

Aus der Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Standardisierung elektromyografischer Größen- und
Schwellenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Peter Koppe

aus Rudolstadt

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. B. Rehberg-Klug
 2. Priv.-Doz. Dr. med. Z. Katsarava
 3. Prof. Dr. med. S. Kreuer

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Schmerz und Nozizeption	2
1.1.1 Neuronale Bahnen der Nozizeption.....	3
1.1.2 Nozizeptive Reflexe	5
1.2 Der nozizeptive Blinkreflex	6
1.2.1 Komponenten des Blinkreflexes	7
1.2.2 Nozizeptions-spezifische Stimulation des Blinkreflexes	11
1.3 Zielstellung der Arbeit	12
2. Methodik	15
2.1 Probanden	15
2.2 Messaufbau	15
2.2.1 Räumlichkeiten und Lagerung.....	15
2.2.2 Spielberger-State-Trait-Angstinventar (STAI).....	16
2.3 Messprozedur des nozizeptiven Blinkreflexes	17
2.3.1 Stimulation des nozizeptiven Blinkreflexes.....	17
2.3.2 Ableitung des nozizeptiven Blinkreflexes.....	19
2.4 Subjektive Schmerzbewertung	21
2.5 Studiendesign	23
2.5.1 Quantifizierung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes.....	23
2.5.2 Definition der nozizeptiven Schwelle des Blinkreflexes	24
2.5.3 Habituationmessung an der Blinkreflexschwelle.....	26
2.6 Auswertung und Statistik	27
2.6.1 Größenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes	27
2.6.2 Schwellenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes.....	31
2.6.3 Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes	34

3. Ergebnisse	35
3.1 Probanden	35
3.2 Ausmaß des nozizeptiven Blinkreflexes	35
3.3 Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes	37
3.3.1 Korrelation Blinkreflexschwelle – subjektive Schmerzschwelle	37
3.3.2 Genauigkeit: ROC-Analysen	39
3.3.3 Variabilität: Schnittpunkte der Kurven von Sensitivität und Spezifität	41
3.4 Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes	45
4. Diskussion	47
4.1 Größenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes	48
4.2 Schwellenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes	50
4.3 Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes	53
4.4 Einschränkungen der Arbeit	54
4.5 Vergleich mit anderen Verfahren	55
4.6 Ausblick	57
5. Zusammenfassung	59
6. Anhang	60
7. Schriftenverzeichnis	62
Lebenslauf	70
Danksagung	72
Selbständigkeitserklärung	73
Teilpublikationen	74

Abkürzungsverzeichnis

AIC	-	Informationskriterium von Akaike
AMH	-	A-Faser-Mechano-Hitze-Nozizeptor
AUC	-	Fläche unter der Kurve
BMI	-	Body-Mass-Index
EKP	-	ereigniskorreliertes Potential
EMG	-	Elektromyografie
fMRT	-	funktionelle Magnetresonanztomografie
HTM	-	hochschwelliger Mechanorezeptor
HT-Neurone	-	High-Threshold-Neurone
ISI	-	Inter-Stimulus-Intervall
LEP	-	Laser-evoziertes Potential
LT-Neurone	-	Low-Threshold-Neurone
MW	-	Mittelwert
NFR	-	nozizeptiver Flexorenreflex
NRS	-	verankerte verbal-numerische Rating-Skala
NS-Neurone	-	nozizeptions-spezifische Neurone
PAG	-	periaquäduktales Grau
PET	-	Positronen-Emissions-Tomografie
R1	-	Blinkreflex-Antwort R1
R2	-	Blinkreflex-Antwort R2
R3	-	Blinkreflex-Antwort R3
ROC	-	Receiver Operating Characteristic
SD	-	Standardabweichung
SEP	-	somatosensorisch-evoziertes Potential
STAI	-	Spielberger-State-Trait-Angstinventar
VarK	-	Variabilitätskoeffizient
VPL	-	Nucleus ventro-postero-lateralis
VPM	-	Nucleus ventro-postero-medialis
WDR-Neurone	-	Wide-Dynamic-Range-Neurone
ZNS	-	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Eine adäquate Schmerztherapie ist bei jeder Operation notwendig, um eine Sensibilisierung des Nervensystems und somit ein postoperativ gesteigertes Schmerzempfinden zu vermeiden ¹. Eine inadäquate Analgesie kann nach der Operation zu chronischen Schmerzen und zu einer Verlängerung der Rekonvaleszenz führen ². Mögliche Mechanismen hierfür sind eine beeinträchtigte Immunantwort und eine gestörte gastrointestinale Motilität ³.

Eine Möglichkeit der präoperativen Schmerztherapie ist eine Schmerzprophylaxe in Form einer präventiven Analgesie. Die Analgetika werden dabei vor und während der Operation verabreicht. Eine präventive Analgesie ist in der Lage, postoperative Schmerzen zu verringern ⁴ und die Dosis der postoperativen Analgetika zu reduzieren ⁵⁻¹⁰. Auch intraoperativ und postoperativ ist eine adäquate Analgesie notwendig, um einen optimalen Heilungsverlauf zu erreichen. Eine intraoperative und postoperative Analgesie reduziert die Heilungsdauer, führt zu einer schnelleren Mobilisierung ¹⁰⁻¹³ und damit zu einer verkürzten stationären Verweildauer ^{14, 15}.

Um eine gezielte Analgesie vornehmen zu können, ist eine vorherige Bewertung der Schmerzstärke erforderlich. Die klinische Standardmethode der Schmerzbewertung ist die verbale Schmerzbewertung durch den Patienten. Diese erfolgt meist anhand verschiedener Skalen zur Schmerzeinschätzung ^{16, 17}. Im Rahmen von Operationen sind die Patienten durch die Narkose bewusstlos. Auf Intensivstationen sind viele Patienten aufgrund der Analgosedierung bewusstseins eingeschränkt. Bei bewusstlosen und bewusstseins eingeschränkten Patienten ist eine direkte verbale Schmerzbewertung oftmals nicht möglich.

Daher wäre es wünschenswert, über standardisierte Verfahren zu verfügen, die ohne verbale Bewertung der Patienten die empfundenen Schmerzen objektiv vorhersagen können. Standardisierte objektive Surrogatparameter des Schmerzempfindens wie nozizeptive Reflexe könnten gerade in diesen Fällen eine adäquate Schmerztherapie erleichtern ¹⁸.

1.1 Schmerz und Nozizeption

Merskey und Kollegen definierten den Schmerz 1979 als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, welches mit einer potentiellen Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Termini einer derartigen Läsion charakterisiert wird ¹⁹. Die International Association for the Study of Pain (IASP) veröffentlichte 2008 eine Liste mit aktuellen Definitionen rund um den Schmerz und dessen Komponenten, welche die Definition des Schmerzes von 1979 bestätigt ²⁰. Schmerz besteht aus sechs verschiedenen Komponenten: Die nozizeptive Komponente präsentiert den Schmerz als Sinneserlebnis, das limbische System bewertet den Schmerz auf der emotionalen Ebene. Zudem enthält der Schmerz eine vegetative Komponente (Blutdruckanstieg und Herzfrequenzsteigerung ²¹), eine motorische Komponente, eine kognitiv-evaluative Komponente (beruht auf Erfahrungen) sowie eine psychomotorische Komponente (Abbildung 1).

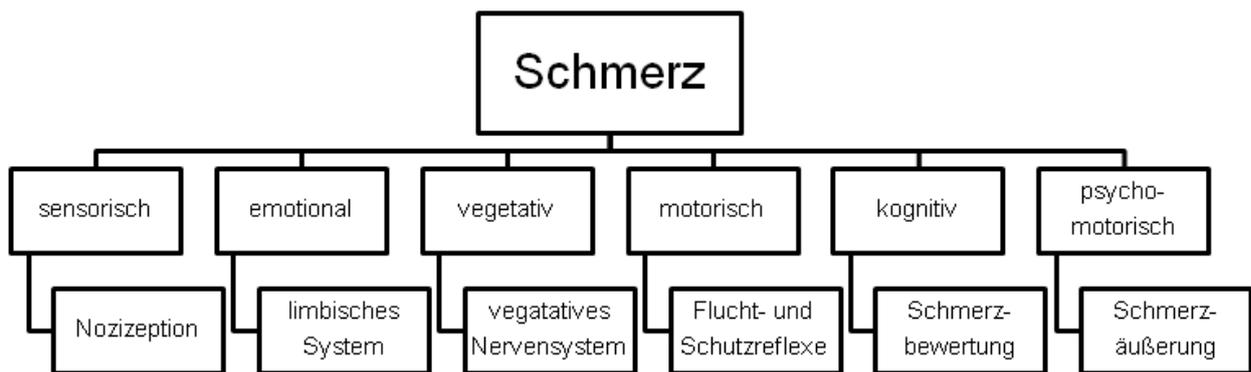


Abbildung 1: Komponenten des Schmerzes ²².

Schmerzen können subjektiv empfunden werden, auch ohne dass eine nozizeptive Reaktion zugrunde liegt. Daher verbietet sich die synonyme Verwendung der Termini Schmerz und Nozizeption ²³. Schmerz ist ein subjektiver Prozess, Nozizeption ein Prozess der Sinnesphysiologie.

Nozizeption ist die Gesamtheit der neuronalen Verschlüsselungs- und Verarbeitungsvorgänge nozizeptiver Reize ²⁰. Nozizeptive Reize können eine tatsächliche oder potentielle Gewebsschädigung hervorrufen. Das somatosensorische System erfasst nozizeptive Reize mittels Nozizeptoren, welche nozizeptive Reize verarbeiten und verschlüsseln ²⁰. Nozizeptoren bestehen aus den Nervenendigungen afferenter nozizeptiver Neurone. Die afferenten Nervenendigungen der nozizeptiven

Neurone befinden sich außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) in der Haut, den Muskeln, den peripheren Nerven und in den Viszeralorganen.

Die Nerven der nozizeptiven Afferenzen bestehen wie alle peripheren Nerven aus Fasern unterschiedlicher Qualitäten. Von diesen Nervenfasern leiten nur die A-delta-Fasern (Leitungsgeschwindigkeit = 20 m/s) und die C-Fasern (Leitungsgeschwindigkeit = 1 m/s) nozizeptive Informationen fort. Die meisten Nozizeptoren enthalten C-Fasern, während A-delta-Fasern nur in einer geringeren Anzahl von Nozizeptoren enthalten sind²⁴. Die nozizeptiven A-delta-Fasern werden in hochschwellige Mechanorezeptoren (HTMs) = Typ I A-Faser-Mechano-Hitze-Nozizeptoren (Typ I AMHs) und Typ II AMHs unterteilt. Typ I AMHs reagieren auf mechanische Reize und präsentieren einen stechenden Schmerz, wie er beispielsweise durch einen Nadelstich hervorgerufen wird²⁵. Typ II AMHs kommen nur in der behaarten Haut vor und reagieren auf Hitzereize, weniger auf mechanische Reize²⁶. In den vergangenen Jahren zeigte eine Reihe von Studien durch selektive Stimulation von A-delta- und C-Fasern den Zusammenhang von Nozizeption und Schmerz²⁷⁻²⁹.

Nozizeptive Neurone stehen miteinander in Verbindung, wobei man zwischen zentralen und peripheren nozizeptiven Neuronen unterscheidet. Zentrale nozizeptive Neurone befinden sich im ZNS, periphere nozizeptive Neurone liegen in den Ganglien peripherer Nerven, der Spinalnerven sowie folgender Hirnnerven: Nervus trigeminus, Nervus facialis, Nervus glossopharyngeus und Nervus vagus.

1.1.1 Neuronale Bahnen der Nozizeption

Der Nervus trigeminus besitzt die größte zentrale Hirnstammpräsenz und die größte periphere sensorische Ausbreitung aller Hirnnerven. Er versorgt sensorisch und nozizeptiv die Gesichtshaut, die Hirnhäute, die Cornea, die Schleimhäute von Mund und Nase sowie die Zähne³⁰.

Nach Erfassung des nozizeptiven Stimulus durch die Nozizeptoren werden die Informationen durch A-delta- und C-Fasern in die Portio major des Nervus trigeminus weitergeleitet. Die anschließenden Stationen der Erregungsweiterleitung sind das Tegmentum pontis, der Tractus spinalis und die Medulla oblongata. In der Medulla oblongata erreichen die nozizeptiven Informationen den Subnucleus caudalis des

Nucleus trigeminalis spinalis und den Subnucleus reticularis ventralis der caudalen Medulla oblongata.

Im Nucleus trigeminalis spinalis und im Subnucleus reticularis ventralis befinden sich nozizeptions-spezifische Neurone (NS-Neurone) und Wide-Dynamic-Range-Neurone (WDR-Neurone). Beide gehören zu den zentralen nozizeptiven Neuronen. NS-Neurone haben eine hohe Reizschwelle und verarbeiten ausschließlich nozizeptive Informationen aus A-delta- und C-Fasern. WDR-Neurone haben eine niedrige Reizschwelle und verarbeiten neben den nozizeptiven Informationen aus A-delta- und C-Fasern auch nicht-nozizeptive Informationen aus A-beta-Fasern²³. A-beta-Fasern leiten Informationen des Tastsinns fort und haben eine höhere Leitungsgeschwindigkeit als A-delta- und C-Fasern. NS- und WDR-Neurone bilden zusammen den Tractus spino-thalamicus.

Der Tractus spino-thalamicus kreuzt in der Medulla oblongata zur kontralateralen Seite. Die nozizeptiven Informationen verlaufen anschließend aufsteigend zum Thalamus medialis et lateralis. Die thalamischen Terminationskerne der nozizeptiven Informationen aus dem Trigemini-Innervationsgebiet sind: Nucleus ventro-postero-lateralis (VPL), Nucleus ventro-postero-medialis (VPM), Nucleus posterior medialis (PO), medialer dorso-medialer Nucleus (DM) und Nucleus centro-lateralis (CL)^{31, 32}.

Die Weiterleitung der nozizeptiven Informationen erfolgt aus VPL und VPM in den sensorischen parietalen Cortex und die Inselrinde. Die Signale aus den übrigen an der Nozizeptionsverarbeitung beteiligten thalamischen Kernen erreichen den Cortex frontalis, den Gyrus cinguli, das Striatum und die Amygdala. Die Aktivierung des thalamo-cortikalen Systems ruft die bewusste Schmerzempfindung hervor²⁴.

Im Thalamus und im Cortex befinden sich neben den WDR-Neuronen weitere zentrale nozizeptive Neurone: Low-Threshold-Neurone (LT-Neurone) und High-Threshold-Neurone (HT-Neurone)³³. LT-Neurone werden durch leichte mechanische Reize erregt und haben eine niedrige Reizschwelle. Sie sind ungeeignet, nozizeptive Informationen zu verarbeiten, da sie eine Sättigung ihrer Entladung im nozizeptiven Bereich zeigen²³. HT-Neurone werden nur durch nozizeptive Reize erregt und besitzen eine höhere Reizschwelle. Sie können nozizeptive Informationen verarbeiten²³.

Das periaquäduktale Grau (PAG) ist ein weiteres Terminationsgebiet nozizeptiver Informationen. Das lateral-caudale PAG und das ventro-lateral-rostrale PAG sind an der Verarbeitung nozizeptiver Informationen beteiligt. Tierexperimente zeigen

unterschiedliche Funktionen von lateral-caudalem PAG und ventro-lateral-rostralem PAG. Das lateral-caudale PAG bewirkt eine Abwehr- und Fluchtreaktion mit Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz ³⁴. Das ventro-laterale PAG bewirkt eine Entspannungsreaktion. Diese äußert sich durch Blutdruck- und Herzfrequenz-Abfall ³⁵. Im Vergleich zur trigeminalen Nozizeption verläuft die spinale Nozizeption aufsteigend aus dem Rückenmark über den Tractus spino-thalamicus, den Tractus spino-reticularis und den Tractus spino-mesencephalicus. Die weiteren zentralen Verschaltungsvorgänge der spinalen Nozizeption verlaufen ähnlich der trigeminalen Nozizeption.

1.1.2 Nozizeptive Reflexe

Ein Reflex ist eine unwillkürliche, gleichartig wiederkehrende Reaktion auf einen oder mehrere dargebotene Reize. Diese Reaktion ist neuronal vermittelt und verläuft über einen Reflexbogen. Der Reflexbogen besteht aus der Erfassung des Reizes durch den peripheren Rezeptor, der Umschaltung der Informationen im Reflexzentrum und der Weiterleitung der Informationen zum Effektor.

Nozizeptive Reflexe werden unter anderem in der Erforschung akuter und chronischer Schmerzerkrankungen angewandt ^{36, 37}. Wichtige nozizeptive Reflexe in Klinik und Forschung sind unter anderen der nozizeptive Flexorenreflex (NFR) und der nozizeptive Blinkreflex.

Der nozizeptive Flexorenreflex (NFR) ist ein polysynaptischer spinaler Reflex. Er wird durch eine Stimulation des Nervus suralis ausgelöst und bewirkt daraufhin eine Kontraktion der Kniebeugemuskulatur (Musculus biceps femoris). Die Kontraktion des Musculus biceps femoris kann per Elektromyografie (EMG) aufgezeichnet werden. Willer und Kollegen beschrieben 1977 zum ersten Mal den Zusammenhang der subjektiven Schmerzempfindung mit der Reflexgröße des nozizeptiven Flexorenreflexes ³⁸. Man unterscheidet im EMG beim NFR eine frühe Reflexkomponente (R2) und eine späte Reflexkomponente (R3). Die R2-Komponente wird durch Erregung von A-beta-Fasern ausgelöst, R3 wird durch Erregung von A-delta- und C-Fasern ausgelöst.

1.2 Der nozizeptive Blinkreflex

Der Blinkreflex ist ein polysynaptischer Hirnstammreflex, der als ubiquitärer Schutzreflex bei allen Säugetieren vorhanden ist. Der Blinkreflex tritt bei Menschen und Primaten, im Gegensatz zu vielen anderen Arten, bilateral auf.

Thomas Willis (1621 – 1672) erwähnte im 17. Jahrhundert erstmals einen unwillkürlichen Lidschluss und ordnete diesen den Reflexen zu³⁹. Im Jahr 1896 beschrieb der britische Physiker Overend einen Lidschluss der Augen durch Kontraktion des Musculus orbicularis oculi infolge eines mechanischen Kontaktes auf die Stirn. Er beschrieb diesen als einen neuen kranialen Reflex, den Blinkreflex⁴⁰.

Der auslösende Reiz für den Blinkreflex kann von unterschiedlicher Qualität sein, beispielsweise elektrisch, mechanisch oder thermisch. Der afferente Schenkel des Reflexbogens wird vom Nervus trigeminus oder vom Nervus facialis gebildet. Die neuronale Verschaltung des Blinkreflexes erfolgt in Pons und Medulla oblongata. Der Nervus facialis bildet den efferenten Schenkel des Reflexbogens⁴¹. Die Erregung des Nervus facialis löst eine Kontraktion des Musculus orbicularis oculi aus, welche sich in einem Lidschluss der Augen äußert.

Man unterscheidet zwei Reflexbögen des Blinkreflexes mit unterschiedlichen afferenten Schenkeln. Der facial-faciale Reflexbogen wird durch percutane Stimulation im prätragalen Innervationsgebiet des Nervus facialis ausgelöst und bewirkt eine ipsilaterale direkte Reaktion auf den Reiz. Zusätzlich tritt eine bilaterale späte Reflexkomponente auf. Deshalb ist eine trigeminale Beteiligung an der Afferenz nicht auszuschließen³⁹.

Zudem ist ein Blinkreflex mit einem trigemino-facialen Reflexbogen bekannt. Die Stimulation erfolgt dabei im sensorischen Innervationsgebiet des Nervus trigeminus. Auslösende Reize sind mechanische Berührung oder elektrische Stimulation im Bereich der Gesichtshaut. Beispielsweise kann die Stimulation des Blinkreflexes elektrisch im Innervationsgebiet des Nervus supraorbitalis auf der Stirn erfolgen. Diese Art der Stimulation verläuft über den Nervus trigeminus als afferenten Schenkel des Reflexbogens. Nach Umschaltung in Pons und Medulla oblongata werden die nozizeptiven Informationen zum Nervus facialis weitergeleitet. Dieser bildet den efferenten Schenkel des Reflexbogens. Die Erregung des Nervus facialis bewirkt bei dieser Art der Stimulation eine bilaterale Reflexantwort des Musculus orbicularis oculi.

Neben diesem Stimulationsgebiet existieren weitere trigeminale Innervationsgebiete im Gesichtsbereich, in denen ein Blinkreflex durch mechanische oder elektrische Stimulation ausgelöst werden kann ⁴². Dies sind beispielsweise die Infraorbitalregion (Afferenz: Nervus infraorbitalis) oder die Kinnschuppe (Afferenz: Nervus mentalis). Diese beiden Stimulationsgebiete haben sich nicht in der Praxis durchgesetzt, da man mit ihnen nicht alle Blinkreflexkomponenten auslösen und mittels eines EMG ableiten kann ⁴³. Eine Stimulation der Infraorbitalregion löst immer eine späte Blinkreflexantwort, jedoch nicht immer eine frühe Blinkreflexantwort aus ⁴¹.

Im Rahmen der Schreckreaktion (Startle Response) ist eine nicht-nozizeptive Komponente des Blinkreflexes beschrieben. Diese kann durch auditorische oder visuelle Reize hervorgerufen werden ⁴⁴. Aufgrund der kurzen Latenz und der Art des auslösenden Reizes unterscheidet sich diese Blinkreflex-Antwort von den Blinkreflex-Komponenten, die durch elektrische Stimulation ausgelöst werden.

Der nozizeptive Blinkreflex kann in der experimentellen Schmerzforschung zur Bewertung der Schmerzmodulation durch pharmakologische und physiologische Einflüsse verwendet werden. Zudem wird der nozizeptive Blinkreflex in der Erforschung der Schmerzverarbeitung bei Patienten mit akuten und chronischen Schmerzerkrankungen angewandt ⁴⁵⁻⁵². Der nozizeptive Blinkreflex eignet sich für Verlaufskontrollen im Rahmen der klinischen Forschung, da er in seiner Durchführung beliebig oft wiederholt werden kann.

1.2.1 Komponenten des Blinkreflexes

Kugelberg löste den Blinkreflex im Jahr 1952 durch elektrische Stimulation des Nervus supraorbitalis aus. Er erfasste die Reflexantwort des Musculus orbicularis oculi mittels eines EMG. Die EMG-Erfassung des nozizeptiven Blinkreflexes ist die momentan am häufigsten verwendete Aufzeichnungsform des Blinkreflexes in der klinischen Forschung ⁵³. Kugelberg kam zu dem Erkenntnis, dass die Reflexantwort des Blinkreflexes aus zwei zeitlich versetzten Komponenten besteht ⁵⁴. Dieses Erkenntnis wurde in der Folgezeit durch eine Reihe von Studien belegt, welche sowohl die mechanische als auch die elektrische Form der Stimulation verwendeten ^{42, 55, 56}.

Die beiden Komponenten des Blinkreflexes sind R1 (frühe Antwort) und R2 (späte Antwort). Shahani und Young kamen Ende der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts

zu der Erkenntnis, dass die beiden Komponenten der Blinkreflex-Antwort eine Ähnlichkeit zu den Reflexantworten des nozizeptiven Flexorenreflexes aufweisen⁵⁷⁻⁵⁹.

Die R1-Komponente ist die frühe, nicht-nozizeptive Antwort des Blinkreflexes. Sie hat einen propriozeptiven Charakter⁶⁰ und tritt ipsilateral zur Stimulationsseite auf. Eine kontralaterale R1-Komponente kann nur durch einen freiwilligen Augenschluss oder durch eine vorherige konditionierende Stimulation peripherer Nerven ausgelöst werden⁶¹. R1 zeigt keine Habituation infolge wiederholt dargebotener Reize⁶², eine stabile Onset-Latenz von 11 ms und eine stabile Reflexdauer von fünf ms⁶³. Die Onset-Latenz ist die Zeit vom elektrischen Reiz bis zu dem in der EMG-Spur ersten sichtbaren Ausschlag der Amplitude. Die R1-Komponente besitzt desweiteren eine höhere Reflexschwelle als R2. Der auslösende Reiz wird bei R1 von tiefer gelegenen, nicht nozizeptiven A-beta-Fasern fortgeleitet und oligosynaptisch im Pons umgeschaltet. Die neuronale Verschaltung erfolgt in ein oder zwei Interneuronen im sensorischen Nucleus principalis nervi trigemini oder dem cranialen Teil des Nucleus trigeminalis spinalis^{41, 64}. Im Nucleus nervi facialis werden die Informationen auf ihrem weiteren Weg erneut verschaltet. R1 ist gegenüber dem Einwirken von Störgrößen stabil.

