

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

DISSERTATION

**Vergleich der endogenen Hemmung von Nozizeption und
subjektiver Schmerzwahrnehmung im trigeminalen und spinalen
Innervationsgebiet**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Kotsch
aus Potsdam

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

Datum der Promotion: 03.06.2012

Gewidmet meiner Tochter

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung	8
1.1 Neurophysiologische Grundlagen.....	9
1.2 Endogenes schmerzhemmendes System (DNIC)	10
1.3 Nozizeptive Reflexe	11
1.3.1 Der Blinkreflex	12
1.3.2 Der RIII-Reflex	13
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	14
2. Methodik und Materialien.....	17
2.1 Probanden	17
2.2 Vorbereitungen	17
2.2.1 Psychologischer Fragebogen	18
2.2.2 Schmerzbewertung	18
2.2.3 Das Kältewasserbad	19
2.3 Elektrophysiologie	20
2.3.1 Messung des Blinkreflexes	20
2.3.2 Messung des RIII-Reflexes	23
2.4 Messprozedere	25
2.4.1 Eingewöhnungsphase und Aufwärtsstimulation	25
2.4.2 NRS 30/50/70 und Kältewasserbad	25
2.5 Auswertung und Statistik	26
2.5.1 Datenauswertung individueller Probandenmerkmale	27
2.5.2 Datenauswertung und statistische Analyse der intraindividuellen Zusammenhänge zwischen subjektivem Schmerzempfinden und Reflexgröße für den Blink- und RIII-Reflex	27
2.5.3 Datenauswertung und statistische Analyse der Korrelation der individuellen Zusammenhänge von subjektivem Schmerzempfinden und Reflexgröße zwischen Blink- und RIII-Reflex	27
2.5.4 Datenauswertung und statistische Analyse der DNIC-Effekte	28
2.5.5 Korrelation der Effekte des Kältewasserreizes für die verschiedenen Stimulationsintensitäten innerhalb der Probanden	28

2.5.6	Korrelation der individuellen Effekte und Korrelation der Effekte im spinalen und trigeminalen Innervationsgebiet	28
3.	Ergebnisse	29
3.1	Probanden	29
3.2	Kältewasserreiz	30
3.3	Effekte vor DNIC-Aktivierung	30
3.3.1	Korrelation des subjektiven Schmerzempfindens mit der Reflexgröße	30
3.3.1.1	Blinkreflex	30
3.3.1.2	RIII-Reflex	32
3.3.2	Korrelation der individuellen Zusammenhänge von subjektivem Schmerzempfinden und Reflexgröße zwischen Blink- und RIII-Reflex	32
3.4	DNIC-Effekte	33
3.4.1	Effekte des Kältewasserreizes auf das subjektive Schmerzempfinden und die Reflexgröße des Blinkreflexes	33
3.4.2	Effekte des Kältewasserreizes auf das subjektive Schmerzempfinden und die Reflexgröße des RIII-Reflexes	34
3.5	Korrelation der Effekte des Kältewasserreizes für die verschiedenen Stimmulationsintensitäten innerhalb der Probanden	36
3.6	Korrelation der individuellen Änderungen des subjektiven Schmerzempfindens und der Reflexgröße durch den Kältewasserreiz	37
3.7	Korrelation der individuellen Änderungen im spinalen und trigeminalen Innervationsgebiet durch den Kältewasserreiz	39
4.	Diskussion	42
4.1	Zusammenhang zwischen Reflexgröße und subjektivem Schmerzempfinden	42
4.2	Effekte des Kältewasserreizes auf das subjektive Schmerzempfinden und den objektiven Reflexparameter	43
4.3	Korrelation der Effekte des Kältewasserreizes für die verschiedenen Stimmulationsintensitäten innerhalb der Probanden	44
4.4	Korrelation der individuellen Änderungen des subjektiven Schmerzempfindens und der Reflexgröße durch den Kältewasserreiz	45

4.5	Korrelation der individuellen Änderungen im spinalen und trigeminalen Innervationsgebiet durch den Kältewasserreiz	45
4.6	Einschränkungen der Arbeit	46
4.7	Ausblick	47
5.	Zusammenfassung	48
6.	Anhang	50
7.	Literaturverzeichnis	51
	Lebenslauf	55
	Danksagung	57
	Eidesstattliche Erklärung	58
	Teilpublikationen	59

Abkürzungsverzeichnis

baAUC	baseline adjusted Area Under the Curve
cm	Zentimeter
d	Durchmesser
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Controls
Hz	Hertz
ISI	Interstimulusintervall
kHz	Kilohertz
M	Musculus
mA	Milliampere
min	Minute
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
μ V	Mikrovolt
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
N	Nervus
NFR	nozizeptiver Flexionsreflex
NRS	Numerische Ratingskala
nVs	Nano Volt Sekunde
pVs	Pico Volt Sekunde
s	Sekunde

SD	Standardabweichung
SRD	Subnucleus reticularis dorsalis
STAI	Stait Trait Angstinventar
WDR	Wide Dynamic Range
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Schmerz bezeichnet die subjektive Empfindung noxischer Reize und ist eine komplexe Sinneswahrnehmung, die die Aufgabe hat, den Körper vor akuten Gewebsschädigungen zu schützen [1, 2]. Es werden zwei Arten von Schmerz unterschieden: Akuter und chronischer Schmerz. Die International Association for the Study of Pain (IASP) hat 1986 folgende Definition für akuten Schmerz erstellt: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“ [3]. Auslöser dieser akuten Schmerzen können entweder periphere Verletzungen oder endogene Vorgänge wie beispielsweise Entzündungen sein. Als Beurteilungs- und Handlungsgrundlage für den Arzt steht hierbei demnach die enge Beziehung zwischen Schmerzursache und Schmerzerleben im Vordergrund.

Der chronische Schmerz dagegen hat nicht den Charakter eines Warnsignals und das medizinische Modell verliert seine Gültigkeit. Häufig können in diesem Fall keine Ursachen für die Schmerzen gefunden werden, was die Therapie oft langwierig und wenig erfolgreich gestaltet. Seit Jahrzehnten wird infolgedessen intensiv auf dem Gebiet der chronischen Schmerzzustände geforscht und vor allem die Rolle des zentralen Nervensystems (ZNS) an deren Entstehung untersucht. Es gibt unterschiedliche Theorien, die sich mit den Mechanismen der Schmerzchronifizierung und der beteiligten neuronalen Strukturen auseinandersetzen. Eine davon beschäftigt sich mit endogenen schmerzhemmenden Systemen. 1979 konnten Le Bars und Kollegen im Rattenmodell durch die Stimulation des periaquäduktalen Graus (PAG) eine Schmerzhemmung hervorrufen. Das war der erste Hinweis darauf, dass im zentralen Nervensystem endogene schmerzhemmende Systeme existieren müssen. Diese wurden „diffuse noxious inhibitory controls (DNIC)“ genannt und sind seitdem zum Gegenstand intensiver Forschung geworden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen wie temporomandibulären Störungen [4], Fibromyalgie [5, 6], Spannungskopfschmerz [7], Migräne [7, 8] und Reizdarmsyndrom [9] die DNIC-Effektivität herabgesetzt ist. Das führte zu der Annahme, dass eine reduzierte Möglichkeit zur Schmerzhemmung bei chronischen Schmerzpatienten wahrscheinlich durch eine Fehlfunktion im endogenen schmerzhemmenden System vermittelt wird [9].

In einer kürzlich erschienenen Studie, die DNIC-Mechanismen an Patienten mit medikamenteninduziertem Kopfschmerz untersuchte, wurde herausgefunden, dass sich nach Abbruch der medikamentösen Behandlung, die endogene Schmerzmodulation teilweise

wieder erholte [10]. Diese Studie wurde allerdings, wie auch andere Studien an Kopfschmerzpatienten zuvor, nicht im trigeminalen, sondern im spinalen System durch Testung des spinalen RIII-Reflexes durchgeführt. Obwohl bekannt ist, dass auch trigeminale Nozizeption durch die Modulation von DNIC beeinflussbar ist [11], werden die meisten Studien zu DNIC im Gebiet der spinalen Nozizeption durchgeführt [12]. Unklar ist bisher jedoch, ob die Möglichkeiten zur Modulation durch DNIC in beiden Innervationsgebieten überhaupt miteinander zusammenhängen.

1.1 Neurophysiologische Grundlagen

Die an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Rezeptoren werden Nozizeptoren genannt. Nozizeptoren sind sensible Nervenendigungen, die im Körper vor allem in der Haut, in den inneren Organen sowie in Muskulatur und Gelenken vorkommen. Sie werden durch potentiell schädigende Stimuli wie thermische, mechanische oder chemische Reize aktiviert [13] und durch A-delta- und C-Nervenfasern innerviert. Als Nervenfasern werden die von Myelinscheiden umhüllten Fortsätze der Nervenzellen bezeichnet, die abhängig von der Dicke und Leitungsgeschwindigkeit anhand der Einteilung von Erlanger und Gasser (1937) charakterisiert werden [14]:

Name	Durchmesser [µm]	Leitungsgeschwindigkeit [m/s]	Funktion
A-Fasern	3-20		
A-alpha		60-120	Efferenzen zu quergestreiften Skelettmuskelfasern, Afferenzen aus Muskelspindeln
A-beta		40-90	Kollateralen von Aα Fasern zu intrafusalen Fasern, Tastsinnesfasern
A-gamma		15-30	Motorische Fasern direkt zu intrafusalen Muskelfasern
A-delta		5-25	Wärme, Kälte, schmerzleitende afferente Fasern der Haut
B-Fasern	1-3	3-15	Viszerofferente präganglionäre Fasern, postganglionäre Fasern des Ganglion ciliare
C-Fasern	0,3-1	0,5-2	Viszerofferente postganglionäre Fasern, langsame dumpfe schmerzleitende Fasern

Potentiell schädigende Reize aktivieren periphere Nozizeptoren, die Weiterleitung des Signals erfolgt dann über A-delta- und C-Fasern an das zentrale Nervensystem. Hier werden sie auf zentrale Neurone umgeschaltet. Die nozizeptiven Neurone werden in zwei Gruppen eingeteilt [1]:

1. WDR-Neurone (wide-dynamic-range): Diese multirezeptiven Neurone erhalten Afferenzen aus Nozizeptoren und niederschwelligen Mechanorezeptoren. Sie haben eine niedrige Schwelle, kodieren jedoch auch die Intensität eines Schmerzreizes genau (Aktivierung, durch A-alpha-, A-beta-, und A-delta-Faser).
2. HT-Neurone (high-threshold): Diese nozizeptionsspezifischen Neurone (NS-Neurone) haben sehr hohe Schwellen für mechanische Reize und sind schmerzspezifisch (Aktivierung durch A-delta- und C-Faser).

1.2 Endogenes schmerzhemmendes System (DNIC)

Supraspinale Mechanismen sind in der Lage, Nozizeption und Schmerz zu regulieren. Ein wichtiges Beispiel dieser Mechanismen ist das endogene schmerzhemmende System (diffuse noxious inhibitory controls - DNIC), das von Le Bars und Kollegen erstmals 1979 beschrieben wurde [15]. DNIC beschreibt einen Mechanismus, bei dem durch die Applikation verschiedenartiger gewebsschädlicher Reize (z.B. Ischämie, Hitze, Kälte) an irgendeiner Körperstelle alle multirezeptiven Neurone (wide dynamic range-Neurone = WDR-Neurone) außerhalb ihres exzitatorischen Rezeptorfeldes inhibiert und somit an der Übermittlung der Schmerzimpulse an das Gehirn gehindert werden. Diese Unterdrückung kann ausschließlich durch potentiell schädigende Reize getriggert werden und betrifft alle WDR-Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks und im trigeminalen Nucleus caudalis [16]. Es konnte nachgewiesen werden, dass an diesem Mechanismus der Subnucleus reticularis dorsalis (SRD) in der kaudalen Medulla beteiligt ist. Durch die Aktivierung von WDR-Neuronen über spino-bulbo-spinale Schleifen sendet der SRD über den dorsolateralen Funiculus herabsteigende Projektionen, die auf allen Höhen im Hinterhorn des Rückenmarks enden [17]. Tierexperimente haben gezeigt, dass die Effekte der DNIC durch periphere schmerzspezifische A-delta- und C-Fasern getriggert werden [18].

Der Mechanismus der DNIC-Aktivierung wurde bereits in vielen Studien als Gegenstand für die experimentelle Schmerzmessung genutzt. Dabei kann prinzipiell unterschieden werden zwischen psychophysikalischen Studien, die die subjektive Schmerzreduktion untersuchen

und neurophysiologischen Studien, die objektive Parameter von Nozizeption, beispielsweise anhand von nozizeptiven Reflexen erforschen. In diesen Studien werden in experimentellen Schmerzmodellen, Schmerzreaktionen auf allen Ebenen der Verarbeitung mit physikalisch definierten Reizen untersucht. Weder für die experimentellen Reize noch für die Durchführung und Berechnung von DNIC-Effekten gibt es jedoch bisher einheitliche Standards und so variieren die Studien erheblich in ihrem experimentellen Design [12]. Als Konditionierungsreiz zur DNIC-Aktivierung konnten bisher elektrische, thermische, sowie chemische Verfahren erfolgreich verwendet werden [19]. Anhand eines solchen Konditionierungsreizes ist es möglich, den Einfluss von DNIC in verschiedenen Innervationsgebieten einerseits auf das subjektive Schmerzempfinden und andererseits auf nozizeptive Reflexe zu untersuchen. Dabei stellt sich die Frage, ob die Einflüsse von DNIC auf die psychophysikalischen Parameter denen auf die neurophysiologischen Parameter ähnlich sind oder ob sie sich, und wenn ja inwiefern, voneinander unterscheiden.

1.3.1 Nozizeptive Reflexe

Reflexe sind ein wichtiger Bestandteil der klinischen und experimentellen Schmerzforschung. Zur Untersuchung der Effekte von schmerzhemmenden Fasern im Rückenmark und zur Beobachtung verschiedener Effekte auf unterschiedliche nozizeptive Systeme eignen sich besonders zwei Reflexe, die sich in ihrer anatomischen Lokalisation und ihrer Verschaltung voneinander unterscheiden. Zur Untersuchung der spinalen Schmerzverarbeitung bietet sich der polysynaptisch im Vorder- und Hinterhorn verschaltete RIII-Reflex an. Zur Wahrnehmung von Effekten auf die trigeminale Schmerzverarbeitung eignet sich ein Hirnstammreflex, der trigeminofaziale Blinkreflex.

Wir haben in der vorliegenden Studie die Einflüsse von DNIC-Effekten auf die trigeminale und spinale Schmerzverarbeitung untersucht und die Effekte in beiden Systemen miteinander verglichen.

1.3.2 Der Blinkreflex

Der Blinkreflex ist ein Hirnstammreflex, der dem Schutz des Auges, etwa vor Fremdkörpern oder vor Austrocknung, dient. Thomas Willis (1621-1672) beschrieb diesen unwillkürlichen

Augenschluss erstmals als Reflex [20], aber erst seit circa 50 Jahren werden Studien veröffentlicht, die sich mit seinen elektrophysiologischen Bedeutungen beschäftigen. Seit einiger Zeit wird der Blinkreflex außerdem erfolgreich zur Untersuchung von DNIC-Mechanismen verwendet [11]. Neben der Auslösung durch mechanische Irritation der Hornhaut oder durch Beklopfen verschiedener Gesichtsregionen, kann der Blinkreflex auch durch kurze Schmerzreize, laute Geräusche und helle Lichtblitze ausgelöst werden [21]. Experimentell wird der Blinkreflex vor allem durch die elektrische Stimulation des Nervus supraorbitalis (aus Nervus frontalis, aus V_1) ausgelöst. Dieser vermittelt über den afferenten Schenkel nozizeptive (über A-delta-Fasern) und nichtnozizeptive (über A-beta-Fasern) Signale. Sein afferenter Schenkel verläuft über den Nervus ophthalmicus, dem ersten Ast des Nervus trigeminus (V_1). Nach der Umschaltung im Trigeminskern wird die Erregung über den Nucleus ruber oder dem Colliculus superior zur Formatio reticularis und anschließend zum Fazialiskern im Hirnstamm geleitet. Von dort läuft der efferente Schenkel über den Nervus facialis (VII) bis zum Musculus orbicularis oculi, der dann kontrahiert. Es können drei Komponenten der Reflexantwort unterschieden werden: eine oligosynaptische ipsilaterale R1-Komponente und zwei polysynaptische bilaterale Komponenten, R2 und R3:

- R1-Komponente: Dies ist die frühe Antwort, die auf den Stimulus bezogen nur ipsilateral auftritt und eine Onset-Latenz von 11 ms aufweist.
- R2-Komponente: Hierbei handelt es sich um die späte Antwort, die nach 33 ms und bilateral auftritt.
- R3-Komponente: Das ist die sehr späte Reizantwort, die ebenfalls bilateral und nach 84 ms auftritt.

