) im niedrig frequenten Gamma-Bereich (40-50 Hz) nach Applikation von Laserreizen feststellen. Aber es konnten keine Veränderungen der frühen Gamma-Antwort im Bereich von 65-85 Hz gemessen werden.

Im Gegensatz dazu, ist die charakteristische Somatotopie die im Gamma-Band-Bereich für nozizeptive Stimulation gefunden wurde, nur schwer oder gar nicht durch die Effekte von Salienz zu erklären, welche als Effekte einer unspezifischen Aktivität mit multimodalem Ursprung beschrieben werden können.

(3) Des Weiteren ist bekannt, dass auch Artefakte durch Muskelaktivität oder Augenbewegungen (Sakkaden) Aktivität im Gamma-Band erzeugen können, die häufig nur schwer von neuronaler Aktivität zu trennen und zu unterscheiden ist (Muthukumaraswamy, 2013). In dieser Studie wurden die Artefakte die

zwangsläufig durch Augenbewegungen auftraten, mit Hilfe einer ICA aus den Daten entfernt. Leider ist es mit der gleichen Methode nicht möglich, die Artefakte, die durch Muskelaktivität entstehen, innerhalb der Daten zu identifizieren und zu entfernen. Da die häufig breit auftretende Muskelaktivität nicht leicht von der Gamma-Aktivität zu trennen ist, wurde das fortlaufende EEG kontrolliert und EEG-Segmente die bei der visuellen Kontrolle eine deutlich sichtbar verstärkte EMG-Aktivität aufwiesen, wurden entfernt. Abschließend können wir sagen, dass wir auf Grund folgender Aspekte davon überzeugt sind, dass unsere gemessenen Antworten im Gamma-Frequenz-Bereich Hirnaktivität reflektieren: (1) die Topographie ist nicht frontal oder temporal (sondern zentral), und (2) die frühe Aktivität reicht nicht über mehrere Frequenz-Bereiche, sondern umfasst nur einen enger umschriebenen Bereich zwischen 65-85 Hz.

4.2 Topographie von phasenstarrten und nicht phasenstarrten Potentialen

Die Resultate zeigen, dass frühe Gamma-Oszillationen im Bereich von 65-85 Hz, induziert durch nozizeptive Stimuli, neuronale Aktivität hervorrufen, deren Topographie sehr gut mit einer Entstehung im Primären Somatosensorischen Kortex übereinstimmt. Die Topographie unterschied sich je nachdem, ob die Stimuli an der Hand oder am Fuß appliziert wurden folgendermaßen: Laserreize mit hoher Intensität hatten die stärkste Antwort im Gamma-Frequenz-Bereich an der zentralen, kontralateralen Elektrode (C3), wenn die Reize an der Hand appliziert wurden, wobei die Power-Veränderung signifikant stärker war, als an der ipsilateralen Elektrode zur Stimulation (C4). Wohingegen die Antwort im Gamma-Frequenz-Bereich nach Stimulation am Fuß, im Vergleich zu den Gamma-Antworten über den zentralen, lateralen Elektroden (C3, C4), am stärksten über dem Vertex war.

Bisherige Studien nutzten häufig Laserreize oder Reize appliziert durch eine Thermode, welche ausschließlich an der Hand appliziert wurden und fanden zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien fanden eine frühe, lateralisierte Gamma-Antwort zwischen 50-100 Hz kontralateral zu der mit phasischen Reizen stimulierten Hand (Gross et al., 2007; Hauck et al., 2007; Zhang et al., 2012), welche kompatibel mit der Entstehung im Primären Somatosensorischen Kortex ist. Wobei dieselben Autoren bereits auch Antworten im

Gamma-Frequenz-Bereich zu einem späteren Zeitpunkt (Hauck et al., 2007) beschrieben haben. Aber auch andere Autoren publizierten bereits Ergebnisse bei denen das Auftreten der Power-Veränderungen im Gamma-Frequenz-Bereich bezüglich der Lokalisation und dem Zeitpunkt variierte. So wurden auch frontale, mediale, frühe Gamma-Antworten (Schulz et al., 2011), Gamma-Antworten hervorgerufen durch tonische Stimuli (Nickel et al., 2017), oder Antworten mit längeren Latenzen im niedrigen Gamma-Frequenz-Bereich (40Hz) ohne Lateralisation (Chien et al., 2014), gefunden.

Diese Unterschiede könnten bedingt sein durch, (1) Aufzeichnungsmethoden die mit unterschiedlicher Sensitivität elektrische Strömungen mit wechselnder Orientierung wahrnehmen (EEG versus MEG), (2) die Dauer des Stimulus (tonisch oder phasisch) mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die affektive Stärke, (3) oder hervorgerufen durch unterschiedliche Ansätze und Techniken bezüglich der Analyse.

Nozizeptive Verarbeitung in S1 im Allgemeinen wurde bereits sowohl durch nicht-invasive Aufzeichnung von phasenstarreren Evozierten Potentialen oder Feldern (Kanda et al., 2000; Ohara et al., 2004a; Ploner et al., 2000; Schlereth et al., 2003; Tarkka and Treede, 1993; Valentini et al., 2012) als auch durch invasive Aufzeichnung (Baumgartner et al., 2011; Frot et al., 2013) gezeigt. Auch wenn bekannt ist, dass nozizeptive Neurone in S1 selten sind (Dum et al., 2009; Kenshalo and Isensee, 1983) und die Verarbeitung von nozizeptiven Reizen die Region S1 weniger häufig aktiviert als andere Regionen, zum Beispiel die Insel-Region (Apkarian et al., 2005), ist eine somatotopische Repräsentation von nozizeptiven Reizen trotzdem wahrscheinlich (Bingel et al., 2004; Mancini et al., 2012).

Um sicherzustellen, dass Aufzeichnungen und Analysemethoden in dieser Studie grundsätzlich plausible Ergebnisse ergeben haben, wurde auch die Topographie der phasenstarreren EEG Antworten mittels der Amplitude des Evozierten Potentials analysiert: Die späten Potentiale zeigten eine zentralisierte Verteilung für beide Modalitäten sowohl für Stimulation an der Hand als auch am Fuß. Die Delta/Theta-Aktivität, das Korrelat des Evozierten Potentials in der Zeit-Frequenz Domäne im niedrigen Frequenz-Bereich, zeigte für keine der beiden Modalitäten Unterschiede in der Topographie zwischen Hand- und Fuß-

Stimulation, sondern jeweils eine maximale Amplitude über dem Vertex. Im Gegensatz dazu, war die frühe Antwort nach taktiler Stimulation, als ein Korrelat der frühen Aktivierung in S1, bekannt als die N. medianus N20 oder P30, deutlich lateralisiert bei Stimulation an der Hand und zentralisiert bei Stimulation am Fuß. Diese Resultate zeigen, dass sich die Topographie der Amplitude der späten, phasenstarken, evozierten Potentiale nicht mit der Topographie der Power-Veränderungen im Gamma-Frequenz-Bereich (65-85Hz) deckt.

