

Aus dem CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Rolle des motorischen Kortex bei der Schmerzmodulierung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Magdalena Sarah Volz

aus Dortmund

Gutachter/in: 1. Herr Prof. Dr. med. F. Berrnpohl
 2. Herr Prof. Dr. med. J Kuhn
 3. Herr Prof. Dr. med. M. Nitsche

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Schmerz und Schmerzmodulierung.....	6
1.2 Nicht-invasive periphere und zentrale Stimulation: neue Therapieansätze?	7
1.3 Der motorische Kortex	10
1.3.1 Das Spiegelneuronen-System	11
2 Fragestellungen und Hypothesen	13
2.1 Herleitung	13
2.2 Fragestellungen	13
2.3 Hypothesen	15
3 Methodik	16
3.1 Studiendesign.....	16
3.1.1 Probanden und Einschluss-Kriterien	19
3.2 Versuchsaufgaben.....	21
3.2.1 Experiment A: Motorische Aufgaben.....	21
3.2.2 Experiment B: Somatosensorische Aufgaben.....	23
3.2.3 Experiment C: Visuo-motorische Aufgaben.....	26
3.3 Schmerzmessung (Druckschmerzschwelle)	27
3.4 Messung der kortikalen Exzitabilität (Transkranielle Magnetstimulation)	28
3.5 Weitere Messungen	31
3.6 Statistische Analysen	32
4 Ergebnisse	35
4.1 Motorische Aufgaben	35
4.1.1 Lerneffekte	35
4.1.2 Schmerzmessung (Druckschmerzschwelle).....	37

4.1.3 Messung der kortikalen Exzitabilität (Transkranielle Magnetstimulation)	38
4.1.4 Weitere Messungen.....	40
4.2 Somatosensorische Aufgaben.....	40
4.2.1 Lerneffekt.....	40
4.2.2 Schmerzmessung (Druckschmerzschwelle).....	42
4.2.3 Messung der kortikalen Exzitabilität (Transkranielle Magnetstimulation)	44
4.2.4 Weitere Messungen.....	45
4.3 Visuo-motorische Aufgaben.....	46
4.3.1 Schmerzmessung (Druckschmerzschwelle).....	46
4.3.2 Messung der kortikalen Exzitabilität (Transkranielle Magnetstimulation)	48
4.3.3 Weitere Messungen.....	50
5 Diskussion.....	51
5.1 Wirkung der motorischen Aufgaben auf die Schmerzschwelle und die Exzitabilität des motorischen Kortex	51
5.2 Wirkung der somatosensorischen Aufgaben auf die Schmerzschwelle und die Exzitabilität des motorischen Kortex	55
5.3 Wirkung der visuo-motorischen Aufgaben auf die Schmerzschwelle und die Exzitabilität des motorischen Kortex	58
5.4 Potentielle Limitationen der Studie	60
5.5 Die Rolle des motorischen Kortex bei der Schmerzmodulierung: Mögliche Wirkungsmechanismen	61
6 Zusammenfassung.....	63
Literaturverzeichnis.....	65
Lebenslauf.....	75
Publikationsliste.....	76
Selbstständigkeitserklärung.....	78
Danksagung.....	79

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA = analysis of variance [Varianzanalyse];

CSP = cortical silent period [kortikale Ruhephase];

fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie;

GABA = γ -Aminobuttersäure;

GNG = Go-No-Go Test;

ICF = intracortical facilitation [intrakortikale Faszilitation];

M1 = primär motorischer Kortex;

MA_{einfach} = motorische Aktivierung mit einfachen Bewegungen;

MEP = motor evoked potential [motorische evozierte Potential];

ML_{blind} = motorisches Lernen ohne visuelles Feedback;

ML_{sehend} = motorisches Lernen mit visuellem Feedback;

MNS = mirror neuron system [Spiegelneuronen System];

NIBS = non-invasive brain stimulation [nicht-invasive Gehirnstimulation];

PET = Positronen-Emissions-Tomographie;

RMT = resting motor threshold [motorische Ruheschwelle];

S1 = primär somatosensorischer Kortex;

S_{Aktivierung} = einfache somatosensorische Aktivierung;

SICI = short intracortical inhibition [kurze intrakortikale Inhibition];

SL_{blind} = somatosensorisches Lernen ohne visuelles Feedback;

SL_{sehend} = somatosensorisches Lernen mit visuellem Feedback;

tDCS = transcranial direct current stimulation [transkranielle Gleichstromstimulation];

TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation [transkutane elektrische Nervenstimulation];

TMS = transcranial magnetic stimulation [transkranielle Magnetstimulation];

VAS = visual analogue scale for anxiety [visuelle Analogskala für Angst];

VM_{Aktivierung} = visuo-motorische Aktivierung

1 Einleitung

1.1 Schmerz und Schmerzmodulierung

Schmerz ist ein multidimensionales und subjektives Empfinden¹, welches sich bisweilen nur schwer quantifizieren lässt. Der einzelne Patient leidet sehr unter persistierenden Schmerzen, was zu einer Minderung der Lebensqualität führt. Zusätzlich nehmen die verschiedenen Formen von Schmerzerkrankungen aufgrund des demographischen Wandels immer mehr zu². Daher ist Schmerz eine der Hauptursachen für vorzeitiges Ausscheiden aus dem Berufsleben. Die damit einhergehende Frühverrentung belastet die Volkswirtschaft in hohem Maße.

Interessant ist, dass das Schmerzempfinden durch eine Vielzahl von zum Teil sehr gegensätzlichen Ansätzen moduliert werden kann. Unter anderem kann es durch die Aktivierung von Sinnesreizen, Emotionen, Pharmakotherapie, Bewegung und kognitive Ansätze wie beispielsweise vermehrte Aufmerksamkeit, beziehungsweise Ablenkung oder Verhaltenstherapie moduliert werden^{3,4}. In diesem Kontext stellt sich die Frage, ob Methoden, die Veränderungen in Schmerz-assoziierten neuronalen Netzwerken induzieren können, ebenfalls die Wahrnehmung von Schmerzreizen verändern.

Die genauen Ursachen für das Entstehen von Schmerzen, insbesondere chronischen Schmerzerkrankungen, sind nicht vollständig verstanden. Es ist jedoch bewiesen, dass Patienten mit chronischen Schmerzen strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn zeigen⁵. Einerseits wird eine Hyperexzitabilität in bestimmten Schmerz-assoziierten Gehirnarealen angenommen⁶, andererseits kommt es zur Entstehung eines sogenannten Schmerzgedächtnisses. Das Schmerzgedächtnis wird in Zusammenhang mit dem zingulären Kortex, dem somatosensorischen Kortex (S1), dem Inselkortex und weiteren Hirn-Strukturen gebracht, welche mit der Prozessierung von somatosensorischen Stimuli und den dazugehörigen Emotionen verbunden sind. Daher erscheint es besonders wichtig, die Entstehung und Prozessierung von akutem Schmerz zu verstehen, um dann die gewonnenen Erkenntnisse auf Patienten mit chronischen Schmerzen und dessen Schmerztherapie übertragen zu können.

Die Schmerztherapie bleibt eine Herausforderung für das behandelnde Team mit multidisziplinärem Ansatz, in dem Schmerztherapeuten, Neurologen, Psychiater, Psychologen und Physiotherapeuten gemeinsam arbeiten. Eine besondere Bedeutung kommt der Erforschung neuer Therapieansätze zu, da bisherige Standardinterventionen, wie zum Beispiel die Pharmakotherapie, zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen oder Abhängigkeitssyndromen

einhergehen⁷. Daher erscheinen adjuvante Interventionen, die zur Schmerzreduktion beitragen, als wichtige Komponente der zukünftigen Schmerzforschung und -therapie.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen solchen alternativen Therapieansatz zu explorieren. Daher wurden verschiedene motorische, somatosensorische und visuo-motorische (Lern-) Aufgaben (Experimente A - C) auf ihre modulierende Wirkung bei der Schmerzwahrnehmung getestet.

1.2 Nicht-invasive periphere und zentrale Stimulation: neue Therapieansätze?

Ein möglicher neuer Ansatz für die Schmerztherapie sind die Verfahren der nicht-invasiven Gehirnstimulation (NIBS = non-invasive brain stimulation). In den letzten Jahrzehnten wurden diese Techniken mit zunehmendem Interesse erforscht⁸. Zu den Techniken der NIBS gehören unter anderem die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS = transcranial direct current stimulation), transkranielle Wechselstromstimulation (tACS = transcranial alternating current stimulation) sowie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation), wenn sie im therapeutischen (also repetitiven) Modus appliziert wird. Die Techniken benutzen die Applikation von niedrigen Stromstärken von Gleich- oder Wechselstrom, beziehungsweise nieder- und hochfrequente Frequenzen magnetischer Energie. Sie wurden in den letzten Jahren intensiv auf ihre analgetischen Effekte und einen potentiell therapeutischen Nutzen untersucht.

Die tDCS wird zwischen zwei mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Schwammelektroden appliziert, wobei eine Elektrode die aktive (meistens die Anode) und die andere die Referenzelektrode (meistens die Kathode) bildet⁹. Insbesondere in Deutschland wird die Gleichstromstimulation intensiv erforscht. Trotz der umfangreichen tDCS-Forschung, bleiben die genauen Wirkungsmechanismen der Methode unaufgedeckt, wobei es als bewiesen gilt, dass die Technik auf das Ruhemembranpotential der Nervenzellen wirkt. Sie induziert physiologische Effekte an der Neuronenmembran im Sinne einer Hyper- beziehungsweise Depolarisation¹⁰. Außerdem bewirkt die tDCS **keine** direkte Induktion von Aktionspotentialen und kann höchstwahrscheinlich keine epileptischen Anfälle triggern, weshalb sie als eine außerordentlich sichere Methode gilt. Des Weiteren wird angenommen, dass sie ihre Wirkung durch neuronale Plastizitätsveränderungen entfaltet und in größeren Gehirnarealen die Exzitabilität modifizieren kann, wobei die anodale Stimulation ein Milieu von gesteigerter Erregbarkeit schafft und die kathodale Stimulation eher eine Verringerung der Erregbarkeit

bewirkt ¹¹. Bei der Anwendung der tDCS in der Schmerzforschung zeigten sich die besten Effekte mit einer Stimulation über konsekutive Tage, sodass ein kumulative Wirkung angenommen wird ^{8, 12-14}. Darüber hinaus erscheint besonders die Stimulation über dem motorischen Kortex als vielversprechend ⁸.

Die rTMS dagegen ist eine bereits gründlicher erforschte Technik, was sich in der Zulassung für die Behandlung von Depressionen in den Vereinigten Staaten von Amerika durch die Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA = Food and Drug Administration) widerspiegelt. Die rTMS beinhaltet die therapeutische Applikation von wiederholten (repetitiven) magnetischen Pulsen in einem engen Zeitraum. Der magnetische Puls wird durch eine Spule, meistens durch eine sogenannte Schmetterlingsspule (oder auch „figure-of-eight“-Spule), appliziert. Die magnetische Energie erregt kortikale Interneurone direkt und löst im Gegensatz zur tDCS Aktionspotentiale am Nervengewebe aus. Die Eindringtiefe der TMS wird mit circa 2 cm angegeben, was sie zu einer relativ fokalen Stimulationsmethode macht. Die kortikalen Pyramidenzellen werden sekundär durch synaptische Verschaltungen der Interneurone erregt und erreichen somit tiefer liegende neuronale Strukturen. Es wird angenommen, dass die subkortikale Wirkung durch die Aktivierung und Überleitung kortiko-subkortikaler neuronaler Netzwerke weitergeleitet und entfaltet wird. Auch mit dieser Technik vermag man spezifische Gehirnareale zu modulieren, wobei die niederfrequente (circa 1 Hz) Stimulation als erregbarkeitssenkend gilt und die hochfrequente (circa 10 Hz) Applikation als erregbarkeitssteigernd ¹⁵. Diese Wirkung ermöglicht es Forschern die rTMS auch therapeutisch gegen Schmerzleiden einzusetzen, was mit guten Ergebnissen belegt werden konnte ^{8, 16-18}. Man vermutet, dass man die Hyperexzitabilität, zu welcher es nach anhaltenden Schmerzen kommt, in bestimmten Gehirnarealen normalisiert, was dann zu analgetischen Effekten führt.

Auch periphere elektrische Stimulationsmethoden, wie die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation) erwies sich ebenfalls als vielversprechendes Therapeutikum für Schmerzerkrankungen ¹⁹⁻²¹. Auch das sehr geringe Nebenwirkungsprofil ermöglicht eine besonders gute Anwendung im hausärztlichen Umfeld. Bei dieser Methode wird in einer nicht-invasiven, transkutanen Form elektrischer Strom auf periphere Nerven appliziert, welche durch die afferente Weiterleitung auf das zentrale Nervensystem wirken. Die Effekte der TENS werden sowohl auf spinaler, als auch auf zentraler, beziehungsweise thalamischer Ebene vermutet ²².

Dennoch sei - bei aller Evidenz ihrer Wirksamkeit - zu erwähnen, dass sowohl die periphere Stimulationstechnik als auch die NIBS sich in einem experimentellen Stadium zur Schmerztherapie befinden, wengleich diese neuromodulatorischen Methoden insgesamt

vielversprechende Ergebnisse und eine Verringerung der Schmerzwahrnehmung, beziehungsweise eine Milderung des Leidens für chronische Schmerzpatienten zeigten^{8, 12-14, 16-18, 20, 23}. Durch die überzeugenden Effekte der TENS wurde vermutet, dass besonders die Stimulation des sensorischen Systems als Zielstruktur dienen sollte. So erwartete man, dass die Inhibition des primär somatosensorischen Kortex (S1) mittels NIBS zu einer Reduktion des Schmerzempfindens führt²⁴. Allerdings kam es nach ausgiebiger Anwendung dieser Methoden auf dem somatosensorischen Kortex nicht zu befriedigenden analgetischen Ergebnissen²⁴⁻²⁶. Vielmehr zeigte sich die Stimulation des primär motorischen Kortex (M1) als effektiver und der Stimulation über dem sensorischen Kortex überlegen^{24, 27}. So konnte gezeigt werden, dass sowohl für die Behandlung von Schmerzsyndromen, als auch für die Modulierung der Schmerzwahrnehmung bei gesunden Probanden, also mit experimentell induziertem Schmerzreiz bei Personen, die keine neuronalen Veränderungen aufweisen, die Stimulationsapplikation auf den M1 besonders gute Effekte erzielte^{13, 14, 23, 24, 28-30}. Zusätzlich wurde gezeigt, dass die neuromodulativen peripheren und zentralen Stimulationstechniken fähig sind, die M1-Erregbarkeit zu steigern^{31, 32}. Deshalb wurden Veränderungen der M1-Aktivität als potentielles neurophysiologisches Korrelat der Therapiewirkung diskutiert²⁷.

Es gibt eine Vielzahl von möglichen Wirkungsmechanismen der nicht-invasiven peripheren und zentralen Stimulationstechniken: Veränderungen im neuronalen Ruhemembranpotential; direkte Aktivierung von Neuronen, welche Aktionspotentiale generieren; Veränderungen in der neuronalen Plastizität oder Metaplastizität (plastizitätsregulierende Mechanismen, wie zum Beispiel die homöostatische Netzwerkaktivität) oder aber Stärkung von synaptischer Transmission. Alle diese Faktoren könnten die beobachteten analgetischen Effekte induzieren. Darüber hinaus wird besonders die Erklärung favorisiert, dass die neuromodulativen Techniken ihre analgetische Wirkung über kortiko-thalamische neuronale Netzwerke vermitteln, welche die Aktivität im Thalamus modulieren, beziehungsweise dessen Inhibition vermitteln^{33, 34}.

Da diese zum Teil sehr unterschiedlichen Techniken im Schmerzmanagement hilfreich eingesetzt werden konnten und die Wirkungsmechanismen mehr oder weniger mit dem M1 in Zusammenhang gebracht werden können, besteht die Annahme, dass der M1 in Zusammenhang mit den beobachteten, analgetischen Effekten steht. So wird er als eine Struktur diskutiert, die zentralnervös eine analgetische Wirkung vermitteln und somit gewissermaßen als „Eintrittspforte“ für die Schmerzmodulierung dienen könnte. Ob jedoch seine Erregbarkeitssteigerung direkt für die Schmerzreduktion verantwortlich ist, wurde bisher noch nicht geklärt. Die Schmerzmodulierung könnte beispielsweise über kortiko-thalamische Netzwerke, die die

Aktivität im Thalamus verändern, oder über kortiko-kortikale Verbindungen, die die Erregbarkeit im somatosensorischen Kortex modulieren, vermittelt werden. Es ist jedoch ebenso denkbar, dass die gesteigerte Aktivität des motorischen Kortex als Begleitphänomen, also als ein Epiphänomen erscheint und die Schmerzmodulierung in subkortikalen Strukturen verursacht wird. Hieraus resultieren die Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit, die unten genauer beschrieben werden.

1.3 Der motorische Kortex

Der motorische Kortex und seine anliegenden Strukturen sind als Ursprungsort und zentrale Schaltstelle von willkürlicher Bewegung und motorischer Kontrolle bekannt.

Es gibt Hinweise dafür, dass der motorische Kortex, wenn er invasiv oder nicht-invasiv, von peripher oder zentral stimuliert und aktiviert wird, analgetische Effekte vermitteln könnte (siehe vorangegangenen Abschnitt)^{8, 16, 27, 35}. So gilt der motorische Kortex als interessante zentralnervöse Struktur in der Schmerztherapie durch verschiedene Stimulationstechniken. Auch die Physio- und Ergotherapie nutzt das motorische System zur Schmerzbekämpfung, was gute Erfolge zeigt³⁶⁻³⁸.

Erstmals wurde der analgetische Effekt der Motorkortexstimulation von der japanischen Forschungsgruppe um Tsubokawa beschrieben²⁸. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass eine andauernde Stimulation des M1 auf verschiedene Schmerzsyndrome (inklusive zentraler Schmerz, thalamischer Schmerz und neuropathischer Schmerz) wirkt und diese dadurch gelindert werden können^{28, 39}. Als Wirkungsmechanismus dieser Stimulation wird die Veränderung, beziehungsweise Modulierung der thalamischen Exzitabilität durch kortiko-thalamische Schaltkreise beschrieben, welche durch die Induktion von neuronaler Plastizität und eine Stärkung synaptischer Transmission erzielt werden soll, was insgesamt zu einer Inhibition der thalamischen Aktivität führt^{40, 41}. Zusätzlich könnte die Erregbarkeits-Modulierung des M1 über eine Inhibition des Thalamus auf weitere subkortikale neuronale Strukturen wirken, welche auf die Schmerzwahrnehmung Einfluss nehmen, wie zum Beispiel subthalamische Areale, den Gyrus Cinguli oder auch das Rückenmark⁴²⁻⁴⁴. Die gleichzeitige Aktivierung des M1 und des Thalamus, welche an der Initiation von Bewegung beteiligt sind, könnte mit einer Verbesserung der motorischen Kontrolle assoziiert sein, was ein wichtiger Faktor ist, um ein andauerndes Schmerzempfinden zu durchbrechen³⁶⁻³⁸. Insgesamt wird diskutiert, ob die Exzitabilitäts-Modulierung des M1 einen Einfluss auf analgetische Effekte hat. So könnte der motorische

Kortex, als zentralnervöse Struktur, eine Rolle als Mediator in der Schmerzmodulierung haben^{39, 45}. Die Frage, ob der M1 und seine Erregbarkeits-Steigerung jedoch die analgetischen Effekte direkt vermitteln und des Weiteren ein neurophysiologisches Korrelat darstellt, oder ob die Veränderung des M1 nur ein Epiphänom ist, bleibt bisher unbeantwortet.

Seit einigen Jahren wird das GABAerge (Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure) inhibitorische System und dessen Beteiligung diskutiert. Lefaucher et al. (2006) zeigte, dass chronischer neuropathischer Schmerz mit Veränderungen in der M1-Erregbarkeit einhergeht, die durch TMS quantifiziert wurden. Die Veränderung bestand in einer reduzierten Inhibition, was auf eine gestörte GABAerge Neurotransmission schließen lässt. Nach Stimulation des M1 konnte die kortikale Erregbarkeit normalisiert werden, was mit der gemessenen Schmerzlinderung unter anderem anhand der visuellen Analogskala (VAS) korrelierte²⁷. So erscheint es möglich, dass eine veränderte Erregbarkeit des M1 ein Indikator für chronischen Schmerz ist.

1.3.1 Das Spiegelneuronen-System

Ein funktioneller Teil des motorischen Kortex ist das sogenannte Spiegelneuronen-System (MNS = mirror neuron system). Das MNS stellt eine Besonderheit des Primatengehirns dar. Es ist notwendig für die Entwicklung von Verhalten und ist als ein wichtiger Faktor am Lernen durch Imitation beteiligt⁴⁶. Somit ist das MNS eine Grundlage für soziales Verhalten, Mimik und Empathie.

Mit bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel der Positronen-Emissions-Tomographie, (PET)^{47, 48}, der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)⁴⁹ und der TMS⁵⁰, konnte belegt werden, dass das MNS unter anderem im motorischen Kortex lokalisiert ist⁵¹⁻⁵³. Die Studien zeigten eine gesteigerte Erregbarkeit des M1 nach einer Bewegungsbeobachtung. Offenbar kommt es allein bei der Betrachtung von Bewegungen, wie zum Beispiel der Hand oder der Finger, zu einer Aktivierung des MNS^{46, 54, 55}. Neben dem M1 konnten auch weitere Strukturen ermittelt werden, die am MNS beteiligt sind. Dies sind der (superiore) temporale Sulcus^{47, 48}, der (inferiore) frontale Gyrus^{47, 48}, der (rostrale, inferiore) parietale Kortex, sowie weitere wichtige Areale, die mit dem M1 vernetzt sind, wie etwa der supplementär-motorische Kortex und die dorsalen und ventralen prämotorischen Kortizes^{46, 48}.

Besonders gut untersucht ist die Veränderung des M1 nach Beobachtung von Handbewegungen mit der TMS^{51, 55, 56}. Die Ergebnisse zeigten, dass die Aktivierung des MNS als Folge einer Bewegungsbeobachtung zu einer gesteigerten Exzitabilität des motorischen

Kortex führt. Hieraus resultiert die Überlegung, ob die Beobachtung von Handbewegungen auch zu einer Veränderung in der Schmerzwahrnehmung führen könnte und ob diese im Zusammenhang mit der Steigerung der kortikalen Exzitabilität des M1 steht.

2 Fragestellungen und Hypothesen

2.1 Herleitung

Es ist bekannt, dass die TENS, die rTMS und die tDCS mit elektrischer, beziehungsweise magnetischer Energie Veränderungen im motorischen Kortex induzieren, welche zur Schmerzmodulierung beitragen können. Mit der wachsenden Erkenntnis aus Studien mit einer solchen peripheren und zentralen nicht-invasiven Stimulation ergibt sich die Frage, welche Rolle der motorische Kortex und seine gesteigerte Erregbarkeit in der Induktion und Vermittlung von analgetischen Effekten hat.