Die R1- und R2-Komponente können beide durch nicht-schmerzhaft mechanische oder elektrische Reizung über die Vermittlung durch A-beta-Fasern ausgelöst werden, aber nur R2 und nicht R1 kann auch durch selektive Aktivierung von nozizeptiven Fasern (A-delta) ausgelöst werden. Das impliziert die Beteiligung nozizeptiver Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks an der R2-Komponente [6]. Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl an der schmerzlosen, als auch an der schmerzhaften elektrischen Aktivierung von R2 WDR-Interneurone im Rückenmark am Reflexbogen beteiligt sind. R1 hingegen wird durch pontine LTM-Interneurone (Low Threshold Mechanorezeptive- Interneurone) im Pons vermittelt [11, 22]. Die R3-Komponente tritt bilateral bei hohen und niedrigen elektrischen Intensitäten auf und kann außer durch die Stimulation des Nervus supraorbitalis auch durch eine Stimulation

von Nervus infraorbitalis und Nervus mentalis ausgelöst werden [20, 23]. Der genaue Ursprung von R3 ist jedoch bislang noch weitestgehend unbekannt [24].

Zur Auslösung der nozizeptiven R2-Komponente entwickelte die Arbeitsgruppe um Kaube eine planare bikonzentrische Oberflächenlektrode, die mit ihrem geringen Kathoden-Anoden-Abstand ein elektrisches Feld mit hoher Stromdichte in oberflächlichen Hautschichten erzeugt [25]. Dadurch werden bei bereits geringen Stromstärken oberflächlich gelegene nozizeptive A-delta-Fasern erregt, ohne dass die tiefer gelegenen A-beta-Fasern miterregt werden. Damit eignet sich diese nichtinvasive Methode als Messverfahren für die Untersuchung trigeminaler Schmerzverarbeitung.

1.3.3 Der RIII-Reflex

Dieser nozizeptive Flexionsreflex („nociceptive flexion reflex- NFR [26]) dient physiologisch als Fluchreflex und ist bereits in vielen Studien zur Untersuchung von Nozizeption und DNIC-Mechanismen erfolgreich verwendet worden. Es handelt sich um einen komplexen, polysynaptisch und multisegmental spinal verschalteten Reflex, dessen Stimulation eine schnelle Wegziehbewegung des Beins hervorruft. Am Reflexbogen beteiligt sind spinale Interneurone [27-30], einschließlich WDR-Neurone und multirezeptive Neurone der Lamina V des Rückenmarks [31-33]. Nach elektrischer Stimulation des Nervus suralis ist der RIII elektromyografisch am ipsilateralen Musculus biceps femoris ableitbar. Dabei unterscheidet man eine frühe RII-Reflexantwort, die mit einer Latenz von 40-65 ms auftritt, von einer späten RIII-Komponente mit einer Latenz von 90-150 ms. Dies erklärt sich durch die Beteiligung verschiedener A-Fasern. Während die RII-Komponente rein somatosensorisch von nicht-nozizeptiven A-beta-Fasern vermittelt wird, stellt sich der RIII-Reflex als die von A-delta-Fasern vermittelte nozizeptive Komponente dar.

Es ist bekannt, dass die Reflexschwelle des RIII-Reflexes mit der subjektiven Schmerzschwelle korreliert [34-37]. Ebenso zeigt sich eine Korrelation zwischen der messbaren Reflexamplitude des RIII und der subjektiven Schmerzstärke [34, 35, 38]. Die elektromyografischen Ableitungen des RIII-Reflexes eignen sich demnach als objektives Maß für subjektiv empfundenen Schmerz. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass der RIII-Reflex durch körpereigene Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation durch schmerzhemmende absteigende Fasern im Rückenmark (DNIC) beeinflusst werden kann [15, 39-44]. Der RIII-Reflex kann somit zur Erforschung verschiedener Aspekte von Schmerz,

daran beteiligter Systeme, seiner Verarbeitung und der Relevanz für den klinischen Alltag verwendet werden.

1.3.4 Zielsetzung der Arbeit

Bei chronischen Schmerzpatienten konnte eine reduzierte Effektivität der DNIC-Mechanismen nachgewiesen werden. Noch ist jedoch nicht bekannt, ob die Möglichkeit zur endogenen Schmerzmodulation eine individuelle Eigenschaft ist und deshalb im trigeminalen und spinalen Innervationsgebiet miteinander korreliert. Es existieren bereits viele Studien, die sich mit den DNIC-Mechanismen, entweder im spinalen oder im trigeminalen Bereich befassen. In Studien, die den Zusammenhang von schmerzmodulierenden Systemen und der Entwicklung von Kopfschmerzen untersuchten, indem sie DNIC-Effekte in spinal innervierten Gebieten testeten, wurde bisher fest davon ausgegangen, dass die Effektivität von Schmerzmodulation eine individuelle Eigenschaft ist und daher in allen Körpergebieten gleich sein muss [10, 45]. Allerdings wurde diese Annahme kürzlich durch eine Studie von Rosen et al. relativiert, die unterschiedliche Veränderungen der Schmerzschwellen in der Orofazialregion, verglichen mit denen am Finger, beobachtete, nachdem eine DNIC-Aktivierung durch Kältewasserstimulation stattgefunden hatte [46]. In dieser Studie wurden jedoch nur subjektive Schmerzschwellen und keine objektiven Parameter nozizeptiver Reflexe untersucht. Deshalb sollen in dieser Arbeit anhand des Vergleichs zwischen dem spinalen RIII-Reflex und dem trigeminalen Blinkreflex die Schmerzverarbeitung und die DNIC-Mechanismen in zwei unterschiedlichen anatomischen Regionen untersucht und miteinander verglichen werden. Aufgrund der verschiedenen Verschaltung könnte es zu unterschiedlichen Zusammenhängen zwischen objektiven Kenngrößen in beiden Reflexen und dem subjektiven Schmerzempfinden kommen.

Für den RIII-Reflex konnte bereits nachgewiesen werden, dass eine positive Korrelation zwischen der Reflexamplitude und dem subjektiven Schmerzempfinden besteht [35]. Auch beim Blinkreflex korrelieren Reflexamplitude und subjektives Schmerzempfinden positiv miteinander [47]. Um jedoch sicherzugehen, dass die in unserer Studie verwendeten Reize überhaupt geeignet sind, den Einfluss von DNIC auf die Reflexamplitude und das Schmerzempfinden zu untersuchen, korrelierten wir im Individuum nochmals die objektiven Reflexparameter mit subjektivem Schmerzempfinden.

Hypothese 1: Das subjektive Schmerzempfinden korreliert beim Blink- und beim RIII-Reflex mit den objektiven Parametern dieser Reflexe signifikant.

Um zu beurteilen, ob diese Zusammenhänge eine individuelle Eigenschaft sind oder abhängig von ihrer anatomischen Lokalisation auftreten, wollten wir wissen, wie die individuellen Steigungen aus subjektiver Schmerzwahrnehmung und objektiven Parametern beider Reflexe innerhalb der Individuen miteinander korrelieren.

Hypothese 2: Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen den Steigungen der individuellen Korrelationen innerhalb der Individuen.

Viele Studien haben sich bereits mit der Aktivierung von DNIC beschäftigt und die Effekte auf das Schmerzempfinden untersucht [6, 7, 9, 11, 12, 15, 18, 19, 31, 39-44, 48-53]. Es konnte gezeigt werden, dass diese abhängig von der Art des Konditionierungsreiz und möglicherweise auch von der anatomischen Region sind. Wir wollten wissen, wie stark sich die Reflexgröße und das subjektive Schmerzempfinden im trigeminalen und spinalen Innervationsgebiet durch die DNIC-Aktivierung ändern, und ob diese Veränderungen miteinander korrelieren. Dafür verwendeten wir als Konditionierungsreiz zur Aktivierung von DNIC 12°C kaltes Wasser. Um die Effekte in unserem Versuch zu untersuchen stellten wir uns zunächst die Frage, welche Veränderungen in der subjektiven Schmerzwahrnehmung und den objektiven Parametern im Blink- und RIII-Reflex durch die DNIC-Aktivierung erreicht werden können. Weiterhin interessierte uns, ob sich die erzielten Veränderungen auf die objektiven und subjektiven Parameter im trigeminalen und spinalen Gebiet jeweils ähnlich sind.

Hypothese 3: Die Änderung der subjektiven Schmerzwahrnehmung und der objektiven Parameter der Reflexe durch DNIC-Aktivierung korrelieren im Individuum miteinander.

Verschiedene Studien an chronischen Schmerzpatienten konnten eine reduzierte DNIC-Effektivität nachweisen [4-8]. Um zu untersuchen, welche Mechanismen an diesem Phänomen beteiligt sind ist es wichtig zu wissen, ob das Ausmaß der körpereigenen Schmerzhemmung als individuelle Eigenschaft anzusehen oder ob ihr Ausmaß in verschiedenen Körperarealen unabhängig voneinander ist. Sollte die Ausprägung von DNIC eine individuelle Eigenschaft sein, müsste das Ausmaß der DNIC in den verschiedenen

Innervationsgebieten miteinander korrelieren. Dazu eignet sich der Vergleich dieser Effekte in zwei verschiedenen Körperarealen mit unterschiedlicher Verschaltung. Der hier verwendete Blinkreflex gibt Auskunft über die Effekte auf trigeminaler Ebene und der RIII-Reflex lässt Rückschlüsse auf die Mechanismen auf spinaler Ebene ziehen.

Hypothese 4: Die individuellen DNIC-Effekte korrelieren im trigeminalen und spinalen Innervationsgebiet signifikant miteinander.

Um diese Hypothesen zu prüfen wurde die Studie an freiwilligen Probanden durchgeführt, an denen beide Reflexe (Blink und RIII) vor und nach der Aktivierung von DNIC durch den Konditionierungsreiz elektrisch abgeleitet wurden. Außerdem erfolgte die subjektive Schmerzbewertung der applizierten Stromreize jeweils vor und nach der Applikation des Konditionierungsreizes.

2. Methodik und Materialien

2.1 Probanden

Nach Zustimmung durch die Ethikkommission des Landes Berlin wurde die Studie an 50 freiwilligen, volljährigen, gesunden und einwilligungsfähigen Probanden durchgeführt. Eingeschlossen wurden 25 Frauen und 25 Männer, im Alter zwischen 21 und 44 Jahren (MW= 25,8 Jahre) (Tab.1). Sie wurden am Tag der Studiendurchführung und vor Beginn der Messung mündlich und schriftlich über Ziele, Ablauf und Risiken der Studie informiert und zu den Ausschlusskriterien befragt. Als Ausschlusskriterien galten chronische Schmerzerkrankungen, die Einnahme von Schmerzmedikamenten, Koffein, Alkohol und andere zentralwirksame Drogen weniger als 12 Stunden vor Messbeginn, sowie die Ausübung intensiver sportlicher und allgemein körperlich anstrengender Belastungen weniger als sechs Stunden vor Messbeginn. Die Probanden hatten an dieser Stelle die Möglichkeit Fragen zu stellen.

Nach vollständiger Aufklärung und der Kontrolle aller Ausschlusskriterien gaben alle Probanden ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Jeder von ihnen erhielt nach Abschluss des Versuchs eine Aufwandsentschädigung von 40 €.

2.2 Vorbereitungen

Die Studie wurde in einem Operationssaal der Charité am Campus Mitte durchgeführt. Zur Verringerung externer Störgrößen befand sich außer den für die Messung benötigten Utensilien keinerlei Inventar in dem Raum. Alle Messungen fanden zwischen 08.00 Uhr und 13.00 Uhr MEZ statt, um den möglichen Einfluss eines zirkadianen Rhythmus auf die Messparameter zu minimieren [54]. Die Probanden füllten zunächst den STAI-Fragebogen (State-Trait-Anxiety Inventory) aus, welcher ein etabliertes Verfahren zur objektiven Erfassung und Evaluation von Angst darstellt [55]. Anschließend nahmen sie in einem Lehnstuhl mit einer Beinablage aus Kunststoff Platz, wodurch ein Winkel in der Hüfte von 120°, im Knie von 160° und im Fußgelenk von 110° eingestellt wurde. Um während der Messung ein Verrutschen der Elektroden zu vermeiden, wurden diese nach der Verkabelung der Probanden mit elastischem Heftpflaster und Fixiergurten gesichert. Während dieser

Vorbereitungen wurde den Probanden die NRS-Skala (numerische Ratingskala) erläutert, anhand derer sie bei der Messung jeden applizierten Schmerzreiz subjektiv bewerten sollten.

Die Probanden wurden gebeten, während der elektrischen Stimulationen die Augen geschlossen zu halten, um mögliche visuelle Einflüsse auf das motorische System zu minimieren. Sie hatten jedoch während der Interstimulusintervalle (ISI) die Möglichkeit, sich die NRS-Skala erneut anzuschauen.

Anschließend wurde die Reihenfolge der zu testenden Reflexe mit einem pseudorandomisierten Losverfahren ermittelt.

2.2.1 Psychologischer Fragebogen

Zur Beantwortung der Frage, ob das Vorhandensein von akuter und genereller Ängstlichkeit bei den untersuchten Probanden einen Einfluss auf die Messergebnisse hat [56], verwendeten wir das Spielberger-State-Trait-Angstinventar (State-Trait-Anxiety Inventory, STAI). Der STAI stellt ein in Forschung und klinischer Praxis anerkanntes Verfahren dar, mit dem zwischen Angst als Zustand (State-Angst, STAI-S) und Angst als Eigenschaft (Trait-Angst, STAI-T) unterschieden werden kann [55]. Beide Formen der Ängstlichkeit wurden durch jeweils einen Fragebogen mit je 20 Fragestellungen getestet, welche die Probanden auf einer vierstufigen Intensitätsskala bewerteten.

2.2.2 Schmerzbewertung

Die Probanden bewerteten die Stärke der Schmerzreize auf einer kombinierten verbal-numerischen Ratingskala (NRS-Skala) von 0 (kein gefühlter Schmerz) bis 100 (maximal vorstellbarer Schmerz), bei der verbale Verankerungen bei bestimmten Schmerzstärken die interindividuelle Varianz bei der Bewertung minimieren sollten [57, 58]. Anhand dieser konnten wir das subjektive Schmerzempfinden der Probanden quantifizieren. Abbildung 1 zeigt die Skala. Nach jedem applizierten Reiz verbalisierte der Proband seinen empfundenen Schmerz anhand der Skala, was vom Untersucher handschriftlich protokolliert wurde.

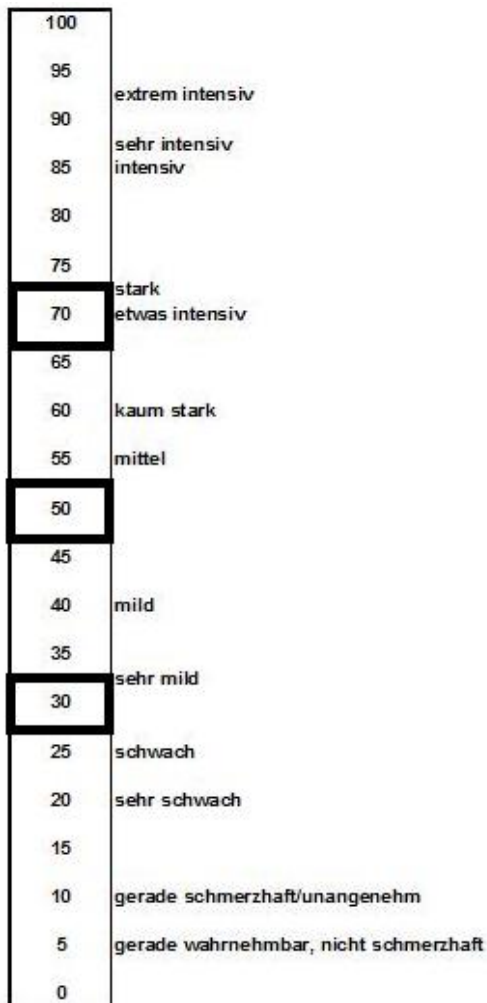


Abb. 1: Numerische Ratingskala (NRS) mit verbalen Verankerungen zur Schmerzbewertung der applizierten Stromreize. Die 3 Reize, die mit NRS 30, 50 und 70 bewertet wurden, waren im zweiten und vierten Versuchsteil die verwendeten Stimulationsstärken.