Die R2-Komponente ist die späte, nozizeptive Antwort des Blinkreflexes. Sie tritt bilateral auf. Die ipsilaterale Reflexantwort bezeichnet man als R2i, die kontralaterale Reflexantwort als R2c. Die R2-Komponente des Blinkreflexes zeigt eine Habituation infolge wiederholt dargebotener Reize⁶⁵, eine variable Onset-Latenz (30 - 50 ms) und eine längere Reflexdauer (bis zu 50 ms) als R1⁶³. Die R2-Komponente des Blinkreflexes besitzt eine niedrigere Schwelle als die R1-Komponente. Die Informationsweiterleitung erfolgt bei R2 nozizeptiv über A-delta-Fasern und nicht-nozizeptiv über A-beta-Fasern. R2 kann durch selektive Aktivierung von Nozizeptoren ausgelöst werden⁶⁶. Die R2-Komponente wird polysynaptisch im Pons und im caudalen Teil des spinalen Nucleus trigeminalis (Subnucleus interpolaris und Subnucleus caudalis) in der Medulla oblongata umgeschaltet⁶⁴. Die nozizeptiven Informationen werden ausschließlich im Subnucleus caudalis nervi trigemini verarbeitet. Bis dato ist nicht abschließend geklärt, ob die beteiligten Interneurone der R2-Antwort bei nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Aktivierung identisch sind. Wir nehmen an, dass WDR- und NS-Neurone die nozizeptive Komponente verarbeiten. Auch bei der R2-Komponente erreichen die Informationen den Nucleus nervi facialis und lösen durch Kontraktion des Musculus orbicularis oculi einen Schluss der Augenlider aus.

Penders und Delwaide beschrieben 1973 erstmals eine dritte Komponente des Blinkreflexes: R3⁶⁷. Die Entdeckung der R3-Komponente war ein Zufallsbefund im Rahmen einer Studie, die bei jungen Erwachsenen durchgeführt wurde. Penders und Delwaide nahmen an, dass es sich bei R3 um eine irregulär auftretende, sporadische Reflexantwort handelt. Ellrich und Hopf sowie Rossi und Kollegen widerlegten diese Annahme und zeigten, dass R3 eine ständige Reflexantwort ist^{68, 69}. Die R3-Komponente tritt nach einer elektrischen Stimulation auf, wobei hohe Stimmulationsstromstärken das Auftreten von R3 begünstigen. Esteban und Kollegen beschrieben 1999 das Auftreten der R3-Komponente auch bei niedrigen Stimmulationsstromstärken³⁹. In der gleichen Studie zeigte sich eine gute Korrelation zwischen der Intensität der Stimmulationsstromstärke und der Reflexgröße der R3-Komponente des Blinkreflexes. R3 ist neben der Stimulation im Innervationsgebiet des Nervus supraorbitalis auch durch Stimulation im Innervationsgebiet des Nervus infraorbitalis und des Nervus mentalis auslösbar. Die R3-Komponente tritt im zeitlichen Verlauf nach R2 auf und besitzt sowohl einen nozizeptiven als auch einen nicht-nozizeptiven Reflexbogen⁶⁸. Ellrich und Kollegen zeigten im Jahr 2001, dass die R3-Komponente eine Reaktion auf die initiale Schreckempfindung sein kann und somit auch durch nicht-nozizeptive Reize ausgelöst werden kann⁷⁰. R3 ist eine bilaterale Antwort des Blinkreflexes und zeigt wie R2 eine Habituation infolge wiederholt dargebotener Reize. Die R3-Komponente verschwindet, wenn der Proband seine Aufmerksamkeit auf den Stimulus lenkt⁵³. R3 besitzt eine Onset-Latenz zwischen 75 und 90 ms⁶⁸, eine Reflexdauer von 32 ms und eine höhere Schwelle als die R2-Antwort⁶⁹. Die Afferenz der R3-Komponente verläuft über nozizeptive und nicht-nozizeptive Fasern des Nervus trigeminus. Die neuronale Verschaltung erfolgt wie die der R2-Komponente polysynaptisch im Pons und im Subnucleus caudalis des Nucleus trigeminalis spinalis in der Medulla oblongata. Im Anschluss erfolgt die Weiterleitung zum Kerngebiet des Nervus facialis⁷¹, dessen Aktivierung eine Kontraktion des Musculus orbicularis oculi auslöst.

Abbildung 2 zeigt den Weg der Informationsweiterleitung im Rahmen des nozizeptiven Blinkreflexes (trigemino-facialer Reflexbogen) und die Verschaltungswege der Komponenten des Blinkreflexes.

Abbildung 3 zeigt exemplarisch anhand der EMG-Spur eines Probanden die Onset-Latenzen der Blinkreflexantworten R1, R2 und R3.

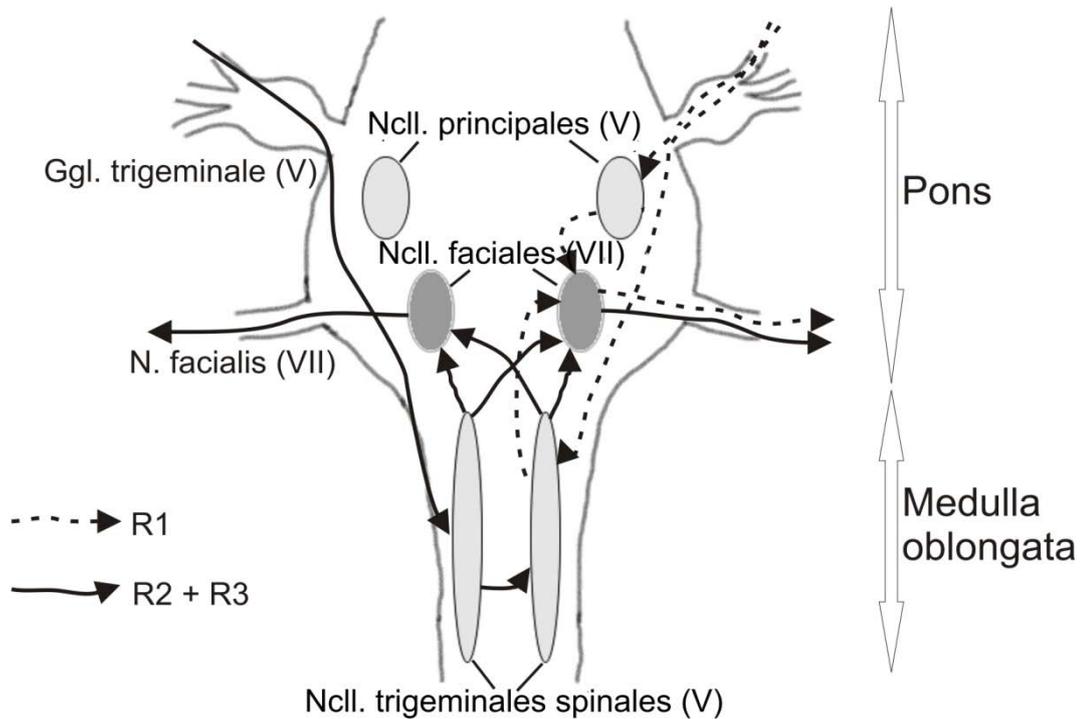


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Leitungsbahnen der Blinkreflex-Komponenten. Die R1-Komponente einer Stimulation des Nervus supraorbitalis sinister ist mit der gestrichelten Linie gekennzeichnet. R2 und R3 sind mit der durchgezogenen Linie gekennzeichnet (Stimulation des Nervus supraorbitalis dexter).

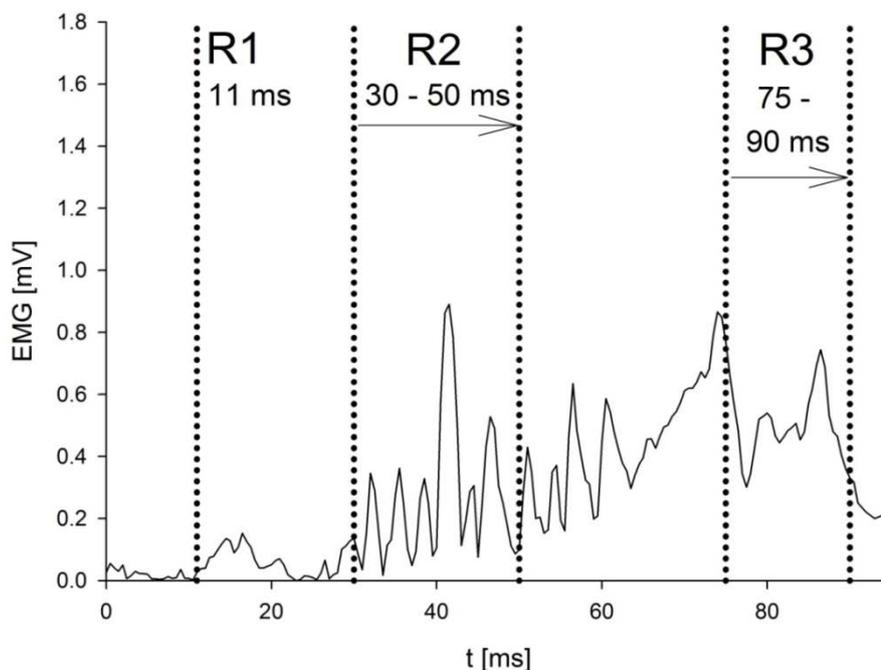


Abbildung 3: EMG-Spur eines Probanden (durchgezogene Linie). Die Onset-Latenzen der Blinkreflex-Komponenten R1 (11 ms), R2 (30 - 50 ms) und R3 (75 - 90 ms) sind mit den senkrechten gepunkteten Linien markiert.

1.2.2 Nozizeptions-spezifische Stimulation des Blinkreflexes

Klassischerweise werden die epicutanen elektrischen Stimulationen zur Auslösung des Blinkreflexes mit herkömmlichen Stimulationselektroden durchgeführt. Das hat den Nachteil, dass nozizeptive A-delta- und C-Fasern nicht selektiv erregt werden können. Durch die Stimulation mit herkömmlichen Stimulationselektroden werden auch nicht-nozizeptive, tieferliegende A-beta-Fasern mit erregt, welche einen Anteil bis zu 90 % der Reflexgröße der R2-Komponente des Blinkreflexes ausmachen können⁷². Das limitiert die Nozizeptions-Spezifität des Blinkreflexes.

Bromm und Kollegen stimulierten im Jahr 1984 den Blinkreflex elektrisch mit intracutanen Elektroden⁷³. Durch diese Art der Stimulation konnten gezielt cutane Schmerzfasern erregt werden, jedoch mit dem Nachteil einer höheren Invasivität. Das stellt vor allem bei der Stimulation im Gesichtsbereich ein Problem dar.

Im Jahr 1997 lösten Ellrich und Kollegen den Masseter-Hemmreflex mit thermischen Reizen aus. Die thermische Stimulation erfolgte mittels eines Impulslasers⁷⁴, welcher jedoch ein sehr teures und aufwändiges Verfahren ist. Mit dem Impulslaser konnten gezielt A-delta-Fasern stimuliert und eine isolierte R2-Antwort des Blinkreflexes hervorgerufen werden. Jedoch sind sich aktuelle Studien uneins, ob die Laserstimulation nozizeptions-spezifisch ist^{75, 76}.

Cruccu und Kollegen lösten 1997 den nozizeptiven Blinkreflex durch elektrische und mechanische Stimulation der Cornea aus. Ziel dieser Studie war, die Wirkung von Analgetika auf die R2-Antwort des Blinkreflexes zu bestimmen⁷⁷. Auch diese Art der Stimulation ist nicht ohne Risiko und unangenehm für die Versuchspersonen.

Kaube und Kollegen entwickelten Ende der neunziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts eine neue konzentrische Stimulationselektrode für den nozizeptiven Blinkreflex, welche erstmals im Jahr 1999 in einer Studie verwendet wurde. In dieser Studie verglichen Kaube und Kollegen die Nozizeptions-Spezifität der neuen Elektrode mit der Nozizeptions-Spezifität der herkömmlichen Stimulationselektroden²⁸. Die Besonderheit der neuen Stimulationselektrode ist ein geringerer Anoden-Kathoden-Abstand. Daraus resultiert ein elektrisches Feld mit einer relativ hohen Stromdichte in oberflächlichen Hautschichten. Das hat den Vorteil, dass bereits mit vergleichsweise niedrigen Stimulationsstromstärken gezielt oberflächlich gelegene, nozizeptive A-delta- und C-Fasern erregt werden und tiefer gelegene, nicht nozizeptive A-beta-Fasern

weniger erregt werden. Durch diese Art der Stimulation wird die R2-Antwort des Blinkreflexes relativ nozizeptions-spezifisch ausgelöst, was eine höhere Sensitivität in Bezug auf Veränderungen der trigeminalen Nozizeption ermöglicht ²⁸. Seit der Einführung der konzentrischen Elektrode erfolgten damit einige Studien zum nozizeptiven Blinkreflex ^{45-51, 72, 78-83}.

1.3 Zielstellung der Arbeit

Der nozizeptive Blinkreflex kann als Instrument in der Erforschung der Schmerzverarbeitung angewandt werden, wobei er in zwei verschiedenen methodischen Ansätzen zur Anwendung kommt. Zum einen können Veränderungen der Reflexgröße des nozizeptiven Blinkreflexes bei Reizen über der Schwelle Aufschlüsse über die nozizeptive Verarbeitung der Reize geben. Hierfür wäre es hilfreich, über einen standardisierten Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes zu verfügen.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist nicht bekannt, welcher EMG-Parameter die Korrelation der Größe des nozizeptiven Blinkreflexes mit der subjektiven Schmerzempfindung am besten beschreibt. Rhudy und Kollegen untersuchten 2008 die Korrelation der subjektiven Schmerzwahrnehmung mit elektromyografischen Parametern des nozizeptiven Flexorenreflexes ⁸⁴. Aufgrund der Unterschiede zwischen NFR und Blinkreflex in Reflexgestalt und neuronalem Verschaltungsweg können diese Ergebnisse nicht direkt auf den nozizeptiven Blinkreflex übertragen werden.

Da das Ausmaß des nozizeptiven Blinkreflexes als Surrogatkriterium der Nozizeption verwendet wird, entschieden wir uns a priori dafür, die Qualität der EMG-Parameter entsprechend ihrer Korrelation mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung zu bewerten. Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den elektromyografischen Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes zu ermitteln, der diese Korrelation am besten beschreiben kann.

Daraus ergibt sich die erste Fragestellung:

Fragestellung 1: Welcher elektromyografische Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes zeigt die beste Korrelation mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung?

Zur Klärung dieser Fragestellung verglichen wir zehn EMG-Parameter mittels einer linearen Mehrebenenanalyse ^{85, 86} miteinander und untersuchten, welcher EMG-Parameter am besten das Ausmaß des nozizeptiven Blinkreflexes quantifizieren kann.

Desweiteren kann die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes in der Schmerzforschung als Maß der Schmerzschwelle angewandt werden. Auch dafür wäre es hilfreich, über einen standardisierten Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes zu verfügen, mit dem sich die Reflexschwelle genau charakterisieren lässt.

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert keine Untersuchung, die einen elektromyografischen Parameter zur Definition der nozizeptiven Blinkreflexschwelle beschreibt. Rhudy und France untersuchten 2007, welcher EMG-Parameter des nozizeptiven Flexorenreflexes am genauesten die Schwelle des NFR definieren kann ⁸⁷. France und Kollegen untersuchten 2009, welcher EMG-Parameter des nozizeptiven Flexorenreflexes am genauesten und mit der geringsten Variabilität die Schwelle des NFR definieren kann ⁸⁸. Aufgrund der Unterschiede zwischen NFR und Blinkreflex in Reflexgestalt und neuronalem Verschaltungsweg können auch diese Ergebnisse nicht direkt auf den nozizeptiven Blinkreflex übertragen werden.

Daher ist das zweite Ziel dieser Arbeit, einen elektromyografischen Parameter zur Definition der Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes zu finden.

Fragestellung 2: Welcher elektromyografische Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes zeichnet sich durch die höchste Genauigkeit und die niedrigste Variabilität bei der Definition der nozizeptiven Blinkreflexschwelle aus?

Zur Klärung dieser Fragestellung verglichen wir zehn EMG-Parameter mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen miteinander und untersuchten, welcher EMG-Parameter am genauesten und stabilsten die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes definieren kann. Die Qualität der EMG-Parameter zur Definition der Reflexschwelle wurde anhand des Vergleiches mit der visuellen Bewertung der Reflexspuren durch drei Experten bestimmt.

Wir verwendeten ein automatisches Verfahren zur Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes. Durch dieses werden dem Probanden kontinuierlich elektrische Reize dargeboten. Studien zum Blinkreflex beschreiben den Effekt der Habituation infolge wiederholt dargebotener elektrischer Reize⁸⁹. Die Habituation ist durch eine abgeschwächte Reflexamplitude und Reflexdauer gekennzeichnet. Sie tritt insbesondere bei der nozizeptiven R2-Komponente des Blinkreflexes auf⁶⁵. Der Habituationseffekt ist umso größer, je kürzer das Inter-Stimulus-Intervall ist. In bisherigen Studien wurden jedoch nur höhere Stimulationsstromstärken untersucht, Daten zur Habituation bei der Schwellenstromstärke liegen bisher nicht vor.

Daher ist das dritte Ziel dieser Arbeit, den Effekt der Habituation bei der Stimulation mit Stromstärken im Bereich der Reflexschwelle und mit verschiedenen Inter-Stimulus-Intervallen (ISI) zu untersuchen.

Fragestellung 3: Ab welchem Inter-Stimulus-Intervall tritt eine Habituation bei der kontinuierlichen Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes auf?

Zur Klärung dieser Fragestellung verglichen wir die Veränderungen der Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes unter Verwendung verschiedener Inter-Stimulus-Intervalle im Rahmen der kontinuierlichen Schwellenbestimmung mit einem Friedman-Test.

2. Methodik

2.1 Probanden

Nach Einwilligung der Ethikkommission des Landes Berlin wurden 25 männliche und 25 weibliche Testpersonen im Alter von 21 bis 44 Jahren (Median = 25 Jahre) in die vorliegende Studie eingeschlossen. Zudem wurden zehn Freiwillige (sechs Männer, vier Frauen) zwischen 24 und 41 Jahren (Median = 25 Jahre) im Rahmen einer zusätzlichen Messung untersucht, deren Inhalt der Effekt der Habituation an der individuellen Blinkreflexschwelle war. Die grundlegenden demografischen Informationen zu den an der Studie teilnehmenden Probanden sind in Tabelle 1 (im Anhang) grafisch aufbereitet. Alle Teilnehmer waren zum Zeitpunkt der Messung gesund und vollständig einwilligungsfähig. Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt: akute und chronische Schmerzerkrankungen, neurologische Vorerkrankungen, chronische Einnahme ZNS-wirksamer Pharmaka, Drogen oder Analgetika. Die Probanden erhielten die Anweisung, eine Karenz zu halten in folgenden Zeitabständen vor Beginn der Messung: sechs Stunden für Coffein und Nicotin sowie Kaugummi kauen⁹⁰, 24 Stunden für Alkohol und extrem anstrengende Muskelaktivität sowie 48 Stunden für Analgetika. Die Studienteilnehmer wurden im Vorfeld der Messung in schriftlicher und mündlicher Form über den Inhalt, Ablauf und die Zielstellung der Studie sowie mögliche Risiken informiert und hatten im Anschluss daran die Möglichkeit, ihrerseits jegliche entstandene Fragen in aller Ausführlichkeit zu äußern. Nach Kenntnisnahme der detaillierten Aufklärung unterschrieben alle Probanden die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

2.2 Messaufbau

2.2.1 Räumlichkeiten und Lagerung

Die experimentelle Untersuchung im Rahmen der vorliegenden Studie fand in einem Operationssaal am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt. In dem Studienraum befand sich keinerlei Inventar außer den benötigten Messinstrumenten,

zudem herrschte eine gedämpfte Beleuchtung durch eine mobile OP-Lampe vor, wodurch wir eine Verminderung externer Störgrößen erreichten. Vor Beginn des Studienablaufs setzten sich die Probanden in einen bequemen Stuhl mit Armlehnen, auf welchen die oberen Extremitäten während der gesamten Messprozedur abgelegt wurden. Die Rückenlehne des Stuhls war um 60 Grad geneigt. Der Kopf der Probanden verharrte für die Dauer der Messungen in der Neutral-Null-Stellung. Die Beine der Versuchspersonen lagen auf einer Orthese aus Kunststoff, die Flexion betrug im Kniegelenk 30 Grad und im Hüftgelenk 40 Grad.

Die Probanden wurden vor der Applikation des ersten Stimulus angewiesen, während der Gesamtdauer der Messung ihre Augen geschlossen zu halten. Dies war notwendig, um eine für alle Probanden indentische Ausgangsposition zu schaffen sowie mögliche Störgrößen durch eine eventuell auftretende Vorkontraktion des Musculus orbicularis oculi zu minimieren. Vor dem Start der Datenerfassung wurden die Versuchspersonen durch den Untersucher mit dem Messablauf vertraut gemacht, bestehend aus der Applikation mehrerer elektrischer Stimuli verschiedener Intensitäten. Die einzelnen Messsitzen wurden, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch zirkadiane Einflüsse zu minimieren, alle zur gleichen Tageszeit durchgeführt (Acht Uhr bis 12 Uhr Mitteleuropäischer Zeit)⁹¹.

2.2.2 Spielberger-State-Trait-Angstinventar (STAI)

Im Anschluss an die Positionierung der Probanden erfolgte eine Einweisung in das Spielberger-State-Trait-Angstinventar (State-Trait-Anxiety Inventory, STAI), einem etablierten klinischen Verfahren zur Erfassung und Evaluation von Angst^{92, 93}. Dieser Fragebogen besteht aus 40 Fragen in zwei Teilen, jeweils 20 Fragen für den momentanen Zustand (STAI-S, state) sowie den allgemeinen Status (STAI-T, trait). Anhand der Angaben der Probanden in diesem Fragebogen ergibt sich ein individuell erfassbares Angstlevel für jede Testperson, welches in Bezug zu den individuellen Schwellen des nozizeptiven Blinkreflexes gesetzt werden kann.

2.3 Messprozedur des nozizeptiven Blinkreflexes

2.3.1 Stimulation des nozizeptiven Blinkreflexes

Die Stimulation des nozizeptiven Blinkreflexes erfolgte mittels einer planaren konzentrischen Elektrode, welche Kaube und Kollegen entwickelten und erstmals im Jahr 2000 im Rahmen einer Studie über den nozizeptiven Blinkreflex publizierten²⁸. Diese Elektrode enthält auf ihrer Oberfläche eine zentrale Kathode mit einem Durchmesser von einem Millimeter sowie eine äußere ringförmige Anode, deren Innendurchmesser fünf Millimeter und der Außendurchmesser sieben Millimeter beträgt. Zwischen Kathode und Anode befindet sich ein Isolationskompartment von fünf Millimeter Durchmesser. Der Aufbau der Stimulationselektrode ist in Abbildung 4 dargestellt. Durch diesen Elektrodenaufbau wird ein Kathoden-Anoden-Abstand von zwei Millimetern hergestellt. Dies hat den Vorteil, dass gezielt superfiziell gelegene, nozizeptive A-delta- und C-Fasern stimuliert werden. Tieferliegende A-beta-Fasern werden mit der planaren konzentrischen Elektrode nicht erregt. Abbildung 5 zeigt schematisch die Wirkungsweise der konzentrischen Stimulationselektrode.

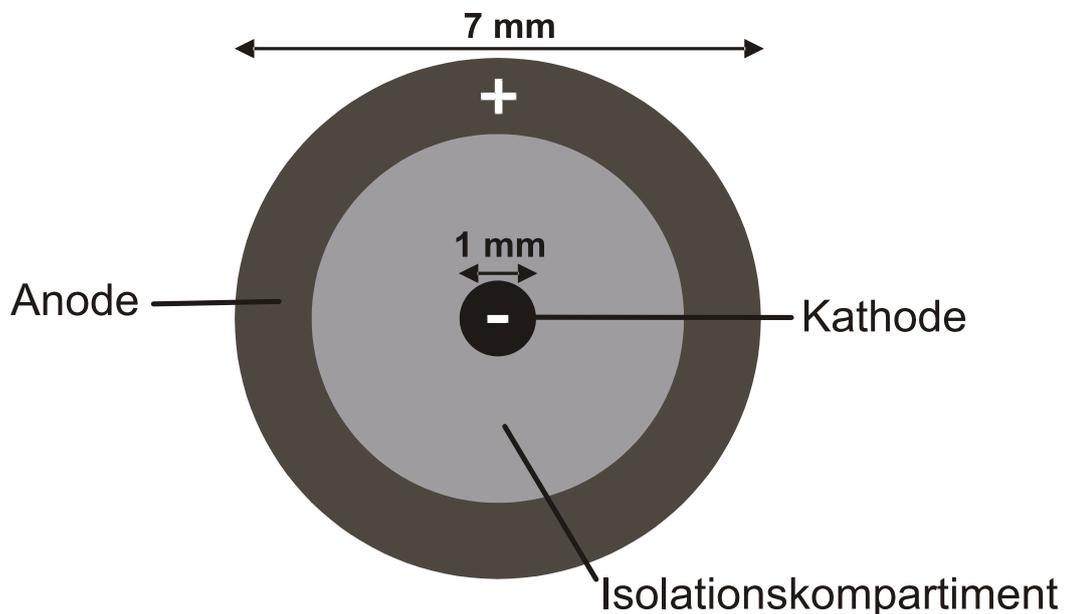


Abbildung 4: Aufbau der konzentrischen Stimulationselektrode. Im Zentrum ist die punktförmige Kathode (D = 1 mm) schwarz dargestellt. Der Anodenring ist dunkelgrau markiert (D = 7 mm). Dazwischen liegt das hellgraue Isolationskompartment (D = 5 mm).