Die in dieser Arbeit erlangten Resultate wonach die frühen Gamma-Oszillation, induziert durch nozizeptive Reize, hauptsächlich in einem kortikalen Bereich entstehen, der mit der Lage des Primären Somatosensorischen Kortex übereinstimmt und die maximale Power an der zentralen, kontralateralen Elektrode zur stimulierten Hand haben, sind in Übereinstimmung mit den meisten aktuellen Studien, die sich mit dem selben Thema beschäftigten (Hauck et al., 2007; Tiemann et al., 2010; Timmermann et al., 2001; Zhang et al., 2012). In einer Studie deuteten die Ergebnisse jedoch daraufhin, dass Gamma-Band-Oszillationen hauptsächlich im Präfrontalen Kortex induziert werden und keine unterschiedliche Topographie für nozizeptive Stimuli appliziert an der linken und rechten Hand aufweisen (Nickel et al., 2017). Hierbei ist zu beachten, dass in der oben genannten Studie tonische, nozizeptive Stimuli verwendet wurden und eine lateralisierte Antwort nach Stimulation an der Hand im Niedrigfrequenz-Bereich im Alpha-Band beobachtet wurde.

Die Ansicht, dass GBO Aktivität in S1 ein potentieller Marker für lokalisierte, nozizeptive Verarbeitung ist, ist auch in Übereinstimmung mit zahlreichen älteren Studien die sowohl EEG als MEG Messungen nutzten (Coghill et al., 1999; Ohara et al., 2004b; Ploner et al., 2000; Tarkka and Treede, 1993), Meta-Analysen über die Verarbeitung von phasischem, experimentellem Schmerz (Apkarian et al., 2005; Garcia-Larrea et al., 2003), und auch aktuelleren Studien über den Informationsfluss in S1 und detaillierter Somatotopie (Liang et al., 2013; Mancini et al., 2012). Hinsichtlich der Latenz könnten die frühen GBOs Korrelat der sensorisch-diskriminativen Komponente nozizeptiver Verarbeitung sein. Unterstützend für diese Interpretation sind Befunde aus invasiven Ableitungen nozizeptiver Signale, deren gestaffelte Latenz bezüglich aktivierter Hirnregionen auf mehrere Ebenen von Netzwerken zurückzuführen sein könnte

(Garcia-Larrea and Peyron, 2013). Die frühesten Latenzen (= 1. Netzwerkebene) stammen u.a. aus der Aktivierung von hinterer Inselrinde, S1 und mittlerem Gyrus Cinguli, mittlere und späte Latenzen gehören zu Regionen, denen zunehmend Reiz-unspezifische Verarbeitungsschritte zukommen und kognitiv-evaluative und Verhaltenssteuerungs-relevante Anteile der Verarbeitung umfassen.

Da der Fokus in dieser Arbeit vor allem auf den Oszillationen im Gamma-Frequenz-Bereich lag, wurden die phasenstarrten EP-Antworten nicht genauer untersucht. Die Verteilung des späten EPs nach Laserstimulation in der Vertex Region, die wir in unserer Studie sowohl für Stimulation an der Hand als auch am Fuß beobachten konnten, steht im Gegensatz zu Ergebnissen zum Beispiel von Valentini et al., die eine lateralisierte Antwort für Laserreize an der Hand gefunden haben. Dieser gerade beschriebene Zusammenhang war in dieser Studie nur für den Bestandteil N1 des Evozierten Potentials vorhanden, der der N2P2 Antwort vorausgeht (Valentini et al., 2012). Als Ursprung der N1 ist wahrscheinlich eine Kombination der Regionen S1, der Bereich des Operculums, und der Insel-Region verantwortlich, wohingegen die spätere N2P2 Antwort im mittleren Bereich des Gyrus cinguli entsteht (für eine Übersicht siehe Garcia-Larrea et al. 2003). Aktuelle Studien, die invasive Aufnahmetechniken bei Epilepsie-Patienten im Bereich der Insel nutzten, und multimodale Stimuli applizierten, konnten zeigen, dass GBOs vor allem durch Laserreize hervorgerufen wurden. Hingegen trat keine klare GBO Antwort nach visuellen, auditorischen, oder taktilen Stimuli auf (Liberati et al., 2016), was darauf hindeutet, dass GBOs möglicherweise spezifisch für Nozizeption, oder zumindest für Thermorezeption (Craig et al., 2000), im Bereich der Insel sind.

4.3 Limitationen

Diese Studie hat einige Limitationen, die zeigen, dass in der Schmerzforschung im Bereich der Gamma-Oszillationen noch viele Fragen unbeantwortet sind und wir daher vorsichtig sein sollten, welche Schlussfolgerungen aus unseren Ergebnissen zu ziehen sind.

Es wurde nur eine relativ geringe Anzahl an Kanälen genutzt, da von Beginn an ein gewisser Fokus auf die Region S1 und mögliche Lateralisationen gelegt wurde. Obwohl die Kanäle so angeordnet wurden, dass die Kopfhaut von fron-

tal bis occipital und auch die lateralen Region abgedeckt waren, ist eine klare Zuordnung zum Primären Motorkortex oder Primären Somatosensorischen Kortex mit dieser räumlichen Auflösung nicht möglich und dadurch auch keine Quellenanalyse. Nichtsdestotrotz können bereits Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen dieser Studie gezogen werden, die auf einer Oberflächenanalyse beruht, welche möglicherweise Anhaltspunkte zu weiterer Forschung liefern.

Außerdem wurde auch nur eine relativ kleine Anzahl an Probanden untersucht, wobei ein $n < 20$ in der Schmerzforschung, in dem Bereich der sich mit Gamma-Oszillationen beschäftigt, durchaus üblich ist.

Des Weiteren ist wichtig zur Kenntnis zu nehmen, dass GBOs auch bereits in anderen Bereichen des Gehirns als nur im Primären Somatosensorischen Kortex beschrieben wurden (Mann et al., 2005; Pinault and Deschenes, 1992; Sirota et al., 2008; Tort et al., 2008) und auch hervorgerufen durch nicht schmerzhafte Reize (Basar et al., 2001; Yuval-Greenberg et al., 2008). Somit ist die Spezifität von GBOs mit Sicherheit im Generellen nichtzutreffend, aber möglicherweise unter bestimmten Umständen. Diese Bedingungen unter denen frühe Gamma-Oszillationen spezifisch für Nozizeption sein könnten, müssen noch genauer untersucht werden, vor allem im Kontext von Aufmerksamkeit, Verhalten (Schulz et al., 2011; Tiemann et al., 2010), und Stimulus Beschaffenheit (Chien et al., 2014; Nickel et al., 2017).

4.4 Schlussfolgerungen

Die Schlussfolgerung, dass das Auftreten von frühen Gamma-Oszillationen ausschließlich nach nozizeptiven Reizen möglicherweise daraufhin deutet, dass frühe Gamma-Oszillationen ein spezifisches Korrelat für lokalisierte nozizeptive Verarbeitung im Primären Somatosensorischen Kortex sind, ist Teil einer fortwährenden Diskussion über die Rolle von Gamma-Band-Oszillationen im Zusammenhang mit subjektiver Schmerzwahrnehmung. Unsere Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit aktuellen Studien, die die Meinung vertreten, dass GBOs ein direktes Korrelat für subjektive Schmerzwahrnehmung sein könnten (Gross et al., 2007; Michail et al., 2016; Zhang et al., 2012) und liefern zusätzlich neue Informationen über die Somatotopie, da Stimulation an der Hand und Fuß direkt mit einander verglichen wurden. Des Weiteren konnte auch die mögliche Spezifität genauer charakterisiert werden, da rein taktile Reize als Kon-

