

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
(CCM/CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einführung eines mathematisch-algorithmischen
Simulationsmodells zur Evaluation bestehender
Stimulationsalgorithmen des nozizeptiven Flexorenreflexes**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Teresa Maria Dörig, geb. Hösl aus
Bamberg

Datum der Promotion: 06.09.2019

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Monographie wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Jurth, C., Dörig, T.M., Lichtner, G., Golebiewski, A., Jakuscheit, A., von Dincklage, F., 2018. Development, validation and utility of a simulation model of the nociceptive flexion reflex threshold. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 129, 572–583. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.030>

Inhaltsverzeichnis

VORWORT	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 ABSTRACT	1
2 EINLEITUNG	3
2.1 KLINISCHER HINTERGRUND	3
2.2 SCHMERZ UND NOZIZEPTION	5
2.3 DER NOZIZEPTIVE FLEXORENREFLEX	7
2.4 ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	11
3 METHODIK	13
3.1 EXPERIMENTELLE MESSUNGEN AN PROBANDEN	13
3.1.1 <i>Studienpopulation</i>	13
3.1.2 <i>Fragebögen zu psychologischen Einflüssen auf Schmerzbewertung und NFRT</i> ...	13
3.1.3 <i>Technischer Aufbau und subjektive Schmerzbewertung</i>	15
3.1.4 <i>Ablauf der Messungen</i>	16
3.2 ENTWICKLUNG EINES MATHEMATISCH-ALGORITHMISCHEN SIMULATIONSMODELLS DER NFRT	20
3.2.1 <i>Stimulus-Response-Probability-Funktion</i>	21
3.2.2 <i>Variabilität der NFRT</i>	22
3.2.3 <i>Einfluss von Gewöhnungs- und Bahnungseffekten auf die NFRT</i>	22
3.2.4 <i>Schätzung der Simulationsparameter aus experimentellen Daten</i>	24
3.3 VALIDIERUNG DER SIMULATION.....	27
3.4 ANWENDUNG DER SIMULATION	28
3.5 DATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	30
4 ERGEBNISSE	31
4.1 STUDIENPOPULATION.....	31
4.2 ENTWICKLUNG EINES MATHEMATISCH-ALGORITHMISCHEN SIMULATIONSMODELLS DER NFRT	32

4.2.1 Direkte Bestimmung der Simulationsparameter „NFRT mean“ und „Correction factor for facilitation or habituation effects“	32
4.2.2 Indirekte Bestimmung der Simulationsparameter „NFRT variability“, „SRP slope mean“ und „SRP slope variability“	32
4.2.3 Validierung der Simulation	34
4.3 ANWENDUNG DER SIMULATION UND QUANTIFIZIERUNG DER GENAUIGKEIT VERSCHIEDENER ALGORITHMEN.....	35
5 DISKUSSION	39
5.1 DAS MATHEMATISCH-ALGORITHMISCHE SIMULATIONSMODELL	39
5.1.1 Die Reflexauftrittswahrscheinlichkeit folgt einer Sigmoidalfunktion	39
5.1.2 Individuelle NFRT variieren über die Zeit.....	40
5.1.3 Wiederholte Stimulation kann zu Bahnungs- und Gewöhnungseffekten führen ...	40
5.1.4 Schätzung und Validierung der Simulationsmodelleigenschaften	41
5.1.5 Modellverfeinerung.....	42
5.1.6 Schlussfolgerungen über die Physiologie der NFRT	43
5.2 VERGLEICH DER GENAUIGKEIT BISHER VERÖFFENTLICHTER STIMULATIONSLGORITHMEN.....	44
5.3 EINSCHRÄNKUNGEN DER ARBEIT	46
5.4 FAZIT UND AUSBLICK – KONSEQUENZ FÜR KLINISCHE UNTERSUCHUNG DES NOZIZEPTIVEN FLEXORENREFLEXES	48
LITERATURVERZEICHNIS	VII
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	XVIII
ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTER PUBLIKATION	XIX
TABELLARISCHER LEBENS LAUF	XX
PUBLIKATIONS LISTE (VOLLSTÄNDIG)	XXI
DANKSAGUNG	XXII

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Experimenteller Versuchsaufbau zur Ableitung des nozizeptiven Flexorenreflexes (eigene Abbildung)</i>	7
<i>Abbildung 2: Elektromyographische Ableitung des NFR (eigene Abbildung)</i>	8
<i>Abbildung 3: Ermittlung der NFRT mittels Staircase-Algorithmus (eigene Abbildung)</i>	9
<i>Abbildung 4: Logistische Regressionsberechnung der NFRT (eigene Abbildung)</i>	10
<i>Abbildung 5: Messablauf (eigene Abbildung)</i>	17
<i>Abbildung 6: Funktionsweise der Stimulationsalgorithmen (eigene Abbildung)</i>	19
<i>Abbildung 7: Stimulus-Response-Probability Funktion (eigene Abbildung)</i>	21
<i>Abbildung 8: Struktur des Simulationsmodells (nach Jurth et al., 2018)</i>	23
<i>Abbildung 9: Prinzip der Monte-Carlo-Simulation (modifiziert nach Jurth et al., 2018)</i>	26
<i>Abbildung 10: Qualitätsmessungen der Monte-Carlo-Simulation (nach Jurth et al. 2018)</i>	33
<i>Abbildung 11: Ergebnisse der Modellvalidierung (nach Jurth et al., 2018)</i>	35
<i>Abbildung 12: Ergebnisse der Modellquantifizierung (nach Jurth et al., 2018)</i>	36

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Zusammenhang von NFRT, NRS und Fragebogen</i>	<i>31</i>
---	-----------

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
cm	Zentimeter
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyogramm
h	Stunden
Hz	Hertz
kHz	Kilohertz
M	Musculus
mA	Milliampère
Mm	Musculi
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
µm	Mikrometer
N	Nervus
NFR	nozizeptiver Flexorenreflex
NFRT	nozizeptive Reflexschwelle
NRS	Numerische Rating-Skala
NS-Neurone	nozizeptionsspezifische Neurone
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SRP-Funktion	Stimulus-Response-Probability-Funktion
WDR-Neurone	Wide-Dynamic-Range-Neurone
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Abstract

Einleitung: Der nozizeptive Flexorenreflex ist ein spinaler Rückzugsreflex, der nach elektrokutaner Stimulation des N. suralis eine elektromyographisch detektierbare Reflexantwort im M. biceps femoris auslöst. Da seine Reflexschwelle mit der empfundenen Schmerzschwelle korreliert, stellt er ein wichtiges Instrument zur Erfassung nozizeptiver Verarbeitungsprozesse dar. Zur Bestimmung der Reflexschwelle werden jedoch eine Vielzahl unterschiedlicher Stimulationsalgorithmen eingesetzt, wobei bisher nicht bekannt ist, welcher dieser Algorithmen die genaueste Bestimmung ermöglicht. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir (1) die Entwicklung und Validierung eines computerbasierten Simulationsmodells, welches es erlaubt, die Genauigkeit der Stimulationsalgorithmen bei der Schwellenbestimmung zu ermitteln, sowie (2) die Anwendung des Simulationsmodells, um die Genauigkeit der unterschiedlichen Stimulationsalgorithmen unter verschiedenen physiologischen Bedingungen zu vergleichen.

Methodik: Unser mathematisch-algorithmisches Simulationsmodell für den nozizeptiven Flexorenreflex basiert auf folgenden Annahmen: (1) Die Reflexauftrittswahrscheinlichkeit folgt einer sigmoidalen Wahrscheinlichkeitsfunktion, (2) individuelle Reflexschwellen variieren über die Zeit und (3) wiederholte Stimulation kann zu Bahnung oder Gewöhnung des Reflexes führen. Zur Spezifikation des Modells erhoben wir anhand von drei Stimulationsalgorithmen Messdaten an 60 gesunden Probanden während unterschiedlicher sensomotorischer Zustände. Nach Modellspezifizierung validierten wir das Modell anhand von Messdaten, welche mittels eines vierten Stimulationsalgorithmus an weiteren 60 gesunden Probanden erhoben wurden. Anschließend verglichen wir mittels der Simulation verschiedene publizierte Stimulationsalgorithmen hinsichtlich ihrer Genauigkeit bei der Schwellenbestimmung.

Ergebnisse: Das Simulationsmodell erlaubt eine valide Testung der Stimulationsalgorithmen, da simulierte Daten mit experimentell gewonnenen Daten auch dann übereinstimmen, wenn Stimulationsalgorithmen eingesetzt werden, welche sich von den zur Spezifikation des Modells eingesetzten Stimulationsalgorithmen deutlich unterscheiden. Von allen untersuchten Algorithmen zeigte der kontinuierliche dynamische Staircase-Algorithmus die höchste Genauigkeit bei der Reflexschwellenbestimmung unter allen sensomotorischen Zuständen.

