

Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH,
Standort Marburg

**Modulation antizipierbarer experimentell induzierter
Schmerzen durch neuronavigierte rTMS des rechten
inferioren frontalen Kortex**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Alexa Welk
aus Hofheim/Taunus

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 31. Oktober 2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent: PD Dr. Veit Mylius
1. Korreferent: Prof. Dr. Leopold Eberhart

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Schmerz.....	4
1.1.1	Begriffsklärung und Einteilung von Schmerz	4
1.1.2	Schmerzwahrnehmung auf nozizeptiver Ebene.....	5
1.1.3	Schmerzwahrnehmung auf spinaler Ebene	6
1.1.4	Schmerzwahrnehmung auf kortikaler und subkortikaler Ebene	8
1.1.5	Endogene Schmerzhemmung	10
1.1.6	Experimentell induzierter Schmerz	11
1.2	Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	12
1.2.1	Historischer Überblick	12
1.2.2	Technische Grundlagen	13
1.2.3	Neurophysiologie und Anwendung der TMS.....	16
1.3	TMS bei experimentell induziertem Schmerz	17
1.4	Aufmerksamkeit und Antizipation bei Schmerzen und TMS	20
1.4.1	Aufmerksamkeit und Bewusstsein.....	20
1.4.2	Antizipation	24
1.4.2.1	Zerebrale Zentren für Antizipation und Erwartung.....	26
1.5	Ziel der Untersuchung.....	28
2	Probanden	30
2.1	Auswahl der Probanden.....	30
2.2	Einschlusskriterien	30
2.3	Ausschlusskriterien	31
2.4	Abbruchkriterien.....	31
3	Methoden.....	32
3.1	Suralisneurographie.....	32
3.2	Schmerzreize	32
3.2.1	Bestimmung der Schmerzschwelle.....	32
3.2.2	Visuelle Analogskala	33
3.2.3	Schmerzmessung.....	33
3.2.4	Mündliche Instruktionen	34
3.2.5	Anweisung zur Schmerzbewertung	34
3.3	Statistische Analyse	35
3.4	Repetitive transkranielle Magnetstimulation	35
3.4.1	Motorisch evozierte Potentiale	35

3.4.2	Stimulation	36
3.4.3	Nebenwirkungen	38
3.5	Neuronavigation	38
3.5.1	MRT	38
3.5.2	Neuronavigierte TMS	39
3.5.2.1	Neuronavigierte TMS im vorliegenden Versuch.....	40
3.6	Versuchsabläufe	41
3.6.1	Vorversuch.....	41
3.6.1.1	Versuchsbeschreibung des Vorversuchs.....	41
3.6.2	Hauptversuch	42
3.6.2.1	Versuchsbeschreibung des Hauptversuchs	42
3.7	Kritik an der Methode	43
4	Ergebnisse.....	45
4.1	Vorversuch.....	45
4.2	Hauptversuch.....	46
4.2.1	Deskriptive Statistik.....	46
4.2.2	Untersuchte Faktoren.....	47
4.3	Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Schmerzschwelle.....	47
4.4	Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung von angekündigten schmerzhaften Reizen	48
4.5	Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung von nicht-angekündigten schmerzhaften Reizen	50
5	Diskussion	55
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	55
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	55
5.2.1	TMS und Schmerz in der Literatur.....	55
5.2.1.1	Chronischer Schmerz	56
5.2.1.2	Experimenteller Schmerz.....	57
5.2.1.3	Experimenteller Schmerz bei chronischem Schmerz	57
5.2.1.4	Gepaarte TMS und Schmerz	58
5.2.1.5	Antizipation von Schmerzen	58
5.2.1.6	Grundlagen und Planung der vorliegenden Studie	59
5.2.2	Ergebnisse und Diskussion mit der Literatur.....	60
5.2.2.1	Hypothese und Ergebnis	60
5.2.2.2	TMS des Motorkortex zur Schmerzreduktion	61
5.2.2.3	Antizipation.....	63
5.2.2.4	Offene Fragen	64

5.3 Diskussion der Ziele dieser Studie	64
5.4 Schlussfolgerung und Ausblick	65
6 Zusammenfassung	68
7 Anhang	73
7.1 Informationsblatt für Probanden	73
7.2 Fragebögen	75
7.2.1 Fragebogen zu den Ausschlusskriterien.....	75
7.2.2 Edinburgh Händigkeit-Inventar	76
7.3 Versuchsprotokolle.....	77
7.3.1 Vorversuch.....	77
7.3.2 Hauptversuch	78
8 Verzeichnisse	80
8.1 Literaturverzeichnis.....	80
8.2 Tabellenverzeichnis	89
8.3 Abbildungsverzeichnis	89
8.4 Abkürzungsverzeichnis	90
9 Formalia.....	91
9.1 Akademische Lehrer	91
9.2 Danksagung.....	91
9.3 Publikationen	92

1 Einleitung

1.1 Schmerz

1.1.1 Begriffsklärung und Einteilung von Schmerz

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“. Schmerz ist immer ein psychischer Zustand und beschreibt nicht die Aktivität, die durch einen schädlichen Stimulus in Nozizeptoren oder in der Schmerzweiterleitung entsteht (International Association for the Study of Pain 2011). „Schmerz ist somit das, was der Mensch als solches empfindet“ (Wall 1975). Schmerz entsteht erst im Gehirn als Ergebnis verschiedener Afferenzen, die durch Reizung von Schmerzrezeptoren hervorgerufen und durch Reize aus anderen Sinnesorganen beeinflusst werden.

Man unterscheidet somatischen von viszeralem Schmerz. Somatischer Schmerz lässt sich einteilen in Oberflächen- und Tiefenschmerz. Oberflächenschmerz, also Schmerz aus der Haut, hat zunächst einen hellen Charakter, der nach kurzer Latenz als brennend bis dumpf wahrgenommen wird. Tiefenschmerz kommt aus dem Bindegewebe, den Knochen, Muskeln oder Gelenken, besitzt einen dumpfen Charakter und ist schlechter lokalisierbar als Oberflächenschmerz. Viszeraler Schmerz, auch Eingeweideschmerz genannt, wird durch starke Dehnung oder Kontraktionen innerer Organe hervorgerufen (Schmidt and Lang 2007).

Schmerz lässt sich weiterhin nach seiner Dauer charakterisieren. Akuter Schmerz ist meist auf den Ort der Schädigung begrenzt und besitzt eine Warnfunktion bezüglich der Erkennung einer drohenden oder bereits eingetretenen Gewebeschädigung. Länger als sechs Monate anhaltende oder wiederkehrende Schmerzen mit einer Dauer von mindestens drei Monaten werden als chronischer Schmerz beschrieben. Chronischer Schmerz hat diese Warnfunktion verloren und korreliert häufig nicht mehr in ursprünglichem Ausmaß mit der zugrunde liegenden Störung. Chronisch neuropathischer Schmerz ist zurückzuführen auf eine Schädigung von Nervenfasern.

Fünf Prozent aller Schmerzpatienten entwickeln chronischen Schmerz, meist handelt es sich dabei um Kopfschmerzen, gefolgt von Rücken-, Gesichts- und Krebsschmerzen.

Die Pathogenese von chronischen Schmerzen ist vielschichtig: Durch Dauerschmerzen können sich Neuronen verändern und dazu übergehen sich selbst zu aktivieren, so dass ein Brennen oder Stechen empfunden wird, selbst wenn keine körperliche Beeinträchtigung mehr besteht. Bei langandauernden Entzündungsprozessen werden dauerhaft Prostaglandine freigesetzt, die die Nervenendigungen aktivieren, so dass die Körperregion bereits bei leichten Reizen empfindlich aktiviert wird. Des Weiteren werden spinale Neurone durch dauerhafte Aktivierung überempfindlich. Kontinuierlicher Schmerz kann außerdem das schmerzhemmende Opioidsystem beeinträchtigen und eine plastische Neuordnung von Neuronen bewirken, die Schmerzen melden, auch wenn sich kein organpathologisches Korrelat mehr bietet.

Die Schmerzempfindung wird durch sensorische (ein starker Hitzereiz erregt Nozizeptoren), affektive (ein Reiz ist schmerzhaft und man versucht ihn zu vermeiden), vegetative (Schmerzen können vegetative Reaktionen, wie zum Beispiel einen Anstieg der Herzfrequenz auslösen) und motorische (zum Beispiel Schutzreflexe) Komponenten bestimmt.

1.1.2 Schmerzwahrnehmung auf nozizeptiver Ebene

Rezeptoren für Schmerz (Nozizeptoren) sind als freie Nervenendigungen in jedem Gewebe außer im Gehirn vorhanden. Sie können direkt und indirekt durch mechanische (Druck, Verletzung,...) Einwirkung oder durch chemische (Entzündung,...) und thermische Reize (Hitze, Kälte,...) erregt werden.

Nozizeptoren haben hohe Reizschwellen und generieren nur Aktionspotentiale, wenn sie aktiviert werden. Sie unterliegen einer geringen Adaptation, ein dauerhafter Reiz führt somit nicht zur Verminderung der Erregbarkeit und damit nicht zur Abschwächung des Schmerzes. Schmerzzustände sind vielmehr erlernbar, dabei führen wiederholt auftretende Schmerzen zu einem intensiveren und längerem Schmerzempfinden. Im Verlauf verändert sich die Schmerzschwelle bei chronischen Schmerzen.

Die Aktivierbarkeit von Nozizeptoren kann durch Schmerzmediatoren (Prostaglandine, Serotonin, Bradykinin und andere), Sauerstoffmangel oder Schwankungen in der Elektrolytzusammensetzung des umliegenden Gewebes verändert werden.

Wird ein Nozizeptor oberhalb seiner Schwelle für noxische Reize erregt, erfolgt eine Weiterleitung dieses Reizes vor allem über zwei Typen afferenter Nervenfasern. A delta-Fasern sind myelinisierte Fasern mittleren Durchmessers

mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 2.5 - 20 Meter/Sekunde. Dieser Schmerz setzt sofort ein, da seine Weiterleitung rasch, meist innerhalb von 0.1 Sekunde nach dem gesetzten Reiz geschieht. Dieser erste Schmerz, der nur in oberflächlich gelegenen Körperschichten entsteht, hat einen stechenden, hellen Charakter.

Sehr dünne unmyelinisierte C-Fasern werden erst bei stärkerem und längerem Impuls erregt, ihre Leitungsgeschwindigkeit liegt bei unter 2.5 Meter/Sekunde. Dieser Schmerz kann sowohl in der Haut, als auch in tieferen Geweben und inneren Organen entstehen. Der wahrgenommene Schmerz beginnt 1 Sekunde oder später nach Einsetzen des Reizes und hat einen eher dumpfen, bohrenden Charakter. Seine Intensität steigert sich über ein Zeitintervall von mehreren Sekunden bis Minuten.

Die biologische Bedeutung könnte darin liegen, dass der erste, A delta-Faser vermittelte Schmerz eine Bedrohung signalisiert und genaue (sensorische) Informationen für einen unmittelbaren Fluchtreflex bereitstellt. Der zweite, C-Faser vermittelte Schmerz führt zu einer verstärkten Aufmerksamkeitszuwendung. Dadurch können weitere potentielle Verletzungen begrenzt werden und die Wiederherstellung der vor der Auslösung des Schmerzes bestehenden Situation begünstigt werden (Ploner et al. 2002).

Thermischer Schmerz wird von A delta- und C-Fasern geleitet, wobei Kälteschmerz eher über A delta-Fasern und Hitzeschmerz eher über C-Fasern vermittelt wird. Laser-induzierter Schmerz wird über beide Fasertypen geleitet. A delta-Fasern leiten elektrischen Schmerz, welcher zusammen mit dem Berührungsempfinden zudem noch über A beta-Fasern weitergeleitet wird. Capsaicin erregt selektiv C-Fasern.

A delta-vermittelter Schmerz nimmt bei wiederholter Reizdarbietung ab, während C-Faser vermittelter Schmerz (durch einen Anstieg der Erregbarkeit der Rückenmarksneurone über vorübergehende Summation der Aktionspotentiale an den spinalen Synapsen) zunimmt.

1.1.3 Schmerzwahrnehmung auf spinaler Ebene

Die afferenten Nervenfasern enden am Hinterhorn der grauen Substanz im Rückenmark (ihre Zellkörper befinden sich im Spinalganglion), um dort nach Kreuzung auf die kontralaterale Seite auf Fasern des Vorderseitenstrangs umgeschaltet zu werden und im Tractus spinothalamicus lateralis Richtung Hirnstamm zu ziehen.

Hier schließen sich Afferenzen aus dem Nervus trigeminus mit Informationen aus dem Gesichtsbereich den aufsteigenden Bahnen an. Diese ziehen zum Thalamus. Efferenzen des lateralen Thalamus ziehen vorwiegend zum somatosensorischen Kortex. Vom medialen Thalamus gehen hauptsächlich diffuse Afferenzen in Richtung des frontalen Kortex (Bewusstwerdung der Schmerzen) und des limbischen Systems (emotionale Bewertung der Schmerzen).

Neben dem Tractus spinothalamicus lateralis gibt es noch verschiedene andere den Schmerz leitende Strukturen (Tractus spinoreticularis, spinoparabrachialis, spinomesencephalicus), die in multiple Hirnareale projizieren, die ebenfalls dafür verantwortlich sind, Schmerzinformationen zu verarbeiten (Handwerker 1999; Deetjen and Speckmann 2005). Nozizeptive Impulse, die die Formatio reticularis erreichen, werden über den Thalamus zum Kortex übermittelt und enden schließlich vor allem im Gyrus cinguli und dem insulären Kortex. Über diese Bahn werden vermutlich die mit Schmerzen empfundenen „Unwohlseinsempfindungen“ vermittelt (Trepel 2008).

Synaptische Übertragung der Schmerzafferenzen im Hinterhorn des Rückenmarks geschieht über Neuropeptide (Substanz P, Neurokinin A und Calcitonin-gene-related-peptide), die über G-Proteine und die Phospholipase C eine Signalkaskade in Gang setzen. Die Übertragung wird gefördert durch Stickstoffmonoxid und Prostaglandine. Die wichtigsten Überträgerstoffe sind erregende Aminosäuren, die an ionotrope und metabotrope Rezeptoren binden. Die Aminosäure Glutamat bindet an α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol- (AMPA-) und N-methyl-D-aspartat- (NMDA-) Rezeptoren. Bei Ausschüttung von Glutamat, kommt es über die Bindung an AMPA-Rezeptoren zu einem schnellen postsynaptischen Einstrom von Ionen (Natrium, Kalium oder Calcium; die Ionenspezifität hängt von der Kombination der Untereinheiten ab).

Nachdem die postsynaptische Membran ausreichend depolarisiert ist, tragen NMDA-Rezeptoren zum langsamen postsynaptischen Strom bei. NMDA-Rezeptoren synaptischer Bahnen, die sehr häufig benutzt werden, werden durch die ständige Depolarisation (der postsynaptischen Membran) deblockiert und somit besser leitfähig (Langzeitpotenzierung). Dadurch können bestimmte Übertragungen leichter stattfinden (Handwerker 1999).

Dieses Phänomen findet sich zum Beispiel bei der Entstehung (und dem Erlernen) chronischer Schmerzzustände.

1.1.4 Schmerz Wahrnehmung auf kortikaler und subkortikaler Ebene

Die Schmerz Wahrnehmung läuft auf vielen verschiedenen Ebenen ab, sowohl in kortikalen, als auch in subkortikalen Zentren. Anstatt von einem einheitlichen "Schmerzzentrum" zu sprechen, wurde über bildgebende Verfahren ein Netzwerk von somatosensorischen (S I, S II, insulärer Kortex (IC) und kontralateraler Thalamus), limbischen (IC und anteriorer Gyrus cinguli (ACC)) und assoziativen (präfrontaler Kortex (PFC) und posteriorer parientaler Kortex (PPC)) Arealen identifiziert, die gleichzeitig multiple nozizeptive Afferenzen erhalten. Häufig kommt es zusätzlich zu einer Aktivierung von Arealen, die in Zusammenhang mit der Motorik stehen, wie dem Striatum, dem Cerebellum und supplementär motorischer Regionen (SMA) und von Arealen, die zur Schmerzkontrolle beitragen, wie dem periaquäduktalen Grau (PAG) (Peyron 2000; Apkarian et al. 2005). An der Entstehung bewusster Schmerz Wahrnehmung sind somatosensorische und assoziative Kortexareale beteiligt.

Man teilt die thalamo-kortikalen Regionen, die für die Schmerz Wahrnehmung verantwortlich sind, in ein laterales und ein mediales System ein. Zum lateralen System, das vorrangig zur sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente beiträgt, gehören die somatosensorische Kerngruppe im ventrolateralen Thalamus, sowie die somatosensorischen Rindfelder S I und S II im parietalen Kortex. Manche Autoren (Peyron 2000) zählen zudem Teile des insulären Kortex (posteriore Insula) dazu. Der Tractus spinothalamicus lateralis projiziert direkt in S I. Bei einer Reizung oberhalb der Schmerzschwelle werden ipsi- und kontralaterale sekundär somatosensorische Kortexareale (S II) aktiviert. Zu einer Aktivierung von S I kommt es speziell bei räumlicher Summation (bei großer stimulierter Körperoberfläche) und wahrscheinlich auch bei zeitlicher Summation und Aufmerksamkeitszuwendung zum Stimulus. S I und S II sind vermutlich gemeinsam dafür verantwortlich, einen noxischen Reiz in eine Schmerzempfindung umzusetzen, sowie die Schmerz Wahrnehmung in das Gesamtbild von Körper und Umwelt zu integrieren.

Das mediale System ist im Gegensatz zum lateralen nicht somatotopisch organisiert und umfasst die medialen retikulären Kerngebiete des Stammhirns und die medialen Thalamuskern. Das mediale System projiziert in assoziative kortikale Gebiete (in das Vorderhirn, unter anderem in den (anterioren) IC, in frontale und präfrontale Areale und in limbische Kerngebiete, wie die Amygdala und den ACC) und erzeugt die affektive Schmerzkomponente, die Gedächtnisbildung und die Aufmerksamkeitsreaktion bei Schmerzreaktionen

(Handwerker 1999; Schmidt and Lang 2007). Es wird angenommen, dass der ACC zur Erkennung und Bewertung des Schmerzreizes beiträgt und auf diese Weise wichtig für die Schmerzantwort ist (Apkarian et al. 2005).

Der schnelle A delta-Faser vermittelte Schmerz scheint vor allem über das laterale, die langsame C-Faser vermittelte Schmerzkomponente hauptsächlich über das mediale schmerzverarbeitende System zu verlaufen (Ploner et al. 2002).

Bereits mehrere Studien deuteten an, dass die rechte Hemisphäre dominant in der Schmerzverarbeitung ist (Haslam 1970; Lugo et al. 2002; Graff-Guerrero et al. 2005). Bei Graff-Guerrero et al. konnte die Toleranzschwelle für Schmerzen für beide Hände während rTMS des rechten DLPFC erhöht werden (Graff-Guerrero et al. 2005).

Die Verarbeitung akuter und chronischer Schmerzen geschieht wahrscheinlich in unterschiedlichen Kortexarealen. Akute Schmerzen werden vorherrschend in somatosensorischen Arealen verarbeitet. Assoziative Kortexanteile, wie der PFC scheinen eher eine Rolle bei chronischen Schmerzen und in der emotionalen Schmerzbewertung und somit in der Gedächtnisbildung zu spielen. Das limbische System (insbesondere der anteriore IC) ist für die Wahrnehmung und Bewertung beider Schmerzformen relevant, sowohl für die affektive Schmerzkomponente, als auch für die Erkennung von akutem Schmerz (Albanese et al. 2007).

Die Gehirnaktivität, zum Beispiel die des Thalamus, unterscheidet sich bei Patienten mit chronischen Schmerzen von der gesunder Probanden (Apkarian et al. 2005).

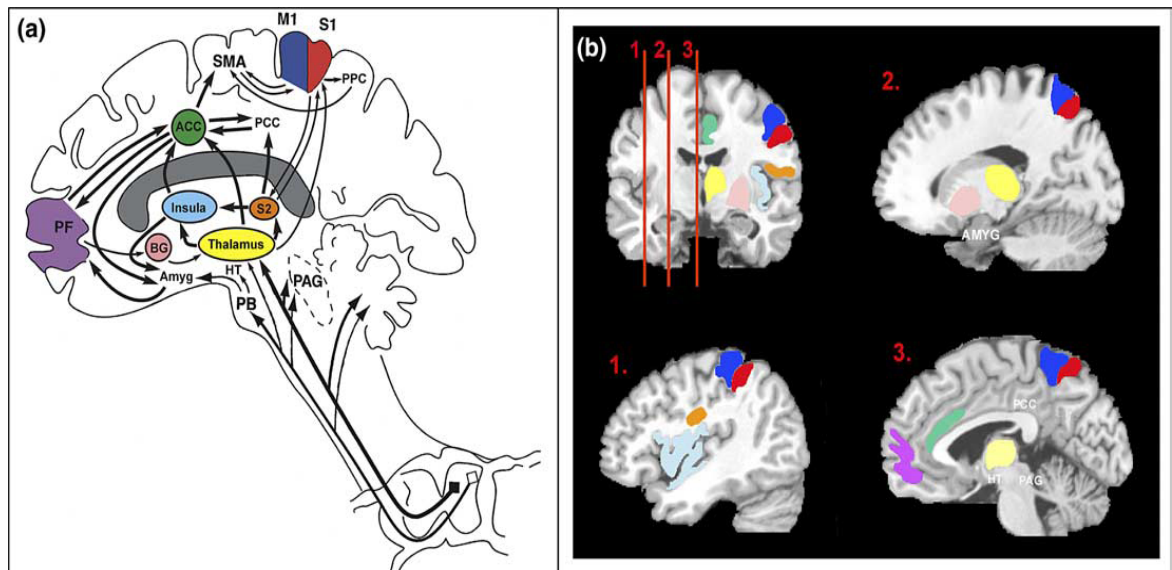


Abbildung 1: Korticale und subkortikale Regionen der Schmerzwahrnehmung, ihre Verbindungen untereinander und ihre aufsteigenden Bahnen.

(a) Das Schema ist nach Price verändert um zusätzliche Regionen und Verbindungen zu zeigen (Price 2000).

(b) Die korrespondierenden Areale zu der Schemazeichnung in (a) sind in einem anatomischen Datensatz einer MRT dargestellt (Eine koronare Ansicht und drei korrespondierende sagittale Schichtungen).

Primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex (S 1 und 2, Rot und Orange), anteriorer Gyrus cinguli (ACC, Grün), insulärer Kortex (Insula, Blau), Thalamus (Gelb), präfrontaler Kortex (PF, Violett), primärer Motorkortex (M1), supplementär motorischer Kortex (SMA), posteriorer parietaler Kortex (PPC), posteriorer Gyrus cinguli (PCC), Basalganglien (BG, Pink), Hypothalamus (HT), Amygdala (AMYG), parabrachiale Kerne (PB) und periaquäduktales Grau (PAG).

Aus Apkarian et al. (2005).

1.1.5 Endogene Schmerzhemmung

Der menschliche Körper hat unterschiedliche Schmerzhemmsysteme. Das Gehirn kontrolliert über deszendierende Hemmung einströmende nozizeptive Impulse, zum Teil auch, ohne dass diese dem Bewusstsein zugänglich werden.