2.2.3 Das Kältewasserbad

Wir verwendeten als Konditionierungsreiz für die Aktivierung der schmerzhemmenden Bahnen im Rückenmark ein Kältewasserbad (HAAKE C10-K10 Kältethermostat, Thermo Fisher Scientific, Deutschland). Diese Methodik zur DNIC-Aktivierung wurde bereits in vielen Studien erfolgreich angewendet [12]. Das Kältebad stand während des Versuches rechts neben dem Probanden. Mittels einer Umwälzpumpe wurde dabei eine mit Wasser gefüllte Plastikwanne über ein Schlauchsystem mit dem Kältebad verbunden und eine konstante Wassertemperatur von 12°C eingestellt. Die Temperatur konnte so über die gesamte

Messdauer aufrecht erhalten werden. Nach Aufforderung tauchten die Probanden ihre rechte Hand bis proximal kurz über das Handgelenk in das Wasserbad ein und hielten sie frei schwebend, ohne Berührung der Wannenzwände oder Kühlschläuche, im Wasser. Die Dauer der Kältestimulation betrug 60 Sekunden. Die Probanden wurden aufgefordert, zunächst direkt nach dem Eintauchen und dann alle 10 Sekunden, die subjektive Schmerzhaftigkeit des kalten Wassers anhand der NRS-Skala anzugeben, was protokolliert wurde. Nach Ablauf der 60 Sekunden konnten die Probanden ihre Hand wieder aus dem Wasser ziehen und auf einer trockenen Unterlage ablegen.

2.3 Elektrophysiologie

2.3.1 Messung des Blinkreflexes

Der Blinkreflex ist ein trigeminaler Hirnstammreflex, der aus drei Komponenten (R1-R3) besteht und der die Aktivierung nozizeptiver Fasern ausgelöst werden kann [24]. Hierfür entwickelte die Arbeitsgruppe um Kaube et al. eine konzentrische Elektrode, die zentral aus einer metallischen Kathode ($d= 1 \text{ mm}$), einer Isolation ($d= 5 \text{ mm}$) und einem externen Anodenring ($d= 7 \text{ mm}$) besteht (Abb.2) [25]. Der geringe Kathoden-Anoden-Abstand von zwei Millimetern erzeugt ein sehr oberflächliches elektrisches Feld hoher Stromdichte, was schon bei niedrigen Stromstärken zu einer selektiven Aktivierung der nozizeptiven A-delta- und C-Fasern führt, so dass die tiefergelegenen nichtnozizeptiven A-beta-Fasern weniger mitstimuliert werden.

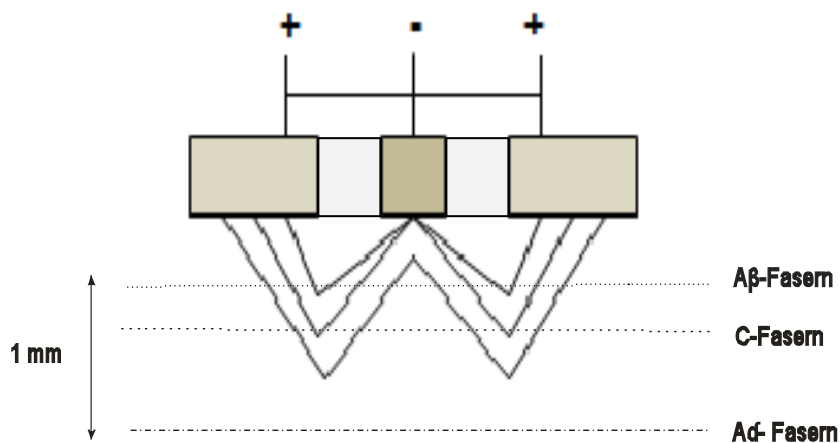


Abb. 2: Schematischer Querschnitt durch die konzentrische Elektrode: die zentrale Kathode (d= 1 mm) ist durch eine Isolation (d= 5 mm) vom Anodenring (d= 7 mm) getrennt. Das oberflächlich entstehende Stromfeld erregt nur die nozizeptiven A-delta- und C-Fasern und weniger die nichtnozizeptiven A-beta-Fasern.

Der Blink-Reflex wurde am linken Auge stimuliert. Um den hauteigenen Widerstand zu senken, wurden der Supraorbital- und der Periorbitalbereich zunächst mit handelsüblichen Desinfektionsmittel gesäubert. Anschließend erfolgte zur Verminderung des Hautwiderstandes die Entfettung und Aufrauung der betroffenen Stellen mit einem Abrasionsgel (OMNI PREP, Weaver and company, Aurora, USA). Nach Aufsuchen des Foramen supraorbitale wurde die konzentrische Stimulationselektrode etwa 10 mm kranial davon angebracht. Zur Ableitung des EMG wurden zwei Schalenelektroden mit einer Leitpaste („ten-twenty“, Weaver and company, Aurora, USA) versehen und auf der Nasenwurzel sowie am lateralen Rand des Musculus orbicularis oculi angebracht. Alle Elektroden wurden mit Klebestreifen fixiert. Eine Erdungselektrode wurde mittig auf der Stirn platziert. Der Aufbau ist in Abbildung 3 verdeutlicht.

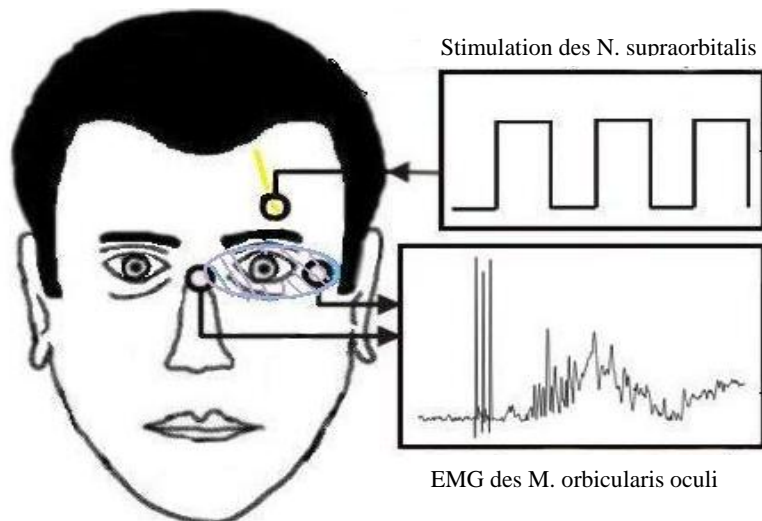


Abb. 3: Aufbau Blinkreflex: Stimulation im Innervationsgebiet des Nervus supraorbitalis mit einem dreifach-Rechteckimpuls. Das EMG wird am Musculus orbicularis oculi abgeleitet.

Die Stimulation erfolgte als dreifacher Rechteckimpuls mit einer Pulsdauer von je einer halben Millisekunde und einem Interpulsintervall von 5 ms bei einer Frequenz von 200 Hz (Digitimer DS5, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) [59]. Für die Verwendung eines Mehrfachimpulses anstelle eines Einzelimpulses konnte eine erhöhte Nozizeptionsspezifität gezeigt werden [50]. Die Stimuli hatten einen randomisierten Abstand zwischen 18 s und 22 s zueinander, um mögliche Habituationseffekte zu minimieren. Die aufgezeichneten Signale wurden zwischen 2 Hz und 1 kHz verstärkt und gefiltert (g.Bsamp, gTech, Graz, Austria), bei 2 kHz digitalisiert (Micro1401, CED, Cambridge, UK) und mittels Signal 3.10 Software (CED, Cambridge, UK) analysiert. Um die nozizeptive R2-Komponente des Blink-Reflexes zu untersuchen, wurde ein post-Stimulus-Intervall von 27 bis 87 ms gewählt [11]. Abbildung 4 zeigt eine exemplarische EMG-Spur.

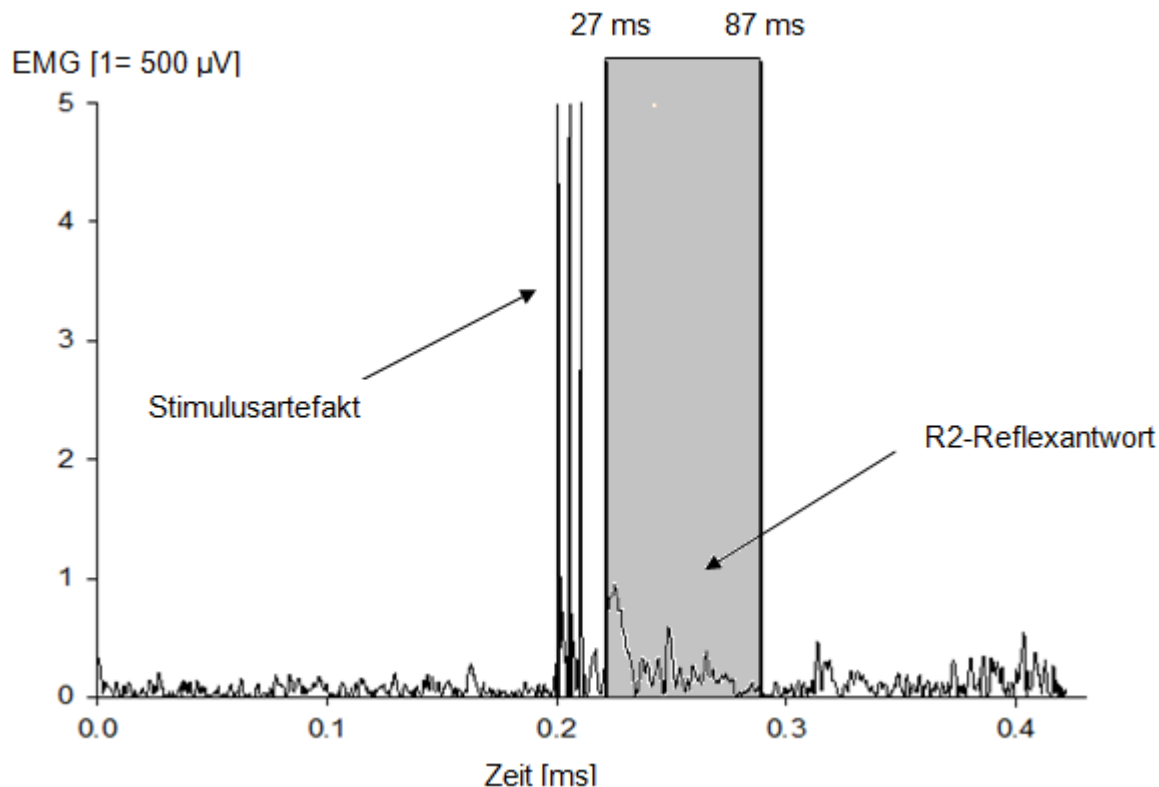


Abb. 4: Exemplarisches Elektromyogramm eines Probanden: es erscheint zunächst der Stimulusartefakt des dreifach-Rechteckimpulses. Im Zeitfenster zwischen 27 ms und 87 ms nach dem Stimulus ist die R2-Blinkreflexantwort aufgezeichnet.

2.3.2 Messung des RIII-Reflexes

Der polysynaptische RIII-Reflex ist Teil des spinalen nozizeptiven Flexorreflexes am Bein. Seine Auslösung erfolgte entsprechend der beschriebenen Erkenntnisse von Willer am linken Bein [34]. Um den hauteigenen Widerstand zu senken wurden zunächst die betroffenen Stellen rasiert, mit Desinfektionsmittel entfettet und anschließend mit Abrasionspapier (OMNI PREP, Weaver and company, Aurora, USA) aufgeraut. Die Elektroden wurden vor Platzierung mit einer Leitpaste („ten-twenty“, Weaver and company, Aurora, USA) versehen. Die Stimulation erfolgte über zwei Oberflächenelektroden, die im Verlauf des Nervus suralis am Malleolus lateralis sub- und retromalleolär, im Abstand von circa drei Zentimeter zueinander platziert wurden. Über die Elektroden wurde mit einer Serie von fünf Rechteckimpulsen mit je einer Millisekunde Dauer und einem Interpulsintervall von vier Millisekunden bei 200 Hz (Digitimer DS5, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) stimuliert. Diese Stimulation wird als singulärer Schmerzreiz wahrgenommen. Die Reize erfolgten randomisiert im Abstand von

acht bis zwölf Sekunden, um die Vorhersehbarkeit des nächsten Reizes gering zu halten. Die Ableitung erfolgte über ein Elektromyogramm (EMG) ipsilateral über zwei Schalenelektroden. Diese wurden am Muskel-Sehnen-Übergang und sieben Zentimeter proximal davon am Muskelbauch entlang des Musculus biceps femoris angebracht und mit Gurten fixiert. Prätibial wurde eine oberflächliche Erdungselektrode angebracht. Der Messaufbau ist in Abbildung 5 verdeutlicht.

Die Aufzeichnung des RIII-Reflexes erfolgte über einen Verstärker (g.Bsamp, gTech, Graz, Österreich), welcher die eingehenden Signale mittels eines Tiefpass- (1 kHz) und eines Hochpassfilters (2 Hz) filterte und 10000-fach verstärkte. Anschließend erfolgte die Digitalisierung mit Hilfe eines Analog-Digitalwandlers (Mikro 1401 mk II; CED Ltd., Cambridge, England) bei einer Samplerate von 2 kHz und die Weiterleitung an einen Computer, wo die rektifizierte Amplitude der Flexionsreflexantwort mit Hilfe der Software Signal 3.01 (CED Cambridge, UK) im Bereich von 90 ms bis 180 ms nach Stimulation als RIII-Reflex ausgemessen wurde. In diesem Messfenster wird speziell der nozizeptive Anteil der Reflexantwort, der durch A-delta-Fasern vermittelt wird, gemessen. Im Bereich davor tritt die taktile Antwort (50-70 ms) des Reflexes und danach (ab 250 ms) die unwillkürliche Rückziehbewegung auf.

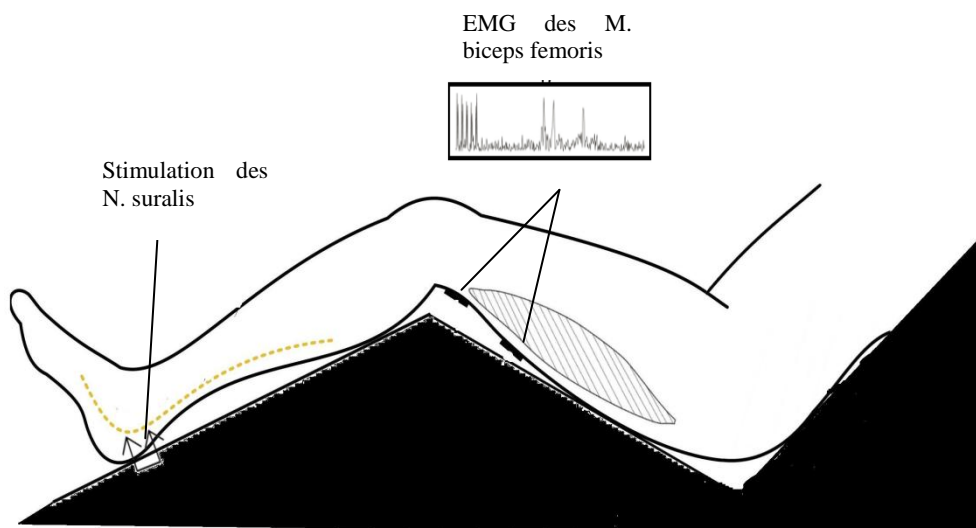


Abb. 5: Aufbau RIII-Reflex: Die Stimulation erfolgt im Bereich des Nervus suralis mit zwei Oberflächenelektroden. Das EMG wird am Musculus biceps femoris abgeleitet.