Diskussion und Fazit: Die Validität unseres Simulationsmodells legt nahe, dass unsere Annahmen bezüglich des Verhaltens der physiologischen nozizeptiven Reflexschwelle zutreffen. Da der kontinuierliche dynamische Staircase-Algorithmus die präziseste Schwellenbestimmung erlaubt, sollten Studien mit dem Inhalt der Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes vorzugsweise diesen Algorithmus einsetzen.

Abstract (English)

Introduction: The nociceptive flexion reflex is a spinal withdrawal reflex that triggers an electromyographically detectable reflex response in the biceps femoris muscle after electrocutaneous stimulation of the sural nerve. Since its reflex threshold correlates with the perceived pain threshold, it represents a widely used measuring instrument for detecting nociceptive processing processes. However, a variety of different stimulation algorithms is used, whereby it is not yet known which of these algorithms allows the most accurate determination of the reflex threshold. In the present work we describe (1) the development and validation of a computer-based simulation model that allows to estimate the accuracy of stimulation algorithms with respect to their threshold estimation and (2) the application of the simulation model to compare the accuracy of different stimulation algorithms under different physiological conditions.

Methods: We developed a mathematical-algorithmic simulation model of the nociceptive flexion reflex based on the following assumptions: (1) the reflex occurrence probability follows a sigmoidal probability function, (2) individual reflex thresholds vary over time and (3) repeated stimulation can lead to facilitation or habituation of the reflex. To specify our model, we used three stimulation algorithms to collect measurement data of 60 healthy volunteers during different sensomotoric states. After specification of the simulation model, we validated the model using data collected using a fourth stimulation algorithm in another 60 healthy volunteers. Subsequently, by using the simulation, we compared various published stimulation algorithms with regard to their accuracy in threshold detection.

Results: The simulation model allows a valid evaluation of the algorithms' accuracy since simulated data matches with experimentally obtained data even if algorithms are used that differ fundamentally from the algorithms used to specify the model. Of all the algorithms studied, the continuous dynamic staircase algorithm showed the highest accuracy in reflex threshold detection under all sensomotoric conditions.

Discussion and Conclusion: The validity of our simulation model suggests that our assumptions regarding the behavior of the physiological nociceptive reflex threshold are correct. Since the continuous dynamic staircase algorithm allows the most accurate threshold detection, we recommend it as the most suitable instrument to detect the threshold of the nociceptive flexion reflex.

2 Einleitung

2.1 Klinischer Hintergrund

In Deutschland wurden im Jahr 2017 insgesamt 16.866.846 Operationen an vollstationären Patienten unter Anästhesie durchgeführt (Operationsstatistik Operationen und Prozeduren in Krankenhäusern, Statistisches Bundesamt, 2017). Die häufigste Form der Anästhesie ist dabei die Vollnarkose, für welche dem Patienten Hypnotika, d.h. Schlafmittel, verabreicht werden und das Bewusstsein somit gezielt ausgeschaltet wird. Zusätzlich erhalten Patienten zur Vollnarkose Analgetika, d.h. Schmerzmittel, um die neuronalen Prozesse der Schmerzverarbeitung, die sogenannte Nozizeption, zu unterdrücken (Larsen, 2018).

Erfolgt die Analgetikagabe unzureichend, werden im Körper stattfindende nozizeptive Verarbeitungsprozesse nur unzureichend unterdrückt. Dies kann den perioperativen Genesungsverlauf des Patienten in mehrfacher Hinsicht negativ beeinflussen: Durch intraoperative nozizeptive Reize, z.B. durch operationsbedingte Verletzung von Nerven, Gefäßen und Weichgewebe, kann es zu intraoperativen Bewegungen des Patienten (Singh et al., 1999) und somit zur Beeinträchtigung des operativen Erfolgs kommen. Nozizeptive Reize führen zu einem Anstieg der Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck (Antognini and Carstens, 2002; Guignard, 2006) und erhöhen so das Risiko perioperativer hämodynamischer Instabilität (Jänig, 2012). Eine unzureichende perioperative Antinozizeption zieht zudem eine verstärkte endokrine und metabolische Stressantwort der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (Kehlet and Wilmore, 2002) nach sich, welche wiederum den Genesungsprozess beeinträchtigen kann (Joshi and Ogunnaik, 2005; Kehlet, 1997). Durch Mechanismen der zentralen Sensibilisierung stellt die insuffiziente Analgetikagabe außerdem einen Risikofaktor für das Auftreten akuter und chronischer postoperativer Schmerzen dar (Katz et al., 2011; Vadivelu et al., 2014). Postoperative Schmerzen können zu einer verzögerten Wundheilung (Akça et al., 1999) sowie bei andauerndem Schmerzempfinden zu einer zunehmend eingeschränkten Beweglichkeit führen (Puolakka et al., 2010).

Erfolgt die Anästhesie hingegen unter einer zu starken Analgetikadosis, erhöht sich somit auch das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wie beispielsweise Atemdepression, Bradykardie oder Hypotonie bei Opiatgabe (Karow and Lang-Roth, 2017). Des Weiteren birgt

auch eine zu hohe Analgetikadosis das Risiko einer Verstärkung von postoperativen Schmerzen (Fletcher and Martinez, 2014; Yi and Pryzbylkowski, 2015).

Idealerweise ist daher eine ausgeglichene Analgesie wünschenswert, d.h. die dem Patienten applizierte Schmerzmitteldosis sollte weder zu hoch, noch zu niedrig sein. Im klinischen Alltag erfolgt das intraoperative Analgesiemonitoring anhand klinischer Reaktionen, beispielsweise der Herzfrequenz oder der Bewegung des Patienten (von Dincklage, 2015), die eine Unterdosierung allerdings nur mit begrenzter Spezifität und Sensitivität anzeigen können. Eine Überdosierung an Schmerzmitteln kann mithilfe dieser klinischen Reaktionen nicht erkannt werden.

Um ein Instrument zu schaffen, welches sowohl eine unzureichende als auch übermäßige Analgetikadosierung anzeigen könnte, wurde in den letzten Jahren der nozizeptive Flexorenreflex (NFR) mit seiner Reflexschwelle (NFRT) untersucht, welcher die Erfassung nozizeptiver Verarbeitungsprozesse auch unter Allgemeinanästhesie ermöglicht (von Dincklage, 2015; von Dincklage et al., 2010).

Der nozizeptive Flexorenreflex ist ein spinaler Rückzugsreflex, dessen Reflexgröße beim wachen Patienten mit der empfundenen Schmerzstärke (Chan and Dallaire, 1989; Dowman, 1991; Willer et al., 1979) und dessen Reflexschwelle mit der empfundenen Schmerzschwelle korrelieren (Micalos et al., 2009; Rhudy et al., 2005; Willer, 1977). Aufgrund dieser Eigenschaften wird der NFR mit seiner Reflexschwelle als Instrument zur Erfassung nozizeptiver Verarbeitungsprozesse verwendet (Cowen et al., 2015) und kommt bei der Untersuchung spinaler und supraspinaler Einflüsse auf nozizeptive Verarbeitungsprozesse zum Einsatz (Rhudy et al., 2010). Neben der Erfassung von Nozizeption unter Allgemeinanästhesie wird der NFR auch zur Untersuchung anderer pharmakologischer und psychologischer Einflüsse auf Nozizeption sowohl bei Gesunden, als auch bei Patienten mit chronischer Schmerzerkrankung, eingesetzt (Edwards et al., 2008; Lim et al., 2011).

Ein großes Problem stellt jedoch die bis heute nicht ausreichend standardisierte Methodik zur Bestimmung der Reflexschwelle des NFR dar, welche sich teilweise erheblich zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen unterscheidet. Vor allem sind eine Vielzahl unterschiedlicher Stimulationsalgorithmen mit unterschiedlichen Stimulationsstärken in Verwendung (Banic et al., 2004; Desmeules et al., 2003; Giffin et al., 2004), wobei das für die Untersuchung optimale

Vorgehen bislang unbekannt ist. In der Folge sind die zahlreichen Studien über den NFR in ihrer Vergleichbarkeit und Wiederholbarkeit stark eingeschränkt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll daher, um zu einer Standardisierung der Messung der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes beizutragen, eine mathematisch-algorithmische Simulation entwickelt werden, die es ermöglicht, unterschiedliche Stimulationsalgorithmen miteinander zu vergleichen und zu optimieren.

2.2 Schmerz und Nozizeption

Schmerz ist definiert als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Pain terms: „pain“, IASP Terminology, 2018). Es ist wichtig, den Sinneseindruck „Schmerz“ vom Begriff „Nozizeption“ zu unterscheiden, da „Nozizeption“ die sensorischen Verarbeitungsprozesse eines potenziell schmerzhaften Reizes beschreibt, während mit „Schmerz“ das unangenehme subjektive Erlebnis eines solchen Reizes bezeichnet wird (Pain terms: „nociception“, IASP Terminology, 2018).