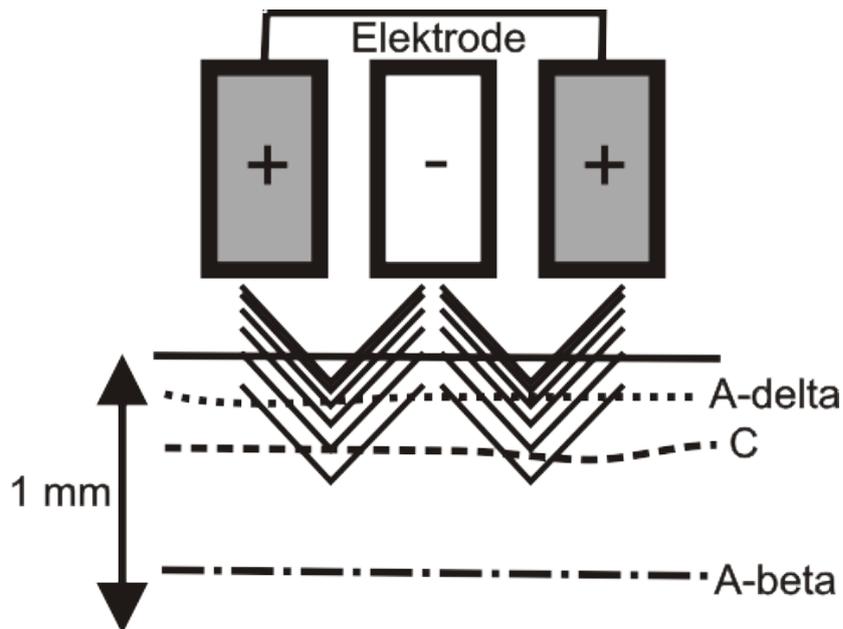


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Stimulation. Die verwendete Elektrode erregt besonders oberflächliche gelegene A-delta- und C-Fasern. Tiefer gelegene A-beta-Fasern werden weniger stark stimuliert.

Vor dem Anbringen der Elektrode desinfizierten wir die Stirn und den Periorbitalbereich der Probanden mit einem handelsüblichen Desinfektionsmittel. Im Anschluss daran erfolgte die Entfettung und Aufrauung des Messgebietes mit einem Abrasionsgel (OMNI PREP, Weaver and company, Aurora, USA), welches den Hautwiderstand vermindert. Die Stimulationselektrode wurde bei jedem Probanden auf der linken Stirnhälfte, zehn Millimeter cranial des Foramen supraorbitale platziert. Anschließend fixierten wir die Stimulationselektrode mit handelsüblichem Pflaster. Mit dieser Position der Elektrode erreichten wir eine Stimulation im Innervationsgebiet des linken Nervus supraorbitalis.

Die elektrischen Stimuli wurden als Drei-Impuls-Rechteckreize mit einer Pulsdauer von einer halben Millisekunde appliziert. Dies geschah mit einem Interpulsintervall von fünf Millisekunden und einer Frequenz von 200 Hertz ⁹⁴ (Digitimer DS5, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK). Durch die Verwendung einer solchen Impulsserie statt eines Einzelimpulses erhöht sich die Nozizeptions-Spezifität ⁹⁵. Die Qualität der Reize wird als singulärer stechender Schmerz wahrgenommen, vergleichbar mit dem Kontakt einer Nadelspitze. Die Reize wurden wiederholt dargeboten in randomisierten Inter-Stimulus-Intervallen (ISI) zwischen 16 s und 24 s. Dies geschah, um die Effekte der Erwartung und der Habituation so gering wie möglich zu halten ⁹⁶.

2.3.2 Ableitung des nozizeptiven Blinkreflexes

Die Ableitung der Reflexantwort des nozizeptiven Blinkreflexes am Musculus orbicularis oculi erfolgte durch zwei oberflächliche Schalelektroden. Vor der Anbringung der Ableitelektroden erfolgte, wie im vorherigen Kapitel genau erläutert, die Desinfektion, Entfettung und Aufrauung der zu untersuchenden Gesichtspartie. Die erste dieser Ableitelektroden wurde infraorbital lateral des linken Auges platziert, mit einem Abstand von zehn Millimetern zum linken lateralen Augenwinkel. Die mediale Elektrode wurde zwischen den Augen auf der Nasenwurzel angebracht. Beide Elektroden wurden, um die elektrische Leitfähigkeit zu erhöhen, mit einer Ten20-Leitpaste (Weaver and company, Aurora, USA) versehen und anschließend mit einem handelsüblichen Pflaster in ihren Positionen fixiert. Die Erdung des EMG erfolgte mittels eines zirkulär um den Schädel befestigten leitfähigen Elektrodenbandes. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 6 schematisch dargestellt.

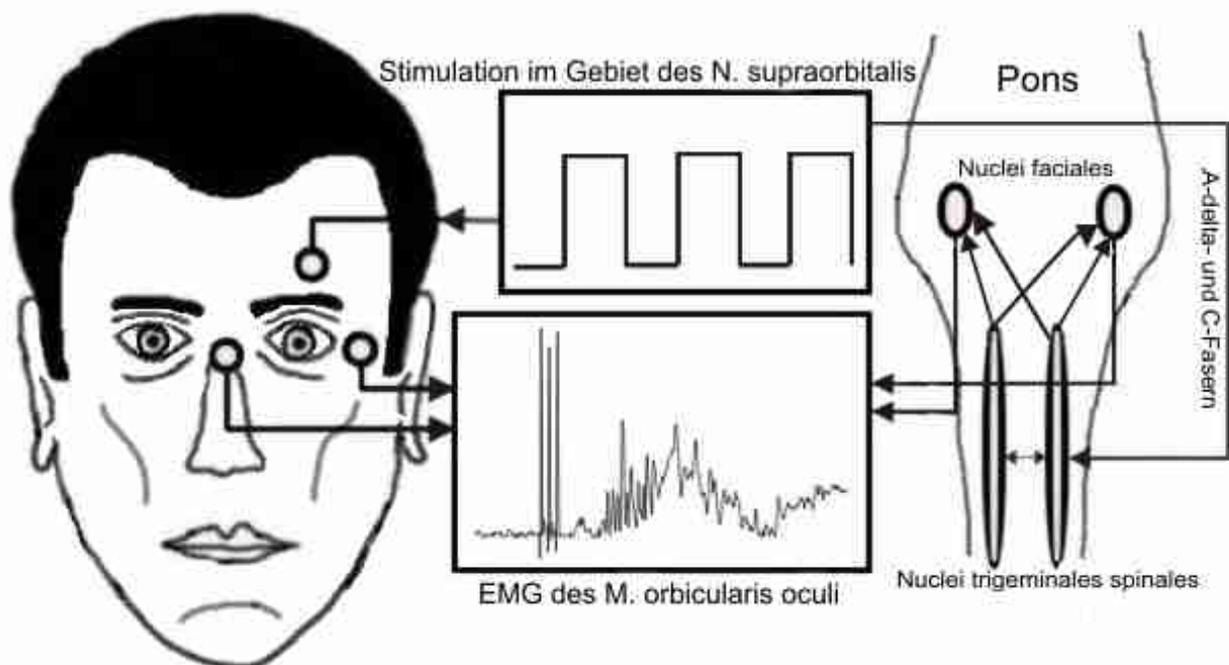


Abbildung 6: Versuchsaufbau des nozizeptiven Blinkreflexes. Stimulation des Nervus supraorbitalis, afferente Leitungsbahn des Nervus trigeminus, 1. Verschaltung in den Nuclei trigeminales spinales, 2. Verschaltung in den Nuclei faciales, efferente Leitungsbahn des Nervus facialis, Kontraktion des Musculus orbicularis oculi mit Lidschluss und anschließender Visualisierung der Reflexantwort des Blinkreflexes in der Elektromyografie.

Die aufgezeichneten Signale wurden mit einem Tiefpassfilter (1 kHz) und einem Hochpassfilter (2 Hz) gefiltert und mittels eines Verstärkers (g.Bsamp, gTech, Graz, Österreich) amplifiziert. Die Signale wurden mit einem Analog-Digital-Wandler (Micro1401, CED, Cambridge, UK) bei einer Abtastrate von zwei Kilohertz digitalisiert. Im Anschluss erfolgte die Übermittlung an einen Computer, mit dessen Hilfe die Daten mit der Signal 3.10-Software (CED, Cambridge, UK) analysiert wurden. Für die Evaluation der Blinkreflexamplituden beobachteten wir die R2-Komponente im Post-Stimulus-Intervall zwischen 27 und 87 ms, welche als bevorzugt nozizeptiver Teil des Blinkreflexes gilt ⁶⁴. Abbildung 7 zeigt beispielhaft anhand der EMG-Spur eines Probanden das untersuchte Intervall.

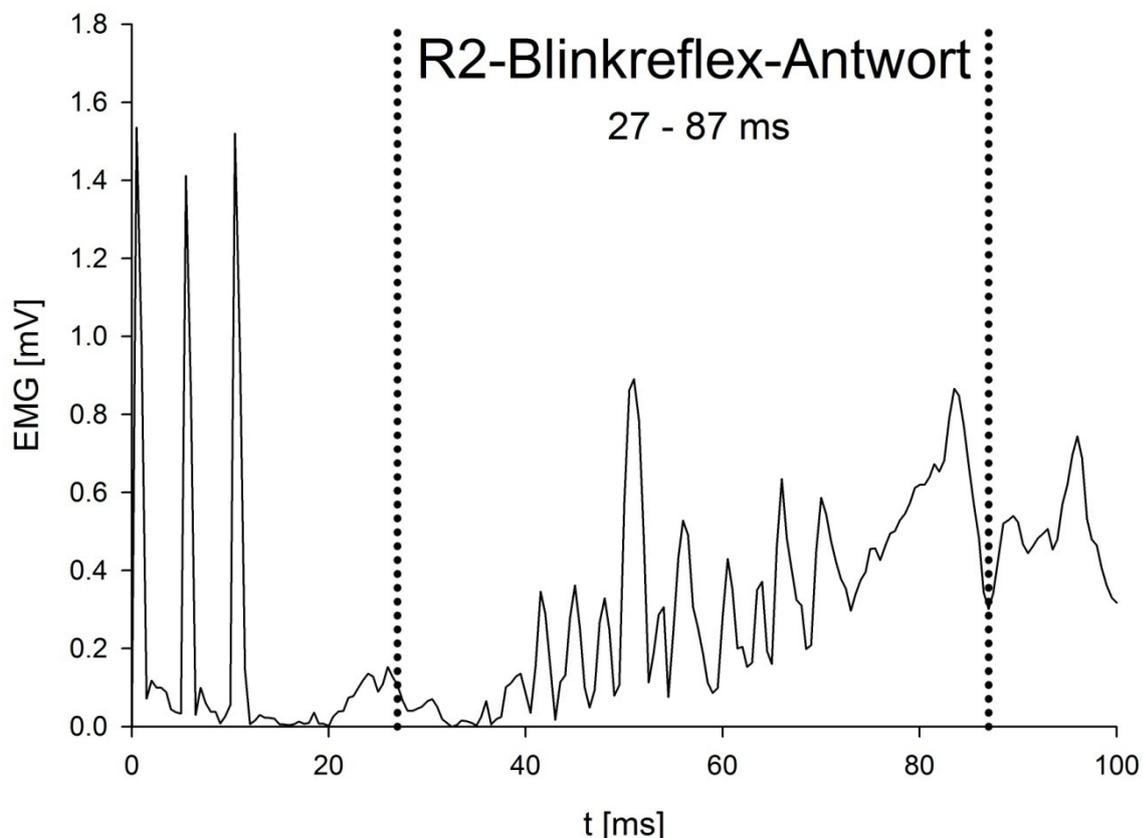


Abbildung 7: Elektromyografie eines Probanden. Die EMG-Spur ist als durchgezogene Linie dargestellt. Die beiden vertikalen gepunkteten Linien markieren die Grenzen der R2-Blinkreflex-Antwort zwischen 27 und 87 ms im Post-Stimulus-Intervall.

2.4 Subjektive Schmerzbewertung

Den Testpersonen wurde im Vorfeld des Messprozederes eine verankerte verbal-numerische Rating-Skala (NRS) erläutert. Diese umfasst einen Rahmen von null (kein gefühlter Reiz) bis 100 (maximal vorstellbarer Schmerz). Zwischen diesen Grenzen erfolgt eine Abstufung in Fünfer-Schritten mit entsprechend zugeordneten Parametern. Verankerte Punkte auf der Skala sind unter anderem Bewertungen von fünf (gefühlter Reiz, nicht schmerzhaft), zehn (als gerade schmerzhaft empfundener Reiz) und 95 (extrem intensiver Schmerz). Abbildung 8 zeigt die beschriebene NRS in jener Form, in welcher sie den Probanden zur Verfügung stand ^{16, 17}.

100	
95	extrem intensiv
90	sehr intensiv
85	intensiv
80	
75	stark
70	etwas intensiv
65	
60	kaum stark
55	mittel
50	
45	
40	mild
35	sehr mild
30	
25	schwach
20	sehr schwach
15	
10	gerade schmerzhaft/unangenehm
5	gerade wahrnehmbar, nicht schmerzhaft
0	

Abbildung 8: Verankerte verbal-numerische Rating-Skala zur Schmerzevaluation.

Nach jedem Reiz hatten die Testpersonen im Inter-Stimulus-Intervall jeweils einen Moment Zeit, ihre Augen zu öffnen und die Intensität des empfundenen Schmerzes anhand der NRS zu bewerten. Der Untersucher protokollierte die subjektiven Schmerzbewertungen handschriftlich und speicherte diese anschließend in digitaler Form.

2.5 Studiendesign

2.5.1 Quantifizierung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes

Vor der Durchführung der Hauptmessung, im Anschluss an den Versuchsaufbau und die Kalibrierung der Messinstrumente, wurden den Probanden zehn Reize unterschiedlicher Intensität dargeboten, um eine Eingewöhnung an die anschließende Studie zu gewährleisten. Dies geschah bis zu einem subjektiven NRS-Wert von 70. Nach einer Pause von fünf Minuten wurden den Testpersonen in aufsteigender Reihenfolge elektrische Reize dargeboten, beginnend bei einer Stromstärke von einem mA bis hin zur Äquivalenz-Stromstärke für NRS 70. Die Intensität wurde in Schritten von zwei mA erhöht.

Nach einer erneuten Messpause von fünf Minuten startete die Aufzeichnung der Recruitmentkurven des nozizeptiven Blinkreflexes. Diese stellten sich als drei Blöcke zu je 18 Reizen dar, mit jeweils fünf Minuten Pause zwischen den einzelnen Blöcken. Die Messpausen waren erforderlich, um den Probanden die Möglichkeit zu geben, sich zwischen den einzelnen Messblöcken zu erholen und den Musculus orbicularis oculi zu entspannen. Innerhalb eines jeden Blockes wurden die Stimuli in neun verschiedenen Stromstärken appliziert, angefangen bei null mA bis hin zur in der vorherigen Messung ermittelten Intensität, welche einem subjektiven Schmerzempfinden von 70 auf der verbal-numerischen Rating-Skala entspricht. Die einzelnen Stromstärken bestimmten wir, indem wir die Stromstärke bei NRS = 70 durch neun teilten, wodurch wir den gleichen Abstand zwischen allen Stromstärken erreichten. Die Reihenfolge der Stromstärken der einzelnen elektrischen Reize war einer Randomisierung unterworfen (Abbildung 10).

2.5.2 Definition der nozizeptiven Schwelle des Blinkreflexes

Im Anschluss an die Messungen zur Quantifizierung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes erfolgte die Erfassung der Schwellenwerte. Dies geschah mithilfe einer Up-down-Staircase-Methode⁹⁷⁻⁹⁹. Diese stellt sich folgendermaßen dar: Die Intensität wurde in Schritten von 0,4 mA gesteigert bis zu dem Punkt, an dem ein sichtbarer Reflex beobachtet wurde. Anschließend verminderte sich die Stromstärke in 0,4-mA-Schritten, bis das Signal nicht mehr unterscheidbar vom Grundrauschen war. Von der nun erreichten Intensität wurde diese Prozedur wiederholt fortgesetzt in an- und absteigenden Schritten von 0,2 mA, bis eine Anzahl von 18 Reizen erreicht war (Abbildung 9).

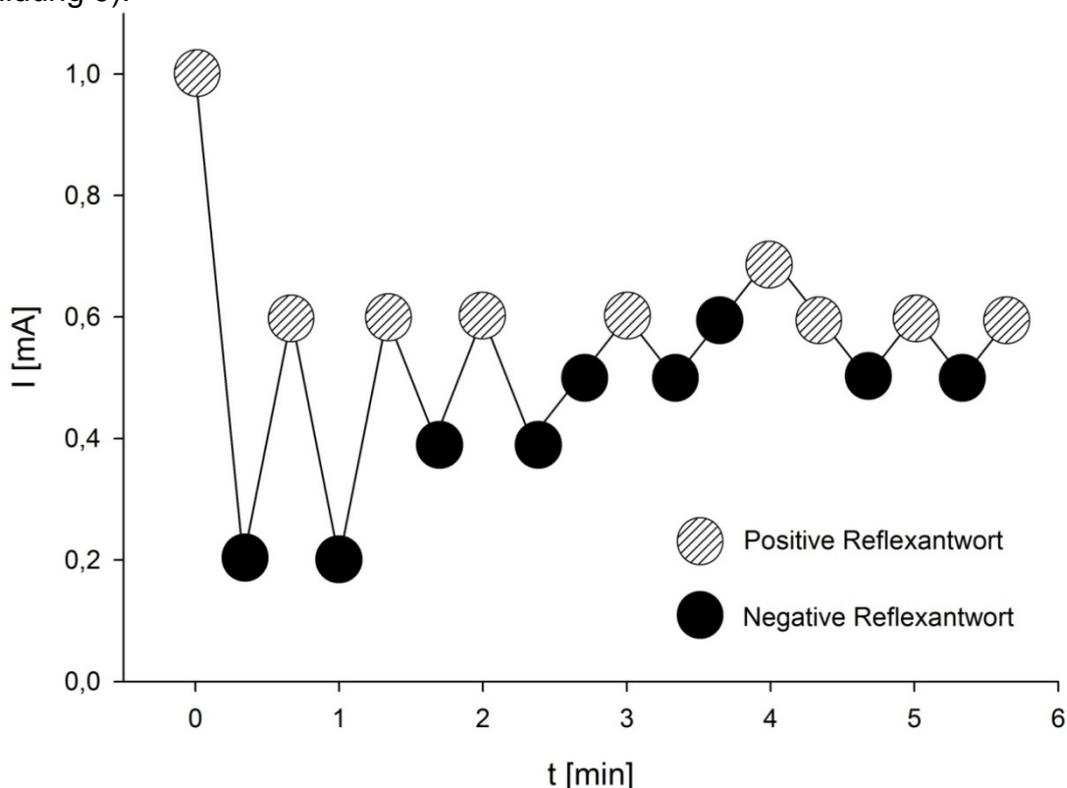


Abbildung 9: Bestimmung der Blinkreflexschwelle mithilfe der Up-down Staircase-Methode. Die schraffierten Punkte markieren eine als Reflex erkannte Antwort mit darauffolgender Abnahme der Stimulationsintensität. Die schwarzen Punkte sind an den Stellen aufgetragen, an denen keine Reflexantwort erkannt wurde und im Anschluss daran die Stimulationsintensität gesteigert wurde.

Die Entscheidung, ob das vorhandene EMG einen Reflex darstellt oder nicht, geschah in Abhängigkeit davon, ob eine deutliche Reflex-Spitzenamplitude innerhalb des R2-

Fensters des Blinkreflexes beobachtet werden konnte oder nicht. Die Stromstärke an der Reflexschwelle in mA wurde letztendlich als jener Punkt berechnet, an dem mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % eine Reflexantwort auftrat, entsprechend einer logistischen Regression der applizierten Stimuli. Die Stromstärke an der Schmerzschwelle in mA wurde festgelegt als jener Wert, welcher einer NRS-Bewertung von zehn entsprach. Dieser Punkt der verankerten Schmerzskala entspricht der folgenden subjektiven Bewertung: ein gefühlter Reiz, welcher gerade schmerzhaft erscheint. Abbildung 10 zeigt schematisch den Ablauf der Größen- und Schwellenmessung des nozizeptiven Blinkreflexes.

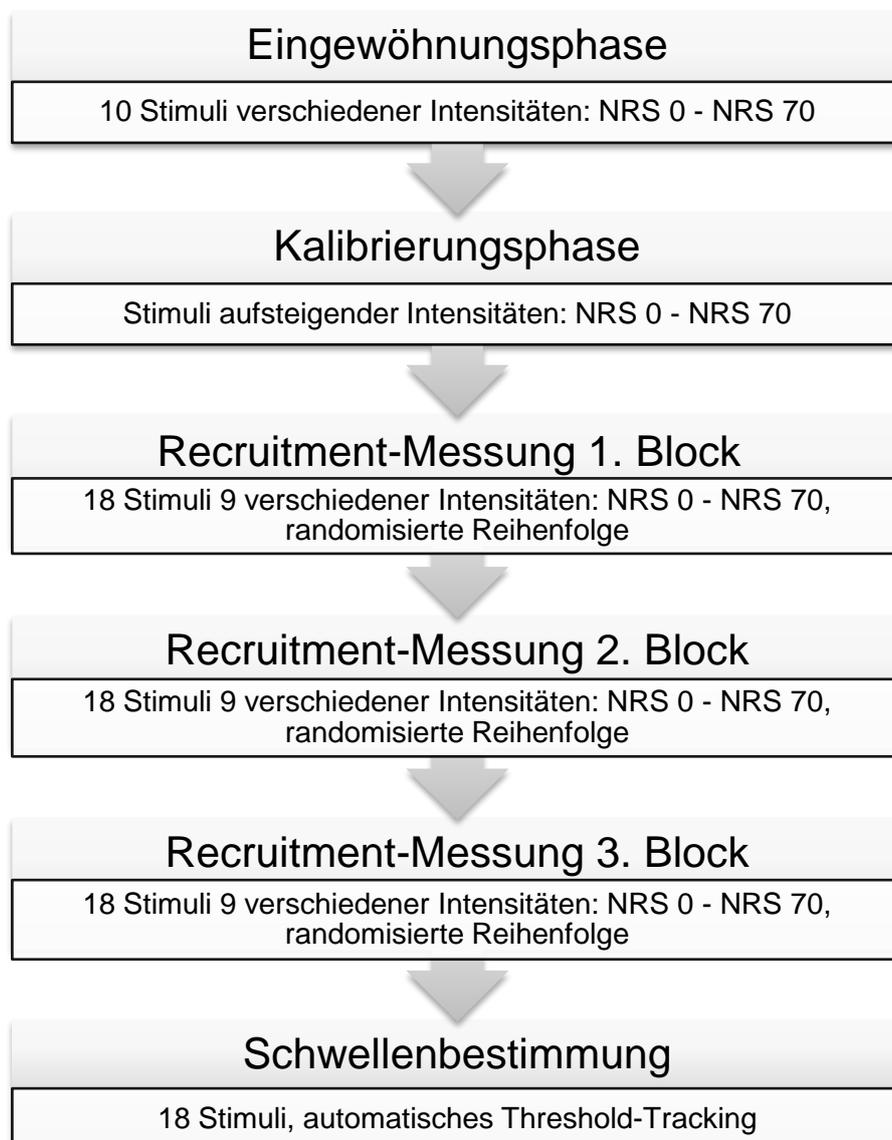


Abbildung 10: Ablauf der Messungen von Ausmaß und Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes.

2.5.3 Habituationsmessung an der Blinkreflexschwelle

Nach dem Anbringen der Elektroden und der Kalibrierung des Messinventars wurden die Probanden an die anschließende Messung gewöhnt. Dies geschah mittels Applikation von zehn elektrischen Reizen verschiedener Intensitäten im Bereich der Blinkreflexschwelle.