2.4 Messprozedere

2.4.1 Eingewöhnungsphase und Aufwärtsstimulation

Um den Probanden mit den Stromreizen vertraut zu machen, erfolgte im ersten Teil jeweils für den Blink- und den RIII-Reflex eine Reihe von 10 Probestimuli in aufsteigender Stimulationsintensität. Die Stimulationsstärken, die eben gerade als Schmerz wahrgenommen wurden, wurden darauf folgend als Ausgangsstimulus genutzt. Nach einer Pause von zwei Minuten erfolgte dann zunächst eine Stimulation mit steigender Stromstärke (Aufwärtsstimulation) des Blinkreflexes in 2 mA-Schritten bis zu einer Schmerzintensität von 70 auf der Bewertungsskala (NRS, siehe 2.2.2). Anschließend erfolgte eine Aufwärtsstimulation des RIII-Reflexes in 5 mA-Schritten, solange bis der Proband eine Schmerzintensität von NRS 70 angab. Bei beiden Messreihen wurden die interpolierten Stimulationsintensitäten, die den NRS-Werten von 30/50/70 entsprachen, notiert.

2.4.2 NRS 30/50/70 und Kältewasserbad

Zur Untersuchung der Effekte des Kältewassers auf das subjektive Schmerzempfinden, sowie auf die verschiedenen Reflexparameter wurden für den Blinkreflex 18 und für den RIII-Reflex 36 Stimuli jeweils vor und nach Anwendung des Kältewasserbades appliziert (Teil zwei und vier). Durch die unterschiedlichen Interstimulusintervalle von 18-22 Sekunden beim Blink- und 8-12 Sekunden beim RIII-Reflex wurde jeweils eine Messdauer von 3.60 Minuten für beide Reflexe garantiert. Als Stimulationsintensitäten wurden jeweils die Werte verwendet, die während der Vormessungen im ersten Teil von den Probanden mit den NRS-Werten 30/50/70 bewertet wurden. Die Abfolge Blink-/ RIII-Reflex war randomisiert, ebenso erfolgte die Stimulation mit randomisierten Stimulationsintensitäten, um die Vorhersehbarkeit des nächsten Reizes gering zu halten. Alle durch den Probanden angegebenen NRS-Werte wurden wieder notiert. Eine Übersicht des Messprotokolls ist in Abbildung 6 dargestellt.

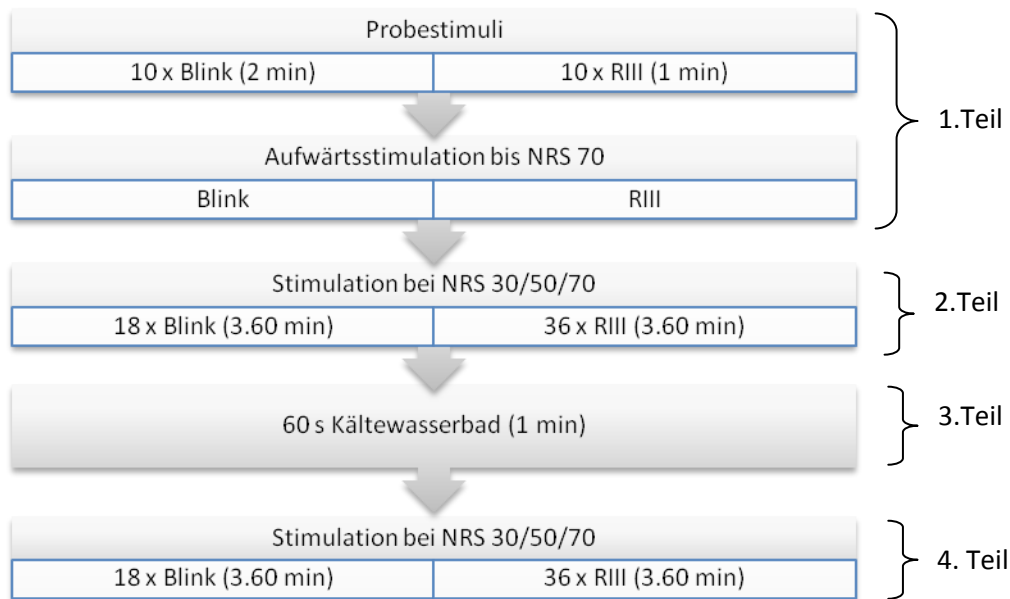


Abb. 6: Messprotokoll: Eine Messitzung bestand aus vier Teilen. 1.Teil: Eingewöhnungsphase mit Probestimulationen, Stimulation mit steigender Stromstärke (Aufwärtsstimulation) bis NRS 70; 2.Teil: Stimulation bei NRS 30/50/70; 3.Teil: 60 Sekunden Kältewasserbad; 4.Teil: Stimulation bei NRS 30/50/70.

2.5 Auswertung und Statistik

Alle Probandenunterlagen und Messergebnisse wurden gemäß den Richtlinien von good clinical practice (GCP) und des Datenschutzbeauftragten der Charité- Universitätsmedizin Berlin in digitaler und analoger Form gespeichert und archiviert. Die Daten wurden zunächst mithilfe der Tabellenkalkulations-Software Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) aufbereitet. Die grafische Aufarbeitung erfolgte mit SigmaPlot 10 (Systad Software GmbH, Erkrath, Deutschland) und Prism 5.0. Zur statistischen Analyse wurde R 2.10.0 verwendet [14]. Als objektive Reflexkriterien verwendeten wir für den Blinkreflex die baseline adjusted area under the curve (baAUC). Die baAUC ist das Amplitudenintegral der Fläche unter der EMG-Kurve im R2-Intervall minus dem Amplitudenintegral der Fläche unter der EMG-Kurve im Bereich des Grundrauschens. Dieser Reflexparameter quantifiziert das Ausmaß des Blinkreflexes am Besten [47]. Beim RIII-Reflex korreliert, nach einer Studie von Rhudy und Kollegen, als bester Parameter der Cohen's d mit der subjektiven Schmerzbewertung [60]. Um die Vergleichbarkeit zwischen den Reflexen zu gewährleisten entschieden wir uns jedoch, auch für den RIII-Reflex den Parameter baAUC zu verwenden. Dieser erwies sich in unseren

Auswertungen als gleichwertig, gegenüber Cohen's d. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt.

2.5.1 Datenauswertung individueller Probandenmerkmale

Die Auswertung individueller Probandenmerkmale wie Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Erwartungshaltung, STAI S, STAI T, die Dauer der Kältewasserstimulation, sowie die maximalen subjektiven Schmerzbewertungen beim Kältewasser erfolgte mittels einer linearen Regressionsanalyse.

2.5.2 Datenauswertung und statistische Analyse der intraindividuellen Zusammenhänge zwischen subjektivem Schmerzempfinden und Reflexgröße für den Blink- und RIII-Reflex

Wir bestimmten für alle Probanden die individuellen Korrelationen, sowie das Bestimmtheitsmaß r^2 zwischen der subjektiven Schmerzwahrnehmung (NRS) und den Reflexgrößen (baAUC) anhand der Werte der Stimulationen im 2. Block bei NRS 30/50/70 mit der Pearsons Korrelation. Daraus ermittelten wir die individuellen Regressionen. Die statistische Testung wurde mit dem F-Test durchgeführt.

2.5.3 Datenauswertung und statistische Analyse der Korrelation der individuellen Zusammenhänge von subjektivem Schmerzempfinden und Reflexgröße zwischen Blink- und RIII-Reflex

Wir ermittelten die Steigungen der individuellen Korrelationen zwischen subjektivem Schmerzempfinden und Reflexgröße bei beiden Reflexen und korrelierten diese miteinander (Pearsons Korrelation). Die statistische Testung erfolgte mit dem F-Test.

2.5.4 Datenauswertung und statistische Analyse der DNIC-Effekte

Zunächst erfolgte die Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Blink- und RIII-Reflexparameter, sowie der angegebenen NRS-Werte vor und nach dem Kältewasserversuch. Um die Effekte der DNIC-Aktivierung durch das Kältewasser zu untersuchen, berechneten wir für das subjektive Schmerzempfinden und die objektiven Reflexparameter die prozentualen Abnahmen der Werte nach dem Kältewasserversuch, bezogen auf die Ausgangswerte davor (Ausgangswert = 100%). Die statistische Testung erfolgte mit einem Bonferroni korrigiertem t-Test.

2.5.5 Korrelation der Effekte des Kältewasserreizes für die verschiedenen Stimulationsintensitäten innerhalb der Probanden

Um zu zeigen, dass die gemessenen Effekte des Kältewasserreizes auf das subjektive Schmerzempfinden und die Reflexgröße keine zufälligen Ergebnisse sind, sondern intraindividuell zusammenhängen, korrelierten wir die Effekte auf die gemessenen Parameter NRS und baAUC für die in der Vormessung für NRS 30/50/70 festgelegte Stimulationsstärken innerhalb der Reflexe miteinander (Pearsons Korrelation). Die statistische Testung erfolgte mit dem F-Test.

2.5.6 Korrelationen der individuellen Effekte und Korrelation der Effekte im spinalen und trigeminalen Innervationsgebiet

Anhand der prozentualen Abnahmen aus 2.5.4. ermittelten wir die Korrelationen zwischen den einzelnen Effekten (Pearsons Korrelation). Die statistische Testung erfolgte mit dem F-Test.

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

Alle 50 in der Studie eingeschlossenen Probanden beendeten die Messsitzung. Aufgrund von Materialdefekten an den Stimulationselektroden sowie der Überlagerung der eigentlichen Reflexantworten durch motorische Früh- oder Spätreaktionen wurden die Messergebnisse von drei Probanden von vornherein von der Auswertung ausgeschlossen. Für die Untersuchung der DNIC-Effekte mussten aus denselben Gründen weitere sieben Probanden für den Blinkreflex und vier Probanden für den RIII-Reflex ausgeschlossen werden. Daraus ergaben sich 47 NRS-Ergebnisse für beide Reflexe sowie 40 baAUC-Ergebnisse für den Blinkreflex und 43 baAUC-Ergebnisse für den RIII-Reflex. Einen Überblick über die demografischen Daten aller 50 Probanden gibt Tabelle 1.

Eine lineare Regressionsanalyse ergab, dass sowohl das Alter der Probanden, als auch Größe, Gewicht, Geschlecht, Erwartungshaltung, STAI-S, STAI-T, die Dauer der Kältewasserstimulation, sowie die maximalen subjektiven Schmerzbewertungen beim Kältewasser keinen signifikanten Einfluss auf die Größe der DNIC-Effekte hatten.

Merkmale	Mittelwert (\pm SD)
Alter [Jahre]	25,8 (\pm 4,9)
Größe [cm]	176,7 (\pm 9,9)
Gewicht [kg]	68,8 (\pm 11,8)
Geschlecht [m/w]	25/25

Tab. 1: Gezeigt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der individuellen Merkmale der 50 gemessenen Probanden.

3.2 Kältewasserreiz

Die Probanden bewerteten die Schmerzhaftigkeit des Kältewassers im Mittel mit 31.6 ± 19.2 (MW \pm SD) auf der NRS-Skala. Die maximale Schmerzhaftigkeit nach 60 Sekunden betrug 46.8 ± 24.6 (MW \pm SD). Der Verlauf über die Zeit ist in Abbildung 7 dargestellt. Die Korrelation zwischen der Schmerzhaftigkeit des Kältewassers und der erzielten DNIC-Effektivität zeigte keinen statistischen Zusammenhang.

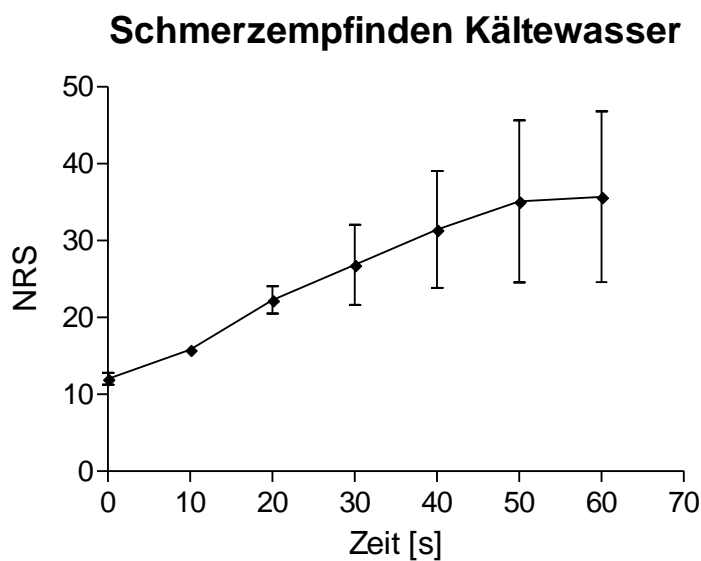


Abb. 7: Entwicklung der Schmerzhaftigkeit des Kältewassers über die Zeit. Gezeigt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

3.3 Effekte vor DNIC-Aktivierung

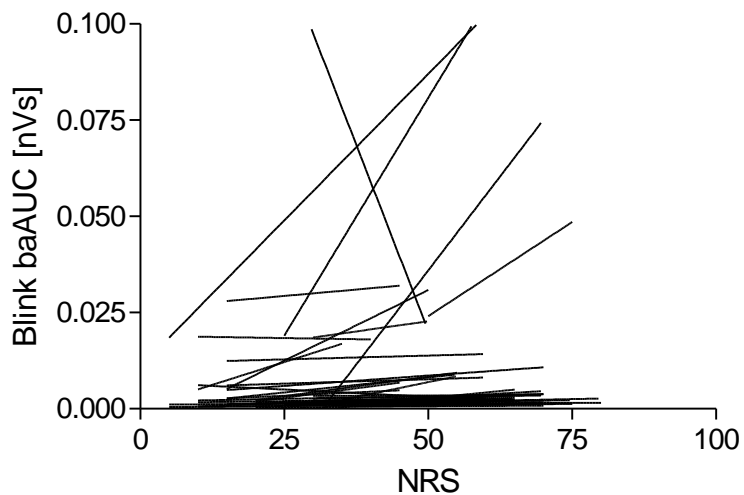
3.3.1 Korrelation des subjektiven Schmerzempfindens mit der Reflexgröße

3.3.1.1 Blinkreflex

Beim Blinkreflex besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Schmerzempfinden, das durch die elektrische Stimulation ausgelöst wird und dem Ausmaß des Reflexes von $r^2 = 0.3 \pm 0.23$ (Mittelwert der individuellen Bestimmtheitsmaße \pm SD) (F-Test; $p < 0.05$). Dabei variiert dieser Zusammenhang interindividuell stark. Die individuellen linearen Regressionsgraden

der 49 ausgewerteten Probanden sind in Abbildung 8 A aufgetragen. Zur besseren Anschauung ist zudem ein vergrößerter Ausschnitt der baAUC im Bereich bis 0,004 nVs dargestellt (8 B).

A



B

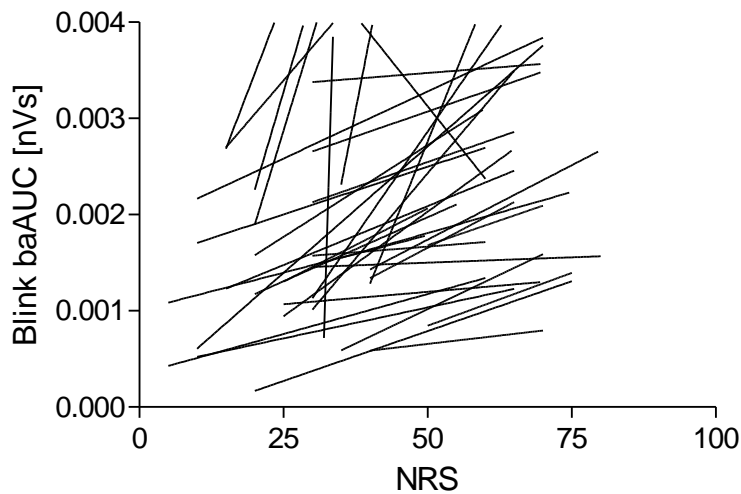


Abb. 8A, B: Aufgetragen sind die linearen Korrelationen der 47 Probanden zwischen subjektivem Schmerzempfinden (NRS) und objektivem Reflexparameter (baAUC) beim Blinkreflex.

3.3.1.2 RIII-Reflex

Auch beim RIII-Reflex besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem subjektiven Schmerzempfinden, das durch die elektrische Stimulation ausgelöst wird und dem Ausmaß des Reflexes von $r^2 = 0.4 \pm 0.23$ (Mittelwert der individuellen Bestimmtheitsmaße \pm SD) (F-Test; $p < 0.05$). Die individuellen linearen Regressionsgraden der 47 ausgewerteten Probanden zeigt Abbildung 9.