Nozizeption beginnt in den meisten Fällen mit der Erregung von spezifischen Schmerzrezeptoren, den sogenannten Nozizeptoren, welche eine neuronale Signalverarbeitung hervorrufen (Schmidt et al., 2010). Nozizeptoren sind primäre Sinneszellen mit freien Nervenendigungen und befinden sich außerhalb des zentralen Nervensystems in allen viszeralen Körperorganen, in der Haut, den Muskeln und dem Bindegewebe (Besson and Chaouch, 1987; Messlinger, 1997). Nozizeptoren sind pseudounipolare Nervenzellen und gehören zur Gruppe der dünn myelinisierten A δ -Fasern oder der unmyelinisierten C-Fasern. A δ -Fasern haben mit 10-30 m/s eine schnellere Leitungsgeschwindigkeit als die unmyelinisierten C-Fasern mit 0,5-2 m/s (Schmidt et al., 2010).

Wird die nozizeptive Sinneszelle durch einen potenziell schmerzhaften Reiz (z.B. durch chemische, mechanische, elektrische oder thermische Reize) erregt, kommt es zur Reiztransduktion. Der nozizeptive Reiz erzeugt ein Rezeptorpotenzial, dessen Amplitude in eine Folge von Aktionspotenzialen übersetzt wird (Schmidt et al., 2010). Die Weiterleitung erfolgt über das Hinterwurzelganglion in die Laminae I-VI des Hinterhorns im Rückenmark, wo das afferente Signal auf Wide-dynamic-range Neurone (WDR-Neurone) oder an

nozizeptionsspezifische Neurone (NS-Neurone) verschaltet wird. WDR-Neurone spielen für die Verarbeitung nozizeptiver Prozesse eine wichtige Rolle, da sie ein als „Windup“ bekanntes Phänomen zeigen, nämlich eine Zunahme ihrer Antwort bei gleichbleibender schmerzhafter Stimulation (Guan et al., 2006; Li et al., 1999). Anders als die NS-Neurone verarbeiten WDR-Neurone neben den rein nozizeptiven Informationen von A δ - und C-Fasern auch nicht-nozizeptive Informationen über A β -Fasern (Coghill et al., 1993; Handwerker, 2013; Proietti Cecchini et al., 2003). Die Axone der NS- und WDR-Neurone ziehen größtenteils über den Tractus spinothalamicus zu den Kerngebieten des Thalamus und werden dort auf das dritte Neuron verschaltet. Der Thalamus stellt mit seinen verschiedenen Kerngruppen die zentrale Verschaltungsstelle für den Großteil der nozizeptiven Signale dar, die von den peripheren Nozizeptoren bis zum Cortex gelangen. Projektionsfasern aus den Laminae I und V der Radix dorsalis des Rückenmarks werden über die lateralen Kerngebiete des Thalamus zum primären und sekundären somatosensorischen Kortex, zum Cortex insularis und zum Operculum parietale verschaltet, wo sie die somatosensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzverarbeitung vermitteln (Apkarian et al., 2005; Besson and Chaouch, 1987; Cross, 1994; Schmidt et al., 2010). Axone mit ihrem Ursprung in den Laminae I, IV und VI der spinalen Hinterwurzel ziehen mit ihren Projektionsfasern über die Nuclei mediales thalami zum Cortex cingularis anterior, zum Hypothalamus, zur Amygdala und zum Hippocampus und sind für die motivational-affektive Komponente zuständig (Apkarian et al., 2005; Besson and Chaouch, 1987; Cross, 1994; Schmidt et al., 2010; Tracey, 2005).

Über den Thalamus und seine Projektionen werden nozizeptive Reize als Schmerz und ihre Lokalisation bewusst und es entsteht der Sinneseindruck „Schmerz“. Nozizeption kann jedoch ohne Schmerz auftreten, und Schmerz ohne Nozizeption (Swieboda et al., 2013). Eine niedrigschwellige Reizung eines Nozizeptors kann beispielsweise zu einem nozizeptiven Verarbeitungsprozess führen, ohne dass Schmerz empfunden wird. Ebenso kann eine Reizung von Nozizeptoren unter Allgemeinanästhesie zu Nozizeption führen, ohne dass Schmerz auftritt, da dieser per definitionem ein bewusstes Erleben darstellt, während eine Allgemeinanästhesie wiederum per definitionem mit Bewusstlosigkeit einhergeht (von Dincklage, 2015). Umgekehrt kann Schmerz ohne nozizeptive Verarbeitung beispielsweise durch eine Schädigung des zentralnervösen Nervensystems entstehen (Swieboda et al., 2013). Die Begriffe „Schmerz“ und „Nozizeption“ sind daher zu unterscheiden.

2.3 Der nozizeptive Flexorenreflex

Der nozizeptive Flexorenreflex ist ein polysynaptischer und multisegmentaler Schutzreflex, der bei elektrischer Stimulation zu einer Beugebewegung der ipsilateralen Extremität führt (Sherrington, 1910). Seine Reflexschwelle korreliert mit der empfundenen Schmerzschwelle (Micalos et al., 2009; Rhudy et al., 2005; Willer, 1977) und seine Reflexgröße mit dem empfundenen Schmerzempfinden (Chan and Dallaire, 1989; Dowman, 1991; Willer et al., 1979), weshalb er sich als Messkriterium zur Erfassung von Nozizeption und Schmerz eignet. Bereits mit geringen Stimulationsstärken kann ein nozizeptiver Flexorenreflex ausgelöst werden. Hierbei wird der N. suralis in seinem Verlauf elektrisch stimuliert und in Folge nozizeptive A δ -Fasern der Nervenfaserkategorie III erregt (Boureau et al., 1978; Ertekin et al., 1975; Wiesenfeld-Hallin et al., 1984; Willer, 1977). Es kommt zu einer Kontraktion des ipsilateralen M. biceps femoris und somit zu einer Rückzugsbewegung der Extremität.

Abbildung 1: Experimenteller Versuchsaufbau zur Ableitung des nozizeptiven Flexorenreflexes (eigene Abbildung)

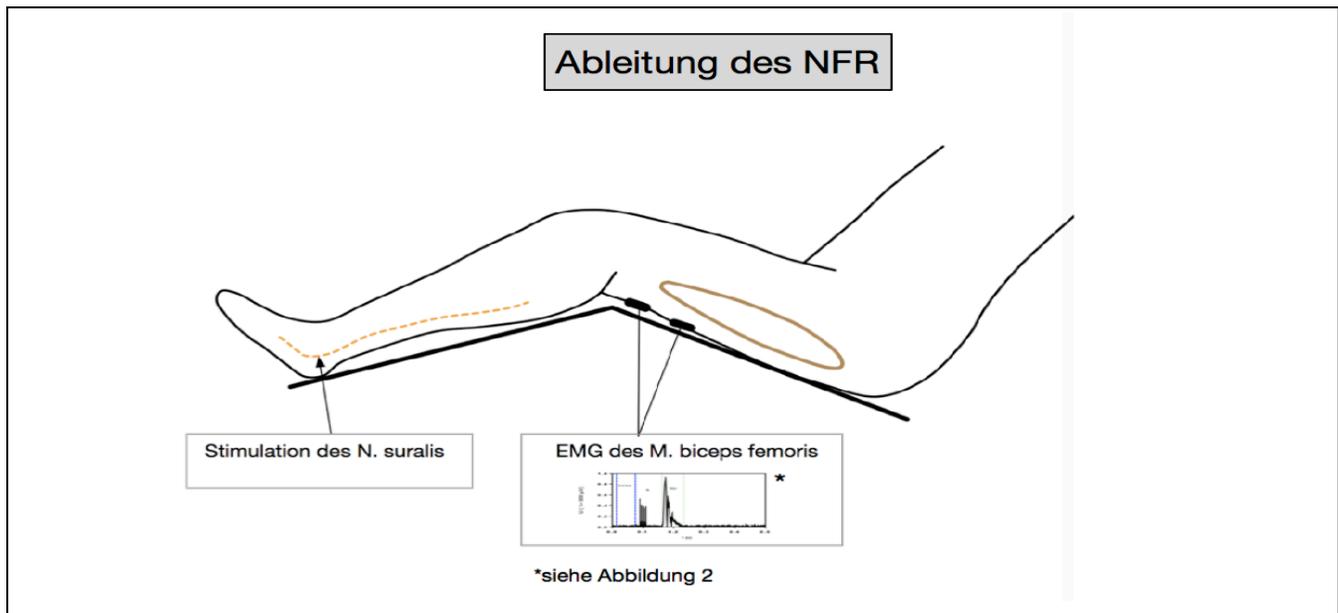


Abbildung 1 illustriert den experimentellen Versuchsaufbau zur Ableitung des nozizeptiven Flexorenreflexes. Über Stimulationselektroden, die dorsal des Malleolus lateralis angebracht sind, kommt es zur elektrischen Stimulation des N. suralis. Bei überschwelliger Reizung kann ein nozizeptiver Flexorenreflex ausgelöst werden. Zur Detektion des NFR wird während der Stimulation die Aktivität des ipsilateralen M. biceps femoris elektromyographisch aufgezeichnet.