trollgruppe verwendet wurden, im Gegensatz zu in früheren Studien häufig eingesetzten elektrischen Reizen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die frühen Gamma-Oszillationen im Hochfrequenz-Bereich nur durch physische, schmerzhafte Reize ausgelöst wurden. Da keine vergleichbaren Oszillationen nach taktilen, nicht schmerzhaften Stimuli gefunden werden konnten (Gross et al., 2007; Schulz et al., 2015; Schulz et al., 2012; Zhang et al., 2012), können wir annehmen, dass frühe Gamma-Oszillationen möglicherweise als Korrelat für lokalisierte nozizeptive Verarbeitung und subjektive Schmerzwahrnehmung auftreten (Chien et al., 2014; Gross et al., 2007; Michail et al., 2016; Zhang et al., 2012). Diese frühen Gamma-Oszillationen wurden über S1 abgeleitet und zeigten eine lateralisierte im Gegensatz zu einer Vertex-zentrierten Topographie für Stimulation an der Hand beziehungsweise am Fuß. Diese Ergebnisse tragen zur Debatte über die Spezifität von GBO für subjektive Schmerzwahrnehmung bei und erweitern das Verständnis über die räumliche Verteilung von frühen Gamma-Oszillationen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Einige aktuelle Studien vertreten die Idee, dass Gamma-Band-Oszillationen im Bereich von 30-100 Hz, neuronale Aktivität, die durch nozizeptive Reize induziert wurde, spezifisch kodieren. Bisher gibt es aber noch keine ausreichenden Belege für die Theorie der Spezifität von Gamma-Oszillationen und ihre Rolle in Bezug auf die Kodierung von Intensität und Lokalisation eines nozizeptiven Reizes. Um speziell die Fragen nach Spezifität, Intensitätskodierung und Topographie zu untersuchen, wurde die Elektroenzephalographie genutzt, um Hirnaktivität aufzuzeichnen und zu vergleichen, die sowohl von phasischen, schmerzhaften Laserreizen als auch taktilen (pneumatischen) Reizen hervorgerufen wurde, die an der rechten Hand und am Fuß von 12 gesunden Probanden appliziert wurden. Das Elektroenzephalogramm wurde sowohl in der Zeit-Domäne für Evozierte Potentiale als auch in der Zeit-Frequenz-Domäne für nicht phasenstarre Oszillationen analysiert. Sowohl taktile als auch nozizeptive Reize riefen phasenstarre neuronale Aktivität hervor, bei der es mit zunehmender Reizintensität zu einer positiven, signifikanten Amplituden Veränderung des späten Evozierten Potentials kam und die sowohl für nozizeptive als auch für taktile Reize umso größer ausfiel, je höher die Reizintensität war (für alle Laserreize $p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$ für pneumatische Reize; t-test). Wohingegen nur nozizeptive Reize hochfrequente Gamma-Oszillationen (65-85 Hz) erzeugten, die auch die unterschiedlichen Reizintensitäten kodierten ($p \leq 0,05$ zwischen hoher Intensität und jeweils der mittleren und niedrigen Intensität; t-test), obwohl die subjektiven Reizintensitäten im Vorfeld aufeinander abgestimmt waren (Visuelle Analogskala taktil (mittlere + hohe Intensität) 22 ± 4 ; Visuelle Analogskala Laser (mittlere + hohe Intensität) 20 ± 5 ; $p > 0,8$; t-test). Die Analyse der niedrigfrequenten Gamma-Oszillationen (40-50 Hz) zeigte keine signifikante Intensitätskodierung, weder für taktile noch für nozizeptive Reize, was für bedeutende Unterschiede zwischen niedrigfrequenten und hochfrequenten Gamma-Oszillationen spricht. Die Oberflächenverteilung der hochfrequenten Gamma-Oszillationen zeigte eine somatotopische Verteilung mit einer maximalen Aktivität nach Stimulation an der Hand im Bereich der kontralateralen Elektrode (C3), wohingegen die maximale Aktivität nach Stimulation am Fuß im Bereich der zentralen Elektrode (Cz) aufgezeichnet wurde. Diese somatotopische Verteilung spricht für eine Entstehung der hochfrequenten Gamma-Oszillationen im Primären Somatosen-

torischen Kortex und unterstützt die Auffassung, dass hochfrequente Gamma-Oszillationen in diesem Kontext intensitätskodierte, nozizeptive oder thermorezeptive, neuronale Aktivität im Primären Somatosensorischen Kortex spezifisch wieder spiegeln. Da sowohl für taktile als auch für nozizeptive Reize die Aufgaben Relevanz und die subjektiven Reizintensitäten (mittlere + hohe Intensität) aufeinander abgestimmt waren, sind größere Effekte von Salienz oder Aufmerksamkeit auf die gemessenen Gamma-Band-Oszillationen unwahrscheinlich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Adrian, E.D., and Matthews, B.H. (1934). The interpretation of potential waves in the cortex. *The Journal of physiology* 81, 440-471.

Allison, T., McCarthy, G., Wood, C.C., and Jones, S.J. (1991). Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 6), 2465-2503.

Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., and Zubieta, J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain (London, England)* 9, 463-484.

Basar, E., Basar-Eroglu, C., Karakas, S., and Schurmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 39, 241-248.

Baumgartner, U., and Treede, R.D. (2009). Are there nociceptive-specific brain potentials? *Journal of neurophysiology* 102, 3073-3074; author reply 3075-3076.

Baumgartner, U., Vogel, H., Ohara, S., Treede, R.D., and Lenz, F. (2011). Dipole source analyses of laser evoked potentials obtained from subdural grid recordings from primary somatic sensory cortex. *Journal of neurophysiology* 106, 722-730.

Bingel, U., Lorenz, J., Glauche, V., Knab, R., Glascher, J., Weiller, C., and Buchel, C. (2004). Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *NeuroImage* 23, 224-232.

Bromm, B., and Treede, R.D. (1987). Human cerebral potentials evoked by CO₂ laser stimuli causing pain. *Experimental brain research* 67, 153-162.

Buzsaki, G., and Wang, X.J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annual review of neuroscience* 35, 203-225.

Chien, J.H., Liu, C.C., Kim, J.H., Markman, T.M., and Lenz, F.A. (2014). Painful cutaneous laser stimuli induce event-related oscillatory EEG activities that are different from those induced by nonpainful electrical stimuli. *Journal of neurophysiology* 112, 824-833.

Coghill, R.C., Sang, C.N., Maisog, J.M., and Iadarola, M.J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of neurophysiology* 82, 1934-1943.

Cohen, M.X., Elger, C.E., and Fell, J. (2009). Oscillatory activity and phase-amplitude coupling in the human medial frontal cortex during decision making. *Journal of cognitive neuroscience* 21, 390-402.

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

Crone, N.E., Korzeniewska, A., and Franaszczuk, P.J. (2011). Cortical gamma responses: searching high and low. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 79, 9-15.

Delorme, A., and Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods* 134, 9-21.

Dum, R.P., Levinthal, D.J., and Strick, P.L. (2009). The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29, 14223-14235.

Frot, M., Magnin, M., Mauguiere, F., and Garcia-Larrea, L. (2013). Cortical representation of pain in primary sensory-motor areas (S1/M1)--a study using intracortical recordings in humans. *Human brain mapping* 34, 2655-2668.

Garcia-Larrea, L., Frot, M., and Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 33, 279-292.

Garcia-Larrea, L., and Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* 154 Suppl 1, S29-43.

Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., and Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS biology* 5, e133.

Hari, R., and Salmelin, R. (1997). Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull. *Trends in neurosciences* 20, 44-49.

Hauck, M., Lorenz, J., and Engel, A.K. (2007). Attention to painful stimulation enhances gamma-band activity and synchronization in human sensorimotor cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27, 9270-9277.

Hoechstetter, K., Rupp, A., Meinck, H.M., Weckesser, D., Bornfleth, H., Stippich, C., Berg, P., and Scherg, M. (2000). Magnetic source imaging of tactile input shows task-independent attention effects in SII. *Neuroreport* 11, 2461-2465.