Im dorsolateralen Strang des Rückenmarks verlaufende schmerzhemmende absteigende Bahnen nehmen ihren Ursprung im Mesenzephalon gelegenen PAG, das eine wichtige Rolle bei der deszendierenden Hemmung spielt. Über Opioidrezeptoren im PAG und monoaminerge Transmitter (unter anderem Noradrenalin und Serotonin) werden Informationen auf den Nucleus raphe magnus und den Locus coeruleus (beides Anteile der Formatio reticularis (FR)) vermittelt. Deszendierende schmerzhemmende Systeme können mit ihren

Transmittern die Übertragung der Schmerzimpulse auf das zweite Neuron der Schmerzbahn hemmen. Zum Teil sind glycinerge und GABAerge Interneurone dazwischen geschaltet.

Andere schmerzhemmende Systeme gehen von der (rostromedialen) Medulla oblongata und dem (dorsolateralen) pontomesencephalem Tegmentum aus (Yoshimura and Furue 2006).

Weitere zentral gelegene Regionen mit einer hohen Dichte an μ -Opioidrezeptoren schließen Areale wie den PFC, den ACC, den Thalamus, die Amygdala und die Basalganglien mit ein (Apkarian et al. 2005).

Nicht alle schmerzhemmenden Prozesse sind opioidvermittelt. So ist zum Beispiel die „Hemmung bei Aufmerksamkeitsfokussierung auf andere Reize“ nichtopioid und die „Hemmung der Schmerzwahrnehmung durch konkurrierende Schmerzreize in anderen Körperregionen“ nur begrenzt durch Opioide beeinflussbar. Opioidvermittelt hingegen ist die „streßinduzierte Hypalgesie“, bei der in Streßsituationen Schmerzen zunächst weniger wahrgenommen werden (Handwerker 1999).

Toleranzentwicklung von Opioidrezeptoren (stärker für endogene als exogene Opioide) entsteht durch funktionelle Herunterregulation der Rezeptoren und Internalisierung nach Aktivierung. Außerdem kommt es (gegenregulatorisch) zu einer vermehrten Produktion von Transmittern, durch die Opioide gehemmt werden können (Handwerker 1999).

1.1.6 Experimentell induzierter Schmerz

Schmerz lässt sich experimentell unter anderem durch elektrische und Laserstimuli und durch Wärme- und Kältereize hervorrufen. Thermische Schmerzreize werden über A delta- und C-Fasern geleitet. Myelinisierte, motorische A beta-Fasern mit großem Durchmesser und hoher Leitungsgeschwindigkeit leiten Berührungsempfinden und, zusammen mit A delta-Fasern, elektrischen Schmerz. Eine mehrfache Reizung des Nervus suralis mit hohen Frequenzen führt über eine zusätzliche Reizung von C-Fasern zu einer allmählichen Zunahme des subjektiven Schmerzempfindens.

Experimentell induzierter Schmerz zeigt “in den meisten Fällen eine Aktivierung der somatosensorischen kortikalen Projektionsfelder S I und S II, des IC und des ACC“ (Handwerker 1999). Dieses Ergebnis wird durch eine Studie von Apkarian et al. (2005) unterstützt, in der in einer umfangreichen Metaanalyse über

Schmerzwahrnehmung auch elektrisch induzierter Schmerz und seine kortikale Verarbeitung untersucht wurde.

Ploner et al. (2002) führte Untersuchungen mit Laser-induziertem Schmerz durch. Dabei konnte gezeigt werden, dass es durch den ersten, scharfen A delta-Faser vermittelten Schmerzreiz vor allem zu einer Aktivierung von S I kam. Die zweite, charakterlich eher dumpfe C-Faser vermittelte Schmerzkomponente ging mit einer Aktivierung des ACC einher. Bei beiden Schmerzreizen kam es zu einer Aktivierung des S II.

Porro et al. (2004) sagen, es sei schwierig neuronale Korrelate für Schmerzintensität und Schmerzaversivität zu isolieren, da sie während experimentellem Schmerz meist stark miteinander korrelieren. Eine PET-Studie dieser Arbeitsgruppe zeigte, dass Aufmerksamkeitszuwendung zur Schmerzaversivität eines schmerzhaften Laserstimulus einen erhöhten zerebralen Blutfluss im bilateralen perigenualen ACC, im orbitofrontalen Kortex und in der kontralateralen Amygdala erzeugte, wohingegen selektive Aufmerksamkeitszuwendung zum Ort des Schmerzreizes einen erhöhten zerebralen Blutfluss im kontralateralen S I und im inferioren parietalen Kortex hervorrief.

1.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

1.2.1 Historischer Überblick

Elektromagnetische Übertragung, die in der Lage war einen elektrischen Strom zu erzeugen, wurde erstmals 1831 von M. Faraday in Großbritannien beschrieben.

1896 gelang es dem Franzosen d'Arsonval in Paris mit Starkstromspulen im Selbstversuch durch direkte Stimulation der Retina Phosphene zu erzeugen. Die Engländer Bickford und Fremming stimulierten 1965 den Nervus facialis am Menschen. 1982 zeigten Polson et al. (1982), dass es möglich war, ein motorisch evoziertes Potential (MEP) durch neuronale Stimulation zu provozieren und 1985 gelang Barker et al. (1985) am National Hospital in London zum ersten Mal eine Stimulation des Motorkortex mithilfe eines von ihm entwickeltem Magnetstimulators. Das erste TMS-Gerät entstand 1985. Seither gewinnt die Magnetstimulation immer mehr an Bedeutung und gilt heute als zentrales Verfahren zur Untersuchung und Therapie des Nervensystems und seiner

Krankheiten. Möglichkeiten für die Anwendung transkranieller Magnetstimulation bestehen unter anderem in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Erste Erfolge in der Therapie von Depressionen durch TMS wurden bereits 1995 erzielt (Jalinous 1998). Auch in der Behandlung von Epilepsien, Morbus Parkinson und ischämischem Insult findet die TMS heute Verwendung. Außerdem lassen sich durch TMS provozierte MEP gelähmter Extremitäten Rückschlüsse auf die Rehabilitationsmöglichkeiten nach stattgefundenem zerebralen Insult ziehen. Aufgrund seiner niedrigen Reizschwelle und der leicht quantifizierbaren motorischen Antwort in Form von MEP, ist der Motorkortex derzeit noch am besten untersucht.

1.2.2 Technische Grundlagen

Ein Stimulationsgerät besteht aus einem Generator und einer Stimulationsspule. Der Generator kann mit Hilfe eines Kondensators einen Entladungsstrom produzieren, der bei jeder Entladung des Kondensators durch die Spule fließt und damit ein magnetisches Feld generiert.

Um eine Stimulation durchführen zu können, muss die Spule tangential auf die Kopfhaut gelegt werden. Durch ein sich zeitlich veränderndes magnetisches Feld, das sich in der Spule schnell auf- und wiederabbaut, entsteht ein elektrisches Feld senkrecht zur Schädeloberfläche und löst kleine elektrische Ströme im menschlichen Gewebe aus.

In der Spule können dabei magnetische Flussdichten von bis zu 2 Tesla auftreten (zum Vergleich: Die magnetischen Flussdichten bei der Anwendung der Magnetresonanztomographie am Menschen betragen 0.35 – 7 Tesla) (Brandt et al. 1997). Die Tiefenreichweite der maximalen Intensität gängiger fokaler Spulen beträgt etwa zwei Zentimeter und die elektrische Feldstärke nimmt mit zunehmender Eindringtiefe in das Gehirn ab. Je nach Reizstärke, Spulenart und der individuellen Gewebeleitfähigkeit ist die räumliche Auflösung unterschiedlich. Eine Schmetterlingsspule liefert, im Vergleich zu anderen Spulen, den stärksten und mit einer räumlichen Auflösung von $0,5 \text{ cm}^2$, den fokalsten Stimulus (Roth et al. 1991; Siebner and Ziemann 2007).

Ein wichtiger Faktor für die Effektivität eines Magnetstimulators ist die Maximierung der durch die Magnetspule abgegebenen Spitzenenergie, die von der Energiespeicherkapazität und der Entladungsgeschwindigkeit des Kondensators abhängt. Die Reizstärke des Stimulators wird auf einer

Prozentskala zwischen 0 und 100 angegeben und bezieht sich auf die Entladespannung des Kondensators in Relation zum Maximum des Gerätetyps. Es wird unterschieden zwischen mono- und biphasischer Form des Stromimpulses. Bei einer monophasischen Stimulation fließt die Energie nicht zurück in den Kondensator und zur Depolarisation der Axone trägt fast ausschließlich die Phase bei, die der Strom in der Spule benötigt, um von Null auf sein Maximum anzusteigen. In der vorliegenden Arbeit wurde biphasisch mit einer Schmetterlingsspule stimuliert. Biphasische Impulse haben eine zweidimensionale Form, das heißt, der Stromimpuls entsteht aus einer Kondensatorentladung gegensätzlicher Polarität – mit einem positiven und einem negativen Anteil (Di Lazzaro et al. 2003). Somit kommt es zu einem initialen Maximum, gefolgt von einem ausgeprägten Minimum des Membranpotentials. Vor allem das Potentialminimum ist für die Umladung der neuronalen Membranen entscheidend. Bei monophasischer Stimulation gibt es nur ein initiales Maximum, das folglich höher sein muss, als das der biphasischen Stimulation, so dass die Intensität, die eine monophasische Stimulation benötigt, höher sein muss, um die gleiche Wirkung wie eine biphasische Stimulation zu erzielen (Thielscher and Kammer 2002).

Ein weiterer Vorteil biphasischer Stimulation ist, dass nur circa 20 Prozent der Energie verbraucht werden und der Rest nach Entladung des Kondensators zurück in den Kondensator fließt. Dadurch wird der Energieverbrauch reduziert und die Erwärmung der Spule verlangsamt.

Durch die magnetischen Ströme, die während jeder Entladung der Spule auch in ihrem Innern zwischen den Spulenleitern aus Kupfer wirken, kommt es bei jeder Pulsabgabe zu einer kurzzeitigen Verformung der Spule, was sich als Knackgeräusch bemerkbar macht. Die Lautstärke dieses Geräuschs kann dazu beitragen, dass Probanden die Stimulation als unangenehm empfinden.

Bei niederfrequenter TMS wird mit einer Frequenz von ≤ 1 -Hz stimuliert, bei hochfrequenter TMS mit einer Frequenz von > 1 -Hz. In der vorliegenden Arbeit wurde mit repetitiver TMS (rTMS) stimuliert. Auf einer Konsensuskonferenz 1996 in Washington D.C. wurde beschlossen, dass von „rTMS gesprochen werden soll, wenn mit einer Frequenz von mehr als 1-Hz, mit mehr als zwei konsekutiven Reizen und mit konstantem Interstimulus-Intervall stimuliert wird“ (Brandt et al. 1997).

Schmetterlingsspulen produzieren drei magnetische Felder. Durch Addition der induzierten elektrischen Felder entsteht das Feld mit der maximalen Stromstärke unter dem Zentrum der Spule an der Schnittfläche ihrer beiden Windungen und hat somit eine höhere fokale Maximalenergie als eine Rundspule.

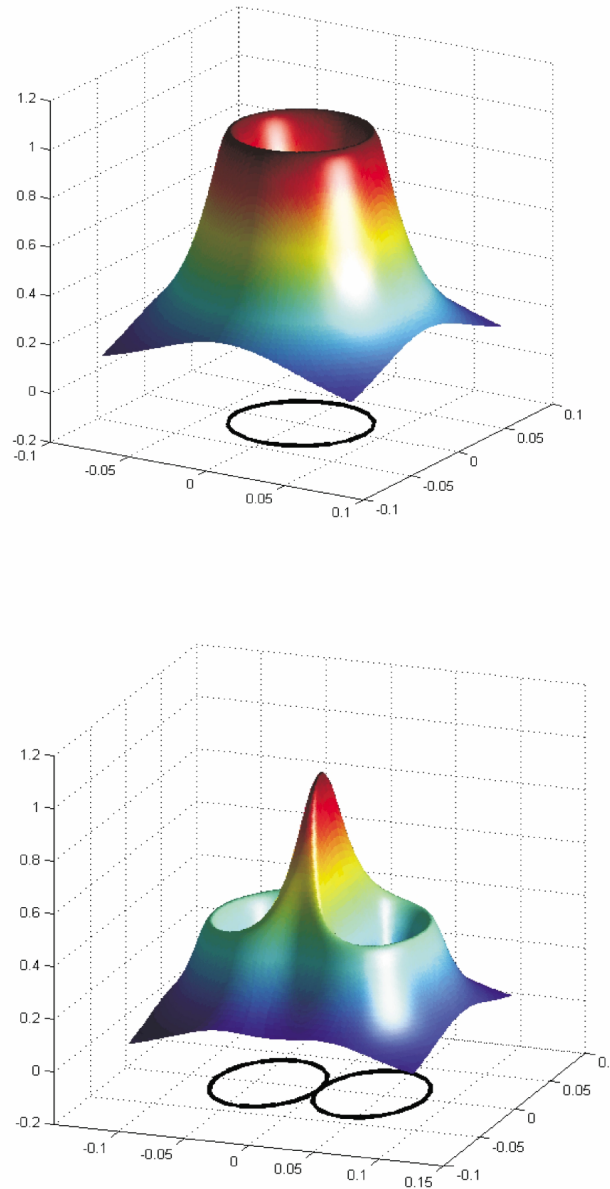


Abbildung 2: Verteilung der elektrischen Feldstärke einer Rundspule (oben) und einer Schmetterlingsspule (unten). Die x- und z-Achse spannen die Fläche auf, in der sich die Spule befindet. Die y-Achse bildet die Feldstärke ab.

Aus Thielscher et al. (2002).

1.2.3 Neurophysiologie und Anwendung der TMS

Das elektrische Feld, das senkrecht zur Schädeloberfläche entsteht, erzeugt einen Stromfluss im Gewebe, der parallel zum Strom in der Spule verläuft und eine entgegengesetzte Flussrichtung hat. Durch den Stromfluss wird das Zellmembranpotential in Richtung De- oder Hyperpolarisation verändert. Es entstehen Erregungswellen, die exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) oder inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) auslösen können. Die EPSP können sich zu einem Aktionspotential summieren.

Der Verlauf des elektrischen Feldes von den Dendriten zum Axon ist entscheidender als seine Stärke. Mögliche Zielstrukturen der TMS sind die senkrecht zur Kortexoberfläche verlaufenden Pyramidenzellen und die parallel zur Kortexoberfläche verlaufenden horizontalen Faserbündel, wobei Neurone mit langen gebogenen Axonen (nur durch die Biegung des Axons kann eine Potentialdifferenz entstehen) und wenigen dendritischen Verästelungen (höherer elektrischer Widerstand der Dendriten) am leichtesten erregbar sind. Auch graue und weiße Substanz verfügen über verschiedene Leitfähigkeiten, so hat die weiße Substanz (tiefer gelegene Strukturen) einen höheren Widerstand als die graue (Kortex), was dazu führt, dass die induzierten Ströme in der Gehirnrinde größer sind als in subkortikalen Strukturen (Reis 2004).

Über synaptische Verbindungen zwischen direkt erregten Neuronen und tieferliegenden Strukturen können Nervenzellen erregt werden, die nicht unmittelbar in Reichweite des durch TMS erzeugten Stromflusses liegen. Es gibt große interindividuelle Unterschiede bei den stimulierten neuronalen Strukturen, da die Anatomie von Gyri und Sulci bei jedem Menschen verschieden ist.

Hochfrequente rTMS des Motorkortex erhöht die Erregbarkeit kortikaler Strukturen durch Bahnung (Langzeitpotenzierung), wohingegen niederfrequente rTMS die Motorkortexerregbarkeit reduziert und somit, durch Langzeitdepression, hemmend wirkt (Quartarone et al. 2005; Lang et al. 2006; Siebner and Ziemann 2007). Allerdings gibt es große interindividuelle Unterschiede zwischen den erregenden und hemmenden Effekten der rTMS (Lefaucheur 2004). Die Effekte nieder- und hochfrequenter rTMS auf die Schmerzwahrnehmung unterscheiden sich bei Patienten mit chronischen Schmerzen und bei Gesunden und scheinen bei experimentell induziertem Schmerz von der Art des Schmerzes abzuhängen (siehe unten).

Da TMS Gehirnfunktionen auch über die Dauer der Stimulation hinaus verändert, kann sich daraus eine mögliche Therapieoption für verschiedene Erkrankungen ergeben. Beispielsweise gaben Patienten mit Trigeminusneuralgie oder

zentralem Schmerzsyndrom ("post-stroke pain syndrome") durch rTMS des Motorkortex an, an fünf aufeinanderfolgenden Tagen länger andauernde Schmerzlinderung von etwa 2 bis 3 Wochen an (Khedr et al. 2005).

1.3 TMS bei experimentell induziertem Schmerz

Insbesondere die C-Faser vermittelte und im medialen nozizeptiven System verarbeitete, affektiv-motivationale Schmerzkomponente scheint einer Modulation durch rTMS zugänglich. Studien mit experimentell induzierten Schmerzen bei Gesunden und Patienten mit chronischen Schmerzen konnten zeigen, dass A delta-Faser vermittelter Schmerz zunimmt und C-Faser vermittelter Schmerz nach der Stimulation des Motorkortex, unabhängig von der Stimulationsfrequenz abnimmt (Summers et al. 2004; Tamura et al. 2004a; Tamura et al. 2004b; Mylius et al. 2007).

Diese Effekte werden der unterschiedlichen kortikalen Präsentation von A delta- und C-Faser vermitteltem Schmerz innerhalb des lateralen und medialen schmerzverarbeiteten Systems zugeschrieben (Ploner et al. 2002).

In einer Studie von Lefaucheur et al. (2010) führte 10-Hz rTMS des Motorkortex bei chronisch kranken Patienten mit neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese zu geringerer Schmerzbewertung experimentell induzierter Schmerzen auf Schmerzskalen und zu signifikant größerer prozentualer Schmerzreduktion als durch Sham rTMS. Ursächlich könnte chronischer Schmerz mit einer GABAerg vermittelten Enthemmung des Motorkortex assoziiert sein, was zur Schmerzentstehung, zu sensorischen oder motorischen Störungen beitragen könnte. Eine Stimulation des Motorkortex könnte dazu beitragen, dass diese defekten intrakortikalen hemmenden Systeme - zumindest teilweise - wiederhergestellt werden.

In einer Untersuchung kam es neben der verminderten Schmerzwahrnehmung auch zu einer reduzierten Wahrnehmungsschwelle für nicht schmerzhafte thermische Reize. Lefaucheur et al. (2008) erklären dieses Ergebnis damit, dass die Wahrnehmungsschwelle für sensorische Stimuli bei chronischem, neuropathischem Schmerz geschädigt sei und durch rTMS zeitweilig wiederhergestellt werde.

Die Stimulation anderer kortikaler Strukturen als des Motorkortex zeigte, dass niederfrequente rTMS des rechten DLPFC – einer kortikalen Region, die an Aufmerksamkeitsprozessen und am Arbeitsgedächtnis beteiligt ist – die

Kälteschmerztoleranz erhöht (Graff-Guerrero et al. 2005). rTMS ist anscheinend in der Lage über den PFC, der wahrscheinlich an deszendierenden schmerzhemmenden Systemen beteiligt ist, Schmerzen zu beeinflussen. So bewirkte hochfrequente rTMS des linken PFC eine Erhöhung der Schmerzschwelle für thermische Reize (Borckardt et al. 2007).

rTMS des cerebellären Kortex kann zu einer Änderung der Schmerzwahrnehmung führen (Landgrebe 2007). Dabei führte eine hochfrequente Stimulation des Cerebellums bei insgesamt vier Probanden zu einem signifikanten Absinken der Kälteschmerzschwelle. Die pathogenetischen Mechanismen hierzu sind bisher unklar. Das Cerebellum ist eine Region, die sowohl durch Schmerzen als auch durch die Antizipation von Schmerzen aktiviert werden kann (Ploghaus et al. 1999) und hat darüber hinaus über die cerebello-thalamo-kortikale Achse (Oliveri et al. 2005) Verbindung zum Thalamus.

Der Thalamus nimmt eine Schlüsselrolle in der Schmerzverarbeitung ein, wobei eine veränderte Aktivität in spezifischen thalamischen Kerngebieten von Yoo et al. (2006) als ursächlich für die veränderte Schmerzwahrnehmung nach rTMS des Motorkortex angesehen wird. Yoo et al. nehmen an, dass es durch die Stimulation des Motorkortex zu einer indirekten Aktivierung thalamischer Kerngebiete komme und auf diese Weise Einfluss auf das laterale schmerzhemmende System genommen werde. In ihrer Studie wurde die Wahrnehmung elektrischer Stimuli bei gesunden Versuchsteilnehmern nach hochfrequenter rTMS (10-Hz) über dem Motorkortex und über dem MFC analysiert. Nach Stimulation des Motorkortex ergab sich sowohl eine Erhöhung der Schwelle für nicht schmerzhaft sensorische Wahrnehmung, als auch eine Anhebung der Schmerztoleranz. Nach hochfrequenter rTMS des MFC war die Schmerztoleranz mit einer zeitlichen Latenz von 30 Minuten erniedrigt. Auf die sensorische Wahrnehmung nahm die Stimulation keinen Einfluss.

Yoo et al. (2006) schließen daraus, dass sensorische Wahrnehmung und Schmerzen gemeinsam durch rTMS des Motorkortex verändert werden können, indem durch die Stimulation das laterale schmerzverarbeitende System moduliert wird. Sie nehmen an, dass hochfrequente rTMS des MFC die Erregbarkeit des ACC erhöhe, was wiederum zu einer Aktivierung des medialen Thalamus führe und schließlich zu einer verminderten Schmerztoleranz. Durch eine räumliche Trennung des medialen schmerzverarbeitenden und des somatosensorischen Systems wird die fehlende Veränderung auf die sensorische Wahrnehmung erklärt.

Von der repetitiven TMS unterscheidet sich die paired-pulse TMS (ppTMS), bei der Stimuli nicht repetitiv, sondern in Paaren mit unterschiedlichen Intervallen abgegeben werden. Da sich die Funktionsweisen von ppTMS von der rTMS unterscheiden, eignen sie sich nicht zum Vergleich. Die Arbeitsgruppe von Kanda et al. (2003) konnte erstmals zeigen, dass ppTMS des somatosensorischen Kortex die zentrale Schmerzverarbeitung förderte, während die Stimulation des MFC sie supprimierte. Die Probanden bewerteten dabei häufiger einen Stimulus als schmerzhaft, wenn Millisekunden nach einem Laserimpuls der somatosensorische Kortex stimuliert wurde.

Eine vor kurzem veröffentlichte Studie veranschaulichte, dass niederfrequente rTMS des linken und des rechten DLPFC in der Lage ist Placebo-Analgesie zu hemmen. So nahmen sowohl Schmerzschwelle als auch Schmerztoleranz für Wärmeschmerz nach Gabe des Placebo-Schmerzmittels zu. Niederfrequente rTMS blockierte anschließend den Placebo-Effekt und hatte dadurch die gleiche Wirkung wie die Verabreichung des Opioidantagonisten Naloxon (Krummenacher et al. 2009).

TMS kann experimentell induzierte Schmerzen beeinflussen. Abhängig von Stimulationsort (Motorkortex, MFC, (DL)PFC, somatosensorischer Kortex), Art des Schmerzreizes (A delta- oder C-Faser Schmerz) und Stimulationsmodus (nieder- oder hochfrequente TMS) kann die Schmerzwahrnehmung vermindert oder verstärkt werden. Dabei spiegelt sich die Hypothese, dass niederfrequente rTMS zu einer Schmerzzunahme und hochfrequente rTMS zu einer Schmerzabnahme führen, nicht einheitlich in den Studienergebnissen wider. Es scheint entscheidender, ob die stimulierte Struktur zum lateralen oder medialen schmerzverarbeitende System gehört, welche Art des Schmerzreizes verwendet wurde (Summers et al. 2004; Tamura et al. 2004a; Tamura et al. 2004b; Mylius 2010) und, ob Veränderungen der Schmerzwahrnehmung bei chronischen, neuropathischen Schmerzen vorliegen (Lefaucheur et al. 2006).