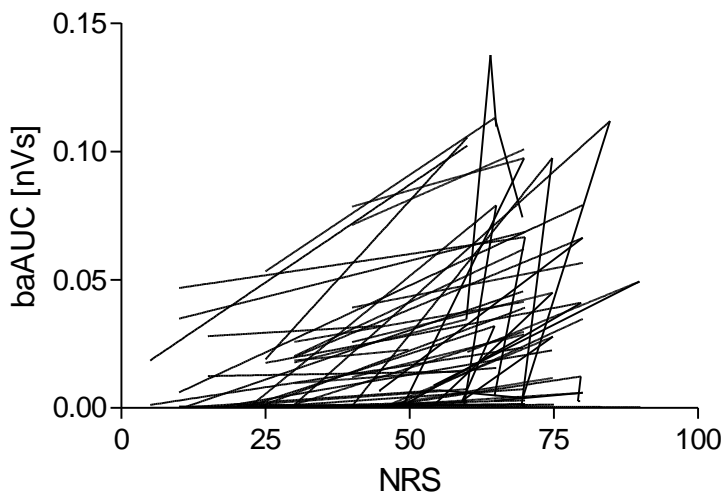


Abb. 9: Aufgetragen sind die linearen Korrelationen der 47 Probanden zwischen subjektivem Schmerzempfinden (NRS) und objektivem Reflexparameter (baAUC) beim RIII-Reflex.

3.3.2 Korrelation der individuellen Zusammenhänge von subjektivem Schmerzempfinden und Reflexgröße zwischen Blinkreflex und RIII

Die Korrelation der ermittelten Steigungen aus 3.3.1 beider Reflexe miteinander (siehe Abbildung 10) ergab keinen signifikanten Zusammenhang (F-Test, $p > 0.05$).

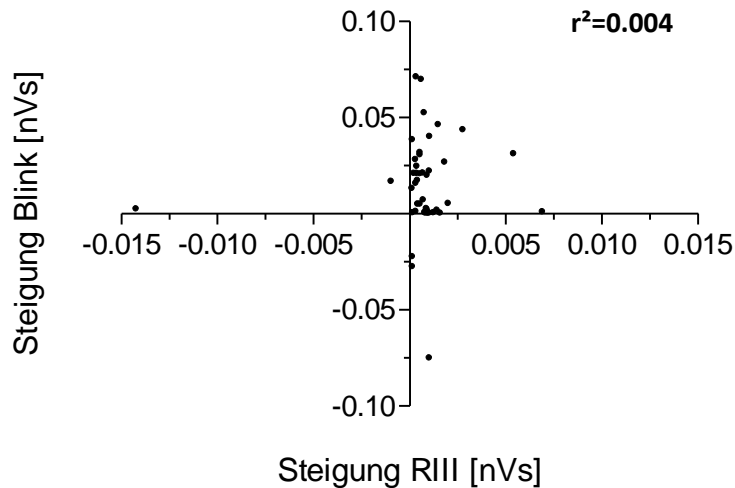


Abb. 10: Der Vergleich der individuellen Zusammenhänge zwischen subjektiver Schmerzhaftigkeit und Reflexgröße für Blink- und RIII-Reflex ergibt keine signifikante Korrelation.

3.4 DNIC-Effekte

3.4.1 Effekte des Kältewasserreizes auf das subjektive Schmerzempfinden und die Reflexgröße des Blinkreflexes

Nach dem Eintauchen der Hand in das Kältewasserbad waren die darauffolgenden Stimulationen des Blinkreflexes signifikant weniger schmerzhaft als davor. Das subjektive Schmerzempfinden nahm durch die Kältewasserstimulation für die in der Vormessung für NRS 3€€0 festgelegte Stimulationsstärke von 33.4 ± 12.7 auf 30.3 ± 13.8 ab, für die in der Vormessung für NRS 50 festgelegte Stimulationsstärke von 44 ± 12.1 auf 40.6 ± 13 und für die in der Vormessung für NRS 70 festgelegte Stimulationsstärke von 52.5 ± 11.9 auf 47.9 ± 13.4 (MW \pm SD). Die berechnete prozentuale Abnahme beträgt demnach für NRS 30 9 ± 9.7 %, für NRS 50 8 ± 6.8 % und für NRS 70 8.7 ± 12.2 % (MW \pm SD). Diese Abnahmen erwiesen sich als statistisch signifikant (t-Test für verbundene Stichproben, Bonferroni korrigiert; $p < 0.05$). Allerdings waren die Abnahmen nicht signifikant voneinander verschieden, sodass in den folgenden Darstellungen die durchschnittlich ermittelte Abnahme für alle drei Stimulationsintensitäten verwendet wird. Durchschnittlich nahm das subjektive Schmerzempfinden aller Probanden nach der Kältewasserstimulation um 8.5 ± 2.3 % (MW \pm SD) ab.

Durch die Kältewasserstimulation verringerte sich außerdem die Reflexgröße signifikant. Für die in der Vormessung für NRS 30 festgelegte Stimulationsstärke verringerte sie sich von 5.4 ± 7.6 auf 4.8 ± 7.3 pVs, für NRS 50 von 9.5 ± 18 auf 8.8 ± 16.6 pVs und für NRS 70 von 13.5 ± 24.1 auf 11.8 ± 21.6 pVs. Die berechnete prozentuale Abnahme beträgt für NRS 30 12.5 ± 4.4 %, für NRS 50 6.4 ± 4 % und für NRS 70 5.6 ± 3.4 %. Diese Änderungen sind statistisch signifikant (t-Test für verbundene Stichproben, Bonferroni korrigiert; $p < 0.05$), jedoch auch hier nicht signifikant voneinander verschieden, sodass im Folgenden die durchschnittliche Abnahme über alle drei Stimulationsstärken verwendet wird. Demnach nahm der objektive Reflexparameter nach der Kältewasserstimulation im Mittel um 9.5 ± 2.8 % (MW \pm SD) ab (siehe Abbildung 11).

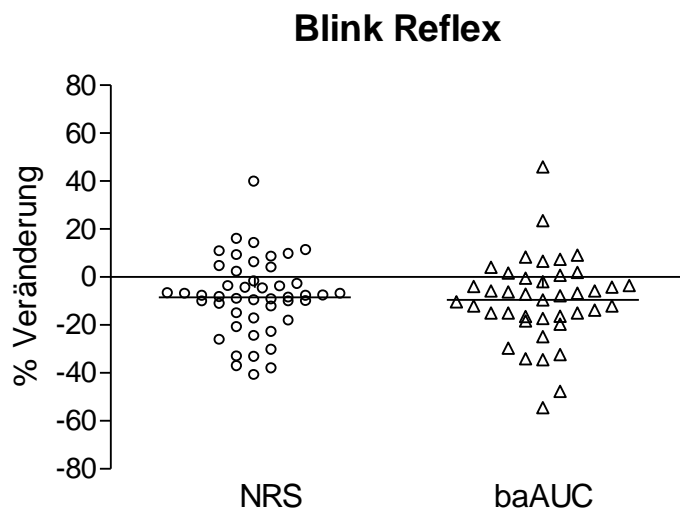


Abb. 11: Relative Veränderungen des subjektiven Schmerzempfindens (NRS) und der Reflexgröße (baAUC) beim Blinkreflex, die durch das Eintauchen der Hand in das Kältewasserbad hervorgerufen wurden, verglichen mit den Kontrollwerten vor dem Eintauchen. Die horizontalen Linien geben die Mittelwerte an.

3.4.2 Effekte des Kältewasserreizes auf das subjektive Schmerzempfinden und die Reflexgröße des RIII-Reflexes

Nach dem Eintauchen der Hand in das Kältewasserbad waren auch die darauffolgenden Stimulationen des RIII-Reflexes signifikant weniger schmerzhaft als davor. Das subjektive Schmerzempfinden nahm durch die Kältewasserstimulation für die in der Vormessung für NRS 30 festgelegte Stimulationsstärke von 36.2 ± 14.8 auf 33.5 ± 17.3 ab, für die in der

Vormessung für NRS 50 festgelegte Stimulationsstärke von 51.3 ± 13.2 auf 47.8 ± 16 und für die in der Vormessung für NRS 70 festgelegte Stimulationsstärke von 63 ± 10.6 auf 59.7 ± 13.6 (MW \pm SD). Die berechnete prozentuale Abnahme beträgt demnach für NRS 30 9 ± 9.7 %, für NRS 50 8 ± 6.8 % und für NRS 70 8.7 ± 12.2 % (MW \pm SD). Die berechnete prozentuale Abnahme beträgt demnach für NRS 30 9 ± 3.9 %, für NRS 50 8.4 ± 2.4 % und für NRS 70 7 ± 2 %. Für alle Abnahmen zeigte sich eine statistische Signifikanz (t-Test für verbundene Stichproben, Bonferroni korrigiert; $p < 0.05$). Allerdings waren auch diese Abnahmen nicht signifikant voneinander verschieden, sodass in den folgenden Darstellungen die durchschnittlich ermittelte Abnahme für alle drei Stimulationsintensitäten verwendet wird. Durchschnittlich nahm das subjektive Schmerzempfinden aller Probanden nach der Kältewasserstimulation um 8.1 ± 2.8 % (MW \pm SD) ab.

Durch die Kältewasserstimulation verringerte sich wie beim Blinkreflex die Reflexgröße signifikant. Für die in der Vormessung für NRS 30 festgelegte Stimulationsstärke verringerte sie sich von 18.7 ± 26.3 auf 17.5 ± 23.4 pVs, für NRS 50 von 36.6 ± 35 auf 33.7 ± 33 pVs und für NRS 70 von 47.2 ± 37.3 auf 41.3 ± 36.3 pVs Die berechnete prozentuale Abnahme beträgt für NRS 30 16.6 ± 5.5 %, für NRS 50 13.3 ± 4 % und für NRS 70 17.6 ± 3.6 %. Diese Änderungen sind zwar statistisch signifikant (t-Test für verbundene Stichproben, Bonferroni korrigiert; $p < 0.05$), jedoch auch hier nicht signifikant voneinander verschieden, sodass im Folgenden die durchschnittliche Abnahme über alle drei Stimulationsstärken verwendet wird. Demnach nahm der objektive Reflexparameter nach der Kältewasserstimulation im Mittel um 15.1 ± 3.5 % (MW \pm SD) ab (siehe Abbildung 12).

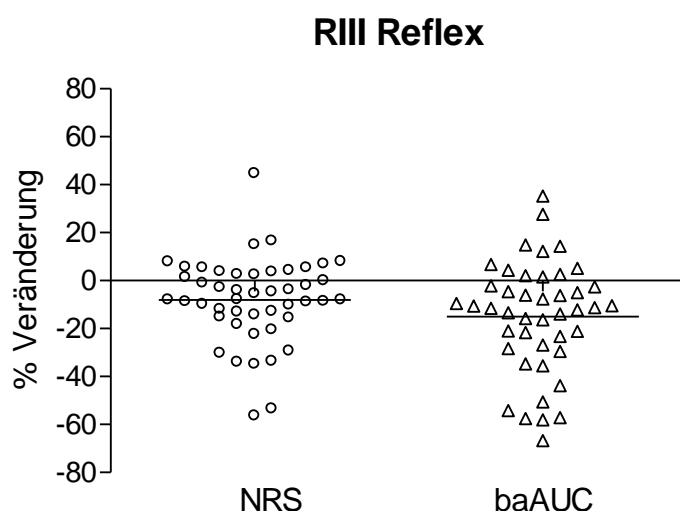


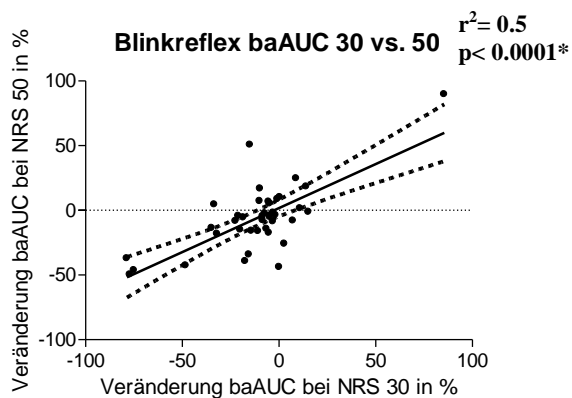
Abb. 12: Relative Veränderungen des subjektiven Schmerzempfindens (NRS) und der Reflexgröße (baAUC) beim RIII-Reflex, die durch das Eintauchen der Hand in das

Kältewasserbad hervorgerufen wurden, verglichen mit den Kontrollwerten vor dem Eintauchen. Die horizontalen Linien geben die Mittelwerte an.

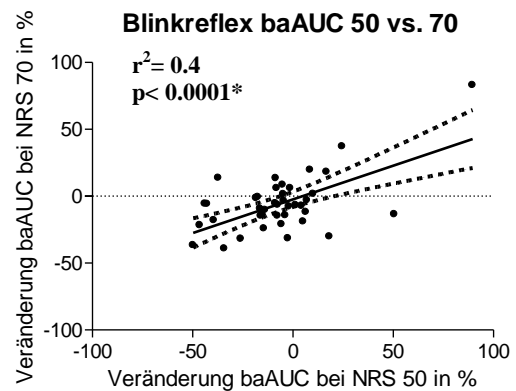
3.5 Korrelation der Effekte des Kältewasserreizes für die verschiedenen Stimulationsintensitäten innerhalb der Probanden

Die prozentualen Veränderungen, die die Aktivierung von DNIC für alle drei Stimulationsstärken auf das Schmerzempfinden (NRS) und den Reflexparameter (baAUC) hervorruft korrelieren innerhalb der Probanden statistisch signifikant miteinander (F-Test, $p < 0.05$).

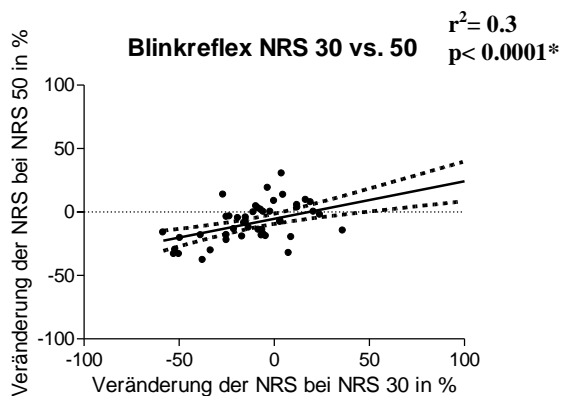
A



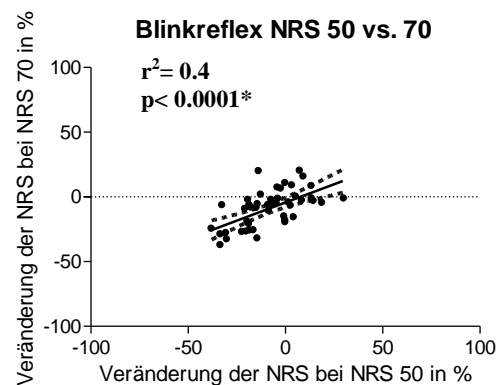
B



C



D



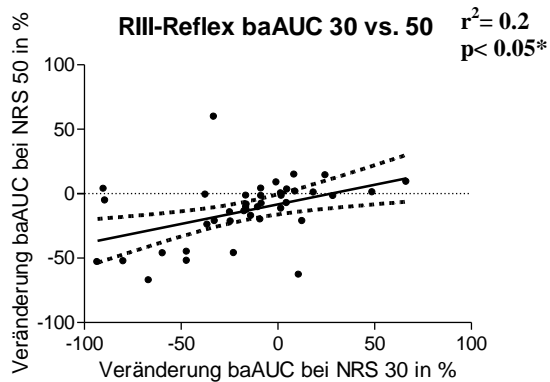
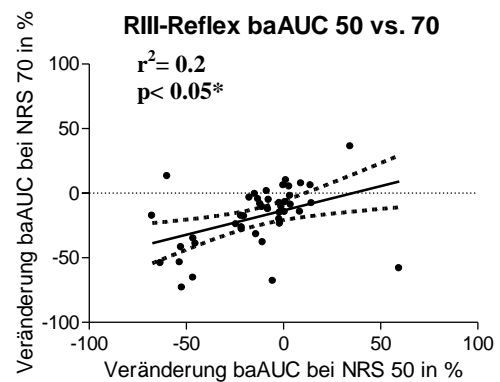
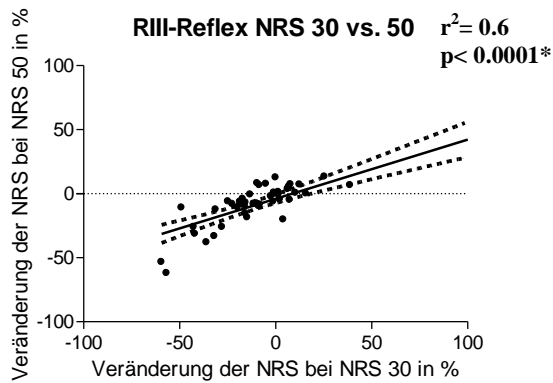
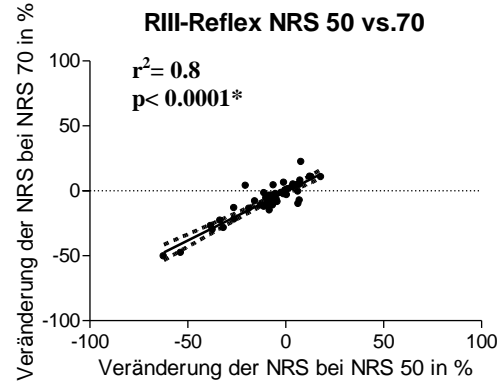
E**F****G****H**