Wird durch elektrische Stimulation ein NFR ausgelöst, zeigt das Elektromyogramm (EMG) hierbei charakteristische Komponenten: eine frühe RII-Komponente und eine mit kurzer Verzögerung folgende RIII-Komponente. Die RII-Komponente basiert auf dem schneller leitenden Nervenfasertyp II nach Lloyd und Hunt (Hunt, 1954; Lloyd, 1943) und tritt mit einer Latenzzeit von 40 ms bis 60 ms nach Stimulation auf (Hugon, 1973). Die RIII-Komponente ist auf den langsameren Fasertyp III nach Lloyd und Hunt (Hunt, 1954; Lloyd, 1943) zurückzuführen und zeigt sich 85 ms bis 120 ms nach Stimulation (Hugon, 1973). Die zur Beurteilung der nozizeptiven RIII-Komponente gewählten Reflexfenster variieren um den Bereich von 90 ms bis 180 ms nach Applikation des elektrokutanen Stimulus (France et al., 2009).

Abbildung 2: Elektromyographische Ableitung des NFR (eigene Abbildung)

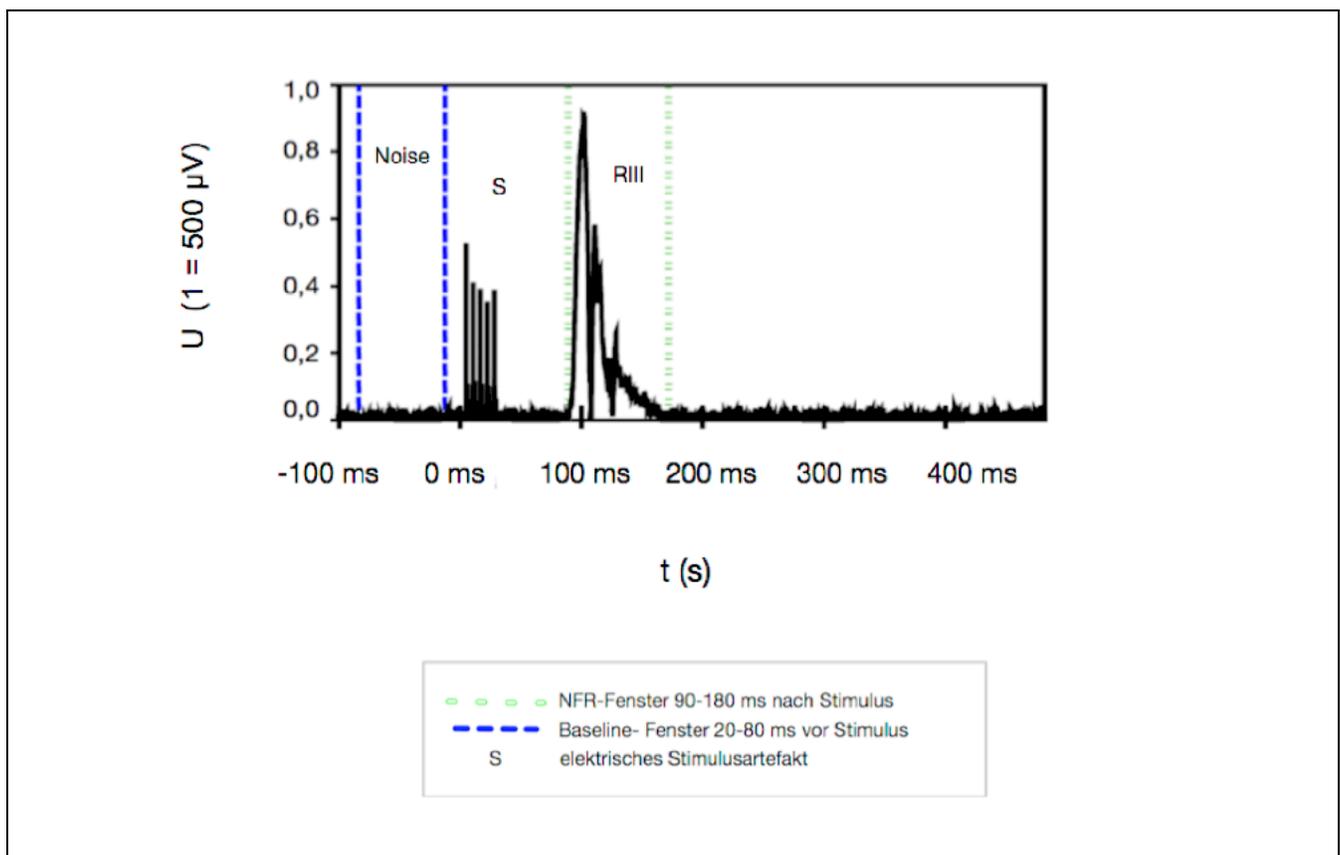


Abbildung 2 veranschaulicht die elektromyographische Ableitung eines NFR über dem M. biceps femoris nach Stimulation des ipsilateralen N. suralis. Die charakteristische Reflexkomponente RIII tritt 90 ms bis 180 ms nach elektrischer Stimulation auf.

Die enge Korrelation zwischen der Amplitude der RIII-Komponente mit dem Schmerzempfinden (Chan and Dallaire, 1989) sowie der RIII-Reflexschwelle mit der empfundenen

Schmerzschwelle (Rhudy et al., 2005; Sandrini et al., 2005) machen diese Komponente zu einem viel genutzten Messinstrument der klinischen Elektrophysiologie. Mithilfe der RIII-Reflexschwelle, auch allgemeiner als die Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes (NFRT) bezeichnet, ist eine Untersuchung supraspinaler und pharmakologischer Einflüsse auf nozizeptive Verarbeitungsprozesse beim Menschen mit und ohne Schmerzerkrankungen möglich (Sandrini et al., 2005; Skljarevski and Ramadan, 2002).

Die am weitesten verbreiteten Verfahren zur Ermittlung der NFRT sind Verfahren, welche auf der Staircase-Methode nach Levitt basieren (Levitt, 1971) und als adaptierte Testverfahren durchgeführt werden. Als Reflexschwelle wird üblicherweise die Stimulationsstärke definiert, die mit einer 50-prozentigen Auftretswahrscheinlichkeit eine Reflexantwort auslöst. Üblicherweise wird bei Staircase-Algorithmen die elektrische Stimulationsstärke schrittweise erhöht, solange kein Reflex auftritt und reduziert, wenn ein Reflex im EMG aufgetreten ist. Die Schrittweite der Erhöhung und Reduzierung wird dabei je nach Verfahren variiert. Die NFRT kann aus in solchen Verfahren gewonnenen Daten durch Bildung des Mittelwertes der Maxima und Minima der vorhergegangenen Stufenstimulationen berechnet werden (Rhudy and France, 2011) oder durch Berechnung der 50-prozentigen Auftretswahrscheinlichkeit mittels einer logistischen oder maximum-likelihood Regression der vorhergehenden Reflexmessungen (von Dincklage et al., 2009).