1.4 Aufmerksamkeit und Antizipation bei Schmerzen und TMS

1.4.1 Aufmerksamkeit und Bewusstsein

Aufmerksamkeit ist eine grundlegende Gehirnfunktion, die nicht nur an „selektive Erregung kortikaler Areale über einer gewissen Schwelle“, sondern auch an eine „Balance aus erregenden und hemmenden Mechanismen gebunden“ ist (Birbaumer and Schmidt 1999).

Eine Voraussetzung für die Entstehung von Aufmerksamkeit und Wahrnehmung ist die Aktivierung des aufsteigenden retikulären Systems in der FR, in der spinale und andere infrakortikale Afferenzen umgeschaltet und in Richtung Thalamus weitergeleitet werden. Dabei scheinen noradrenerge Zellgruppen im Locus coeruleus nicht nur eine wesentliche Aufgabe in der Initiierung und Aufrechterhaltung des Wachzustandes zu haben, sondern auch in der Filterung von Informationen, die wichtig für Aufmerksamkeit und Gedächtnis sind. Über Alpha 1- (und vermutlich Alpha 2-) und Beta-Rezeptoren vermittelt Norepinephrin - nach neueren Erkenntnissen auch außerhalb des Locus coeruleus - Informationen an multiple subkortikale Areale (Berridge and Waterhouse 2003; Berridge 2008).

Der Thalamus ist die Hauptschaltstelle für die meisten sensorischen Impulse, die von Rückenmark und Hirnstamm den Kortex erreichen. Er verändert und koordiniert die eingehenden Signale, ist das zentrale Organ für Aufmerksamkeit und Bewusstsein und außerdem für die Motorik mit verantwortlich.

Insbesondere die Mittellinienkerne und die intralaminäre Kerngruppe (beide wurden in früherer Terminologie als „unspezifische“ Thalamuskern bezeichnet, da sie, im Gegensatz zu „spezifischen“ Kernen in ihrer Funktion zum größten Teil nicht bestimmten Rindenfeldern zuzuordnen sind) spielen eine Rolle in spezifischen kognitiven, motorischen und sensorischen Aufgaben, die gemeinsam für die Bildung von Bewusstsein (Englisch: Awareness) mitverantwortlich sind. Dies geschieht über afferente Verbindungen aus der FR (vor allem aus dem Teil, der das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem bildet, also dem Teil, der Wach- und Schlafzustand regelt) und über die Fortleitung dieser Afferenzen über die unspezifischen zu den spezifischen Thalamuskernen, die letztlich die Aktivität des gesamten Kortex erhöhen können.

Die verschiedenen unspezifischen Kerne haben dabei unterschiedliche Aufgaben, zum Beispiel sind einige eher für die Fortleitung sensorischer Reize, andere eher für die Bahnung emotionaler Stimuli zuständig. Dem Nucleus reticularis, einem weiteren der „unspezifischen“ Thalamuskern scheint dabei insbesondere eine Rolle für die gerichtete Aufmerksamkeit zuzufallen (Van der Werf et al. 2002; Trepel 2008). Der Thalamus steuert „die selektive, kurzfristige Aktivierungserhöhung der Gehirnleistung bei Aufmerksamkeitszuwendung“ durch eine erhöhte Aktionspotentialgenerierung von Neuronen, Erleichterung der Erregbarkeit der thalamo-kortikalen Zellen, Einengung inhibitorischer Prozesse und durch eine gesteigerte Rückkopplung zwischen Thalamus und Kortex, wodurch anhaltende Depolarisation der beteiligten Areale aufrechterhalten und verstärkt werden (Birbaumer and Schmidt 1999).

Ergebnisse von Downar et al. (2002) erbrachten Aufschlüsse über verschiedenartige rechtshemisphärische kortikale Regionen (die temporoparietale Verbindung, IFG, IC, Gyrus cinguli und SMA), die in einer fMRT-Studie erhöhte Signale bei Versuchen mit sensorischen Reizen ergaben. Daraus schlossen sie, dass diese Areale relevant für die unwillkürlich gesteuerte Aufmerksamkeitszuwendung seien.

In einer weiteren Studie wurde unter anderem der IFG - der von uns in der vorliegenden Untersuchung stimuliert wurde - als eine Struktur herausgestellt, die eine allgemeine Rolle in der Bewertung eingehender Reize hat. Die von Downar et al. (2002) verwendeten Stimuli waren visueller, taktiler und akustischer Natur.

In der psychologischen Forschung werden bestimmte Systeme des Gehirns beschrieben (Limitiertes Kapazitätskontrollsystem, LCCS), die „Ressourcen antizipatorisch“ zur Verfügung stellen. Birbaumer definiert eine Ressource als „(...) eine nicht direkt beobachtbare Erregungshöhe, die einem informationsverarbeitenden System verliehen werden muss, damit es eine bestimmte Leistung erbringen kann“ (Birbaumer and Schmidt 1999). Bis jetzt wurde allerdings noch nicht geklärt, ob diesem System eine entsprechende biologische Struktur zugeordnet werden kann.

„Antizipatorisch“ meint, die Ressourcen werden vor einem Reiz zur Verfügung gestellt und können durch Warnsignale verfügbar werden. Die zerebrale Leistungsfähigkeit wird somit an dem Ort erhöht, zu dem die Aufmerksamkeit gelenkt wird und an anderen Orten gehemmt.

In vielen Hirnregionen ist die Anzahl der Neurone, die an der Antwort auf Nozizeptorinput beteiligt sind, vom Bewusstseinszustand und von der Aufmerksamkeitshinwendung abhängig (Hayes et al. 1981; Handwerker 1999). Die Aufmerksamkeitszuwendung zu einem Reiz ist Voraussetzung, dass uns dieser bewusst wird. Sie ist durch Orientierung und Selektivität gegenüber bestimmten Reizen gekennzeichnet. Orientierung ist dabei gleichbedeutend mit gesteigerter Wachheit und Aktivierung, die Selektivität hat die Funktion eines Filters. Die Orientierung wird umso intensiver sein, je neuer und unbekannter der Reiz ist. Ein gutes physiologisches Korrelat für die Messung dieser „Orientierungsreaktion“ ist laut Birbaumer der Verlauf und der Anstieg der Herzfrequenz. Neue, unerwartete Reize benötigen eine erhöhte Aufmerksamkeitszuwendung und Rekrutierung mehrerer „Ressourcen“. Dies benötigt mehr Zeit als die Bewertung vorbekannter Information, was bedeutet, dass die Person langsamer auf den Reiz reagiert.

Es wird unterschieden zwischen nichtbewusster und kontrollierter Aufmerksamkeit, die an ein funktionierendes Kurzzeitgedächtnis gebunden ist. Das Kurzzeitgedächtnis spielt eine Rolle in der Schmerzbewusstwerdung (Birbaumer and Schmidt 1999; Albanese et al. 2007). Es scheint wichtig zu sein für die primäre Erkennung des Schmerzreizes als „bekannt“ oder „unbekannt“ und für weitere Reaktionen auf den Stimulus, zum Beispiel die somatosensorische Integration im Körper und im Raum.

Wie in Untersuchungen mit fMRT gezeigt werden konnte, ist der regionale zerebrale Blutfluss ein Maß für die Aktivität des Gehirns (Hsieh et al. 1999). fMRT-Studien ergaben, dass phasische Aufmerksamkeit – also die Steigerung der Aufmerksamkeit aufgrund eines neuen Reizes zusätzlich zur bestehenden tonischen Aufmerksamkeit, die einfach als Wachheit übersetzt werden kann – zu einer Mehrdurchblutung des Nucleus reticularis thalami, des Frontal- und Parietalkortex und des mesenzephalen retikulären Systems führt. Während tonischer Aufmerksamkeit ist der ACC ebenfalls eingebunden (Birbaumer and Schmidt 1999). Der ACC scheint des Weiteren für die Erhöhung der Aufmerksamkeit und die affektive Komponente von Schmerz verantwortlich zu sein, ebenso für die Auswahl der Schmerzantwort und die Antizipation von Schmerz. Der mediale Gyrus cinguli kann offenbar durch andauernde Aufmerksamkeitszuwendung zu einem Stimulus aktiviert werden.

Peyron et al. (2000) haben in einer Metaanalyse die verschiedenen Gehirnregionen, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, untersucht. Demzufolge werden der PPC und der DLPFC besonders bei Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen aktiviert. Der Thalamus wird bei Aufmerksamkeitsfokussierung anscheinend bilateral aktiviert und spielt vor allem eine Rolle in der phasischen Aufmerksamkeit (Englisch: Arousal) bei der Zuwendung zu Schmerzreizen.

Aufmerksamkeitsanpassungen können zu einem Teil aus Veränderungen in der kortikalen Verarbeitung und zu einem anderen aus einer Abnahme des afferenten Inputs aus dem Rückenmark durch Aktivierung absteigender inhibitorischer Bahnen bestehen (Apkarian et al.2005).

Interessant ist der Unterschied zwischen Aufmerksamkeit, die zwingend für den Wachzustand ist oder der Art von unbewusster Aufmerksamkeit, die jedem neuen Reiz entgegengebracht wird, und der bewussten, gerichteten Aufmerksamkeit, die willentlich gesteuert werden kann.

Diese bewusste Aufmerksamkeit wurde in einer Studie von Terkelsen et al. (2004) untersucht. Dabei ging es um den Einfluss von Ablenkung und willentlicher Aufmerksamkeitszuwendung auf die Schmerzwahrnehmung. Durch Ablenkung (hier durch Lösen einer Rechenaufgabe) konnte die Schmerzwahrnehmung verändert werden: Die Probanden bewerteten daraufhin einen Schmerzreiz als weniger schmerzhaft und es kam zur Abnahme der Höhe des nozizeptiven Flexorreflex. Absichtliche Aufmerksamkeitszuwendung zum Schmerzreiz hatte demgegenüber keinen Effekt, weder auf den Reflex, noch auf die Schmerzbewertung. Ursächlich für den Einfluss der Ablenkung durch arithmetische Aufgaben sind vermutlich, in der Studie nicht näher bezeichnete, supraspinale Mechanismen.

Transkranielle Magnetstimulation kann Aufmerksamkeit und Gehirnaktivität modulieren. TMS-Studien wurden bis dato vorrangig bezüglich visueller Aufmerksamkeit und weniger im Hinblick auf abstrakte Aufmerksamkeitsleistungen durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass durch niederfrequente TMS eine Hemisphäre inhibiert werden kann, was eine Erhöhung der Aktivität der kontralateralen Seite mit sich zieht. Diese unilaterale Hyperaktivität kann bewirken, dass die durch TMS geschwächte Hemisphäre noch zusätzlich gehemmt wird, da die Zusammenarbeit zwischen Gehirnregionen innerhalb einer Hemisphäre vorrangig

kooperativer Natur und zwischen linker und rechter Hemisphäre kompetitiver Art ist (Walsh et al. 1998).

1.4.2 Antizipation

Antizipation (lateinisch: Erwartung) ist definiert als die gedankliche Vorwegnahme einer Entwicklung oder eines Geschehnisses.

Unter Antizipation von Schmerzen versteht man die geistige Vorbereitung auf, sowie die Erwartung von als schmerzhaft bewerteten Stimuli.

Porro et al. (2002; 2004) zeigten in einer fMRT-Studie, dass allein die Erwartung eines potentiell schmerzhaften Reizes an einem vorher definierten Schmerzort zu einer Signalerhöhung im kontralateralen S I, im bilateralen ACC, im anterioren IC und im medialen PFC führt. Diese Areale zeigten eine ähnliche, aber deutlich intensivere Aktivitätserhöhung während der tatsächlichen Schmerzstimuli. Porro et al. schließen daraus, dass „top-down Mechanismen“ durch Antizipation und in Abwesenheit eines tatsächlichen schmerzhaften Stimulus ausgelöst, kortikale Bahnen der sensorischen und affektiven Schmerzkomponente verändern und so die zentrale Schmerzverarbeitung direkt durch rein mentale Prozesse beeinflussbar ist.

Die durch nozizeptive Reizung ausgelöste Gehirnaktivität ist durch Kognition und Emotion sowohl positiv als auch negativ veränderbar. Ein angekündigter und damit erwarteter (antizipierter) experimentell induzierter Schmerzreiz wird als weniger schmerzhaft empfunden als ein nicht angekündigter und somit unerwarteter Schmerzreiz (Willer et al. 1979; Rhudy et al. 2000; Terkelsen et al. 2004).

Sowohl Geschlecht, als auch genetische Faktoren spielen offenbar eine Rolle in der Schmerzwahrnehmung. Je nach Experiment haben Faktoren wie Umgebung, Versuchsleiter, Anweisungen, Stimuli und Studiendesign großen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung eines Individuums (Apkarian et al. 2005).

Antizipation von Schmerzen kann, ohne das Vorhandensein eines nozizeptiven Reizes, schmerzbezogene Gehirnareale, wie den Thalamus, den IC und den ACC aktivieren. Andererseits kann auch die Erwartung von Schmerz im Rahmen einer Behandlung mit Placebo die Gehirnaktivität in denselben Arealen vermindern. Dies zeigt, dass Placebos in der Lage sind die Schmerzwahrnehmung zu verändern (Wager et al. 2004).

Apkarian et al. (2005) konnte zeigen, dass durch die Erwartung eines Schmerzreizes (und die damit verbundene Aufmerksamkeitszuwendung) oder die Vorbereitung mit Adjektiven, die in Zusammenhang mit Schmerzen stehen, maßgeblich EEG-Signale verändert werden konnten. Andererseits war es möglich, durch Ablenkung die Aktivität in den gleichen Arealen zu verringern und sie gleichzeitig in anderen, wie dem PAG und dem orbitofrontalen Kortex, zu erhöhen.

Ploghaus et al. (1999) vertreten die Ansicht, dass Antizipation von Schmerzen ein wesentlicher Faktor in der Entwicklung des chronischen Schmerzsyndroms sein kann. Die Gewissheit bezüglich des Schmerzes verursache verschiedene Anpassungsvorgänge, Gefühlslagen, Aufmerksamkeitsfokusse, Wahrnehmungsveränderungen und plastische Veränderungen im Gehirn, die letztendlich zur „Chronifizierung“ des Schmerzes führen (Flor 2002).

Ploghaus et al. (2003) sind weiterhin der Auffassung, dass Erwartung von und Reaktion auf Schmerzen von der „Höhe der Gewissheit“ (Level of Certainty) abhängen. In diesem Zusammenhang tauchen die beiden Begriffe Furcht, umschrieben mit „certain expectation“ und Angst, umschrieben mit „uncertain expectation“ auf.

Zahlreiche Tierversuche und einige Versuche am Menschen konnten zeigen, dass Furcht (vor einem erwarteten Schmerzreiz) zu einer Abnahme der Schmerzempfindlichkeit und Angst (vor einem unbestimmten Schmerzreiz) zu einer Zunahme der Schmerzempfindlichkeit führt. Die Schmerzempfindlichkeit war außerdem bei den Testpersonen herabgesetzt, die zuverlässige Informationen bezüglich des bevorstehenden Schmerzreizes erhielten, so dass daraus abgeleitet werden kann, dass angekündigte Schmerzreize als weniger schmerzhaft empfunden werden als unangekündigte (Ploghaus et al. 2003). Diese subjektive Einschätzung der Probanden konnte in anderen Untersuchungen durch Indikatoren wie Hautwiderstand und Herzfrequenz objektiviert werden (Rhudy et al. 2000).

Mohr et al. (2005) untersuchten in einer fMRT-Studie den ACC und seine Rolle in der Schmerzwahrnehmung. Dabei fanden sie, dass der ACC unterschiedliche Aufgaben in der Schmerzwahrnehmung erfüllt: der posteriore ACC könnte in der Beurteilung sensorischer Folgen einer schmerzbezogenen Handlung wichtig sein, der mediale Gyrus cinguli in der Bewertung der Schmerzintensität und der perigenuale ACC hat möglicherweise eine Funktion bei unerwarteten drohenden Stimuli. Mohr et al. unterstrichen außerdem die positive Auswirkung einer

optimistischen Einstellung von Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen und die zukünftig relevant werdende kognitive Therapie in der Behandlung von Schmerzen.

1.4.2.1 Zerebrale Zentren für Antizipation und Erwartung

Wie bereits oben beschrieben, kann die Gefühlslage die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Bei Apkarian et al. (2005) geht hervor, dass eine negative Gefühlslage schmerzevozierte Aktivität in Regionen des limbischen Systems, insbesondere im ACC und im IC hervorrufen kann. „Die Antizipation oder Erwartung von Schmerz kann schmerzabhängige Regionen, wie zum Beispiel den ACC, das PAG, den IC, den PFC, das Cerebellum und den primären somatosensorischen Kortex (S I), auch ohne das Vorhandensein eines schmerzvollen Stimulus aktivieren (...)“.

In einer Studie von Hsieh et al. (1999) konnte gezeigt werden, dass nicht der Versuch selbst, sondern bereits Vorgänge wie erhaltene Instruktionen, Versuchsvorbereitungen und Antizipation eines unvorhersehbaren und ungelerten Stimulus (zum Beispiel eines unbekanntes Schmerzreizes) Strukturen im Gehirn, wie den ACC aktiviert, die Warn- und Schutzfunktion haben und deren Aktivität bei Erwartung eines bereits gelernten Stimulus abgeschwächt ist. Die abgeschwächte Aktivität bei bekannten Reizen könnte darin begründet liegen, dass es sich hierbei um eine Art Hemmung handelt, die wiederum zu verringerter Aufmerksamkeit gegenüber eines schmerzvollen und nicht zu vermeidbaren, aber vorbekanntes Reizes führe.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass Strukturen, zum Beispiel der DLPFC, die in der Nachbarschaft des IFG – der von uns stimulierten Struktur - liegen, eine Rolle im Schmerzgedächtnis spielen und über deszendierende hemmende Systeme Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung nehmen können (Lorenz et al. 2003; Albanese et al. 2007).

Ploghaus et al. (2003) vertreten die These, dass Furcht (certain expectation) und Angst (uncertain expectation) (siehe Kapitel 1.4.2 Antizipation) verschiedene neuronale Wege einschlagen: Furcht scheint Aktivität im rostralen ACC, im posterioren Cerebellum und im IFG hervorzurufen, wohingegen Angst Aktivität im ventromedialen PFC, im Hippocampus und im medialen Gyrus cinguli nach sich zieht.

Diese Areale decken sich fast komplett mit Arealen, aus einer älteren Studie von Ploghaus et al., die während der Antizipation von akutem wärmeinduziertem Schmerz, aber nicht bei Antizipation von Wärme oder während eines nicht schmerzhaften Wärmestimulus aktiviert werden. Sie liegen im anterioren MFC, im rechten IFG und im posterioren cerebellären Kortex. Diese Areale grenzen an Regionen, die direkt durch Schmerzen aktiviert werden konnten: kaudaler ACC, medialer IC und anteriorer cerebellärer Kortex (siehe Abbildung 2) (Ploghaus et al. 1999). Dadurch lässt sich annehmen, dass die antizipatorischen Strukturen zur kognitiven Schmerzmodulation beitragen und, dass eine Stimulation dieser mittels rTMS die Schmerzwahrnehmung beeinflussen könnte.

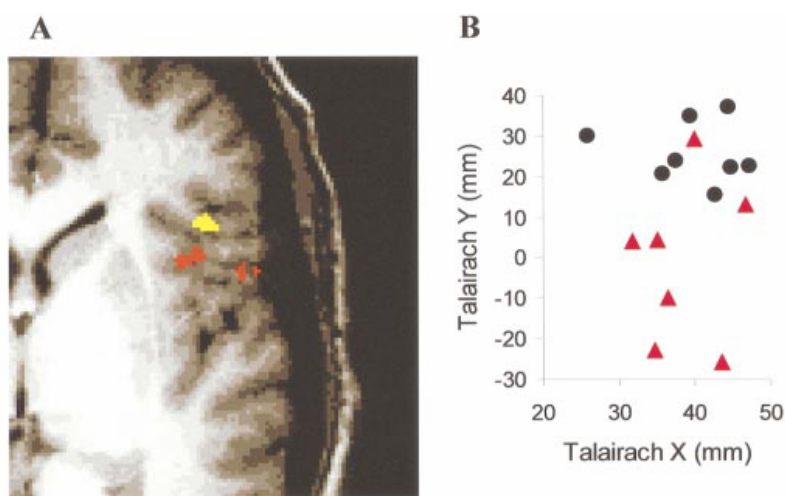


Abbildung 2: Inferiorer frontaler Kortex (IFG). Ergebnisse aus der Studie von Ploghaus (1999).

(A) Areale, die während eines schmerzhaften Stimulus aktiviert wurden (Rot) liegen nachbarschaftlich zu Arealen (Gelb), die bereits bei der Antizipation von schmerzhaften Stimuli aktiviert wurden.

(B) Graphische Darstellung der beiden Areale im Talairach System. Orte der Aktivierung durch Schmerz (rote Dreiecke) unterscheiden sich von Regionen aktivierbar durch Antizipation (schwarze Kreise).

Aus Ploghaus et al. (1999).

1.5 Ziel der Untersuchung

Bereits die Erwartung von experimentell induziertem Schmerz kann die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. Ein angekündigter Schmerzreiz wird in der Regel als weniger schmerzhaft empfunden als ein unangekündigter Schmerzreiz unbekannter Intensität. Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass die Erwartung von experimentell induziertem Schmerz eine neuronale Aktivierung innerhalb des rechten IFG, des rostralen ACC und des Cerebellums auslöst und, dass diese Zentren von jenen abweichen, die direkt durch Schmerzen aktiviert werden.

Ziel unserer Arbeit war herauszufinden, ob neuronavigierte rTMS einer definierten Region innerhalb des rechten IFG und damit eines Areals, das eine Rolle bei der Antizipation von Schmerzen spielt, die Erwartungshaltung von experimentell induzierten Schmerzen beeinflusst und somit einen modulatorischen Effekt auf die Schmerzwahrnehmung hat.

Zu diesem Zweck haben wir den Einfluss von nieder- und hochfrequenter rTMS auf die Wahrnehmung von angekündigten und unangekündigten experimentell induzierten Schmerzreizen untersucht.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) eignet sich für die nicht-invasive Stimulation des Kortex. Ihre Effekte auf die kortikale Erregbarkeit hängen von der Stimulationsfrequenz, der Tiefe und der Verschaltung des zu stimulierenden Ziels mit anderen kortikalen Strukturen und von der kortikalen Aktivität vor der Stimulation ab. Bislang wurde vor allem der Motorkortex im Hinblick auf die Modulation von experimentell induziertem Schmerz durch rTMS untersucht. Dabei führte niederfrequente rTMS zu einer Erniedrigung der kortikalen Erregbarkeit und hochfrequente rTMS zu einer Aktivierung neuronaler Strukturen (Quartarone et al. 2005; Lang et al. 2006).

Es gibt einige Studien, die andere kortikale Regionen untersucht haben. Zum Beispiel konnten der medialen Frontallappen (MFC) und der dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) in Zusammenhang mit vorübergehenden Effekten auf die Schmerzwahrnehmung gebracht werden. Die Stimulation des DLPFC ist außerdem in der Lage kognitive Funktionen (zum Beispiel das Arbeitsgedächtnis oder die Erwartung von Placebo-Analgesie) kurzzeitig zu verändern (Krummenacher et al. 2009).