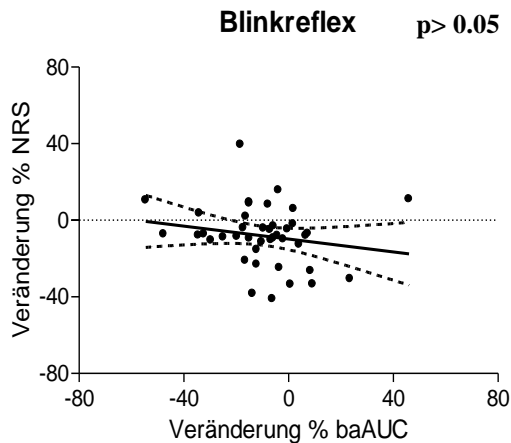
Abb. 13: Gezeigt sind die Korrelationen der intraindividuellen DNIC-Effekte durch die Kältewasserstimulation bei den verschiedenen Stimulationsintensitäten. Sowohl für den Blinkreflex (A-D), als auch für den RIII-Reflex (E-H) korrelieren die jeweiligen Effekte bei allen drei Stimulationsintensitäten intraindividuell signifikant miteinander (* $p < 0.05$). Die Regressionsgraden sind im 95% Konfidenzintervall angegeben.

3.6 Korrelation der individuellen Änderungen des subjektiven Schmerzempfindens und der Reflexgrößen durch den Kältewasserreiz

Der Vergleich der Effekte des Kältebades auf das subjektive Schmerzempfinden und die Reflexgrößen innerhalb der einzelnen Probanden ergaben weder beim Blink- noch beim RIII-Reflex sichtbare Zusammenhänge. Unter Verwendung der über alle drei Stromintensitäten gemittelten durchschnittlichen Abnahmen wurde für den Blinkreflex keine signifikante

Korrelation gefunden (F-Test, $p > 0.05$ / Abbildung 16 A). Beim RIII-Reflex war die Korrelation signifikant von Null verschieden (F-Test, $p < 0.05$), allerdings lag der Determinationskoeffizient nur bei 0.12 (Abbildung 14 B).

A



B

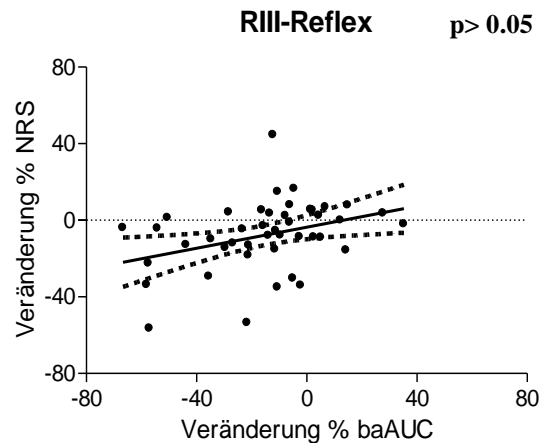
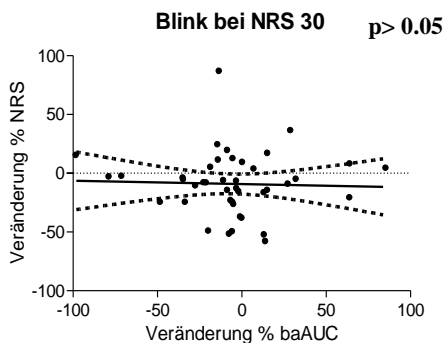


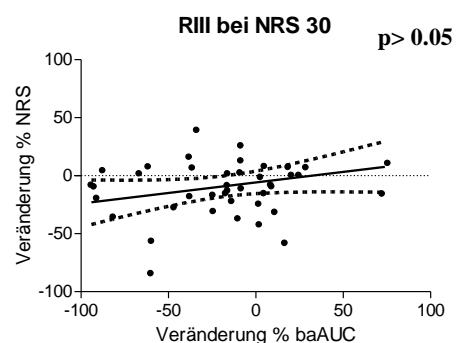
Abb. 14: Korrelation der individuellen Veränderungen der Reflexamplitude (baAUC) und dem subjektiven Schmerzempfinden (NRS), die durch die Kältewasserstimulation hervorgerufen wurde für den Blinkreflex (A) und den RIII-Reflex (B). Für jedes Individuum wurden alle Daten der drei Stimulationsintensitäten zusammengefasst. Die Regressionsgraden sind im 95% Konfidenzintervall angegeben.

Die einzelnen Korrelationen des Blink- und RIII-Reflexes unterteilt für alle drei Stimulationsstärken zeigen die Abbildungen 15 A-F.

A



D



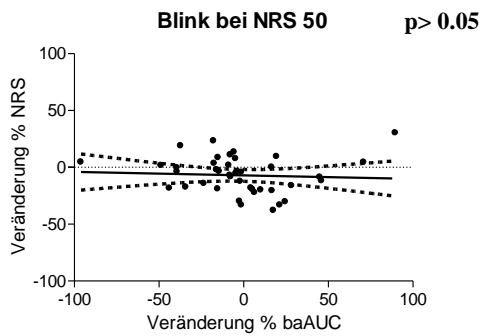
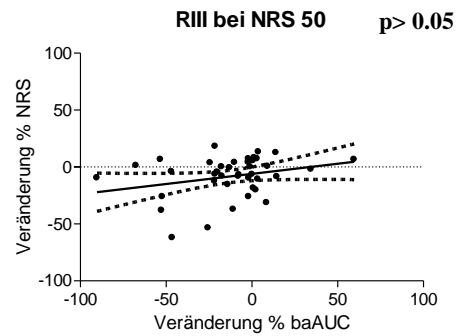
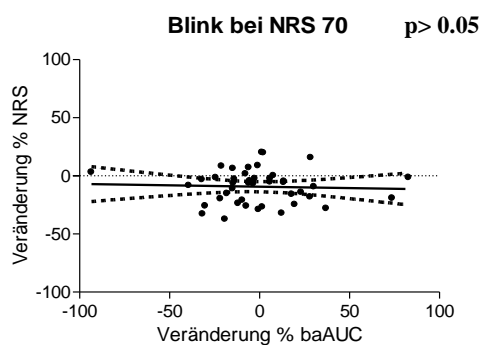
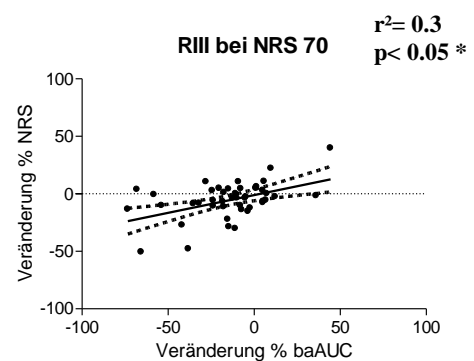
B**E****C****F**

Abb. 15: Korrelation der individuellen Veränderungen der Reflexamplitude (baAUC) und dem subjektiven Schmerzempfinden (NRS), die durch die Kältewasserstimulation hervorgerufen wurde für den Blinkreflex (A-C) und den RIII-Reflex (D-F). Die Regressionsgraden sind im 95% Konfidenzintervall angegeben. Für die Stimulation beim RIII-Reflex bei NRS 70 kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung durch DNIC auf Schmerzempfinden und Reflexgröße nachgewiesen werden (* $p < 0.05$) (F).

3.7 Korrelation der individuellen Änderungen im spinalen und trigeminalen Innervationsgebiet durch den Kältewasserreiz

Der direkte Vergleich der individuellen Veränderungen, die das Kältewasserbad auf beide Reflexe hatte, ergab unter Verwendung der über alle drei Stromintensitäten gemittelten durchschnittlichen Abnahmen keine signifikanten Korrelationen (F-Test, $p > 0.05$) (Abbildungen 16 A und B).

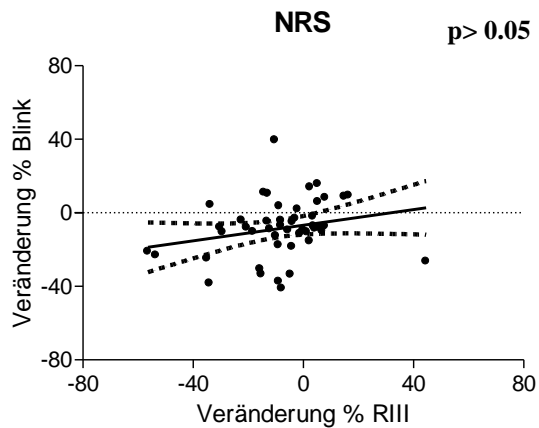
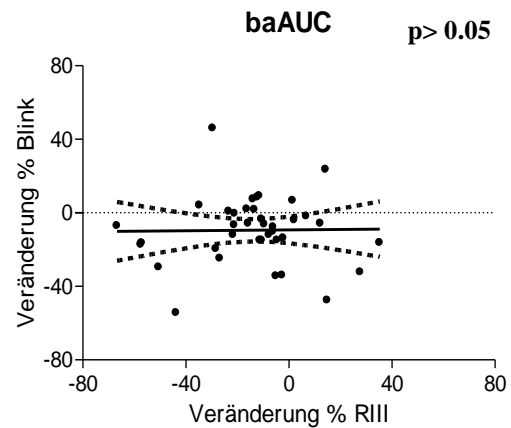
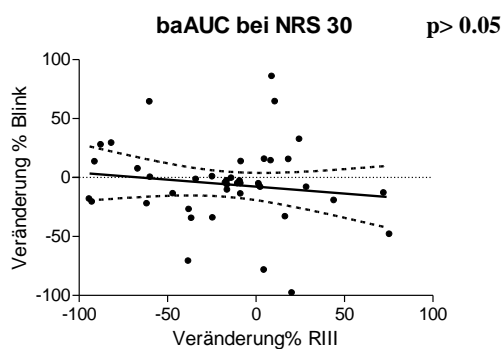
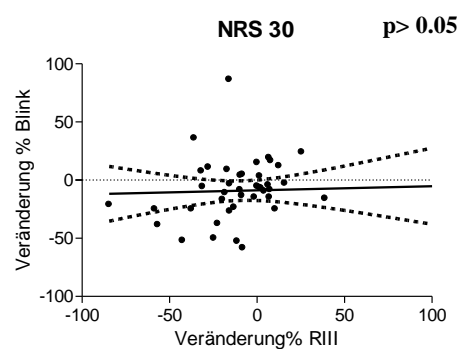
A**B**

Abb. 16: Korrelation der individuellen Änderungen des subjektiven Schmerzempfindens (NRS) (A) und des objektiven Reflexparameters (baAUC) (B) für beide Reflexe. Für jedes Individuum wurden alle Daten der drei Stimulationsintensitäten zusammengefasst. Die Regressionsgraden sind im 95% Konfidenzintervall angegeben. Keine der Korrelationen war signifikant von Null verschieden.

Unterteilt für alle drei Stimulationsintensitäten zeigen die Abbildungen 17 A-F die individuellen Korrelationen. Lediglich der Vergleich der Effekte auf das subjektive Schmerzempfinden ergab für die Stimuli bei NRS 50 und 70 signifikante Korrelationen (F-Test, $p < 0.05$).

A**D**

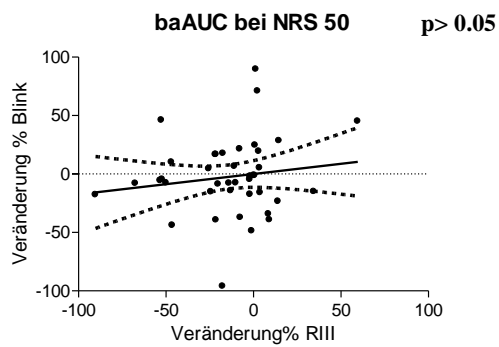
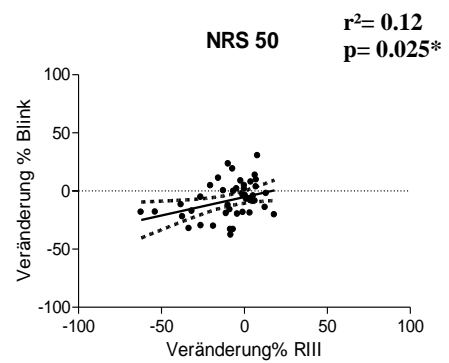
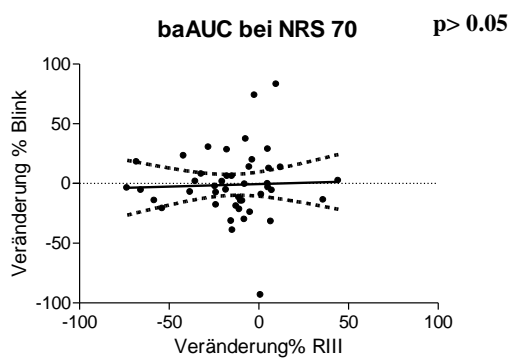
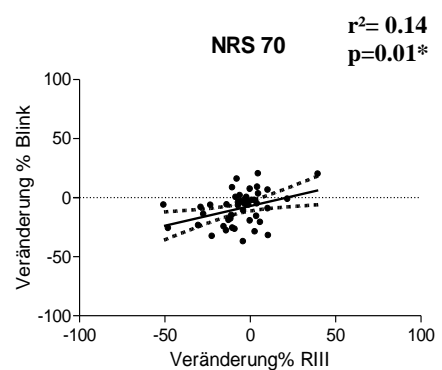
B**E****C****F**

Abb. 17: Korrelation der Veränderungen der baAUC durch den Kältewasserreiz zwischen Blink- und RIII-Reflex bei NRS 30 (A), NRS 50 (B) und NRS 70 (C). Die Regressionsgraden sind im 95% Konfidenzintervall angegeben. Die Veränderungen sind nicht signifikant. Die Korrelationen der Effekte auf das subjektive Schmerzempfinden NRS 30 (D), NRS 50 (E) und NRS 70 (F) ergaben signifikante Zusammenhänge in E und F (* $p < 0.05$).

4. Diskussion

Bei Patienten, die unter chronischen Schmerzzuständen wie Migräne oder Fibromyalgie leiden, konnte eine reduzierte Effektivität in endogenen schmerzhemmenden Systemen nachgewiesen werden [7, 8, 61, 62]. Ein Beispiel dieser Systeme sind die diffuse noxious inhibitory controls (DNIC), die in dieser Studie untersucht wurden. Über die genauen Mechanismen, die zu dieser reduzierten Fähigkeit der Schmerzinhibition führen, ist bisher noch sehr wenig bekannt. Bevor man genauere Aussagen zu den Fehlfunktionen bei chronischen Schmerzpatienten treffen kann, müssen die DNIC-Mechanismen ausführlich erforscht und Erkenntnisse darüber gewonnen werden, wie DNIC beispielsweise in verschiedenen anatomischen Gebieten funktioniert, und wie sie subjektiv und objektiv gemessen und quantifiziert werden können. Perspektivisch könnten damit möglicherweise Rückschlüsse auf Fehlfunktionen bei chronischen Schmerzpatienten gezogen und Verfahren etabliert werden, die es ermöglichen, Patienten mit einem hohen Risiko für chronische Schmerzen zu identifizieren.