Abbildung 3: Ermittlung der NFRT mittels Staircase-Algorithmus (eigene Abbildung)

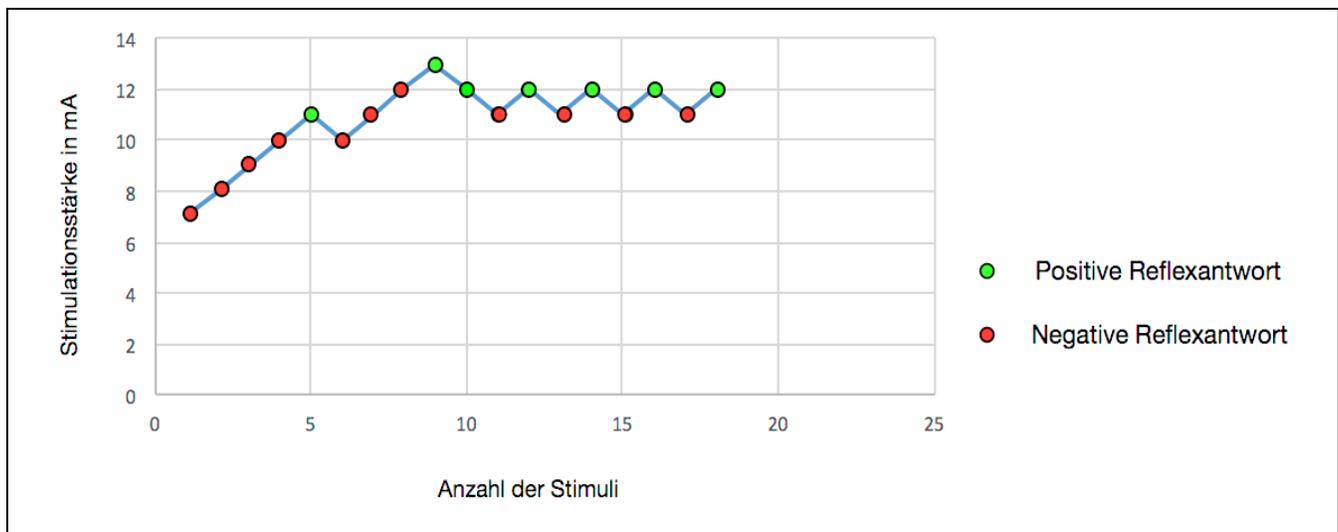


Abbildung 3 zeigt beispielhaft die Ermittlung der NFRT mittels eines Staircase-Algorithmus. Es wurde zunächst die Stimulationsstromstärke in 1 mA-Schritten erhöht bis es zum Auftreten eines NFR kam. Nach eingetretenem NFR wurde die Stimulationsstärke in 1 mA-Schritten

solange reduziert, bis kein weiterer NFR auftrat. Nach ausgebliebenem Reflex wurde die Stimulationsstärke wieder erhöht. Auf diese Weise wurde schrittweise um die tatsächliche NFRT stimuliert. Aus den aufgetretenen Reflexen gemeinsam mit den zugehörigen Stimulationsstromstärken lässt sich schließlich mit logistischer Regression die NFRT berechnen. Die NFRT liegt per definitionem bei der Stimulationsstromstärke, die mit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Reflexes assoziiert ist.

Abbildung 4: Logistische Regressionsberechnung der NFRT (eigene Abbildung)

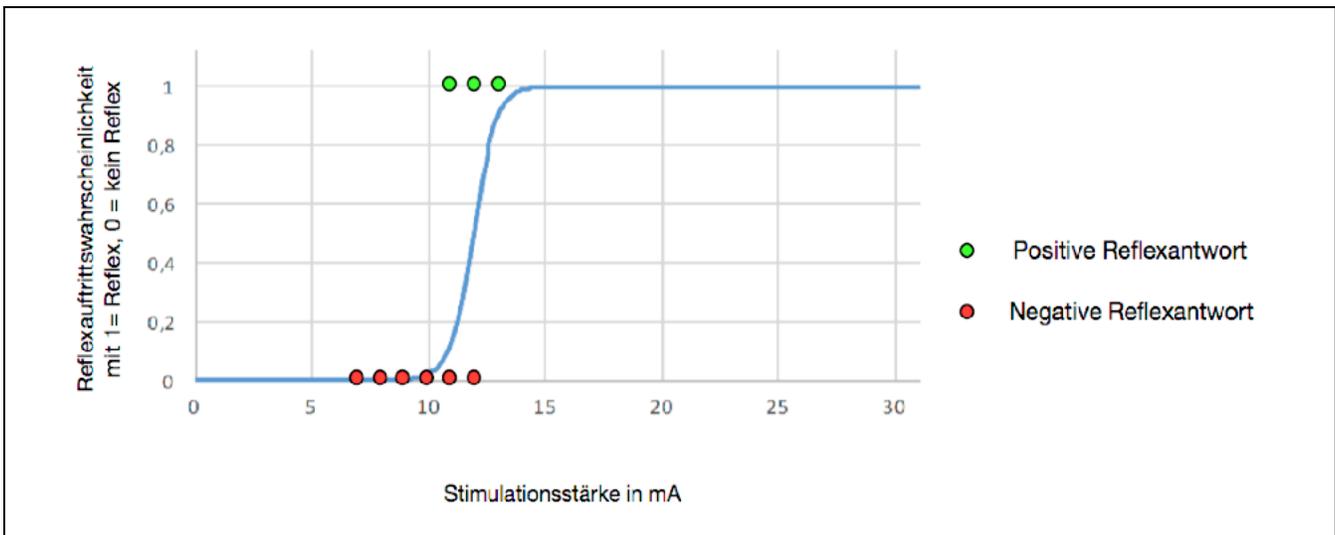


Abbildung 4 zeigt die logistische Regression der zu Abbildung 3 zugehörigen Stimulus-Reflex-Paare.

Basierend auf diesen Staircase-Prinzipien existieren unterschiedliche Abwandlungen mit jeweils spezifischen Vorteilen (Lichtner et al., 2015; Rhudy and France, 2011; von Dincklage et al., 2009). Welcher Stimulationsalgorithmus in einer Studie eingesetzt werden sollte, unterscheidet sich in Abhängigkeit von der Fragestellung: Zur Verwendung in klinisch-experimentellen Studien an gesunden Probanden sind beispielsweise möglichst präzise Stimulationsalgorithmen am besten geeignet, während für die Bestimmung des Zeitverlaufs der Wirkung von Analgetika oder zur Anwendung zum Schmerzmonitoring unter Allgemeinanästhesie in erster Linie Stimulationsalgorithmen benötigt werden, die sich schnell an die Reflexschwelle adaptieren und schnell auf Änderungen der Reflexschwelle reagieren (von Dincklage et al., 2009). Stimulationsalgorithmen, die darauf optimiert sind besonders niedrige Stimulationsstärken zu verwenden, eignen sich hingegen besonders gut bei Patienten mit chronischer Schmerzkrankung, in deren Folge meist eine verstärkte Schmerzsensibilität vorliegt (Lichtner et al., 2016, 2015).

Bisher ist es jedoch nicht möglich die Präzision der verschiedenen Stimulationsalgorithmen zu vergleichen, da die jeweiligen Reflexschwellen direkt von den zugrundeliegenden Stimulationsalgorithmen abhängen. Beispielsweise führen manche Stimulationsalgorithmen aufgrund ihrer Stimulationsmuster grundsätzlich zu höheren Reflexschwellen, während andere Stimulationsalgorithmen grundsätzlich zu niedrigeren Reflexschwellen führen. Die Ergebnisse der jeweiligen Stimulationsalgorithmen sind daher ohne Korrekturfaktoren nicht vergleichbar und nicht austauschbar.

2.4 Zielsetzung der Arbeit

Bis heute ist die Methodik zur Messung der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes nicht ausreichend standardisiert. Insbesondere die genutzten Stimulationsalgorithmen und Stimulationsstärken variieren erheblich zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen und Publikationen (Banic et al., 2004; De Marinis et al., 2007; Desmeules et al., 2003; Giffin et al., 2004). Bisher existiert kein Vergleich der Genauigkeit der existierenden Stimulationsalgorithmen.

Verkompliziert wird ein Vergleich der Stimulationsalgorithmen dadurch, dass die Präzision der Schwellenbestimmung sehr stark von der zugrundeliegenden Variabilität der Reflexschwelle abhängt (Dimitrijević et al., 1972; Fuhrer, 1976, 1972). Somit ist zu berücksichtigen, dass unterschiedliche Stimulationsalgorithmen sich für eine Bestimmung der Reflexschwelle bei einer hohen oder niedrigeren Variabilität besser eignen könnten. Im Rahmen dieser Arbeit sollen daher die bisher publizierten Stimulationsalgorithmen jeweils unter unterschiedlichen Variabilitäten der Reflexschwelle miteinander verglichen werden, um die jeweils für unterschiedliche Anwendungen am besten geeigneten Stimulationsalgorithmen zu identifizieren. Die erste Hauptfragestellung dieser Arbeit lautet daher:

Fragestellung 1: Welcher der bisher veröffentlichten Stimulationsalgorithmen erlaubt die präziseste Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes unter (a) einer niedrigen, (b) einer mittleren und (c) einer hohen Variabilität der zugrundeliegenden Reflexschwelle?

Da ein Vergleich einer hohen Zahl verschiedener Stimulationsalgorithmen jeweils bei unterschiedlichen Variabilitäten der zugrundeliegenden Reflexschwelle eine nicht realisierbar

hohe Zahl an experimentellen Untersuchungen an Probanden erfordern würde, soll ein Vergleich der Stimulationsalgorithmen nicht direkt in Messungen erfolgen, sondern anhand eines mathematisch-algorithmischen Simulationsmodells. Dieses mathematisch-algorithmische Simulationsmodell soll eine virtuelle Schätzung der NFRT mittels beliebiger Algorithmen ermöglichen, wodurch die umfangreichen Probandenmessungen eingespart werden könnten und neben der Evaluation bestehender auch die Austestung, Entwicklung und Optimierung neuer Algorithmen möglich würde. Die zweite Hauptfragestellung dieser Arbeit lautet daher:

Fragestellung 2: Erlaubt die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte mathematisch-algorithmische Simulation eine valide Einschätzung der Präzision von Stimulationsalgorithmen zur Bestimmung der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes?