Wir entschieden uns für die neuronavigierte Stimulation des rechten IFG, da dieser, im Gegensatz zu den anderen Regionen mit einer Tiefe von circa 3 cm

unterhalb der Schädeloberfläche für TMS erreichbar ist. Für die Neuronavigation wurden Talairach Koordinaten (Talairach et al. 1988) einer fMRT-Studie von Ploghaus et al. (1999) verwendet.

Aus diesen Überlegungen ergaben sich folgende Fragestellungen:

Hauptfragestellungen:

1. Verändert rTMS des rechten IFG die Wahrnehmung und Bewertung von angekündigtem oder unangekündigtem experimentell induziertem Schmerz?
2. Wie verändert exzitatorische hochfrequente rTMS im Gegensatz zu inhibierender niederfrequenter rTMS die Schmerzwahrnehmung?

Nebenfragestellungen:

1. Wie verhält sich die Schmerzwahrnehmung unter der Stimulation mit der Sham-Spule?
2. Verändert sich die Schmerzschwelle in gleichem Maße wie die Bewertung der Schmerzreize oberhalb der Schmerzschwelle?
3. Unterscheidet sich die Schmerzwahrnehmung direkt nach der Stimulation von der Wahrnehmung 30 Minuten nach der Stimulation?
4. Hat die Stimulation des rechten IFG einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Bewertung von Schmerzintensität und Schmerzaversivität?
5. Welche Nebenwirkungen treten durch rTMS des IFG auf?

2 Probanden

Die Studie wurde prospektiv von März 2007 bis Juni 2008 an der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

Das Studienziel und die Methoden wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll festgesetzt. Für die Durchführung der Versuche an gesunden Probanden in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki, lag die Genehmigung der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vor.

2.1 Auswahl der Probanden

Die Probanden des Vorversuchs waren 5 unabhängige gesunde Testpersonen, die im Anschluss nicht am Hauptversuch teilnahmen. Die Ein- und Ausschlusskriterien verhielten sich analog zu denen der Hauptversuche (siehe unten).

Für den Hauptversuch wurden anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien 11 gesunde Testpersonen (6 weiblich, 5 männlich) im Alter zwischen 22 und 27 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung 24.2 ± 1.3) in die Studie eingeschlossen. Vor und während der Studiensitzungen sollten von den Probanden keine schmerzbeeinflussenden Medikamente und neuro- oder psychoaktiven Substanzen eingenommen werden. Alle Probanden waren Rechtshänder. Die Händigkeit der Probanden wurde vor der ersten Messung anhand des Edinburgh Händigkeits-Fragebogen (Oldfield 1971) ermittelt. Alle Probanden gaben nach ausführlicher Aufklärung über den Zweck und den Ablauf der Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Die Teilnehmer der Hauptversuche erhielten nach Abschluss der Datenerhebung eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro.

2.2 Einschlusskriterien

Die Auswahl der Probanden erfolgte anhand folgender Einschlusskriterien:

- Gesunde Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren
- Rechtshändigkeit
- Vorliegende unterschriebene Einverständniserklärung des Probanden

- Kognitive und physische Fähigkeit des Probanden, den Versuchsablauf zu verstehen und einzuhalten und sich mit TMS untersuchen zu lassen.

Probanden, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

2.3 Ausschlusskriterien

Ein Proband wurde von der Studie ausgeschlossen falls eines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf:

- Vorliegen von chronischen Schmerzzuständen
- Akuter Schmerz zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Anamnestische Hinweise für Erkrankungen, die eine Veränderung der Schmerzverarbeitung bewirken könnten
- Epilepsie
- Einnahme von schmerzmodifizierenden und zentralwirksamen Medikamenten
- Zustand nach Kraniotomie
- Cochlea Implantat
- Herzschrittmacher, metallische Implantate im Kopf-Hals Bereich
- Diabetes mellitus
- Gefäßerkrankungen
- Depression
- Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma
- Vorliegen einer schweren belastenden Situation zum Zeitpunkt der Untersuchung

Zudem galten alle Kontraindikationen der Kernspintomographie.

2.4 Abbruchkriterien

Die Probanden konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie aussteigen. Inkorrekt eingeschlossene Probanden wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3 Methoden

In einer balancierten randomisiertem Placebo-kontrolliertem einfach verblindeten Studie wurde an 11 gesunden Probanden untersucht, auf welche Art nieder- und hochfrequente rTMS des rechten IFG im Vergleich zur Sham Stimulation die Wahrnehmung von experimentell induziertem Schmerz beeinflusst wird. Im Vorversuch wurden Schmerzreize mit stets gleich bleibenden Stimulationsintensitäten mit dem 1.3 - fachen der Schmerzschwelle durchgeführt.

3.1 Suralisneurographie

Zur Bestimmung der exakten Stelle des Stimulationspunktes für die Schmerzreize wurde zu Beginn eines jeden Versuchstages eine Suralisneurographie des linken Unterschenkels durchgeführt. Die Ableitung geschah mit zwei oberflächlichen Elektroden, die ober- und unterhalb des retromalleolaren Verlaufs des Nervs angebracht wurden. Zur Reduzierung des Reizartefaktes war die Erdung zwischen Reiz- und Ableitelektrode angebracht. Mit oberflächlichen Filzelektroden wurden nun mindestens 10 Zentimeter proximal der ersten Ableitelektrode an der Laterodorsalseite der linken Wade der Nervus suralis aufgesucht. Nachdem sich das Aktionspotential über den Bildschirm darstellen ließ, wurde die Stromstärke erhöht, um alle Fasern des Nervus suralis zu erregen. Da sensible Nervenaktionspotentiale sehr klein sind, erfordern sie eine hohe Verstärkung, die ein bedeutendes Grundlinienrauschen verursacht (Milnik 2009). Durch Summieren (Averaging) von 20 Antworten ließen sich erkennbare Potentiale herausmitteln. Die Stelle an der Dorsalseite der linken Wade wurde markiert und die Elektroden zur Schmerzreizung mit einem elastischen Band während der Versuchssitzung fixiert.

3.2 Schmerzreize

3.2.1 Bestimmung der Schmerzschwelle

Zur Bestimmung der Schmerzschwelle wurde ein gängiges EMG-Gerät (Viking IV D, VIASYS Healthcare) mit entsprechender Software benutzt. Die Schmerzreize wurden den Probanden über Oberflächenelektroden, die auf der Haut oberhalb

des Verlaufs des Nervus suralis befestigt war, gegeben. Um Schmerzimpulse oberhalb der Schmerzschwelle setzen zu können, wurde diese zuerst mithilfe der Treppenmethode (Levitt 1971) bestimmt: Die Stimulationsintensität wurde in 3 Milliampere Schritten erhöht, bis der Reiz als schmerzhaft empfunden wurde, dann wurde sie in 2 Milliampere Schritten gesenkt, bis der Reiz nicht mehr als schmerzhaft wahrgenommen wurde. Anschließend wurde die Intensität in 1 Milliampere Schritten wieder angehoben, bis erneut Schmerzen auftraten. Dieser Ablauf wurde dreimal wiederholt, um aus den drei Stimulusintensitäten, die jeweils als schmerzhaft empfunden wurden und den drei Stimulusintensitäten, die keinen Schmerzreiz mehr hervorrufen konnten, den Mittelwert und somit die Schmerzschwelle zu berechnen.

3.2.2 Visuelle Analogskala

Bei der visuellen Analogskala (VAS) handelt es sich um eine horizontal orientierte numerische Schmerzskala, an dessen beiden Enden die verbalen Anker 0 = „kein Schmerz“ und 100 = „vorstellbar stärkster Schmerz“ für die Messung der Schmerzintensität und 0 = „kein Schmerz“ und 100 = „vorstellbar unangenehmster Schmerz“ für die Bestimmung der Schmerzaversivität angegeben sind.

Die Probanden wurden zu Beginn der Untersuchung in die Beurteilung von Schmerzintensität und Schmerzaversivität (Rainville et al. 1992) anhand der VAS eingewiesen. Während der gesamten Untersuchung wurde die gleiche VAS verwendet.

3.2.3 Schmerzmessung

Die Probanden erhielten zunächst vier leichte Schmerzreize (Schmerzschwelle [mV] x 1.3) im Abstand von circa 10 Sekunden, jeder einzelne Schmerzreiz wurde 1 bis 2 Sekunden vorher verbal angekündigt. Danach erfolgten vier stärkere unangekündigte Schmerzreize (Schmerzschwelle [mV] x 1.6), deren Abstand voneinander circa 10; 20 und 30 Sekunden betrug. Die Bewertung der Reize durch die Testpersonen nach Intensität und Aversivität fand jeweils in den Intervallen zwischen den Reizen statt.

3.2.4 Mündliche Instruktionen

Die Instruktionen wurden in Anlehnung an Hsieh et al. (1999) gewählt.

Den Probanden wurde vor Bestimmung der Schmerzschwelle und vor Durchführung der Schmerzversuche folgender Text vorgelesen:

(1) Schmerzschwellenbestimmung

„Jetzt bestimmen wir deine Schmerzschwelle. Dazu werden dir elektrische Reize zugeführt. Bitte gib an, ab wann du den einzelnen Reiz als schmerzhaft empfindest.“

Frage: *„Ist der Reiz schmerzhaft?“*

(2) Angekündigte Schmerzreize

„Jetzt erfolgen vier leichte Schmerzreize im Abstand von etwa 10 Sekunden. Jeder Schmerzreiz wird kurz vorher angekündigt.“

Bitte bewerte jeden der vier Schmerzreize nach Stärke und Aversivität.“

(3) Unangekündigte Schmerzreize

„Jetzt erfolgen vier stärkere unangenehmere Schmerzreize. Der Abstand zwischen den einzelnen Reizen nimmt zu. Je länger die zeitliche Dauer dazwischen ist, desto schmerzhafter ist der Reiz.“

Bitte bewerte jeden der vier Schmerzreize nach Stärke und Aversivität.“

3.2.5 Anweisung zur Schmerzbewertung

Der Unterschied zwischen Schmerzintensität und Schmerzaversivität wurde den Probanden mit einem standardisierten Text erklärt (Price et al. 1983).

Der Text wurde vor dem Vorversuch und vor den Hauptversuchen an jedem Versuchstag jeweils einmal laut vorgelesen.

„Die Beurteilung von Schmerz nach Stärke und Aversivität kann man vergleichen mit der Beurteilung von Musik. Musik lässt sich bewerten nach Lautstärke (Stärke) und nach Aversivität. Lieblingsmusik kann, obwohl sie laut ist, sehr angenehm sein. Wohingegen Musik, die man nicht mag, bereits bei Zimmerlautstärke als unangenehm oder störend empfunden werden kann. Ist dir der Unterschied und die Bewertung nach Stärke und Aversivität klar?“

3.3 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das „Statistic Package for Social Science (SPSS)“, Version 12 verwendet. Eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen mit den Innersubjekt-Faktoren „Gruppe (1-Hz rTMS, 10-Hz rTMS und 1-Hz Sham rTMS)“ und „Zeit (vor Stimulation, direkt nach Stimulation und 30 Minuten nach Stimulation)“ wurde durchgeführt um das Ausmaß der Einflussgrößen „Gruppe“ und „Zeit“ auf die Schmerzschwellen abzuschätzen. Zwei weitere dreifaktorielle ANOVAS wurden angewandt um die Wirkung dieser beiden Faktoren und des Faktors „Art der VAS (Schmerzintensität versus Schmerzaversivität)“ auf angekündigte und unangekündigte schmerzhafte Reize zu überprüfen. Die deskriptive Statistik wurde mit dem Mittelwert \pm Standardabweichung wiedergegeben und für die statistische Signifikanz galt $\alpha = 0.05$.

3.4 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

3.4.1 Motorisch evozierte Potentiale

Die Summe aller Aktionspotentiale lässt sich als MEP mit Oberflächenelektroden ableiten. In diesem Versuch wurden MEP des (rechten) Musculus abductor digiti minimi manus kontralateral zur dominanten Hemisphäre des Motorkortex abgeleitet. Die distalen Handmuskeln eignen sich besonders gut, da ihre kortikale Repräsentation stark ausgeprägt ist. Die Stimulationsschwelle ist abhängig von der maximalen Leistungsfähigkeit des Magnetstimulators. Ihre Höhe (Angabe in Prozent) ist die Stimulationsintensität, bei der in noch mindestens der Hälfte der Stimulationen eine motorische Antwort (in Form von MEP) erfolgt. Eine aktive Elektrode wurde über dem Muskelbauch, die Referenzelektrode am Muskelansatz über dem ersten Interphalangealgelenk befestigt.

Die Magnetspule wurde flach auf den Schädel oberhalb des dominanten Motorkortex (bei Rechtshändern links) in einem 45 Grad Winkel zur Mittellinie gelegt. Der Spulengriff zeigte dabei, bezogen auf den Probanden, nach dorsolateral. Dann wurde die Spule in 0.5 – 1 Zentimeter Schritten über der dominanten Hemisphäre bewegt um die optimale Position der kortikalen Repräsentation des Musculus abductor digiti manus und eine maximal motorische Antwort des Zielmuskels zu erhalten. Es wurden biphasische Impulse

verwendet und der durch TMS erzeugte Stromimpuls war, bezogen auf den Gyrus praecentralis, von posterior nach anterior ausgerichtet.

Das erwartete Areal für die kleinen Handmuskeln liegt parietotemporal, wenige Zentimeter oberhalb der Ohrmuschel. Die Stelle, an der mit einer Intensität von 40 - 50 Prozent der maximalen Stromstärke des TMS-Gerätes das größte MEP erzeugt werden konnte, wurde auf der Kopfhaut mit einem Stift markiert, um anschließend an dieser Stelle die Ruhemotorschwelle (resting motor threshold, RMT) bestimmen zu können.

Aufgrund von Schwankungen der MEP ist es notwendig die Stimulationen einige Male zu wiederholen. Die Schwankungen lassen sich durch die, sich permanent verändernde Erregbarkeit der Kortex erklären. Die RMT wurde definiert als die niedrigste Stromstärke, die bei mindestens fünf von zehn konsekutiven Impulsen ein MEP von noch mindestens 50 μ V auslösen.

3.4.2 Stimulation

Die Stimulation erfolgte mit einer achterförmigen Schmetterlingsspule, 5 Zentimeter Außendurchmesser (MC-B70) mit biphasischen Impulsen oder einer Sham-Schmetterlingsspule, 5 Zentimeter Außendurchmesser (MC-P-B70), die mit einem Medtronic MagPro Stimulator® (Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Dänemark) verbunden waren. Die Probanden saßen entspannt auf einem Stuhl, mit den Händen im Schoß liegend und den Füßen auf dem Boden. Für die rTMS wurde ein Stimulusmodus benutzt, der günstige Auswirkungen auf experimentell-induzierten Schmerz während der Anwendung über dem DLPFC (Graff-Guerrero et al. 2005) und günstige Auswirkungen bei chronischen Schmerzen während der Anwendung über dem Motorkortex (Lefacheur et al. 2004) zeigte. Die verschiedenen Stimulationsarten, die die Testpersonen an den drei Versuchstagen erhielten, waren Stimulationen mit einer Frequenz 1-Hz, 10-Hz und eine Stimulation mit einer Sham-Spule analog der Stimulation mit 1-Hz. Verum und Sham rTMS mit einer Frequenz von 1-Hz erfolgten über 15 Minuten mit 100 Prozent der RMT, mit einer Impulssumme von 900 und einem Interimpulsintervall von 1 Sekunde. rTMS mit einer Frequenz von 10-Hz erfolgte über 20 Minuten mit 80 Prozent der RMT und mit einer Impulssumme von insgesamt 1600. Eine Impulsserie dauerte 4 Sekunden mit einem Interserienintervall von 26 Sekunden.

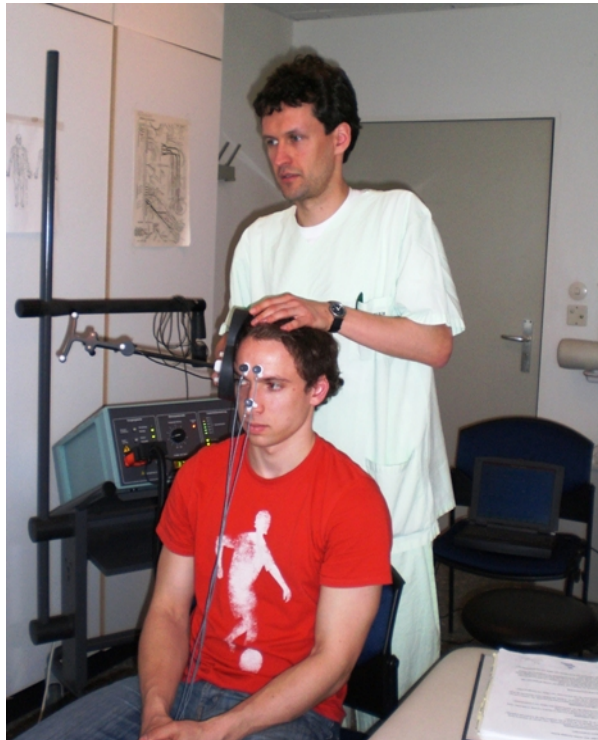


Abbildung 3: Proband während der Stimulation. Im Hintergrund links ist das TMS-Gerät zu sehen. Der Proband und die TMS-Spule sind mit Ultraschallreflektoren markiert, deren Signale über ein Detektorsystem aufgefangen werden (nicht im Bild).



Abbildung 4: Stimulationssituation. Rechts im Bild das TMS-Gerät. Links oben das Detektorsystem. Über den Laptop (Bildmitte) kann die genaue Spulenposition zum Kopf des Probanden und dem markierten kortikalen Ziel verfolgt werden.

3.4.3 Nebenwirkungen

Aus der Literatur geht hervor, dass rTMS, insbesondere hochfrequente zeitlich länger andauernde Stimulation mit einem Mehrfachen der RMT (Wassermann et al. 1996; Wassermann 1998), Krampfanfälle auslösen kann. Durch einen Zusammenbruch der kortiko-kortikalen Inhibition durch die Stimulation kann es zu einer Ausbreitung der durch rTMS induzierten Erregung auf nicht direkt aktivierte Kortexareale kommen. Um das Risiko eines Krampfanfalls bei ansonsten völlig gesunden Personen so gering wie möglich zu halten, sollten die Probanden an den Versuchstagen weder übermüdet, noch hypoglykämisch sein (Brandt et al. 1997). Unter den Stimulationsparametern in unserer Studie wurden keine Anfälle beobachtet. In Studien an Epilepsie-Patienten wurden durch TMS ausgelöste Anfälle beschrieben (Hufnagel and Elger 1991), allerdings wurde in anderen Studien auch die Reduzierung epilepsietypischer Potentiale geschildert (Steinhoff et al. 1993). Durch die Aktivierung kortikaler Neuronen besteht letztendlich das Risiko der Auslösung eines Krampfanfalls, das allerdings von Stimulationsort und Stimulationstechnik abhängig ist. Die Probanden wurden über das potentiell epileptogene Potential der transkraniellen Magnetstimulation aufgeklärt.

Weitere in der Literatur beschriebene Nebenwirkungen der rTMS sind Kopfschmerzen und Stimmungsschwankungen (Brandt et al. 1997; Rossi et al. 2009). Kopfschmerzen waren die einzige beobachtete Nebenwirkung bei unseren Probanden. Es ist allerdings möglich, dass die Kopfschmerzen durch die mechanische Reizung von Nozizeptoren der Kopfhaut unter der Verum-Stimulation aufgetreten sind und nicht durch direkte Effekte am Gehirn (oder an Hirnhäuten).

3.5 Neuronavigation

3.5.1 MRT

Von jedem Probanden wurde nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung, sowie schriftlichem Einverständnis eine Schädel-MRT (Siemens Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) in sagittaler T₁-gewichteter Aufnahme mit einem anatomischen Datensatz (MPRAGE-Sequenz) angefertigt (TR: 1480 ms, TE: = 3.04 ms, α : 15°, matrix 256 x 256, FOV: 250 x 250 mm, number of slices: 144, slice: thickness 1.0 mm, inter-slice-gap: 50 %, bandwidth: 170 Hz/Pixel).

3.5.2 Neuronavigierte TMS

Das Prinzip der Neuronavigation wird bereits seit Anfang der Neunziger Jahre für die Durchführung neurochirurgischer Operationen angewendet. Seit 1997 wird es in entsprechend modifizierter Weise auch für die TMS genutzt. Das hier verwendete Ultraschallgerät von Brainvoyager® arbeitet mit Ultraschall-gesteuerter Navigation von Zebris®. Je drei Ultraschall-Reflektoren bilden einen so genannten Referenzrahmen. Ein Referenzrahmen befindet sich am Gesicht des Probanden zwischen der Nasenspitze und zwei Punkten an der Stirn, der andere Referenzrahmen wird über drei Reflektoren an der Stimulationsspule gebildet. Des Weiteren gibt es ein Detektorsystem, das als Empfänger gilt und stereotaktisch über Ultraschall-Mikrofone die Positionen der Referenzrahmen erfasst. Eine Navigationssoftware berechnet die Rauminformation und das Verhältnis von Spule und Kopf des Probanden zur individuellen MRT-Aufnahme, was auf einem Bildschirm sichtbar wird. Dazu müssen mit einem Referenzierungsstift mindestens drei genau zu bestimmende anatomische Referenzpunkte (hier die Nasenwurzel und die Incisurae intertragicae der Ohren), die zuvor an der 3D-Oberflächenrekonstruktion der MRT-Aufnahme definiert wurden, berührt und gespeichert werden. Das Ziel ist, die Spulenposition mit dem Fokus des Magnetfeldes relativ zum 3D-Bild der individuellen MRT-Aufnahme des Gehirns auf dem Computermonitor darzustellen und die Spulenbewegungen während der Stimulation in Echtzeit zu verfolgen (Julkunen et al. 2009). Die zu stimulierende Gehirnregion, im vorliegenden Versuch die Talairach-Koordinaten im rechten IFG, muss in der Software markiert werden.

Neuronavigation kann zwar den Ort des maximalen Magnetfeldes aufzeigen, gibt aber keine Information über die optimale und tatsächliche Stromrichtung und die Stimulusintensität, die letztlich von der individuellen Neuroanatomie (Verlauf der Nervenzellen, Anordnung der Gyri und Sulci) abhängt.



Abbildung 5: Auf dem Monitor lassen sich die Position des Probanden und das markierte kortikale Ziel im Verhältnis zur Spule graphisch und numerisch (Angabe in Millimetern) darstellen.

3.5.2.1 Neuronavigierte TMS im vorliegenden Versuch

Die Definition des kortikalen Stimulationsortes und die neuronavigierte rTMS wurden mit einer Software von Brainvoyager® durchgeführt. Kortikale Aktivität nach Antizipation von Schmerz im rechten IFG, im anterioren MFC und im posterioren cerebellären Kortex konnte bereits nachgewiesen werden (Ploghaus et al. 1999). Da sich die Koordinaten im rechten IFG nur circa 30 Millimeter unterhalb der Schädeloberfläche befinden, wurden sie, anstelle der tiefer liegenden Koordinaten in den beiden anderen Arealen (MFC und posteriorer cerebellärer Kortex) für die Stimulation benutzt. Verwendet wurde der Mittelwert der Talairach Koordinaten aus der Studie von Ploghaus et al. (1999) im rechten IFG (x: 40 mm, y: 26 mm, z: 10 mm). Dieses Ziel befindet sich im 10 - 20 EEG-System zwischen der F4 und der F8 Elektrode, 2,4 Zentimeter auf der Schädeloberfläche entfernt von F4. Die Talairach Koordinaten wurden auf die individuelle MRT der Testpersonen übertragen und anschließend in den anatomischen MRT-Datensatz rücktransformiert. Die Stimulation des vorher definierten Ziels wurde mit einer Genauigkeit von 0 - 10 Millimetern durchgeführt. Da es interindividuelle Unterschiede im Abstand des Ziels zur Schädeloberfläche gibt, muss angenommen werden, dass das Ziel mit variierenden Magnetfeldstärken stimuliert worden ist.