Es ist noch nicht geklärt, ob auch andere Methoden gleiche Effekte in der Schmerzmodulierung und der veränderten Erregbarkeit des M1 herbeiführen können. So ist es denkbar, dass durch afferente und nicht-elektrische Stimulation die Erregbarkeit des motorischen Kortex und ebenso die Schmerzwahrnehmung moduliert werden könnten. Analog zur TENS könnten solche Aufgaben, die in der Peripherie durchgeführt werden und nicht zentral appliziert werden, wirksam sein. Eine solche Aufgabe müsste eine Anforderung enthalten, die den motorischen Kortex aktiviert. Eine Möglichkeit könnten unterschiedliche motorische, somatosensorische oder visuo-motorische Aufgaben sein, die von einer Versuchsperson durchgeführt werden.

2.2 Fragestellungen

- A *Experiment mit motorischen Aufgaben*: Während der Durchführung von motorischen Aufgaben kommt es zu einer gesteigerten motor-kortikalen Exzitabilität. Daher könnte eine motorische Aufgabe geeignet sein, um nicht nur die M1-Erregbarkeit zu steigern, sondern ebenfalls die Schmerzwahrnehmung zu verändern. Einerseits führt die in motorischen Aufgaben beinhaltete Bewegungskomponente zu einer direkten Aktivierung des M1, andererseits gibt es Hinweise, dass eine motorische Anforderung kombiniert mit einer kognitiven Leistung zu einer verstärkten Erregbarkeitssteigerung des M1 führt^{57, 58}. Dies konnte in Studien belegt werden, in denen Mikrostimulationen an Tieren vorgenommen wurden^{59, 60}, in Imaging-Studien mit Menschen^{61, 62} und in Studien, die die kortikale Erregbarkeit mit NIBS-Techniken evaluierten^{63, 64}. So könnte eine Kombination aus motorischer Anforderung und

kognitiver Lernleistung größere Effekte auch auf die Schmerzmodulierung haben. Die Fragestellung lautet:

Kann durch Absolvierung von motorischen Aufgaben sowie von motorischen Lernaufgaben eine Veränderung in der Druckschmerzschwelle erreicht werden und geht mit dieser möglichen Modulierung eine Veränderung der Erregbarkeit des motorischen Kortex einher?

- B *Experiment mit somatosensorischen Aufgaben:* Da mit TENS gezeigt wurde, dass eine periphere Nervenstimulation eine analgetische Wirkung induzieren kann, wird die Frage aufgeworfen, ob ebenso eine nicht-elektrische Aktivierung des peripheren sensorischen Systems zu analgetischen Effekten führt. Es konnte gezeigt werden, dass die TENS die Aktivität des S1 und motorischer Areal steigert ²¹. Darüber hinaus ist bekannt, dass der somatosensorische und der motorische Kortex ihre Erregbarkeit gegenseitig beeinflussen können ⁵⁷. Diese Modulierung erscheint durch intrakortikale Netzwerke vermittelt zu werden, welche beide Kortizes miteinander verbinden ⁶⁵. In Analogie zu den motorischen Lernaufgaben, könnten somatosensorische Aufgaben, welche eine kombinierte Lernanforderung beinhalten, diese Interaktion verstärken. Um die Wirkung auf die Schmerzmodulierung und den M1 zu testen, wurden einfache somatosensorische Aufgaben und solche mit einer komplexeren Lernanforderung konzipiert ^{66, 67}. Die Fragestellung lautet:

Hat die Durchführung von einfachen somatosensorischen Aufgaben und von somatosensorischen Lernaufgaben einen Einfluss auf die Druckschmerzschwelle und geht mit dieser potentiellen Veränderung eine Modulierung der kortikalen Erregbarkeit im motorischen Kortex einher?

- C *Experiment mit visuo-motorischen Aufgaben:* Es wurde gezeigt, dass bereits die Beobachtung von Handbewegungen zu einer Steigerung der Exzitabilität des motorischen Kortex führt. Dabei werden die gleichen kortikalen Areale aktiviert wie bei der Durchführung von echten Bewegungen. Daran scheint das Spiegelneuronen-System im besonderen Maße beteiligt zu sein. Außerdem ist es für das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen wichtig, ob eine analgetische Wirkung mit den bereits beschriebenen Veränderungen in der kortikalen Erregbarkeit einhergeht. Die Fragestellung lautet:

Kann allein schon die Betrachtung von Handbewegungen zu einer Veränderung in der Druckschmerzschwelle führen und wie verhält sich dabei die Erregbarkeit im motorischen Kortex?

2.3 Hypothesen

Die Hypothesen, die anhand der hier beschriebenen Arbeit untersucht wurden, sind wie folgt:

1. Hypothese (primärer Endpunkt):

Motorische, somatosensorische und visuo-motorische Aufgaben führen zu einer Erhöhung in der Druckschmerzschwelle, was einer Reduktion der Schmerzwahrnehmung entspricht.

2. Hypothese (sekundärer Endpunkt):

Motorische, somatosensorische und visuo-motorische Aufgaben führen zu einer Veränderung in der motor-kortikalen Exzitabilität.



Die Ergebnisse dieser zwei Hypothesen sollen dazu beitragen, eine genauere Aussage über die Rolle des motorischen Kortex bei der Schmermodulierung zu treffen. Denkbar ist, dass Informationen darüber geliefert werden, in welchem Zusammenhang eine gesteigerte Exzitabilität des M1 mit analgetischen Effekten steht. Somit könnte geklärt werden, ob die Erregbarkeits-Veränderung ein neurophysiologisches Korrelat für analgetische Effekte darstellt oder ob die Erregbarkeits-Steigerung des M1 nur ein Epiphänomen ist.

3 Methodik

Im folgenden Abschnitt wird das Studiendesign, die Wahl der Versuchspersonen, die Methoden und verwendeten Tests erläutert. Außerdem werden die verschiedenen motorischen, somatosensorischen und visuo-motorischen Aufgaben erklärt sowie auf die statistische Herangehensweise eingegangen.

3.1 Studiendesign

Die Studie enthielt drei verschiedene Teilerperimente (Experimente A, B und C), welche in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden. Der generelle Studienablauf verlief für alle Versuchspersonen gleichermaßen, sodass ein direkter Vergleich zwischen den Ergebnissen der Teilerperimente zulässig ist. Insgesamt wurden 85 männliche, rechtshändige, gesunde Versuchspersonen eingeschlossen. Während der Studie wurde eine Gesamtzahl von 115 Studienvisiten absolviert.

Alle Probanden absolvierten dieselben Messungen im Verlauf einer Studienvisite (Abbildung 1). Da in Experiment A ein cross-over-Studiendesign vorlag, bei dem jeder Proband insgesamt drei Studienvisiten absolvierte, lag in Experiment A mindestens ein Tag zwischen den Versuchstagen. Neben dem unterschiedlichen Studiendesign (cross-over- versus paralleles Design) gab es zwei weitere Unterschiede zwischen den Experimenten, welche die Anzahl der eingeschlossenen Probanden und eine jeweils unterschiedliche getestete Aufgabe („Intervention“) beinhaltete. Diese unterschiedlichen motorischen, somatosensorischen und visuo-motorischen Aufgaben wurden jeweils mit der linken Hand der Versuchsperson absolviert, beziehungsweise in Experiment C wurde die linke Hand als Zielobjekt benutzt. Die Aufgaben hatten in allen drei Teilerperimenten die gleiche Versuchsdauer von jeweils 20 Minuten.

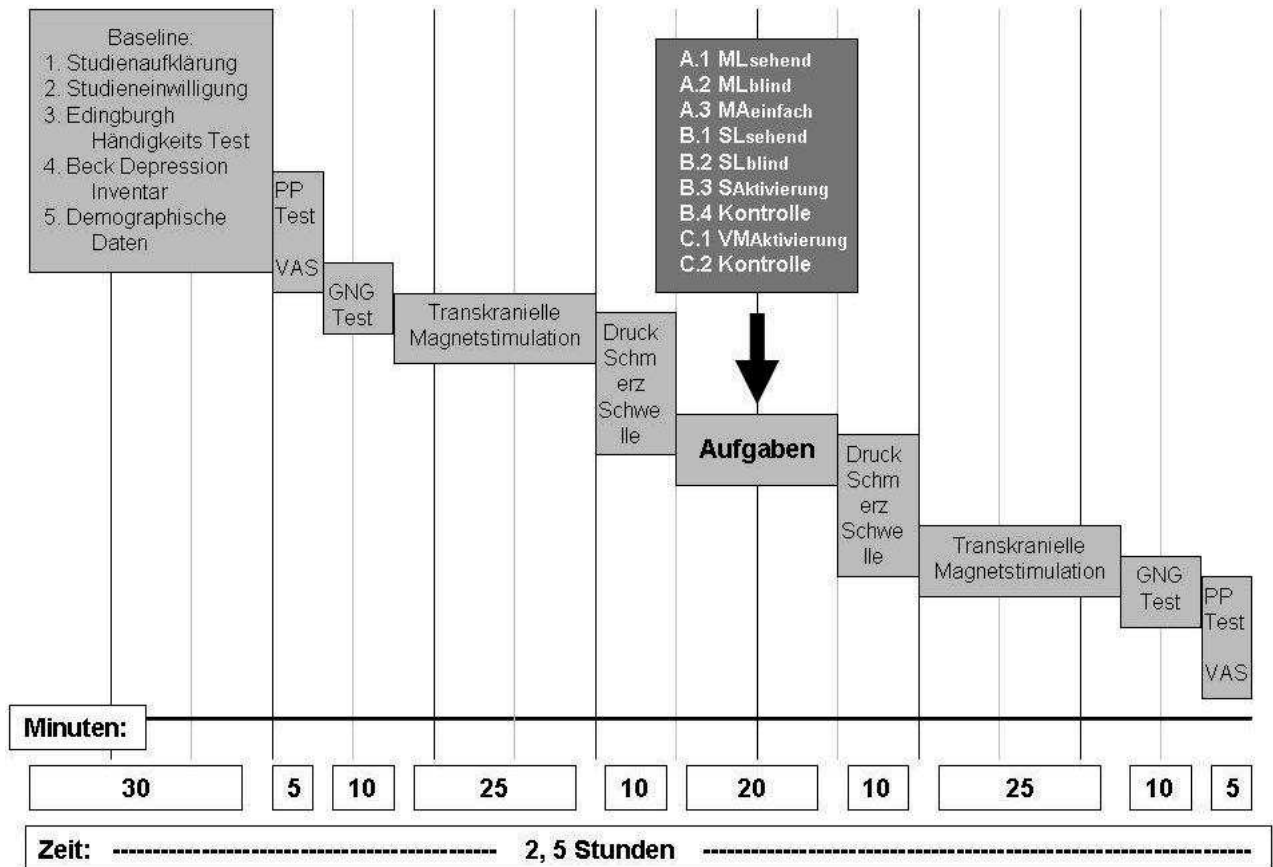


Abbildung 1: Schema über Ablauf und Zeitverlauf der Studienvisiten.

(GNG Test = Go-No-Go Test; PP Test = Purdue-Pegboard-Test; VAS = visuelle Analogskala für Angst; ML_{sehend} = motorisches Lernen mit visuellem Feedback; ML_{blind} = motorisches Lernen ohne visuelles Feedback; MA_{einfach} = motorische Aktivierung mit einfachen Bewegungen; SL_{sehend} = somatosensorisches Lernen mit visuellem Feedback; SL_{blind} = somatosensorisches Lernen ohne visuelles Feedback; S_{Aktivierung} = einfache somatosensorische Aktivierung; VM_{Aktivierung} = visuo-motorische Aktivierung)

Die neurophysiologischen Messungen (transkranielle Magnetstimulation) und die behaviorale Datenerhebung (Druckschmerzschwelle und weitere Messungen) wurden von der Verfasserin der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die verschiedenen Aufgaben („Interventionen“) führten andere Wissenschaftler des Labors durch. Dies geschah, um verblindete Versuchsbedingungen während der Experimente zu gewährleisten. Das heißt, dass es keine Kenntnis darüber gab, zu welcher der unterschiedlichen Versuchsaufgaben der einzelne Proband randomisiert zugeteilt wurde. Die Probanden selbst konnten nicht verblindet werden, da sie die jeweilige Aufgabe selbst durchführten, beziehungsweise erlebten. Jedoch waren die Probanden nicht darüber aufgeklärt, welche Effekte in der Studie erzielt und gemessen werden

sollten. Somit wussten sie nicht, warum die verschiedenen Messparameter (zum Beispiel die Druckschmerzschwelle) erhoben wurden und ob diese nach der Aufgabe verändert sein sollte.

Wie bereits erwähnt, hatte das Experiment A (motorische Aufgaben) ein cross-over-Design, da angenommen werden konnte, dass sich die einzelnen Probanden zu sehr in der Geschicklichkeit und in den Lerneffekten unterscheiden würden. Daher sollte eine besonders gute Vergleichsmöglichkeit unter den Studienteilnehmern geschaffen werden und somit die interne Validität des Experiments erhöht werden. Im Falle eines cross-over-Designs ist ein intraindividuellem Vergleich möglich. Bei den Experimenten B (somatosensorische Aufgaben) und C (visuo-motorische Aufgaben) konnte ein weniger dominanter intervariabler Effekt erwartet werden. Daher wurde hier jeweils ein paralleles Design angewandt.

In jedem der drei Experimente diente die rechte Hand als intraindividuelle Kontrolle zur linken (Ziel-) Hand. Bei Experiment B und C gab es zusätzlich eine separate Kontrollbeziehungswise Placebo-Gruppe, in der die linke Hand eine Placebo-Aufgabe durchführte. Die Kontrollbeziehungswise Placebo-Aufgaben bestanden dabei jeweils aus einer sehr ähnlich konzipierten Aufgabe, welche - genau wie die anderen Versuchsaufgaben - 20 Minuten dauerte.

Alle Probanden wurden auf die verschiedenen Untergruppen der Experimente randomisiert verteilt, wobei Experimente A – C hintereinander abgeschlossen wurden, bevor das nächste Experiment begann. Die Randomisierung geschah anhand einer a priori erstellten Liste. Es wurde insgesamt 15 Probanden in Experiment A in Blöcken von 3 Versuchspersonen randomisiert, wobei jeweils die Reihenfolge der drei Visiten im Zufallsprinzip gelöst wurde. In Experiment B wurden 40 Probanden in ausgeglichenen Blöcken von jeweils 4 Probanden randomisiert. In Experiment C wurde eine Gesamtzahl von 30 Versuchspersonen in ausgeglichenen Blöcken von 6 Personen randomisiert.

Die Studienvisiten wurden in zwei Hälften geteilt: prä- und post-Aufgabe. Es wurden jeweils dieselben Parameter und Messungen prä- und post-Aufgabe bestimmt. Unter anderem wurden die Druckschmerzschwelle (primärer Endpunkt) und verschiedene Parameter der TMS (sekundärer Endpunkt) bestimmt (siehe unten). Zusätzlich wurden weitere Messungen vorgenommen, wie zum Beispiel die visuelle Analogskala (VAS) für Angst und der Go-No-Go-Test (GNG)^{68, 69}. Mit diesen Tests wurde die emotionale Prozessierung nach Präsentation von visuellen Stimuli erfasst und der Angstzustand über den Zeitverlauf ermittelt, um das Wohlbefinden des Probanden im Versuchsaufbau sowie potentielle Nebenwirkungen zu überwachen. Um die motorische Funktion zu testen und zu kontrollieren, wurde zusätzlich der Purdue-Pegboard-Test verwendet, der ein Geschicklichkeitstest für die Hände darstellt⁷⁰. Dies war wichtig, da während der verschiedenen Aufgaben zu unterschiedlichen Teilen das

motorische System beansprucht wurde. Vor dem eigentlichen Studienbeginn wurde außerdem die Händigkeit mit dem Edinburgh Inventar ⁷¹ bestimmt und das Vorhandensein einer depressiven Symptomatik mithilfe des Beck-Depressions-Inventars ausgeschlossen ⁷².

Die Studie war von der Ethikkommission (Institutional Review Board) des „Spaulding Rehabilitation“-Krankenhauses der Harvard Medical School in Boston, USA geprüft und genehmigt worden. Die gesamten Experimente wurden unter den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Versuchspersonen gaben nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung ab, bevor die Experimente begannen.

Zusammenfassend verliefen alle Experimente unter randomisierten, kontrollierten und verblindeten Bedingungen und waren wie folgt entworfen:

1. Experiment A: 15 Probanden, cross-over-Studiendesign
2. Experiment B: 40 Probanden, paralleles Studiendesign
3. Experiment C: 30 Probanden, paralleles Studiendesign

3.1.1 Probanden und Einschluss-Kriterien

Versuchspersonen

Die Versuchspersonen erhielten 12,50 US Dollar (umgerechnet je nach Wechselkurs: ca. 10 Euro) Aufwandsentschädigung pro Stunde, was am Ende der Studienpartizipation per Scheck bezahlt wurde.

	Experiment A	Experiment B	Experiment C
Studiendesign	cross-over	parallel	parallel
Anzahl der männlichen, gesunden Versuchspersonen	15	40	30
Anzahl der Studienvisiten insgesamt	45	40	30
Alter: Durchschnittswert (Standardabweichung)	25 Jahre (7,69)	25,9 Jahre (7,79)	30,07 Jahre (10,91)
Alter: Spannweite	19- 42 Jahre	18- 48 Jahre	18- 49 Jahre
Beck-Depressions-Inventar:	1,43/63 (2,44)	1,18/63 (1,48)	1,33/63 (2,41)

Durchschnittswert (Standardabweichung)			
Edinburgh Inventar für Händigkeit	alle Probanden sind Rechtshänder	alle Probanden sind Rechtshänder	alle Probanden sind Rechtshänder

Einschluss-Kriterien

Die Probanden wurden mittels Aushängen an Universitäten, im Internet und weiteren öffentlich zugänglichen Plätzen aus der Normalbevölkerung innerhalb des Großraums Boston, USA rekrutiert. Nach der ersten Kontaktaufnahme wurden die Probanden auf ihre Studieneignung geprüft. Dies geschah mit einem Fragebogen, welcher unten stehende Ein- und Ausschlusskriterien abfragte.

Folgende Einschluss-Kriterien galten für alle drei Experimente, dabei wurden die Angaben per Eigenanamnese erhoben:

- Alter zwischen 18 - 49 Jahren
- Rechtshänder (überprüft mit dem Edinburgh Inventar für Händigkeit ⁷¹)
- Männlich
- Keine rheumatologischen Erkrankungen
- Keine klinisch signifikanten oder instabilen medizinischen oder psychiatrischen Erkrankungen
- Keine positive Anamnese auf Alkohol- oder anderweitige Substanzabhängigkeit innerhalb der letzten 6 Monate
- Keine neuropsychiatrische Komorbidität (der Beck-Depressions-Inventar ⁷² wurde verwendet, um das Vorhandensein einer depressiven Symptomatik zu prüfen)
- Keine Kontraindikationen zu TMS ¹⁵ (unter anderem: positive Anamnese auf epileptische Anfälle, unerklärter Verlust des Bewusstseins (als Hinweis einer nicht diagnostizierten Epilepsie), Metall im/am Kopf, häufige oder starke Kopfschmerzen oder Nackenschmerzen, implantierte medizinische Geräte im Gehirn etc.)
- Kein Gebrauch von Medikamenten, die im zentralen Nervensystem wirken

Da es bekannt ist, dass der Menstruationszyklus aufgrund der weiblichen Geschlechtshormone die kortikale Exzitabilität beeinflusst ^{73, 74}, wurden ausschließlich männliche Versuchspersonen für diese Studie ausgesucht. Zusätzlich gibt es Hinweise in der

Literatur, dass ein höheres Lebensalter einen Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit hat^{75, 76}, deshalb wurden ausschließlich Personen bis zu einem Alter von 49 Jahren rekrutiert.

Darüber hinaus wurde eine homogene Versuchsgruppe gebildet, indem lediglich Rechtshänder eingeschlossen wurden, da die mit TMS gemessene Hemisphäre die nicht-dominante Seite sein sollte. Außerdem war es wichtig, dass die nicht-dominante Hand für die Aufgaben benutzt wurde, da besonders in Experiment A motorische Ceiling-Effekte verhindert werden sollten^{77, 78}, um ein signifikantes Lernen zu sichern. Dies mag außerdem für somatosensorische Aufgaben gelten, da ebenfalls die Effekte in der nicht-dominanten Hemisphäre und Hand größer sein könnten.

Die bei den Einschluss-Kriterien benutzten Tests sind im Folgenden definiert:

Edinburgh Inventar für Händigkeit:

Dieser Fragebogen ist ein standardisierter Test, um die Händigkeit einer Person zu ermitteln. Sie fragt alltägliche Aktivitäten ab, wie zum Beispiel das Anzünden eines Streichholzes, das Halten des Bestecks sowie die Schreib- und Wurfhand und ermittelt so die Händigkeit.

Beck-Depressions-Inventar:

Auch dieser Fragebogen ist ein etablierter Test, welcher in der alltäglichen klinischen Tätigkeit verwendet wird. Der Test umfasst 21 Fragen, welche jeweils mit einer von vier Antwortmöglichkeiten beantwortet werden kann. Den vier Antwortmöglichkeiten wird jeweils ein Punktwert zugeteilt (0-3 Punkte), welche am Ende addiert werden. Der erreichte Punktwert (0-63 mögliche Punkte) gibt Aufschluss über das Vorhandensein einer depressiven Symptomatik.

3.2 Versuchsaufgaben

3.2.1 Experiment A: Motorische Aufgaben

Alle fünfzehn Probanden in Experiment A absolvierten jede der folgenden Aufgaben, wobei zwischen den Versuchstagen jeweils eine Pause von mindestens einem Tag eingehalten

wurde, um Carry-over-Effekte zu vermeiden. Jede der Aufgaben wurde mit der linken Hand durchgeführt:

Motorisches Lernen mit visuellem Feedback (ML_{schend})

Diese Versuchsaufgabe wurde in vier Blöcke von je 5 Minuten aufgeteilt. Der Proband saß vor einem Computer und musste auf einem elektronischen Schreibbrett, welches mit dem Computer verbundenen war, verschiedene Wörter und Figuren (Abbildung 2) nachzeichnen. Diese wurden dem Probanden auf der Bildschirmfläche präsentiert. Der Stift war ebenfalls elektronisch, sodass die geschriebenen Wörter, beziehungsweise die nachgezogenen Figuren auf dem Bildschirm aufgezeichnet wurden. Um motorisches Lernen zu stimulieren, die Anforderung zu erhöhen sowie die Aufmerksamkeit zu halten, wurde die Komplexität der einzelnen Wörter und Figuren in dem zweiten und dritten Block erhöht. Der erste und der letzte Block waren identisch in der Komplexität, um einen Vergleich zwischen ihnen ziehen zu können. So wurde das motorische Lernen, beziehungsweise die Verbesserung im Verlauf der Aufgabe anhand der Anzahl der erfolgreich nachgezeichneten Wörter gemessen.