Zur Entwicklung der Simulation führten wir zunächst Messungen an 60 Probanden unter der Anwendung von drei verschiedenen Stimulationsalgorithmen und unter drei verschiedenen Aufmerksamkeitszuständen durch. In einem nächsten Schritt entwickelten wir mithilfe der experimentell erhobenen Daten ein mathematisch-algorithmisches Simulationsmodell der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes. Dieses wurde schließlich anhand von Daten, die im Rahmen einer anderen Studie an einer anderen Studienpopulation und unter Anwendung eines anderen Stimulationsalgorithmus gewonnen wurden, validiert und somit Fragestellung 2 beantwortet. Anhand der validierten Simulation wurden anschließend die bisher veröffentlichten Stimulationsalgorithmen miteinander verglichen und somit Fragestellung 1 beantwortet.

3 Methodik

3.1 Experimentelle Messungen an Probanden

3.1.1 Studienpopulation

Für die vorliegende Studie wurden nach Zustimmung der Ethik-Kommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Berlin, Deutschland) 60 gesunde, volljährige Studienteilnehmer im Alter zwischen 18 und 56 Jahren rekrutiert. Die Teilnahme der insgesamt 30 männlichen und 30 weiblichen Probanden erfolgte nach ausführlicher Aufklärung über Ziele und Verlauf der Studie sowie mögliche gesundheitliche Risiken und war freiwillig. Die Studienteilnehmer erhielten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung von 40 Euro.

Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren bestehende akute oder chronische Schmerzerkrankungen einschließlich Migräne und Spannungskopfschmerz, bestehende Nervenerkrankungen, eine regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, Drogen oder ZNS-wirksamen Medikamenten, sowie eine Einnahme von Schmerzmitteln, Alkohol oder Drogen weniger als 12 h vor Messbeginn.

Als Qualitätskriterien wurden zusätzlich das Kauen von Kaugummi vor Messbeginn, Alkohol innerhalb der letzten 24 h vor Messbeginn, Schmerzmittel innerhalb der letzten 48 h vor Messbeginn, eine extreme körperliche Anstrengung innerhalb der letzten 24 h vor Messbeginn, eine körperliche Anstrengung innerhalb der letzten 2 h vor Messbeginn und der Konsum koffeinhaltiger Getränke innerhalb der letzten 6 h vor Messbeginn festgelegt. Bei nicht eingehaltenen Qualitätskriterien konnte die Messung nicht durchgeführt werden und wurde auf einen späteren Zeitpunkt verschoben.

3.1.2 Fragebögen zu psychologischen Einflüssen auf Schmerzbewertung und NFRT

Vor Terminvereinbarung wurden die Probanden auf Einhaltung der oben genannten Qualitätskriterien hingewiesen und vor Messbeginn diesbezüglich nochmals befragt, um einen korrekten Einschluss in die Studie zu gewährleisten. Im Anschluss daran und unmittelbar vor Messbeginn wurden von den Studienteilnehmern die Fragebögen State-Trait-Angst-Inventar (STAI-S und STAI-T), Beck-Depressions-Inventar (BDI-II), Pain-Catastrophizing-Scale (PCS)

und die deutschsprachige soziale Erwünschtheitsskala (SDS-CM) ausgefüllt. Die Ergebnisse der Fragebögen wurden mit den subjektiven Schmerzwerten und den Reflexschwellenwerten der Probanden korreliert um einen relevanten Einfluss durch diese Störgrößen in der Studienpopulation auszuschließen. Die Korrelation wurde anhand der mittleren NRS-Werte und NFRT-Werte für die Messungen während des Algorithmus 1 und während des Zustands „Deprivation“ durchgeführt.

Das State-Trait-Angstinventar (STAI-S und STAI-T) ist ein Fragebogen zur Erfassung von aktueller und habitueller Angst. Das Verfahren ermöglicht es, Angst als Zustand (state, STAI-S) und Angst als Eigenschaft (trait, STAI-T) unabhängig voneinander zu erfragen (Laux et al., 1981). Der Fragebogen STAI-S umfasst 20 Items, die den gegenwärtigen Gefühlszustand beschreiben. Zehn Items sind in Richtung Angstfreiheit, zehn in Richtung Angst formuliert. Mithilfe einer vierstufigen Antwortskala (1 = überhaupt nicht, 2 = ein wenig, 3 = ziemlich, 4 = sehr) wird der aktuelle Gemütszustand bewertet. Der Fragebogen STAI-T beinhaltet 20 Items zur Erfassung des allgemeinen Gefühlszustandes, d.h. Angst als Eigenschaft. Hierbei werden sieben Aussagen in Richtung Angstfreiheit, 13 Aussagen in Richtung Angst formuliert. Die Bewertung erfolgte anhand obiger Bewertungsskala. Pro Scala ergibt sich ein Score von minimal 20 Punkten (= Nicht-Vorhandensein des Merkmals Angst) und maximal 80 Punkten (= maximale Intensität des Merkmals Angst). Eine höhere Punktzahl deutet auf größere Angstzustände hin (Julian, 2011).

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) ist ein standardisiertes psychologisches Testverfahren zur Selbstbeurteilung des Patienten und erfasst den Schweregrad depressiver Symptomatik. Das BDI-II beinhaltet 21 Fragen mit vier Antwortmöglichkeiten (0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Ausprägung, 2 = starke Ausprägung, 3 = starke Ausprägung), die psychische, physische und kognitive Symptome untersuchen. Zur Auswertung werden die Punkte der angekreuzten Items zusammengezählt. Die Auswertungsskala reicht von 0 bis 63 Punkte, hierbei gilt: 0-13 Punkte: keine oder minimale depressive Symptomatik, 14-19 Punkte: milde depressive Symptomatik, 20-28 Punkte: moderate depressive Symptomatik, 29-63 Punkte: schwere depressive Symptomatik (Beck et al., 1996, 1988, 1961; Kühner et al., 2007).

Die Pain-Catastrophizing-Scale (PCS) ist ein psychologischer Fragebogen, der die Schmerzkatastrophisierung, also eine emotionale negative Orientierung gegenüber Schmerzen, untersucht und beinhaltet drei Kategorien: Hilflosigkeit, Grübelneigung und Magnifikation. Die

PCS umfasst 13 Items zur Selbstbewertung (sechs Items zur Hilflosigkeit, vier Items zur Grübelneigung, drei Items zur Magnifikation), die fünf verschiedene Antwortmöglichkeiten bieten (0 = trifft überhaupt nicht zu, 1 = trifft eher nicht zu, 2 = teils-teils, 3 = trifft eher zu, 4 = trifft immer zu). Die Auswertungsskala reicht von 0 bis 52 Punkte und setzt sich aus der Summe der beantworteten Items zusammen. Je höher der Wert, desto wahrscheinlicher liegt eine Schmerzkatastrophisierung vor (Leung, 2012; Meyer et al., 2008).

Die Skala zur sozialen Erwünschtheit (SDS-CM) untersucht den möglichen Fehlereinfluss bei Befragungen von Personen. Es wird davon ausgegangen, dass Personen abhängig von der Zustimmung Anderer ihr eigenes Antwortverhalten anpassen. Die Skala beinhaltet 23 Items mit den Antwortmöglichkeiten „richtig“ oder „falsch“. Sozial erwünschte Aussagen, die mit „richtig“ beantwortet werden und sozial unerwünschte Aussagen, die mit „falsch“ beantwortet werden, ergeben einen Punkt. Je höher der Summenwert, desto stärker ist ein durch soziale Erwünschtheit beeinflusstes Verhalten zu erwarten (Lück and Timaeus, 1969).