Abbildung 6: Neuronavigierte rTMS. Die TMS-Spule (Bildmitte) mit den aufgesetzten Reflektoren muss ständig in Kontakt mit dem Detektorsystem stehen (links oben).

3.6 Versuchsabläufe

3.6.1 Vorversuch

Die fünf Testpersonen wurden je einmal untersucht. Jede Versuchssitzung dauerte circa eine halbe Stunde. Die Vorversuche wurden durchgeführt um zu zeigen, dass unangekündigte Schmerzreize als intensiver und unangenehmer empfunden werden als angekündigte Schmerzreize gleicher Intensität.

3.6.1.1 Versuchsbeschreibung des Vorversuchs

Die Messungen wurden in einer ruhigen Umgebung, in einem normal erleuchteten Raum durchgeführt. Die Probanden saßen während der Schmerzversuche auf einem Stuhl mit beiden Füßen auf dem Boden und den Händen im Schoß. Nach der Suralisneurographie zum Auffinden des Nervus suralis wurde die Schmerzschwelle mit der Treppenmethode bestimmt. Im Anschluss erhielten die Probanden die mündlichen Instruktionen bezüglich der

Unterscheidung von Schmerzintensität und Schmerzaversivität anhand der VAS. Entsprechend der Höhe der individuellen Schmerzschwelle erfolgten nun die Schmerzversuche. Zuerst erhielten die Probanden vier unangekündigte Schmerzreize (Schmerzschwelle \times 1.3), gefolgt von vier angekündigten Schmerzreizen (Schmerzschwelle \times 1.3) und zuletzt wieder vier unangekündigte Schmerzreize (Schmerzschwelle \times 1.3). Die Probanden wurden gebeten unmittelbar nach jedem Schmerzreiz diesen anhand der VAS zu bewerten.

3.6.2 Hauptversuch

Jeder Proband wurde dreimal im Abstand von mindestens zwei Tagen untersucht. Dabei dauerte jede Versuchssitzung 1.5 - 2 Stunden. Die Probanden wurden zuvor vom Versuchsleiter zufällig in sechs Gruppen eingeteilt, die die Reihenfolge der Versuchssitzungen festlegte:

1. 1-Hz/ 10-Hz/ 1-Hz Sham
2. 1-Hz/ 1-Hz Sham/ 10-Hz
3. 10-Hz/ 1-Hz/ 1-Hz Sham
4. 10-Hz/ 1-Hz Sham/ 1-Hz
5. 1-Hz Sham/ 1-Hz/ 10-Hz
6. 1-Hz Sham/ 10-Hz/ 1-Hz

Die Sham Stimulation wurde mit einer schmetterlingsförmigen Spule durchgeführt, die optisch und akustisch einer Verum Spule entspricht, ohne dabei Neuronen zu erregen.

3.6.2.1 Versuchsbeschreibung des Hauptversuchs

Der Hauptversuch wurde unter den gleichen äußeren Bedingungen wie der Vorversuch durchgeführt. Nach dem Ausschluss potentieller Ausschlusskriterien wurde eine Suralisneurographie durchgeführt. Anschließend erfolgten die Messung der MEP, sowie die Bestimmung der RMT. Nach Bestimmung der Schmerzschwelle, erfolgte mündlich die Anweisung über die Unterscheidung von Schmerzintensität und Schmerzaversivität und ihre Bewertung anhand der VAS. Anschließend begannen die Schmerzversuche. Zunächst erhielten die Probanden vier angekündigte Schmerzreize (Schmerzschwelle \times 1.3), dann vier unangekündigte Schmerzreize (Schmerzschwelle \times 1.6). Es folgte die rTMS

entsprechend des zuvor festgelegten Modus (1-Hz-, 10-Hz- oder 1-Hz Sham Stimulation). Wir stimulierten 20 Minuten mit Sham- oder 1-Hz rTMS und 15 Minuten mit 10-Hz rTMS. Nach Beendigung der Stimulation wurden die Probanden gebeten die Stimulation nach Intensität und Aversivität anhand der VAS zu bewerten. Die erneute Bestimmung der Schmerzschwellen und die Schmerzversuche mit angekündigten und unangekündigten Schmerzreizen wurden unmittelbar nach der Stimulation und nach einer 30-minütigen Pause wiederholt.

Nach Abschluss der dritten Versuchssitzung wurden die Testpersonen gefragt, ob sie erkennen konnten, bei welcher der drei Stimulationen es sich um die Stimulation mit Sham rTMS handelte.

3.7 Kritik an der Methode

Die Studie wurde einfach verblindet durchgeführt. Die Versuchsleiter wussten über die Unterscheidung der Spulen Bescheid. Verum und Sham Spule unterscheiden sich äußerlich nur geringgradig, die Sham Spule ist etwas schwerer und größer als die Verum Spule. Allerdings verursachen beide Spulen ein Knackgeräusch, was bei der Verum Spule durch die entladungsbedingte Verformung der Spule entsteht. Die Stimulation mit der Verum Spule verursachte bei manchen Versuchsteilnehmern, besonders bei der hochfrequenten Stimulation, ein Zucken der Gesichtsmuskulatur. So war es für den überwiegenden Teil der Probanden möglich am Versuchsende richtig zwischen 1-Hz, beziehungsweise 10-Hz Verum und 1-Hz Sham Stimulation zu unterscheiden.

In der Studie von Poreisz et al. (2008) wurden den Probanden Ohrstöpsel gegeben, um sie von Nebengeräuschen, die zum Beispiel auch durch das Setzen des Schmerzreizes entstehen (der Versuchsleiter muss einen Schalter betätigen), abzuschirmen.

Unter optimalen Bedingungen wäre ein doppelblindes Design, bei dem auch der Versuchsleiter Unkenntnis über die Spulen hat, wünschenswert.

Denkbar wäre auch anstelle einer 1-Hz Sham Stimulation eine weitere Frequenz zu wählen, oder zumindest der 10-Hz Verum Stimulation eine entsprechende Sham Stimulation entgegen zu setzen, um jede der beiden Verum Stimulationen mit einer Sham Stimulation vergleichen zu können.

Die Stimulation wurde für verschiedene Frequenzen mit verschiedenen Intensitäten durchgeführt. 1-Hz Sham und Verum Stimulation fand mit 100 Prozent der RMT statt, 10-Hz rTMS mit nur 80 Prozent der RMT. Diese Parameter wurden analog einer Studie von Graff-Guerrero et al. und Lefaucheur et al. gewählt (Graff-Guerrero et al. 2005; Lefaucheur et al. 2008). Aus Vorsichtsmaßnahmen und zur Reduktion des Risikos der Auslösung eines Krampfanfalls haben wir die hochfrequente Stimulation nicht mit 100 Prozent der RMT durchgeführt. Unter Umständen macht dies die Stimulationen weniger miteinander vergleichbar.

Für die Schmerzversuche im Hauptexperiment wurden unterschiedliche Intensitäten festgelegt. So wurden die angekündigten Reize mit einem 1.3-fachen der Schmerzschwelle und die unangekündigten Reize mit einem 1.6-fachen der Schmerzschwelle durchgeführt. Gleichzeitig wurden die Probanden darüber informiert, dass die Reize mit der 1.6-fachen Intensität der Schwelle stärker und unangenehmer, sowie im zeitlichen Verlauf noch an Stärke zunehmen würden. Wenn davon ausgegangen werden kann, dass unangekündigte Schmerzreize, wie auch im Vorversuch gezeigt, allein schon aufgrund der schlechten Antizipierbarkeit als schmerzhafter empfunden werden, wäre es möglicherweise vergleichbarer gewesen, wenn alle Schmerzreize mit der gleichen Intensität durchgeführt worden wären.

Das beobachtete signifikante Ergebnis des Faktors „Zeit“ könnte eher einem Sensitivierungsprozess afferenter Schmerzfasern zugrunde liegen und weniger der Stimulation. Um diese Vermutung endgültig zu prüfen, wäre eine Kontrollgruppe, ähnlich wie im Vorversuch, die nur Schmerzschwellen und Schmerzversuche zu drei Zeitpunkten (analog den Versuchen mit Sham und Verum Stimulation) beurteilt hätte ohne eine Stimulation zu erhalten, sinnvoll gewesen. Vorstellbar wäre auch Schmerzreize an leicht unterschiedlichen Stellen zu setzen um einer Sensibilisierung oder einer, theoretisch ebenfalls denkbaren, Desensibilisierung des Rezeptors vorzubeugen. Dieses Vorgehen eignet sich allerdings eher für nicht elektrisch induzierte Schmerzreize, die an einer immer gleichen Stelle gesetzt werden müssen.

4 Ergebnisse

4.1 Vorversuch

Die Auswirkung der Antizipation auf Schmerzintensität und Schmerzaversivität wurden in einem Vorversuch getestet. Fünf gesunde Probanden nahmen am Vorversuch teil. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte, dass die Bewertung der Schmerzaversivität anhand der VAS von unerwartetem Schmerz höher war als die von erwartetem Schmerz ($Z = -2.033$, $P = 0.043$). Bezüglich der Bewertung der Schmerzintensität anhand der VAS wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden ($Z = -1.214$, $P = 0.225$). In Übereinstimmung mit bisherigen Daten unterstützt der Vorversuch die Aussage, dass Antizipation die Schmerzwahrnehmung beeinflussen kann (Willer et al. 1979; Terkelsen et al. 2004).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Unangekündigt1_Int	5	9,75	65,00	38,95	22,74272
Unangekündigt1_Av	5	9,25	81,25	35,35	29,23001
Angekündigt_Int	5	4,75	62,50	30,45	24,58556
Angekündigt_Av	5	5,00	62,50	24,00	23,08950
Unangekündigt 2_Int	5	12,00	67,50	38,75	22,75137
Unangekündigt 2_Av	5	11,00	85,00	35,95	30,27705
Unx_Int	5	10,88	66,25	38,85	22,55850
Unx_Av	5	10,25	83,13	35,65	29,73705
Gültige Werte	5				

Tabelle 1: Deskriptive Statistik des Vorversuchs.

Bewertung der unangekündigten und angekündigten Schmerzreize auf der VAS. Int: Intensität, Av: Aversivität, Unx: Mittelwerte von Schmerzintensität und Schmerzaversivität unerwarteter Schmerzreize (Unangekündigt1 und 2).

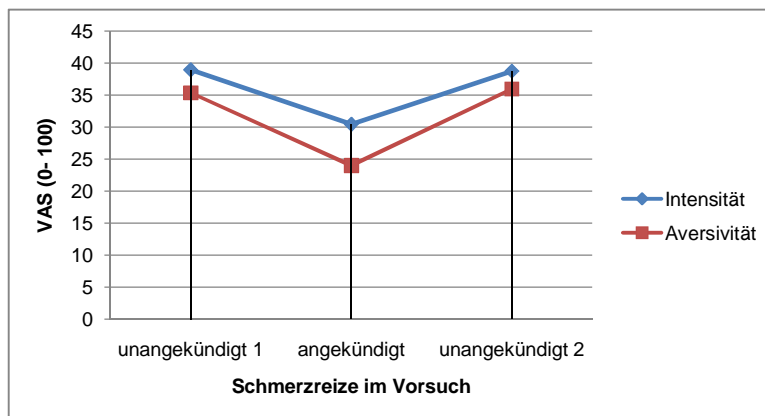


Abbildung 7: Vorversuch. Gegenüberstellung der VAS Mittelwerte von Schmerzintensität und Schmerzaversivität.

	Intensität angekündigter versus unangekündigter Stimuli	Aversivität angekündigter versus unangekündigter Stimuli
Z	-1,214 ^a	-2,023 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,225	0,043

Tabelle 2: Statistik des Vorversuchs

Darstellung der Ergebnisse des Wilcoxon-Tests mit $p \leq 0.05$.

^a Basiert auf negativen Rängen.

Die signifikanten Ergebnisse sind hervorgehoben.

4.2 Hauptversuch

4.2.1 Deskriptive Statistik

Das kortikale Ziel für niederfrequente rTMS befand sich in einer Gehirntiefe von 30 ± 2.5 Millimeter. Das Ziel für hochfrequente rTMS bei einer Tiefe von 31 ± 5 Millimeter. Der Mittelwert der RMT lag bei 33 ± 5 Prozent für niederfrequente rTMS, bei 31 ± 7 Prozent für hochfrequente rTMS und bei 31 ± 7 Prozent der maximalen Stimulationsintensität bei Sham rTMS. Demnach lag die

Stimulusintensität für niederfrequente rTMS bei 27 ± 4 Prozent, für hochfrequente rTMS bei 28 ± 3 Prozent und für Sham rTMS bei 25 ± 6 Prozent der maximalen Stimulationsintensität. Die deskriptive Statistik für Schmerzschwellen und die VAS Werte für angekündigte und unangekündigte Stimuli findet sich in Tabelle 3. Die mittlere elektrische Stimulusintensität für angekündigte (Schmerzschwelle x 1.3) und unangekündigte (Schmerzschwelle x 1.6) Schmerzstimulation lag bei jeweils 11.2 mA und 13.7 mA für Sham rTMS, 11.8 mA und 14.5 mA für niederfrequente rTMS und 9.8 mA und 12.1 mA für hochfrequente rTMS.

Zwei von elf Probanden konnten auf Befragen nach Abschluss des dritten Versuchstages nicht korrekt zwischen Verum und Sham rTMS unterscheiden. Kopfschmerzen wurden von einem Probanden nach hochfrequenter rTMS angegeben.

4.2.2 Untersuchte Faktoren

Auf folgende Faktoren wurden die von uns erhobenen Daten über Schmerzschwellen, Bewertung von angekündigten und unangekündigten Schmerzreizen untersucht:

- „Zeit“, Einfluss des Zeitpunktes der Schmerzmessungen im Bezug zur rTMS. Es wurde überprüft, ob die Stimulation einen direkten Einfluss auf die Schmerzbewertung hat, ob dieser Effekt über 30 Minuten andauert oder, ob die Stimulation erst zeitverzögert die Schmerzwahrnehmung beeinflusst.
- „Gruppe“, es wurde untersucht welche Wirkung 1-Hz rTMS und 10-Hz rTMS im Vergleich zur Sham Stimulation auf die Schmerzbewertung der Probanden haben.
- „Art der VAS“, es wurde geprüft, wie die Stimulation Einfluss auf die Bewertung von Schmerzintensität und Schmerzaversivität anhand der VAS nimmt und ob rTMS diese beiden Parametern gleichartig verändert.

4.3 Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Schmerzschwelle

Die Schmerzschwelle nahm im Verlauf der Messungen an den einzelnen Untersuchungstagen ab, die varianzanalytische Auswertung ergab einen

signifikanten Einfluss des Faktors „Zeit“ ($F(2,20) = 6.167$; $P = 0.008$). Alle Stimulationsparadigmen veränderten die Schmerzschwelle gleichartig. Es stellte sich kein signifikanter Unterschied im Faktor „Gruppe“ ($F(2,20) = 0.435$; $P = 0.653$) heraus und es zeigte sich keine signifikante Interaktion der untersuchten Faktoren („Zeit“ x „Gruppe“) ($F(2,40) = 0.928$; $P = 0.457$) (Tabelle 3a).

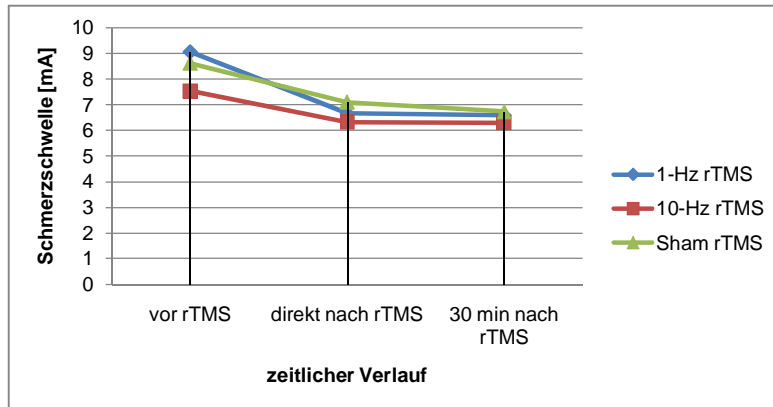


Abbildung 8: Gegenüberstellung der Mittelwerte der Schmerzschwellen.

4.4 Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung von angekündigten schmerzhaften Reizen

Varianzanalytisch fanden wir keine signifikante Veränderung, weder in der Bewertung der Schmerzintensität, noch der Schmerzaversivität („Art der VAS“ ($F(1,10) = 1.344$; $P = 0.273$)) im Verlauf der Untersuchung („Zeit“ ($F(2,20) = 1.722$; $P = 0.204$)). Die unterschiedlichen Stimulationsparadigmen (1-Hz, 10-Hz, 1-Hz Sham) führten zu keiner abweichenden Bewertung erwarteter schmerzhafter Stimuli („Gruppe“ ($F(2,20) = 1.903$; $P = 0.175$)). Ferner wurde keine signifikante Interaktion der Faktoren „Gruppe“ x „Zeit“ beobachtet (Tabelle 3b und 4).

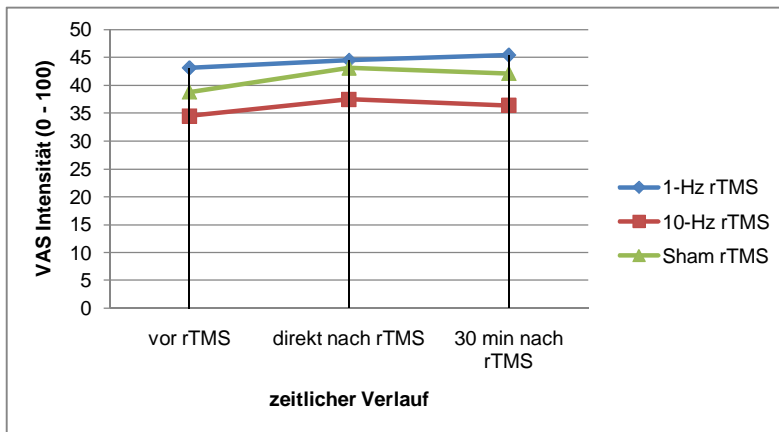


Abbildung 9: Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung der Intensität auf der VAS von angekündigten schmerzhaften Reizen.

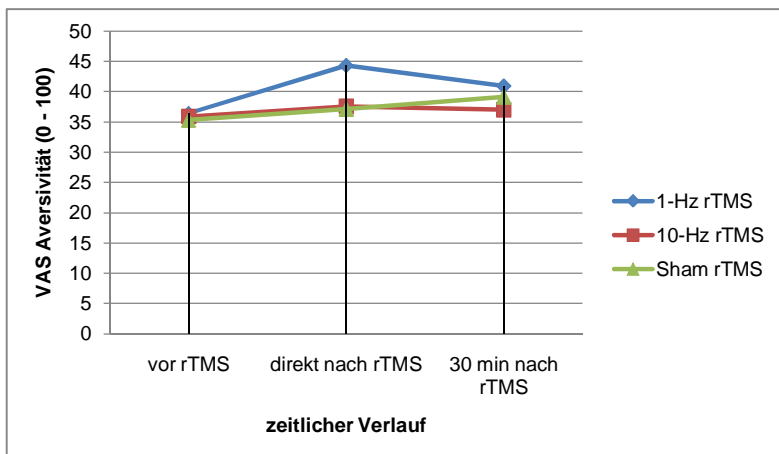


Abbildung 10: Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung der Aversivität auf der VAS von angekündigten schmerzhaften Reizen.

4.5 Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung von nicht-angekündigten schmerzhaften Reizen

Die gleiche Varianzanalyse zeigte keinen signifikanten Einfluss der Faktoren „Zeit“ ($F(2,20) = 1.242$; $P = 0.310$), „Gruppe“ ($F(2,20) = 1.234$; $P = 0.312$) und „Art der VAS“ ($F(1,10) = 0.150$; $P = 0.707$) auf unerwartete schmerzhafte Stimuli. Die Interaktion von „Zeit“ x „Gruppe“ x „Art der VAS“ ergab keinen signifikanten Effekt ($F(4,40) = 1.968$; $P = 0.118$) (Tabelle 3b und 4). Somit konnten unterschiedliche Stimulationsparadigmen weder unmittelbar, noch 30 Minuten nach der Stimulation die Wahrnehmung von unerwarteten schmerzhaften Reizen verändern. Es zeigte sich ferner kein Unterschied in der Bewertung von Schmerzintensität und Schmerzaversivität.

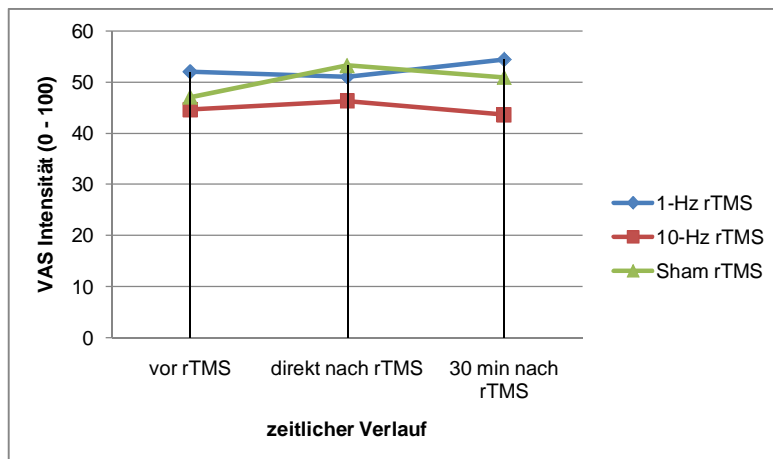


Abbildung 11: Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung der Intensität auf der VAS von unangekündigten schmerzhaften Reizen.

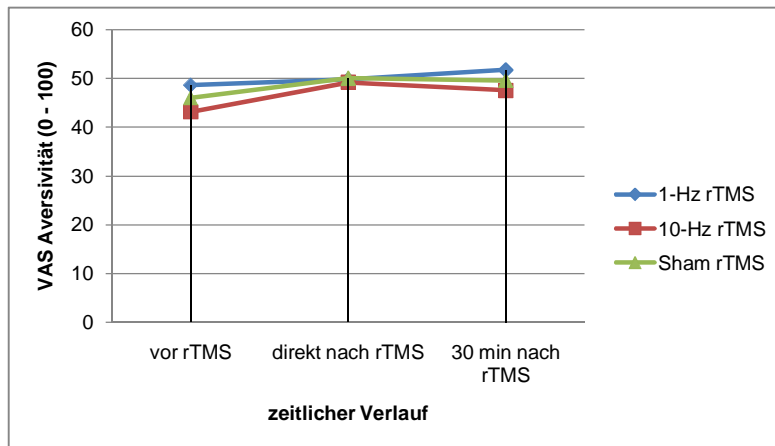


Abbildung 12: Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung der Aversivität auf der VAS von unangekündigten schmerzhaften Reizen.

	Sham rTMS	P	1-Hz rTMS	P	10-Hz rTMS	P
vor rTMS	8.62 ± 4.7		9.05 ± 6.4		7.53 ± 2.7	
direkt nach rTMS	7.10 ± 3.2	0.015	6.66 ± 3.2	0.014	6.32 ± 2.2	0.085
30 min nach rTMS	6.73 ± 3.8	0.006	6.58 ± 3.3	0.05	6.30 ± 2.4	0.085

Tabelle 3a: Deskriptive Statistik der Schmerzschwellen als Mittelwert ± Standardabweichung (SD). Die signifikanten Ergebnisse sind hervorgehoben.