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

Iannetti, G.D., Hughes, N.P., Lee, M.C., and Mouraux, A. (2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *Journal of neurophysiology* 100, 815-828.

Iannetti, G.D., and Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental brain research* 205, 1-12.

Iannetti, G.D., Zambreanu, L., and Tracey, I. (2006). Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans. *The Journal of physiology* 577, 235-248.

Jasper, H.H., and Carmichael, L. (1935). ELECTRICAL POTENTIALS FROM THE INTACT HUMAN BRAIN. *Science (New York, NY)* 81, 51-53.

Jung, T.P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E., and Sejnowski, T.J. (2001). Analysis and visualization of single-trial event-related potentials. *Human brain mapping* 14, 166-185.

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

Kenshalo, D.R., Jr., and Isensee, O. (1983). Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *Journal of neurophysiology* 50, 1479-1496.

Legrain, V., Guerit, J.M., Bruyer, R., and Plaghki, L. (2002). Attentional modulation of the nociceptive processing into the human brain: selective spatial attention, probability of stimulus occurrence, and target detection effects on laser evoked potentials. *Pain* 99, 21-39.

Liang, M., Mouraux, A., Hu, L., and Iannetti, G.D. (2013). Primary sensory cortices contain distinguishable spatial patterns of activity for each sense. *Nature communications* 4, 1979.

Liberati, G., Klocker, A., Safronova, M.M., Ferrao Santos, S., Ribeiro Vaz, J.G., Raftopoulos, C., and Mouraux, A. (2016). Nociceptive Local Field Potentials Recorded from the Human Insula Are Not Specific for Nociception. *PLoS biology* 14, e1002345.

Makeig, S., Jung, T.P., Bell, A.J., Ghahremani, D., and Sejnowski, T.J. (1997). Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, 10979-10984.

Mancini, F., Haggard, P., Iannetti, G.D., Longo, M.R., and Sereno, M.I. (2012). Fine-grained nociceptive maps in primary somatosensory cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32, 17155-17162.

Mann, E.O., Suckling, J.M., Hajos, N., Greenfield, S.A., and Paulsen, O. (2005). Perisomatic feedback inhibition underlies cholinergically induced fast network oscillations in the rat hippocampus in vitro. *Neuron* 45, 105-117.

Michail, G., Dresel, C., Witkovsky, V., Stankewitz, A., and Schulz, E. (2016). Neuronal Oscillations in Various Frequency Bands Differ between Pain and Touch. *Frontiers in human neuroscience* 10, 182.

- Mormann, F., Fell, J., Axmacher, N., Weber, B., Lehnertz, K., Elger, C.E., and Fernandez, G. (2005). Phase/amplitude reset and theta-gamma interaction in the human medial temporal lobe during a continuous word recognition memory task. *Hippocampus* 15, 890-900.
- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M.C., Wise, R.G., and Iannetti, G.D. (2011). A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *NeuroImage* 54, 2237-2249.
- Mouraux, A., Guérit, J.M., and Plaghki, L. (2003). Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO₂ laser skin stimulations may reflect central interactions between A δ - and C-fibre afferent volleys. *Clinical Neurophysiology* 114, 710-722.
- Mouraux, A., and Iannetti, G.D. (2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *Journal of neurophysiology* 101, 3258-3269.
- Mouraux, A., Iannetti, G.D., and Plaghki, L. (2010). Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate Adelta-nociceptors selectively. *Pain* 150, 199-207.
- Muthukumaraswamy, S.D. (2013). High-frequency brain activity and muscle artifacts in MEG/EEG: a review and recommendations. *Frontiers in human neuroscience* 7, 138.
- Nickel, M.M., May, E.S., Tiemann, L., Schmidt, P., Postorino, M., Ta Dinh, S., Gross, J., and Ploner, M. (2017). Brain oscillations differentially encode noxious stimulus intensity and pain intensity. *NeuroImage* 148, 141-147.
- Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., and Lenz, F.A. (2004a). Attention to a painful cutaneous laser stimulus modulates electrocorticographic event-related desynchronization in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115, 1641-1652.
- Ohara, S., Crone, N.E., Weiss, N., Treede, R.D., and Lenz, F.A. (2004b). Cutaneous painful laser stimuli evoke responses recorded directly from primary somatosensory cortex in awake humans. *Journal of neurophysiology* 91, 2734-2746.
- Ozcan, M., Baumgartner, U., Vucurevic, G., Stoeter, P., and Treede, R.D. (2005). Spatial resolution of fMRI in the human parasyllian cortex: comparison of somatosensory and auditory activation. *NeuroImage* 25, 877-887.
- Pantev, C. (1995). Evoked and induced gamma-band activity of the human cortex. *Brain topography* 7, 321-330.
- Pfurtscheller, G., Flotzinger, D., and Neuper, C. (1994). Differentiation between finger, toe and tongue movement in man based on 40 Hz EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 90, 456-460.
- Pinault, D., and Deschenes, M. (1992). Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo. *Neuroscience* 51, 245-258.

Plaghki, L., and Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 33, 269-277.

Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., and Schnitzler, A. (2006a). Oscillatory activity reflects the excitability of the human somatosensory system. *NeuroImage* 32, 1231-1236.

Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Pollok, B., and Schnitzler, A. (2006b). Pain suppresses spontaneous brain rhythms. *Cerebral cortex* 16, 537-540.

Ploner, M., Pollok, B., and Schnitzler, A. (2004). Pain facilitates tactile processing in human somatosensory cortices. *Journal of neurophysiology* 92, 1825-1829.

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

Raij, T.T., Forss, N., Stancak, A., and Hari, R. (2004). Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful Delta- and C-fiber stimuli. *NeuroImage* 23, 569-573.

Schlereth, T., Baumgartner, U., Magerl, W., Stoeter, P., and Treede, R.D. (2003). Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllian cortex. *NeuroImage* 20, 441-454.

Schnitzler, A., and Ploner, M. (2000). Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 17, 592-603.

Schulz, E., May, E.S., Postorino, M., Tiemann, L., Nickel, M.M., Witkovsky, V., Schmidt, P., Gross, J., and Ploner, M. (2015). Prefrontal Gamma Oscillations Encode Tonic Pain in Humans. *Cerebral cortex* 25, 4407-4414.

Schulz, E., Tiemann, L., Schuster, T., Gross, J., and Ploner, M. (2011). Neurophysiological coding of traits and states in the perception of pain. *Cerebral cortex* 21, 2408-2414.

Schulz, E., Zherdin, A., Tiemann, L., Plant, C., and Ploner, M. (2012). Decoding an individual's sensitivity to pain from the multivariate analysis of EEG data. *Cerebral cortex* 22, 1118-1123.

Sirota, A., Montgomery, S., Fujisawa, S., Isomura, Y., Zugaro, M., and Buzsaki, G. (2008). Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron* 60, 683-697.

Spiegel, J., Hansen, C., Baumgartner, U., Hopf, H.C., and Treede, R.D. (2003). Sensitivity of laser-evoked potentials versus somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114, 992-1002.

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

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., and Pernier, J. (1997). Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17, 722-734.

Tarkka, I.M., and Treede, R.D. (1993). Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO₂ laser. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 10, 513-519.

Tiemann, L., Schulz, E., Gross, J., and Ploner, M. (2010). Gamma oscillations as a neuronal correlate of the attentional effects of pain. *Pain* 150, 302-308.

Timmermann, L., Ploner, M., Haucke, K., Schmitz, F., Baltissen, R., and Schnitzler, A. (2001). Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *Journal of neurophysiology* 86, 1499-1503.