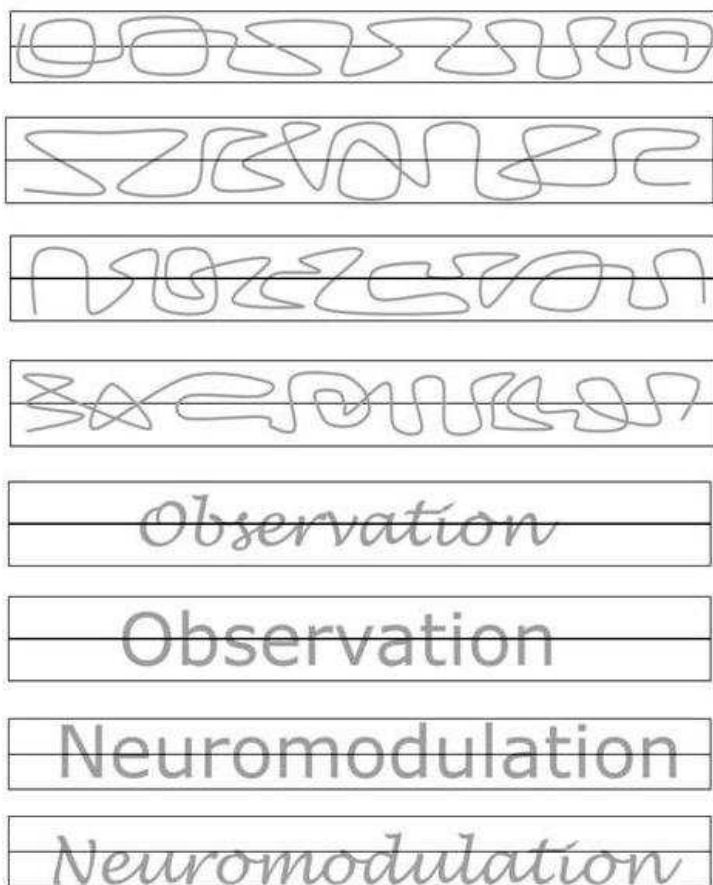


Abbildung 2: Aufgabe ML_{sehend} : die auf dem Computerbildschirm präsentierten Wörter und Figuren (Beispiele)
(ML_{sehend} = motorisches Lernen mit visuellem Feedback)

Motorisches Lernen ohne visuelles Feedback (ML_{blind})

Diese Aufgabe wurde ähnlich wie ML_{sehend} gestaltet. Allerdings wurde diese Aufgabe nicht mithilfe eines Computers in elektronischer Form, sondern auf einem Korkbrett mit einem Feinmalstift absolviert. Dabei mussten die Probanden verschiedene geometrische Figuren (Dreieck, Viereck, und Fünfeck) mit der linken Hand auf dem Korkbrett nachziehen. Um eine Vorstellung der Figuren zu bekommen, wurden die Figuren zuvor visuell präsentiert. Um während der Aufgabe visuelles Feedback auszuschließen, trugen die Probanden eine Augenmaske und waren somit visuell depriviert. Um die geometrischen Formen auf dem Brett nachzuziehen, wurde die Hand mithilfe von Stecknadeln, welche an jeder Ecke der Figur gesteckt waren, geleitet und somit die Richtung angezeigt. Es wurden immer dieselben Formen benutzt, welche mit einer Schablone konzipiert wurden. Die Aufgabe bestand darin, sich die Figur räumlich einzuprägen, um im Laufe der Zeit immer schneller die Figur nachzuziehen (motorisches Lernen). Um den Lerneffekt zu erhöhen, wurde erst ein Dreieck, dann Viereck und dann ein Fünfeck gezeigt, um so eine „Ecke“ als Schwierigkeitsgrad hinzuzufügen. Das motorische Lernen wurde anhand der Anzahl der erfolgreich nachgezogenen Figuren gemessen. Dabei wurden nur die gleichen Figuren miteinander verglichen, da diese einen direkten Vergleich zulassen und eine Leistungssteigerung über die Zeit anzeigen können. So wurde jeweils die Anzahl der korrekt nachgezogenen Formen des ersten Blockes mit dem letzten Block verglichen.

Motorische Aktivierung mit einfachen Bewegungen (MA_{einfach})

Hier mussten die Probanden einfache motorische Bewegungen absolvieren. Es wurden vier verschiedene Blöcke mit je 5 Minuten Dauer absolviert: Öffnen und Schließen der Faust, Pronation und Supination des Handgelenks, Extension und Flexion des Handgelenks, Abduktion und Adduktion der Finger. Die Aktivierung des motorischen Kortex und die stetige Aufmerksamkeit des Probanden wurde durch den zeitlichen Wechsel der Bewegungen gesichert sowie durch die steigende Komplexität im Zeitverlauf ^{79, 80}.

3.2.2 Experiment B: Somatosensorische Aufgaben

Im Experiment B sollten alle Versuchspersonen gleichermaßen eine möglichst bequeme sitzende Position einnehmen. Es wurde ein Handtuch unter die Hände gelegt, damit es zu keinem Druckschmerz durch den Tisch kommt, auf dem die Hände aufgelegt wurden. Vor dieser Versuchsaufgabe wurden die Probanden instruiert, ihre Arme, Hände und Finger nicht zu bewegen. Dies sollte sicherstellen, dass die gemessenen Effekte auch wirklich auf die somatosensorische Stimulation zurückzuführen sind und dass Bewegungsartefakte ausgeschlossen werden.

Somatosensorisches Lernen mit visuellem Feedback (SL_{sehend})

Diese Aufgabe beinhaltete eine taktile Diskriminierungsanforderung. Die Probanden standen vor der Aufgabe, Symbole zu ertasten. Diese Symbole waren Zeichen aus der Blindenschrift (Abbildung 3), die mit einer Blindenschriftstanze gefertigt wurden. Ähnliche Aufgaben sind bereits in der Fachliteratur beschrieben worden^{66, 67, 81}. Die Versuchsanforderung bestand aus der Erkennung von taktilen Reizen, was eine räumliche und sensorische Integration erfordert, was für diese Aufgabe erwünscht war⁸². Wie die motorischen Aufgaben, bestand auch diese Aufgabe aus vier Blöcken von je 5 Minuten. Zu Beginn wurden den Probanden die Blindenschriftsymbole präsentiert, sodass eine visuelle Einprägung erfolgen konnte. Jedes Symbol erhielt einen vereinfachten Namen (Abbildung 3), sodass die Personen diese leicht merken und wiederabrufen konnten. Das Kartonpapier mit den gestanzten Symbolen wurde unter dem linken Ziegefinger der Personen hin- und her bewegt. Das Versuchstempo und die Bewegungsrichtung des Papiers waren für alle Probanden einheitlich gestaltet, um eine Standardisierung der Aufgabe zu erzielen. Es wurde erst dann zum nächsten Symbol fortgefahren, wenn die Person eine Aussage über das Symbol traf. Während des Versuchs konnten die Probanden die Symbole nicht sehen, was mithilfe einer Blende sichergestellt wurde. Jedoch erhielt die Person visuellen Input von der räumlichen Umgebung. Um die Lernkomponente zu überprüfen und zu gewährleisten, wurde ebenfalls in dieser Aufgabe die Anforderung mit der Zeit erschwert. In jedem Block waren die Symbole unterschiedlich und erhöhten sich im Schwierigkeitsgrad, da jeweils ein Symbol hinzukam. Ausnahme war der erste und der letzte Block, da diese für das Auswerten der Leistungssteigerung identisch waren. Somit gab es im 1. und 4. Block die Wahl zwischen zwei Symbolen, im 2. Block die Wahl zwischen 3 Symbolen und im 3. Block die Wahl zwischen 4 Symbolen (Abbildung 3). Das somatosensorische Lernen wurde anhand der Anzahl der korrekt ertasteten Symbole gemessen, wobei der erste und der letzte Block miteinander verglichen wurden, da sie dieselben Symbole beinhalteten.

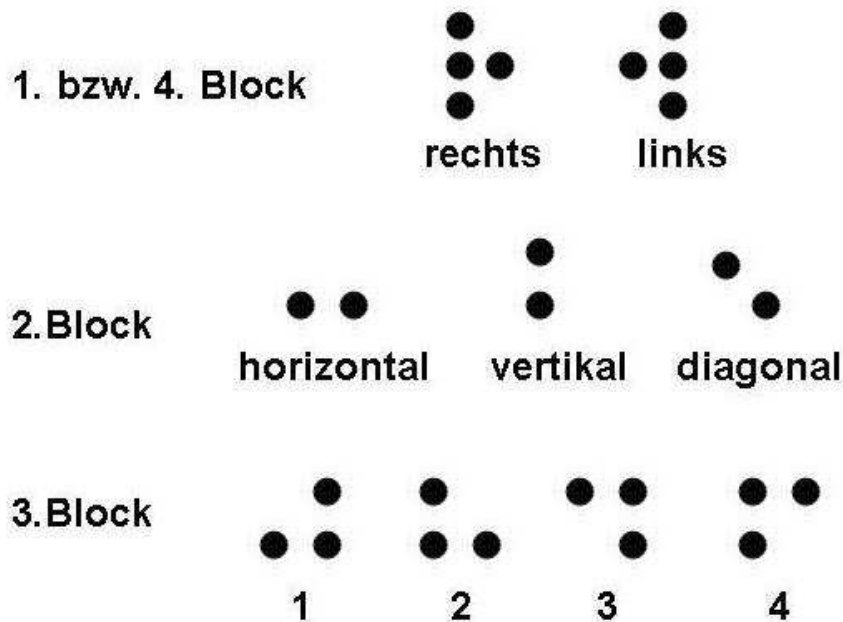


Abbildung 3: Darstellung der zu ertastenden Blindenschriftzeichen und der zu benennenden Namen

Somatosensorisches Lernen ohne visuelles Feedback (SL_{blind})

Diese Aufgabe spiegelte exakt die gleiche Versuchsanforderung wie SL_{sehend} wider, der einzige Unterschied lag in der visuellen Deprivation der Versuchspersonen mit einer Augenmaske (wie in Versuch ML_{blind}). Somit hatten die Probanden kein visuelles Feedback, im Vergleich zu SL_{sehend} auch nicht von der räumlichen Umgebung.

Einfache somatosensorische Aktivierung ($S_{\text{Aktivierung}}$)

Hier waren die Probanden dazu aufgefordert, den linken Indexfinger auf die abgepolsterte Unterlage zu legen, wie in den vorangehenden Versuchen beschrieben. Der Finger wurde mit verschiedenen Textilien stimuliert, unter anderem mit gewellter Pappe, Plastikfolie, Watte und Luftpolsterfolie. Damit wurde eine einfache Aktivierung - ohne Lernkomponente - des sensorischen Systems erzielt. Außerdem diente der Wechsel zwischen verschiedenen Textilien dazu, einen standardisierten und vergleichbaren Aufmerksamkeitsstatus zu erhalten.

Kontrollen

Die Probanden in dieser Gruppe hatten dieselben Versuchsbedingungen (Position, Instruktion etc.) wie in den drei somatosensorischen Aufgaben. Jedoch absolvierten diese Personen keine Aufgabe, sondern verblieben ruhig sitzend während der 20 Minuten Versuchszeit (Placebo-Aufgabe). Sie erhielten keine sensorische Stimulation und wurden instruiert, weder zu sprechen, zu schlafen, die Augen zu schließen oder sonstige Ablenkung zu haben, um den genauen Versuchsablauf zu mimen. Die Einhaltung dieser Versuchsbedingungen wurde visuell kontrolliert.

3.2.3 Experiment C: Visuo-motorische Aufgaben

In Experiment C wurden alle Versuchspersonen (wie in den Experimenten A und B) auf einem bequemen Stuhl plaziert und aufgefordert, eine möglichst bequeme Position zu finden. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, dass die Probanden während des Versuches ihre Arme, Hände und Finger nicht bewegen, was visuell kontrolliert wurde. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass die induzierten Effekte ausschließlich von der Beobachtung der Handbewegung kommen.

Visuo-motorische Aktivierung

Diese Versuchsaufgabe beinhaltete die Präsentation eines Filmes, welcher verschiedene Bewegungen der linken Hand zeigte (Abbildung 4). Auch diese Aufgabe dauerte 20 Minuten. Die Handbewegungen konzentrierten sich vor allem auf die Bewegung des linken Indexfingers, da sich in der Literatur zeigt, dass die Aktivierung des motorischen Kortex muskelspezifisch ist. Ähnliche Aufgaben wurden bereits in der Literatur beschrieben^{51, 52, 83, 84}. Es wurde ein Film und keine „live“ Präsentation von Handbewegungen gewählt, um sicherzustellen, dass jeder Proband exakt dieselben Bewegungen betrachtet. Der Film wurde auf eine Leinwand projiziert, welche circa 2 m vom sitzenden Probanden entfernt war. Ebenso wie in den somatosensorischen Aufgaben wurde der Proband instruiert, seine beiden Arme, Hände und Finger nicht zu bewegen, um die Effekte sicher auf die Handbewegungsbeobachtung und nicht auf sonstige (motorische) Artefakte zurückzuführen. Auch dies wurde visuell kontrolliert. Die gezeigten Bewegungen umfassten ausschließlich Bewegungen der linken Hand, beziehungsweise des linken Indexfingers: Abduktion und Adduktion, Extension und Flexion, Öffnen und Schließen des Pinzettengriffs (Bewegung des Indexfingers und Daumen), wie sie in vorigen Studien benutzt

wurden ^{51, 52, 83} (Abbildung 4). Die rechte Hand dagegen wurde zwar präsentiert, jedoch nicht bewegt, sodass diese als Kontrollhand diente.



Abbildung 4: Illustration der im Film gezeigten Handbewegungen

Kontrollen

Im Gegensatz dazu wurden die Kontrollpersonen gebeten, einen Film mit geometrischen Figuren (z.B. Dreieck, Herz, Viereck, Stern, Kreis etc.) anzuschauen (Placebo-Aufgabe). Um den experimentellen Aufbau genau zu imitieren, bewegten sich die Figuren ebenfalls und wurden auf derselben Leinwand präsentiert. Die Probanden hatten ebenfalls dieselbe Sitzhaltung und erhielten dieselbe Instruktion. Außerdem wurde darauf geachtet, dass sie während des Films ihre beiden Arme, Hände und Finger nicht bewegten.



Abbildung 5: Illustration der präsentierten geometrischen Figuren

3.3 Schmerzmessung (Druckschmerzschwelle)

Die Ergebnisse der Druckschmerzschwelle waren der primäre Endpunkt dieser Studie. Zur Durchführung wurde ein sogenannter Algometer benutzt (Modell „commander“, J Tech

Medical Industries, USA). Das Gerät besteht aus einem ca. 1 cm² großen Hartgummi-Aufsatz und einer digitalen Druckanzeige. Der Messkopfaufsatz wurde auf die palmare Oberfläche des Thenars aufgesetzt und die Druckschmerzschwelle dieses Bereichs gemessen. Die Messung wurde jeweils vor und nach den Aufgaben erhoben, wobei eine Messung eine dreifache Wiederholung der Prozedur umfasste. Der Endwert bildete das arithmetische Mittel der drei Messungen. Zur praktischen Durchführung der Messung wurde der Proband in einem bequemen Stuhl plziert. Beide Hände ruhten auf den Oberschenkeln des Probanden. Die Probanden wurden instruiert, verbal zu signalisieren, sobald der Druckstimulus schmerzhaft wird⁸⁵. Bevor die richtige Studienmessung startete, wurde der Versuchsperson auf einer anderen Hautstelle das Verfahren beispielhaft gezeigt.

Die Erhebung der Druckschmerzschwelle verlief unter verblindeten Versuchsbedingungen, das heißt es war nicht bekannt, welche der verschiedenen Aufgaben der Probanden nach, beziehungsweise vor der Messung durchführte. Außerdem erfolgte die Messung in einem standardisierten Vorgehen. So war es nicht möglich, die digitale Anzeige des applizierten Druckes während der Messung zu sehen, somit wurde ein möglicher Erhebungsbias vermieden.

3.4 Messung der kortikalen Exzitabilität (Transkranielle Magnetstimulation)

Die TMS-Messung, welche der sekundäre Endpunkt dieser Studie war, erfolgte über nur einer Hemisphäre. Die rechte, nicht-dominante Hemisphäre wurde gewählt, da sie zur kontralateralen linken Hand korrespondiert, mit der die oben genannten Aufgaben durchgeführt wurden. Die Messung geschah unmittelbar vor und nach den Aufgaben. Die TMS-Erhebung, beziehungsweise die Bestimmung der kortikalen Erregbarkeit wurde von nur einer Person (von der Verfasserin dieser Arbeit) durchgeführt, um für eine homogene Datenerhebung zu sorgen. Außerdem geschah die Messung unter verblindeten Versuchsbedingungen, das heißt die zu absolvierende Aufgabe des Probanden war nicht bekannt.

Die TMS wurde mit dem Gerät "Bistim² Stimulator" (Magstim Company LTDA, UK) und mit einer Schmetterlingsspule durchgeführt, die einen Durchmesser von 70 mm hatte (Abbildung 6). Die durch den applizierten Magnetpuls ausgelöste Muskelantwort, sogenannte motorisch evozierte Potentiale (MEP = motor evoked potential), wurden am ersten Musculus interosseus dorsalis der linken Hand mittels Elektromyogramm (EMG) abgeleitet. Die

Ableitelektroden waren Silber-Silberchlorid-Elektroden (ADinstruments, USA). Sie wurden sowohl auf dem Muskelbauch, als auch auf der korrespondierenden Sehne, also auf dem distalen Zeigefingerendglied oberflächlich befestigt. Die Erdelektrode wurde auf dem Unterarm plaziert. Die MEP wurden amplifiziert und gefiltert durch den Instrumentenverstärker „Powerlab 4/30“ (ADinstruments, USA), welcher einen Bandpassfilter von 20-2000 kHz hatte. Die Potentiale wurden auf einen externen Computer überspielt und gespeichert. Danach wurden sie offline mit den Datensammelsoftwares "Scope“ und „LabChart“ (beides von ADinstruments, USA) analysiert.

Zuerst wurde die motorische (Ruhe-)Schwelle bestimmt (RMT = resting motor threshold). Diese ist definiert als geringste Intensität des Stimulators, bei welcher ein MEP ausgelöst werden kann. Die RMT musste eine minimale Amplitude („peak-to-peak“/ Spitze-zu-Spitze) von 100 μ V haben und in mindesten 3 aus 5 Versuchen auslösbar sein. Anhand dieses individuellen Wertes wurde die Intensität der MEP kalkuliert, welche 130 % der individuellen RMT betrug. Falls die MEP mit dieser Intensität zu niederamplitudig waren, wurde die Stimulatorintensität in 3-er Schritten (Prozent der Intensität) erhöht, um eine Amplitudengröße von mindestens 0,5 mV bis etwa 1 mV zu erlangen. Es wurden insgesamt 15 MEP gesammelt, wobei zwischen den Pulsen circa 7 - 10 Sekunden gewartet wurde bevor der nächste Puls appliziert wurde. Die MEP mussten eine gewünschte Amplitude von mindestens 0,5 mV haben, um sie in die Datenauswertung einzuschließen. Das arithmetische Mittel wurde bestimmt und zu weiteren Analysen herangezogen. Auch hier wurden die Amplitude und das absolute Integral mithilfe der Datensammelsoftware ausgewertet. Des Weiteren wurden mit der Einzelpuls-Technik (single-pulse) 30 kortikale Ruheperioden (CSP = cortical silent period) aufgezeichnet. Diese bestehen aus der Applikation eines Magnetpulses während leichter isometrischer Muskularbeit. Es wurde ein Gerät zur Hilfe genommen, welches einen Druckanzeiger (Baseline® Evaluation Instruments) besitzt. Dieses Gerät musste mit dem Pinzettengriff mit etwa 10 % der - zuvor bestimmten - individuellen Maximalkraft gedrückt werden, um eine gleichmäßige isometrische Muskelkontraktion zu gewährleisten. Offline wurde die relative Dauer der CSP ermittelt, welche per Definition die gesamte Dauer zwischen Start des letzten MEP, die Zeit der eigentlichen CSP bis zum Wiedereinsetzen der normalen Muskelaktivität ist. Insgesamt wurden 30 CSP mit verschiedenen Intensitäten aufgezeichnet. Die gewählten Intensitäten waren 110 %, 120 % und 130 % des individuellen RMT, sodass mit jeder Intensität jeweils 10 Pulse gemessen wurden. Die Applikation erfolgte in einer randomisierten Reihenfolge, um Habituation zu vermeiden.

Anschließend wurden Doppelpuls-Techniken (paired-pulse) verwendet⁸⁶. Diese zeichnen sich durch die Applikation von zwei aufeinanderfolgenden Pulsen der Spule aus. Dabei kann das Intervall zwischen den Stimuli – das Interstimulus-Intervall – variiert werden. Es wurden die kurze intrakortikale Inhibition (SICI = short intracortical inhibition) sowie die intrakortikale Faszilitation (ICF = intracortical facilitation) untersucht. Bei der SICI betrug das Interstimulus-Intervall 3 ms und bei der ICF 10 ms. Bei beiden Paradigmen wurde zuerst ein unterschwelliger, sogenannter konditionierender Puls ausgelöst, der 70 % des individuellen RMT betrug. Der zweite Puls war überschwellig, also ein MEP-auslösender Stimulus, welcher in der individuellen MEP-Intensität eingestellt wurde. Insgesamt wurden 15 SICI und 15 ICF aufgenommen, wobei diese zusammen mit 15 normalen Einzelpuls-MEP versetzt waren, sodass sich eine randomisierte Abfolge von 45 Doppel-/Einzelpulsen ergab. Dies vermeidet Habituation aufgrund potentiell gleicher Sequenzabfolgen. Auch hier wurden die Amplitude und das absolute Integral mithilfe der Datensammelsoftware erhoben. Für weiterführende Analysen wurde der Index der Doppelpuls-Messung kalkuliert (SICI oder ICF: MEP). Dies ermöglicht die genaue Aussage über die tatsächliche Steigerung oder Abschwächung des Doppelpulses, da es im Verhältnis zum Baseline-MEP gesetzt wird. Somit werden Fehler durch mögliches Verrutschen mit der Spule vermieden.

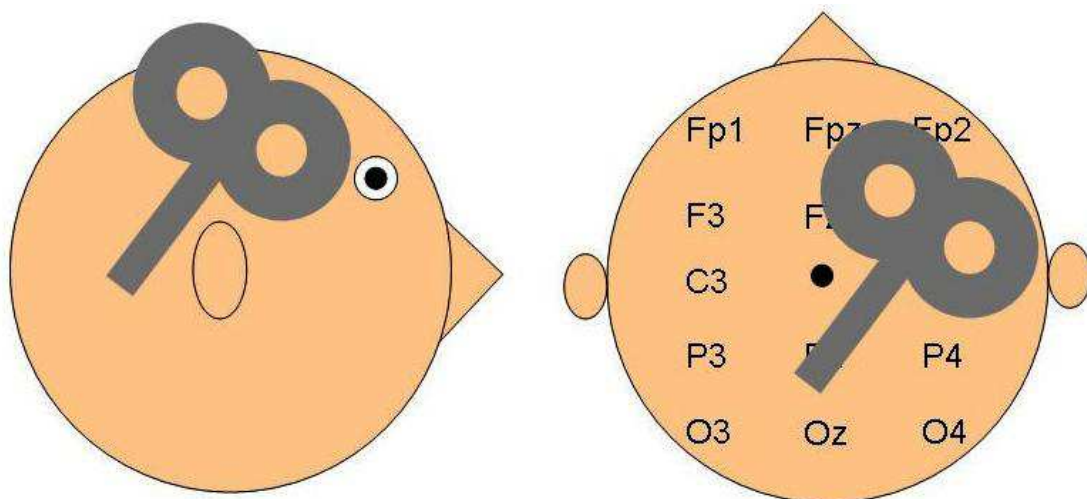


Abbildung 6: Schematische Darstellung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)-Applikation auf der rechten Hemisphäre mit einer Schmetterlingsspule. Positionierung über dem rechten motorischen Kortex (F4). Beschriftung gemäß der 10/20 Konvention des Elektroenzephalogramms.