		Sham rTMS	1-Hz rTMS	10-Hz rTMS
Angekündigte Schmerzreize				
(Schmerzschwelle x 1.3)				
VAS Intensität	vor rTMS	38.8 ± 21	43.1 ± 21	34.5 ± 20
	direkt nach rTMS	43.1 ± 25	44.5 ± 25	37.5 ± 19
	30 min nach rTMS	42.1 ± 28	45.4 ± 23	36.4 ± 21
VAS Aversivität	vor rTMS	35.3 ± 18	36.4 ± 19	35.9 ± 21
	direkt nach rTMS	37.1 ± 26	44.3 ± 30	37.6 ± 20
	30 min nach rTMS	39.1 ± 27	40.9 ± 26	37.0 ± 24
Unangekündigte Schmerzreize				
(Schmerzschwelle x 1.6)				
VAS Intensität	vor rTMS	47.0 ± 23	52.0 ± 21	44.6 ± 23
	direkt nach rTMS	53.2 ± 25	51.0 ± 25	46.3 ± 22
	30 min nach rTMS	50.9 ± 27	54.4 ± 23	43.6 ± 23
VAS Aversivität	vor rTMS	46.0 ± 24	48.6 ± 23	43.1 ± 24
	direkt nach rTMS	50.0 ± 25	49.8 ± 28	49.2 ± 23
	30 min nach rTMS	49.5 ± 29	51.7 ± 27	47.5 ± 25

Tabelle 3b: Deskriptive Statistik der VAS Werte von Schmerzintensität und Schmerzaversivität für erwartete und unerwartete schmerzhaft stimuli vor, direkt nach und 30 Minuten nach rTMS (Sham rTMS, 1-Hz rTMS und 10-Hz rTMS) des rechten IFG. Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

	F _(df)	P
Schmerzschwelle		
Gruppe (1-Hz, 10-Hz, Sham rTMS)	0.435 (2,20)	0.653
Zeit (vor, direkt nach, 30 min nach rTMS)	6.167 (2,20)	0.008
Gruppe x Zeit	0.928 (4,40)	0.457
Angekündigte Schmerzreize (Schmerzschwelle x 1.3)		
Gruppe (1-Hz, 10-Hz, Sham rTMS)	1.903 (2,20)	0.175
Zeit (vor, direkt nach, 30 min nach rTMS)	1.722 (2,20)	0.204
Art der VAS (Intensität und Aversivität)	1.344 (1,10)	0.273
Gruppe x Zeit	0.168 (4,40)	0.954
Gruppe x Art der VAS	0.746 (2,20)	0.487
Zeit x Art der VAS	0.156 (2,20)	0.856
Gruppe x Zeit x Art der VAS	1.456 (4,40)	0.234
Unangekündigte Schmerzreize (Schmerzschwelle x 1.6)		
Gruppe (1-Hz, 10-Hz, Sham rTMS)	1.234 (2,20)	0.312
Zeit (vor, direkt nach, 30 min nach rTMS)	1.242 (2,20)	0.310
Art der VAS (Intensität und Aversivität)	0.150 (1,10)	0.707
Gruppe x Zeit	0.721 (4,40)	0.582
Gruppe x Art der VAS	0.597 (2,20)	0.560
Zeit x Art der VAS	1.263 (2,20)	0.304
Gruppe x Zeit x Art der VAS	1.968 (4,40)	0.118

Tabelle 4: Die erste zweiseitige Varianzanalyse, mit den Innersubjektfaktoren „Gruppe“ (1-Hz, 10-Hz und Sham rTMS) und Zeit (vor, direkt nach und 30 Minuten nach rTMS) wurde berechnet, um den Einfluss von „Gruppe“ und „Zeit“ auf die Schmerzschwelle zu bestimmen. In der zweiten und dritten Varianzanalyse wurden die Effekte von „Gruppe“, „Zeit“ und „Art der VAS“ (Schmerzintensität und Schmerzaversivität) auf die Bewertung von erwarteten und unerwarteten überschwelligen schmerzhaften Reizen bestimmt. Die signifikanten Ergebnisse sind hervorgehoben.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die aktuelle Studie wurde durchgeführt, um die Relevanz einer kortikalen Region bezüglich der Antizipation von angekündigtem experimentell induziertem Schmerz näher zu untersuchen.

Der Vorversuch wurde durchgeführt, um zu belegen, dass die Antizipation die Schmerzwahrnehmung beeinflusst. Die im Vorversuch durchgeführten Schmerzversuche wurden mit der jeweils gleichen Stimulusintensität durchgeführt und ergaben, dass die Probanden die unangekündigten Schmerzreize als signifikant unangenehmer bewerteten.

Die Varianzanalysen für den Hauptversuch ergaben einen signifikanten Einfluss des Faktors „Zeit“, nicht aber „Gruppe“ und keine signifikante Interaktion von beiden. Alle Stimulationstechniken – auch Sham rTMS – führten zu einem signifikanten Abfall der Schmerzschwellen. Die Stimulation mit 10-Hz rTMS führte zu einer nicht signifikanten Reduktion der Schmerzschwellen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 TMS und Schmerz in der Literatur

Transkranielle Magnetstimulation verändert die kortikale Erregbarkeit, was zu einer Aktivierung oder Hemmung kortikaler, und folglich subkortikaler Strukturen führt. Es wird nicht nur die Erregbarkeit des Motorkortex verändert, sondern auch Einfluss auf kortiko-kortikale und kortiko-subkortikale Wege genommen, die für die Schmerzempfindung relevant sind. Dies geschieht entweder durch die direkte Stimulation dieser Fasern, oder indem sich der durch rTMS generierte Impuls über verschiedene Bahnsysteme in subkortikal gelegene Areale fortleitet. Dadurch kann die Schmerzwahrnehmung von akuten (auch experimentell ausgelöst) oder chronischen Schmerzen zumindest vorübergehend beeinflusst werden (Lefaucheur 2004; Pridmore et al. 2005).

5.2.1.1 Chronischer Schmerz

Hirayama et al. (2006) wiesen Effekte der rTMS bei chronischen Schmerzen nach: Zehn von zwanzig Patienten mit therapieresistentem Deafferenzierungsschmerz (Deafferenzierung bedeutet die operative oder traumatisch bedingte Ausschaltung aller sensiblen Afferenzen (Roche 2003). Phantomschmerzen fallen unter den Oberbegriff des Deafferenzierungsschmerz), die zehn Serien von neuronavigierter 5-Hz TMS über dem Motorkortex erhielten (jeweils 10 Sekunden mit einem 50-sekündigen Intervall, TMS-Intensität: 90 Prozent der RMT), gaben signifikante Schmerzlinderung für bis zu drei Stunden nach der Stimulation an. Auch in anderen Studien konnte die Wirksamkeit hochfrequenter rTMS (20-Hz) in Form von vorübergehender Linderung von chronischem Schmerz für bis zu zwei Wochen aufgezeigt werden (Khedr et al. 2005; Andre-Obadia et al. 2006). Des Weiteren konnten auf diese Weise gezielt Patienten für die chirurgische Implantation von Elektroden im Motorkortex (MCS) selektiert werden (Andre-Obadia et al. 2006). Die Arbeitsgruppe von Irlbacher et al. (2006) führte Untersuchungen an Patienten mit chronischen Phantomschmerzen und chronischem zentralen Schmerz durch. Sie verglichen niederfrequente rTMS (1-Hz) und hochfrequente rTMS (5-Hz) in Abgrenzung zur Sham Stimulation (2-Hz). Bei jeder dieser Stimulationsarten kam es zu einer Schmerzreduktion kurz nach Stimulation, allerdings nicht mit signifikantem Unterschied zur Sham Stimulation. Außerdem ließen sich keine Langzeiteffekte auf die Schmerzwahrnehmung nachweisen. Vorherige Untersuchungen über MCS bei chronischem Schmerz zeigten, dass es durch MCS, wahrscheinlich über die direkte Aktivierung deszendierender pyramidaler Axone zu einer indirekten Erregung kortikospinaler und inhibierender Neurone des Kortex kommt. Dies führt zu einer sekundären Aktivierung des medialen Thalamus, des ACC und des oberen Hirnstamms und bewirkt vermutlich darüber eine Beeinflussung des medialen schmerzleitenden Systems, deszendierender schmerzhemmender serotoninerger Systeme und – über die Aktivierung des ACC – eine veränderte affektiv-emotionale Schmerzkomponente bei chronischem Schmerz (Garcia-Larrea et al. 1999).

Fregni et al. (2006) heben ebenfalls die Bedeutung des Thalamus in der Schmerzverarbeitung hervor. Nach transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) beobachteten sie eine Schmerzlinderung bei Patienten mit chronischem Schmerz infolge von Rückenmarksverletzungen. Sie nehmen an, dass es durch die Stimulation zu einer sekundären Modulation der Aktivität thalamischer Kerne kommen kann.

5.2.1.2 Experimenteller Schmerz

Die Stimulation des Motorkortex gesunder Probanden durch einen einzelnen Impuls oder durch eine Impulsreihe bewirkte in Untersuchungen von Seyal et al. (1992) sowohl die Modulation von nicht-schmerzhafter sensorischer Reizwahrnehmung, als auch von akuten experimentell induzierten Schmerzen. Dabei ergab sich eine maximale Abschwächung der Reizwahrnehmung, wenn TMS 20 Millisekunden nach dem Setzen des sensorischen Reizes stattfand, also zu dem Zeitpunkt, an dem der Reizimpuls vermutlich im somatosensorischen Kortex angelangt ist.

Tamura et al. (2004b) wiesen eine Schmerzreduktion von C-Faser vermitteltem Wärmeschmerz durch 1-Hz rTMS des Motorkortex bei gesunden Probanden anhand bildgebender MR-Daten nach und führten dies auf die Beeinflussung des medialen schmerzverarbeitenden Systems zurück. Reduktion von C-Faser vermitteltem Schmerz geht mit erhöhtem Blutfluss im kaudalen ACC und mit erniedrigtem Blutfluss im medialen PFC einher. Dies sind Strukturen, die dem medialen schmerzverarbeitenden System zugerechnet werden. Dies führten sie ursächlich entweder auf eine Veränderung der emotionalen Schmerzkomponente durch rTMS zurück oder auf eine, durch rTMS ausgelöste erhöhte Kontrolle über descendierende schmerzhemmende Systeme. In einer anderen Studie von Tamura et al. (2004a) führte niederfrequente rTMS des Motorkortex zu einer kurzzeitigen Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit von Laser-induziertem Schmerz.

Durch hochfrequente rTMS des Motorkortex kam es in einer Untersuchung von Summer et al. (2004) zu einer Reduktion der Kälteempfindlichkeits- und Schmerzschwelle, in der gleichen Untersuchung kam es durch niederfrequente rTMS zu einem Abfall der Kälteempfindlichkeitschwelle ohne die Schmerzschwelle zu beeinflussen. In Untersuchungen von Mylius et al. (2007) kam es nach hochfrequenter rTMS des Motorkortex zu einem Anstieg der Schmerzempfindlichkeit bei elektrisch vermittelten Schmerzstimuli. Hochfrequente rTMS des linken DLPFC bewirkte in einer Studie von Borckardt et al. (2007) einen Anstieg der Schmerzschwelle für Wärmereize.

5.2.1.3 Experimenteller Schmerz bei chronischem Schmerz

In einer Untersuchung von Patienten mit Thalamusschmerzen (dabei entsteht der Schmerz im zentralen Nervensystem, hauptsächlich bedingt durch akute

Minderdurchblutung der thalamischen Region im Rahmen eines zerebralen Insults) konnte möglicherweise die Aktivierung des ventrolateralen Thalamus durch TMS des Motorkortex zur Schmerzlinderung beigetragen haben (Lefaucheur 2004). In anderen Studien dieser Arbeitsgruppe kam es durch hochfrequente rTMS des Motorkortex bei Patienten mit chronischem neuropathischem Schmerz zu einer erhöhten Empfindung von thermischen und mechanischen nicht-schmerzhaften Stimuli (Lefaucheur et al. 2008) und zu einer Minderung Laser-induzierter Schmerzreize (Lefaucheur et al. 2010). Im Gegensatz dazu kam es zu einer Erniedrigung der Kältewahrnehmungs- und schmerzschwelle in Untersuchungen von Johnson et al. (2006) nach hochfrequenter rTMS des Motorkortex von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, gleichzeitig fand sich auch eine erhöhte Schmerzschwelle für Wärmereize nach der Stimulation.

5.2.1.4 Gepaarte TMS und Schmerz

In einer Untersuchung von Kanda et al. (2003) mit gesunden Probanden wurde ein schmerzhafter Laserimpuls in der stimulierten Körperregion als weniger schmerzhaft bewertet, wenn ppTMS (Intensität unterhalb der RMT) 50 – 100 Millisekunden nach dem Laserimpuls über dem kontralateralen Motorkortex appliziert wurde.

Die Arbeitsgruppe von Mylius et al. (2006) beobachtete nach ppTMS des MFC eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung von elektrisch induziertem, A delta-Faser vermitteltem Schmerz. Es wird angenommen, dass es zu einer gegenseitigen Beeinflussung von ppTMS und der ankommenden Information über den – anschließend als schmerzhaft bewerteten – Reiz kommt. Ebenfalls denkbar ist eine direkte Modulation des MFC oder eine indirekte Veränderung sekundärer Schmerzzentren in ACC und Rückenmark.

5.2.1.5 Antizipation von Schmerzen

Die Erwartung (Antizipation) von Schmerzen hat einen Einfluss auf die Bewertung dieser. So wird ein erwarteter experimentell induzierter Schmerzreiz in der Regel als weniger schmerzhaft wahrgenommen als ein unerwarteter Schmerzreiz (Rhudy et al. 2000; Ploghaus et al. 2003). Eine Arbeit zeigte kürzlich, dass Antizipation-vermittelte Analgesie thalamo-kortikale Prozesse bei Schmerzpatienten, die an Fibromyalgie leiden, beeinflussen konnte. Die

Patienten gaben ein reduziertes Schmerzempfinden an und die Amplituden der SEP waren herabgesetzt (Goffaux et al. 2009).

Ploghaus et al. (1999) stellten in einer fMRT-Studie Areale dar, die in nachbarschaftlicher Beziehung zu Regionen liegen, die durch Schmerzen direkt aktivierbar waren. Diese Areale – sie lagen im rechten IFG, im anterioren MFC und im posterioren cerebellären Kortex - wurden nicht durch den schmerzhaften Stimulus selbst, aber durch die Erwartung eines schmerzhaften Reizes aktiviert. Diese Erkenntnis legt nahe, dass diese Areale die Schmerzwahrnehmung, besonders die Wahrnehmung erwarteter Schmerzen, beeinflussen können und, dass sie selbst durch rTMS beeinflussbar sein könnten.

5.2.1.6 Grundlagen und Planung der vorliegenden Studie

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt um die Bedeutung des rechten IFG bezüglich der Antizipation von angekündigten und unangekündigten experimentell induzierten Schmerzen zu untersuchen.

Wir entschieden uns, die Untersuchung mit 1-Hz rTMS und 10-Hz rTMS und die Kontrolle mit 1-Hz Sham rTMS durchzuführen. Niederfrequente rTMS scheint in mehreren Studien die kortikale Erregbarkeit zu hemmen, während es durch hochfrequente Stimulation zu einer erhöhten Motorkortexerregung kommt (Quartarone et al. 2005; Lang et al. 2006). So kam es zum Beispiel bei der niederfrequenten Stimulation des Motorkortex zu einem Absinken der MEP für mindestens 15 Minuten (Chen et al. 1997). Ähnliche Ergebnisse bekamen Maeda et al. (2000), niederfrequente 1-Hz Stimulation führte zum Rückgang der MEP, hochfrequente 20-Hz Stimulation zu einer Erhöhung. 10-Hz rTMS ergab in dieser Untersuchung keinen modulierenden Effekt auf die Höhe des MEP. Trotzdem entschieden wir uns, die hochfrequente Stimulation nicht mit 20-Hz, sondern mit 10-Hz durchzuführen. In verschiedenen Studien von Lefaucheur konnte bereits durch 10-Hz eine signifikante Reduktion der Schmerzen erzielt werden. Niederfrequente rTMS müsste folglich die Antizipation von erwarteten Schmerzen inhibieren und so zu einer Zunahme der Schmerzwahrnehmung führen.

Das kortikale Ziel für die Modulation der Antizipation von erwartetem Schmerz durch rTMS wurde entsprechend der Studie von Ploghaus et al. (1999) festgelegt.

Um die Antizipation zu kontrollieren, entschieden wir uns die Anweisungen analog zu Hsieh et al. (1999) zu geben. So war es den Probanden möglich, das

Eintreffen der angekündigten Schmerzreize zeitlich bis auf 1 bis 2 Sekunden abzusehen. Die Anweisung für die unangekündigten Schmerzreize gab Informationen darüber, dass die Schmerzreize unangenehmer sein würden, das Intervall zwischen ihnen zunehmen würde und, dass sie umso schmerzhafter würden, je länger das Intervall werde.

Durch Neuronavigation ist es möglich, gezielt bestimmte zerebrale Strukturen in einem individuellen MRT-Datensatz zu markieren und zu stimulieren. Gleichzeitig bekommt man während der gesamten Stimulationsdauer eine graphische und metrische Rückmeldung über die Genauigkeit mit der das markierte Ziel stimuliert wird. Bisher gab es noch keine Studien mit akutem Schmerz, in denen neuronavigiert stimuliert wurde.

Wir entschieden uns aus praktischen Gründen für die Stimulation des rechten IFG, da diese Struktur einer nicht-invasiven Stimulation gut zugänglich ist. Um das kortikale Ziel markieren zu können, wurden die Talairach Koordinaten auf die individuellen MRT-Daten der Testpersonen übertragen und anschließend in den anatomischen MRT-Datensatz rücktransformiert.

5.2.2 Ergebnisse und Diskussion mit der Literatur

5.2.2.1 Hypothese und Ergebnis

Die Hypothese, dass durch Stimulation kortikaler Strukturen, die mit der Antizipation von Schmerzen in Verbindung gebracht werden, die Wahrnehmung erwarteter Schmerzreize modifiziert werden kann, konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich keine Reduktion von Schmerzintensität und Schmerzaversivität. Unsere Studie ergab keine signifikanten Hinweise, dass verschiedene Stimulationstechniken Auswirkungen auf die Schmerzschwellen und die Bewertung der angekündigten Schmerzreize haben. Auch die Gegenhypothese, dass 1-Hz rTMS die Schmerzempfindung erhöht, konnte nicht bestätigt werden. 10-Hz rTMS führte im Vergleich zu 1-Hz und Sham rTMS zu weniger erniedrigten Schmerzschwellen. Dies könnte daran liegen, dass 10-Hz rTMS über Erregung zerebraler Strukturen im rechten IFG, die die Antizipation verstärken, schmerzhemmend wirkt. Da dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant ist, könnten die herabgesetzten Schmerzschwellen im Verlauf der Untersuchung auch durch

das wiederholte Messen der Schmerzschwellen und einer konsekutiven Sensitivierung der afferenten Schmerzfasern zu erklären sein.

5.2.2.2 TMS des Motorkortex zur Schmerzreduktion

Bisherige Studien haben vor allem die Bedeutung der Stimulation des primären Motorkortex beleuchtet. Im folgenden Abschnitt wird versucht, eine Verbindung zwischen der aktuellen Studienlage und der vorliegenden Untersuchung herzustellen.

Bisher gab es bereits mehrere rTMS Studien an Gesunden um den therapeutischen Effekt von rTMS weiter zu klären. Es wurden in diesen Studien verschiedene Stimuli, Beurteilungskriterien, Stimulationstechniken und Stimulationsorte verwendet. Bei Stimulation des Motorkortex und bei Verwendung von experimentellen Schmerzreizen fand man, dass der Schmerzfasertyp, der den gesetzten Schmerzreiz leitete, entscheidender war als die rTMS Stimulationsfrequenz. Die Mehrzahl der Studien zeigte, dass nieder-, beziehungsweise hochfrequente rTMS des primären Motorkortex zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung von A delta-Faser induziertem Schmerz (Laser- oder elektrisch vermittelte Schmerzreize) und zu einer Reduktion der Schmerzwahrnehmung von C-Faser Schmerz (Capsaicin vermittelte Schmerzreize) führte (Tamura et al. 2004a; Tamura et al. 2004b; Mylius et al. 2007). Diese Ergebnisse könnten sich mit der unterschiedlichen kortikalen Verarbeitung von erstem (A delta-Faser vermitteltem) und zweitem (C-Faser vermitteltem) Schmerz innerhalb des lateralen und des medialen schmerzverarbeitenden Systems erklären (Ploner et al. 2002).

Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse aus der Arbeitsgruppe um Tamura et al. (2004b) die These, dass eine Beeinflussung des medialen schmerzverarbeitenden Systems eine erniedrigte Schmerzwahrnehmung von C-Faser vermitteltem Schmerz bewirke. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass C-Faser vermittelter Schmerz mit einem veränderten zerebralen Blutfluss in kortikalen Strukturen einhergeht, die dem medialen schmerzverarbeitenden System zugerechnet werden (Zunahme des Blutflusses im kaudalen ACC und Abnahme im medialen PFC). Dies könnte zu einer Veränderung der kognitiv-emotionalen Schmerzkomponente oder zu erhöhter Aktivität des hemmenden absteigenden Systems führen.

Daten aus einer früheren Studie von Garcia-Larrea et al. (1999) von Patienten mit chronischen Schmerzen und implantierter MCS lassen vermuten, dass MCS

vor allem das mediale schmerzverarbeitende System, absteigende schmerzhemmende Bahnen und die Aktivität des Thalamus beeinflusst.

In einer Studie von Summers et al. (2004) und Johnson et al. (2006) kam es nach hochfrequenter Stimulation des Motorkortex zu einer reduzierten Wahrnehmung von nicht schmerzhaften Kältereizen, Kälte- und Wärmeschmerz bei Gesunden und bei Patienten mit chronischen, nicht-neuropathischen Schmerzen. Dies ließe vermuten, dass hochfrequente rTMS des Motorkortex bei Gesunden und bei Patienten mit chronischen, nicht-neuropathischen Schmerzen zu einer erniedrigten Wahrnehmung von A delta- und C-Faser—vermittelten thermischen Reizen führe.

Studien mit gesunden Probanden über die schmerzreduzierende Wirkung der rTMS sind im Hinblick auf chronische Schmerzen bedingt aussagekräftig, da es bei Patienten mit chronischem und insbesondere neuropathischem Schmerz zu plastischen Veränderungen des Gehirns kommt, die zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung führen.

Nach hochfrequenter rTMS des Motorkortex von Patienten mit chronischem neuropathischem Schmerz kam es in einer Untersuchung von Lefaucheur et al. (2008) zu einer erhöhten Wahrnehmung von thermischen Reizen innerhalb der von chronischem Schmerz betroffenen Körperregion. Diese Ergebnisse stehen scheinbar im Gegensatz zu denen von Johnson et al. (2006), bei denen jedoch nicht-neuropathische Schmerzen untersucht wurden.

In der gleichen Untersuchung von Lefaucheur et al. (2008) beobachtete man auch eine positive Korrelation zwischen subjektiver Schmerzreduktion und verbesserter Wahrnehmung von nicht schmerzhaften Wärmereizen. Ein Erklärungsversuch hierfür ist die These, dass Patienten mit chronischen Schmerzen eine verminderte Wahrnehmung für sensorische Reize haben, die durch rTMS des Motorkortex und einer konsekutiven Beeinflussung thalamischer Aktivität vorübergehend verbessert werden kann.