Tort, A.B., Kramer, M.A., Thorn, C., Gibson, D.J., Kubota, Y., Graybiel, A.M., and Kopell, N.J. (2008). Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 20517-20522.

Treede, R.-D., Lorenz, J., and Baumgärtner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 33, 303-314.

Treede, R.D., Kief, S., Holzer, T., and Bromm, B. (1988). Late somatosensory evoked cerebral potentials in response to cutaneous heat stimuli. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 70, 429-441.

Valentini, E., Hu, L., Chakrabarti, B., Hu, Y., Aglioti, S.M., and Iannetti, G.D. (2012). The primary somatosensory cortex largely contributes to the early part of the cortical response elicited by nociceptive stimuli. *NeuroImage* 59, 1571-1581.

Valeriani, M., Pazzaglia, C., Cruccu, G., and Truini, A. (2012). Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 42, 345-353.

Wang, X.J. (2002). Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *Journal of neurophysiology* 87, 889-900.

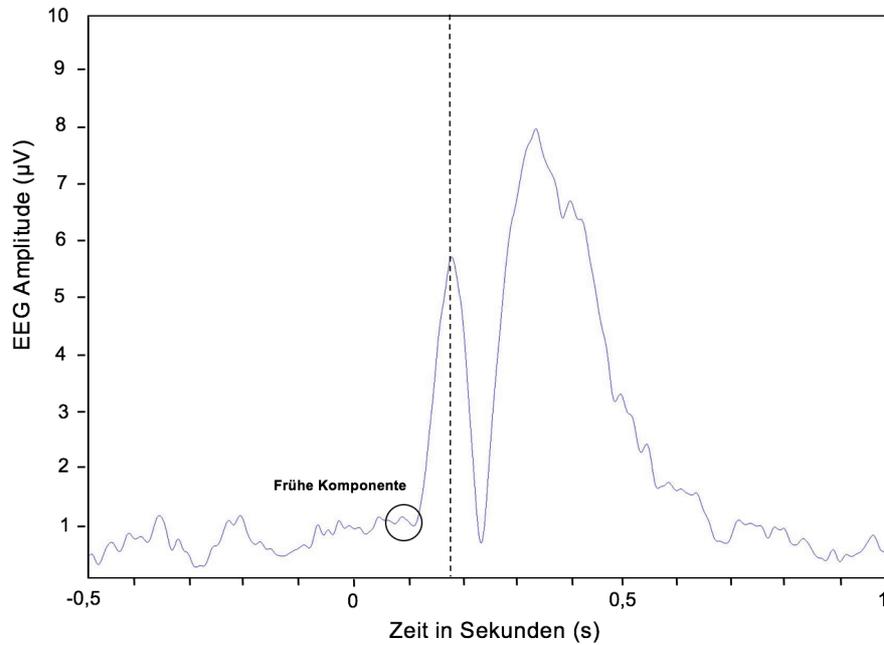
Yuval-Greenberg, S., Tomer, O., Keren, A.S., Nelken, I., and Deouell, L.Y. (2008). Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades. *Neuron* 58, 429-441.

Zhang, Z.G., Hu, L., Hung, Y.S., Mouraux, A., and Iannetti, G.D. (2012). Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex--a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32, 7429-7438.

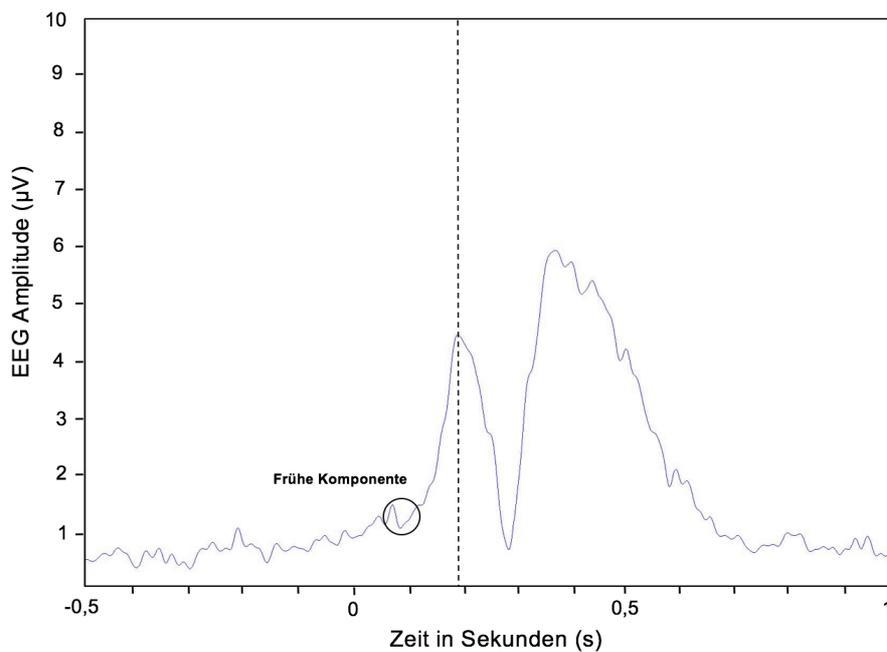
7 TABELLARISCHER ANHANG

7.1 Übersicht der globalen Feldstärken

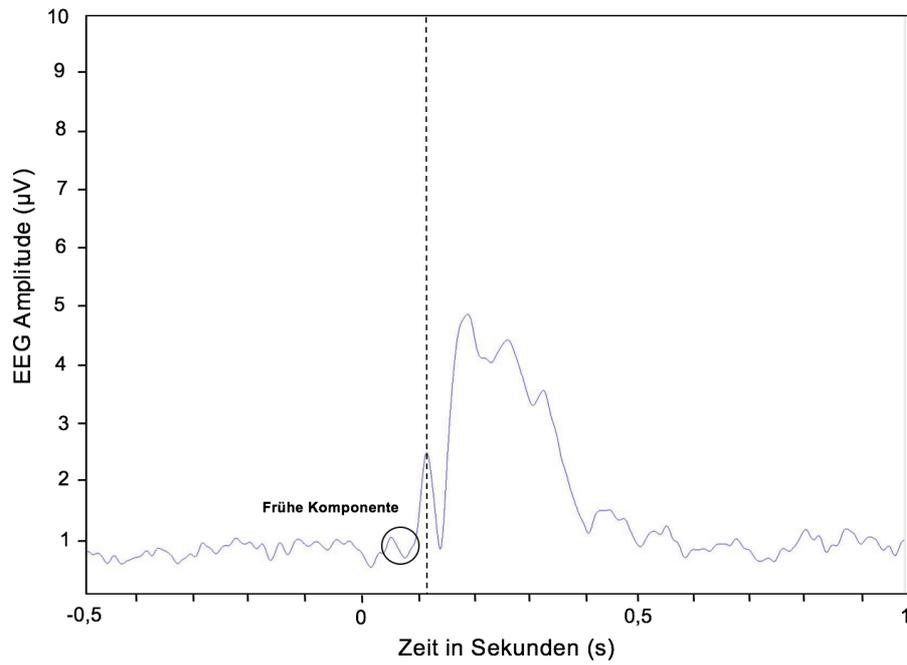
7.1.1 Globale Feldstärke Hand, hohe Laser-Intensität