3.5 Weitere Messungen

Es wurden weitere Messungen erhoben, um motorische Fähigkeiten über den Zeitverlauf der Experimente A - C zu messen. Damit wurde die motorische Aktivität beider Hände überwacht, was wichtig für die Aufgaben war, da sie zu einem unterschiedlichen Maße motorische Aktivierung beinhalteten. Um das Wohlbefinden der Probanden im Versuchsablauf und potentielle Nebenwirkungen zu kontrollieren, wurden außerdem die Level der Angst sowie das emotionale Prozessieren nach Präsentation von visuellen Stimuli bestimmt. Diese drei Tests, die im Folgenden beschrieben werden, wurden jeweils zu Beginn und zum Ende der Studiervisite durchgeführt:

*Purdue-Pegboard-Test*⁷⁰:

Dieser Test prüft die motorische Fähigkeit der einzelnen Versuchspersonen. Hierzu wird der Person ein Brett mit Löchern präsentiert. Aufgabe dieses Tests ist es, kleine Stäbchen, welche sich in einer Sammelschale am Rande des Brettes befinden, mit jeweils nur einer Hand so schnell es geht in die dafür vorgesehenen Löcher zu stecken. Die Schwierigkeit besteht darin, dass sowohl die Stäbchen als auch die Löcher asymmetrisch und nicht vollständig eben sind. Das heißt, dass die Stäbchen gemäß dem Schlüssel-Schlüsselloch-Prinzip nur in einer bestimmten Richtung in die Löcher gesteckt werden können. Ziel war es, innerhalb von 30 Sekunden so viele Stäbchen wie möglich zu plazieren. Der Test wurde in drei Durchgängen mit jeder Hand durchgeführt und anschließend der arithmetische Durchschnittswert errechnet, der in die weiteren Analysen einging.

Visuelle Analogskala (VAS) für Angst:

Diese Skala misst die momentane Intensität von Angst, wie sie von den Probanden wahrgenommen wird. Dies geschieht mittels subjektiver Einschätzung der Versuchsperson. Es wird eine Skala präsentiert, welche die Auswahlmöglichkeiten 0 – 10 (mit 0,5er Schritten) hat. Die Aufgabe der Versuchsperson ist es, auf die Nummer zu deuten, die den momentanen Status der Angst widerspiegelt. Die Zahl 0 steht dabei für keine Angst, 10 steht für die schlimmste denkbare Angst.

*Go-No-Go Test (GNG) (modifiziert nach der Studie von Nosek und Banaji (2001))*⁸⁷:

Grundlage dieses Tests ist, dass bestimmte (Erregungs-) Zustände, wie zum Beispiel chronische Schmerzen, Depressionen oder Angst, mit emotionalen und kognitiven

Veränderungen, beziehungsweise Defiziten assoziiert sind. Dies beeinflusst demnach ebenso die Fähigkeit von emotionalen Verarbeitungsprozessen. Mithilfe der Ergebnisse dieses Tests und dem Vergleich von prä- zu post-Aufgabe wurde bei den Versuchspersonen kontrolliert, ob sie über den Versuchsablauf Veränderungen in diesen Verarbeitungsprozessen aufzeigten^{68, 69}.

Der Test besteht aus einem Auswahlprinzip zwischen einem „Go“-Stimulus und einem „No-Go“-Stimulus, welche beide aktiv entschieden werden müssen. Das Pressen der Leertaste am Computer, auf dem der Test absolviert wurde, galt als „Go“-Antwort und das Unterlassen als „No-Go“-Antwort. Der Versuch bestand aus 3 Blöcken und wurde an einem Computer sitzend ausgeführt. In jedem Block wurden 30 englische Wörter präsentiert, wobei es sich jeweils um 10 neutrale (zum Beispiel (übersetzt): Tisch, Erwachsener, Dreieck), 10 positive (zum Beispiel (übersetzt): Gewinn, Freude, Lachen), und 10 negative (zum Beispiel (übersetzt): Bestrafung, Krieg, Ärger) Wörter handelte. Die Versuchspersonen hatten die Aufgabe, innerhalb jedes Blockes die richtigen 10 Wörter zu identifizieren. Welche die richtigen Wörter waren, also auf welche der aktuelle Block abzielte, wurde jeweils zu Beginn des Blockes auf dem Monitor angezeigt. Die Wörter erschienen auf weißem Hintergrund, außerdem war das Interstimulus-Intervall auf 1500 ms gesetzt. Im ersten Block mussten die Probanden jeweils die negativen Wörter identifizieren, was sie mit Pressen der Leertaste auf der Computertastatur bewerkstelligten. Der zweite Block behandelte neutrale Wörter und der letzte Block beinhaltete positive Wörter. Da der Test zu Beginn und zum Ende der Studienvisiten gemacht wurde, und um ein Erinnern der Wörterreihenfolge zu vermeiden, wurden die Wörter innerhalb eines Blockes in randomisierter Reihenfolge präsentiert.

3.6 Statistische Analysen

Die Analysen wurden mit der Datenanalysesoftware „STATA“ (v11,0; College Station, Texas, US) erarbeitet. Abbildungen und Graphen wurden mit der Software „GraphPad Prism“ Version 4,00 für Windows erstellt (GraphPad Software, USA). Der im Ergebnisteil beschriebene Wert von $P < 0,05$ bezieht sich auf eine statistische Signifikanz, beziehungsweise ein Wert von $P < 0,1$ als statistischer Trend. Da die drei Telexperimente hintereinander durchgeführt wurden und als voneinander getrennte Teilstudien gesehen werden können, wurden die Daten der drei Experiment A - C separat analysiert.

Lernkomponenten

Um die jeweiligen Lernkomponenten statistisch zu analysieren, wurden bei den Aufgaben Varianzanalysen (ANOVA = analysis of variance) durchgeführt. Die abhängige Variable war dabei der erzielte Endwert, also Anzahl der korrekt erkannten Symbole oder Anzahl der korrekt nachgezogenen Wörter. Die unabhängigen Variablen waren dabei „Zeit“ (prä-/ post-Aufgabe) und „Versuchsbedingung“ (ML_{sehend}, ML_{blind}, oder SL_{sehend}, SL_{blind}). Um eine Lernkomponente zu detektieren, wurden jeweils die Ergebnisse des ersten mit dem letzten Block verglichen. Zusätzlich wurden gepaarte, zweiseitige t-Tests post-hoc durchgeführt, wenn diese angebracht waren, um den Effekt der Zeit (prä-/ post-Aufgabe) der einzelnen Aufgaben zu prüfen.

Druckschmerzschwelle

Um die Druckschmerzschwelle zu analysieren, wurden für jedes Experiment mehrere ANOVAs mit den Versuchsgruppen durchgeführt. Die abhängige Variable war dabei der gemessene Druckschmerzschwellen-Wert. Die unabhängigen Variablen waren dabei „Zeit“ (prä-/ post-Aufgabe), „Hand“ (rechtst/links) und „Versuchsbedingung“ (ML_{sehend}, ML_{blind}, MA_{einfach}; oder SL_{sehend}, SL_{blind}, S_{Aktivierung}, Kontrolle; oder visuo-motorische Aufgabe, Kontrolle) sowie die Interaktion der Faktoren „Zeit“ und „Hand“. Darüber hinaus wurden weitere ANOVAs durchgeführt (zum Beispiel die getrennte Betrachtung der Ergebnisse beider Hände), die jeweils aus den Ergebnissen der vorangehenden Analysen logisch resultierten. Diese weiterführenden ANOVAs werden im Ergebnisteil an passender Stelle genauer erläutert und aufgeführt. Zusätzlich wurden gepaarte, zweiseitige t-Tests post-hoc für jede der einzelnen Versuchsuntergruppen durchgeführt, wenn diese adäquat waren. Somit wurde der zeitliche Verlauf (prä-/ post-Aufgabe) der Druckschmerzschwellen-Veränderung überprüft.

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Um die sekundären Studienendpunkte zu analysieren, wurden für die TMS-Messung jedes Experiments mehrere ANOVAs durchgeführt. Die abhängigen Variablen waren die erhobenen TMS-Messwerte (MEP, SICI, ICF, CSP). Die unabhängigen Variablen waren „Zeit“ (prä-/ post-Aufgabe) und „Versuchsbedingung“ (ML_{sehend}, ML_{blind}, MA_{einfach}; oder SL_{sehend}, SL_{blind}, S_{Aktivierung}, Kontrolle; oder visuo-motorische Aufgabe, Kontrolle). Darüber hinaus wurden weitere ANOVAs durchgeführt (wie zum Beispiel die separate oder zusammengefasste Betrachtung der Ergebnisse der Hände oder der verschiedenen Versuchsbedingungen), die jeweils aus den Ergebnissen der vorangehenden Analysen resultierten. Diese weiteren ANOVAs werden im Ergebnisteil aufgeführt und näher erläutert.

Da die vorliegende Arbeit eine explorative Studie war, wurden zusätzlich gepaarte, zweiseitige t-Tests als post-hoc-Analysen durchgeführt. Analysiert wurden ausschließlich diejenigen TMS-Messwerte, welche zuvor ein signifikantes Ergebnis in der ANOVA erzielten, um multiples Testen zu vermeiden. Zusätzlich wurde für jede TMS-Messung der zeitliche Verlauf (prä-/ post-Aufgabe) dargestellt, indem die Rohwerte (Durchschnittswert \pm Standardabweichung) jeder Versuchsuntergruppe tabellarisch aufgeführt wurden.

Weitere Messungen

Um die motorischen Fähigkeiten zu analysieren, wurden die Ergebnisse des Purdue-Pegboard-Testes mittels ANOVA getestet. Für die Teilerperimente wurden ANOVAs mit der Interaktion „Hand“ versus „Zeit“ durchgeführt, um zu testen, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Faktoren „Hand“ und „Zeit“ gibt. Anschließend wurde eine ANOVA für die Interaktion „Aufgabe“ versus „Zeit“ durchgeführt, um differenzierte Effekte der einzelnen Aufgaben zu ermitteln.

Für das affektive Monitoring wurden gepaarte, zweiseitige t-Tests mit den Ergebnissen der VAS für Angst durchgeführt, um den Baseline-Wert mit dem Endwert zu vergleichen und so eine Veränderung des Angstzustandes zu detektieren. Gleiche Analysen wurden für den GNG-Test durchgeführt (Anzahl der korrekt getroffenen Antworten, fälschlicherweise ausgelassene Antworten sowie inkorrekt getroffene Antworten).

4 Ergebnisse

Bei allen teilnehmenden Probanden wurden keine Nebenwirkungen während oder nach der Studie festgestellt. Alle tolerierten die TMS-Erhebung sowie die weiteren Messungen gut.

In Experiment A wurden insgesamt 15 Probanden in die Studie eingeschlossen, wobei eine Versuchsperson nach der ersten Visite aus der Studie aufgrund von veränderter Terminplanung ausstieg. Da Experiment A ein cross-over-Design hatte und der Proband nur eine der insgesamt drei Versuchstage wahrnahm, wurden die Ergebnisse nicht mit in die Analysen eingeschlossen. Alle anderen Probanden der Versuche A, B und C⁸⁸⁻⁹⁰ absolvierten das jeweilige Experiment vollständig.

4.1 Motorische Aufgaben

4.1.1 Lerneffekte

Um das motorische Lernen nachzuweisen, wurden bei beiden (Lern-) Aufgaben (ML_{sehend} , ML_{blind}) die jeweiligen Blöcke miteinander verglichen.

Die Vergleiche mithilfe von t-Tests innerhalb der Blöcke von ML_{sehend} zeigten folgendes: 1. zu 4. Block ($P = 0,0003$), 1. zu 3. Block ($P = 0,0014$), 1. zu 2. Block ($P = 0,0036$) und 2. zu 4. Block ($P = 0,0109$) (Abbildung 7).

Bei ML_{blind} ergaben sich im Vergleich des ersten mit dem letzten Block signifikante Ergebnisse für jede der drei geometrischen Figuren (Dreieck $P = 0,0250$; Viereck $P = 0,0052$; Fünfeck: $P = 0,0024$) (Abbildung 8).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Probanden eine signifikante Verbesserung der motorischen Leistung über den Zeitverlauf von 20 Minuten Versuchsanforderung erbrachten. Dies bedeutet, dass erfolgreiches motorisches Lernen während des Experiments A gegeben war.

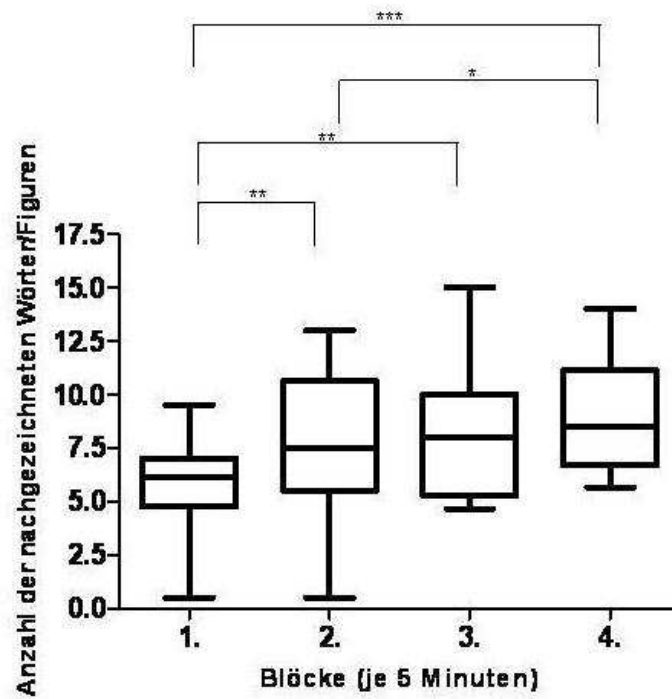


Abbildung 7: Lerneffekt von ML_{sehend}

(ML_{sehend} = motorisches Lernen mit visuellem Feedback)

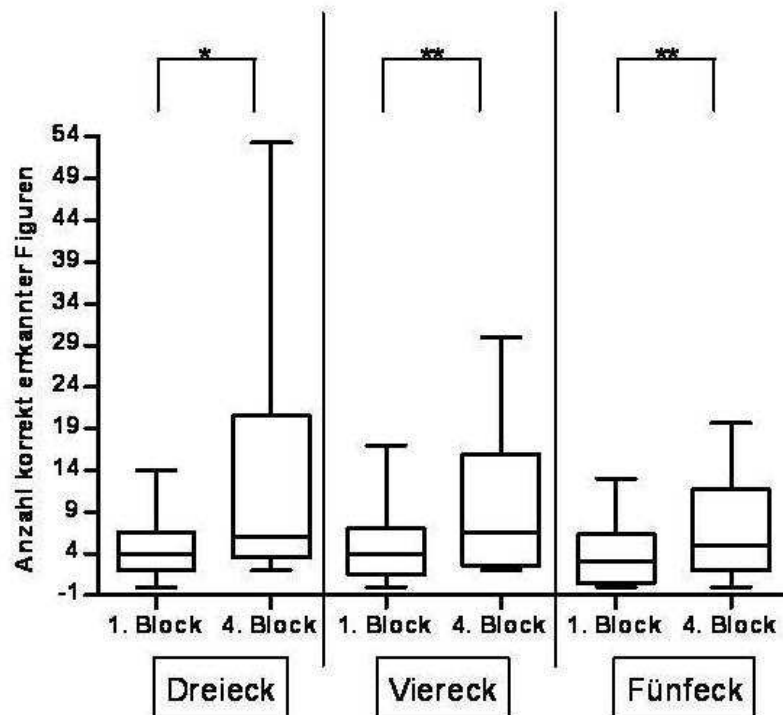


Abbildung 8: Lerneffekt von ML_{blind}

(ML_{blind} = motorisches Lernen ohne visuelles Feedback)

4.1.2 Schmerzmessung (Druckschmerzschwelle)

Im Experiment A diente die linke Hand als Zielhand der Aufgaben und die rechte Hand als intraindividuelle Kontrolle, wodurch eine Reduktion der Stichprobenzahl möglich war.

Initial wurde eine ANOVA mit zwei Faktoren („Aufgabe“ und „Hand“) durchgeführt, die einen signifikanten Effekt für den Faktor „Hand“ (linke Hand versus rechte Hand) zeigte ($F_{(1,78)} = 16,97$; $P = 0,0001$). Dies macht deutlich, dass die Aufgaben eine unterschiedliche Wirkung auf die Hände hatten. Die Versuchsaufgabe mit der linken Zielhand war erfolgreich, da sie signifikante Effekte aufwies, während die rechte Kontrollhand keine Veränderungen zeigte. Deshalb wurden die Druckschmerzschwellen beider Hände zusätzlich separat mithilfe von gepaarten, zweiseitigen t-Tests analysiert.

Für die Zielhand der Aufgabe (linke Hand) zeigten sich folgende Ergebnisse: alle drei Aufgaben hatten den gleichen Effekt, nämlich eine Zunahme der Druckschmerzschwelle. Dies bedeutet, dass die Schwelle nach „oben“ verschoben, somit also später erreicht wurde, was äquivalent zu einer höheren Druckschmerztoleranz ist und daher als analgetischer Effekt betrachtet werden kann. Die einzelnen signifikanten Ergebnisse waren: ML_{blind} : $P = 0,0037$; ML_{sehend} : $P = 0,0182$; und MA_{einfach} : $P = 0,0006$. Um die drei Aufgaben miteinander zu vergleichen, wurde eine ANOVA durchgeführt, welche jedoch keinen signifikanten Unterschied zeigte ($F_{(2,38)} = 2,03$; $P = 0,145$). Dies bedeutet, dass die drei Aufgaben sich **nicht** statistisch voneinander unterschieden (Abbildung 9) und somit gleichmäßige Effekte auslösten.

Anschließend wurden dieselben Analysen für die rechte Kontrollhand durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass in keiner der Analysen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Die Druckschmerzschwellen änderten sich nicht signifikant während der drei motorischen Aufgaben: ML_{blind} : $P = 0,5773$; ML_{sehend} : $P = 0,9821$ sowie MA_{einfach} : $P = 0,1356$ (Abbildung 9).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die motorischen Aufgaben einen seitenspezifischen (handspezifischen) Effekt induzierten, was darauf schließen lässt, dass die beobachteten analgetischen Effekte den Aufgaben zugeschrieben werden können.

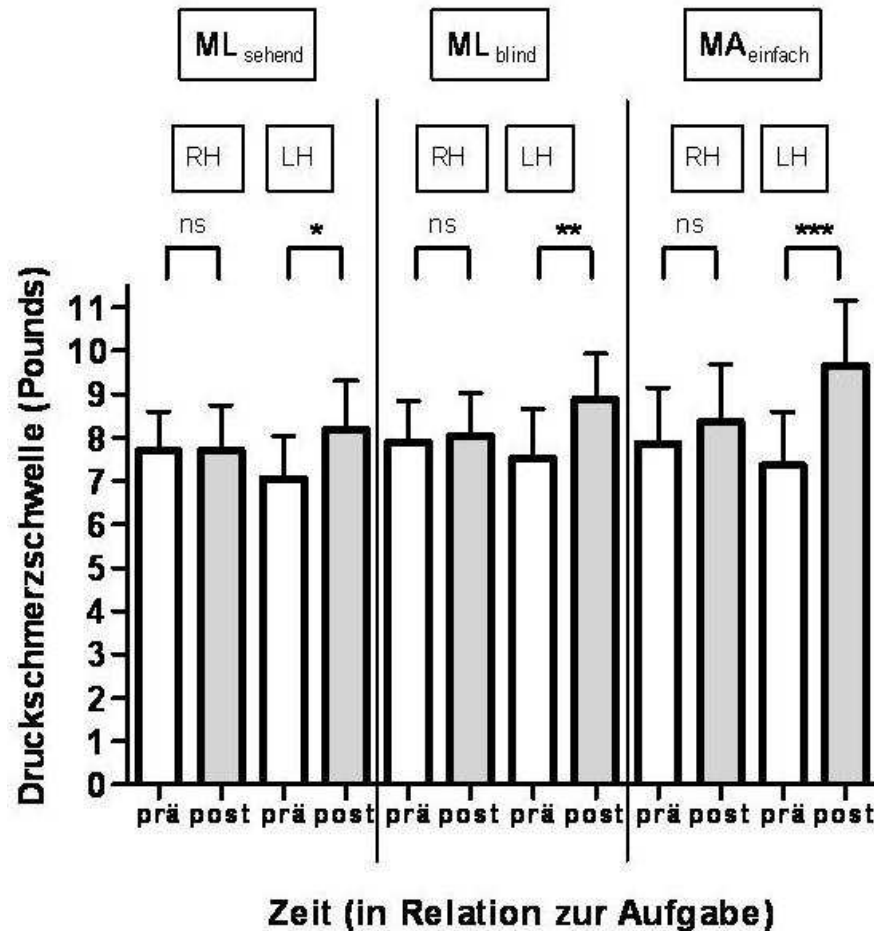


Abbildung 9: Druckschmerzschwellen der motorischen Aufgaben ML_{sehend} , ML_{blind} und $MA_{einfach}$ (ML_{sehend} = motorisches Lernen mit visuellem Feedback; ML_{blind} = motorisches Lernen ohne visuelles Feedback; $MA_{einfach}$ = motorische Aktivierung mit einfachen Bewegungen)

4.1.3 Messung der kortikalen Exzitabilität (Transkranielle Magnetstimulation)

Da die TMS-Messung auf die nicht-dominante Hemisphäre beschränkt war, konnten die Analysen nicht analog zu denen der Druckschmerzschwelle ausgeführt werden.

Eine ANOVA zeigte, dass es eine signifikante Änderung der MEP im Vergleich der motorischen Aufgaben gab ($F_{(2,38)} = 3,80$; Amplitude: $P = 0,0233$). Dies macht deutlich, dass sich die Aufgaben in Bezug auf die Änderungen der M1-Erregbarkeit unterschieden.

Des Weiteren sind in Tabelle 1 alle Durchschnittswerte und Standardabweichungen der Baseline-Messung und der Messung nach der Aufgabe dargestellt. Zusätzlich ist der P-Wert angegeben, wenn post-hoc ein t-Test indiziert war und sich ein signifikantes Ergebnis zeigte.

Auffallend war, dass es bei MEP, ICF und CSP lediglich bei der Aufgabe MA_{einfach} zu einer signifikanten Veränderung im Zeitverlauf kam (Baseline-Wert verglichen mit Wert nach Aufgabe) (mit Ausnahme von CSP 110 % bei ML_{sehend}: P-Wert: 0,015). Zusätzlich wurde die Richtung der Veränderungen deutlich: die kortikale Exzitabilität stieg signifikant an, was anhand der Vergrößerung der MEP- und der ICF-Amplituden sowie der Verkürzung der CSP deutlich wurde. SICI und RMT veränderten sich nach keiner der Aufgaben signifikant.