Es ist zu vermuten, dass hochfrequente rTMS eine schmerzlindernde Wirkung haben kann, diese aber abhängig ist vom Ursprung des Schmerzes und einem grundsätzlichen Vorhandensein eines chronischen Schmerzzustandes. So gilt es nicht nur zwischen Gesunden und Patienten mit chronischen Schmerzen zu unterscheiden, sondern auch zwischen neuropathischen und nicht-neuropathischen chronischen Schmerzen.

Lefaucheur et al. (2010) untersuchten in weiteren Studien die Wirkung hochfrequenter rTMS des Motorkortex auf Laser-evozierte Potentiale (LEP) und

Laser-induzierten Schmerz (A-delta-vermittelt) an Patienten mit chronischem neuropathischem Schmerz. Es zeigte sich, dass eine reduzierte Schmerzempfindung mit erniedrigten LEP nach Stimulation einherging. Die verringerten LEP werden, als objektiver Parameter, einer veränderten kortikalen Schmerzverarbeitung (eher im lateralen als im medialen schmerzverarbeitenden System) zugeschrieben und nicht psychologischen Effekten, wie zum Beispiel dem Grad der auf den Schmerzreiz gerichteten Aufmerksamkeit. Die, verglichen mit Gesunden, veränderte Grundaktivität der LEP kann dabei Hinweise geben auf Störungen spinothalamischer Verbindungen bei peripherem chronischem neuropathischem Schmerz.

Ergebnisse einer Studie aus der Arbeitsgruppe um Lefaucheur et al. (2006) legten bereits die Hypothese nahe, dass chronischer neuropathischer Schmerz mit einer kortikalen Enthemmung durch gestörte GABA-erg vermittelte Übertragung assoziiert ist und, dass schmerzlindernde Effekte der rTMS durch eine zeitweise Wiederherstellung dieser defekten intrakortikalen Hemmung entstehen könnten.

5.2.2.3 Antizipation

Da in der Verum Stimulation keine Modulation in der Antizipation von Schmerzen zu beobachten war, nehmen wir an, dass entweder der rechte IFG Schmerzen nicht modulieren kann, oder, dass der Einfluss der Antizipation von Stimulusintensität oder dem stimulierten Fasertyp abhängt. So verwendeten Ploghaus et al. (1999) Wärmeschmerz, der eher im medialen System verarbeitet wird, wir aber elektrische Schmerzreize, die eher im lateralen schmerzverarbeitenden System weitergeleitet werden.

In der Studie von Graff-Guerrero et al. (2005) fiel auf, dass Modulation des rechten DLPFC, nachbarschaftlich zum IFG liegend, einen größeren Einfluss auf Messgrößen wie die Schmerztoleranz haben, als auf die Schmerzschwelle.

In unserer Studie haben wir uns für eine Untersuchung der Schmerzschwelle und überschwelliger schmerzhafter Reize (Schmerzschwelle x 1.3 und x 1.6), und nicht für die Untersuchung der Schmerztoleranz entschieden, da Vorversuche, in denen die Schmerztoleranzschwelle gemessen wurde, auf eine zu starke Belastung der Versuchsteilnehmer hingewiesen haben.

5.2.2.4 Offene Fragen

Es bleibt offen, ob die Stimulation von Strukturen (zum Beispiel des Motorkortex), die in früheren Studien schon Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung zeigen konnten, auch die Antizipation beeinflussen könnte.

Verschiedene Autoren beschrieben die Veränderungen, die durch TMS, MCS (über implantierte Elektroden), transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) und Theta-burst Stimulation (cTBS) auf kortikaler und subkortikaler Ebene stattfinden und Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben (Garcia-Larrea et al. 1999; Nitsche et al. 2002; Graff-Guerrero et al. 2005; Poreisz et al. 2008). Da sich durch TMS generierte Potentiale in weitere zerebrale Regionen ausbreiten können, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch antizipatorische Schmerzzentren verändert werden. Es könnte untersucht werden, wie und ob rTMS des Motorkortex sich auf die Antizipation von Schmerzen auswirkt. Zu klären bleibt auch, ob neuronavigierte rTMS der Strukturen, die unmittelbar durch Schmerzreize aktiviert werden - kaudaler ACC, medialer IC und anteriorer cerebellärer Kortex - (Ploghaus et al. 1999), die Schmerzwahrnehmung verändern kann. Diese Regionen sind jedoch schlechter durch TMS erreichbar.

5.3 Diskussion der Ziele dieser Studie

Der rechte DLPFC (F4; EEG 10 – 20 System), neben dem IFG (geschätzte Entfernung des stimulierten Ziels im IFG zur F4-Elektrode circa 25 Millimeter auf der Schädeloberfläche) gelegen, spielt nach heutigem Kenntnisstand zusammen mit anderen Strukturen, die das mediale schmerzverarbeitende System sowie parietale und frontale Regionen umfassen, eine wichtige Rolle in der zerebralen Schmerzverarbeitung (Tracey et al. 2007). So ergab eine rTMS-Studie (Graff-Guerrero et al. 2005) Aufschlüsse über die Bedeutung des rechten DLPFC bei der Modulation von Schmerzen und zeigte eine deutliche Zunahme der Toleranz für kälteinduzierten Schmerz nach 1-Hz-Stimulation.

Wir stimulierten den rechten IFG, eine Struktur, die durch Antizipation von Schmerzen aktivierbar ist, mit dem Ziel herauszufinden, ob dadurch erwartete Schmerzreize als weniger schmerzhaft empfunden werden, als unerwartete Schmerzreize. Praktische Bedeutung hat diese Fragestellung für die Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen, da die Erwartung eines Schmerzreizes eine Rolle in der Entwicklung chronischer Schmerzen spielt (Birbaumer et al. 1995; Ploghaus et al. 1999) und, weil chronische

Schmerzzustände durch rTMS des Motorkortex und des DLPFC positiv beeinflusst werden können (Khedr et al. 2005; Hirayama et al. 2006; Sampson et al. 2006)

Psychosoziale Faktoren und Verhaltensmuster spielen eine wichtige Rolle im Erleben, Aufrechterhalten und Verstärken von Schmerzen. Für die Behandlung von chronischem Schmerz gibt es vielseitige therapeutische Ansätze, die insbesondere die kognitive Verhaltenstherapie beinhalten. Unter den am häufigsten verschriebenen Therapiemöglichkeiten gibt es allerdings keine, die chronische Schmerzen vollständig reduzieren kann (Turk et al. 2008).

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die Wirkung der rTMS auf die Schmerzwahrnehmung genauer zu untersuchen, da nicht-invasive kortikale Stimulation, möglicherweise auch des rechten DLPFC, zukünftig eine Option für die Behandlung chronischer Schmerzen darstellen könnte.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Untersuchung über die neuronavigierte Modulation der Antizipation experimentell induzierter Schmerzen erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Es ist jedoch denkbar, dass sich die Erwartung von Schmerzen durch nichtinvasive Stimulation beeinflussen lässt, wenn Parameter wie das kortikale Ziel, zum Beispiel die individuelle Stimulation des fMRT-Targets, die Schmerzart oder die Auswahlkriterien der Probanden (Patienten mit chronischen Schmerzen) verändert würden.

In der Schmerzwahrnehmung kommt es nach überschwelliger Reizung von A delta- und C-Fasern zunächst zu einer Aktivierung somatosensorischer Kortexareale (S II). Manche Autoren beschreiben auch eine Aktivierung posteriorer Anteile des insulären Kortex. C-Faser Schmerz wird anschließend eher im medialen schmerzverarbeitenden System verarbeitet. Zum medialen schmerzverarbeitenden System gehören der PFC, der ACC, anteriore Anteile des IC und der von uns stimulierte IFG.

Graff-Guerrero et al. (2005) konnten zeigen, dass niederfrequente rTMS des rechten DLPFC zu einer Zunahme der Toleranzschwelle für Kälteschmerz führt. Kälteschmerz wird über A delta- und C-Fasern vermittelt. Im Gegensatz dazu führte bei uns weder nieder- noch hochfrequente rTMS des rechten IFG zu einer Veränderung von A delta-Faser vermitteltem Schmerz bei vorher angekündigten

Schmerzreizen. Deshalb schlagen wir vor, in künftigen Studien den Einfluss von rTMS auf Schmerz und Antizipation von C-Faser vermitteltem Schmerz zu untersuchen. Außerdem kann für weitere Studien überlegt werden andere kortikale Ziele zu stimulieren, insbesondere auch kortikale Ziele, die eher dem lateralen schmerzverarbeitenden System zugerechnet werden. Entsprechend könnten anstatt schmerzhafter elektrischer Stimuli, die über A delta- und C-Fasern geleitet werden, ausschließlich A delta-Faser vermittelte Laser-induzierte Reize verwendet werden, um LEP zu beeinflussen oder die Schmerzwahrnehmung von Laser-induziertem Schmerz zu untersuchen. Zusätzlich kann in folgenden Studien die Stimulation anderer kortikaler Ziele erfolgen die an der emotional-kognitiven Bewertung von Schmerz beteiligt sind (Tamura et al. 2004b).

Eine neuere Studie von Krummenacher et al. (2009) wies jüngst darauf hin, dass niederfrequente rTMS des linken oder des rechten DLPFC Placebo-vermittelte Analgesie hemmen kann. Dies könnte ebenfalls ein kortikales Ziel für die Modulation der Antizipation experimentell induzierter Schmerzen sein.

Obwohl die individuelle Aktivierung während der Antizipation von Schmerz in der Studie von Ploghaus et al. (1999) keine große Streuung zeigte, ist bei den Ergebnissen der aktuellen Studie zu berücksichtigen, dass der Stimulation des kortikalen Ziels nicht individuelle MRT-Datensätze zugrunde gelegt wurden.

Die Zieltiefe transkranieller Magnetstimulation erreicht ihr Maximum in 20 bis 30 mm intrakortikaler Tiefe (Rudiak et al. 1994). In der vorliegenden Studie lag das Ziel tiefer, so dass das kortikale Ziel nicht immer mit der maximalen, sondern einer abgeschwächten Stärke des Magnetfeldes stimuliert wurde.

Eine größere Probandenzahl und eine Ausweitung der Untersuchung auf Patienten mit chronischen Schmerzen wären empfehlenswert. Bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen muss in Betracht gezogen werden, dass sich ihre Gehirnstrukturen von denen Gesunder unterscheiden und daher nicht ohne Weiteres miteinander zu vergleichen sind. Unter Umständen reagieren diese Patienten in anderer Weise auf rTMS (Flor 2003; Mylius 2010). Sinnvoll ist auch die Erforschung anderer chronischer Schmerzsyndrome, da pathophysiologische Veränderungen (zum Beispiel der Verlust der grauen Hirnsubstanz) innerhalb der DLPFC die Schmerzwahrnehmung verändern können (Rodriguez-Raecke et al. 2009) und diese Veränderungen einer kortikalen Stimulation zugänglich sein könnten.

Bis heute ist nicht genau geklärt, wie TMS auf Schmerzen wirkt. Die bisher erzielten schmerzreduzierenden Effekte variieren und sind bisher für den Motorkortex und hochfrequente rTMS am zuverlässigsten. Da Stimulationsparadigmen, Stimulationsort und Patienten der vorliegenden Studien zum Teil stark voneinander abweichen, lassen sich Ergebnisse nicht immer gut miteinander vergleichen, so dass optimale Stimulationsparameter und weitere kortikale Stimulationsorte (zum Beispiel der DLPFC) in zukünftigen Untersuchungen noch zu bestimmen sind.

6 Zusammenfassung

Transkranielle Magnetstimulation bietet die Möglichkeit, Einfluss auf neuronale Strukturen zu nehmen. Durch Generierung eines elektrischen Feldes kommt es zu Membranpotentialverschiebungen der Neuronen, wodurch sie erregt oder gehemmt werden können. Durch Fortleitung von Aktionspotentialen können auch tiefere, nicht direkt stimulierte Areale beeinflusst werden. Dieses nicht-invasive Verfahren wird seit wenigen Jahrzehnten in der neurologischen Therapie und Forschung angewandt. Bislang konnte TMS im Rahmen von Studien für die Behandlung therapieresistenter Formen von Depression, Epilepsie oder Schizophrenie von Nutzen sein.

In mehreren Studien über die Wirkung von TMS auf akute und chronische Schmerzzustände wurde vor allem der Motorkortex untersucht. Untersuchungen an Patienten mit chronischen Schmerzen ergaben eine Schmerzreduktion nach hochfrequenter rTMS des Motorkortex (Khedr et al. 2005; Hirayama et al. 2006). In einer Studie von Lefaucheur et al. (2010) kam es durch hochfrequente rTMS des Motorkortex zu einer Schmerzreduktion von experimentell induzierten Schmerzen bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzzuständen. Auch bei gesunden Probanden ist es möglich, die Schmerzwahrnehmung experimentell induzierter Schmerzen durch rTMS zu beeinflussen. Unabhängig von der Stimulationstechnik kam es in verschiedenen Studien nach Stimulation des Motorkortex und des rechten DLPFC zu einer Zunahme von A delta-Faser vermitteltem Schmerz und zur Reduktion von C-Faser vermitteltem Schmerz (Graff-Guerrero et al. 2005; Mylius et al. 2006; Borckardt et al. 2007; Mylius et al. 2007).

Angekündigte Schmerzreize werden in der Regel als weniger schmerzhaft als unangekündigte Schmerzreize wahrgenommen (Willer et al. 1979; Rhudy et al. 2000; Terkelsen et al. 2004).

In einer Studie von Ploghaus et al. (1999) zeigte sich, dass Areale im Gehirn, die bei der Antizipation eines schmerzhaften Wärmereizes aktiviert werden, sich von Arealen unterscheiden, die direkt durch den schmerzhaften Stimulus eine Signalerhöhung im fMRT bewirken. Diese „antizipatorischen Regionen“ lagen in unmittelbarer Nachbarschaft zu den „Schmerzarealen“. Bei den antizipatorischen Zentren handelte es sich um Strukturen im anterioren MFC, im rechten IFG und im posterioren Cerebellum.

Das Ziel unserer Studie war, herauszufinden, ob rTMS eines dieser antizipatorischen Zentren – wir wählten den rechten IFG – einen Einfluss auf die

Bewertung schmerzhafter Stimuli hat. Um die Antizipation zu kontrollieren entschieden wir uns für die Verwendung von angekündigten - und damit antizipierbaren - und nicht angekündigten Schmerzreizen. Vor den Hauptversuchen wurde ein Vorversuch durchgeführt um zu veranschaulichen, dass die Wahrnehmung erwarteter Schmerzreize geringer ist, als die unerwarteter. Hierbei fand sich, dass die Bewertung der Schmerzaversivität anhand der VAS von unerwartetem Schmerz signifikant höher war, als die von erwartetem Schmerz.

Um die Stimulation des IFG neuronavigiert durchführen zu können, wurde im Vorfeld eine Schädel-MRT jedes Probanden angefertigt. Mit Hilfe des Programms Brainvoyager® wurde eine Talairach Transformation der individuellen MRT-Daten zur Markierung des kortikalen Ziels durchgeführt. An drei Versuchstagen erhielten die Probanden in einem randomisierten, einfach-blinden Sham-kontrollierten Design rTMS mit 1-Hz, 10-Hz oder Sham rTMS. Jeweils davor, direkt danach und nach 30 Minuten bestimmten wir die Schmerzschwelle und führten die Schmerzversuche mit überschwelligem Reizen durch. Die Intensität der angekündigten Schmerzreize lag bei dem 1.3 - fachen, die der unangekündigten Schmerzreize bei dem 1.6 - fachen der Schmerzschwelle.

Die Hypothese, dass rTMS antizipatorischer Schmerzzentren einen Einfluss auf die Wahrnehmung angekündigter Schmerzreize habe, konnte nicht bestätigt werden. Es fand sich bei allen Stimulationsarten eine Erniedrigung der Schmerzschwellen. Die erniedrigten Schmerzschwellen können durch eine Sensitivierung im Verlauf der Untersuchung erklärt werden. Obwohl es durch 10-Hz rTMS, im Verhältnis zu den anderen Stimulationsarten, zu einer größeren Schmerzschwellenerniedrigung kam, ergab sich hier kein signifikanter Unterschied in der Schmerzwahrnehmung nach Stimulation. So gilt es weiterhin zu prüfen, wie hochfrequente rTMS die Antizipation und das Schmerzempfinden beeinflusst. Keine der Stimulationsarten konnte die Wahrnehmung von Schmerzintensität oder Schmerzaversivität signifikant verändern.

Mögliche Fehlerquellen sehen wir in der unterschiedlichen Intensität der Schmerzreize, in dem Fehlen einer Kontrollgruppe ohne Stimulation und in der Verwendung von elektrischem Schmerz. Die Verarbeitung elektrischer Schmerzreize wird eher dem lateralen System zugeschrieben (Ploner et al. 2002) und der von uns stimulierte IFG wird eher zum medialen schmerzverarbeitenden System gezählt.

In weiteren Studien empfehlen wir die Verwendung von C-Faser vermitteltem Schmerz höherer Intensität, sowie die Ausweitung der Untersuchung auf

chronische Schmerzpatienten. Des Weiteren kann versucht werden weitere kortikale Areale, wie den cerebellären Kortex, zu stimulieren und den Stimulationsort anhand individueller MRT-Daten vorzunehmen.

Wir denken, dass rTMS in der Behandlung von Schmerzen, vor allem aber bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände in Zukunft eine Rolle spielen wird. Die genauen Stimulationsintensitäten, sowie die stimulierten kortikalen Ziele müssen allerdings noch weiter untersucht werden.

Transcranial magnetic stimulation (rTMS) allows for the modulation of neuronal structures. By generating an electrical field membrane potentials may be altered which concludes in activation or inhibition of neurons. Even not directly stimulated regions may be influenced by conduction of action potentials.

This non-invasive method has already been employed in neurological therapy and research for a few decades. So far rTMS was successfully used in therapy-resistant types of depression, epilepsy or schizophrenia. The effect of rTMS – in particular of the primary motor cortex - on acute and chronic pain conditions has been shown in several studies. Examinations with patients suffering from chronic pain syndromes yielded a reduction of pain following rTMS of the primary motor cortex following high-frequency rTMS (Khedr et al. 2005; Hirayama et al. 2006). Studies of Lefaucheur et al. showed reduced pain perception of experimentally induced pain after high-frequency rTMS in patients with chronic neuropathic pain (Lefaucheur et al. 2006; Lefaucheur et al. 2008; Lefaucheur et al. 2010). But also in healthy subjects pain perception of experimentally induced pain may be influenced by rTMS. In different rTMS studies an increase of A delta-fibre mediated pain and a reduction of C-fibre mediated pain was found after stimulation of the primary motor cortex and the right dorsolateral prefrontal cortex irrespectively of the stimulation technique (Graff-Guerrero et al. 2005; Mylius et al. 2006; Borckardt et al. 2007; Mylius et al. 2007).

Announced painful stimuli are usually perceived as less painful than unannounced painful stimuli (Willer et al. 1979; Rhudy and Meagher 2000; Terkelsen et al. 2004).

In a functional MRI study of Ploghaus et al. it was shown that brain regions that are activated by anticipation of a painful heat stimulus differ from those that are activated by pain itself. These “anticipatory regions” are located in the vicinity of the “pain regions”. The anticipatory regions lie within the anterior medial frontal

cortex, the right inferior frontal cortex (IFC) and within the posterior cerebellar cortex (Ploghaus et al. 1999).

The aim of our study was to find out whether rTMS of one of these anticipatory regions – we have chosen the right IFC – allows for the modulation of the perception of painful stimuli. To control anticipation we decided to use announced and therefore anticipatory painful stimuli und unannounced painful stimuli. Prior to the main experiments we performed preliminary tests to demonstrate that the perception of announced painful stimuli is less than the perception of unannounced ones. Significant results were found both for pain intensity and pain unpleasantness.

To carry out neuronavigated rTMS of the IFC a cranial MRI of the subjects was produced. With the Brainvoyager software including the neuronavigation module a Talairach transformation was performed to mark the cortical target.

The subjects were randomized in groups and received in a single-blind, Sham-controlled study design 1-Hz, 10-Hz or Sham rTMS on three different days. Electrical pain thresholds and the VAS intensity and unpleasantness scores for supra threshold announced (1.3 X pain threshold) and unannounced (1.6 X pain threshold) electrical stimulation were determined before, directly after and 30 minutes after rTMS.

Our hypothesis that rTMS allows for the modulation of anticipation of pain of announced electrical painful stimuli could not be confirmed. Pain threshold was reduced after all three stimulation techniques. Neither stimulation technique showed a significant modulation of the perception of pain intensity or pain unpleasantness.

Concerning the decreased pain thresholds over time, we suggest that subsequent determination of the pain thresholds sensitizes the afferent fibres towards experimental stimulation.

Potential objections of our study include that different intensities for the painful stimuli were chosen, that we did not perform painful stimuli in a control group without rTMS and that we applied A delta-fibre mediated electrical pain although it has been shown previously that rTMS rather modulates the medial pain pathway where e.g. painful thermal stimuli are processed. The procession of electrically induced pain is attributed to the lateral pain pathway (Ploner et al. 2002), while we stimulated a cortical target within the IFG which belongs to the medial pain pathway.

We suggest employing C-fibre mediated pain of higher intensities in future studies and including patients with chronic pain conditions. In addition to that further cortical targets may be stimulated.

We believe that rTMS is and will be a useful method to treat pain conditions and especially chronic pain. The exact stimulation intensities as well as the cortical targets remain to be determined.

7 Anhang

7.1 Informationsblatt für Probanden

Informationsblatt für Probanden

Repetitive transkranielle Magnetstimulation des rechten inferioren frontalen Kortex zur Modulation experimentell induzierter Schmerzen

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

hiermit möchten wir Sie bitten an unserer Studie teilzunehmen. In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, wie die Schmerzverarbeitung durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) verändert wird. Repetitiv bedeutet, dass mehrere Stimulationen in einem kurzen Zeitraum erfolgen.

Die TMS ist eine nicht-invasive, schmerzlose Technik mit der Nervenzellen der menschlichen Hirnrinde durch einen Strom gereizt werden können. Der Strom entsteht durch die Generierung eines Magnetfeldes in einer Magnetspule über Ihrem Gehirn. Zurzeit beschriebene Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und, in seltenen Fällen, das Auslösen eines Krampfanfalles. In Untersuchungen mit Gesunden wurde bisher kein Krampfanfall beschrieben. Sollten Sie jedoch unter einer Anfallserkrankung (Epilepsie) leiden, können Sie an der Studie nicht teilnehmen. Weitere gesundheitliche Risiken liegen nicht vor.

Im Vorfeld der Untersuchung werden wir eine Kernspintomographie Ihres Gehirns anfertigen, um die mit der rTMS zu stimulierende Stelle am Gehirn zu lokalisieren. Die Untersuchung dauert maximal 10 Minuten. In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass im Rahmen der Untersuchung Auffälligkeiten in Ihrer MRT festgestellt werden. Bitte geben Sie vor der Untersuchung im Einwilligungsbogen an, ob Sie über eventuelle Befunde informiert werden möchten. Die Kenntnis einer möglichen Auffälligkeit des Gehirns kann gegebenenfalls belastende Konsequenzen nach sich ziehen, zum Beispiel, dass weitere Untersuchungen empfohlen werden. Sollte den Untersuchern eine Veränderung Ihres Gehirns auffallen, würden die Bilder mit Kollegen der Neuroradiologie besprochen. Die hier durchgeführten Untersuchungen ersetzen keine normale MRT-Untersuchung des Gehirns und werden von Neurologen, nicht von Neuroradiologen, gesehen. Es ist daher möglich, dass bestehende Auffälligkeiten nicht entdeckt werden. Diese Untersuchung ist für Sie vollkommen ungefährlich und schmerzfrei. Die Kernspintomographie arbeitet mit Magnetfeldern, Sie werden daher keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Es ist

aber wichtig, dass Sie während der Untersuchung keine metallischen oder magnetischen Gegenstände am oder im Körper haben (zum Beispiel medizinische Pumpen, Akupunkturnadeln, Herzschrittmacher, Prothesen etc.).