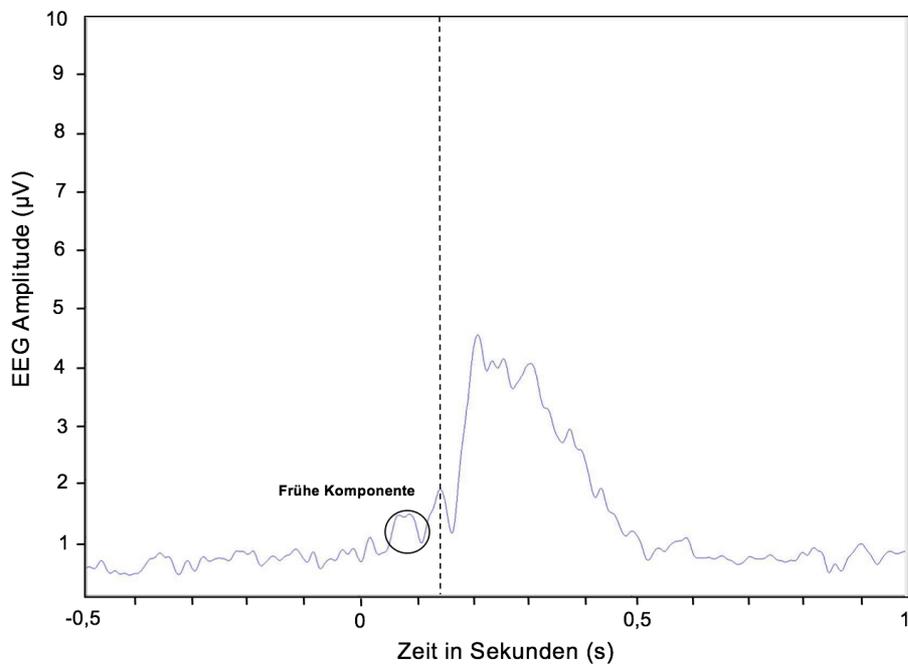
7.1.2 Globale Feldstärke Fuss, hohe Laser-Intensität



7.1.3 Globale Feldstärke Hand, hohe taktile (pneumatische) Intensität



7.1.4 Globale Feldstärke Fuss, hohe taktile (pneumatische) Intensität



7.2 Anamnesebogen

Anamnesebogen

Pat./Prob.-Code-Nr.:

.....

Name, Vorname:.....

Tel.-

Nr.:.....

Adresse:.....

Körpergröße:cm

Geburtsdatum:

Körpergewicht:kg

Händigkeit: () rechts () links

(Zutreffendes bitte ankreuzen)

Ja

Nein

- | | | | |
|-----|--|-----|-----|
| 1. | Fühlen Sie sich zur Zeit vollkommen gesund? | () | () |
| 2. | Befinden Sie sich zur Zeit in ärztlicher Behandlung? | () | () |
| 3. | Haben Sie jemals gelitten oder leiden Sie an allergischen Erkrankungen oder Erkrankungen der Haut (Asthma, Heuschnupfen, Allergien, Urtikaria, Dermographismus, Pigmentstörungen, pseudoallergischen Hauterscheinungen)? | () | () |
| 4. | Leiden Sie an Diabetes mellitus? | () | () |
| 5. | Leiden oder litt Sie unter folgenden neurologischen Erkrankungen: | | |
| | a. mechanische, entzündliche oder degenerative Schäden einzelner oder mehrerer peripherer Nerven (z.B. Drucklähmung des Nervus ulnaris, Polyneuritis, Polyneuropathie)? | () | () |
| | b. Rückenmarkserkrankung, Bandscheibenvorfall, TIA, PRIND, Schlaganfall? | () | () |
| | c. Krampfleiden (medikamentös behandelt?) | () | () |
| | d. andere neurologische Erkrankungen: | () | () |
| 6. | Sonstige Erkrankungen (Herz, Lunge; Blut, Darm o.a.): | () | () |
| 7. | Nehmen Sie regelmäßig Drogen oder Medikamente? Welche/Dosierung?
..... | () | () |
| 8. | Rauchen Sie? (Zigaretten pro Tag <u>im Durchschnitt</u> :)) | () | () |
| 9. | An wie vielen Tagen pro Woche trinken sie <u>im Durchschnitt</u> Alkohol?
..... Tage Getränk: Menge: | | |
| 10. | Haben Sie <u>in den letzten Stunden/Tagen</u> Drogen oder Medikamente eingenommen?
Welche/wann? | () | () |
| 11. | Haben Sie <u>in den letzten Stunden</u> Alkohol getrunken? (Menge:)) | () | () |
| 12. | Haben Sie <u>in den letzten Stunden</u> Zigaretten geraucht? (Menge:)) | () | () |

Ich versichere, alle Angaben nach bestem Wissen gemacht zu haben. Mir unbekannte Begriffe wurden mir erläutert.

.....
(Datum)

.....
(Name)

7.3 Probanden Einverständniserklärung

Studienleiter:

Prof. Dr. med. R.-D. Treede
Lehrstuhl für Neurophysiologie
Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim
Medizinische Fakultät
der Universität Heidelberg
Ludolf-Krehl-Str.13-17
68167 Mannheim
Tel.: 0621 – 383 9926
Fax: 0621 – 383 9921

Ansprechpartner:

Dr. med. Ulf Baumgärtner
Tel.: 0621 – 383 9934
(Adresse wie Studienleiter)
Mannheim
Gertrud Schatt (MTA)
Probandenstation Haus 8
Klinikum Mannheim
Tel.: 0621 – 383 3545

Probanden - Information über Untersuchungen zur funktionellen Charakterisierung somatosensorischer Areale im parasylyvischen Kortex des Menschen (EEG/EMG)

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir danken Ihnen für Ihr Interesse, an einer Untersuchung im klinisch-neurophysiologischen Labor der Abteilung für Neurophysiologie des CBTM der Medizinischen Fakultät Mannheim teilzunehmen. Diese Untersuchung dient dazu, das Aktivierungsmuster im Gehirn nach schmerzhafter und nicht schmerzhafter Reizung der Haut zu vergleichen. Unser besonderes Interesse gilt dabei einem oberhalb des Schläfenlappens gelegenen Teil des Gehirns, dem sog. sekundären somatosensorischen Kortex. Wegen dessen unmittelbarer Nachbarschaft zur Hör-rinde werden in einigen Versuchen auch akustische Reize gegeben. Durch dieses Vorhaben soll u.a. die Entstehung chronischer Schmerzen durch veränderte Signalverarbeitung im Zentralnervensystem besser verstanden werden. Langfristig könnte hierdurch eine bessere Behandlung chronischer Schmerzen ermöglicht werden. Das Forschungsvorhaben dient in erster Linie wissenschaftlichen Zwecken. Aus der Teilnahme an dieser Studie entsteht Ihnen persönlich kein unmittelbarer Nutzen.

Die Bestimmung des Aktivierungsmusters geschieht durch Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns (Elektroenzephalographie, EEG) oder verschiedener Muskeln (Elektromyographie, EMG) Zu diesem Zweck werden Ableitelektroden mit einem wasserlöslichen Kleber auf Ihrer Kopfhaut bzw. über bestimmten Muskeln befestigt. Die Messung ist schmerzlos und entspricht im wesentlichen der im klinischen Alltag üblichen Registrierung eines EEGs bzw. EMGs.

Die Aktivierung des Gehirns erfolgt durch folgende Reizarten (jeweils 20-500 Reize):

- mechanische Reize (leichte Berührungen oder leicht schmerzhafte Druckreize)
- elektrische Reize (in klinisch üblicher Stärke, die eine leichte Muskelzuckung auslöst)
- Hitzereize (kurze Infrarotlaserpulse oder Kontaktthermodenreize, leicht schmerzhaft)
- Hörreize (Töne, Klänge, Geräusche in klinisch üblicher Lautstärke)

Bei Reizen, die die Schmerzbahnen erregen können, wird die Reizstärke so niedrig gewählt, dass daraus nur eine minimale Schmerzempfindung resultiert.