Wenn man annimmt, dass endogene Schmerzmodulation eine individuelle Eigenschaft ist, sollte das Ausmaß dieser Mechanismen in verschiedenen Körperarealen annähernd gleich sein. Deshalb haben wir in dieser Studie die Effekte der schmerzhemmenden Bahnen auf zwei Reflexe mit unterschiedlicher anatomischer Lokalisation und Verschaltung untersucht und dabei jeweils die Einflüsse auf die Reflexgröße und das subjektive Schmerzempfinden miteinander verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl beim trigeminal verschalteten Blink- als auch beim spinal verschalteten RIII-Reflex die Reflexgrößen und das subjektive Schmerzempfinden durch einen Kältereiz und die dadurch mutmaßliche Aktivierung von DNIC verringert werden. Die Korrelation dieser spinalen und trigeminalen Effekte miteinander zeigte jedoch überraschenderweise keinen signifikanten Zusammenhang.

4.1 Zusammenhang zwischen Reflexgröße und subjektivem Schmerzempfinden

Es gab für beide Reflexe einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem durch die elektrische Stimulation hervorgerufenen Ausmaß des Reflexes (baAUC) und dem dabei subjektiv empfundenen Schmerz (NRS). Der Zusammenhang war beim RIII-Reflex jedoch deutlich ausgeprägter als beim Blinkreflex. Die gute Korrelation beim RIII-Reflex bestätigt

bereits veröffentlichte Studien, die einen ähnlich guten Zusammenhang nachwiesen. Eine Erklärung für die schlechtere Korrelation beim Blinkreflex ist möglicherweise, dass der primär dem Schutz des Auges dienende Blinkreflex zusätzlich zur nozizeptiven Komponente auch einer ausgeprägten nicht-nozizeptiven Schreckreaktion (startle reaction, startle response) unterlegen ist. Diese beeinflusst womöglich die Reflexgröße im gemessenen Zeitfenster [63, 64]. Der RIII-Reflex wird davon nicht beeinflusst und könnte sich demnach besser als objektives Maß für subjektiv empfundenen Schmerz eignen. Schon 1977 konnten Willer et al. zeigen, dass ein enger Zusammenhang zwischen der Reflexgröße des RIII-Reflexes und subjektivem Schmerz besteht [34]. Auch weitere Studien konnten diesen Zusammenhang herausarbeiten [35, 38, 43]. Damit bestätigt sich unsere Hypothese, dass bei beiden Reflexen eine Korrelation zwischen Reflexgröße und subjektivem Schmerzempfinden besteht.

Die Korrelation der individuellen Zusammenhänge von NRS und baAUC zwischen Blink- und RIII-Reflex ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Eine individuelle Abnahme der Schmerzintensität unter Abnahme der Stimulationsstärke (oder umgekehrt) in einem Innervationsgebiet bedeutet also nicht notwendigerweise den gleichen Effekt im jeweils anderen Gebiet. Der Blinkreflex ist ein trigeminal verschalteter Hirnstammreflex, der primär dem Schutz des Auges dient [20]. Der RIII-Reflex ist ein polysynaptisch und multisegmental verschalteter spinaler Reflex, dessen Stimulation eine schnelle Wegziehbewegung des Beines hervorruft [30, 31, 34]. Unsere Ergebnisse könnten auf Grund der verschiedenen anatomischen Lokalisationen und Funktionen darauf hindeuten, dass unterschiedliche Mechanismen die spinale und trigeminale Schmerzweiterleitung und -wahrnehmung beeinflussen.

4.2 Effekte des Kältewasserreizes auf das subjektive Schmerzempfinden und den objektiven Reflexparameter

Ein Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, welchen Einfluss der schmerzhafte Konditionierungsreiz (Kältewasserreiz) auf das subjektive Schmerzempfinden hat. In Übereinstimmung mit anderen Studien rief der schmerzhafte Konditionierungsreiz eine signifikante Abnahme der Schmerzintensität hervor, wahrscheinlich durch die Aktivierung von DNIC [12, 51, 65-68]. In beiden Reflexen konnte eine signifikante Schmerzreduktion um 8 % vom Ausgangswert erzielt werden.

Weiterhin untersuchten wir, wie der schmerzhafte Konditionierungsreiz den objektiven Reflexparameter baAUC beeinflusst. Es stellte sich heraus, dass beim Blinkreflex die für alle drei Stimulationsintensitäten gemittelte Reflexgröße um 6.9 % vom Ausgangswert abnahm. Diese Abnahme war statistisch signifikant. Der RIII-Reflex zeigte eine signifikante Abnahme der für alle drei Stimulationsintensitäten gemittelten Reflexgröße um 15.1 %.

Ein Grund für die große Variation zwischen den Effekten könnte sein, dass der Effekt, den die DNIC-Aktivierung hervorruft, allmählich mit der Zeit wieder abnimmt. Andererseits ist der DNIC-Effekt dafür bekannt, lange nachweisbar zu sein, vor allem nach seiner Aktivierung mit Kältewasser. So konnten Willer et al. eine fast vollständige Reduktion des RIII-Reflexes erzielen, die 6-9 Minuten lang nach Beendigung des Konditionierungsreizes anhielt [44]. Auch Fuji et al. erzielten einen DNIC-Effekt, der noch 5 Minuten nach Beendigung des Konditionierungsreizes nachweisbar war [68]. Sogar von Effekten, die 30-60 Minuten lang anhielten, wurde berichtet [69, 70]. Kagigi konnte allerdings in einer Studie mit einem CO₂-Laser als Testreiz zeigen, dass der DNIC-Effekt nach einem thermalen Konditionierungsreiz nach dessen Applikation schnell wieder nachlässt [71]. Ein gleicher Effekt wurde von Svensson et al. nachgewiesen [72]. Nach dem Kältewasserreiz maßen wir den Blink- und RIII-Reflex für jeweils circa 3,6 Minuten. Zwischen beiden Messungen waren 2 Minuten Pause, sodass eine Abnahme des DNIC-Effektes nach ungefähr 10 Minuten nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

4.3 Korrelation der Effekte des Kältewasserreizes für die verschiedenen Stimulationsintensitäten innerhalb der Probanden

Wir konnten zeigen, dass die Effekte, die die Aktivierung der schmerzhemmenden Bahnen durch den Kältewasserreiz hervorrufen, intraindividuell für den jeweiligen Reflex bei den unterschiedlichen Stimulationsintensitäten miteinander korrelieren. Das deutet zunächst darauf hin, dass die individuellen Fähigkeiten zur Schmerzmodulation keine zufälligen Ergebnisse, sondern eine persönliche Eigenschaft sind, die individuell vermutlich von Tageszeit oder anderen äußeren Faktoren abhängen können.

4.4 Korrelation der individuellen Änderungen des subjektiven Schmerzempfindens und der Reflexgrößen durch den Kältewasserreiz

In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass es keinen Zusammenhang zwischen subjektiven und objektiven Effekten der DNIC-Aktivierung im jeweiligen Innervationsgebiet gibt. Es konnte also keine Korrelation zwischen der Abnahme der Schmerzweite durch den Kältewasserreiz und der Abnahme der gemessenen Reflexgrößen festgestellt werden. Lediglich für den RIII-Reflex bei der Stimulation um NRS 70 konnte eine signifikante Korrelation zwischen beiden Effekten gezeigt werden.

Eine solche unterschiedliche Beeinflussung des subjektiven Empfindens und nozizeptiver Reflexe ist bereits vorbeschrieben [37, 39, 73]. Vor kurzem wurden Hinweise dafür gefunden, dass es voneinander unabhängige Wege gibt, denen die Effekte von subjektiver Schmerzempfindung und spinaler Nozizeption, ausgelöst durch einen schmerzhaften Stimulus, unterlegen sind [48, 74]. Es ist im Moment noch unklar, ob sich diese spinalen Effekte mit denen im trigeminalen Gebiet ähneln und in welcher Art und Weise sie relevant für bestimmte Schmerzzustände sind.

4.5 Korrelation der individuellen Änderungen im spinalen und trigeminalen Innervationsgebiet durch den Kältewasserreiz

Obwohl eine signifikante Abnahme von subjektivem Schmerz und objektiven Reflexparametern von annähernd gleichem Ausmaß in beiden Reflexen erreicht werden konnte, korrelieren diese Veränderungen zwischen den Reflexen intraindividuell kaum miteinander - weder für das subjektive Schmerzempfinden noch für die nozizeptiven Reflexe. Das bestätigt eine Studie von Rosen et al., die sich mit dem Vergleich von DNIC-Effekten im trigeminalen und spinalen Gebiet auf das subjektive Schmerzempfinden beschäftigt [46]. Auch hier wurde ein Unterschied in den Veränderungen von subjektiven Schmerzschwellen im trigeminalen und spinalen Innervationsgebiet nachgewiesen. Zusätzlich konnten wir jedoch zeigen, dass neben dem subjektiven Empfinden auch die Veränderungen nozizeptiver Reflexe in den verschiedenen Gebieten unterschiedlichen Einflüssen unterliegen.

In Hinblick auf diese Ergebnisse erscheint es fragwürdig, ob die Testung supraspinaler Mechanismen der Schmerzhemmung an Kopfschmerzpatienten anhand spinaler Messungen sinnvoll ist, obwohl es Studien gibt, die einen Zusammenhang zwischen DNIC-Effekten auf

den RIII-Reflex und medikamenteninduziertem Kopfschmerz [10] sowie Migräne [45] nachweisen konnten.

4.6 Einschränkungen der Arbeit

Die schwache Korrelation der DNIC-Effekte zwischen spinalem und trigeminalem Gebiet könnte durch die Variabilität, die sich aus der komplexen Methodik ergibt, begründet sein. Vor allem die Anwendung der konzentrischen Elektrode zur Auslösung des nozizeptiven Blinkreflexes ist noch relativ neu und bedarf weiterer Optimierung. Eine gegenseitige Beeinflussung der Reflexe und Messergebnisse durch die komplexe elektronische Ausstattung während den Untersuchungen ist ebenfalls nicht auszuschließen. Weiterhin muss in Betracht gezogen werden, dass die elektrischen Reize um NRS 70 schon zu schmerzhaft waren. Eigentlich wird angenommen, dass DNIC nur durch tonische Reize wie beispielsweise die Kältestimulation von einer Minute ausgelöst werden kann, jedoch ist nicht auszuschließen, dass die wiederholte Stimulation mit hoch schmerzhaften Reizen bereits DNIC aktiviert hat, was die Messergebnisse verfälschen würde.

Es ist außerdem nicht auszuschließen, dass sich das Empfinden der Probanden in Bezug auf den schmerzhaften Stimulus im Laufe der Zeit verändert hat. Die einzelnen Messsituationen waren mit rund zwei Stunden relativ lang und aufwändig, da zwei verschiedene Reflexe aufgebaut und getestet wurden. Durch Randomisierung haben wir zwar versucht, diese Effekte zu minimieren, aber es konnte vereinzelt beobachtet werden, dass das Schmerzempfinden für gleiche Stimulationsintensitäten im Laufe der Zeit zu- oder abnahm.

Das gesamte Ausmaß der DNIC-Effekte liegt im unteren Bereich der bisher erzielten Resultate, die in dem Review von Pud et al. veröffentlicht wurden [12]. Grund dafür könnte sein, dass wir die DNIC-Effekte nicht während der Kältestimulation, sondern kurz danach testeten. Zudem betrug die Dauer der Kältestimulation 60 Sekunden bei 12°C kaltem Wasser. Der Schmerz, der durch das kalte Wasser hervorgerufen wurde, war mit 31.6 ± 19.2 (MW \pm SD) möglicherweise nicht ausgeprägt genug. Das könnte zu geringeren Effekten geführt haben [75]. Andererseits konnte in unseren Auswertungen kein Zusammenhang zwischen der individuellen Schmerzhaftigkeit des Konditionierungsreizes und dem Ausmaß der DNIC-Effekte nachgewiesen werden. Auch andere Studien haben unterschiedliche Zusammenhänge zwischen der Schmerzhaftigkeit des Konditionierungsreizes und dem Ausmaß der DNIC-Effekte nachgewiesen. Einige zeigen eine positive Korrelation zwischen beiden [68] und

andere nicht [51, 67, 76]. Eventuell könnte auch die Dauer der Kältestimulation von einer Minute für manche Probanden zu kurz gewesen sein.

4.7 Ausblick

In dieser Studie konnte eine signifikante Abnahme von subjektivem Schmerzempfinden und objektivem Reflexparameter in zwei unterschiedlichen anatomischen Gebieten erreicht werden. Allerdings konnten wir keinen Zusammenhang zwischen den individuellen DNIC-Effekten im spinalen und trigeminalen Innervationsgebiet finden. Demnach wäre es möglich, dass unterschiedliche Regulationsmechanismen diese Effekte beeinflussen. In unserer Studie wurden das erste Mal objektive und subjektive DNIC-Effekte auf das spinale und das trigeminale System miteinander verglichen.

Unsere Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Messung alle jung und gesund. Während die DNIC- Effekte relativ durchgehend und konstant bei jungen Menschen gefunden werden, können sie bei älteren Menschen vermindert oder sogar überhaupt nicht mehr vorhanden sein [77-79]. Man könnte also schlussfolgern, dass eine im Alter verminderte Möglichkeit zur DNIC-Aktivierung zusammenhängt mit dem körperlichen Unvermögen, mit chronischen Schmerzzuständen umzugehen [79]. Weitere Forschung an älteren Probanden und an Patienten mit chronischen Schmerzen ist deshalb notwendig.

Die Ergebnisse, die wir beim RIII-Reflex erzielen konnten, sind deutlich ausgeprägter, als beim Blinkreflex. Allerdings müssen, um eine Vergleichbarkeit der Reflexe zu gewährleisten und nachzuweisen, ob intraindividuelle Zusammenhänge bestehen oder nicht, beide Verfahren standardisiert werden.

Aus unseren Ergebnissen lässt sich abschließend zusammenfassen, dass wir keine Zusammenhänge zwischen individuellen DNIC-Effekten in trigeminalen und spinalen Innervationsgebieten finden konnten, was darauf hindeutet, dass unterschiedliche Signalwege diese Effekte modulieren.

5. Zusammenfassung

Bei chronischen Schmerzpatienten konnte eine reduzierte Fähigkeit zur endogenen Schmerzhemmung, beispielsweise durch die Aktivierung von schmerzhemmenden Fasern im Rückenmark (DNIC), nachgewiesen werden. Noch ist unklar welche Mechanismen daran beteiligt sind, wie sich die DNIC in unterschiedlichen anatomischen Gebieten verhalten und auf welche Art sie miteinander zusammenhängen. Zur Untersuchung und einem Vergleich eignen sich deshalb zwei Reflexe, die sich in ihrer anatomischen Lokalisation und Verschaltung unterscheiden: der spinale RIII-Reflex und der trigeminale Blinkreflex. Wir untersuchten, welche Auswirkungen die Aktivierung von DNIC auf das subjektive Schmerzempfinden und die objektiven Reflexparameter hat und welche Zusammenhänge im trigeminalen und spinalen Innervationsgebiet bestehen.

Dazu wurde die Studie an 50 gesunden Probanden durchgeführt. Wir stimulierten elektrisch den Blink- und RIII-Reflex im jeweiligen Innervationsgebiet mit drei den Probanden individuell angepassten Stimulationsintensitäten, die subjektiven Schmerzempfindungen von 30, 50 und 70 auf einer numerischen Bewertungsskala von 0-100 (NRS) entsprachen. Die Probanden bewerteten jede elektrische Stimulation anhand der NRS-Skala. Danach wurde zur Aktivierung von DNIC eine Hand für die Dauer von einer Minute in 12°C kaltes Wasser getaucht. Anschließend wurden mit den gleichen Stimulationsintensitäten beide Reflexe erneut gemessen und die subjektive Schmerzbewertung erfolgte. Mittels linearer Korrelationen und dem prozentualen Vergleich objektiver Reflexparameter und subjektiver Schmerzbewertung vor und nach dem Kältewasserversuch untersuchten wir die Effekte von DNIC auf den jeweiligen Reflex, das subjektive Schmerzempfinden und die Zusammenhänge zwischen und innerhalb der Innervationsgebiete.