Messung der Transkraniellen Magnetstimulation	Aufgabe		
	ML _{sehend}	ML _{blind}	MA _{einfach}
MEP Amplitude (mV)	1,37 ± 0,32 1,27 ± 0,35	1,39 ± 0,25 1,40 ± 0,28	0,040 1,28 ± 0,23 1,49 ± 0,35
MEP Integral (mV*ms)	11,68 ± 3,88 11,13 ± 4,08	12,20 ± 2,92 12,67 ± 4,12	0,048 11,57 ± 3,28 14,13 ± 4,95
ICF Amplitude (Index)	1,027 ± 0,188 1,037 ± 0,205	1,013 ± 0,179 1,064 ± 0,169	0,094 0,871 ± 0,176 0,982 ± 0,223
ICF Integral (Index)	0,977 ± 0,178 1,012 ± 0,255	0,986 ± 0,176 1,011 ± 0,215	0,021 0,795 ± 0,191 0,977 ± 0,269
SICI Amplitude (Index)	0,244 ± 0,173 0,268 ± 0,236	0,216 ± 0,160 0,211 ± 0,146	0,316 ± 0,168 0,292 ± 0,222
SICI Integral (Index)	0,249 ± 0,248 0,186 ± 0,212	0,211 ± 0,141 0,213 ± 0,137	0,279 ± 0,169 0,259 ± 0,197
CSP 110% (ms)	90,82 ± 21,90 79,43 ± 28,97	86,15 ± 31,59 83,33 ± 27,36	0,02 89,68 ± 27,28 79,18 ± 24,54
CSP 120% (ms)	114,99 ± 20,10 108,36 ± 26,39	117,00 ± 33,18 109,83 ± 34,7	0,056 116,66 ± 26,94 107,71 ± 29,98
CSP 130% (ms)	137,14 ± 19,35 129,27 ± 29,44	137,99 ± 32,70 130,96 ± 38,43	0,006 137,29 ± 29,28 125,11 ± 30,81

Tabelle 1: Ergebnisse der TMS-Messung. Werte angegeben als Baseline-Wert ± Standardabweichung (oberer Wert) sowie Wert nach der Aufgabe ± Standardabweichung (unterer Wert). Signifikante P-Werte der t-Tests post-hoc werden **fett** angezeigt.

(MEP = motor evoked potential [motorische evozierte Potential]; ICF = intracortical facilitation [intrakortikale Faszilitation]; SICI = short intracortical inhibition [kurze intrakortikale Inhibition]; CSP = cortical silent period [kortikale Ruhephase]; ML_{sehend} = motorisches Lernen mit visuellem Feedback; ML_{blind} = motorisches Lernen ohne visuelles Feedback; MA_{einfach} = motorische Aktivierung mit einfachen Bewegungen)

4.1.4 Weitere Messungen

Die Ergebnisse des Purdue-Pegboard-Tests ergaben keine Unterschiede in der motorischen Fähigkeit zwischen den drei Versuchsgruppen. Eine ANOVA zeigte keine signifikante Abhängigkeit zwischen den Faktoren „Hand“ und „Zeit“ ($F_{(1,152)} = 0,11$; $P = 0,74$). Dies zeigt, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Händen, also der linken Zielhand und der rechten Kontrollhand, gab. Außerdem zeigte sich bei der separaten Betrachtung beider Hände keine signifikante Interaktion zwischen „Aufgabe“ versus „Zeit“ (linke Hand: $F_{(2,72)} = 0,10$; $P = 0,90$; recht Hand: $F_{(2,72)} = 0,21$; $P = 0,81$). Das bedeutet, dass die verschiedenen motorischen Aufgaben keinen signifikant unterschiedlichen Effekt in Hinblick auf Veränderungen in der motorischen Fähigkeit hatten.

Der Zustand der Angst und das emotionale Prozessieren veränderten sich nicht über den Zeitverlauf des Experiments: Der gepaarte, zweiseitige t-Test der Ergebnisse der VAS für Angst zeigten keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,84$) im Vergleich zwischen Baseline- und Endwert. Außerdem zeigte der affektive GNG-Test ebenfalls keinen Unterschied in der Anzahl der korrekt getroffenen Antworten („Richtige“: $P = 0,95$), der fälschlicherweise ausgelassenen korrekten Antworten („Unterlassung“: $P = 0,95$) und der falsch getroffenen Antworten („Fehler“: $P = 0,36$).

4.2 Somatosensorische Aufgaben

4.2.1 Lerneffekt

Um das somatosensorische Lernen zu prüfen, wurde eine ANOVA durchgeführt, indem beide Versuchsbedingungen zusammen (SL_{sehend} , SL_{blind}) analysiert wurden. Dies war im Vergleich zu den motorischen Lernaufgaben möglich, da es sich um die gleiche sensorische Versuchsanforderung handelte und nicht um verschiedene Aufgaben. Die somatosensorische Lernaufgabe wurde von einer Gruppe mit visuellem Feedback der Umgebungseindrücke

absolviert, während die andere Gruppe sie unter blinden Bedingungen (Tragen einer Augenmaske) durchführte. In der ANOVA zeigte sich kein signifikanter Unterschied für den Faktor „unterschiedliche Versuchsbedingung“ ($F_{(1,19)} = 0,29$; $P = 0,5987$), jedoch wurden signifikante Unterschiede für den Faktor „Zeit“ ($F_{(1,19)} = 10,76$; $P = 0,0039$) und die Abhängigkeit von „Aufgabe“ und „Zeit“ ($F_{(2,18)} = 6,52$; $P = 0,0074$) aufgedeckt.

Anschließend wurden t-Tests post-hoc durchgeführt, welche einen signifikanten Unterschied ($P = 0,0055$) für die Aufgabe SL_{sehend} zeigten, wenn die korrekt taktil diskriminierten Symbole des ersten und des letzten Blockes miteinander verglichen wurden. Zusätzlich zeigten die während der Aufgabe gemachten Fehler im Vergleich des ersten und des letzten Blockes keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,5814$). Insgesamt bedeutet dies, dass erfolgreiches sensorisches Lernen bei gleichbleibender Fehlerquote auftrat (Abbildung 10).

Im Vergleich dazu zeigte SL_{blind} keinen signifikanten Unterschied der korrekt identifizierten Symbole, wenn man den ersten und den letzten Block miteinander verglich ($P = 0,2303$). Außerdem war die Zahl der gemachten Fehler im Zeitverlauf nicht signifikant unterschiedlich ($P = 0,3859$). Dies bedeutet, dass im Gegensatz zu SL_{sehend} bei SL_{blind} **kein** erfolgreiches sensorisches Lernen auftrat (Abbildung 10).

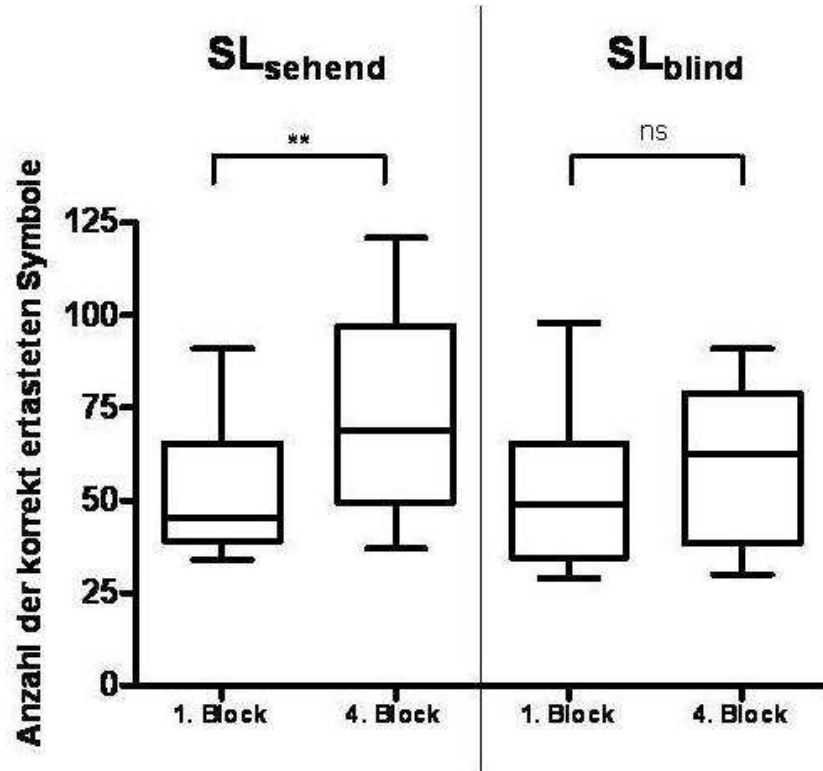


Abbildung 10: Lerneffekt der Aufgaben SL_{sehend} und SL_{blind}

(SL_{sehend} = somatosensorisches Lernen mit visuellem Feedback; SL_{blind} = somatosensorisches Lernen ohne visuelles Feedback)

4.2.2 Schmerzmessung (Druckschmerzschwelle)

Die Analysen der Druckschmerzschwelle für das Experiment B waren komplexer als die der anderen Experimente, da es insgesamt drei verschiedene Versuchsbedingungen sowie eine Kontrollgruppe (Placebo-Aufgabe) gab. Zur übersichtlichen Gestaltung wurden die Analysen in drei Abschnitte unterteilt:

Als Erstes wurden alle drei somatosensorischen Aufgaben (ohne die Kontrollaufgabe) gemeinsam betrachtet und dahingehend analysiert, ob es einen Unterschied in den Änderungen (prä-/ post-Aufgabe) der Druckschmerzschwellen zwischen der linken (trainierten) Zielhand und der rechten Kontrollhand gab. In der ANOVA zeigte sich, dass es einen signifikanten Unterschied für die Abhängigkeit „Hand“ und „Zeit“ ($F_{(1,117)} = 18,71$; $P = 0,00001$) gab. Dies bedeutet, dass es im Zeitverlauf des Experiments einen unterschiedlichen Effekt auf die beiden Hände gegeben hat. Anschließend wurden post-hoc t-Tests durchgeführt, welche zeigten, dass es zu einer signifikanten Druckschmerzschwellen-Erhöhung in der linken Hand von $1,14 (\pm 1,75)$ (Baseline-Wert: $6,38 \pm 2,77$; $P = 0,00126$) kam. Im Gegensatz dazu, kam es in der rechten Kontrollhand zu einer Druckschmerzschwellen-Verringerung von $0,84 (\pm 1,2)$ (Baseline-Wert: $8,16 \pm 3,08$; $P = 0,00059$).

Als Zweites wurde untersucht, ob es einen Unterschied in den Veränderungen der Druckschmerzschwellen zwischen den drei sensorischen Aufgaben (SL_{sehend}, SL_{blind}, S_{Aktivierung}) und der Kontrollgruppe gab. Es wurden separate ANOVAs durchgeführt, um linke und rechte Hand getrennt voneinander zu betrachten, da sie sich, wie in den vorangegangenen Analysen gezeigt wurde, unterschiedlich veränderten. In den ANOVAs wurden die drei sensorischen Aufgaben zusammengefasst und mit der Placebo-Aufgabe verglichen. Die ANOVAs zeigten eine signifikante Interaktion zwischen „Aufgabe“ versus „Zeit“ für beide Hände (linke Hand: $F_{(2,38)} = 7,00$; $P = 0,0026$; sowie rechte Hand: $F_{(2,38)} = 7,29$; $P = 0,0021$). Dies bedeutet, dass die sensorischen Aufgaben die Druckschmerzschwelle über den Experimentverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe ändern (Abbildung 11). Zusätzlich ergab eine ANOVA, dass **nur** die drei sensorischen Aufgaben einen signifikanten Effekt des Faktors „Zeit“ auf beide Hände hatten (linke Hand: $F_{(1,29)} = 12,75$; $P = 0,0013$; sowie rechte Hand: $F_{(1,29)} = 14,88$; $P = 0,0006$). Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede (linke Hand: $F_{(1,9)} = 0,89$; $P = 0,37$; sowie rechte Hand: $F_{(1,9)} = 0,03$; $P = 0,88$).

Als Drittes wurde untersucht, ob ein Unterschied zwischen den drei sensorischen Aufgaben in Bezug auf die Druckschmerzschwellen-Veränderung vorlag. Um diese Frage zu adressieren, wurde das gleiche Analysemodell wie im Abschnitt zuvor benutzt, jedoch wurden die drei unterschiedlichen sensorischen Aufgaben (SL_{sehend} , SL_{blind} , $S_{\text{Aktivierung}}$) aufgetrennt und mit der Placebo-Aufgabe verglichen. Es zeigte sich, dass eine signifikante Abhängigkeit zwischen „Zeit“ und „Aufgabe“ für beide Hände bestand (linke Hand: $F_{(4,36)} = 4,10$; $P = 0,0077$ und rechte Hand: $F_{(4,36)} = 4,30$; $P = 0,0060$). Danach wurde eine ANOVA ohne die Kontrollgruppe durchgeführt, um ausschließlich die drei somatosensorischen Aufgaben miteinander zu vergleichen. Hier ergaben sich keine signifikanten Abhängigkeiten zwischen „Zeit“ und „Aufgabe“ (linke Hand: $F_{(2,27)} = 1,01$; $P = 0,35$ und rechte Hand: $F_{(2,27)} = 1,26$; $P = 0,3$). Dies macht deutlich, dass die drei sensorischen Aufgaben einen gleichartigen Effekt auf die Druckschmerzschwelle hatten und sich nicht unterschieden.

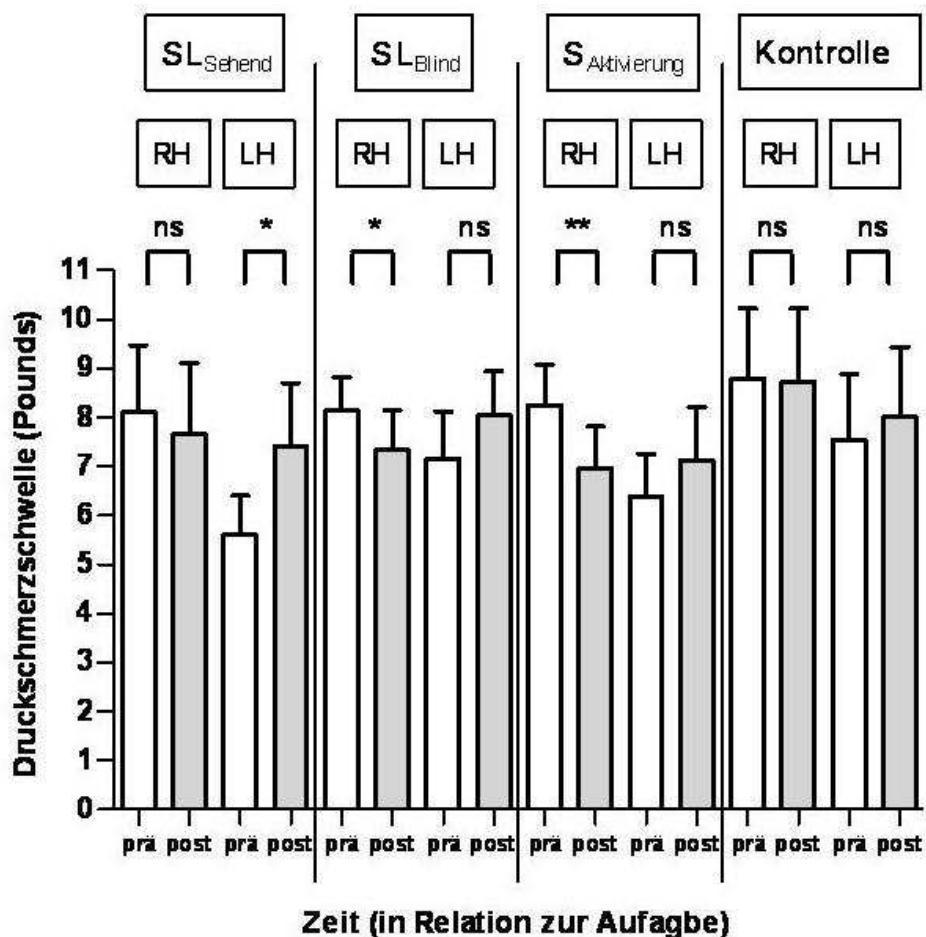


Abbildung 11: Druckschmerzwellen der Aufgaben SL_{sehend} , SL_{blind} , $S_{\text{Aktivierung}}$ sowie Kontrollen (Placebo-Aufgabe) (SL_{sehend} = somatosensorisches Lernen mit visuellem Feedback; SL_{blind} = somatosensorisches Lernen ohne visuelles Feedback; $S_{\text{Aktivierung}}$ = einfache somatosensorische Aktivierung)

4.2.3 Messung der kortikalen Exzitabilität (Transkranielle Magnetstimulation)

Es wurden ähnliche Analysen wie die für die Druckschmerzschwelle durchgeführt, jedoch waren diese aufgrund der Messung von nur einer Hemisphäre auf die rechte Seite (kontralateral zur Zielhand der Versuchsaufgabe) limitiert.

Initial wurde analysiert, ob es zu Veränderungen (prä-/ post-Aufgabe) in der kortikalen Erregbarkeit kam. Hierfür wurden die somatosensorischen Aufgaben mit der Kontrollgruppe verglichen. In der ANOVA-Testung zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen "Aufgabe" und "Zeit" in den MEP (Amplitude: $F_{(2,38)} = 4,14$; $P = 0,0236$) sowie den SICI (Amplitude: $F_{(1,35)} = 6,37$; $P = 0,016$). Dies macht deutlich, dass die somatosensorischen Aufgaben die kortikale Exzitabilität im Zeitverlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe veränderte.

Post-hoc t-Tests der zusammengefassten somatosensorischen Aufgaben ergaben, dass es im Vergleich der MEP-Baseline-Werte mit denen der Werte nach der Aufgabe zu einer signifikanten Senkung der kortikalen Exzitabilität kam (Amplitude: $P = 0,015$; Baseline-Wert: $1,58 \text{ mV} \pm 0,57$; Endwert: $1,41 \text{ mV} \pm 0,58$). Obwohl es bei den SICI im Vergleich von Baseline- zu Endwerten zu keinem signifikanten Unterschied innerhalb der somatosensorischen Aufgaben kam, konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen den somatosensorischen Aufgaben mit den Kontrollen gab ($P = 0,037$). Dies lässt sich für SICI als Trend interpretieren, nach den somatosensorischen Aufgaben anzusteigen. Ähnliche Analysen wurden für ICF und CSP durchgeführt, welche jedoch keinen signifikanten Unterschied zeigten ($P > 0,05$ für alle Analysen). Zwar konnte keine Interaktion gefunden werden, dennoch zeigte sich in der explorativen Analyse von CSP, dass es eine Tendenz für CSP gab, sich ausschließlich nach den somatosensorischen Aufgaben zu verlängern ($P = 0,079$; Baseline-Wert: $101 \text{ ms} \pm 25$; Endwert: 106 ± 33), was ebenfalls eine reduzierte Exzitabilität widerspiegelt.

Anschließend wurden Analysen durchgeführt, um die Veränderungen zwischen den drei somatosensorischen Aufgaben zu testen. Hier ergab sich **kein** statistisch signifikanter Unterschied in allen erhobenen TMS-Messungen der kortikalen Erregbarkeit, wenn die drei somatosensorischen Aufgaben untereinander verglichen wurden. Die Befunde aus den Schmerzmessungen bestätigen, dass es keinen Unterschied zwischen den drei somatosensorischen Aufgaben gab (im Vergleich zu den Kontrollen).

Die gesamten Durchschnittswerte sowie Standardabweichungen aller gemessenen TMS-Werte (Baseline-Wert und Wert nach der Versuchsaufgabe) sind in Tabelle 2 angegeben.

Messung der Transkraniellen Magnetstimulation	Aufgabe			
	SL _{sehend}	SL _{blind}	S _{Aktivierung}	Kontrolle
MEP Amplitude (mV)	1,74 ± 0,78 1,59 ± 0,73	1,67 ± 0,50 1,47 ± 0,56	1,32 ± 0,29 1,18 ± 0,39	1,30 ± 0,39 1,28 ± 0,44
MEP Integral (mV*ms)	34,52 ± 17,60 28,81 ± 13,91	31,30 ± 11,24 28,12 ± 13,75	25,88 ± 9,54 23,57 ± 11,26	23,30 ± 10,56 23,95 ± 12,98
ICF Amplitude (Index)	0,271 ± 0,042 0,264 ± 0,098	0,356 ± 0,246 0,361 ± 0,284	0,241 ± 0,178 0,283 ± 0,195	0,279 ± 0,169 0,377 ± 0,156
ICF Integral (Index)	0,136 ± 0,047 0,134 ± 0,034	0,284 ± 0,256 0,315 ± 0,285	0,149 ± 0,133 0,198 ± 0,163	0,204 ± 0,152 0,296 ± 0,154
SICI Amplitude (Index)	0,069 ± 0,070 0,056 ± 0,042	0,137 ± 0,248 0,110 ± 0,155	0,073 ± 0,067 0,069 ± 0,067	0,062 ± 0,071 0,129 ± 0,145
SICI Integral (Index)	0,021 ± 0,023 0,016 ± 0,014	0,100 ± 0,193 0,073 ± 0,122	0,042 ± 0,037 0,036 ± 0,037	0,040 ± 0,052 0,085 ± 0,100
CSP 110% (ms)	68,24 ± 18,80 73,47 ± 20,67	88,74 ± 25,24 90,82 ± 32,10	77,17 ± 29,29 78,35 ± 40,48	86,21 ± 20,44 79,19 ± 25,45
CSP 120% (ms)	92,62 ± 26,07 95,65 ± 30,02	109,9 ± 20,36 121,0 ± 24,02	100,5 ± 28,28 101,7 ± 40,05	109,7 ± 23,65 108,5 ± 29,79
CSP 130% (ms)	114,9 ± 32,43 116,6 ± 32,56	148,4 ± 28,41 139,5 ± 31,60	120,1 ± 32,54 125,5 ± 43,82	137,7 ± 48,99 123,3 ± 22,40

Tabelle 2: Ergebnisse der TMS-Messung. Werte angegeben als Baseline-Wert ± Standardabweichung (oberer Wert) sowie Wert nach Aufgabe ± Standardabweichung (unterer Wert).

(MEP = motor evoked potential [motorische evozierte Potential]; ICF = intracortical facilitation [intrakortikale Faszilitation]; SICI = short intracortical inhibition [kurze intrakortikale Inhibition]; CSP = cortical silent period [kortikale Ruhephase]; SL_{sehend} = somatosensorisches Lernen mit visuellem Feedback; SL_{blind} = somatosensorisches Lernen ohne visuelles Feedback; S_{Aktivierung} = einfache somatosensorische Aktivierung)

4.2.4 Weitere Messungen

Es ergab sich kein Unterschied in den motorischen Fähigkeiten zwischen den vier Versuchsgruppen. Dies wurde mithilfe der Ergebnisse des Purdue-Pegboard-Tests überprüft:

Eine ANOVA ergab keine signifikante Abhängigkeit zwischen „Hand“ und „Zeit“ ($F_{(1,117)} = 0,00$, $p = 0,95$). Dies zeigt, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Händen, also der linken Zielhand und der rechten Kontrollhand, gab. Außerdem gab es bei der separaten Betrachtung beider Hände keine signifikante Interaktion zwischen „Aufgabe“ versus „Zeit“ (linke Hand: $F_{(2,76)} = 0,59$; $P = 0,56$; rechte Hand: $F_{(2,76)} = 0,44$; $P = 0,65$). Das bedeutet, dass die verschiedenen Aufgaben keinen differenzierten Effekt auf die Gruppen produzierten. Außerdem ist dies eine wichtige Verifizierung dafür, dass während der somatosensorischen Aufgaben die Hände nicht bewegt wurden.