Solche Untersuchungen sind allgemein üblich im Rahmen der klinischen Diagnostik. Die Untersuchung dauert etwa 2-4 Stunden und ist ungefährlich. Als Nebenwirkung der Hitzereize - kann eine vorübergehende Rötung der Haut auftreten. Gelegentlich kommt es zu einer Braunfärbung der gereizten Hautstellen, vergleichbar mit der Sonnenbräune, die sich nach einigen Wochen vollständig zurückbildet.

Für die beschriebenen Untersuchungen besteht eine Unfall-/Wegeversicherung.

Der Versicherer ist der Badische Gemeinde-Versicherungs-Verband, Durlacher Allee 56, 76131 Karlsruhe (Telefonnummer 0721 660-0), die Vertragsnummer ist V001 251/423. Versichert sind Unfälle, von denen Sie als versicherte Person auf den direkten Fahrten von Ihrer Wohnung zu der Untersuchungsstätte und zurück betroffen werden. Der Versicherungsschutz besteht ausschließlich während der Fahrten. Er beginnt auf dem Hinweg mit dem Verlassen der Wohnung bzw. auf dem Rückweg mit dem Verlassen der Untersuchungsstätte zum Zwecke des Antritts der Fahrt und endet mit der Ankunft an der Untersuchungsstätte bzw. mit der Rückkehr in die Wohnung. Der Versicherungsschutz entfällt, wenn die normale Dauer des Weges verlängert oder der Weg selbst durch rein private und eigenwirtschaftliche Maßnahmen (z.B. Einkauf, Besuch von Wirtschaften zu Privatzwecken) unterbrochen wird.

Die Teilnahme an diesen Untersuchungen ist freiwillig. Sie können Ihre Einwilligung in die Teilnahme an diesen Untersuchungen jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne Nachteile befürchten zu müssen.

Hinweis zum Datenschutz

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten werden auf einer mit Ihren persönlichen Daten versehenen Krankenakte in der Abteilung für Neurophysiologie im Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim aufbewahrt. Zur Auswertung können diese Daten anonymisiert mit einer Probandennummer auf digitalen Speichermedien gesichert werden und gegebenenfalls im Rahmen wissenschaftlicher Publikationen veröffentlicht werden. Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.

Ihre Daten sollten für die Durchführung des Projektes langfristig gespeichert werden. Sie können aber jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis widerrufen und die Löschung Ihrer Daten verlangen. Ihr Ansprechpartner ist in diesem Fall der die Untersuchung durchführende Mitarbeiter, den Sie über die Telefonnummer 0621-3839926 erreichen.

.....
(Datum)

.....
(Arzt / Untersuchungsleiter/in)

Einwilligungserklärung (Proband) in Untersuchungen zur funktionellen Charakterisierung somatosensorischer Areale im parasyllvischen Kortex des Menschen (EEG/EMG)

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation „Untersuchungen zur funktionellen Charakterisierung somatosensorischer Areale im parasyllvischen Kortex des Menschen“, Fassung vom 25.03.2008, erhalten.

Ich habe die darin gemachten Ausführungen aufmerksam gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, alle mich interessierenden zusätzlichen Fragen zu stellen. Ich erkläre mich bereit und damit einverstanden, an diesen Untersuchungen teilzunehmen. Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben freiwillig erfolgt, und dass ich von der Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurücktreten kann, ohne Nachteile befürchten zu müssen. Auch der Arzt/Untersucher kann die Untersuchung jederzeit beenden.

Hinsichtlich des Versicherungsschutzes wurde ich darauf hingewiesen, dass ich für Gesundheitsschäden oder sonstige Beeinträchtigungen, die bei mir im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie auftreten, ohne dass den Arzt oder seinen Erfüllungsgehilfen (z.B. Mitarbeiter) ein schuldhaftes Fehlverhalten trifft, nicht versichert bin. Gegen Unfallschäden, die auf dem direkten Weg von meiner Wohnung zum Untersuchungsort und zurück eintreten, bin ich im Rahmen einer Wege-Unfallversicherung versichert.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Untersuchungen meine Daten einschließlich Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße anonymisiert aufgezeichnet werden (ohne Namensnennung). Personenbezogene Daten werden grundsätzlich nicht weitergegeben.

.....
(Datum)

.....
(Name)

.....
(Unterschrift)

7.4 Ethik-Votum



MEDIZINISCHE ETHIK-KOMMISSION II
MEDIZINISCHE FAKULTÄT MANNHEIM
RUPRECHT - KARLS - UNIVERSITÄT HEIDELBERG



Die Ethik-Kommission II an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg hat das unten genannte Forschungsvorhaben

„Funktionelle Charakterisierung somatosensorischer Areale im parasytvischen Kortex des Menschen“

von Studienleiter: Prof. Dr. med. R.-D. Treede, Lehrstuhl für Neurophysiologie Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg Ludolf-Krehl-Str.13-17, 68167 Mannheim, Eingang 25.02.2008 und Ergänzung vom 25.03.2008

Internes Aktenzeichen: 2008-224N-MA

unter Berücksichtigung nachfolgender Unterlagen:
Schreiben vom 25.03.2008
Prüfplan Version 1.1 vom 25.03.2008
Probandeninformation und Einwilligungserklärung Version 1.1 vom 25.03.2008
Patienteninformation und Einwilligungserklärung Version 1.1 vom 25.03.2008
Anamnesebogen Version 1.1 vom 25.03.2008
Voten der EK-LÄK Rheinland-Pfalz vom 08.08.2001 und 24.11.2003

mit den Professoren

Dr. med. Jens-Peter Striebel, apl. Professor für Anaesthesiologie (Vorsitzender)
Dr. med. Dr. h.c. Björn Lemmer, emerit. Ordinarius für Pharmakologie und Toxikologie
Dr. jur. Reinhard Mußgnug, emerit. Ordinarius an der Juristischen Fakultät Heidelberg
Dr. rer. soc. Dipl.-Psych. Eibe-Rudolf Rey, emerit. Leiter Klinische Psychologie
Dr. med. Peter Schmiedek, Ordinarius für Neurochirurgie und
Frau Karin Böhler-Ehmann, Klinikpfarrerin, Klinikum Mannheim GmbH, Universitätsklinikum

am 18.03.2008 mündlich beraten und folgenden Beschluss gefasst:

Votum

Gegen das Vorhaben sind aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht keine Bedenken zu erheben.

Für dieses Votum gelten die nachfolgend formulierten Auflagen und Empfehlungen:

1. Der Ethik-Kommission sind Mitteilungen über schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer, oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten in Verbindung mit einer begründeten Stellungnahme des Leiters der klinischen Prüfung zu übersenden und mit dem Hinweis zu versehen, ob aus seiner Sicht die Nutzen/Risiko-Relation des Vorhabens verändert worden ist.

2. Ethisch relevante Änderungen im Prüfplan und in der Phase der Umsetzung bitten wir der Kommission mitzuteilen; geänderten Passagen sollten deutlich kenntlich gemacht werden.
3. Der Kommission ist die Beendigung des Vorhabens anzuzeigen.
4. Der Antragsteller hat sicherzustellen, dass die Akten und Unterlagen nach dem Abschluss des Vorhabens in seinem derzeitigen Arbeitsbereich verwahrt und ordnungsgemäß verwaltet werden.