Im Anschluss an eine fünfminütige Unterbrechung erfolgten die Habituationsmessungen des nozizeptiven Blinkreflexes durch Stimulation mit Stromstärken im Bereich der Reflexschwelle. Dies erfolgte mit einem automatischen Verfahren zur Schwellenbestimmung (Up-Down-Staircase-Methode), welches im vorherigen Abschnitt detailliert erläutert wurde. Die Habituationsmessungen wurden mit unterschiedlichen Inter-Stimulus-Intervallen (ISI) und entsprechend unterschiedlich vielen Stimuli durchgeführt. Dies geschah in den folgenden Varianten (Inter-Stimulus-Intervalle [s] und Anzahl der Stimuli): 20 und 90; 10 und 90; 6 und 150; 3 und 300; 1 und 900; 0,5 und 1800. Die Erhebung dauerte für den Messblock mit dem Inter-Stimulus-Intervall von 20 Sekunden 30 Minuten, für jeden anderen Messblock jeweils 15 Minuten mit zwischenzeitlichen Pausen von jeweils fünf Minuten. Das Inter-Stimulus-Intervall von 20 Sekunden ist das am häufigsten verwendete Intervall in aktuellen Studien zum nozizeptiven Blinkreflex. Deshalb wendeten wir das Inter-Stimulus-Intervall von 20 Sekunden im Rahmen der Habituationsmessung bei jedem Probanden als erstes an. Die Verwendung der Inter-Stimulus-Intervalle von 0,5 s, 1 s, 3 s, 6 s und 10 s erfolgte in randomisierter Reihenfolge. Abbildung 11 visualisiert in schematischer Form den Ablauf der Habituationsmessung des Blinkreflexes.



Abbildung 11: Messablauf der Blinkreflex-Habituationsmessung (Reihenfolge randomisiert außer ISI = 20 s, 5 min Pause zwischen den einzelnen Blöcken).

2.6 Auswertung und Statistik

2.6.1 Größenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes

Alle Messergebnisse wurden in schriftlicher und digitaler Form gespeichert und verarbeitet, den Richtlinien von good clinical practice (GCP) und des Datenschutzbeauftragten der Charité – Universitätsmedizin Berlin folgend. Die

anschließende grafische Aufbereitung erfolgte mit SigmaPlot 10 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Zur statistischen Analyse verwendeten wir das R Software-Paket (R Foundation For Statistical Computing, Wien, Österreich) ¹⁰⁰. Wir führten eine lineare Mehrebenenanalyse durch um herauszufinden, welcher EMG-Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes die beste Korrelation mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung zeigt ^{84, 101}. Tabelle 2 listet die untersuchten Parameter des Blinkreflexes auf. Die Benennung der Parameter erfolgte in Anlehnung an die von Rudy und Kollegen veröffentlichten Parameter des nozizeptiven Flexorenreflexes ⁸⁷.

EMG-Parameter	Definition
Blink Interval Peak	höchste Amplitude im Blinkreflex-Intervall R2
Blink Interval Mean	mittlere Amplitude im Blinkreflex-Intervall R2
Blink Interval AUC	Fläche unter der Amplitudenkurve im Blinkreflex-Intervall R2
Baseline adjusted Blink Interval Peak	Blink Interval Peak - mittlere Amplitude des Grundrauschens
Baseline adjusted Blink Interval Mean	Blink Interval Mean - mittlere Amplitude des Grundrauschens
Baseline adjusted Blink Interval AUC	Blink Interval AUC - Fläche unter der Amplitudenkurve des Grundrauschens
Blink Interval Peak z Score	$(\text{Blink Interval Peak} - \text{mittlere Amplitude des Grundrauschens}) / \text{Standardabweichung der Amplitude des Grundrauschens}$
Blink Interval Mean z Score	$(\text{Blink Interval Mean} - \text{mittlere Amplitude des Grundrauschens}) / \text{Standardabweichung der Amplitude des Grundrauschens}$
Blink Interval AUC multiples	Blink Interval AUC / Fläche unter der Amplitudenkurve des Grundrauschens
Blink Interval Cohen's d	$(\text{Blink Interval Mean} - \text{mittlere Amplitude des Grundrauschens}) / \text{gepoolte Standardabweichung der Amplitude im Blinkreflex-Intervall R2 und dem Grundrauschen}$

Tabelle 2: Untersuchte Parameter der Elektromyografie des Blinkreflexes.

Abbildung 12 visualisiert exemplarisch für den Parameter „baseline adjusted Blink Interval AUC“ (baAUC) die Herleitung und Berechnung des ausgewählten Parameters.

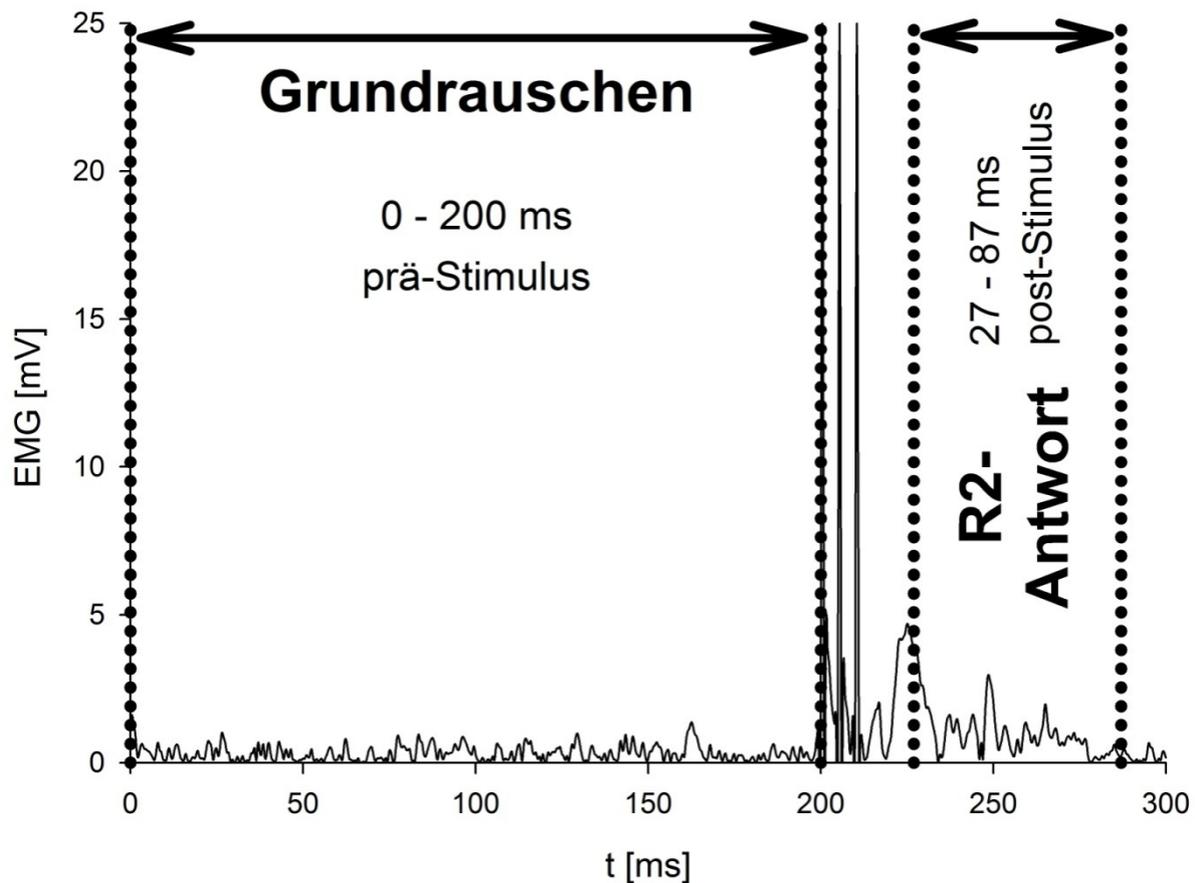


Abbildung 12: Elektromyografie der Blinkreflexantwort eines Probanden. Die EMG-Spur ist als durchgezogene Linie dargestellt. Bei 200 ms ist der Artefakt des Dreifach-Stimulus sichtbar. Die beiden gepunkteten senkrechten Linien links vom Stimulations-Artefakt begrenzen den Intervall des Grundrauschens (200 ms – 0 ms vor dem Stimulus), die beiden gepunkteten senkrechten Linien rechts vom Stimulations-Artefakt kennzeichnen die R2-Blinkreflexantwort (27 ms – 87 ms nach dem Stimulus). Die „baseline adjusted Blink Interval AUC“ (baAUC) berechnet sich wie folgt: Amplitudenintegral der Fläche unter der EMG-Kurve im R2-Intervall – Amplitudenintegral der Fläche unter der EMG-Kurve im Bereich des Grundrauschens.

Wir fertigten für jeden der elektromyografischen Blinkreflex-Parameter ein Zwei-Ebenen-Modell an. Die elektromyografischen Blinkreflex-Parameter wurden als Variablen der ersten Ebene und die verschiedenen Probanden als Variablen der zweiten Ebene eingeschlossen. Im Anschluss folgt eine kurze Übersicht über die Durchführung des Mehrebenen-Modells:

Gleichung der Ebene 1:

$$Y_{ij} = \alpha_j + \beta_j X_{ij} + e_{ij}$$

Hierbei ist Y_{ij} die subjektive Schmerzbewertung des i-ten Schmerzreizes bei dem j-ten Probanden, X_{ij} der Messwert des Blinkreflexes des i-ten Schmerzreizes bei dem j-ten Probanden, α_j die Verschiebungskonstante für die subjektive Schmerzbewertung für Proband j, β_j die Steigung für die Beziehung zwischen subjektiver Schmerzbewertung und dem Messwert des Blinkreflexes für Proband j, e_{ij} ein zufälliger Fehlerfaktor.

Gleichungen der Ebene 2:

$$\alpha_j = \gamma_0 + u_{0j}$$

Hierbei ist α_j die Verschiebungskonstante für die subjektive Schmerzbewertung für Proband j, γ_0 die Gesamt-Verschiebungskonstante für das Probandenkollektiv, u_{0j} die Abweichung der Verschiebungskonstante für Proband j von der Gesamtverschiebungskonstante. Die Abweichungen u_{0j} vom Gesamtwert für das Kollektiv werden als normalverteilt angenommen.

$$\beta_j = \gamma_1 + u_{1j}$$

Hierbei ist β_j die Steigung für die Beziehung zwischen subjektiver Schmerzbewertung und Messwert des Blinkreflexes für Proband j, γ_1 die Gesamt-Steigung für das Probandenkollektiv, u_{1j} die Abweichung der Steigung für Proband j von der Gesamtverschiebungskonstante. Die Abweichungen u_{1j} vom Gesamtwert für das Kollektiv werden als normalverteilt angenommen.

Um herauszufinden, ob sich durch die Verwendung der objektiven Parameter des Blinkreflexes ein besseres Modell ergibt als eines ohne den Einschluss solcher Kriterien, führten wir einen χ^2 null model likelihood ratio Test für jeden der verwendeten EMG-Parameter im Vergleich zu „intercept only“ Modellen durch. Die „intercept only“ Modelle sind Sonderformen des beschriebenen Grundmodells, bei dem die subjektive Schmerzbewertung nur aus der individuellen Verschiebungskonstante, ohne Einfluss der gemessenen Reflexantwort, abgeleitet wird. Die „intercept only“ Modelle setzen sich aus folgenden Gleichungen zusammen:

Gleichung der Ebene 1:

$$Y_{ij} = \alpha_j + e_{ij}$$

Hierbei ist Y_{ij} die subjektive Schmerzbewertung des i-ten Schmerzreizes bei dem j-ten Probanden, α_j die individuelle Verschiebungskonstante bei Proband j, e_{ij} die Abweichung des i-ten Schmerzreizes bei Proband j von der individuellen Verschiebungskonstante.

Gleichung der Ebene 2:

$$\alpha_j = \gamma_{00} + u_{0j}$$

Hierbei ist α_j die individuelle Verschiebungskonstante von Proband j, γ_{00} die mittlere Verschiebungskonstante aller Probanden, u_{0j} die Abweichung der Verschiebungskonstanten der einzelnen Probanden von der mittleren Verschiebungskonstante. Die Abweichungen u_{0j} werden als normalverteilt um 0 angenommen.

Der Vergleich zwischen den Modellen der verschiedenen Kriterien erfolgte anhand eines Vergleiches des Informationskriteriums von Akaike (AIC) der einzelnen Modelle. Je niedriger der AIC-Wert für das betreffende Modell ausfällt, desto besser beschreibt es die Daten ¹⁰².

2.6.2 Schwellenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes

Wir untersuchten die Korrelation zwischen den Stromstärken an den individuellen Blinkreflexschwellen und den niedrigsten Stromstärken, die als gerade schmerzhaft auf der verbal-numerischen Rating-Skala evaluiert wurden (NRS = 10). Weiterhin untersuchten wir, ob es eine Korrelation zwischen den Stromstärken an den individuellen Blinkreflexschwellen und der Körpergröße, dem Körpergewicht, dem Body-Mass-Index (BMI), dem Zeitraum seit der letzten Periode, dem STAI-S und dem STAI-T gibt. Wir testeten mithilfe von Pearsons r, ob sich der Anstieg dieser Korrelationen signifikant von null unterscheidet.

Wir führten eine ROC-Analyse ¹⁰³⁻¹⁰⁵ aller im Rahmen der automatischen Schwellenbestimmung erfassten EMG-Spuren des Blinkreflexes durch. Mit dieser ROC-

Analyse versuchten wir herauszufinden, welcher der elektromyografischen Parameter sich am Besten dazu eignet, die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes zu definieren. Da noch kein objektives Verfahren zur Bewertung der Reflexschwelle des Blinkreflexes etabliert ist, verglichen wir die einzelnen Parameter des Blinkreflexes (Tabelle 5) mit der Bewertung durch erfahrene Experten, ob ein Blinkreflex vorlag oder nicht. Um die subjektive Grundlage der Entscheidung, ob ein Reflex vorliegt oder nicht, zu reduzieren, wurde als Definition für das Auftreten eines Blinkreflexes folgender Wortlaut festgelegt: „Ein Reflex liegt dann vor, wenn mindestens ein signifikanter Amplitudenausschlag der EMG-Spur im Vergleich zum Grundrauschen im Post-Stimulus-Intervall zwischen 27 und 87 ms sichtbar ist, jedoch nicht, wenn die EMG-Spur mit dem Grundrauschen übereinstimmt.“

Dieser Definition folgend bewerteten drei mit der Ableitung des Blinkreflexes erfahrene Experten aus der Arbeitsgruppe alle EMG-Spuren in einer randomisierten Reihenfolge, nach dem Gesichtspunkt, ob eine Blinkreflexantwort vorliegt oder nicht. Abbildung 13 zeigt eine EMG-Spur, bei der alle drei Experten eine vorliegende R2-Blinkreflex-Antwort erkannten, sowie eine weitere EMG-Spur, bei der alle drei Experten keine R2-Blinkreflex-Antwort erkannten. Beide Spuren stammen vom selben Probanden.

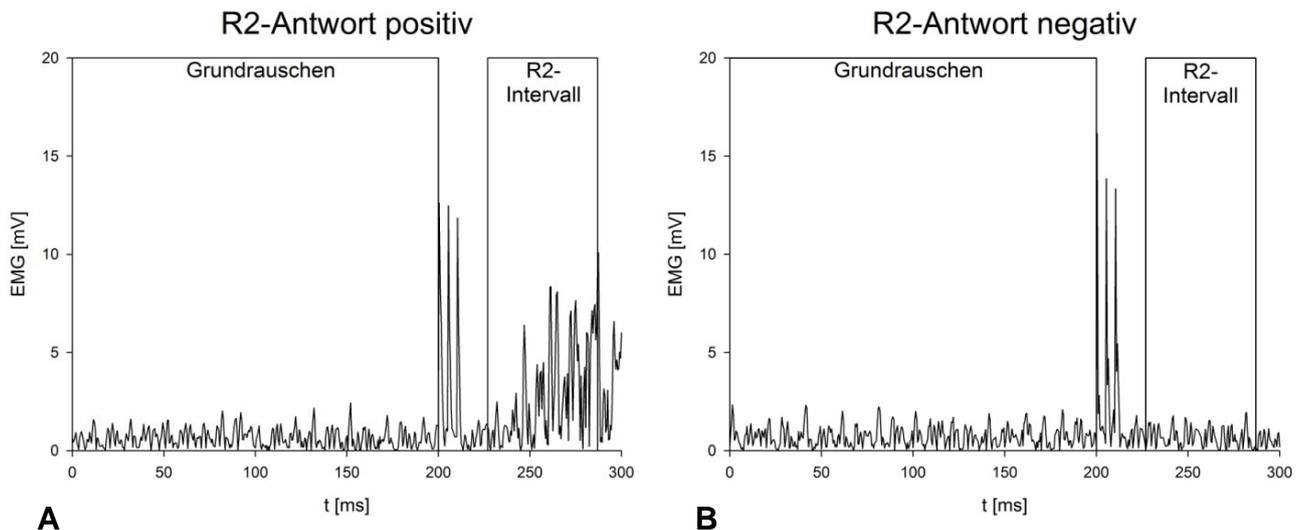


Abbildung 13: EMG-Spuren eines Probanden, bei denen die drei Experten in ihren Einschätzungen übereinstimmten. Diagramm 13A (links) zeigt eine EMG-Spur, bei dem alle drei Experten einstimmig entschieden, dass eine Blinkreflexantwort vorliegt. Diagramm 13B (rechts) zeigt eine EMG-Spur des selben Probanden, bei dem die drei Experten alle keine R2-Antwort erkannten.

Wir bestimmten die Flächen unter den ROC-Kurven (Area Under The Curve, AUC) jedes EMG-Parameters. Die ROC-Kurven beschreiben den individuellen Zusammenhang von Sensitivität und Spezifität. Wir verglichen die AUCs der ROC-Kurven um herauszufinden, welcher aufgezeichnete EMG-Parameter mit der größten Genauigkeit die Blinkreflexschwelle definieren kann. Je größer die Fläche unter der ROC-Kurve ist, desto genauer definiert der Parameter die nozizeptive Schwelle des Blinkreflexes.

Die ROC-Analysen wurden von jedem der drei Experten unabhängig für alle 2500 im Rahmen dieser Studie erfassten Spuren durchgeführt. Diese Anzahl setzt sich wie folgt zusammen: 800 Spuren wurden während des experimentellen Teils zur Bestimmung der Blinkreflexschwelle aufgezeichnet, 1700 Spuren wurden im Rahmen der Habituationmessung an der Blinkreflexschwelle erfasst. Die Analyse dieser 2500 Spuren bezeichnen wir als ROC 1. Zudem fanden 1400 Spuren aus einer anderen Studie Verwendung, um die Variabilität der Schwellenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes zu testen. Diese Studie wurde unter identischen Messbedingungen durchgeführt. Die Daten dieser zweiten Studie bezeichnen wir als ROC 2. Zusammenfassend bewerteten die drei Experten insgesamt 3900 EMG-Spuren im Rahmen der beiden ROC-Analysen.

Aus den ROC-Analysen ergaben sich für jeden der elektromyografischen Blinkreflex-Parameter die Sensitivität und Spezifität bezüglich der Übereinstimmung mit den Expertenbewertungen. Die Sensitivitätskurve und die Spezifitätskurve jedes EMG-Parameters schneiden sich im Punkt der höchsten ausgeglichenen Sensitivität und Spezifität. Auf der Basis dieser Schnittpunkte ermittelten wir die Bewerter-Variabilität und die Datensatz-Variabilität der elektromyografischen Blinkreflex-Parameter. Die Bewerter-Variabilität gibt an, wie gut ein Parameter die Daten in Abhängigkeit der Bewertungen verschiedener Experten beschreibt. Wir definierten die Bewerter-Variabilität als Variabilitätskoeffizient $VarK$ zwischen den Schnittpunkten der Kurven von Sensitivität und Spezifität der einzelnen Experten. Die Datensatz-Variabilität gibt an, wie gut ein Parameter die Daten über mehrere Messungen hinweg beschreibt. Wir definierten die Datensatz-Variabilität als Variabilitätskoeffizient $VarK$ zwischen den Schnittpunkten von Sensitivität und Spezifität der beiden ROC-Analysen (ROC 1 und ROC 2).

2.6.3 Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes

Um herauszufinden, ob sich die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes während einer wiederholten Stimulation mit den verschiedenen Inter-Stimulus-Intervallen verändert, testeten wir die Veränderungen der Reflexschwelle mit einem Friedman-Test für jedes der verwendeten Inter-Stimulus-Intervalle. Hierfür bereiteten wir die Daten mithilfe der Tabellenkalkulations-Software Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) auf und führten den Friedman-Test mit dem R Software-Paket (R Foundation For Statistical Computing, Wien, Österreich) durch ¹⁰⁰.

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

Alle 50 an der Studie teilnehmenden Probanden beendeten die Messungen erfolgreich. Aufgrund zu hohen Rauschens in den EMG-Spuren und willkürlichen Muskelkontraktionen mussten die Daten von vier Probanden aus der Studie ausgeschlossen werden. Daher wurden die Ergebnisse von 46 Probanden in dieser Arbeit berücksichtigt. Deren demografische Daten sind in Tabelle 3 dargestellt.

	Mittelwert (\pm SD)
Alter [a]	25,8 (\pm 4,9)
Körpergröße [cm]	176,7 (\pm 10,7)
Gewicht [kg]	68,8 (\pm 12,5)
Geschlecht (n = m / w)	22 / 24

Tabelle 3: Demografische Daten der Probanden, deren Ergebnisse im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden. Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) von Alter, Körpergröße und Gewicht. In der untersten Zeile ist die Geschlechterverteilung dargestellt.

3.2 Ausmaß des nozizeptiven Blinkreflexes

Bei zwei Probanden (Proband 5 und Proband 6) wurden nur sechs statt neun Stimulationsstromstärken verwendet. Die niedrigste Intensität betrug beim vorliegenden Probandenkollektiv 0,01 mA. Die höchste Intensität war 50 mA. Tabelle 4 (im Anhang) zeigt die Stimulationsstromstärken der Messblöcke zur Erfassung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes aller 46 Probanden.

Wir fertigten für alle elektromyografischen Parameter eine lineare Mehrebenen-Analyse an. Im Anschluss daran wurde jedes der ermittelten Modelle mittels χ^2 -likelihood-ratio-Tests mit „intercept only“ Modellen verglichen. Diese Tests ergaben, dass sich der linearen Mehrebenen-Modelle aller EMG-Parameter signifikant von den „intercept only“ Modellen unterscheiden ($p < 0,05^*$).

Der Vergleich der einzelnen Parameter untereinander erfolgte durch die Bestimmung der individuellen AICs. Je kleiner das individuelle AIC ist, desto besser beschreibt der jeweilige Parameter die Daten. Der Parameter „baseline adjusted Blink Interval AUC“ (baAUC) zeigt den im Vergleich kleinsten Wert des AIC (3169,8), vor dem „Blink Interval Cohen’s d“ (3242,4) und dem „Blink Interval Mean z Score“ (3245,9). Daraus erschließt sich, dass die „baAUC“ die Daten am besten beschreibt. Der zweitbeste Parameter ist das „Blink Interval Cohen’s d“, der drittbeste Parameter ist der „Blink Interval Mean z Score“ (Tabelle 5).

Die Determinationskoeffizienten η^2 der Effektgröße beschreiben, in welchem Umfang die Abweichungen der subjektiven Schmerzbewertungen vom jeweiligen EMG-Parameter erklärt werden können. Die „baseline adjusted Blink Interval AUC“ (baAUC) erzielte hierbei ebenfalls das beste Ergebnis. Durch sie können 76 % der Varianzen der subjektiven Schmerzwahrnehmung erklärt werden. Das „Blink Interval Cohen’s d“ ist in der Lage, 67 % der subjektiven Schmerzbewertungen zu erklären, gefolgt vom „Blink Interval Mean z Score“ mit 65 % (Tabelle 5).

Abbildung 14 zeigt die individuellen Regressionen von subjektiver Schmerzwahrnehmung und der „baseline adjusted Blink Interval AUC“ der 46 Probanden.