Bei beiden Reflexen zeigte sich eine signifikante Reduktion der objektiven Parameter (9-15 %) und der subjektiven Schmerzbewertung (ca. 8.5 %) nach der Kältewasserstimulation. Die Korrelation von spinalen und trigeminalen Effekten miteinander ergab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang. Das könnte darauf hindeuten, dass unterschiedliche Mechanismen die Schmerzverarbeitung im spinalen und trigeminalen System regulieren. Weiterhin fanden wir keinen Zusammenhang zwischen den individuellen Effekten auf das subjektive Schmerzempfinden und die Reflexparameter im jeweiligen Innervationsgebiet, was darauf hinweisen könnte, dass auch diese beiden unterschiedlichen Regulationsmechanismen durch endogene Schmerzmodulation unterlegen sind.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass endogene schmerzhemmende Mechanismen im spinalen und trigeminalen Innervationsgebiet durch unterschiedliche Signalwege reguliert werden.

6. Anhang

Nummer	Proband	Geschlecht	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Erst	Max NRSEis	STAI-S	STAI-T
1	AA	m	30	184	86	Blink	90	36	51
2	AB	m	25	182	80	RIII	60	33	45
3	AC	m	25	185	81	Blink	90	33	37
4	AD	m	23	189	86	Blink	30	37	36
5	AE	m	25	185	80	Blink	80	27	36
6	AF	m	24	190	83	Blink	50	33	38
7	AG	m	25	176	73	Blink	35	44	40
8	AH	m	21	175	65	RIII	70	36	41
9	AI	m	26	180	75	Blink	95	30	24
10	AJ	m	24	187	73	Blink	25	40	38
11	AK	m	25	195	81	Blink	60	35	36
12	AL	m	23	188	82	RIII	30	22	28
13	AM	m	23	183	86	RIII	45	30	27
14	AN	m	44	180	83	Blink	25	33	32
15	AO	m	25	182	75	Blink	30	42	39
16	AP	m	25	186	90	RIII	60	40	29
17	AQ	m	26	182	82	Blink	10	34	32
18	AR	m	24	185	75	RIII	75	32	26
19	AS	m	21	198	73	RIII	5	24	34
20	AT	m	25	174	61	RIII	30	35	36
21	AU	m	25	185	82	Blink	55	40	36
22	AV	m	25	185	79	Blink	50	30	31
23	AW	m	26	183	74	Blink	20	29	32
24	AX	m	28	192	80	RIII	50	21	21
25	AY	m	24	203	102	RIII	90	47	52
26	BB	w	25	155	48	Blink	70	31	38
27	BC	w	24	169	57	RIII	60	35	34
28	BD	w	24	160	48	RIII	80	50	35
29	BE	w	24	160	61	RIII	65	37	38
30	BF	w	25	170	63	RIII	20	34	37
31	BG	w	24	171	57	Blink	100	40	39
32	BH	w	42	170	60	RIII	95	32	31
33	BI	w	24	174	54	Blink	55	36	36
34	BJ	w	29	165	55	RIII	60	38	38
35	BL	w	25	164	57	Blink	20	33	22
36	BM	w	24	164	57	RIII	60	52	39
37	BN	w	24	170	66	Blink	80	38	38
38	BO	w	26	175	58	Blink	25	42	32
39	BP	w	24	170	57	RIII	10	31	45
40	BQ	w	26	176	78	RIII	70	34	41
41	BR	w	24	168	56	Blink	25	30	30
42	BS	w	23	173	70	Blink	70	43	39
43	BT	w	27	168	57	Blink	20	28	40
44	BU	w	44	174	65	RIII	100	31	38
45	BV	w	25	163	53	Blink	10	33	36
46	BW	w	26	173	62	RIII	55	35	33
47	BX	w	24	170	66	RIII	65	28	53
48	BY	w	24	174	62	Blink	45	38	46
49	BZ	w	24	164	53	Blink	30	24	25
50	BZZ	w	22	174	62	RIII	70	39	36

Tab.2: Demografische Daten der Probanden

7. Literaturverzeichnis

1. Egle, U.T., Handbuch chronischer Schmerzen, Grundlagen, Pathogenese, Klinik und Therapie aus bio-psycho-sozialer Sicht ; mit 106 Tabellen. 2003, Stuttgart ; New York: Schattauer. XIII, 702 S.
2. Loeser, J.D. and R.D. Treede, The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 2008. 137(3): p. 473-7.
3. Chapman, C.R., Limbic processes and the affective dimension of pain. *Prog Brain Res*, 1996. 110: p. 63-81.
4. Maixner, W., et al., Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain*, 1995. 63(3): p. 341-51.
5. Julien, N., et al., Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 2005. 114(1-2): p. 295-302.
6. Kosek, E. and P. Hansson, Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, 1997. 70(1): p. 41-51.
7. Pielsticker, A., et al., Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 2005. 118(1-2): p. 215-23.
8. Sandrini, G., et al., Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalgia*, 2006. 26(7): p. 782-9.
9. King, C.D., et al., Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. *Pain*, 2009. 143(3): p. 172-8.
10. Perrotta, A., et al., Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalgia: An International Journal of Headache*, 2009.
11. Ellrich, J. and R.D. Treede, Characterization of blink reflex interneurons by activation of diffuse noxious inhibitory controls in man. *Brain Res*, 1998. 803(1-2): p. 161-8.
12. Pud, D., Y. Granovsky, and D. Yarnitsky, The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, 2009. 144(1-2): p. 16-9.
13. Zimmermann, M. and H. Handwerker, Schmerz Konzepte und aerztliches Handeln *Pain: Concepts of medical action.*(271 Seiten). 1984, Berlin: Springer.
14. Gasser, H., The classification of nerve fibers. *Ohio J. Sci*, 1941. 41: p. 145-159.
15. Le Bars, D., A.H. Dickenson, and J.M. Besson, Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 1979. 6(3): p. 305-27.
16. Villanueva, L. and D. Le Bars, The encoding of thermal stimuli applied to the tail of the rat by lowering the excitability of trigeminal convergent neurones. *Brain Res*, 1985. 330(2): p. 245-51.
17. Villanueva, L., et al., Convergence of heterotopic nociceptive information onto subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *J Neurophysiol*, 1988. 60(3): p. 980-1009.
18. Le Bars, D., The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev*, 2002. 40(1-3): p. 29-44.
19. Hu, J.W., Response properties of nociceptive and non-nociceptive neurons in the rat's trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) related to cutaneous and deep craniofacial afferent stimulation and modulation by diffuse noxious inhibitory controls. *Pain*, 1990. 41(3): p. 331-45.

20. Esteban, A., A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin*, 1999. 29(1): p. 7-38.
21. Jörg, J., *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P 300 und PAP*. 1997, Berlin [u.a.]: Springer. XIII, 397 S.
22. Sessle, B.J., et al., Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain*, 1986. 27(2): p. 219-35.
23. Ellrich, J. and H.C. Hopf, The R3 component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996. 101(4): p. 349-54.
24. Ellrich, J., B. Bromm, and H.C. Hopf, Pain-evoked blink reflex. *Muscle Nerve*, 1997. 20(3): p. 265-70.
25. Kaube, H., et al., A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol*, 2000. 111(3): p. 413-6.
26. Sherrington, C.S., Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol*, 1910. 40(1-2): p. 28-121.
27. Burke, R.E., The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Exp Brain Res*, 1999. 128(3): p. 263-77.
28. Jankowska, E., Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol*, 1992. 38(4): p. 335-78.
29. Jankowska, E., Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *J Physiol*, 2001. 533(Pt 1): p. 31-40.
30. Shahani, B.T. and R.R. Young, Human flexor reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971. 34(5): p. 616-27.
31. Schouenborg, J. and A. Dickenson, Effects of a distant noxious stimulation on A and C fibre-evoked flexion reflexes and neuronal activity in the dorsal horn of the rat. *Brain Res*, 1985. 328(1): p. 23-32.
32. Schouenborg, J. and J. Kalliomaki, Functional organization of the nociceptive withdrawal reflexes. I. Activation of hindlimb muscles in the rat. *Exp Brain Res*, 1990. 83(1): p. 67-78.
33. You, H.J., et al., Simultaneous recordings of wind-up of paired spinal dorsal horn nociceptive neuron and nociceptive flexion reflex in rats. *Brain Res*, 2003. 960(1-2): p. 235-45.
34. Willer, J.C., Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 1977. 3(1): p. 69-80.
35. Chan, C.W. and M. Dallaire, Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res*, 1989. 479(1): p. 145-50.
36. Guieu, R., et al., Nociceptive threshold and physical activity. *Can J Neurol Sci*, 1992. 19(1): p. 69-71.
37. Willer, J.C., F. Boureau, and D. Albe-Fessard, Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res*, 1979. 179(1): p. 61-8.
38. Rhudy, J.L., et al., Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology*, 2005. 42(5): p. 579-87.
39. Bouhassira, D., et al., Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain*, 2003. 126(Pt 5): p. 1068-78.
40. De Broucker, T., et al., Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain*, 1990. 113 (Pt 4): p. 1223-34.

41. Le Bars, D., A.H. Dickenson, and J.M. Besson, Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 1979. 6(3): p. 283-304.
42. Serrao, M., et al., Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 2004. 112(3): p. 353-60.
43. Willer, J.C., A. Roby, and D. Le Bars, Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain*, 1984. 107 (Pt 4): p. 1095-112.
44. Willer, J.C., T. De Broucker, and D. Le Bars, Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol*, 1989. 62(5): p. 1028-38.
45. Rossi, P., et al., Neurophysiological approach to central pain modulation in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 2005. 6(4): p. 191-194.
46. Rosen, A., et al., Effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on electrical and pressure pain thresholds in two different anatomical regions. *Acta Odontol Scand*, 2008. 66(3): p. 181-8.
47. von Dincklage, et al., Investigation of threshold and magnitude criteria of the nociceptive blink reflex. *Clin Neurophysiol*, 2010 Jun: p. 121(6):945-9.
48. Danziger, N., et al., Activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *Pain*, 2001. 91(3): p. 287-96.
49. Edwards, R.R., T.J. Ness, and R.B. Fillingim, Endogenous opioids, blood pressure, and diffuse noxious inhibitory controls: a preliminary study. *Percept Mot Skills*, 2004. 99(2): p. 679-87.
50. Giffin, N.J., et al., The effect of multiple stimuli on the modulation of the 'nociceptive' blink reflex. *Pain*, 2004. 108(1-2): p. 124-8.
51. Granot, M., et al., Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*, 2008. 136(1-2): p. 142-9.
52. Willer, J.C., D. Le Bars, and T. De Broucker, Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *Eur J Pharmacol*, 1990. 182(2): p. 347-55.
53. Yarnitsky, D., et al., Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 2008. 138(1): p. 22-8.
54. Sandrini, G., et al., Circadian variations of human flexion reflex. *Pain*, 1986. 25(3): p. 403-10.
55. Spielberger, C., et al., *Manual for the state-trait anxiety inventory (Form Y)*. 1983: Consulting Psychologists Press Palo Alto, CA.
56. French, D.J., et al., The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults. *Pain*, 2005. 114(3): p. 358-63.
57. Gendreau, M., M.R. Hufford, and A.A. Stone, Measuring clinical pain in chronic widespread pain: selected methodological issues. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003. 17(4): p. 575-92.
58. Wall, P., R. Melzack, and J. Bonica, *Textbook of pain*. 1999: Churchill Livingstone Edinburgh.
59. Dotson, R.M., Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *J Clin Neurophysiol*, 1997. 14(1): p. 32-45.
60. Rhudy, J.L., et al., 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(1): p. 18-26.
61. Lautenbacher, S. and G.B. Rollman, Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*, 1997. 13(3): p. 189-96.

62. Lautenbacher, S., et al., Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*, 2005. 115(3): p. 410-8.
63. Dowman, R., Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain*, 1991: p. 45:269–81.
64. Dowman, R., Possible startle response contamination of the spinal nociceptive withdrawal reflex. *Pain*, 1992: p. 49:187–97.
65. Treister, R., et al., Factors affecting - And relationships between - Different modes of endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Eur J Pain*, 2009.
66. Talbot, J.D., et al., Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain. *Pain*, 1987. 30(2): p. 221-32.
67. Baad-Hansen, L., et al., Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, 2005. 116(3): p. 359-65.
68. Fujii, K., K. Motohashi, and M. Umino, Heterotopic ischemic pain attenuates somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation: diffuse noxious inhibitory controls in the trigeminal nerve territory. *Eur J Pain*, 2006. 10(6): p. 495-504.
69. Tuveson, B., A.S. Leffler, and P. Hansson, Time dependent differences in pain sensitivity during unilateral ischemic pain provocation in healthy volunteers. *Eur J Pain*, 2006. 10(3): p. 225-32.
70. Graven-Nielsen, T., et al., Experimentally induced muscle pain induces hypoalgesia in heterotopic deep tissues, but not in homotopic deep tissues. *Brain Res*, 1998. 787(2): p. 203-10.
71. Kakigi, R., Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *J Neurol Sci*, 1994. 125(2): p. 198-205.
72. Svensson, P., C.H. Hashikawa, and K.L. Casey, Site- and modality-specific modulation of experimental muscle pain in humans. *Brain Res*, 1999. 851(1-2): p. 32-8.
73. Terkelsen, A.J., et al., Effects of heterotopic- and segmental counter-stimulation on the nociceptive withdrawal reflex in humans. *Acta Physiol Scand*, 2001. 172(3): p. 211-7.
74. Piche´, M., M. Arsenault, and P. Rainville, Cerebral and Cerebrospinal Processes Underlying Counterirritation Analgesia. *The Journal of Neuroscience*, 2009: p. 14236 –14246.
75. van Wijk, G. and D.S. Veldhuijzen, Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain*. 11(5): p. 408-19.
76. Pud, D., E. Sprecher, and D. Yarnitsky, Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neurosci Lett*, 2005. 380(3): p. 209-13.
77. Edwards, R.R., R.B. Fillingim, and T.J. Ness, Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain*, 2003. 101(1-2): p. 155-65.
78. Lariviere, M., et al., Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *Clin J Pain*, 2007. 23(6): p. 506-10.
79. Washington, L.L., S.J. Gibson, and R.D. Helme, Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers. *Pain*, 2000. 89(1): p. 89-96.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich im Laufe meiner Forschungstätigkeit unterstützt und somit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Benno Rehberg-Klug. Seine unkomplizierte Bereitschaft zur Organisation und Hilfestellung, sowie seine freundliche und hilfreiche Art, Anregungen und Kritik zu äußern, haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Zudem möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Dr. med. Falk von Dincklage bedanken, ohne dessen intensive Unterstützung und Betreuung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Seine freundschaftliche und vor allem geduldige Art haben mir die Forschungszeit bedeutend erleichtert, mit seiner fachlichen Kompetenz stand er mir jederzeit beiseite.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Jan Baars bedanken, der mir jederzeit ein hilf- und lehrreicher Ansprechpartner war.

Mein herzlicher Dank gilt weiterhin Herrn Peter Koppe. Durch die systematische und freundschaftliche Zusammenarbeit mit ihm wurde ein hoher Grad an Produktivität möglich, ohne den vor allem die methodischen Vorarbeiten nicht möglich gewesen wären. Für Fragen und Hilfestellungen stand er stets zur Verfügung.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei der gesamten Arbeitsgruppe Neuromonitoring für die vielen fachlichen Diskussionen und die jederzeit geleistete Hilfestellung.

Ganz besonders bedanke ich mich bei allen freiwilligen Probanden für deren Bereitschaft zur schmerzvollen Studienteilnahme.

Zuletzt danke ich von ganzem Herzen meiner Familie und meinem Freund für deren liebevolle Unterstützung und Geduld, die mich fortwährend begleiten. Vor allem die Bereitschaft meiner Eltern, mir stets meine Wünsche und Träume zu ermöglichen, hat meinen Werdegang unendlich bereichert.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Julia Kotsch, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der endogenen Hemmung von Nozizeption und subjektiver Schmerz Wahrnehmung im trigeminalen und spinalen Innervationsgebiet“ 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 Rehberg B, von Dincklage F, Kotsch J, Koppe P, Baars JH. Comparison of trigeminal and spinal modulation of pain and nociception. Int J Neurosci. 2012 Jan 30. [Epub ahead of print]

Zeitschriftenartikel von Dincklage F, Koppe P, Kotsch J, Baars JH, Rehberg B. Investigation of threshold and magnitude criteria of the nociceptive blink reflex. Clinical Neurophysiology 2010 Jun: p. 121(6):945-9.