3.1.3 Technischer Aufbau und subjektive Schmerzbewertung

Die elektrophysiologischen Messungen fanden in einem klimatisierten Büroraum unter vergleichbaren äußeren Bedingungen (Raumtemperatur 21 °C) und zwischen 9-17 Uhr statt. Für die Messung wurden die Probanden stets so in einem großen Ledersessel mit Beinablage positioniert, dass sich im Fußgelenk ein Winkel von 90°, im Kniegelenk ein Winkel von 130° und im Hüftgelenk ein Winkel von 110° einstellte (Sandrini et al., 2005). Vor Anbringen der Stimulationselektroden und Ableitungselektroden wurden die entsprechenden Hautstellen rasiert, desinfiziert und mit Abrasionsgel (3M Red Dot Trace Prep, 3 M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) vorbereitet. Anschließend wurden dorsal des Malleolus lateralis über dem Verlauf des N. suralis die Stimulationselektroden (3M Red Dot Foam Monitoring Elektrode Ag/AgCl, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) mit Haftpaste (Elektroden Creme für EKG, EEG und Kardioversion, GE medical systems information technologies GmbH, Freiburg, Deutschland) befestigt. Die mit Kontaktgel (TEN20 conductive paste, Weaver and Company, Aurora, United States of America) beschichteten Ableitungselektroden wurden über dem M. biceps femoris in 10 cm Entfernung von seinem Muskelansatz am Caput fibulae angebracht. Die Erdung erfolgte über eine Napfelektrode über der Tibiakante. Die elektrische Stimulation des N. suralis erfolgte mit einzelnen Stimuli aus fünf Rechteckimpulsen mit einer Dauer von jeweils 1 ms und im Abstand von 4 ms (200 Hz) (Dimitrijević and Nathan, 1968; Willer, 1990).

Die Stimulation erfolgte mit einem digital-steuerbaren Konstantstrom-Stimulator (DS5; Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK), der über einen Analog-Digital-Wandler (Power1401 mk II; CED Ltd, Cambridge, England) mittels der zugehörigen Aufzeichnungssoftware Signal 3.0 (CED Ltd, Cambridge, England) angesteuert wurde. Mittels der Software konnte die Stimulationsstärke sowohl manuell durch die Versuchsleiter als auch durch verschiedene kontinuierlich messende und für den Versuch entwickelte Stimulationsalgorithmen (detaillierte Beschreibung siehe unten) bestimmt werden. Die Interstimulus-Intervalle wurden randomisiert mit $6 \text{ s} \pm 20 \%$ gewählt, um Habituation sowie eine Vorhersagbarkeit des Stimulus zu reduzieren (Dimitrijević et al., 1972).

Durch die Stimulation ausgelöste nozizeptive Flexorenreflexe wurden über dem M. biceps femoris elektromyographisch erfasst. Die Roh-Signale wurden 10000-fach verstärkt (Neuropack Four Mini; Nihon Kohden, Tokyo, Japan), auf den Frequenzbereich zwischen 20 Hz und 10 kHz gefiltert und mit einer Abtastrate von 20 kHz über den Analog-Digital-Wandler (Power1401 mk II; CED Ltd, Cambridge, England) digitalisiert. Anschließend wurden die Signale rektifiziert und mittels Signal 3.0 (CED Ltd., Cambridge, England) analysiert. Eine Reflexantwort wurde als positiv gewertet, wenn der Interval-peak-z-score im Poststimulus-Intervall von 90 ms bis 180 ms größer als 6.085 war (Lichtner et al., 2015).

Neben der elektromyographischen Messung der Reflexantwort wurde jeder einzelne Stimulus von den Probanden anhand einer Numerischen Rating-Skala (NRS) von 0-100 bezüglich ihrer Schmerzhaftigkeit bewertet. Hierbei wurde ein Reiz mit NRS = 0 beschrieben, wenn dieser gar nicht empfunden wurde, mit NRS = 1-9, wenn er gefühlt wurde, aber nicht als schmerzhaft empfunden wurde und mit NRS = 10-100, wenn er als schmerzhaft empfunden wurde, wobei NRS = 100 dem maximal vorstellbaren Schmerz entsprechen sollte.

3.1.4 Ablauf der Messungen

Vor Beginn der jeweiligen Messungen wurden 15-25 Stimuli mit manuell eingestellter Stimulusstärke verabreicht, um die Probanden mit der elektrokutanen Stimulation vertraut zu machen. Anschließend wurden pro Proband jeweils neun Messreihen mit jeweils 100 Stimuli durchgeführt. Diese neun Messreihen erfolgten in drei verschiedenen Zuständen mit drei verschiedenen Stimulationsalgorithmen.

Abbildung 5: Messablauf (eigene Abbildung)

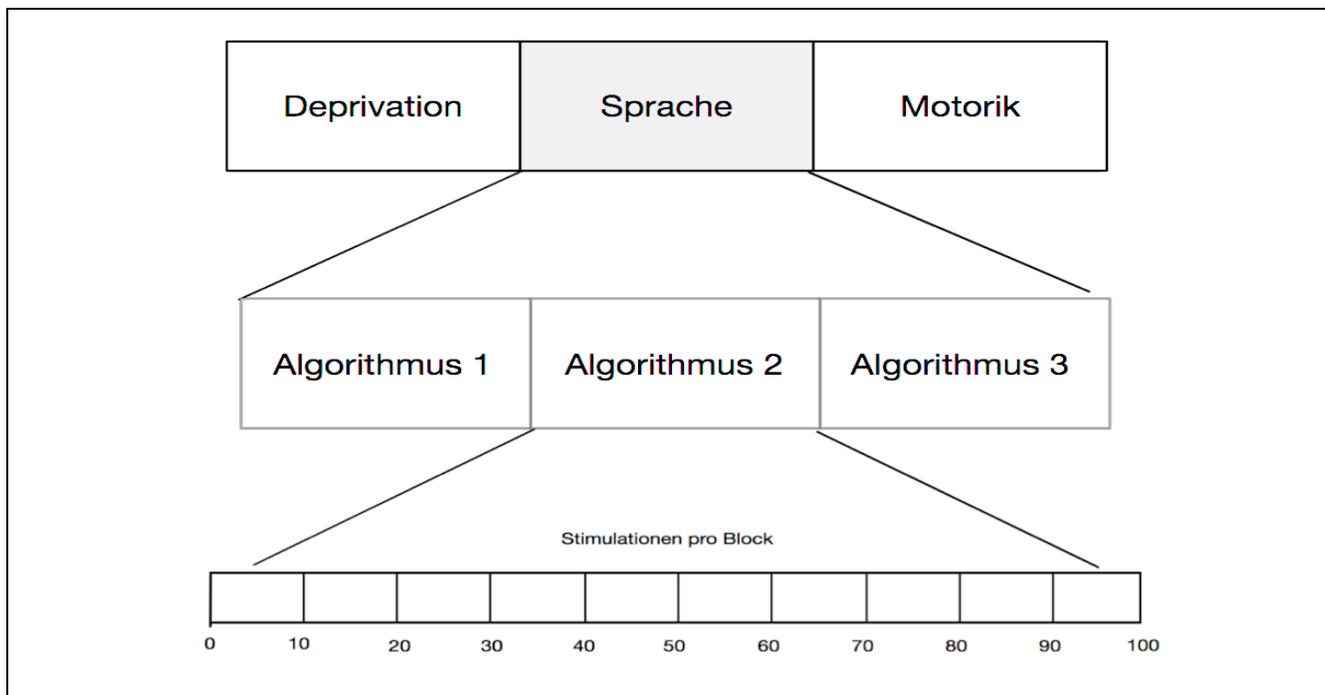


Abbildung 5 zeigt schematisch die neun Messreihen, die pro Proband erhoben wurden. Zustände und Algorithmen wurden jeweils in randomisierter Reihenfolge festgelegt. Im abgebildeten Beispiel wurden beim Probanden zuerst drei Messreihen im Zustand „Deprivation“ und nachfolgend jeweils drei Messreihen in den Zuständen „Sprache“ und „Motorik“ gemessen. Pro Messreihe wurden 100 Einzelmessungen durchgeführt.

Die drei im Rahmen dieser Studie untersuchten Zustände waren die Folgenden:

Während des Zustands „Deprivation“ erfolgten die Messreihen während der Proband die Augen geschlossen hatte und einen Hörschutz trug. Jeder Stimulus wurde durch den Probanden verbal mit einem Zahlenwert entsprechend der Numerischen Rating-Skala bewertet.

Während des Zustands „Motorik“ bewertete der Proband jeden Stimulus verbal nach NRS und zeichnete gleichzeitig den Zahlenwert mit beiden Armen in die Luft.

Im Zustand „Sprache“ wurde während der Messreihe ein Gespräch geführt. Der Versuchsleiter stellte dem Probanden festgelegte Fragen, die während der Messungen beantwortet werden mussten. Hierfür wurden allgemeine Fragen wie „Wie heißen Sie?“, „Wo kommen Sie her?“, „Sind Sie aus Berlin?“, „Wie alt sind Sie?“ herangezogen. Zusätzlich wurde jeder Stimulus verbal mit einem NRS-Wert entsprechend der unter 3.1.3 beschriebenen Numerischen Rating-Skala bewertet.