EMG-Parameter	χ^2-Test	AIC	Effektgröße (η^2)
Baseline adjusted Blink Interval AUC	p < 0,05	3169,8	0,76
Blink Interval Cohen’s d	p < 0,05	3242,4	0,67
Blink Interval Mean z score	p < 0,05	3245,9	0,65
Blink Interval AUC multiples	p < 0,05	3259,5	0,64
Baseline adjusted Blink Interval Mean	p < 0,05	3287,3	0,60
Blink Interval AUC	p < 0,05	3343,4	0,53
Blink Interval Peak z score	p < 0,05	3356,7	0,51
Baseline adjusted Blink Interval Peak	p < 0,05	3412,2	0,40
Blink Interval Mean	p < 0,05	3442,6	0,37
Blink Interval Peak	p < 0,05	3530,3	0,30

Tabelle 5: Ergebnisse der linearen Mehrebenen-Analyse. Dargestellt sind die erfassten EMG-Parameter (Spalte ganz links), die Ergebnisse der χ^2 -likelihood-ratio-Tests (zweite Spalte von links), die AIC-Werte (dritte Spalte von links) sowie die Effektgröße (Spalte ganz rechts).

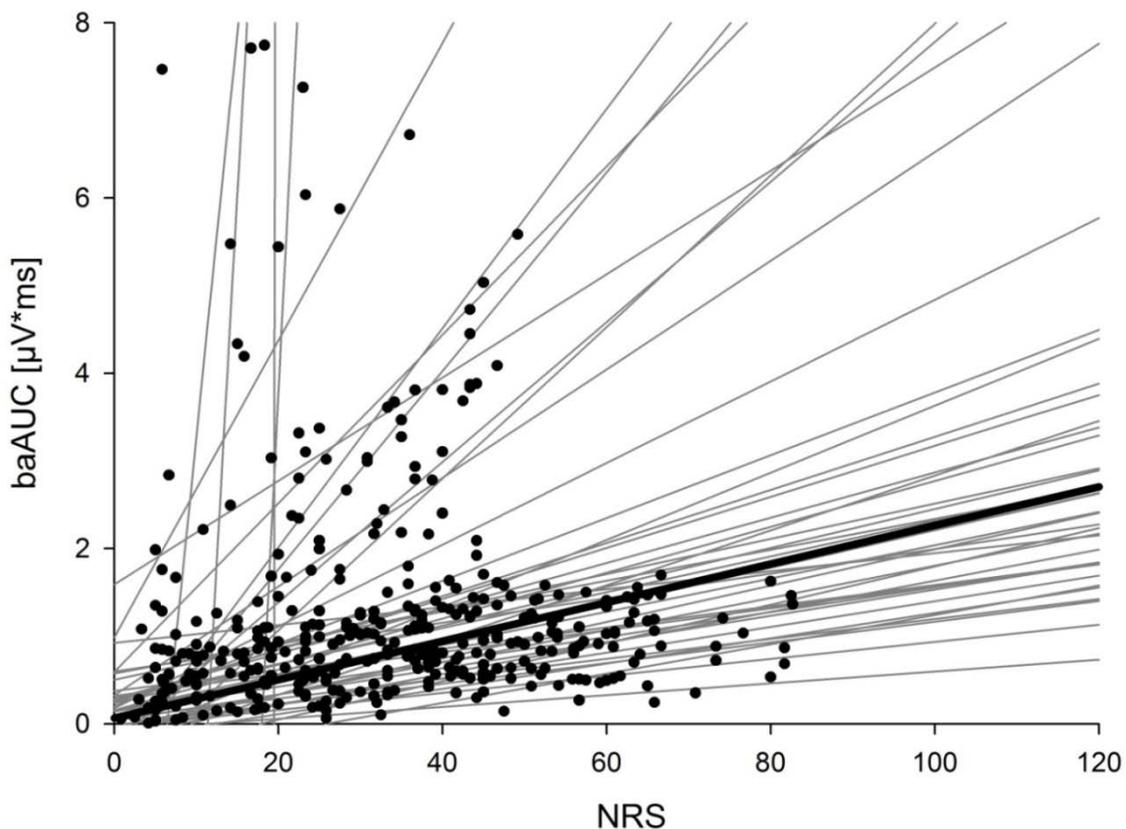


Abbildung 14: Regressionen der subjektiven Schmerzempfindung (NRS) und der „baseline adjusted Blink Interval Area Under the Curve“ (baAUC). Die dünnen grauen Linien zeigen die individuellen Regressionen der 46 Probanden. Die dicke schwarze Linie zeigt die durch die lineare Mehrebenenanalyse ermittelte Gesamtregression. Die schwarzen Punkte zeigen die Mittelwerte der Messpunkte der 46 Probanden.

3.3 Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes

3.3.1 Korrelation Blinkreflexschwelle – subjektive Schmerzschwelle

Wir bestimmten die Korrelation zwischen den Stromstärken der individuellen Blinkreflexschwellen und den Stromstärken der subjektiv schmerzhaften Schwellen. Zudem testeten wir die statistische Signifikanz dieser Korrelation.

Die Stromstärken an den individuellen Blinkreflexschwellen zeigen eine gute Korrelation mit den Stromstärken an den individuellen Schmerzschwellen (Abbildung 15). Der Anstieg dieser Korrelation unterscheidet sich signifikant von null: $r = 0,90$ ($p < 0,001^{**}$).

Daraus ergibt sich ein guter Zusammenhang zwischen der subjektiven Schmerzschwelle und der objektiven Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes.

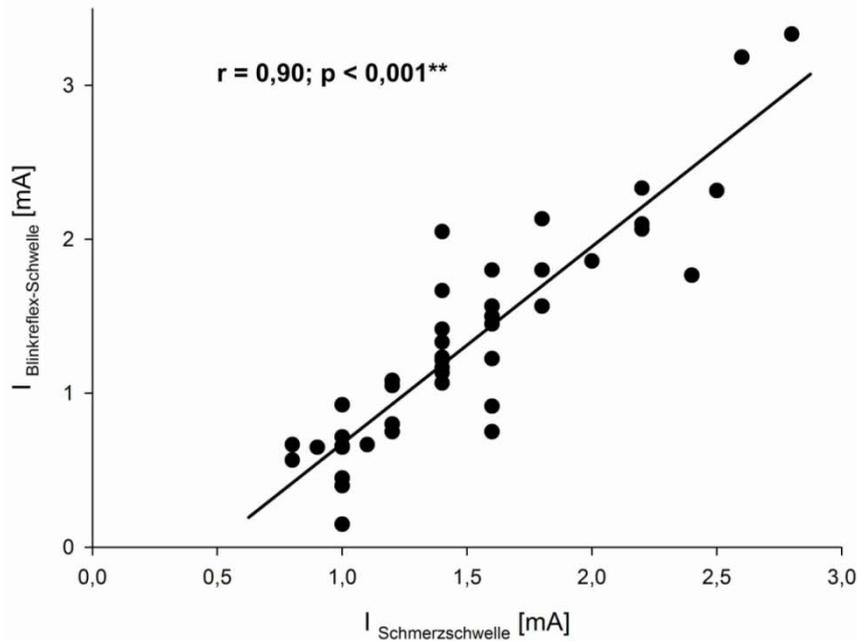
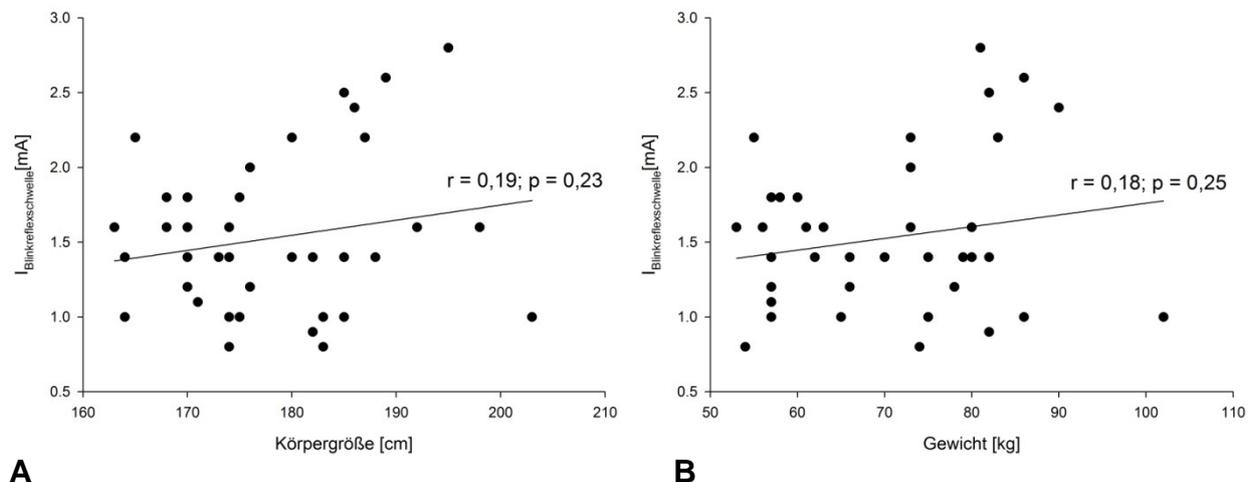


Abbildung 15: Korrelation der Stromstärken an den subjektiv schmerzhaften Schwellen (x-Achse) mit den Stromstärken an den Blinkreflexschwellen (y-Achse). Die Punkte zeigen die einzelnen Ergebnisse der 46 erfassten Probanden, die Linie zeigt die lineare Korrelation.

Die Stromstärken an den individuellen Blinkreflexschwellen zeigen keine Korrelation mit der Körpergröße, dem Körpergewicht und dem Body-Mass-Index (BMI) der Probanden. Zudem besteht keine Korrelation der Stromstärken an den individuellen Blinkreflexschwellen mit dem Zeitraum seit der letzten Periode der Probandinnen sowie mit dem STAI-S und dem STAI-T aller Probanden (Abbildung 16).



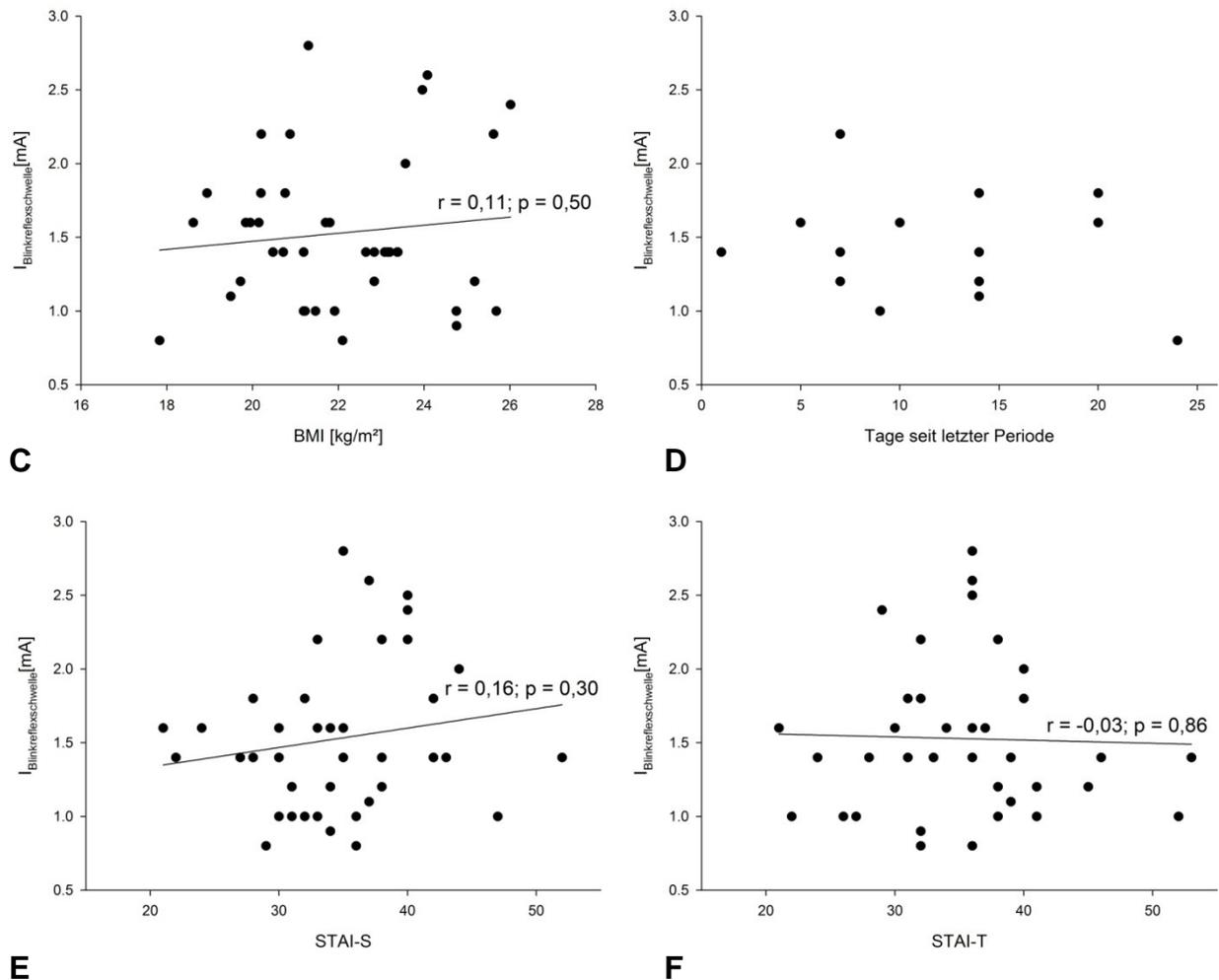


Abbildung 16: Korrelation der Stromstärken an den individuellen Blinkreflexschwellen (y-Achse) mit folgenden Parametern (x-Achse): Körpergröße (16A), Gewicht (16B), BMI (16C), Tage seit der letzten Periode (nur weibliche Probanden, 16D), STAI-S (16E) und STAI-T (16F). Die Punkte zeigen die Ergebnisse der einzelnen Probanden, die Linien die lineare Korrelation.

3.3.2 Genauigkeit: ROC-Analysen

Tabelle 6 A zeigt die Ergebnisse der Flächen unter den ROC-Kurven der drei Experten für die erste ROC-Analyse (ROC 1). In der ersten ROC-Analyse erwiesen sich vier elektromyografische Parameter als gut geeignet, die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes zu definieren: „Blink Interval Peak z Score“, „Blink Interval AUC multiples“, „Blink Interval Mean z Score“, „Blink Interval Cohen's d“. Die besten Ergebnisse erreichten die EMG-Parameter „Blink Interval Peak z Score“ und „Blink Interval Mean z

Score“ mit einer mittlere Fläche unter den ROC-Kurven von $0,89 \pm 0,03$ und $0,89 \pm 0,02$ (MW \pm SD). Danach folgen die EMG-Parameter „Blink Interval AUC multiples“ ($0,88 \pm 0,03$) und „Blink Interval Cohen’s d“ ($0,85 \pm 0,03$).

Tabelle 6 B zeigt die Ergebnisse der Flächen unter den ROC-Kurven der drei Experten für die zweite ROC-Analyse (ROC 2) für die vier Parameter, welche die besten Ergebnisse in der ersten Analyse aufwiesen. Dabei erzielte wiederum der EMG-Parameter „Blink Interval Peak z Score“ mit einer mittleren Fläche unter der ROC-Kurve von $0,95 \pm 0,01$ (MW \pm SD) das beste Ergebnis. Dahinter folgen die EMG-Parameter „Blink Interval AUC multiples“ ($0,92 \pm 0,02$), „Blink Interval Mean z Score“ ($0,91 \pm 0,02$) sowie „Blink Interval Cohen’s d“ ($0,85 \pm 0,02$).

Abbildung 17 zeigt die ROC-Kurven der zweiten ROC-Analyse für die vier Parameter, die in der ersten ROC-Analyse die besten Ergebnisse aufwiesen.

EMG-Parameter	Fläche unter der ROC-Kurve (ROC 1)					
	Experte 1	(95% CI)	Experte 2	(95% CI)	Experte 3	(95% CI)
Blink Interval Peak z Score	0,91	(0,90-0,92)	0,90	(0,89-0,91)	0,86	(0,85-0,88)
Blink Interval AUC multiples	0,91	(0,90-0,92)	0,86	(0,85-0,87)	0,88	(0,87-0,89)
Blink Interval Mean z Score	0,91	(0,90-0,92)	0,87	(0,86-0,88)	0,88	(0,87-0,89)
Blink Interval Cohen’s d	0,88	(0,86-0,89)	0,83	(0,82-0,84)	0,85	(0,84-0,87)
Baseline adjusted Blink Interval Mean	0,85	(0,83-0,86)	0,82	(0,80-0,84)	0,83	(0,82-0,85)
Baseline adjusted Blink Interval AUC	0,82	(0,80-0,84)	0,80	(0,79-0,82)	0,81	(0,80-0,83)
Baseline adjusted Blink Interval Peak	0,72	(0,70-0,74)	0,73	(0,71-0,75)	0,71	(0,70-0,73)
Blink Interval Mean	0,72	(0,70-0,73)	0,72	(0,71-0,74)	0,73	(0,71-0,75)
Blink Interval AUC	0,70	(0,69-0,72)	0,71	(0,69-0,73)	0,71	(0,70-0,73)
Blink Interval Peak	0,68	(0,67-0,70)	0,70	(0,68-0,72)	0,68	(0,66-0,70)

A

EMG-Parameter	Fläche unter der ROC-Kurve (ROC 2)					
	Experte 1	(95% CI)	Experte 2	(95% CI)	Experte 3	(95% CI)
Blink Interval Peak z Score	0,95	(0,94-0,96)	0,94	(0,93-0,96)	0,95	(0,94-0,97)
Blink Interval AUC multiples	0,93	(0,92-0,95)	0,89	(0,87-0,91)	0,93	(0,92-0,94)
Blink Interval Mean z Score	0,92	(0,91-0,94)	0,89	(0,87-0,91)	0,92	(0,91-0,93)
Blink Interval Cohen’s d	0,86	(0,84-0,89)	0,83	(0,80-0,85)	0,85	(0,83-0,88)

B

Tabelle 6: Ergebnisse der ROC-Analysen (ROC 1 und ROC 2). Dargestellt sind für die drei Experten die Ergebnisse der Flächen unter den ROC-Kurven und die entsprechenden 95-%igen Konfidenzintervalle (CI). Tabelle 6A zeigt die Ergebnisse der ersten ROC-Analyse (ROC 1) aller zehn erfassten EMG-Parameter. Tabelle 6B zeigt die Ergebnisse der zweiten ROC-Analyse (ROC 2) mit den vier elektromyografischen Parameter der höchsten Genauigkeit.

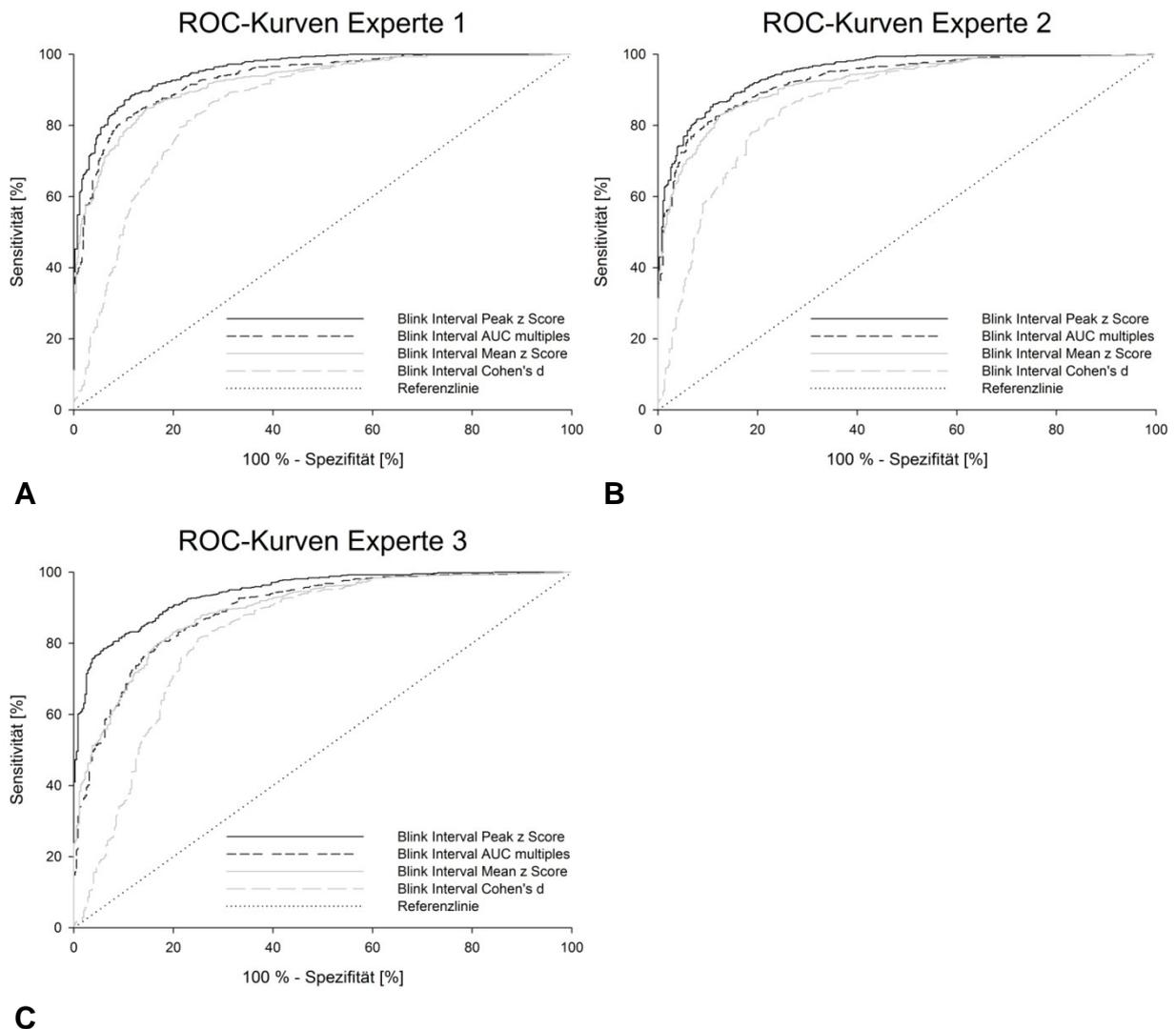


Abbildung 17: Ergebnisse der zweiten ROC-Analyse. Abbildung 17A zeigt die ROC-Kurven von Experte 1, Abbildung 17B zeigt die ROC-Kurven von Experte 2 und Abbildung 17C zeigt die ROC-Kurven von Experte 3. Die Kurven der vier in der ersten ROC-Analyse als gut bewerteten Parameter sind abgebildet. Die Referenzlinie zeigt die Kurve bei einer zufälligen Auswahl.

3.3.3 Variabilität: Schnittpunkte der Kurven von Sensitivität und Spezifität

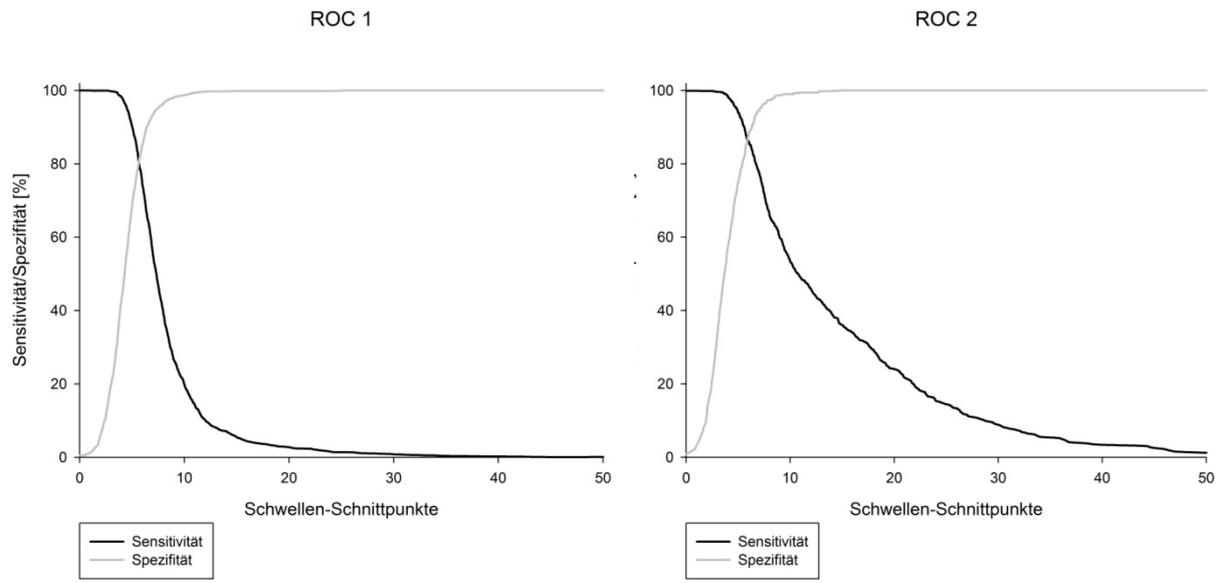
Bei der Bestimmung der Bewerter-Variabilität erzielte der Parameter „Blink Interval AUC multiples“ mit 2,7 % die geringste Bewerter-Variabilität. Die weiteren elektromyografischen Parameter erzielten folgende Bewerter-Variabilitäten: „Blink Interval Peak z Score“ = 3,9 %, „Blink Interval Cohen's d“ = 4,6 % und „Blink Interval Mean z Score“ = 6,9 % (Tabelle 7).