Es werden drei unterschiedliche Untersuchungen durchgeführt. Sie werden je etwa 2 Stunden dauern und sind für Sie mit leichten Schmerzen am Unterschenkel verbunden. Zunächst erfolgt die Vorbereitung des Versuchs: ein Nerv auf der Rückseite Ihres Unterschenkels wird mit leichten elektrischen Stimuli gereizt und an der Fußaußenseite mit aufgeklebten Elektroden abgeleitet. Dann wird die Ruheschwelle der Magnetstimulation bestimmt. Das heißt, wir stellen fest, ab welcher Stimulusstärke der Magnetstimulation über dem Gehirn die Muskeln ihres kleinen Fingers der rechten Hand sich kontrahieren. Nun folgt der Versuch: vor und nach der rTMS (Dauer 15 - 20 Minuten) wird Ihre Schmerzschwelle durch Nervenreizung an der Rückseite des Unterschenkels bestimmt. Zusätzlich erfolgen jeweils 4 angekündigte und vier unangekündigte Schmerzstimuli (etwas über der Schmerzschwelle), die Sie auf einer Skala bewerten sollen.

Die erhobenen Daten werden pseudoanonymisiert in einer Datenbank gespeichert. Das bedeutet, dass dem Probanden in der Datenbank eine Nummer zugeordnet wird, die nur die Untersucher wieder dem Probanden zuordnen können. Die Zuordnung wird durch eine Schlüsselliste ermöglicht, die bei dem Untersucher verbleibt und mit Ablauf von 2 Jahren nach Abschluss der Studie vernichtet wird. Die Ergebnisse der Studie werden nur anonymisiert veröffentlicht (d.h. von den Daten kann nicht auf den entsprechenden Probanden geschlossen werden).

Die Teilnahme an der o.g. Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zu ihrem Studienleiter in irgendeiner Weise leidet oder dies nachteilige Folgen für Sie mit sich zieht.

Sollten Sie noch Fragen haben, stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Für die Teilnahme an der Studie erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro.

Vielen Dank für Ihr Interesse an der Studie.

Prof. Dr. F. Rosenow

PD Dr. S. Knake

Dr. V. Mylius

A. Welk

7.2 Fragebögen

7.2.1 Fragebogen zu den Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien

Datum/Uhrzeit:

Proband:

Alter:

- Leiden sie zurzeit an einer Krankheit (z.B. Diabetes mellitus, Epilepsie, Gefäßkrankheiten, Depression)?

Art der Erkrankung:

Dauer Erkrankung:

- Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

Präparat:

Dauer der Einnahme:

- Haben Sie in den letzten Tagen Medikamente eingenommen?

Präparat:

Dauer der Einnahme:

- Haben Sie zurzeit Schmerzen?
- Leiden Sie an Schlafstörungen?
- Sind Sie gerade einer belastenden Situation ausgesetzt?
- Tragen Sie einen Herzschrittmacher oder Metallimplantate im Kopf-Hals Bereich?
- Sind sie jemals am Gehirn operiert worden, bzw. ist Ihr Schädelknochen jemals verletzt worden (Schädel Hirn Trauma)?

7.2.2 Edinburgh Händigkeit-Inventar

Edinburgh Händigkeit-Inventar

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Bitte sagen Sie uns, welche Hand Sie bei den unten genannten Tätigkeiten bevorzugen, indem Sie ein + in das entsprechende Kästchen setzen. Wenn Sie bei einer Tätigkeit ausschließlich die eine Hand nehmen und niemals die andere, kennzeichnen Sie dies bitte durch zwei ++. Wenn Sie sich nicht entscheiden können, welche Hand Sie bevorzugen, setzen Sie bitte ein + in beide Kästchen. Wenn Sie eine Hand etwas bevorzugen, die andere aber auch für die Tätigkeit verwenden, dann setzen sie ++ in das Kästchen der bevorzugten Hand und + in das Kästchen der anderen Hand.
Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten.

Welche Hand nehmen Sie ...		linke Hand	rechte Hand
1	... zum Schreiben?		
2	... zum Malen?		
3	... zum Werfen?		
4	... zum Schneiden mit der Schere?		
5	... zum Zähneputzen?		
6	... wenn Sie ein Messer halten (ohne Gabel)?		
7	... wenn Sie einen Löffel halten?		
8	... nach oben, wenn Sie einen Besen halten?		
9	... um das Streichholz zu halten, wenn Sie es anzünden?		
10	... um den Deckel von einer Schachtel zu nehmen?		

L.Q.	
Dezil	

(diese Kästchen bitte freilassen)

7.3 Versuchsprotokolle

7.3.1 Vorversuch

PROTOKOLL-Vorversuch

Proband

Datum

Schmerzswellenbestimmung

1	2	3	SZ Schwelle	VAS intensity	VAS unpleasantness

Unangekündigt, Schmerzschwelle x 1.3

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

Angekündigt, Schmerzschwelle x 1.3

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

Unangekündigt, Schmerzschwelle x 1.3

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

7.3.2 Hauptversuch

PROTOKOLL - rTMS über dem rechten inferioren frontalen Kortex

Proband Nr _____ Datum _____ (Sham/Verum)

TMS-Schwelle (x 0.8 bei 10-Hz) SZ Schwelle x 1.3 x 1.6

TMS Schwelle	x 0,8	Sz Schwelle	x1.3	x1.6

Schmerzswellenbestimmung

1	2	3	SZ Schwelle	VAS intensity	VAS unpleasantness

vor rTMS angekündigt x 1.3

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

vor rTMS unangekündigt x 1.6

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

Schmerzbewertung der rTMS auf VAS

	VAS intensity	VAS unpleasantness

Schmerzswellenbestimmung direkt nach rTMS

1	2	3	SZ Schwelle	VAS intensity	VAS unpleasantness

nach rTMS angekündigt x 1.3

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

nach rTMS unangekündigt x 1.6

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

Schmerzschwellenbestimmung 30 Minuten nach rTMS

1	2	3	SZ Schwelle	VAS intensity	VAS unpleasantness

nach rTMS angekündigt 30 Minuten nach rTMS x 1.3

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

nach rTMS unangekündigt 30 Minuten nach rTMS x 1.6

	VAS intensity	VAS unpleasantness
1		
2		
3		
4		

SHAM / VERUM Unterscheidung richtig / falsch

8 Verzeichnisse

8.1 Literaturverzeichnis

- Albanese, M. C., E. G. Duerden, et al. (2007). "Memory traces of pain in human cortex." J Neurosci 27(17): 4612-20.
- Andre-Obadia, N., R. Peyron, et al. (2006). "Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy." Clin Neurophysiol 117(7): 1536-44.
- Apkarian, A. V., M. C. Bushnell, et al. (2005). "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." Eur J Pain 9(4): 463-84.
- Barker, A. T., R. Jalinous, et al. (1985). "Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex." Lancet 1(8437): 1106-7.
- Berridge, C. W. (2008). "Noradrenergic modulation of arousal." Brain Res Rev 58(1): 1-17.
- Berridge, C. W. and B. D. Waterhouse (2003). "The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes." Brain Res Brain Res Rev 42(1): 33-84.
- Birbaumer and Schmidt (1999). Biologische Psychologie, Springer.
- Birbaumer, N., H. Flor, et al. (1995). "Chaos and order in the human brain." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 44: 450-9.
- Borckardt, J. J., A. R. Smith, et al. (2007). "Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults." Pain Res Manag 12(4): 287-90.
- Brandt, S. A., C. J. Ploner, et al. (1997). "[Repetitive transcranial magnetic stimulation. Possibilities, limits and safety aspects]." Nervenarzt 68(10): 778-84.
- Chen, R., J. Classen, et al. (1997). "Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation." Neurology 48(5): 1398-403.

- Deetjen, Speckmann, et al. (2005). Physiologie, Urban & Fischer bei Elsevier.
- Di Lazzaro, V., A. Oliviero, et al. (2003). "Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans." Neurol Res 25(2): 143-50.
- Downar, J., A. P. Crawley, et al. (2002). "A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities." J Neurophysiol 87(1): 615-20.
- Flor, H. (2002). "Painful memories. Can we train chronic pain patients to 'forget' their pain?" EMBO Rep 3(4): 288-91.
- Flor, H. (2003). "Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation." J Rehabil Med(41 Suppl): 66-72.
- Fregni, F., P. S. Boggio, et al. (2006). "A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury." Pain 122(1-2): 197-209.
- Garcia-Larrea, L., R. Peyron, et al. (1999). "Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study." Pain 83(2): 259-73.
- Goffaux, P., J. B. de Souza, et al. (2009). "Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients." Pain 145(1-2): 18-23.
- Graff-Guerrero, A., J. Gonzalez-Olvera, et al. (2005). "Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain." Brain Res Cogn Brain Res 25(1): 153-60.
- Handwerker, H. O. (1999). Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes, Springer.
- Haslam, D. R. (1970). "Lateral dominance in the perception of size and of pain." Q J Exp Psychol 22(3): 503-7.
- Hayes, R. L., R. Dubner, et al. (1981). "Neuronal activity in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task. II. Behavioral

modulation of responses to thermal and mechanical stimuli." J Neurophysiol 46(3): 428-43.

Hirayama, A., Y. Saitoh, et al. (2006). "Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex." Pain 122(1-2): 22-7.

Hsieh, J. C., S. Stone-Elander, et al. (1999). "Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study." Neurosci Lett 262(1): 61-4.

Hufnagel, A. and C. E. Elger (1991). "Induction of seizures by transcranial magnetic stimulation in epileptic patients." J Neurol 238(2): 109-10.

Irlbacher, K., J. Kuhnert, et al. (2006). "[Central and peripheral deafferent pain: therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation]." Nervenarzt 77(10): 1196, 1198-203.

Jalinous, R. (1998). Magstim.

Johnson, S., J. Summers, et al. (2006). "Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain." Pain 123(1-2): 187-92.

Julkunen, P., L. Saisanen, et al. (2009). "Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials." Neuroimage 44(3): 790-5.

Kanda, M., T. Mima, et al. (2003). "Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception." Clin Neurophysiol 114(5): 860-6.

Khedr, E. M., H. Kotb, et al. (2005). "Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain." J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(6): 833-8.

Krummenacher, P., V. Candia, et al. (2009). "Prefrontal cortex modulates placebo analgesia." Pain.

- Landgrebe, M., et al. (2007). "Modulation der Kalt-Warm-Wahrnehmung durch zerebelläre transkranielle Magnetstimulation (rTMS) - Ergebnisse einer Pilotstudie." Psychiat Prax: S10 - S12.
- Lang, N., J. Harms, et al. (2006). "Stimulus intensity and coil characteristics influence the efficacy of rTMS to suppress cortical excitability." Clin Neurophysiol 117(10): 2292-301.
- Lefaucheur, J. P. (2004). Transcranial magnetic stimulation in the management of pain, Elsevier.
- Lefaucheur, J. P., X. Drouot, et al. (2006). "Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain." Neurology 67(9): 1568-74.
- Lefaucheur, J. P., X. Drouot, et al. (2008). "Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement." J Neurol Neurosurg Psychiatry 79(9): 1044-9.
- Lefaucheur, J. P., X. Drouot, et al. (2004). "Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain." J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(4): 612-6.
- Lefaucheur, J. P., G. Jarry, et al. (2010). "Motor cortex rTMS reduces acute pain provoked by laser stimulation in patients with chronic neuropathic pain." Clin Neurophysiol.
- Levitt, H. (1971). "Transformed up-down methods in psychoacoustics." J Acoust Soc Am 49(2): Suppl 2:467+.
- Lorenz, J., S. Minoshima, et al. (2003). "Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation." Brain 126(Pt 5): 1079-91.
- Lugo, M., G. Isturiz, et al. (2002). "Sensory lateralization in pain subjective perception for noxious heat stimulus." Somatosens Mot Res 19(3): 207-12.

- Maeda, F., J. P. Keenan, et al. (2000). "Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation." Clin Neurophysiol 111(5): 800-5.
- Milnik, V. (2009). Elektrophysiologie in der Praxis: Neurographie, Evozierte Potentiale und EEG. München, Elsevier, Urban & Fischer.
- Mohr, C., F. Binkofski, et al. (2005). "The anterior cingulate cortex contains distinct areas dissociating external from self-administered painful stimulation: a parametric fMRI study." Pain 114(3): 347-57.
- Mylius, V. (2010). "Pain relieving effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex: What can we learn from experimentally-induced pain?" Clinical Neurophysiology.
- Mylius, V., J. Reis, et al. (2007). "High-frequency rTMS of the motor cortex does not influence the nociceptive flexion reflex but increases the unpleasantness of electrically induced pain." Neurosci Lett 415(1): 49-54.
- Mylius, V., J. Reis, et al. (2006). "Modulation of electrically induced pain by paired pulse transcranial magnetic stimulation of the medial frontal cortex." Clin Neurophysiol 117(8): 1814-20.
- Nitsche, M. A., D. Liebetanz, et al. (2002). "[Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation]." Nervenarzt 73(4): 332-5.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia 9(1): 97-113.
- Oliveri, M., G. Koch, et al. (2005). "Increased facilitation of the primary motor cortex following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralateral cerebellum in normal humans." Neurosci Lett 376(3): 188-93.
- Pain, I. A. f. t. S. o. (2011). Pain Terminology.
- Peyron, R. e. a. (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." Neurophysiol Clin 30(5): 263-88.

- Ploghaus, A., L. Becerra, et al. (2003). "Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo." Trends Cogn Sci 7(5): 197-200.
- Ploghaus, A., I. Tracey, et al. (1999). "Dissociating pain from its anticipation in the human brain." Science 284(5422): 1979-81.
- Ploner, M., J. Gross, et al. (2002). "Cortical representation of first and second pain sensation in humans." Proc Natl Acad Sci U S A 99(19): 12444-8.
- Polson, M. J., A. T. Barker, et al. (1982). "Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields." Med Biol Eng Comput 20(2): 243-4.
- Poreisz, C., G. Csifcsak, et al. (2008). "Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception." Neuroreport 19(2): 193-6.
- Porro, C. A., P. Baraldi, et al. (2002). "Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems?" J Neurosci 22(8): 3206-14.
- Porro, C. A., F. Lui, et al. (2004). "Percept-related activity in the human somatosensory system: functional magnetic resonance imaging studies." Magn Reson Imaging 22(10): 1539-48.
- Price, D. D. (2000). "Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain." Science 288(5472): 1769-72.
- Price, D. D., P. A. McGrath, et al. (1983). "The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain." Pain 17(1): 45-56.
- Pridmore, S., G. Oberoi, et al. (2005). "Transcranial magnetic stimulation and chronic pain: current status." Australas Psychiatry 13(3): 258-65.
- Quartarone, A., S. Bagnato, et al. (2005). "Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex." Exp Brain Res 161(1): 114-24.
- Rainville, P., J. S. Feine, et al. (1992). "A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain." Somatosens Mot Res 9(4): 265-77.

- Reis, J. (2004). Einfluss des Antiepileptikums Topiramat auf die mit Transkranieller Magnetstimulation gemessene Exzitabilität des menschlichen Motorkortex.
- Rhudy, J. L. and M. W. Meagher (2000). "Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds." Pain 84(1): 65-75.
- Roche (2003). Roche Lexikon Medizin. H.-L. R. A. u. U. Fischer. München, Jena, Urban & Fischer. 5.
- Rodriguez-Raecke, R., A. Niemeier, et al. (2009). "Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain." J Neurosci 29(44): 13746-50.
- Rossi, S., M. Hallett, et al. (2009). "Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research." Clin Neurophysiol 120(12): 2008-39.
- Roth, B. J., J. M. Saypol, et al. (1991). "A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 81(1): 47-56.
- Rudiak, D. and E. Marg (1994). "Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 93(5): 358-71.
- Sampson, S. M., J. D. Rome, et al. (2006). "Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain." Pain Med 7(2): 115-8.
- Schmidt and Lang (2007). Physiologie des Menschen. Berlin, Springer.
- Seyal, M., L. K. Masuoka, et al. (1992). "Suppression of cutaneous perception by magnetic pulse stimulation of the human brain." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 85(6): 397-401.
- Siebner, H. R. and Ziemann (2007). Das TMS-Buch, Springer.
- Steinhoff, B. J., S. R. Stodieck, et al. (1993). "Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the brain in patients with mesiotemporal epileptic foci." Clin Electroencephalogr 24(1): 1-5.

- Summers, J., S. Johnson, et al. (2004). "Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex." Neurosci Lett 368(2): 197-200.
- Talairach J, T. P. (1988). Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart, Thieme.
- Tamura, Y., M. Hoshiyama, et al. (2004). "Facilitation of A[delta]-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation." Neurology 62(12): 2176-81.
- Tamura, Y., S. Okabe, et al. (2004). "Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin." Pain 107(1-2): 107-15.
- Terkelsen, A. J., O. K. Andersen, et al. (2004). "Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex." Acta Physiol Scand 180(4): 405-14.
- Thielscher, A. and T. Kammer (2002). "Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS." Neuroimage 17(3): 1117-30.
- Tracey, I. and P. W. Mantyh (2007). "The cerebral signature for pain perception and its modulation." Neuron 55(3): 377-91.
- Trepel, M. (2008). Neuroanatomie. München, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- Turk, D. C., K. S. Swanson, et al. (2008). "Psychological approaches in the treatment of chronic pain patients--when pills, scalpels, and needles are not enough." Can J Psychiatry 53(4): 213-23.
- Van der Werf, Y. D., M. P. Witter, et al. (2002). "The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness." Brain Res Brain Res Rev 39(2-3): 107-40.
- Wager, T. D., J. K. Rilling, et al. (2004). "Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain." Science 303(5661): 1162-7.

- Wall, P. D. (1975). "'Pain", the journal of the International Association for the Study of Pain." Pain 1(1): 1-2.
- Walsh, V., A. Ellison, et al. (1998). "Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5." Proc Biol Sci 265(1395): 537-43.
- Wassermann, E. M. (1998). "Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108(1): 1-16.
- Wassermann, E. M., A. Samii, et al. (1996). "Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles." Exp Brain Res 109(1): 158-63.
- Willer, J. C., F. Boureau, et al. (1979). "Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man." Brain Res 179(1): 61-8.
- Yoo, W. K., Y. H. Kim, et al. (2006). "Dissociable modulating effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory and pain perception." Neuroreport 17(2): 141-144.
- Yoshimura, M. and H. Furue (2006). "Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord." J Pharmacol Sci 101(2): 107-17.

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik des Vorversuchs

Tabelle 2: Statistik des Vorversuchs

Tabelle 3a: Deskriptive Statistik der Schmerzschwellen als Mittelwert \pm SD

Tabelle 3b: Deskriptive Statistik der VAS Werte von Schmerzintensität und Schmerzaversivität für erwartete und unerwartete schmerzhafte Stimuli

Tabelle 4: Statistik des Hauptexperiments

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kortikale und subkortikale Regionen der Schmerzwahrnehmung, ihre Verbindungen untereinander und ihre aufsteigenden Bahnen.

Abbildung 2: Verteilung der elektrischen Feldstärke einer Rundspule und einer Schmetterlingsspule.

Abbildung 3: Areale im IFG während Antizipation von Schmerzreizen und während schmerzhafter Stimuli.

Abbildung 4: Proband während der Stimulation

Abbildung 5: Stimulationssituation

Abbildung 6: Monitor mit Navigationssoftware

Abbildung 7: Neuronavigierte rTMS

Abbildung 8: Vorversuch

Abbildung 9: Gegenüberstellung der VAS Mittelwerte der Schmerzschwellen

Abbildung 10: Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung der Intensität auf der VAS von angekündigten schmerzhaften Reizen

Abbildung 11: Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung der Aversivität auf der VAS von angekündigten schmerzhaften Reizen

Abbildung 12: Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung der Intensität auf der VAS von unangekündigten schmerzhaften Reizen

Abbildung 13: Einfluss von rTMS des rechten IFG auf die Bewertung der Aversivität auf der VAS von unangekündigten schmerzhaften Reizen

8.4 Abkürzungsverzeichnis

ACC:	anteriöer Gyrus cinguli
DLPFC:	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EPSP:	exzitatorische postsynaptische Potentiale
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
IC:	insulärer Kortex
IFG:	inferiöer frontaler Kortex
IPSP:	inhibitorische postsynaptische Potentiale
LEP:	Laser-evozierte Potentiale
MCS:	Motorkortex-Stimulation
MEP:	motorisch evozierte Potentiale
MFC:	medialer frontaler Kortex
MI:	primär motorischer Kortex
PAG:	periaquäduktales Grau
PET:	Positronenemissionstomographie
PFC:	präfrontaler Kortex
PPC:	posteriöer parietaler Kortex
ppTMS:	paired pulse transkranielle Magnetstimulation
rTMS:	repetitive transkranielle Magnetstimulation
S I:	primär somatosensorischer Kortex
S II:	sekundär somatosensorischer Kortex
SD:	Standardabweichung
SEP:	sensorisch evozierte Potentiale
SMA:	supplementär motorischer Kortex
tDCS:	transkranielle Gleichstromstimulation

9 Formalia

9.1 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Boudriot, Czubayko, Daut, Eilers, Feuser, Gerdes, Görg, Grimm, Grundmann, Grzeschik, Herrmann-Lingen, Hertl, Hilt, Jaques, Jungclas, Klose, Koolmann, Lang, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Müller, Mutters, Opitz, Plant, Renz, Richter, Röhm, Röper, Rothmund, Schäfer H., Schäfer E., Schmidt, Schofer, Schrader, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Werner, Westermann, Wulf

9.2 Danksagung

Ich bedanke mich bei PD Dr. Veit Mylius für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung, die Einführung in die transkranielle Magnetstimulation und das wissenschaftliche Arbeiten, sowie die stete Hilfsbereitschaft bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt Dr. Susanne Knake, Dr. Katja Menzler und Dr. Johannes T. Heverhagen für die Organisation und Durchführung der Kernspintomographien.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei Heike Rindock für die Einführung in die Suralisneurographie.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Probandinnen und Probanden, die an der Studie teilgenommen haben bedanken. Daniel Franz danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der fotografischen Abbildungen.

9.3 Publikationen

Im Rahmen der Arbeit an der vorliegenden Dissertation sind folgende Veröffentlichungen entstanden:

Mylius, V., Welk, A., Hattemer, K., Knake, S., Oertel, W.H., Rosenow, F. (2008): Modulation of experimentally-induced pain by navigation-guided rTMS of the right anterior insular cortex. 3rd International Conference on TMS and tDCS. **Brain Stimulatio 2008;1:311.**

Menzler, K; Welk, A; Knake, S; Oertel, WH; Schepelmann, K; Rosenow, F; Mylius, V: No modulation of experimentally-induced pain by navigation-guided TMS of the right inferior frontal gyrus. **Klin Neurophysiol 2010; 41: ID133**
Abstract Klinische Neurophysiologie; Issue 01, 2010

Mylius V., Welk A., Menzler K., Teepker M., Oertel W.H., Heverhagen J.T., Knake S., Rosenow F.: Modulation of experimentally-induced pain by navigation guided rTMS of the right inferior frontal gyrus (**submitted**)