Der Level der Angst und das emotionale Prozessieren veränderten sich nicht über den Zeitverlauf des Experiments: Der gepaarte, zweiseitige t-Test der Ergebnisse der VAS für Angst zeigten keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,12$) im Vergleich des Baseline- und des Endwertes. Außerdem zeigte der affektive GNG-Test ebenfalls keinen Unterschied in der Anzahl der korrekt getroffenen Antworten („Richtige“: $P = 0,16$), der fälschlicherweise ausgelassenen korrekten Antworten („Unterlassung“: $P = 0,12$) und der falsch getroffenen Antworten („Fehler“: $P = 0,71$).

4.3 Visuo-motorische Aufgaben

4.3.1 Schmerzmessung (Druckschmerzschwelle)

Auch in Experiment C wurde zuerst analysiert, ob die Aufgabe, also das Beobachten von Handbewegungen, zu handspezifischen Effekten führte. Mittels ANOVA konnte gezeigt werden, dass es eine signifikante Interaktion von „Hand“ versus „Zeit“ gab ($F_{(1,42)} = 21,55$; $P = 0,00001$). Dies macht deutlich, dass die Effekte, die durch Bewegungsbeobachtung ausgelöst wurden, spezifisch für die Hand, beziehungsweise die Seite waren.

Als nächstes wurde untersucht, ob die visuo-motorische Aufgabe die Druckschmerzschwelle im Vergleich zur Kontrollaufgabe änderte. In der ANOVA zeigte sich auch hier eine signifikante Abhängigkeit zwischen „Hand“ und „Aufgabe“ ($F_{(3,56)} = 6,74$; $P = 0,0006$). Das bedeutet, dass es einen Effekt des Faktors „Versuchsbedingung“ gab. Anschließend wurden aufgrund der ermittelten handspezifischen Effekte beide Hände separat getestet. Eine ANOVA zeigte eine signifikante Interaktion zwischen „Zeit“ versus „Aufgabe“ für beide Hände

(linke Hand: $F_{(2,28)} = 6,0$; $P = 0,0068$; sowie rechte Hand: $F_{(2,28)} = 3,96$; $P = 0,0306$). Dies macht deutlich, dass es in der Gruppe, welche die Bewegungsbeobachtung absolvierte, im Vergleich zur Kontrollgruppe, zu einer unterschiedlichen Druckschmerzschwellen-Veränderung im Zeitverlauf kam.

Schließlich wurden für dieses Experiment ebenfalls gepaarte, zweiseitige t-Tests post-hoc durchgeführt, um die genaue Richtung und Veränderungen der Druckschmerzschwelle beider Hände in den zwei Versuchsbedingungen zu analysieren. In der Gruppe mit der visuo-motorischen Aufgabe hob sich die Druckschmerzschwelle im Vergleich zum Baseline-Wert in der linken Hand signifikant an ($P = 0,0016$), was eine Verringerung in der Schmerzwahrnehmung bedeutet. In der rechten Hand kam es hingegen zu gegensätzlichen Änderungen, da sich hier die Druckschmerzschwelle signifikant senkte ($P = 0,0057$). Das bedeutet, dass die Schmerzwahrnehmung schneller erreicht wurde, beziehungsweise sensibilisiert war. Interessant hierbei ist, dass die rechte Hand nicht Ziel der Versuchsanforderung war, da sich diese Hand in dem präsentierten Film mit Handbewegungen nicht bewegte. Im Vergleich dazu zeigten die Druckschmerzschwellen-Veränderungen in der Kontrollgruppe, welche im Film geometrische Figuren präsentiert bekam, dass sich die Schmerzwahrnehmung an keiner der beiden Hände statistisch signifikant veränderte (linke Hand: $P = 0,5038$; und rechte Hand: $P = 0,2936$).

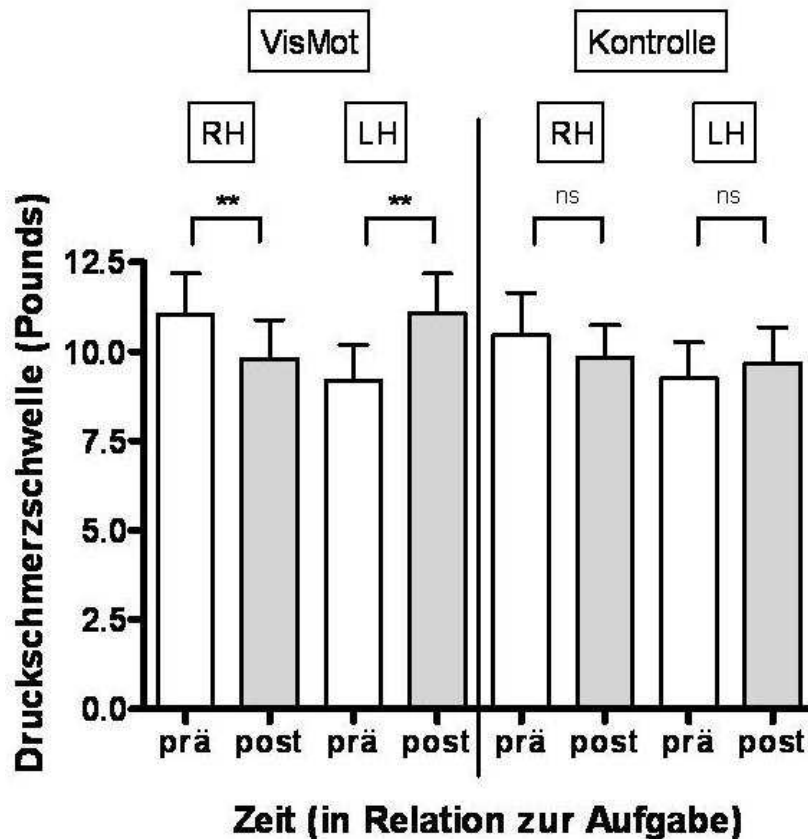


Abbildung 12: Druckschmerzschwelle der visuo-motorischen Aufgabe sowie der Kontrollgruppe

4.3.2 Messung der kortikalen Exzitabilität (Transkranielle Magnetstimulation)

Analog zu den Vorexperimenten war die linke Hand Ziel der Aufgabe, sodass lediglich die rechte Hemisphäre gemessen wurde.

Eine ANOVA wurde durchgeführt, um Veränderungen (prä-/ post-Aufgabe) in der kortikalen Exzitabilität (mithilfe der TMS-Messwerte) im Vergleich beider Versuchsgruppen (Gruppe mit visuo-motorische Aufgabe versus Kontrollgruppe) zu ermitteln. Die ANOVA zeigte eine signifikante Abhängigkeit zwischen „Aufgabe“ und „Zeit“ für CSP ($F_{(1,28)} = 4,66$; $P = 0,0396$) und SICI (Amplitude: $F_{(1,25)} = 4,08$; $P = 0,0543$). Dies bedeutet, dass die beiden Versuchsgruppen sich signifikant in den TMS-Messwerten unterschieden.

Die Messergebnisse jedes TMS-Parameters werden in Durchschnittswerten sowie Standardabweichungen in Tabelle 3 gezeigt. Aus den oben beschriebenen Analysen ergaben sich post-hoc t-Tests für CSP und SICI, welche die Veränderung zwischen Baseline- und Endwert verglichen. Es zeigte sich, dass die motorische kortikale Exzitabilität signifikant in der Gruppe

mit der visuo-motorischen Aufgabe anstieg, was mit einer Verkürzung der CSP angezeigt wurde (Baseline-Wert (in Sekunden): $0,088 \pm 0,0223$; Endwert: $0,0761 \pm 0,0164$; $P = 0,0399$). Dazu passte ebenfalls, dass auch die SICI in dieser Gruppe (mit der Handbewegungsbeobachtung) nach der Aufgabe insgesamt reduziert war, da dies ebenfalls eine erhöhte kortikale Erregbarkeit („reduzierte Inhibition“) anzeigt. Dennoch erreichte diese Analyse kein statistisch signifikantes Niveau (Baseline-Wert (Amplitude in mV): $0,1482 \pm 0,1187$; Endwert: $0,1372 \pm 0,1327$; $P = 0,62$).

Im Kontrast dazu war SICI in der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Baseline-Wert (Amplitude in mV): $0,1029 \pm 0,1198$; Endwert: $0,1674 \pm 0,1633$, $P = 0,051$), was andeutet, dass die kortikale Erregbarkeit nach der Kontrollaufgabe geringer war („vermehrte Inhibition“), sich also die SICI in die entgegengesetzte Richtung im Vergleich zur Handbewegungsbeobachtungs-Gruppe veränderte.

MEP und ICF veränderten sich in beiden Gruppe nicht signifikant (Ausnahme: Integral der ICF in der Kontrollgruppe).

Messung der Transkraniellen Magnetstimulation	Aufgabe	
	Beobachtung von Handbewegungen	Kontrolle
MEP Amplitude (mV)	$1,932 \pm 0,751$ $1,891 \pm 0,740$	$1,799 \pm 0,781$ $1,655 \pm 0,755$
MEP Integral (mV*ms)	$32,10 \pm 16,41$ $30,61 \pm 14,25$	$29,24 \pm 16,96$ $27,26 \pm 14,87$
ICF Amplitude (Index)	$0,457 \pm 0,348$ $0,450 \pm 0,369$	$0,399 \pm 0,229$ $0,499 \pm 0,229$
ICF Integral (Index)	$0,312 \pm 0,330$ $0,373 \pm 0,409$	$0,266 \pm 0,196$ $0,382 \pm 0,228$
SICI Amplitude (Index)	$0,148 \pm 0,119$ $0,137 \pm 0,133$	0,05 $0,103 \pm 0,120$ $0,167 \pm 0,163$
SICI Integral (Index)	$0,085 \pm 0,086$ $0,086 \pm 0,098$	0,02 $0,067 \pm 0,085$ $0,115 \pm 0,120$
CSP 110% (ms)	0,04 $88,0 \pm 22,3$ $76,1 \pm 16,4$	$96,3 \pm 32,8$ $101,1 \pm 32,8$

CSP 120% (ms)	109,0 ± 24,1 103,1 ± 25,8	120,6 ± 34,1 125,7 ± 34,1
CSP 130% (ms)	131,1 ± 31,3 124,1 ± 29,0	140,7 ± 27,3 145,4 ± 29,1

Tabelle 3: Ergebnisse der TMS-Messung. Werte angegeben als Baseline-Wert ± Standardabweichung (oberer Wert) sowie Wert nach Aufgabe ± Standardabweichung (unterer Wert). Signifikante P-Werte der t-Tests post-hoc werden **fett** angezeigt.

(MEP = motor evoked potential [motorische evozierte Potential]; ICF = intracortical facilitation [intrakortikale Faszilitation]; SICI = short intracortical inhibition [kurze intrakortikale Inhibition]; CSP = cortical silent period [kortikale Ruhephase])

4.3.3 Weitere Messungen

Die Ergebnisse des Purdue-Pegboard-Tests ergaben keine Unterschiede in der motorischen Fähigkeit zwischen den zwei Versuchsgruppen. Eine ANOVA zeigte keine signifikante Interaktion zwischen „Hand“ versus „Zeit“ ($F_{(1,116)} = 0,69$; $P = 0,41$). Dies bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Händen, also der linken Zielhand und der rechten Kontrollhand, gab. Außerdem ergab sich bei der separaten Betrachtung beider Hände keine signifikante Interaktion zwischen „Aufgabe“ versus „Zeit“ (linke Hand: $F_{(1,28)} = 0,09$; $P = 0,77$; rechte Hand: $F_{(2,28)} = 0,00$; $P = 0,95$). Daraus geht hervor, dass die zwei Versuchsbedingungen keine unterschiedlichen Effekte in Bezug auf motorische Fähigkeiten induzierten.

Der Level von Angst und das emotionale Prozessieren veränderten sich nicht im Zeitverlauf des Experiments: Der gepaarte, zweiseitige t-Test der Ergebnisse der VAS für Angst zeigten keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,75$) im Vergleich vom Baselinewert zum Endwert. Außerdem zeigte der affektive GNG-Test ebenfalls keinen Unterschied in der Anzahl der korrekt getroffenen Antworten („Richtige“: $P = 1,00$) und der fälschlicherweise ausgelassenen korrekten Antworten („Unterlassung“: $P = 1,00$), jedoch eine Verbesserung in den falsch getroffenen Antworten („Fehler“: $P = 0,01$).

5 Diskussion

5.1 Wirkung der motorischen Aufgaben auf die Schmerzschwelle und die Exzitabilität des motorischen Kortex

In Telexperiment A konnte gezeigt werden ⁸⁸, dass die drei unterschiedlichen motorischen Aufgaben die Druckschmerzschwelle gleichsam hoben, was bedeutet, dass es zu einer erhöhten Schmerztoleranz kam. Die entdeckten Effekte waren dabei seitenspezifisch, da sich lediglich die linke Zielhand in Bezug auf die Schmerzwahrnehmung veränderte, wobei die Kontrollhand unverändert blieb. Obwohl die drei Aufgaben ähnliche behaviorale Effekte auf die Schmerzwahrnehmung induzierten, hatten sie unterschiedliche Effekte auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex (M1). Dies lässt auf eine Dissoziation zwischen der Modulierung der Schmerzwahrnehmung und der M1-Exzitabilität schließen. Daher scheint die von den motorischen Aufgaben ausgelöste Wirkung auf die Druckschmerzschwelle unabhängig von der Erregbarkeits-Steigerung des M1 zu sein.

Die Ergebnisse bestätigen eine der Anfangshypothesen, dass motorische Aufgaben die Druckschmerzschwelle modifizieren können. Es konnte eine signifikante Druckschmerzschwellen-Erhöhung bei ML_{sehend} und bei ML_{blind} gemessen werden, was auf eine reduzierte Schmerzwahrnehmung hindeutet, wohingegen die Kontrollhand sich jeweils nicht signifikant veränderte. Zusätzlich wurde deutlich, dass die motorischen Lernaufgaben tatsächlich zu einem Lernerfolg führten, was anhand der behavioralen Leistungssteigerung innerhalb der Lernaufgaben gezeigt wurde. Diese Ergebnisse sind gut mit aus der Literatur beschriebenen Daten vereinbar. Vorgehende Studien postulieren, dass kognitive Leistungen, beziehungsweise Lernen während der Durchführung von motorischem Training für die Schmerzrehabilitation gut geeignet sind ^{64, 91}. Es kann mit der vorliegenden Arbeit erste Evidenz geliefert werden, dass diese Effekte auch für gesunde Versuchspersonen und somit experimentell induziertem Schmerz gelten mag.

Weiterhin zeigte sich, dass die Aufgabe ML_{blind} eine größere, wenn auch nicht statistisch signifikante, Wirkung auf die Druckschmerzschwellen-Erhöhung im Vergleich zu ML_{sehend} hatte. Deshalb erscheint es möglich, dass visuelle Deprivation die Effekte des motorischen Lernens auf die Schmerzmodulierung verstärkt. Dies könnte damit erklärt werden, dass der Entzug von visuellen Reizen die Aufmerksamkeit auf andere Sinne divergiert ^{92, 93}. Dieser Befund muss jedoch in weiteren Studien validiert werden.

Die Wirkung, die das motorische Lernen auf die Druckschmerzschwelle hatte, konnte auch bei der Aufgabe mit einfachen Handbewegungen (MA_{einfach}) induziert werden. Somit wurde gezeigt, dass auch eine motorische Aufgabe ohne Lernkomponente effektiv ist, um die Druckschmerzschwelle anzuheben. Dies ist im Einklang mit Ergebnissen anderer Studien, in denen motorisches Training Schmerz reduzieren konnte³⁶⁻³⁸, auch wenn keine besonders hohe kognitive Leistung in Kombination ausgeführt wurde⁹⁴. Zusätzlich konnte in Studien belegt werden, dass Handbewegungen zu einer Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit führen, was unter anderem anhand von vergrößerten MEP gezeigt wurde⁹⁴⁻⁹⁷. Roosink et al. (2010) vermutete, dass eine komplexe Aufgabe im Vergleich zu einer weniger komplexen mit einer größeren kortiko-spinalen Erregbarkeit einhergeht^{79, 80}. Dies konnte in Experiment A nicht bestätigt werden. Jedoch kann die konzipierte Versuchsaufgabe in der Studie von Roosink et al. (2010) nicht direkt mit den motorischen Lernaufgaben des Experiments A verglichen werden, da das Design sehr unterschiedlich war und somit einen direkten Vergleich erschwert. Dennoch kann die vorangehende Annahme, dass motorische Aufgaben kombiniert mit einer Lernleistung zu stärkeren analgetischen Effekten führen, vorerst nicht belegt werden; hierfür sind weitere Studien notwendig.

Unter den motorischen Aufgaben hatte lediglich MA_{einfach} eine signifikante Wirkung auf die kortikale Exzitabilität. Dieser Befund, beziehungsweise die fehlende Veränderung in der M1-Erregbarkeit bei den motorischen Lernaufgaben kann aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet werden. Es könnte mit dem dynamischen Zeitverlauf der Veränderungen im motorischen Kortex assoziiert sein. So zeigte eine kürzlich publizierte Studie, dass die MEP nicht weiter steigen, wenn sie sich in einer Retentionsphase nach motorischem Training befinden. Die Erregbarkeits-Veränderungen sind sehr dynamische Prozesse, die sich durch motorisch ausgelöste Anforderungen schnell ändern können⁹⁸. Dies könnte erklären, warum die drei motorischen Aufgaben des Experiments A die kortikale Exzitabilität unterschiedlich veränderten. Darüber hinaus sind vergleichbare Studien, welche die Wirkung von motorischem Lernen, beziehungsweise einfachen Handbewegungen erforschen limitiert, da diese oftmals andere Versuchsparadigmen verwenden. Erstens variiert die Aufgabendauer sehr stark, was einen signifikanten Effekt auf die M1-Erregbarkeit hat, wie in der Studie von Muellbacher et al. (2001) gezeigt werden konnte⁹⁹. Die Autoren demonstrierten, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen 30 und 60 Minuten Versuchsanforderung gab (im Vergleich dazu: die motorischen Aufgaben des Experiments A hatten eine Dauer von 20 Minuten). Zweitens, bei der näheren Betrachtung von Studien, die über eine Erhöhung der MEP berichten, welche durch motorisches Lernen ausgelöst werden, wird deutlich, dass diese Aufgaben oftmals schnelle

repetitive Ab- und Adduktionsbewegungen des Daumens beinhalten¹⁰⁰. Diese Art von Lernen mit einer sehr großen Bewegungskomponente erscheint konträr und weniger geeignet zu sein, um sie mit dem Design der motorischen Lernaufgaben des Experiments A zu vergleichen, da hier weniger die eigentliche Bewegung, sondern mehr die höhere kognitive Anforderung im Vordergrund stand. Dies erschwert den direkten Vergleich. Tatsächlich ist "Lernen" eine sehr unterschiedlich definierte Begrifflichkeit und reicht vom „Lernen“ einer schnellen Fingerbewegung bis zum „Lernen“ einer spezifischen Handbewegung, um ein definiertes Ziel zu erreichen, wie es beispielsweise in Experiment A gefordert war^{95, 99}. Ein weiterer Aspekt in diesem Zusammenhang ist, dass die motorischen Lernaufgaben möglicherweise andere neuronale Schaltkreise beanspruchen als die Aufgaben mit der einfachen Bewegungsanforderung. Beispielsweise könnten die motorischen Lernaufgaben mit dem Arbeitsgedächtnis assoziierte Strukturen aktiviert haben, was bereits in vorangehenden Studien der Arbeitsgruppe gezeigt wurde¹⁰¹. Es scheint jedoch auch möglich, dass alle drei motorischen Aufgaben die gleichen neuronalen Mechanismen für die analgetische Wirkung aktivierten. Hierfür müssten die Mechanismen aber unabhängig von der Exzitabilitäts-Steigerung im M1 sein, da diese nicht bei allen drei Aufgaben gleichermaßen vorhanden war. Somit könnten die motorischen Lernaufgaben als auch die einfache motorische Aufgabe über die Aktivierung von nicht-motor-kortikalen neuronalen Netzwerken zu Veränderungen in der Schmerz Wahrnehmung führen. Weiterhin würde dies bedeuten, dass die Erregbarkeits-Steigerung im M1 bei der einfachen motorischen Aufgabe ein Epiphänomen ist, da sie bei den motorischen Lernaufgaben nicht nachweisbar war.

Es konnte gezeigt werden, dass einfache Handbewegungen ohne eine komplexe kognitive Komponente effektiv sind, um das Schmerzempfinden zu reduzieren und gleichzeitig die M1-Erregbarkeit zu verändern. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen aus einer anderen Studie, die Veränderungen in der kortikalen neuronalen Plastizität mit ähnlichen Versuchsaufgaben beschreibt¹⁰⁰. Analog dazu können die vorliegenden Ergebnisse implizieren, dass die passive Bewegung der oberen Extremität neuronale Plastizität induzieren kann. Dies wäre hochrelevant für das Feld der Physikalischen Medizin und Rehabilitation und ihre neuen Rehabilitationstechniken mit Robotern, da diese das Prinzip der repetitiven Bewegung nutzen und dies oftmals in einer passiven Form^{102, 103}. Es ist jedoch zu betonen, dass die fehlende Veränderung in der kortikalen Exzitabilität während der motorischen Lernaufgaben nicht implizieren sollte, dass die Aufgabe mit einfachen Handbewegungen den anderen Versuchsanforderungen in der Schmerzmodulierung überlegen ist. Dies vermag die vorliegende Arbeit nicht zu klären. Um die genauen Wirkungen und Unterschiede der unterschiedlichen

motorischen Aufgaben zu verstehen, bedarf es weiterer Studien, die diese Fragestellungen im Fokus haben. Dabei ist es unter therapeutischen Erwägungen besonders interessant, ob sich die Ergebnisse auch auf den chronischen Schmerzpatienten übertragen lassen.

Keine der motorischen Aufgaben reduzierte SICI signifikant. Damit können die Befunde einer ähnlichen Studie von Liepert et al. (1998) nicht bestätigt werden, da diese eine deutliche Reduktion der SICI beschreibt^{96,97}. Immerhin wurde in Experiment A eine Tendenz in Richtung einer Reduktion von SICI gefunden. Die Ursache dieses Unterschiedes könnte damit in Verbindung stehen, dass die Versuchsaufgaben verschiedenartig konzipiert waren, wie bereits oben diskutiert. Die Versuchsanforderung in der Studie von Liepert et al. (1998) beinhaltete eine sehr feine motorische Kontrolle der kleinen Handmuskeln, dagegen beanspruchten die Aufgaben des Experiments A neben des ersten Musculus interosseus dorsalis auch Hand- und Unterarmmuskeln. Da dadurch ein größeres kortikales Repräsentationsareal aktiviert wurde, resultierte dies wahrscheinlich in einem unterschiedlichen Inhibitionsmuster. Die Studie von Rosenkranz and Rothwell (2006) konnte ebenfalls eine signifikante SICI-Reduktion **nicht** reproduzieren¹⁰⁰, was im Einklang mit den Ergebnissen des Experiments A ist. Hingegen konnte belegt werden, dass sich ICF signifikant in der Aufgabe MA_{einfach} erhöhte, was sich gut mit dem Konzept von Ziemann et al. (1996) vereinbaren lässt, in dem die inhibitorischen und exzitatorischen neuronalen Schaltkreise unabhängig voneinander agieren¹⁰⁴.