Dieser Beschluss wurde einstimmig gefasst.

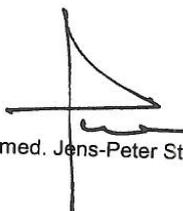
Unabhängig vom Beratungsergebnis der Ethik-Kommission mache ich darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss der Prüfung ohne Aufforderung ein kurzer, einseitiger Bericht übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, ärztliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird.

Die Medizinische Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg am Universitätsklinikum Mannheim arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien. Den Beratungen der Medizinische Ethik-Kommission II liegt gemäß der gültigen Berufsordnung die maßgebende Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der revidierten Fassung von 1996 zu Grunde.

Die Ethikkommission prüft gemäß § 20 Abs. 8 MPG die Voraussetzungen für eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten hinsichtlich Vertretbarkeit der Risiken, erfolgter Durchführung biologischer und bei Bedarf anderer Sicherheitsprüfungen, ggf. Nachweis der sicherheitstechnischen Unbedenklichkeit, Qualifikation des LKP und seines Informationsstandes über die o.g. Punkte, Prüfplan Probandenversicherung und deren Angemessenheit zum Risiko.

Mannheim, den 26.03.2008


Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel

7.6 Sensibilitätsprüfung

7.6.1 Aufzeichnungsbogen

Institut für Physiologie
und Pathophysiologie
Universität Mainz

Sensibilitätsprüfung

Datum:

VP-Nr.:

Versuch-Nr.:

- + = sicher wahrgenommen
- = nicht wahrgenommen
- 0 = unsicher wahrgenommen

	<u>li. Hand</u>	<u>re. Hand</u>	<u>li. Fuß</u>	<u>re. Fuß</u>	<u>Bemerkungen</u>
Vibration					
Gelenkstellung					
Wattebausch					
v.Frey Haar					
Haar ziehen					
spitz/stumpf					
Nadelstiche Einzel					
Summation 1Hz					
Tiefenschmerz					
Kalt kurzer Reiz					
langer Reiz					
Warm kurzer Reiz					
langer Reiz					
Scores: DC					
NS					
TS					
Hauttemperatur Vorher Vor LEP-Aufnahme nachher					

v. Frey Haar: 1g = 9.8 mN 2g = 16.6 mN 4g = 39.3 mN
 8g = 78.4 mN 12g = 117.7 mN 16g = 156.9 mN

7.6.2 Scoring System

Score #	Sinnesqualität	Testvehikel	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte	erreichte Punktzahl (0, 1 oder 2)					
						linke Hand	rechte Hand	linker Fuß	rechter Fuß		
dorsal column											
1	Vibration	Stimmgabel	6/8 - 8/8	3/8 - 5/8	0/8 - 2/8	2	1	1	1		
2	Gelenkstellung	Gelenkstellung	sicher erkannt	unsicher erkannt	nicht erkannt	2	0	1	1		
3	leichte Berührung	Wattebausch	sicher erkannt	unsicher erkannt	nicht erkannt	2	1	1	1		
4	Tastsinn	v. Frey	1 od. 2g	4 od. 8g	≥ 16g	2	1	1	1		
						Summe dc	100	37.5	50	50	
nociception											
5	Haar ziehen	Haar ziehen	schmerzhaft	nur bemerkt	nicht bemerkt	1	2	2	2		
6	spitz / stumpf	spitz/stumpf	sicher erkannt	unsicher erkannt	nicht erkannt	2	2	2	2		
7	Nadelstiche	Nadelstiche	sicher erkannt	unsicher erkannt	nicht erkannt	1	2	2	2		
8	Tiefenschmerz	Tiefenschmerz	schmerzhaft	nur bemerkt	nicht bemerkt	2	1	1	1		
						Summe nc	75	87.5	87.5	87.5	
thermoception											
9	Kaltreiz kurz	Reagenzglas	sicher erkannt	unsicher erkannt	nicht erkannt	0	0	0	0		
10	Kaltreiz lang	Reagenzglas	sicher erkannt	unsicher erkannt	nicht erkannt	2	2	2	2		
11	Warmreiz kurz	Reagenzglas	sicher erkannt	unsicher erkannt	nicht erkannt	0	1	1	1		
12	Warmreiz lang	Reagenzglas	sicher erkannt	unsicher erkannt	nicht erkannt	2	1	1	1		
						Summe tc	50	50	50	50	

8 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

8.1 Originalbeiträge (to be submitted)

C. Heid, A. Mouraux, R.-D. Treede, S. Schuh-Hofer, A. Rupp, U. Baumgärtner, (2018). Early Gamma-Oscillations as a correlate of localized nociceptive processing in primary somatosensory cortex.

8.2 Kongressbeiträge

U. Baumgärtner, C. Heid, A. Mouraux, S. Schuh-Hofer & R.-D. Treede, (2017). Gamma-band oscillations as correlate of nociceptive processing. Kognitive Neurophysiologie des Menschen - Human cognitive neurophysiology Vol. 10, 25-26.

U. Baumgärtner, M. Mahmotoglu, B. Kretzschmar, C. Heid, A. Draguhn, A. Rupp, (2016). The cortical signature of nociception and pain in circuits of the lateral somatosensory system: a translational approach. Kognitive Neurophysiologie des Menschen - Human cognitive neurophysiology Vol. 9, 20-21.

C. Heid, A. Mouraux, S. Schuh-Hofer, R.-D. Treede, U. Baumgärtner, (2016). Gamma-Oscillations as a clinical marker of pain perception. A promising approach? Kognitive Neurophysiologie des Menschen - Human cognitive neurophysiology Vol. 9, 21.

C. Heid, A. Mouraux, S. Schuh-Hofer, R.-D. Treede, U. Baumgärtner, (2014). Gamma Oszillationen als klinischer Marker für bewusste Nozizeption. Ein vielversprechendes Modell? Schmerz 2014 [Suppl 1] · 28:29.

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Heid Conrad
Geburtsdatum: 03.03.1990
Geburtsort: Karlsruhe
Familienstand: ledig
Vater: Heid Stefan
Mutter: Heid Gabriele

SCHULISCHER WERDEGANG

1996 – 2000 Grundschule Schwarzwaldschule, Rheinstetten
2000 – 2009 Walahfrid-Strabo-Gymnasium, Rheinstetten
Allgemeine Hochschulreife 22.06.2009

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2010/11 Beginn des Studiums der Humanmedizin
An der Universität Ulm
11.09.2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
Note - sehr gut -
WS 2012/13 – Hauptstudium der Humanmedizin
SS 2017 An der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität
Heidelberg
WS 2013/14 Beginn des Studiums International Health Economics
(M.Sc.)
14.04.2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
Note - gut -
11.05.2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
Note - gut -

10 DANKSAGUNG

Ich möchte mich herzlichst bei Herrn Prof. (apl.) Dr. med. Baumgärtner für seine große Unterstützung, sein Engagement und das immer freundschaftliche Miteinander bedanken. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit in dieser Form nicht zustande gekommen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. R.-D. Treede für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung aller benötigten Ressourcen, und die Unterstützung der Arbeit in Wort und Tat.

Ich danke Frau G. Schatt für die Hilfsbereitschaft und Unterstützung während der Durchführung der Experimente.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Mouraux für seine Hilfsbereitschaft und fachliche Unterstützung in wichtigen Phasen der Arbeit herzlich bedanken.

Ferner danke ich PD Dr. med. S. Schuh-Hofer und PD Dr. med. A. Rupp für ihre Unterstützung bei der Ausarbeitung der Diskussion.