EMG-Parameter	Schwellen-Schnittpunkte (ROC 1)			VarK	Schwellen-Schnittpunkte (ROC 2)			VarK	Bewerter-Variabilität
	Experte 1	Experte 2	Experte 3	(ROC 1)	Experte 1	Experte 2	Experte 3	(ROC 1)	
Blink Interval AUC multiples	1,79	1,87	1,91	3,2 %	1,55	1,54	1,60	2,1 %	2,7 %
Blink Interval Peak z Score	5,48	5,68	5,87	3,4 %	5,89	5,70	6,21	4,3 %	3,9 %
Blink Interval Cohen's d	0,77	0,83	0,86	5,5 %	0,60	0,59	0,63	3,7 %	4,6 %
Blink Interval Mean z Score	1,07	1,19	1,25	7,9 %	0,89	0,85	0,96	5,9 %	6,9 %

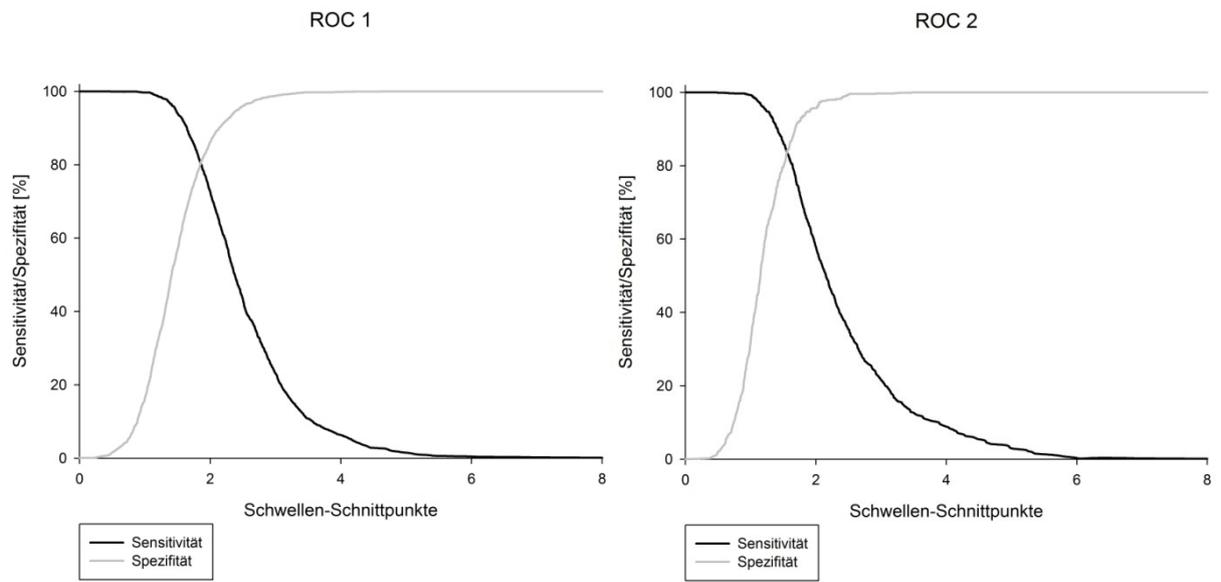
Tabelle 7: Ergebnisse der Schnittpunkte einer ausgeglichenen Sensitivität und Spezifität für die vier genauesten EMG-Parameter. Aufgeführt sind die Schnittpunkte der Daten der drei Experten beider ROC-Analysen (ROC 1 und ROC 2). Dargestellt sind zudem die Variationskoeffizienten von ROC 1 und ROC 2. In der Spalte ganz rechts sind die gemittelten Variationskoeffizienten der beiden ROC-Analysen als Zeichen der Bewerter-Variabilität dargestellt.

Abbildung 18 zeigt die Schwellen-Schnittpunkte von ROC 1 und ROC 2. Von den vier untersuchten EMG-Parametern erreichte der Parameter „Blink Interval Peak z Score“ die niedrigste Datensatz-Variabilität von 2,8 %. Die weiteren EMG-Parameter erzielten folgende Datensatz-Variabilitäten: „Blink Interval AUC multiples“ = 12 %, „Blink Interval Mean z Score“ = 19,8 %, „Blink Interval Cohen's d“ = 20,8 % (Tabelle 8).

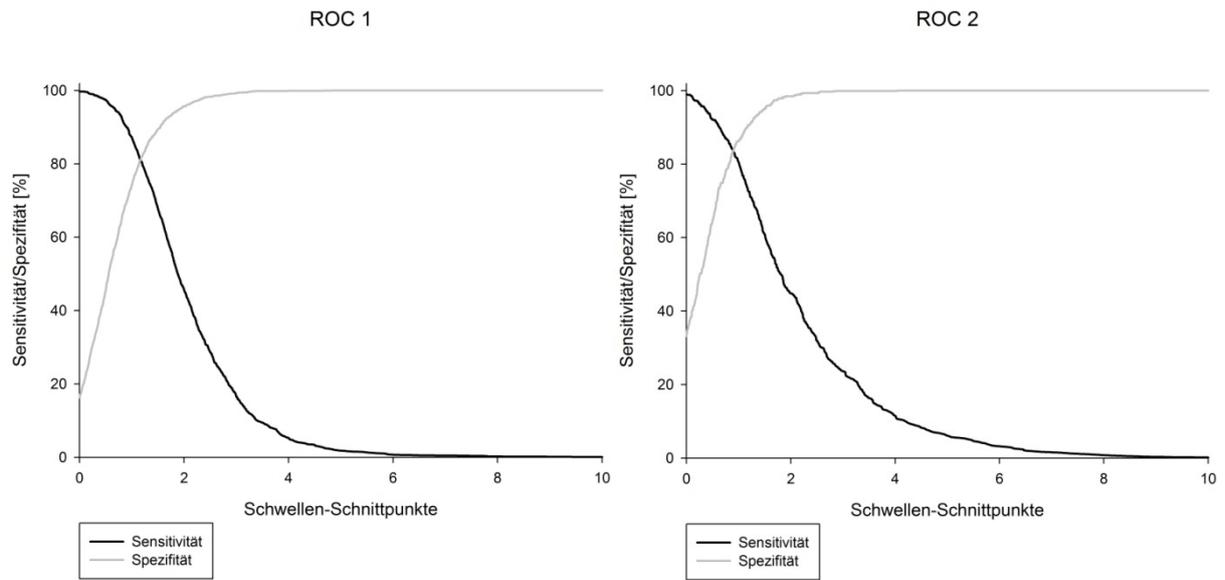
Blink Interval Peak z Score



Blink Interval AUC multiples



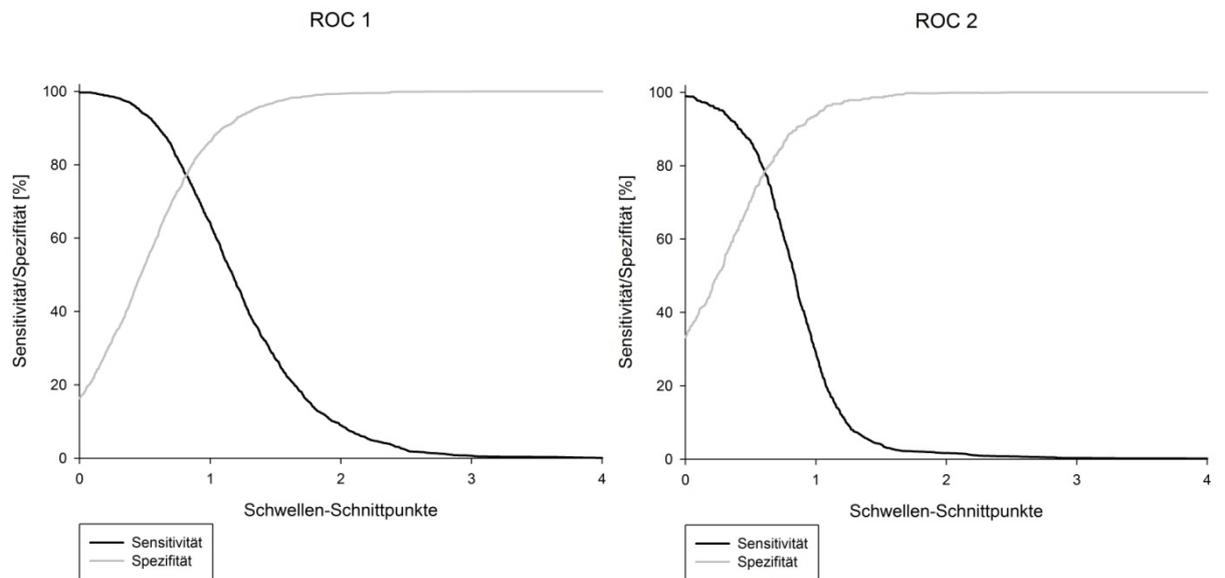
Blink Interval Mean z Score



E

F

Blink Interval Cohen's d



G

H

Abbildung 18: Sensitivitäts- und Spezifitätskurven der vier genauesten EMG-Parameter. Gegenübergestellt sind für jedes Kriterium die Kurven aus der ersten (ROC 1, links) und der zweiten ROC-Analyse (ROC 2, rechts). Die Schnittpunkte der Kurven sind die Punkte einer ausgeglichenen Sensitivität und Spezifität.

Zur besseren Veranschaulichung und Etablierung des nozizeptiven Blinkreflexes im klinischen Alltag bestimmten wir zu den Schnittpunkten einer balancierten Sensitivität und Spezifität außerdem die Schnittpunkte bei Sensitivitäten und Spezifitäten von 99 % und 95 %. Diese Schnittpunkte der vier EMG-Parameter, die am zuverlässigsten und genauesten die Schwelle des Blinkreflexes beschreiben, sind in Tabelle 8 dargestellt.

EMG-Parameter	ROC 1			ROC 2			VarK
	Schnittpunkt	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Schnittpunkt	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	
Blink Interval Peak z Score	3,68	99	34,2	3,83	99	52,8	2,8%
	4,53	95	56,1	4,83	95	72,3	
	5,66	80,5	80,5	5,89	86,5	86,5	
	7,38	49	95	7,07	77	95	
	10,4	17,3	99	10,25	52,2	99	
Blink Interval AUC multiples	1,16	99	29,4	1,03	99	36,3	12,0%
	1,47	95	54,6	1,24	95	61,9	
	1,85	80,5	80,5	1,56	83,8	83,8	
	2,42	47,5	95	1,91	63,4	95	
	3,06	20,8	99	2,45	37,4	99	
Blink Interval Mean z Score	0,26	99	31	-0,03	99	31	19,2%
	0,68	95	57,3	0,37	95	55,4	
	1,17	81,2	81,2	0,89	83,6	83,6	
	1,92	48,7	95	1,49	61,1	95	
	2,82	20,9	99	2,19	40,7	99	
Blink Interval Cohen's d	0,18	99	27,4	-0,02	99	31	20,8%
	0,46	95	49,2	0,29	95	52,3	
	0,82	77,2	77,2	0,61	78,5	78,5	
	1,33	37,1	95	1,04	24,4	95	
	1,8	13,6	99	1,55	3,1	99	

Tabelle 8: Gemittelte Schwellen-Schnittpunkte beider ROC-Analysen (ROC 1 und ROC 2) für die vier EMG-Parameter mit der größten Genauigkeit. Dargestellt sind die Werte einer 99- und 95-%igen Sensitivität und Spezifität mit den zugehörigen Schnittpunkten der Kurven sowie die Schnittpunkte einer ausgeglichenen Sensitivität und Spezifität von ROC 1 und ROC 2. Die Variationskoeffizienten als Maß der Datensatz-Variabilität sind in der Spalte ganz rechts abgebildet.

3.4 Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes

Da fünf Probanden bei Interstimulus-Abständen von 0,5 ms über eine Dauerkontraktion des Musculus orbicularis oculi klagten, mussten diese Messungen vorzeitig abgebrochen werden.

Beim Inter-Stimulus-Intervall (ISI) von 1 s kam es zu einer signifikanten Abnahme der Blinkreflexschwelle (Friedman-Test, $p < 0,001^{**}$). Bei den Inter-Stimulus-Intervallen von 3 s und 6 s kam es zu einer signifikanten Zunahme der Blinkreflexschwelle (Friedman-Test, $p < 0,001^{**}$).

Bei einem ISI = 10 s trat keine signifikante Änderung der Reflexschwelle im Laufe der Habituationmessung auf (Friedman-Test, $p = 0,79$).

Abbildung 19 zeigt in vier Diagrammen die Ergebnisse der Habituationmessungen der Inter-Stimulus-Intervalle von 1 s, 3 s, 6 s und 10 s anhand der Mittelwerte der individuellen Blinkreflexschwellen sowie deren Standardfehler.

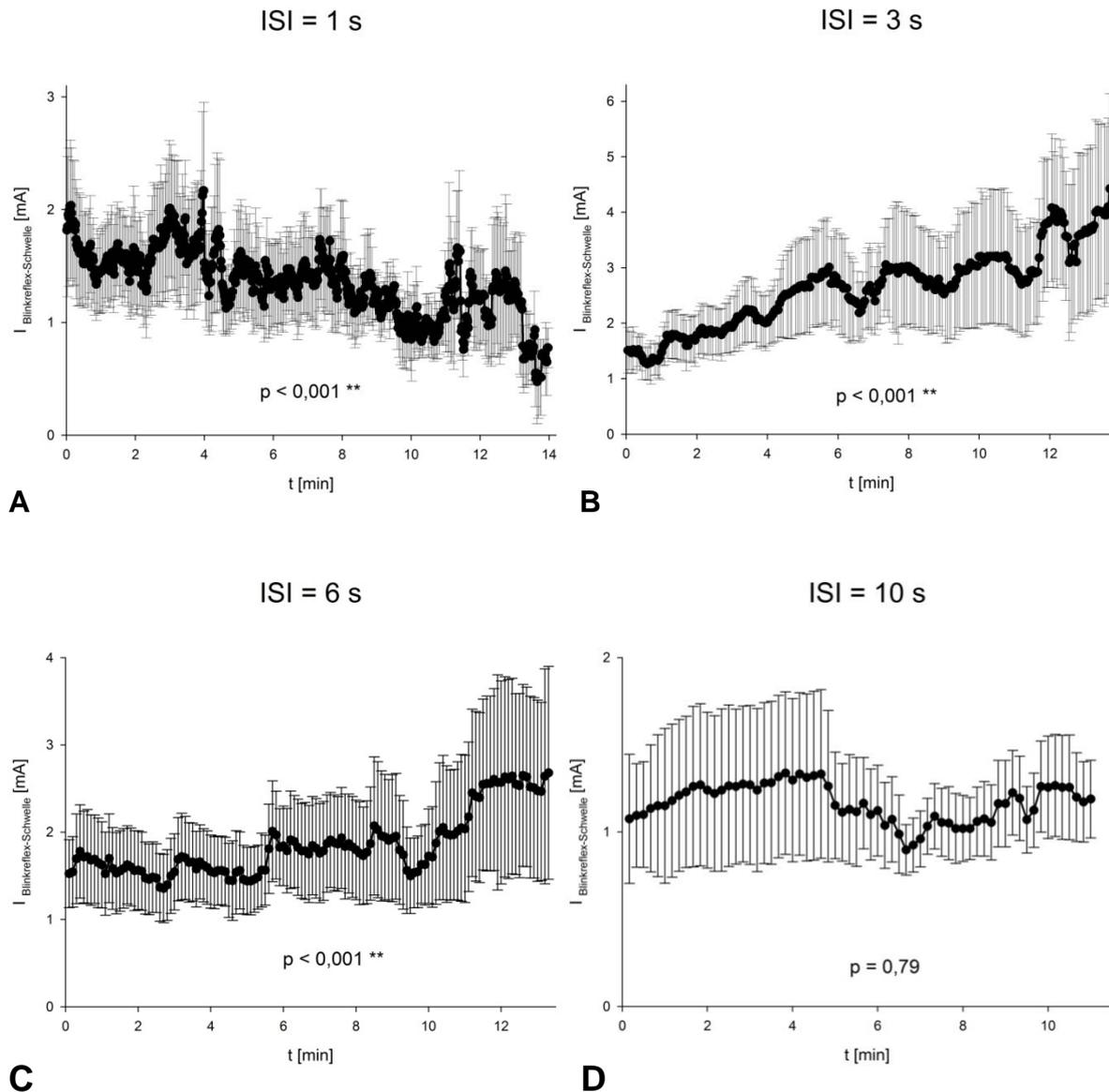


Abbildung 19: Ergebnisse der Blinkreflex-Habituationmessung. Dargestellt sind die Ergebnisse der Inter-Stimulus-Intervalle 1 s, 3 s, 6 s und 10 s. Die schwarzen Punkte stellen die Mittelwerte der Blinkreflexschwellen dar, die Fehlerbalken symbolisieren die Standardfehler.

4. Diskussion

Operationen verursachen Gewebeschädigungen, die mit einer gesteigerten zentralen und peripheren Sensibilisierung des Nervensystems einhergehen. Daraus resultiert eine gesteigerte Schmerzempfindung im postoperativen Verlauf. Eine adäquate Schmerztherapie ist bei jeder Operation notwendig, um die Schmerzempfindung postoperativ zu senken ¹. Ohne eine adäquate Analgesie kann die gesteigerte Schmerzempfindung postoperativ zu chronischen Schmerzen und einer verlängerten Rekonvaleszenz führen ².

Eine Schmerztherapie ist auf verschiedene Art und Weise möglich. Durch eine präventive Analgesie kann die Schmerzempfindung postoperativ gesenkt ⁴ und die Dosis der postoperativen Analgetika reduziert werden ⁵⁻¹⁰. Intra- und postoperativ verabreichte Analgetika können zu einer schnelleren Mobilisierung führen ¹⁰⁻¹³ und die stationäre Verweildauer senken ^{14, 15}.

Um eine adäquate Analgesie vornehmen zu können, bedarf es einer individuellen Bewertung der empfundenen Schmerzen. In der Klinik standardisierte Verfahren sind Skalen zur verbalen Bewertung des Schmerzes, mit denen wache, orientierte Patienten die Intensität ihrer Schmerzen wiedergeben können ¹⁷. Jedoch ist es bewusstlosen und bewusstseinsingeschränkten Patienten nicht möglich, ihre Schmerzen verbal zu bewerten. Dies sind beispielsweise analgosedierte Patienten auf Intensivstationen und narkotisierte Patienten im Operationssaal. Daher wäre es wünschenswert, im klinischen Alltag über standardisierte Verfahren zu verfügen, die ein objektives Korrelat subjektiv empfundener Schmerzen darstellen. Standardisierte objektive Surrogatparameter des Schmerzempfindens wie nozizeptive Reflexe könnten eine adäquate Schmerztherapie bei bewusstlosen Patienten erleichtern ¹⁸.

Ein nozizeptiver Reflex mit Anwendung in der Schmerzforschung ist der nozizeptive Blinkreflex. Um diesen verlässlicher einsetzen zu können und die Ergebnisse besser vergleichbar zu machen, werden standardisierte Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes benötigt.

Das erste Ziel dieser Arbeit war es, einen EMG-Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes zu ermitteln, der eine gute Korrelation mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung zeigt. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit zeigt der Parameter „baseline adjusted Blink Interval AUC“ (baAUC) eine gute Korrelation mit der

subjektiven Schmerzwahrnehmung. Das zweite Ziel dieser Arbeit war es, einen EMG-Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes zu ermitteln, der in der Lage ist, die nozizeptive Schwelle des Blinkreflexes genau und zuverlässig zu definieren. Der Parameter „Blink Interval Peak z Score“ kann nach unseren Ergebnissen die nozizeptive Schwelle des Blinkreflexes genau und zuverlässig definieren. Zudem untersuchten wir, ab welchem Inter-Stimulus-Intervall eine Habituation bei der kontinuierlichen Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes auftritt. Wir beobachteten eine Habituation bei Inter-Stimulus-Intervallen von 7 s und kleiner.

4.1 Größenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes

Das erste Ziel dieser Arbeit bestand darin herauszufinden, welcher elektromyografische Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes die beste Korrelation mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung aufweist. Nach derzeitigem Kenntnisstand existiert keine Studie, die diesen Zusammenhang beschreibt. Daher entschieden wir a priori, zehn EMG-Parameter miteinander zu vergleichen um herauszufinden, welcher dieser Parameter am besten das Ausmaß des nozizeptiven Blinkreflexes quantifizieren kann.

Wir untersuchten die Korrelation der subjektiven Schmerzbewertungen jedes elektrischen Reizes mit den Werten der einzelnen EMG-Parameter. Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der subjektiven Schmerzwahrnehmung und dem Ausmaß des nozizeptiven Blinkreflexes entschieden wir uns für eine lineare Mehrebenenanalyse. Diese bietet einerseits die Möglichkeit, die statistischen Abhängigkeiten der Daten mit einzubeziehen. Andererseits kann mit der linearen Mehrebenenanalyse die inter-individuelle Variabilität berücksichtigt werden. Im Rahmen der linearen Mehrebenenanalyse verglichen wir die Modelle der einzelnen EMG-Parameter mit „intercept only“ Modellen. Dies geschah mittels χ^2 -likelihood-ratio-Tests. Die Modelle aller zehn erfassten EMG-Parameter unterscheiden sich signifikant von den „intercept only“ Modellen ($p < 0,05^*$). Das bedeutet, dass alle Modelle mit Einbeziehung der EMG-Parameter signifikant besser das Ausmaß des nozizeptiven Blinkreflexes quantifizieren können als Modelle ohne Einbeziehung dieser Parameter.

Die Modelle der zehn EMG-Parameter untereinander verglichen wir miteinander mithilfe des Informationskriteriums von Akaike. Der Parameter „baseline adjusted Blink Interval AUC“ (baAUC) des nozizeptiven Blinkreflexes weist demnach die beste Korrelation mit

den subjektiven Schmerzbewertungen auf. Die „baAUC“ ist in der Lage, 76 % der residualen Abweichungen der subjektiven Schmerzbewertungen zu erklären. Die „baAUC“ scheint daher der beste elektromyografische Parameter zu sein, das Ausmaß des nozizeptiven Blinkreflexes zu quantifizieren.

Rhudy und Kollegen führten 2008 eine ähnliche Studie zum nozizeptiven Flexorenreflex durch ⁸⁴. Sie erfassten mit einem EMG des Musculus biceps femoris sechs EMG-Parameter des NFR und untersuchten, welcher dieser Parameter am besten mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung korreliert. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen erzielte bei Rhudy und Kollegen der EMG-Parameter „NFR Interval Cohen's d“ die beste Korrelation mit den Werten der subjektiven Schmerzwahrnehmung. Das „Cohen's d“ ist laut Rhudy und Kollegen in der Lage, 70 % der Varianz der subjektiven Schmerzbewertungen zu erklären.

Daraus wird ersichtlich, dass die Unterschiede zwischen dem nozizeptiven Blinkreflex und dem nozizeptiven Flexorenreflex verschiedene mathematische Herangehensweisen zur Quantifizierung des Ausmaßes der Reflexe erfordern. Dies scheint zum einen darin begründet zu sein, dass sich die Stimulationsart der Reflexe in der Studie von Rhudy und Kollegen von unserer Stimulationsart unterscheidet. Rhudy und Kollegen stimulierten den nozizeptiven Flexorenreflex mit einer Stabelektrode. Diese besitzt einen größeren Kathoden-Anoden-Abstand als die von uns verwandte konzentrische Stimulationselektrode. Deshalb könnte die Nozizeptions-Spezifität der Stimulationsarten beider Studien unterschiedlich sein.

Der nozizeptive Blinkreflex und der nozizeptive Flexorenreflex unterscheiden sich in der Reflexgestalt im EMG. Diese Tatsache macht einen Vergleich des Ausmaßes beider Reflexe schwierig. Außerdem werden der nozizeptive Blinkreflex und der nozizeptive Flexorenreflex auf unterschiedliche Weise neuronal verschaltet. Die neuronale Verschaltung erfolgt beim nozizeptiven Blinkreflex trigeminal auf Hirnstammebene, beim nozizeptiven Flexorenreflex spinal im Rückenmark. Daraus ergeben sich verschiedene Verschaltungswege der nozizeptiven Informationen und verschiedene beteiligte Interneurone.

Zusammenfassend kann der Parameter „baseline adjusted Blink Interval AUC“ als standardisiertes Bewertungskriterium zur Quantifizierung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes verwendet werden. Die „baAUC“ zeigt die beste Korrelation mit den subjektiven Schmerzbewertungen.