Schließlich wurden neben den MEP ebenfalls Veränderungen in den CSP gemessen. Insgesamt zeigte sich eine allgemeine Tendenz für die drei motorischen Aufgaben, dass sich die CSP in jeder der applizierten Intensitäten (110 %, 120 %, 130 % des MT) verkürzte, was eine statistische Signifikanz bei ML_{sehend} (ausschließlich für die Intensität von 110%) und MA_{einfach} erreichte. Nach dem momentanen Stand der Forschung wird angenommen, dass die CSP mit dem inhibitorischen System, und zwar mit der GABAergen Neurotransmission verbunden ist^{33, 105, 106}. Die beobachteten analgetischen Effekte könnten somit durch die Aktivierung des GABAergen Systems erklärt werden. In der Tat wurde das GABAerge Netzwerk bereits als Modulator für die Schmerzwahrnehmung vorgeschlagen²⁷.

Zusammenfassend ließ sich eine signifikante Reduktion der Schmerzwahrnehmung nach Absolvierung der motorischen Aufgaben identifizieren. Zusätzlich zeigten sich unterschiedliche Änderungen in der M1-Erregbarkeit im Vergleich zwischen den motorischen Aufgaben sowie eine gesteigerte kortikale Exzitabilität nach den einfachen Handbewegungen. Hier fiel besonders deutlich die Veränderung der CSP auf, welche als Korrelat des GABAergen Systems angesehen wird. Insgesamt lässt sich eine Dissoziation zwischen Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung und der motor-kortikalen Erregbarkeit beschreiben.

5.2 Wirkung der somatosensorischen Aufgaben auf die Schmerzschwelle und die Exzitabilität des motorischen Kortex

In dem Telexperiment B konnte gezeigt werden⁸⁹, dass somatosensorische Aufgaben eine spezifische Wirkung auf beide Hände hatten. Sie induzierten eine signifikante Druckschmerzschwellen-Erhöhung in der linken Zielhand, was einer reduzierten Schmerzwahrnehmung entspricht. In der rechten Hand kam es zu entgegengesetzten Effekten, nämlich zu einer signifikanten Reduktion der Druckschmerzschwelle, also einer Sensitivierung der Schmerzwahrnehmung. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse der TMS-Messungen, dass somatosensorische Stimuli zu einer Verringerung in der kortikalen Exzitabilität führen, wie mit reduzierten Amplituden der MEP sowie gesteigerten SICI belegt wurde. Obwohl die drei somatosensorischen Aufgaben eine ähnliche Wirkung auf die Druckschmerzschwelle und die kortikale Erregbarkeit hatten, konnte lediglich für eine der zwei Lernaufgaben (SL_{sehend}) tatsächliches Lernen nachgewiesen werden (als Leistungssteigerung im Zeitverlauf). Somit führten zwei somatosensorische Aufgaben (SL_{blind} und $S_{\text{Aktivierung}}$) ohne kombinierten Lerneffekt zur gleichen Reduktion in der Schmerzwahrnehmung. Zusammengefasst lassen die fehlenden Unterschiede zwischen den Aufgaben in Bezug auf die Schmerzwahrnehmung und eine unterschiedliche kortikale Beteiligung sowie die induzierte Verringerung der motor-kortikalen Exzitabilität darauf schließen, dass die Effekte der somatosensorischen Aufgaben wahrscheinlich unabhängig von kortikalen neuronalen Mechanismen, beziehungsweise einer Erregbarkeits-Steigerung im motorischen Kortex verlaufen. Vielmehr scheinen subkortikale Strukturen mit den Effekten in Beziehung zu stehen.

Während dieses Experiments veränderten die somatosensorischen Aufgaben die Druckschmerzschwellen, was die primäre Hypothese dieser Arbeit bestätigt. Dies ist im Einklang mit Studienergebnissen, welche ähnliche Fragestellungen erarbeiteten und vergleichbare Formen der somatosensorischen Stimulation verwendeten^{107, 108}. Somit gibt es weitere Hinweise, dass somatosensorische Stimulation geeignet ist, die Schmerzwahrnehmung zu modulieren. Zum Beispiel werden in der Schmerztherapie Prothesen mit sensorischem Feedback und ebenso transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) eingesetzt, um das Schmerzleiden zu verringern¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. In Experiment B wurde besonders Wert darauf gelegt, isolierten sensorischen Input zu testen, also eine motorische Komponente auszuschließen. Dies

war wichtig, da frühere Studien oftmals eine motorische Komponente beinhalteten, welche die gefundenen analgetischen Effekte ausgelöst haben könnte.

Im Folgenden werden potentielle Mechanismen diskutiert, die zu der Wirkung auf die Druckschmerzschwelle geführt haben könnten. Dies wird anhand der im Ergebnisteil beschriebenen Befunde chronologisch erarbeitet:

1. Es bestand eine spezifische Seitenlokalisation der Effekte,
2. Die Wirkung war unabhängig von der sensorischen Aufgabe,
3. Obwohl eine signifikante Reduktion in der kortikalen Erregbarkeit detektiert wurde, war diese aber nicht mit somatosensorischem Lernen assoziiert.

Initial wurde ermittelt, dass die somatosensorischen Aufgaben zu einer Erhöhung der Druckschmerzschwelle in der linken Zielhand führten und dass es zu entgegengesetzten Effekten in der rechten Kontrollhand kam. Dieses Ergebnis unterstützt die Theorie, dass sensorische Stimuli eine seitenspezifische Wirkung induzieren. Es ist bekannt, dass es nach peripherer somatosensorischer Stimulation zu einer allgemeinen Aktivierung bihemisphärischer Strukturen kommt ¹¹⁰. Dies erklärt gut, dass die hier beschriebene Schmerzmodulierung auf subkortikaler oder auch thalamischer oder spinaler Ebene abgelaufen sein könnte. In der Tat wurde dies in tierexperimentellen Studien gezeigt, die die Wirkung von TENS analysierten ¹¹¹. Die Autoren dieser Studie nahmen an, dass die Hauptwirkung der elektrisch-sensorischen Stimulation auf die Schmerzempfindung auf thalamischer Ebene abläuft. Eine weitere TENS-Studie bestätigte diesen Befund und zeigte zusätzlich, dass die TENS-induzierte Schmerzwahrnehmungsveränderung nicht von sensorischen Funktionseinschränkungen begleitet wurde ¹¹¹. Basierend auf einer bilateralen Aktivierung des somatosensorischen Systems durch sensorische Stimulation erscheint es deshalb wahrscheinlich, dass die seitenspezifischen Effekte durch subkortikale neuronale Mechanismen auf spinaler oder thalamischer Ebene erklärt werden könnten. Eine klinische Studie konnte bestätigen, dass die elektrische Stimulation nur eines somatosensorischen Kortex zu sensorischen Effekten in beiden Händen führte ²⁶. Ähnliches zeigte eine Studie an Primaten, in der ipsilaterale taktile Stimuli zu einer reduzierten Reizantwort der kontralateralen Hand führten, während sich die Antwort in der ipsilateralen Hand deutlich verstärkte ¹¹².

Der zweite Befund des Experiments B bestärkt die Annahme, dass kortikale Strukturen die analgetische Wirkung wahrscheinlich nicht direkt vermitteln, da deutlich wurde, dass sowohl die Aufgabe, welche sensorisches Lernen beinhaltete, als auch die Aufgaben, welche einfache sensorische Stimuli benutzten, zu einer gleichen Wirkung auf die Schmerzwahrnehmung führten. Da die Erkennung von taktilen Reizen räumliche und sensorische Integration erfordert ⁸² und die

Aufgabe SL_{schend} eine signifikante Lernleistung über die Zeit zeigte, kann angenommen werden, dass diese Lernaufgabe eine Prozessierung auf kortikaler Ebene beinhaltete. Da jedoch alle Aufgaben die gleiche analgetische Wirkung auf die ipsilaterale Zielhand hatten und es zu einer Schmerz-Sensitivierung in der kontralateralen Kontrollhand kam, kann daraus geschlossen werden, dass lediglich ein einfacher somatosensorischer Stimulus nötig ist, um Schmerz-assoziierte neuronale Schaltkreise zu modulieren. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass subkortikale Strukturen für den beschriebenen Effekt verantwortlich sein könnten. Eine vergleichbare Studie fand mithilfe der fMRT heraus, dass Aufgaben mit somatosensorischem Lernen eine kortikale Aktivierung beinhalten. In dieser Studie wurde visueller und somatosensorischer Input einzeln oder in Kombination getestet, wobei die Kombination mit einer wesentlich höheren Blutoxygenierung in den entsprechenden kortikalen Arealen vergesellschaftet war als bei den einzelnen Stimuli ¹¹³. Somit erscheint, dass eine Lernkomponente, beziehungsweise eine kortikale Aktivierung kein notwendiger Faktor ist, um eine Schmerzreduktion auszulösen. Obwohl die Ergebnisse darauf hinweisen, dass die Wirkung durch subkortikale Strukturen vermittelt worden ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Lernkomponente kombiniert mit einfacher sensorischer Stimulation überlegen sein könnte. Es sollte daher in zukünftigen Studien adressiert werden, ob eine solche Kombination in einer synergistischen (oder auch gegebenenfalls antagonistischen) Weise wirkt. Diese Ergebnisse könnten für den Bereich der Physikalischen Medizin und Rehabilitation von Bedeutung sein, da viele momentan angewandte Therapien den Fokus auf Pharmakotherapie, Physiotherapie und motorisches Training richten ¹¹⁴⁻¹¹⁶, während dem somatosensorischen Therapieansatz weniger Aufmerksamkeit zukommt.

Der dritte Befund des Experiments bestätigt, dass die Erregungssteigerung im motorischen Kortex nicht direkt mit analgetischen Effekten in Zusammenhang stehen kann. Es konnte nämlich eine signifikante Reduktion in der kortikalen Exzitabilität für die Gruppen mit somatosensorischen Aufgaben nachgewiesen werden, welche durch reduzierte Amplituden der MEP und gesteigerte SICI angezeigt wurde. Dieses Ergebnis war unerwartet, da bisherige Artikel andeuteten, dass die mit einer Schmerzreduktion assoziierte Gehirnstimulation mit einer gesteigerten kortikalen Erregbarkeit des M1 einhergeht ^{18, 29, 117}. Gleichermäßen könnte man eine Steigerung der kortikalen Erregbarkeit nach somatosensorischer Stimulation erwarten ¹¹⁸. Dieser potentielle Konflikt in den Ergebnissen deutet darauf hin, dass die Exzitabilitäts-Veränderung des motorischen Kortex eher ein Epiphänomen und nicht die Ursache, beziehungsweise Initiator für die Schmerzmodulierung ist, wie bisher vermutet wurde ^{13, 119, 120}. Eine Studie demonstrierte gesteigerte MEP-Amplituden in exakt den Muskeln, welche Ziel des somatosensorischen Inputs

in Form von Vibration waren, was mit einem Aufmerksamkeitstest kombiniert wurde. Diese Studie zeigte ebenfalls, dass es keine MEP-Veränderungen gab, wenn lediglich eine Vibration durchgeführt wurde, und dass es zu einer Reduktion der MEP in den nicht-stimulierten Muskeln kam¹²¹. Eine andere Studie, welche elektrische Stimulation des Nervus medianus und der Nervi digitales benutzte, berichtete über eine reduzierte kortikale Exzitabilität¹²². Dies steht im Einklang mit den Befunden des Experiments B. Dennoch ist die Vergleichbarkeit der Studien limitiert, da die beschriebene Studie die kortikale Erregbarkeit mit sehr kurzer Latenzzeit nach Beendigung der Stimulation maß.

In diesem Kontext erscheint es plausibel, dass die M1-Stimulation (welche mit einer Erregbarkeits-Steigerung von M1 einhergeht) mit nicht-invasiven Gehirnstimulationstechniken wahrscheinlich andere analgetisch-wirksame Mechanismen aktiviert, welche komplementär zu denen aus Experiment B sein könnten. In der Tat konnte in einer Studie gezeigt werden, dass der Effekt der peripheren subschwellig elektrischen Stimulation potenziert werden kann, indem man die kortikale Exzitabilität von M1 mit anodaler transkranieller Gleichstromstimulation steigert¹²³.

Zusammengefasst zeigte Experiment B, dass somatosensorische Aufgaben die Schmerzwahrnehmung in der ipsilateralen Zielhand senkten und in der kontralateralen Kontrollhand erhöhten. Basierend auf den handspezifischen Effekten, der Reduktion der kortikalen Erregbarkeit, sowie der fehlenden Evidenz von Unterschieden zwischen den lernbasierten und einfachen Aufgaben, erscheint es wahrscheinlich, dass die analgetischen Wirkungen auf subkortikalen Mechanismen beruhen und unabhängig von einer Erregbarkeits-Steigerung im motorischen Kortex ablaufen.

5.3 Wirkung der visuo-motorischen Aufgaben auf die Schmerzschwelle und die Exzitabilität des motorischen Kortex

Im Telexperiment C konnte gezeigt werden⁹⁰, dass die Beobachtung von Handbewegungen zu einer Erhöhung der Druckschmerzschwelle in der Hand führte, die Ziel der Versuchsanforderung war, was einer reduzierten Schmerzwahrnehmung entspricht. Im Gegensatz dazu wurde die Druckschmerzschwelle in der kontralateralen Hand gesenkt, was auf eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung hinweist. Dagegen veränderten sich die Druckschmerzschwellen in beiden Händen der Kontrollgruppe (Placebo-Aufgabe) nicht. Darüber hinaus unterschieden sich die Ergebnisse der TMS-Messungen zwischen beiden Gruppen

(Handbewegungsbeobachtungs-Gruppe versus Kontrollgruppe) signifikant. Dabei fiel auf, dass es ausschließlich Veränderungen des inhibitorischen Systems waren, was durch SICI und CSP angezeigt wurde. In der Gruppe mit der Handbewegungsbeobachtung reduzierte sich die CSP signifikant in der Hemisphäre kontralateral zur Zielhand, was eine Steigerung der kortikalen Exzitabilität bedeutet. Da die CSP auf GABAergen Mechanismen basiert, erscheint es möglich, dass die durch die Handbewegungsbeobachtung induzierten analgetischen Effekte durch dieses inhibitorische System vermittelt werden könnten.

Die Hypothese der Studie, dass sich die Druckschmerzschwelle aufgrund von Handbewegungsbeobachtung verändert, wurde verifiziert. Die Aufgabe war so gestaltet, dass die linke Hand Zielobjekt der Versuchsanforderung war, da in dem betrachteten Film lediglich die linke Hand Bewegungen durchführte, wobei die rechte Hand unbewegt blieb. Es konnte ein handspezifischer Effekt ermittelt werden, da ausschließlich in der Zielhand die Schmerzwahrnehmung sank und in der Kontrollhand die Schmerzwahrnehmung anstieg. Daraus lassen sich mehrere Schlussfolgerungen ableiten: die visuo-motorische Aufgabe induziert seitenspezifische Effekte, was wiederum darauf hindeutet, dass beide Hemisphären zu unterschiedlichen Anteilen, beziehungsweise mit unterschiedlichen Strukturen in der Prozessierung und Vermittlung der Effekte involviert waren. Zwar wurden nur in der rechten Hemisphäre die TMS-Messungen durchgeführt, jedoch zeigte eine ähnliche Studie mittels PET-Analysen, dass Bewegungsbeobachtung eine Wirkung auf beide Hemisphären hat und ferner, dass eine Asymmetrie in den Aktivierungsmustern der linken und rechten Hemisphäre besteht¹²⁴. Dies ist in Übereinstimmung mit dem gezeigten Befund, dass Bewegungsbeobachtung eine seitenspezifische Wirkung hat. Die Ergebnisse weiterer Studien deuten darauf hin, dass insbesondere der kontralaterale motorische Kortex durch Bewegungsbeobachtung aktiviert wird¹²⁵⁻¹²⁷. Somit bestätigen die Befunde des Experiments C die Annahme, dass die Aktivierung des Spiegelneuronen System (MNS = mirror neuron system) primär die kontralaterale Hemisphäre betrifft und dass dies möglicherweise in einer sekundären Inhibition des ipsilateralen motorischen Kortex resultiert. Die komplexen Aktivierungs- und Inhibitionsmuster, die bereits infolge einer Bewegungsbeobachtung auftreten, sind bisher nur partiell verstanden und müssen in weiteren Studien analysiert werden.

Des Weiteren kann aus der seitenspezifischen Wirkung angenommen werden, dass die Beobachtung von **unbewegten** Händen nicht ausreichend ist, um die Druckschmerzschwelle zu erhöhen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich stattdessen eine reduzierte Druckschmerzschwelle in der gleichen Hand, die im Film nicht bewegt wurde. Es scheint eine Voraussetzung für eine verringerte Schmerzwahrnehmung zu sein, dass die präsentierte Hand in

Bewegung ist. Dies ist im Einklang mit einer Studie, in der bestimmte Gehirnareale identifiziert wurden, die durch die Komplexität von Bewegungsbeobachtungen besonders aktiviert werden¹²⁵. Ferner wurde gezeigt, dass die Effekte der Bewegungsbeobachtung spezifisch für die beanspruchten Muskeln, das Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit sowie die Ausrichtung der präsentierten Hand sind^{52, 55, 56}. Daher mögen das MNS und seine dazugehörigen Gehirnareale, die durch die Bewegungsbeobachtung aktiviert werden, spezifisch und sensitiv für die jeweiligen Stimulationsreize sein.

Durch die TMS-Messungen wurde herausgefunden, dass Handbewegungsbeobachtungen zu einer gesteigerten kortikalen Erregbarkeit im motorischen Zielkortex führten, wie mit verkürzten CSP deutlich wurde. Damit lassen sich die Ergebnisse aus früheren Studien bestätigen^{50-52, 55, 56, 80, 84, 128-130}. In Experiment C konnte jedoch nicht bestätigt werden, dass es zu einer Vergrößerung der MEP kam. Dies könnte daran liegen, dass es Unterschiede im Studiendesign gab. Mehrere der oben zitierten Studien beinhalteten die Beobachtung von realen Personen als Versuchsaufgabe und/oder präsentierten eine Greifbewegung statt verschiedener Handbewegungen, wie sie im Experiment C gezeigt wurden. Weitere Unterscheidungsmerkmale zwischen den Studien waren TMS-Messungen nach kurzer Latenzzeit (Millisekunden) im Anschluss an die Versuchsbedingung sowie Bewegungsbeobachtungen der rechten Hand und korrespondierend dazu TMS-Messung der linken Hemisphäre. Nichtsdestotrotz konnte bestätigt werden, dass CSP sich nach der Aufgabe signifikant verkürzten, was auf eine gesteigerte M1-Erregbarkeit hindeutet.

Wie bereits diskutiert, wird angenommen, dass CSP durch das GABAerge System vermittelt wird^{106, 131, 132}. Es könnte angenommen werden, dass die Bewegungsbeobachtungs-induzierten analgetischen Effekte ebenfalls mit dem GABAergen System in Beziehung stehen. Tatsächlich konnte Lefaucheur et al. (2006) einen Zusammenhang zwischen dem GABAergen System, den CSP und chronischen Schmerzen herstellen²⁷.

Zusammenfassend wurde deutlich, dass die Bewegungsbeobachtung von Händen zu einer signifikanten und handspezifischen Schmerzreduktion führt. Darüber hinaus ergab Experiment C eine signifikante Veränderung der CSP, was einen Zusammenhang der hier beobachteten analgetischen Effekte zum GABAergen System nahe legt.

5.4 Potentielle Limitationen der Studie

Aufgrund des Studiendesigns müssen die beobachteten Effekte nicht zwangsläufig Folge einer zentralnervösen Verschaltung sein, sondern könnten auf periphere Mechanismen zurückzuführen sein. Es ist beispielsweise denkbar, dass eine veränderte Muskelaktivität im Anschluss an die einzelnen Aufgaben, Änderungen der Blutperfusionsrate oder der Blutoxygenierung zu Effekten in der Peripherie führten. Dies könnte die Schmerzwahrnehmung beeinflusst haben. Dies erscheint aber weniger wahrscheinlich, da insgesamt alle sieben verschiedenen Aufgaben, in denen zum Teil unterschiedliche Muskeln zu einem unterschiedlichen Grad beansprucht wurden und teilweise auch gar keine Muskelaktivität involviert war, beispielsweise bei den somatosensorischen Aufgaben, zu einer veränderten Druckschmerzschwelle führten. Daher sind die analgetischen Effekte wahrscheinlich nicht durch periphere Mechanismen ausgelöst.

Zusätzlich sei kritisch zu erwähnen, dass die Studie sich auf die TMS-Messung der rechten Hemisphäre begrenzte. Die Schlussfolgerungen, die im Hinblick auf beide Hemisphären getroffen wurden, müssen somit vorsichtig betrachtet werden, auch wenn diese im Kontext anderer vergleichbarer Studien plausibel sind.

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse in gesunden Versuchspersonen erhoben wurden und die Bestimmung des Schmerzes mithilfe eines experimentell-induzierten Modells erhoben wurde. Daher ist die direkte Übertragung der Ergebnisse auf Schmerzpatienten limitiert.

5.5 Die Rolle des motorischen Kortex bei der Schmerzmodulierung: Mögliche Wirkungsmechanismen

Insgesamt wird aus Experiment A deutlich, dass Veränderungen in der Druckschmerzschwelle durch verschiedene motorische Aufgaben induziert werden können und dass eine gleichzeitige Erregbarkeits-Steigerung des motorischen Kortex davon **unabhängig** ist. Es scheint eine Dissoziation zwischen der Schmerzmodulierung und der motor-kortikalen Exzitabilität zu geben.

Die somatosensorischen Aufgaben bestätigten diese Dissoziation in besonderem Maße. Die somatosensorischen Aufgaben reduzierten die Schmerzwahrnehmung **unabhängig** davon, ob die Aufgabe eine komplexe kognitive Lernleistung enthielt und somit eine Integration auf kortikaler Ebene involvierte, oder ob es sich um einfachen sensorischen Input handelte. Außerdem zeigte sich im Gegensatz zu den motorischen Aufgaben, dass es zu einer

Erregbarkeits-Reduktion des motorischen Kortex kommt. Somit erscheinen die analgetischen Effekte durch subkortikale neuronale Strukturen vermittelt zu werden. Eine mögliche Struktur könnte der Thalamus sein, da er eine zentrale Schaltstelle von Schmerz-assoziierten Netzwerken ist.

Die reduzierte Schmerzwahrnehmung nach der Beobachtung von Handbewegungen in der visuo-motorischen Aufgabe liefert einen Hinweis auf mögliche beteiligte Prozesse. Es zeigte sich eine Veränderung der CSP, ein TMS-Parameter, der mit dem GABAergen System funktionell verbunden wird. Somit könnten die analgetischen Effekte mit dem inhibitorischen GABAergen System in Beziehung stehen. Die Veränderungen der CSP spiegeln eine Veränderung in der kortikalen Inhibition wider. Analog zu dieser kortikalen Inhibition könnte es zu einer Veränderung in der subkortikalen Inhibition gekommen sein, die eine Wirkung auf den Thalamus gehabt haben könnte. Daher ist es möglich, dass die analgetischen Effekte durch eine Inhibition der Thalamusaktivität verursacht wurden.