4.2 Schwellenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes

Das zweite Ziel der vorliegenden Arbeit war, den genauesten und zuverlässigsten elektromyografischen Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes zur Definition der nozizeptiven Blinkreflexschwelle zu finden.

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert kein standardisiertes mathematisches Kriterium, welches einen nozizeptiven Blinkreflex als solchen definiert. Deshalb ist die Bewertung erfahrener Experten die Methode der Wahl zur Definition eines nozizeptiven Blinkreflexes. Die Bewertung von EMG-Spuren durch erfahrene Experten zur Definition von nozizeptiven Reflexen wurde in einigen vorherigen Studien zum nozizeptiven Flexorenreflex angewandt. Diese Studien ermittelten elektromyografische Parameter zur Definition der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes^{87, 88}. Aufgrund der unterschiedlichen Stimulationsart, der unterschiedlichen neuronalen Verschaltung und der unterschiedlichen Reflexgestalt im EMG können diese Ergebnisse nicht direkt auf den nozizeptiven Blinkreflex übertragen werden. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine Studie, die einen elektromyografischen Parameter zur Definition der nozizeptiven Blinkreflexschwelle beschreibt. Daher verglichen wir im Rahmen dieser Studie zehn elektromyografische Parameter hinsichtlich ihrer Eignung, die nozizeptive Schwelle des Blinkreflexes zu definieren.

Wir führten zwei Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen für jeden der zehn aufgezeichneten EMG-Parameter durch. Die ROC-Analysen erlauben die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der Übereinstimmung aller EMG-Parameter mit den Experteneinschätzungen. Die Größe der Flächen unter den ROC-Kurven bestimmt die Genauigkeit des jeweiligen EMG-Parameters, die nozizeptive Schwelle des Blinkreflexes zu definieren.

Der Parameter „Blink Interval Peak z Score“ besitzt die höchste Genauigkeit, die nozizeptive Schwelle des Blinkreflexes zu definieren. Er erzielte die größte Fläche unter der ROC-Kurve (0,95). Der zweitbeste Parameter zur Definition der nozizeptiven Blinkreflexschwelle ist der Parameter „Blink Interval Area Under the Curve multiples“ (0,92), vor dem „Blink Interval Mean z Score“ (0,91) und dem „Blink Interval Cohen's d“ (0,85). Die Konfidenzintervalle dieser vier Parameter überlappen. Da die aufgeführten EMG-Parameter unsere Voraussetzungen, die nozizeptive Schwelle des Blinkreflexes

gut definieren zu können, erfüllen sind wir der Ansicht, dass die vier Parameter die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes gut definieren können.

Wir verglichen die vier EMG-Parameter mit der höchsten Genauigkeit im Rahmen einer zweiten ROC-Analyse (ROC 2) miteinander. Dies geschah, um die Variabilität der Parameter zu bestimmen. Hierfür ermittelten wir die Schnittpunkte der ROC-Kurven für Sensitivität und Spezifität (Tabelle 7). Diese Schnittpunkte sind die Punkte der höchsten ausgeglichenen Sensitivität und Spezifität. Wir bestimmten auf der Basis dieser Schnittpunkte die Bewerter-Variabilität und die Datensatz-Variabilität der vier beschriebenen Parameter.

Die Bewerter-Variabilität gibt an, wie gut ein Parameter die Daten in Abhängigkeit der Bewertungen verschiedener Experten beschreibt. Der Parameter „Blink Interval AUC multiples“ erreichte die niedrigste Bewerter-Variabilität (2,7 %). Dahinter folgen die Parameter „Blink Interval Peak z Score“ (3,9 %), „Blink Interval Cohen's d“ (4,6 %) und „Blink Interval Mean z Score“ (6,9 %).

Die Datensatz-Variabilität gibt an, wie gut ein Parameter die Daten über mehrere Messungen hinweg beschreibt. Der Parameter „Blink Interval Peak z Score“ erreichte die niedrigste Datensatz-Variabilität (2,8 %). Dahinter folgen die Parameter „Blink Interval AUC multiples“ (12 %), „Blink Interval Mean z Score“ (19,8 %) und „Blink Interval Cohen's d“ (20,8 %).

Zusammenfassend betrachtet erreichte der Parameter „Blink Interval Peak z Score“ die niedrigste Variabilität. Er weist unter Berücksichtigung der Bewerter-Variabilität und der Datensatz-Variabilität eine niedrigere Variabilität auf als die Parameter „Blink Interval AUC multiples“, „Blink Interval Mean z Score“ und „Blink Interval Cohen's d“.

Ein „Blink Interval Peak z Score“ von 5,78 sollte zur Definition der nozizeptiven Schwelle des Blinkreflexes verwendet werden. Dies gilt aber nur, sofern Sensitivität und Spezifität in der Schwellenbestimmung des nozizeptiven Blinkreflexes gleich gewichtet sein sollen. Falls falsch positive und falsch negative Blinkreflex-Antworten unterschiedlich gewichtet werden sollen, müssten die Schnittpunkte entsprechend angepasst werden (Abbildung 18). Tabelle 8 zeigt verschiedene Schwellen-Schnittpunkte mit ausgewählten Sensitivitäten und Spezifitäten. Diese ermöglichen eine individuelle Verwendung des nozizeptiven Blinkreflexes in Abhängigkeit vom jeweiligen Verwendungszweck. Anhand dieser Schnittpunkte kann situativ entschieden werden, ob ein Schnittpunkt mit maximaler Spezifität verwendet werden soll. Dieser eliminiert den

Großteil der falsch positiven EMG-Spuren. Er besitzt jedoch eine geringere Sensitivität. Daher gehen einige tatsächliche Blinkreflex-Antworten verloren. Bei der Anwendung eines Schnittpunktes mit maximaler Spezifität können hohe Stimulationsstromstärken nötig sein, um einen Blinkreflex auszulösen. Mit Rücksicht auf das Stress- und Angstlevel der Patienten sollten jedoch möglichst niedrige Stimulationsstromstärken verwendet werden. Auch ein Schwellen-Schnittpunkt mit einer maximalen Sensitivität kann je nach Anforderung verwendet werden. Dieser identifiziert alle tatsächlich aufgetretenen Blinkreflexe. Aufgrund der geringeren Spezifität werden jedoch nicht alle Nicht-Blinkreflexe eliminiert.

Rhudy und Kollegen führten 2007 eine Studie zum nozizeptiven Flexorenreflex durch und untersuchten, welcher EMG-Parameter am genauesten die Schwelle des NFR definiert ⁸⁷. Sie leiteten im Rahmen dieser Studie den NFR mit einem EMG des Musculus biceps femoris ab und verglichen 13 aufgezeichnete EMG-Parameter miteinander. In dieser Studie zeigte der „NFR Interval Peak z Score“ die höchste Genauigkeit, die Schwelle des NFR zu definieren. Da wir in dieser Arbeit den „Blink Interval Peak z Score“ als genauesten Parameter zur Definition der Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes beschreiben, können wir mit unseren Ergebnissen die Ergebnisse von Rhudy und Kollegen bestätigen. Der „Blink Interval Peak z Score“ ist sowohl für den nozizeptiven Flexorenreflex als auch für den nozizeptiven Blinkreflex der genaueste EMG-Parameter zur Definition der Reflexschwelle.

France und Kollegen führten 2009 eine Studie durch, um den genauesten und zuverlässigsten EMG-Parameter zur Definition der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes zu finden ⁸⁸. Der „NFR Interval Peak z Score“ zeigte auch in dieser Studie die höchste Genauigkeit, die Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes zu definieren. Jedoch erreichte der Parameter „NFR Interval Mean z Score“ (bei France und Kollegen als „NFR Interval z Score“ bezeichnet) die geringste Datensatz-Variabilität der erfassten EMG-Parameter. Dies führt die Autoren zur Empfehlung des „NFR Interval Mean z Score“ als Standardkriterium zur Definition der Schwelle des NFR. Im Gegensatz dazu zeigen unsere Ergebnisse, dass der Parameter „Blink Interval Peak z Score“ neben der höchsten Genauigkeit auch die niedrigste Variabilität besitzt. Ob diesen Ergebnissen methodische oder physiologische Unterschiede zwischen nozizeptivem Flexorenreflex und nozizeptivem Blinkreflex zugrunde liegen, kann anhand der vorliegenden Daten nicht bestimmt werden. Jedoch ist bekannt, dass sich

der nozizeptive Blinkreflex und der nozizeptive Flexorenreflex in Reflexgestalt und neuronaler Verschaltung unterscheiden.

Der Parameter „Blink Interval Peak z Score“ kann als standardisiertes Bewertungskriterium zur Definition der nozizeptiven Schwelle des Blinkreflexes verwendet werden. Der „Blink Interval Peak z Score“ besitzt die höchste Genauigkeit und die niedrigste Variabilität, die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes zu definieren.

4.3 Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes

Zur Untersuchung der Habituationseffekte an der nozizeptiven Blinkreflexschwelle führten wir die automatische Schwellenbestimmung mithilfe des Up-Down-Staircase-Verfahrens durch. Wir stimulierten den nozizeptiven Blinkreflex mit Inter-Stimulus-Intervallen von 0,5 s, 1 s, 3 s, 6 s und 10 s. Da fünf Probanden bei einem Inter-Stimulus-Intervall = 0,5 s über eine Dauerkontraktion des Musculus orbicularis oculi klagten, mussten diese Messungen vorzeitig abgebrochen werden.

Wir beobachteten signifikante Veränderungen der Blinkreflexschwelle bei Inter-Stimulus-Intervallen von 1 s, 3 s und 6 s ($p < 0,001^{**}$). Beim Inter-Stimulus-Intervall = 10 s war keine signifikante Änderung der Blinkreflexschwelle zu beobachten ($p = 0,79$).

Vorherige Studien beschreiben, dass der Effekt der Habituation bei der R2-Komponente des nozizeptiven Blinkreflexes mit abnehmendem Inter-Stimulus-Abstand zunimmt^{57, 67, 89}. Bei Inter-Stimulus-Intervallen von 10 s und kleiner ist der Effekt der Habituation für Stimulationsstärken deutlich oberhalb der Schwellenstromstärke bekannt^{57, 67}. Desmedt und Godaux beschrieben den Effekt der Habituation bei Inter-Stimulus-Intervallen kleiner als 8 s, jedoch nicht bei einem Inter-Stimulus-Intervall von 20 s¹⁰⁶. In dieser Studie wurden die EMGs auf der kontralateralen Seite zur Stimulation abgeleitet. Boelhouwer und Brunia beschrieben 1979 den Effekt der Habituation bei R2 auch bei Inter-Stimulus-Intervallen von 20 s und höher⁸⁹.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass der Effekt der Habituation bei niedrigen Inter-Stimulus-Intervallen ($ISI < 7$ s) auch bei Reizstromstärken im Bereich der Reflexschwelle auftritt. Bei einem Inter-Stimulus-Intervall = 10 s beobachteten wir keinen Habituationseffekt. Die Studien, die einen Habituationseffekt bei einem Inter-Stimulus-Intervall von 10 s und größer beschreiben, stimulierten den nozizeptiven Blinkreflex mit herkömmlichen Stimulationselektroden^{57, 67, 89}. Zudem verwendeten die

Untersucher in diesen Studien Stimulationstromstärken oberhalb der Reflexschwelle und lösten daher größere Reflexe als wir aus. Im Gegensatz dazu verwendeten wir Stimulationstromstärken im Bereich der Blinkreflexschwelle und beobachteten Reflexe, die sich in ihrer Größe im Schwellenbereich des nozizeptiven Blinkreflexes bewegen. Daher sind die Ergebnisse dieser Studien nicht direkt mit unserer Arbeit vergleichbar.

Katsarava und Kollegen beschrieben 2003 einen Habituationseffekt der R2-Komponente des nozizeptiven Blinkreflexes bei Inter-Stimulus-Intervallen zwischen 15 s und 17 s⁸¹. In dieser Studie wurde die konzentrische Stimulationselektrode bei gesunden Probanden verwendet. Jedoch stimulierten die Untersucher mit Stromstärken oberhalb der Schmerzschwelle (1,5fache Schmerzschwelle), wohingegen wir mit Stromstärken im Bereich der Reflexschwelle stimulierten. Daher sind auch diese Ergebnisse nicht direkt mit unserer Arbeit vergleichbar.

2009 wurde in einer Studie zum nozizeptiven Flexorenreflex das automatische Up-Down-Staircase-Verfahren im Rahmen einer kontinuierlichen Schwellenmessung verwendet¹⁰⁷. Mit dem auch von uns zur Schwellenbestimmung des nozizeptiven Blinkreflexes verwendeten Verfahren konnte bei Inter-Stimulus-Intervallen zwischen 9 s und 12 s keine Habituation nachgewiesen werden. Ob und in welchem Maße diese Ergebnisse auf den nozizeptiven Blinkreflex übertragbar sind, können wir aktuell nicht beantworten.

4.4 Einschränkungen der Arbeit

Wir untersuchten in dieser Studie ein relativ homogenes Probandenkollektiv. Dieses bestand größtenteils aus jungen Menschen (Tabelle 3), die zum Zeitpunkt der Messung gesund, wach und orientiert waren. Wir wissen nicht, in wie weit Unterschiede im Alter und im Bewusstseinszustand der Probanden das Ausmaß und die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes beeinflussen. Deshalb sind zukünftig weitere Studien zum nozizeptiven Blinkreflex an einem heterogeneren Probandenkollektiv notwendig.

Wir beobachteten in der vorliegenden Studie eine hohe inter-individuelle und intra-individuelle Variabilität der Amplituden des nozizeptiven Blinkreflexes bei identischen Stimulationstromstärken. Ursachen der inter-individuellen Unterschiede der Reflexamplituden könnten in unterschiedlichen Positionen der Elektroden oder in unterschiedlicher Intensität und Qualität der Hautpräparation liegen. Auch

neuropsychische Einflüsse (Stress, Ablenkung) könnten eine Ursache der inter-individuellen Unterschiede der Reflexamplituden sein.

Da wir nicht genau wissen, welche Interneurone an der Verschaltung der R2-Komponente des nozizeptiven Blinkreflexes beteiligt sind, können wir nur Vermutungen über die Ursachen der intra-individuellen Unterschiede der Reflexamplituden anstellen. Diese könnten in verschiedenen aktivierten pontinen und medullären Kerngebieten und neuronalen Bahnen bei zeitlich versetzten Reizen begründet sein. Auch verschiedene neuropsychische Einflüsse zwischen den einzelnen Messblöcken könnten zu intra-individuellen Unterschieden der Reflexamplituden führen.

Der Blinkreflex ist nicht ausschließlich nozizeptiv in seinem Ursprung und seiner neuronalen Verschaltung⁷⁰. Die R1-Komponente des Blinkreflexes wird durch nicht-nozizeptive Reize ausgelöst und ist eine propriozeptive Reflexantwort⁶⁰. Die R2- und R3-Komponente des Blinkreflexes können sowohl durch nozizeptive als auch durch nicht-nozizeptive Reize ausgelöst werden^{44, 70}. Die neuronalen Verschaltungswege von R2 und R3 sind nicht vollständig beschrieben. Deshalb kann in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden, ob durch die Stimulation mit der konzentrischen Elektrode ausschließlich oberflächlich gelegene A-delta- und C-Fasern erregt und isoliert nozizeptive Verschaltungswege aktiviert werden.

4.5 Vergleich mit anderen Verfahren

Der nozizeptive Blinkreflex ist ein nicht-invasives Verfahren zur Darstellung eines zentralen nozizeptiven Vorgangs, neben evozierten Potentialen (somatosensorisch evozierte Potentiale = SEP und ereigniskorrelierte Potentiale = EKP) und neuroradiologischen Verfahren (Positronen-Emissions-Tomografie = PET und funktionelle Magnetresonanztomografie = fMRT).

Somatosensorisch evozierte Potentiale nach schmerzhaften Reizen sind eine Sonderform der SEPs. Die schmerzhaften Reize können durch elektrische oder thermische Stimulation (Impulslaser) ausgelöst werden und aktivieren das nozizeptive System¹⁰⁸. Das Verfahren der Laser-evozierten Potentiale (LEP) eignet sich für Verlaufskontrollen des nozizeptiven Systems, da es beliebig oft wiederholbar ist. Allerdings sind noch keine allgemein gültigen Normwerte für die LEPs etabliert. Ob die

Stimulation mit einem Impulslaser überhaupt nozizeptions-spezifisch ist, wurde bis dato noch nicht abschließend geklärt ^{75, 76, 108}.

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) entstehen wie die SEPs aus den Erregungspotentialen der Pyramidenzellen und können daher eine neuronale Aktivierung nozizeptiver Cortexareale zeigen ¹⁰⁹. Die EKPs besitzen eine hohe zeitliche Auflösung und können deshalb Änderungen der neuronalen Aktivität in Echtzeit wiedergeben. Die räumliche Auflösung der EKPs ist limitiert, da man durch die gemessene elektrische Aktivität nicht sicher auf die die Erregung auslösenden Neurone schließen kann. Die Ableitung und Auswertung der elektrischen Signale der EKPs ist relativ schwierig, da die aufgezeichneten Potentiale eine niedrigere Amplitude als die Originalspur der Elektroenzephalografie haben. Durch aufwändige Filterverfahren müssen die EKP-Spuren gemittelt werden, um ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen.

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) ist ein nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren ¹¹⁰. Durch die Injektion eines radioaktiven Kontrastmittels ist die PET in der Lage, an der Nozizeption beteiligte Hirnareale abzugrenzen und Stoffwechselforgänge nozizeptiver Neurone (Glukose- und Aminosäurestoffwechsel) darzustellen. Auch Neurotransmitter und deren Rezeptoren können durch die PET abgebildet werden. Jedoch ist die PET ein sehr teures Verfahren und setzt die Patienten radioaktiver Strahlung aus, weshalb sie nicht für Verlaufskontrollen geeignet ist. Die zeitliche Auflösung der PET reicht nicht aus, schnelle Änderungen der neuronalen Aktivität wiederzugeben. Die begrenzte räumliche Auflösung macht die Erfassung der Aktivierung ganzer Hirnareale schwierig.

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) ist in der Lage, aktivierte nozizeptive Neurone darzustellen und gegenüber inaktivierten Neuronen abzugrenzen ¹¹¹. Die fMRT misst durch Stoffwechselforgänge hervorgerufene Durchblutungsänderungen und stellt diese visuell dar. Die hohe räumliche Auflösung der fMRT ermöglicht eine komplette Schnittbildaufnahme des menschlichen Schädels. Im Gegensatz zur PET sind die Patienten bei der fMRT keiner radioaktiven Strahlung ausgesetzt. Da die fMRT beliebig oft wiederholbar ist, eignet sie sich für Verlaufskontrollen des nozizeptiven Systems. Die geringe zeitliche Auflösung und die hohen Kosten dieses Verfahrens limitieren die Einsätze der fMRT. Auch misst die fMRT

nicht direkt die neuronale Aktivierung, sondern schließt aus der Durchblutungsänderung der Neurone auf deren Aktivitätslevel.

Der nozizeptive Blinkreflex ist in der Lage, die subjektive Schmerzwahrnehmung wiederzugeben und die individuelle nozizeptive Schwelle darzustellen (Abbildung 14 + 15). Eine Darstellung der individuellen nozizeptiven Schwelle mit LEPs und neuroradiologischen Verfahren ist zwar möglich, jedoch mit einem deutlich höheren Aufwand verbunden.

Im Gegensatz zu den evozierten Potentialen weist der nozizeptive Blinkreflex ein deutlich höheres Signal-Rausch-Verhältnis auf. Das heißt, die R2-Komponente des Blinkreflexes ist im EMG deutlicher vom Grundrauschen zu unterscheiden als dies bei den evozierten Potentialen in der Elektroenzephalografie der Fall ist. Daraus könnte der Vorteil resultieren, dass eine geringere Dauer und eine geringere Anzahl der nozizeptiven Reize verwendet werden kann.

In Bezug auf die Stimulation mit elektrischen Reizen wird diskutiert, ob es sich dabei um eine „unphysiologische“ Stimulationsart handelt. Möglicherweise sind Stimulationen mit Laser- oder thermischen Reizen physiologischer als die elektrische Stimulation, da diese uns im Alltag häufiger dargeboten werden. Jedoch sind der Aufwand und die Kosten, vor allem einer Laserstimulation, deutlich höher als bei der Stimulation mit elektrischen Reizen. Deshalb sind die Laser-evozierten-Potentiale nicht für die klinische Routine geeignet.

Eine Elektromyografie, mit der der nozizeptive Blinkreflex abgeleitet wird, ist deutlich günstiger als PET und fMRT. Für eine Elektromyografie ist lediglich ein bipolarer Verstärker notwendig, um die Aktivität des Musculus orbicularis oculi darzustellen. Die Apparaturen für PET und fMRT sind sehr teuer in der Anschaffung und im Betrieb. Jedoch könnte die Verwendung eines neuroradiologischen Verfahrens durch die Bildgebung helfen, die neuronalen Mechanismen des nozizeptiven Blinkreflexes besser zu verstehen.

4.6 Ausblick

In dieser Studie verglichen wir zum ersten Mal elektromyografische Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes hinsichtlich ihrer Fähigkeit, die subjektive Schmerzwahrnehmung wiederzugeben und die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes

zu definieren. Das bezüglich des Grundrauschens korrigierte Integral unter der rektifizierten Amplitudenkurve (baAUC) eignet sich nach unseren Ergebnissen am besten, die Korrelation zwischen subjektiver Schmerzempfindung und Reflexgröße des nozizeptiven Blinkreflexes zu beschreiben. Dagegen eignet sich die als Standardabweichung vom Mittelwert (z-Score) angegebene Spitzenamplitude des Reflexes (Blink Interval Peak z Score) am besten, die nozizeptive Schwelle des Blinkreflexes zu definieren. Die Ursachen der Eignung verschiedener EMG-Parameter für unterschiedliche Fragestellungen zum nozizeptiven Blinkreflex sind bisher unbekannt. Auch können die Ursachen der Eignung verschiedener EMG-Parameter für identische Fragestellungen bei verschiedenen nozizeptiven Reflexen (Blinkreflex – Flexorenreflex) nicht abschließend geklärt werden. Es ist weiteren Studien vorbehalten, die Gründe für diese Ergebnisse zu beschreiben. Eine Vergleichsstudie zwischen dem nozizeptiven Blinkreflex und dem nozizeptiven Flexorenreflex zur Beurteilung absteigender schmerzhemmender Bahnen im Rahmen der Nozizeption wurde bereits durchgeführt und wird demnächst veröffentlicht (von Dincklage et al., 2010).

Ein weiteres Ziel für die Zukunft sollte es sein, die Verfahren der Anbringung und der Erfassung des nozizeptiven Blinkreflexes zu optimieren und zu standardisieren. Ein Versuchsaufbau, wie er in dieser Studie verwendet wurde, wäre für die klinische Anwendung zu aufwändig und kompliziert. Eine standardisierte Messprozedur des Blinkreflexes würde möglicherweise helfen, eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu schaffen.

Aufgrund der hohen Stimulationsstromstärken bei der Untersuchung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes wäre in der klinischen Anwendung die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes geeigneter. Die Stimulationsstromstärken der automatischen Schwellenbestimmung liegen deutlich unter denen der Messung zur Quantifizierung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes. Daher wäre die Belastung für die Patienten durch geringere Schmerzen deutlich niedriger.

Insgesamt erscheint der nozizeptive Blinkreflex geeignet, in schmerzphysiologischen Untersuchungen oder auch bei nicht kommunikationsfähigen Patienten als objektiver Parameter der subjektiven Schmerzschwelle und –Empfindung eingesetzt zu werden. In der vorliegenden Arbeit konnten die Parameter identifiziert werden, mit denen dieser Reflex am besten quantifiziert werden kann.

5. Zusammenfassung

Zur Überwachung von Narkosen und Analgosedierungen wäre es wünschenswert, über objektive Verfahren der Schmerzbewertung zu verfügen. Ein möglicherweise für diese Zwecke geeignetes Verfahren ist der nozizeptive Blinkreflex, ein trigemino-facialer Hirnstammreflex. Wir untersuchten, welcher elektromyografische Parameter des nozizeptiven Blinkreflexes die beste Korrelation mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung aufweist. Weiterhin untersuchten wir, welcher elektromyografische Parameter die höchste Genauigkeit und die niedrigste Variabilität besitzt, die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes zu definieren.

Die Studie wurde an 46 gesunden Probanden durchgeführt. Wir stimulierten den nozizeptiven Blinkreflex im Innervationsgebiet des Nervus supraorbitalis sinister und leiteten die ausgelöste Reflexantwort des Musculus orbicularis oculi sinister mit einem EMG ab. Die Probanden erhielten 54 elektrische Reize in neun verschiedenen Stromstärken, welche subjektiven Schmerzbewertungen zwischen 0 und 70 auf einer verankerten verbal-numerischen Rating-Skala von 0 bis 100 entsprechen. Mittels einer linearen Mehrebenenanalyse untersuchten wir, welcher EMG-Parameter die beste Korrelation mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung aufweist. Die Bestimmung der individuellen Blinkreflexschwellen erfolgte mit einem Up-Down-Staircase-Verfahren. Wir führten ROC-Analysen durch um den EMG-Parameter zu finden, der die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes am besten definieren kann.

Das bezüglich des Grundrauschens korrigierte Integral unter der rektifizierten Amplitudenkurve (baAUC) zeigt eine gute Korrelation mit der subjektiven Schmerzempfindung und ist in der Lage, 76 % der Abweichungen der subjektiven Schmerzbewertungen zu erklären. Die als Standardabweichung vom Mittelwert angegebene Spitzenamplitude des Reflexes (Blink Interval Peak z Score) zeigte die höchste Genauigkeit bei der Definition der Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes (Fläche unter der ROC-Kurve = 0,95). Zudem erreichte der „Blink Interval Peak z Score“ die niedrigste Datensatz-Variabilität (2,8 %) und eine niedrige Bewerter-Variabilität (3,9 %).

Wir empfehlen die „baseline adjusted Blink Interval AUC“ (baAUC) zur Quantifizierung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes. Außerdem empfehlen wir den „Blink Interval Peak z Score“, die Schwelle des nozizeptiven Blinkreflexes zu definieren.

6. Anhang

Proband	Geschlecht m / w	Alter [a]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Tage seit letzter Periode	STAI- S	STAI- T	frühere Messung	Migräne
1	m	30	184	86	x	36	51	nein	nein
2	m	25	182	80	x	33	45	nein	nein
3	m	25	185	81	x	33	37	nein	nein
4	m	23	189	86	x	37	36	ja	nein
5	m	25	185	80	x	27	36	ja	nein
6	m	24	190	83	x	33	38	ja	nein
7	m	25	176	73	x	44	40	ja	nein
8	m	21	175	65	x	36	41	ja	nein
9	m	26	180	75	x	30	24	nein	nein
10	m	24	187	73	x	40	38	ja	nein
11	m	25	195	81	x	35	36	ja	nein
12	m	23	188	82	x	22	28	nein	nein
13	m	23	183	86	x	30	27	ja	nein
14	m	44	180	83	x	33	32	nein	nein
15	m	25	182	75	x	42	39	ja	nein
16	m	25	186	90	x	40	29	nein	nein
17	m	26	182	82	x	34	32	nein	nein
18	m	24	185	75	x	32	26	nein	nein
19	m	21	198	73	x	24	34	nein	nein
20	m	25	174	61	x	35	36	nein	nein
21	m	25	185	82	x	40	36	nein	nein
22	m	25	185	79	x	30	31	nein	nein
23	m	26	183	74	x	29	32	nein	nein
24	m	28	192	80	x	21	21	ja	nein
25	m	24	203	102	x	47	52	nein	nein
26	w	25	155	48	50	31	38	ja	nein
27	w	24	169	57	k.A.	35	34	ja	nein
28	w	24	160	48	26	50	35	nein	nein
29	w	24	160	60,8	k.A.	37	38	nein	ja
30	w	25	170	63	5	34	37	nein	nein
31	w	24	171	57	14	37	39	nein	nein
32	w	42	170	60	20	32	31	nein	nein
33	w	24	174	54	24	36	36	ja	nein
34	w	29	165	55	7	38	38	ja	nein
35	w	25	164	57	9	33	22	nein	nein
36	w	24	164	57	k.A.	52	39	nein	nein
37	w	24	170	66	k.A.	38	38	nein	nein
38	w	26	175	58	14	42	32	ja	nein
39	w	24	170	57	7	31	45	nein	nein
40	w	26	176	78	14	34	41	nein	nein
41	w	24	168	56	20	30	30	nein	nein
42	w	23	173	70	14	43	39	nein	nein
43	w	27	168	57	14	28	40	ja	nein
44	w	44	174	65	k.A.	31	38	nein	nein
45	w	25	163	53	10	33	36	ja	nein
46	w	26	173	62	1	35	33	nein	nein
47	w	24	170	66	1	28	53	nein	nein
48	w	24	174	62	7	38	46	nein	nein
49	w	24	164	53	17	24	25	nein	nein
50	w	22	174	62	15	39	36	nein	nein

Tabelle 1: Demografische Daten der Probanden.

Proband	I 1 [mA]	I 2 [mA]	I 3 [mA]	I 4 [mA]	I 5 [mA]	I 6 [mA]	I 7 [mA]	I 8 [mA]	I 9 [mA]
1	1	2,25	3,5	4,75	6	7,25	8,5	9,75	11
2	1	2,25	3,5	4,75	6	7,25	8,5	9,75	11
3	1	4,38	7,75	11,13	14,5	17,88	21,25	24,63	28
4	1	7,13	13,25	19,38	25,5	31,63	37,75	43,88	50
5	2	5	6,5	11	15,5	20	X	X	X
6	1	2	3	4	5	6	X	X	X
7	3	3,41	3,83	4,24	4,65	5,06	5,47	5,89	6,3
8	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
9	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	1	5,25	9,5	13,75	18	22,25	26,5	30,75	35
11	1	2,38	3,75	5,13	6,5	7,88	9,25	10,63	12
12	1	4,63	8,25	11,88	15,5	19,13	22,75	26,38	30
13	1	1,625	2,25	2,875	3,5	4,125	4,75	5,375	6
14	1	4,625	8,25	11,875	15,5	19,125	22,75	26,375	30
15	1	2,25	3,5	4,75	6	7,25	8,5	9,75	11
16	1	4	7	10	13	16	19	22	25
17	1	3,25	5,5	7,75	10	12,25	14,5	16,75	19
18	1	2,5	4	5,5	7	8,5	10	11,5	13
19	1	4,75	8,5	12,25	16	19,75	23,5	27,25	31
20	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21	1	2,25	3,5	4,75	6	7,25	8,5	9,75	11
22	1	2	3	4	5	6	7	8	9
23	1	2,5	4	5,5	7	8,5	10	11,5	13
24	1	2,88	4,75	6,63	8,5	10,38	12,25	14,13	16
25	1	4	7	10	13	16	19	22	25
26	1	2	3	4	5	6	7	8	9
27	1	1,75	2,5	3,25	4	4,75	5,5	6,25	7
28	1	0,71	0,93	1,14	1,35	1,56	1,78	1,99	2,2
29	1	2	3	4	5	6	7	8	9
30	1	1,375	1,75	2,125	2,5	2,875	3,25	3,625	4
31	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
32	1	4,625	8,25	11,875	15,5	19,125	22,75	26,375	30
33	1	2,75	4,5	6,25	8	9,75	11,5	13,25	15
34	1	3,5	6	8,5	11	13,5	16	18,5	21
35	1	2,5	4	5,5	7	8,5	10	11,5	13
36	1	3,25	5,5	7,75	10	12,25	14,5	16,75	19
37	1	4	7	10	13	16	19	22	25
38	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
39	1	5,75	10,5	15,25	20	24,75	29,5	34,25	39
40	1	4	7	10	13	16	19	22	25
41	1	2,25	3,5	4,75	6	7,25	8,5	9,75	11
42	1	1,75	2,5	3,25	4	4,75	5,5	6,25	7
43	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
44	1	1,875	2,75	3,625	4,5	5,375	6,25	7,125	8
45	1	2,25	3,5	4,75	6	7,25	8,5	9,75	11
46	0,01	2,38	4,76	7,13	9,51	11,88	14,25	16,63	19
MW	1,0	2,9	4,8	6,7	8,6	10,5	12,3	14,1	16,0
± SD	± 0,4	± 1,4	± 2,7	± 4	± 5,4	± 6,8	± 8,1	± 9,5	± 10,8

Tabelle 4: Stimulationsstromstärken der Messungen zur Quantifizierung des Ausmaßes des nozizeptiven Blinkreflexes.

7. Schriftenverzeichnis

- 1 Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989;63:189-95.
- 2 Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg* 2007;245:487-94.
- 3 Seeling W, Rockemann M. [Influence of postoperative pain on morbidity and mortality.]. *Schmerz* 1993;7:85-96.
- 4 Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, et al. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992;77:439-46.
- 5 Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Buckingham B. Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen, and acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol* 1983;23:37-43.
- 6 Dionne RA, Cooper SA. Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;45:851-6.
- 7 Jebeles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL, Jr., Kissin I. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain* 1991;47:305-8.
- 8 Ringrose NH, Cross MJ. Femoral nerve block in knee joint surgery. *Am J Sports Med* 1984;12:398-402.
- 9 Schumann R, Shikora S, Weiss JM, Wurm H, Strassels S, Carr DB. A comparison of multimodal perioperative analgesia to epidural pain management after gastric bypass surgery. *Anesth Analg* 2003;96:469-74.
- 10 Tverskoy M, Cozakov C, Ayache M, Bradley EL, Jr., Kissin I. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 1990;70:29-35.
- 11 Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:566-75.
- 12 Henriksen MG, Hansen HV, Hesselov I. Early oral nutrition after elective colorectal surgery: influence of balanced analgesia and enforced mobilization. *Nutrition* 2002;18:263-7.

- 13 Henriksen MG, Jensen MB, Hansen HV, Jespersen TW, Hesselv I. Enforced mobilization, early oral feeding, and balanced analgesia improve convalescence after colorectal surgery. *Nutrition* 2002;18:147-52.
- 14 Piersma FE, Daemen MA, Bogaard AE, Buurman WA. Interference of pain control employing opioids in in vivo immunological experiments. *Lab Anim* 1999;33:328-33.
- 15 Wu CL, Caldwell MD. Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002;16:549-63.
- 16 Gendreau M, Hufford MR, Stone AA. Measuring clinical pain in chronic widespread pain: selected methodological issues. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:575-92.
- 17 McQuay HJ, Moore A. Methods of therapeutic trials. In: McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Philadelphia, USA: Elsevier, 2006:415-25.
- 18 von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH. Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009;102:244-50.
- 19 Merksey H, Albe-Fessard D, Bonica J. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979;6:249.
- 20 Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008;137:473-7.
- 21 Melzack R, Casey K. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses* 1968;423-43.
- 22 Schaible HG, Schmidt R. Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt R, Lang F. *Physiologie des Menschen*. 30th ed. Heidelberg: Springer, 2007:324-42.
- 23 Treede R. Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In: Zerns M, Jurna I. *Lehrbuch der Schmerztherapie*. 2nd ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001:39-63.
- 24 Handwerker HO, Schaible HG. Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt F, Schaible HG. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. 5th ed. Heidelberg: Springer, 2006:229-42.
- 25 Burgess PR, Perl ER. Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol* 1967;190:541-62.
- 26 Treede RD, Meyer RA, Campbell JN. Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties. *J Neurophysiol* 1998;80:1082-93.

- 27 Bragard D, Chen AC, Plaghki L. Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett* 1996;209:81-4.
- 28 Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T, Diener H, Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol* 2000;111:413-6.
- 29 Ochoa J, Torebjork E. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *J Physiol* 1989;415:583-99.
- 30 Neuhuber W. Hirnnerven (Nervi craniales). In: Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie Band 2*. 16th ed. München: Elsevier, 2004:547-65.
- 31 Ganchrow D. Intratrigeminal and thalamic projections of nucleus caudalis in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*): a degeneration and autoradiographic study. *J Comp Neurol* 1978;178:281-312.
- 32 Ikeda T, Terayama R, Jue SS, Sugiyo S, Dubner R, Ren K. Differential rostral projections of caudal brainstem neurons receiving trigeminal input after masseter inflammation. *J Comp Neurol* 2003;465:220-33.
- 33 Treede RD, Magerl W. Zentrale nozizeptive Neurone und Bahnen. In: Egle U, Hoffmann S, Lehmann K, Nix W. *Handbuch chronischer Schmerz*. 1st ed. Stuttgart: Schattauer, 2003:34-44.
- 34 Budai D, Fields HL. Endogenous opioid peptides acting at mu-opioid receptors in the dorsal horn contribute to midbrain modulation of spinal nociceptive neurons. *J Neurophysiol* 1998;79:677-87.
- 35 Depaulis A, Keay KA, Bandler R. Longitudinal neuronal organization of defensive reactions in the midbrain periaqueductal gray region of the rat. *Exp Brain Res* 1992;90:307-18.
- 36 Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain* 2008;9:295-300.
- 37 Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain* 2002;96:3-8.
- 38 Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3:69-80.
- 39 Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999;29:7-38.
- 40 Overend W. Preliminary note on a new cranial reflex. *Lancet* 1896;1:619.

- 41 Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve* 2002;26:14-30.
- 42 Gandiglio G, Fra L. Further observations on facial reflexes. *J Neurol Sci* 1967;5:273-85.
- 43 Cruccu G, Bowsher D. Intracranial stimulation of the trigeminal nerve in man. II. Reflex responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:419-27.
- 44 Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain* 1991;114 (Pt 4):1891-1902.
- 45 Kowacs F, Giffin NJ, Putzki N, Goadsby PJ, Kaube H. Nociceptive-specific blink reflex and glyceryl trinitrate infusion in healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2003;10:295-9.
- 46 Katsarava Z, Egelhof T, Kaube H, Diener HC, Limmroth V. Symptomatic migraine and sensitization of trigeminal nociception associated with contralateral pontine cavernoma. *Pain* 2003;105:381-4.
- 47 Giffin NJ, Kowacs F, Libri V, Williams P, Goadsby PJ, Kaube H. Effect of the adenosine A1 receptor agonist GR79236 on trigeminal nociception with blink reflex recordings in healthy human subjects. *Cephalalgia* 2003;23:287-92.
- 48 Koh CW, Drummond PD. Dissociation between pain and the nociceptive blink reflex during psychological arousal. *Clin Neurophysiol* 2006;117:851-904.
- 49 Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, et al. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia* 2006;26:1106-14.
- 50 Obermann M, Yoon MS, Eise D, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology* 2007;69:835-41.
- 51 Magis D, Ambrosini A, Bendtsen L, Ertas M, Kaube H, Schoenen J. Evaluation and proposal for optimization of neurophysiological tests in migraine: part 1--electrophysiological tests. *Cephalalgia* 2007;27:1323-38.
- 52 Williams AE, Rhudy JL. Supraspinal modulation of trigeminal nociception and pain. *Headache* 2009;49:704-20.
- 53 Blumenthal T, Cuthbert B, Filion D, Hackley S, Lipp O, Van Boxtel A. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology* 2005;42:1-15.
- 54 Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain* 1952;75:385-96.

- 55 Rushworth G. Observations on blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:93-108.
- 56 Bender LF. Blink reflex test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968;25:409.
- 57 Shahani B, Young RR. A note on blink reflexes. *J Physiol* 1968;198:103-4.
- 58 Shahani B. Effects of sleep on human reflexes with a double component. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:574-9.
- 59 Young RR, Shahani B. An EMG study of cutaneous blink reflexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;26:635.
- 60 Shahani B. The human blink reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:792-800.
- 61 Soliven B, Meer J, Uncini A, Petajan J, Lovelace R. Physiologic and anatomic basis for contralateral R1 in blink reflex. *Muscle Nerve* 1988;11:848-51.
- 62 Gregoric M. Habituation of the blink reflex. In: Desmedt JE. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. 3rd ed. Basel, Schweiz: Karger, 1973:673-7.
- 63 Sanes JN, Foss JA, Ison JR. Conditions that affect the thresholds of the components of the eyeblink reflex in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:543-9.
- 64 Ellrich J, Treede RD. Characterization of blink reflex interneurons by activation of diffuse noxious inhibitory controls in man. *Brain Res* 1998;803:161-8.
- 65 Boelhouwer AJ, Brunia CH. Blink reflexes and the state of arousal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:58-63.
- 66 Ellrich J, Bromm B, Hopf HC. Pain-evoked blink reflex. *Muscle Nerve* 1997;20:265-70.
- 67 Penders C, Delwaide P. Physiologic approach to the human blink reflex. In: Desmedt JE. *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. 3rd ed. Basel: Karger, 1973:649-57.
- 68 Rossi B, Risaliti R, Rossi A. The R3 component of the blink reflex in man: a reflex response induced by activation of high threshold cutaneous afferents. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;73:334-40.
- 69 Ellrich J, Hopf HC. The R3 component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:349-54.

- 70 Ellrich J, Katsarava Z, Przywara S, Kaube H. Is the R3 component of the human blink reflex nociceptive in origin? *Pain* 2001;91:389-95.
- 71 Rossi B, Pasca S, Sartucci F, Siciliano G, Murri L. Trigemino-cervical reflex in pathology of the brain stem and of the first cervical cord segments. *Electromyography and clinical neurophysiology* 1989;29:67.
- 72 Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology* 2002;58:1234-8.
- 73 Bromm B, Meier W. The intracutaneous stimulus: a new pain model for algosimetric studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984;6:405-10.
- 74 Ellrich J, Hopf HC, Treede RD. Nociceptive masseter inhibitory reflexes evoked by laser radiant heat and electrical stimuli. *Brain Res* 1997;764:214-20.
- 75 Baumgartner U, Treede RD. Are there nociceptive-specific brain potentials? *J Neurophysiol* 2009;102:3073-4; author reply 3075-6.
- 76 Mouraux A, Iannetti GD. Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol* 2009;101:3258-69.
- 77 Cruccu G, Leardi MG, Ferracuti S, Manfredi M. Corneal reflex responses to mechanical and electrical stimuli in coma and narcotic analgesia in humans. *Neurosci Lett* 1997;222:33-6.
- 78 Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, Limmroth V, Diener HC, Kaube H. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 2006;46:1511-7.
- 79 Katsarava Z, Ellrich J, Diener HC, Kaube H. Optimized stimulation and recording parameters of human 'nociception specific' blink reflex recordings. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1932-6.
- 80 Katsarava Z, Frings M, Kaube H, Diener HC, Limmroth V. Selective damage of trigeminal Adelta fibres in Raeder's syndrome following dissection of the ICA detected by a nociceptive blink reflex. *Cephalalgia* 2002;22:151-3.
- 81 Katsarava Z, Giffin N, Diener HC, Kaube H. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine--evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia* 2003;23:814-9.
- 82 Katsarava Z, Lehnerdt G, Duda B, Ellrich J, Diener HC, Kaube H. Sensitization of trigeminal nociception specific for migraine but not pain of sinusitis. *Neurology* 2002;59:1450-3.
- 83 Williams AE, Rhudy JL. Emotional modulation of autonomic responses to painful trigeminal stimulation. *Int J Psychophysiol* 2009;71:242-7.

- 84 Rhudy JL, Green BA, Arnau RC, France CR. Taxometric analysis of biceps femoris EMG following electrocutaneous stimulation over the sural nerve: determining the latent structure of the nociceptive flexion reflex (NFR). *Int J Psychophysiol* 2008;69:18-26.
- 85 Pinheiro JC, Bates DM. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. 1st ed. New York: Springer, 2000:528 S.
- 86 Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. 1st ed. New York, USA: Springer, 2000:568 S.
- 87 Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain* 2007;128:244-53.
- 88 France C, Rhudy J, McGlone S. Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: Further evaluation of standardized NFR scoring criteria. *Pain* 2009;145:211-8.
- 89 Boelhouwer AJ, Brunia CH. Effects of stimulus frequency on the blink reflex during rest and a task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;47:711-6.
- 90 Mohri Y, Fumoto M, Sato-Suzuki I, Umino M, Arita H. Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. *Pain* 2005;118:35-42.
- 91 Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain* 1986;25:403-10.
- 92 French DJ, France CR, France JL, Arnott LF. The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults. *Pain* 2005;114:358-63.
- 93 Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *STAI manual for the state-trait anxiety inventory*. 1st ed. Palo Alto, USA: Consulting Psychologists Press, 1970:24 S.
- 94 Dotson RM. Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:32-45.
- 95 Giffin NJ, Katsarava Z, Pfundstein A, Ellrich J, Kaube H. The effect of multiple stimuli on the modulation of the 'nociceptive' blink reflex. *Pain* 2004;108:124-8.
- 96 Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia* 1993;13:21-7.
- 97 Banks MS, Stephens BR, Dannemiller JL. A failure to observe negative preference in infant acuity testing. *Vision Res* 1982;22:1025-31.

- 98 Bebie H, Fankhauser F, Spahr J. Static perimetry: strategies. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1976;54:325-38.
- 99 Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am* 1971;49:Suppl 2:467+.
- 100 R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Wien, Österreich: The R Foundation for Statistical Computing, 2009.
- 101 Rhudy JL, France CR, Bartley EJ, McCabe KM, Williams AE. Psychophysiological responses to pain: Further validation of the nociceptive flexion reflex (NFR) as a measure of nociception using multilevel modeling. *Psychophysiology* 2009;46:939-48.
- 102 Akaike H, Parzen E. Selected papers of Hirotugu Akaike. New York, Berlin: Springer, 1998:434 S.
- 103 Zweig MH. ROC plots display test accuracy, but are still limited by the study design. *Clin Chem* 1993;39:1345-6.
- 104 Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-77.
- 105 Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.
- 106 Desmedt JE, Godaux E. Habituation of exteroceptive suppression and of exteroceptive reflexes in man as influenced by voluntary contraction. *Brain Res* 1976;106:21-9.
- 107 von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res* 2009;1260:24-9.
- 108 Treede RD. Funktionsprüfung der nozizeptiven Bahnen durch SEP nach schmerzhaften Laser-Hitzereizen. In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW. *Evozierte Potenziale*. 4th ed. Heidelberg: Springer, 2005:599-621.
- 109 Gerloff C. Ereignis-korrelierte Potentiale (EKP). In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW. *Evozierte Potentiale*. 4th ed. Heidelberg: Springer, 2005:499-537.
- 110 Albrecht J, Kopietz R, Frasnelli J, Wiesmann M, Hummel T, Lundstrom JN. The neuronal correlates of intranasal trigeminal function-an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Res Rev* 2009;
- 111 Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, Redmond SM, Nirkko A. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut* 2004;53:1595-601.

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen recht herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Benno Rehberg-Klug für die freundliche Überlassung des interessanten Themas dieser Dissertation. Er stand mir zu jedem Zeitpunkt kompetent und wohlwollend mit Rat und Tat zur Seite. Ohne seine organisatorischen Fähigkeiten, seine stets konstruktive und hilfreiche Kritik sowie seine unkomplizierte und freundliche Beratung wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Im Besonderen möchte ich mich zudem bei Herrn Dr. med. Falk von Dincklage bedanken, welcher mich im gesamten Verlauf dieser Dissertation intensiv betreute und somit das Gelingen dieser Arbeit erst möglich machte. Seiner umsichtigen und verantwortungsvollen Anleitung, seiner Begeisterung für die wissenschaftliche Forschung und seiner intensiven Betreuung verdanke ich eine von Erkenntnisgewinn und Produktivität geprägte Zeit.

Unabdingbar für den Erfolg der vorliegenden Arbeit zeichnete sich Dr. med. Jan Baars, der aufgrund seiner hilfreichen und geduldigen Unterstützung ein wertvoller Ratgeber für mich war. Seine fachliche Kompetenz und seine verständnisvolle Unterstützung schafften eine beständig lehrreiche und persönliche Atmosphäre.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei Frau Julia Kotsch für die erfolgreiche und produktive Zusammenarbeit, insbesondere im Hinblick auf Rekrutierung, Messung und Betreuung der Probanden. Ohne dieses kollegiale und freundschaftliche Verhältnis wäre die schnelle und akkurate Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Außerdem gilt mein Dank allen anderen Mitarbeitern der AG Anästhesiologische und analgesiologische Neurophysiologie, die mir immerwährend hilfsbereit zur Seite standen.

Außerordentlich bedanken möchte ich mich bei den vielen freiwilligen Studienprobanden, ohne deren Beitrag diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, deren liebevolle Unterstützung und Anteilnahme meine ständigen Begleiter im Laufe der vergangenen zwei Jahre und während meines gesamten bisherigen Lebens waren und sind.

Selbständigkeitserklärung

„Ich, Peter Koppe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Standardisierung elektromyografischer Größen- und Schwellenparameter des nozizeptiven Blinkreflexes“ 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.“

Datum

Unterschrift

Teilpublikationen

Zeitschriftenartikel

von Dincklage F, Koppe P, Kotsch J, Baars JH, Rehberg B.
Clin Neurophysiol. 2010 Jun;121(6):945-9. Epub 2010 Feb 23.

Poster

Koppe P, Kotsch J, von Dincklage F, Baars JH, Rehberg-Klug B.
Der nozizeptive Blinkreflex als objektives Maß experimenteller Schmerzempfindung.
11. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2009.
Anästh Intensivmed 2009;50:626-684.