Insgesamt wird deutlich, dass nicht die Erregbarkeits-Steigerung des motorischen Kortex an sich in direktem Zusammenhang, beziehungsweise als direkte Ursache der Schmerzmodulierung anzusehen ist, da eine Verringerung in der Schmerzwahrnehmung auch ohne sie erreichbar ist. Somit stellt die Exzitabilitäts-Steigerung des M1 **kein** neurophysiologisches Korrelat für die Aufgaben-induzierte Schmerzmodulierung dar. Vielmehr scheint die Veränderung in der Exzitabilität ein Epiphänomen von neuronaler Plastizität zu sein.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Es ist bekannt, dass verschiedene nicht-invasive periphere und zentrale Stimulationstechniken, wie die transkutane elektrische Nervenstimulation, die transkranielle Gleichstromstimulation oder die repetitive transkranielle Magnetstimulation, die Schmerzwahrnehmung reduzieren können, was sowohl bei chronischen Schmerzpatienten als auch bei gesunden Versuchspersonen gezeigt werden konnte. Die genauen Wirkungsmechanismen der Techniken auf die Schmerzreduktion sind unbekannt, jedoch wurde beobachtet, dass die Applikation über dem motorischen Kortex besonders gute Effekte zeigte. Welche Rolle die begleitende Exzitabilitäts-Steigerung des motorischen Kortex dabei hat, bleibt bislang unklar.

Fragestellung: Ziel war es, die Rolle des motorischen Kortex bei der Schmerzmodulierung genauer zu untersuchen. Hierfür wurde getestet, welchen Effekt verschiedene motorische, somatosensorische und visuo-motorische Aufgaben haben, welche von Versuchspersonen durchgeführt wurden. Die Effekte wurden mittels behavioralen (Druckschmerzschwelle) sowie neurophysiologischen Endpunkten (Erregbarkeit des motorischen Kortex mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS)) bestimmt.

Methoden: Die Studie verlief unter randomisierten, verblindeten und kontrollierten (Placebo-Aufgaben) Versuchsbedingungen. Sie bestand aus drei Experimenten (A-C), in denen insgesamt 85 männliche, rechtshändige, gesunde Probanden eingeschlossen wurden. Alle Studienvisiten beinhalteten die gleiche Datenerhebung, wobei sich die zu absolvierende Versuchsaufgabe unterschied, die mit der linken Hand ausgeführt wurde: A. 15 Versuchspersonen absolvierten drei motorische Aufgaben bestehend aus motorischem Lernen mit und ohne visuelles Feedback sowie einfachen Handbewegungen (cross-over-Design); B. 40 Probanden absolvierten entweder eine somatosensorische Aufgabe bestehend aus somatosensorischem Lernen mit oder ohne visuelles Feedback, eine Aufgabe mit einfachem somatosensorischen Input oder eine Placebo-Aufgabe, wobei der Proband keine somatosensorische Anforderung erhielt (paralleles Design); C. 30 Versuchspersonen absolvierten entweder eine visuo-motorische Aufgabe (Beobachtung von Handbewegungen) oder eine Placebo-Aufgabe (Beobachtung von geometrischen Figuren) (paralleles Design). Die Studie beinhaltete die Erhebung der Druckschmerzschwellen beider Hände sowie die Messung der kortikalen Exzitabilität mittels TMS (resting motor threshold (RMT), motor evoked potential (MEP), intracortical facilitation (ICF), short intracortical inhibition (SICI), und cortical silent period (CSP)). Statistische Analysen umfassten

Varianzanalysen (ANOVA) der Schmerzschwellen und der TMS-Messungen sowie t-Tests post-hoc.

Ergebnisse: Die Versuchsaufgaben induzierten handspezifische Effekte. Sie zeigten einen signifikanten Anstieg der Druckschmerzschwelle in der linken Zielhand, also eine reduzierte Schmerzwahrnehmung. Dagegen sank die Druckschmerzschwelle der rechten Hand signifikant und zeigte somit eine erhöhte Schmerzwahrnehmung. Die Placebo-Aufgaben blieben unverändert. ANOVA der TMS-Messungen zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den drei motorischen Aufgaben, wobei ausschließlich die Aufgabe mit den einfachen Handbewegungen (und nicht die motorischen Lernaufgaben) die motor-kortikale Erregbarkeit steigerte. Die Beobachtung von Handbewegungen resultierte ebenfalls in einer Steigerung der Exzitabilität des motorischen Kortex. Im Gegensatz dazu senkten die somatosensorischen Aufgaben die kortikale Erregbarkeit.

Diskussion/Schlussfolgerung: Bei den motorischen Aufgaben kam es zu einer gleichmäßigen Reduktion der Schmerzwahrnehmung, jedoch zu keiner gleichmäßigen Änderung in der kortikalen Exzitabilität, was auf eine Dissoziation von Veränderungen der Schmerzwahrnehmung und der motor-kortikalen Erregbarkeit schließen lässt. Da die somatosensorischen Aufgaben eine Verringerung der Schmerzwahrnehmung bewirkten, jedoch die Exzitabilität des motorischen Kortex senkten und nicht steigerten, deutet dies darauf hin, dass die Erregbarkeits-Steigerung des motorischen Kortex nicht primär mit Aufgaben-induzierter Schmerzmodulierung assoziiert ist. Die Erregbarkeits-Veränderung des motorischen Kortex ist somit scheinbar ein Epiphänomen und kein neurophysiologisches Korrelat für die Schmerzmodulierung. Zusätzlich lieferten die motorischen Aufgaben und die Aufgabe mit Handbewegungs-Beobachtung den Hinweis, dass das inhibitorische GABAerge System bei der Schmerzmodulierung beteiligt sein könnte, da diese Aufgaben Veränderungen der CSP zeigten, ein TMS-Parameter, welcher über das GABAerge Neurotransmitter-System mediiert wird. Die Identifizierung von neuronalen Mechanismen bei der Schmerzmodulierung durch peripher-durchgeführte Aufgaben könnte neue Möglichkeiten für multimodale und adjuvante Schmerztherapien liefern.

Literaturverzeichnis

1. Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain* 1979;6:247-8.
2. Christo PJ, Li S, Gibson SJ, Fine P, Hameed H. Effective treatments for pain in the older patient. *Curr Pain Headache Rep* 2010;15:22-34.
3. Handley IM, Fowler SL, Rasinski HM, Helfer SG, Geers AL. Beliefs About Expectations Moderate the Influence of Expectations on Pain Perception. *Int J Behav Med* 2011.
4. Saracoglu T, Unsal A, Taskin F, Sevincok L, Karaman CZ. The impact of pre-procedural waiting period and anxiety level on pain perception in patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Diagn Interv Radiol* 2011.
5. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010;149:495-500.
6. Eisenberg E, Chistyakov AV, Yudashkin M, Kaplan B, Hafner H, Feinsod M. Evidence for cortical hyperexcitability of the affected limb representation area in CRPS: a psychophysical and transcranial magnetic stimulation study. *Pain* 2005;113:99-105.
7. Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:191-7.
8. Zaghi S, Thiele B, Pimentel D, Pimentel T, Fregni F. Assessment and treatment of pain with non-invasive cortical stimulation. *Restor Neurol Neurosci* 2011.
9. DaSilva AF, Volz MS, Bikson M, Fregni F. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp* 2011;May 23 pii: 2744. doi: 10.3791/2744.
10. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1133-45.
11. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 2008;1:206-23.
12. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197-209.
13. Lefaucheur J, Antal A, Ahdab R, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 2008;Oct;1:337-44.

14. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;54:3988-98.
15. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-39.
16. Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol Res* 2011;33:953-8.
17. Mhalla A, Baudic S, de Andrade DC, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011.
18. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008208.
19. Cluett E. Analgesia in labour: a review of the TENS method. *Prof Care Mother Child* 1994;4:50-2.
20. Claydon LS, Chesterton LS, Barlas P, Sim J. Dose-specific effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimental pain: a systematic review. *Clin J Pain* 2011;27:635-47.
21. Kocyigit F, Akalin E, Gezer NS, Orbay O, Kocyigit A, Ada E. Functional Magnetic Resonance Imaging of the Effects of Low-frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Central Pain Modulation: A Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Clin J Pain* 2012.
22. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 2003;4:109-21.
23. Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, et al. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain* 2012;13:450-8.
24. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006;122:22-7.
25. Poreisz C, Antal A, Boros K, Brepohl N, Csifcsak G, Paulus W. Attenuation of N2 amplitude of laser-evoked potentials by theta burst stimulation of primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res* 2008;185:611-21.

26. Grundmann L, Rolke R, Nitsche MA, et al. Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception. *Brain Stimul* 2011;4:253-60.
27. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1568-74.
28. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:131-4.
29. Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 2008;1:337-44.
30. Antal A, Paulus W. Effects of transcranial theta-burst stimulation on acute pain perception. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28:477-84.
31. Kwon Y, Ko M, Ahn S, et al. Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. *Neurosci Lett* 2008;Apr 11:56-9.
32. Pell G, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. *Prog Neurobiol* 2011;Jan;93:59-98.
33. Moller B, Light GA, Fitzgerald PB, Snyder JS, Chen R, Daskalakis ZJ. Relationship between P50 suppression and the cortical silent period. *Neuroreport* 2007;18:1503-6.
34. Levy R, Deer T, Henderson J. Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician* 2010; Mar-Apr;13:157-65.
35. Schwenkreis P, Janssen F, Rommel O, et al. Bilateral motor cortex disinhibition in complex regional pain syndrome (CRPS) type I of the hand. *Neurology* 2003;61:515-9.
36. van Vliet PM, Heneghan NR. Motor control and the management of musculoskeletal dysfunction. *Man Ther* 2006;11:208-13.
37. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003786.
38. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004286.
39. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;52:137-9.

40. Knotkova H, Cruciani RA. Non-invasive transcranial direct current stimulation for the study and treatment of neuropathic pain. *Methods Mol Biol* 2010;617:505-15.
41. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 2007;6:188-91.
42. Strafella AP, Vanderwerf Y, Sadikot AF. Transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex influences the neuronal activity of subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci* 2004;20:2245-9.
43. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;68:141-8.
44. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999;83:259-73.
45. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393-401.
46. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:169-92.
47. Rizzolatti G, Fadiga L, Matelli M, et al. Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Exp Brain Res* 1996;111:246-52.
48. Grafton ST, Arbib MA, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Exp Brain Res* 1996;112:103-11.
49. Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G. Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 1999;286:2526-8.
50. Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, Rizzolatti G. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol* 1995;73:2608-11.
51. Theoret H, Halligan E, Kobayashi M, Fregni F, Tager-Flusberg H, Pascual-Leone A. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol* 2005;15:R84-5.
52. Maeda F, Kleiner-Fisman G, Pascual-Leone A. Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation. *J Neurophysiol* 2002;87:1329-35.
53. Roosink M, Zijdwind I. Corticospinal excitability during observation and imagery of simple and complex hand tasks: implications for motor rehabilitation. *Behav Brain Res*;213:35-41.

54. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 2009;132:1693-710.
55. Desy MC, Theoret H. Modulation of motor cortex excitability by physical similarity with an observed hand action. *PLoS One* 2007;2:e971.
56. Murakami T, Restle J, Ziemann U. Observation-execution matching and action inhibition in human primary motor cortex during viewing of speech-related lip movements or listening to speech. *Neuropsychologia* 2011;49:2045-54.
57. Ostry DJ, Darainy M, Mattar AA, Wong J, Gribble PL. Somatosensory plasticity and motor learning. *J Neurosci* 2010;30:5384-93.
58. Park JW, Kim YH, Jang SH, Chang WH, Park CH, Kim ST. Dynamic changes in the cortico-subcortical network during early motor learning. *NeuroRehabilitation* 2010;26:95-103.
59. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996;16:785-807.
60. Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J Neurophysiol* 1996;75:2144-9.
61. Grafton ST, Hazeltine E, Ivry RB. Abstract and effector-specific representations of motor sequences identified with PET. *J Neurosci* 1998;18:9420-8.
62. Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995;377:155-8.
63. Garry MI, Kamen G, Nordstrom MA. Hemispheric differences in the relationship between corticomotor excitability changes following a fine-motor task and motor learning. *J Neurophysiol* 2004;91:1570-8.
64. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995;74:1037-45.
65. Darian-Smith C, Darian-Smith I, Burman K, Ratcliffe N. Ipsilateral cortical projections to areas 3a, 3b, and 4 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1993;335:200-13.
66. Staines WR, Graham SJ, Black SE, McIlroy WE. Task-relevant modulation of contralateral and ipsilateral primary somatosensory cortex and the role of a prefrontal-cortical sensory gating system. *Neuroimage* 2002;15:190-9.

67. Merabet L, Thut G, Murray B, Andrews J, Hsiao S, Pascual-Leone A. Feeling by sight or seeing by touch? *Neuron* 2004;42:173-9.
68. Gopin CB, Burdick KE, Derosse P, Goldberg TE, Malhotra AK. Emotional modulation of response inhibition in stable patients with bipolar I disorder: a comparison with healthy and schizophrenia subjects. *Bipolar Disord* 2011;13:164-72.
69. Bermpohl F, Fregni F, Boggio PS, et al. Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: role of stimulation site and depression severity. *Psychiatry Res* 2006;141:1-13.
70. Tiffin J, Asher EJ. The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol* 1948;32:234-47.
71. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
72. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 1984;40:1365-7.
73. Hattemer K, Knake S, Reis J, et al. Excitability of the motor cortex during ovulatory and anovulatory cycles: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:387-93.
74. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology* 1999;53:2069-72.
75. Freitas C, Perez J, Knobel M, et al. Changes in cortical plasticity across the lifespan. *Front Aging Neurosci* 2011;3:5.
76. Zimerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Front Aging Neurosci* 2010;2:149.
77. Sainburg RL, Schaefer SY. Interlimb differences in control of movement extent. *J Neurophysiol* 2004;92:1374-83.
78. Zhang W, Sainburg RL, Zatsiorsky VM, Latash ML. Hand dominance and multi-finger synergies. *Neurosci Lett* 2006;409:200-4.
79. Cui RQ, Huter D, Egkher A, Lang W, Lindinger G, Deecke L. High resolution DC-EEG mapping of the Bereitschaftspotential preceding simple or complex bimanual sequential finger movement. *Exp Brain Res* 2000;134:49-57.
80. Roosink M, Zijdwind I. Corticospinal excitability during observation and imagery of simple and complex hand tasks: implications for motor rehabilitation. *Behav Brain Res* 2010;213:35-41.

81. Lane JW, Fitzgerald PJ, Yau JM, Pembeci I, Hsiao SS. A tactile stimulator for studying passive shape perception. *J Neurosci Methods* 2009;185:221-9.
82. Heed T, Backhaus J, Roder B. Integration of hand and finger location in external spatial coordinates for tactile localization. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2011.
83. Feurra M, Bianco G, Polizzotto NR, Innocenti I, Rossi A, Rossi S. Cortico-Cortical Connectivity between Right Parietal and Bilateral Primary Motor Cortices during Imagined and Observed Actions: A Combined TMS/tDCS Study. *Front Neural Circuits*;5:10.
84. Strafella AP, Paus T. Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 2000;11:2289-92.
85. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Lundeborg T, Wright CC, Baxter GD. Sensory stimulation (TENS): effects of parameter manipulation on mechanical pain thresholds in healthy human subjects. *Pain* 2002;99:253-62.
86. Heide G, Witte OW, Ziemann U. Physiology of modulation of motor cortex excitability by low-frequency suprathreshold repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2006;171:26-34.
87. Nosek BA, Banaji MR. The Go/No-go association task. *Social Cognition* 2001;19:625-66.
88. Volz MS, Mendonca M, Pinheiro FS, Cui H, Santana M, Fregni F. Dissociation of motor task-induced cortical excitability and pain perception changes in healthy volunteers. *PLoS One* 2012;7:e34273.
89. Volz MS, Suarez-Contreras V, Mendonca ME, Pinheiro FS, Merabet LB, Fregni F. Effects of sensory behavioral tasks on pain threshold and cortical excitability. *PLoS One* 2013;8:e52968.
90. Volz MS, Suarez-Contreras V, Mendonca ME, et al. Movement observation induced modulation of pain perception and motor cortex excitability. *Eingereicht* 2013.
91. Boudreau SA, Farina D, Falla D. The role of motor learning and neuroplasticity in designing rehabilitation approaches for musculoskeletal pain disorders. *Man Ther* 2010;15:410-4.
92. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:377-401.
93. Conte A, Gilio F, Iezzi E, Frasca V, Inghilleri M, Berardelli A. Attention influences the excitability of cortical motor areas in healthy humans. *Exp Brain Res* 2007;182:109-17.

94. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001;124:1171-81.
95. Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 2004;24:1666-72.
96. Liepert J, Classen J, Cohen LG, Hallett M. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 1998;118:421-6.
97. Liepert J, Weiss T, Meissner W, Steinrucke K, Weiller C. Exercise-induced changes of motor excitability with and without sensory block. *Brain Res* 2004;1003:68-76.
98. Delvendahl I, Kuhnke NG, Jung NH, et al. The time course of motor cortex plasticity after spaced motor practice. *Brain Stimul* 2011;4:156-64.
99. Muellbacher W ZU, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M. Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 2001;Feb;136:431-8.
100. Rosenkranz K, Rothwell JC. Differences between the effects of three plasticity inducing protocols on the organization of the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 2006;23:822-9.
101. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;249:31-8.
102. Timmermans AA, Seelen HA, Willmann RD, Kingma H. Technology-assisted training of arm-hand skills in stroke: concepts on reacquisition of motor control and therapist guidelines for rehabilitation technology design. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6:1.
103. Kwakkel G, Kollen BJ, Krebs HI. Effects of robot-assisted therapy on upper limb recovery after stroke: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2008;22:111-21.
104. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996;496 (Pt 3):873-81.
105. Chin O, Cash RF, Thickbroom GW. Electromyographic bursting following the cortical silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 2012.
106. Paulus W, Classen J, Cohen LG, et al. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2008;1:151-63.
107. Dietrich C, Walter-Walsh K, Preissler S, et al. Sensory feedback prosthesis reduces phantom limb pain: Proof of a principle. *Neurosci Lett* 2011.
108. Johnson MI, Bjordal JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of painful conditions: focus on neuropathic pain. *Expert Rev Neurother* 2011;11:735-53.

109. Mulvey MR, Bagnall AM, Johnson MI, Marchant PR. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007264.
110. Pleger B, Ruff CC, Blankenburg F, et al. Neural coding of tactile decisions in the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 2006;26:12596-601.
111. Engholm G, Leffler AS. Influence of pain reduction by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on somatosensory functions in patients with painful traumatic peripheral partial nerve injury. *Eur J Pain* 2010;14:918-23.
112. Reed JL, Qi HX, Kaas JH. Spatiotemporal properties of neuron response suppression in owl monkey primary somatosensory cortex when stimuli are presented to both hands. *J Neurosci* 2011;31:3589-601.
113. Dionne JK, Meehan SK, Legon W, Staines WR. Crossmodal influences in somatosensory cortex: Interaction of vision and touch. *Hum Brain Mapp* 2009;31:14-25.
114. Pangarkar S, Lee PC. Conservative Treatment for Neck Pain: Medications, Physical Therapy, and Exercise. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2011;22:503-20.
115. Ericksen JJ, Braverman DL, Shah RV. Interventions in chronic pain management. 4. Medications in pain management. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:S50-6.
116. Gloth MJ, Matesi AM. Physical therapy and exercise in pain management. *Clin Geriatr Med* 2001;17:525-35, vii.
117. Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:737-48.
118. Wang L, Chen AC, Arendt-Nielsen L. Cortical plasticity: effect of high and low intensity conditioning electrical stimulations (100 Hz) on SEPs to painful finger stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1075-84.
119. Xie Y, Huo F, Tang J. Cerebral cortex modulation of pain. *Acta Pharmacol Sin* 2009;Jan;30:31-41.
120. Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2179-84.
121. Rosenkranz K, Rothwell JC. The effect of sensory input and attention on the sensorimotor organization of the hand area of the human motor cortex. *J Physiol* 2004;561:307-20.
122. Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, et al. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol* 2000;523 Pt 2:503-13.

123. Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, et al. Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *Clin J Pain* 2009;25:691-5.
124. Decety J, Grezes J, Costes N, et al. Brain activity during observation of actions. Influence of action content and subject's strategy. *Brain* 1997;120 (Pt 10):1763-77.
125. Biagi L, Cioni G, Fogassi L, Guzzetta A, Tosetti M. Anterior intraparietal cortex codes complexity of observed hand movements. *Brain Res Bull* 2010;Mar 16;81(4-5):434-40.
126. Borroni P, Baldissera F. Activation of motor pathways during observation and execution of hand movements. *Soc Neurosci* 2008;3:276-88.
127. Matthys K, Smits M, Van der Geest J, et al. Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;Apr;90:675-81.
128. Gangitano M, Mottaghy FM, Pascual-Leone A. Phase-specific modulation of cortical motor output during movement observation. *Neuroreport* 2001;12:1489-92.
129. Gangitano M, Mottaghy FM, Pascual-Leone A. Modulation of premotor mirror neuron activity during observation of unpredictable grasping movements. *Eur J Neurosci* 2004;20:2193-202.
130. Funase K, Tabira T, Higashi T, Liang N, Kasai T. Increased corticospinal excitability during direct observation of self-movement and indirect observation with a mirror box. *Neurosci Lett* 2007;419:108-12.
131. Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;Feb;38:309-27.
132. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff B, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurology* 1996;40:367-78.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Originalarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren

Volz MS, Mendonca M, Pinheiro FS, Cui H, Santana M, Fregni F (2012). Dissociation of Motor Task-Induced Cortical Excitability and Pain Perception Changes in Healthy Volunteers. *PLoS One*. 2012;7(3):e34273.

Volz MS, Suarez-Contreras V, Mendonca ME, Pinheiro FS, Merabet LB, Fregni F (2013). Effects of sensory behavioral tasks on pain threshold and cortical excitability. *PLoS One* 2013;8:e52968.

2. Übersichtsarbeiten in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren

DaSilva AF, **Volz MS**, Bikson M, Fregni F (2011). Electrode Positioning and Montage in Transcranial Direct Current Stimulation. *J Vis Exp*. May 23;(51).

Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, **Volz MS**, Rizzerio BG, Fregni F (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. Sep;14(8):1133-45.

Volz MS, Volz TS, Brunoni AR, Oliveira JP, Fregni F (2012). Experimental animal research on non-invasive brain stimulation for pain and stroke: A systematic review of translational findings. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2012 Jul;15(4):283-95.

Medeiros LF, Custodio de Souza LC, Pinto Vidor L, de Souza A, Deitos A, **Volz MS**, Fregni F, Caumo W, Torres ILS (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Front Psychiatry*. 2012;3:110.

3. Buchkapitel

Volz MS and Fregni F (2012). Chapter 29: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) / Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS). In: *The Migraine Brain - Imaging Structure and Function*. Oxford University Press. ISBN13: 9780199754564, ISBN10: 019975456X

Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Magdalena S. Volz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Die Rolle des motorischen Kortex bei der Schmerzmodulierung* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 05.07.2012

Magdalena S. Volz

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Prof. Felix Bormpohl für seine sehr gute Betreuung und konstruktiven Kommentare und Ratschläge.

Außerdem möchte ich mich bei meinem amerikanischen Mentor Prof. Felipe Fregni und beim gesamten Team des Neuromodulation Laboratory bedanken, da ich während dieses Forschungsaufenthalts sehr viel gelernt habe und große Unterstützung erhielt.

Für die finanzielle Unterstützung möchte ich mich ausdrücklich beim Deutschen Akademischen Austausch Dienst (DAAD), der Stiftung Charité und der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. (DGSS) bedanken.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie für die stets liebevolle Unterstützung im privaten als auch beruflichen Bereich.