In jedem dieser Zustände erfolgten jeweils Messungen mit den folgenden Stimulationsalgorithmen:

Bei Algorithmus 1 erfolgte eine fortlaufend ansteigende Stimulation in 1 mA-Schritten, solange bis ein Reflex auftrat. Bei positiver Reflexantwort wurde die applizierte Stromstärke in 1 mA-Schritten solange reduziert, bis kein NFR mehr vorhanden war. Bei ausbleibendem NFR wurde die Stimulationsstärke wieder in 1 mA-Schritten angehoben, bis ein Reflex ausgelöst wurde. (Sandrini et al., 2005). Nach diesem Muster erfolgte die Stimulation bis die 100 Stimuli des Messblocks appliziert worden waren. Der Einsatz dieses Algorithmus erfolgte, um die Schwelle der 50-prozentigen Auftretswahrscheinlichkeit des NFR möglichst genau zu bestimmen.

Bei Algorithmus 2 wurde nach Ermittlung einer initialen Schwelle anhand des Algorithmus 1 die Stimulationsstärke sieben Mal jeweils in Schritten von 1 mA erhöht, beginnend bei 3 mA unterhalb der ermittelten Schwelle. Anschließend erfolgte eine erneute Berechnung der Reflexschwelle. Ausgehend von dieser Schwelle wurde die Stimulationsstärke sieben Mal jeweils in Schritten von 1 mA gesenkt, beginnend bei 3 mA oberhalb der ermittelten Schwelle. Nach diesem Muster erfolgte die Stimulation bis die 100 Stimuli des Messblocks appliziert worden waren. Der Einsatz dieses Algorithmus erfolgte um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Reflexen zu erfassen, die im Bereich von 1 mA bis 3 mA entfernt von der Schwelle auftreten.

Auch bei Algorithmus 3 wurde nach Ermittlung einer initialen Schwelle anhand des Algorithmus 1 die nächste Stimulationsstärke zufällig aus einer Normalverteilung um die Schwelle mit einer Standardabweichung von 1,5 mA gezogen. Die Berechnung der NFRT erfolgte vor jedem Stimulus neu. Nach diesem Muster erfolgte die Stimulation bis die 100 Stimuli des Messblocks appliziert worden waren. Der Einsatz dieses Algorithmus erfolgte um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Reflexen im Bereich von sehr nah bis sehr weit entfernt um die Schwelle zu erfassen.

Abbildung 6: Funktionsweise der Stimulationsalgorithmen (eigene Abbildung)

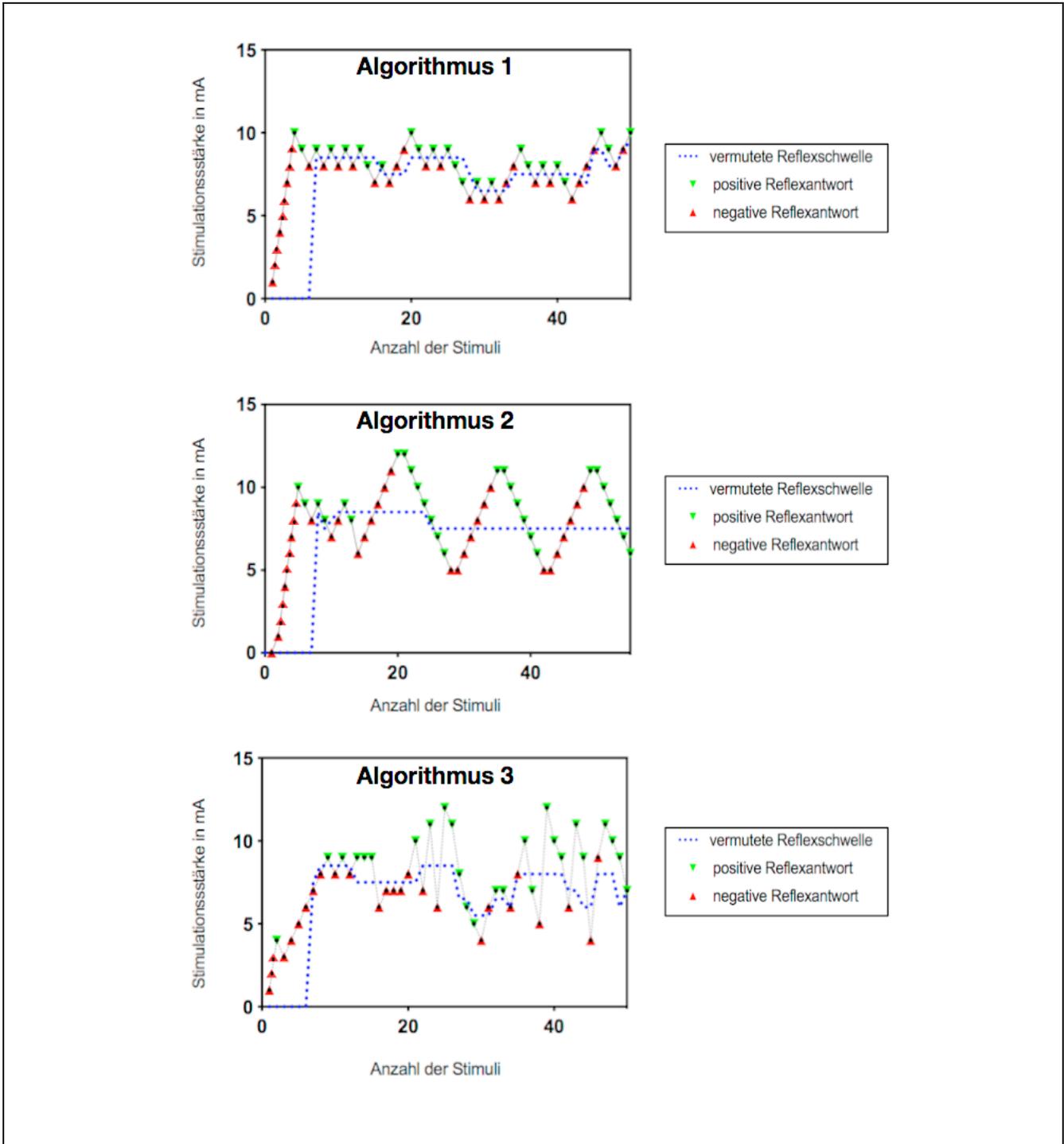


Abbildung 6 zeigt beispielhaft die Funktionsweise der drei verwendeten Stimulationsalgorithmen.

3.2 Entwicklung eines mathematisch-algorithmischen Simulationsmodells der NFRT

Die Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes wird üblicherweise als die elektrische Stromstärke definiert, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % einen Reflex auslöst (Levitt, 1971). Experimentell ist die nozizeptive Reflexschwelle nicht direkt messbar, da das Auftreten eines NFR ein Wahrscheinlichkeitsereignis ist, also mehrere Stimuli mit der identischen Stimulationsstärke manchmal einen Reflex auslösen könnten und manchmal keinen Reflex. Somit kann die Reflexschwelle nur bestimmt werden, indem mehrere Stimulationen zu verschiedenen Stromstärken appliziert werden und aus den Ergebnissen darauf zurückgeschlossen wird, wo die Schwelle wahrscheinlich liegt. Zusätzlich erschwert wird die Messung der NFRT dadurch, dass sie über die Zeit variiert und von Bahnungs- und Gewöhnungseffekten beeinflusst werden kann.

Um eine virtuelle Testung der verschiedenen Algorithmen zur Reflexschwellenbestimmung zu ermöglichen, konstruierten wir daher ein Simulationsmodell, das auf folgenden Annahmen basiert:

- 1) Die Auftrittswahrscheinlichkeit eines nozizeptiven Flexorenreflexes kann mittels einer sigmoidalen Wahrscheinlichkeitsfunktion (SRP-Funktion) mathematisch beschrieben werden.
- 2) Die Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes variiert über die Zeit.
- 3) Die Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes kann durch Gewöhnungs- und Bahnungseffekte beeinflusst werden.

In den folgenden Abschnitten wird beschrieben, wie diese Annahmen in das Simulationsmodell integriert wurden.

3.2.1 Stimulus-Response-Probability-Funktion

Im Rahmen unseres Simulationsmodells beschreiben wir die Auftrittswahrscheinlichkeit eines NFR mit einer sigmoidalen Stimulus-Response-Probability-Funktion (SRP-Funktion) wie folgt:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-\beta x}}$$

- P: NFR-Auftrittswahrscheinlichkeit
- β : Steigung
- x: Differenz zwischen Stimulationsstärke und NFRT

Zur Modellierung der Auftrittswahrscheinlichkeit muss somit für ein Individuum nur der Parameter β bestimmt werden. Um interindividuelle Unterschiede auf der Populationsebene abzubilden, modellieren wir diesen Parameter für die Gesamtpopulation anhand von zwei Parametern: der mittleren Steigung der Funktion „SRP slope mean“ sowie der interindividuellen Variabilität der Steigung der Funktion „SRP slope variability“

Abbildung 7: Stimulus-Response-Probability Funktion (eigene Abbildung)

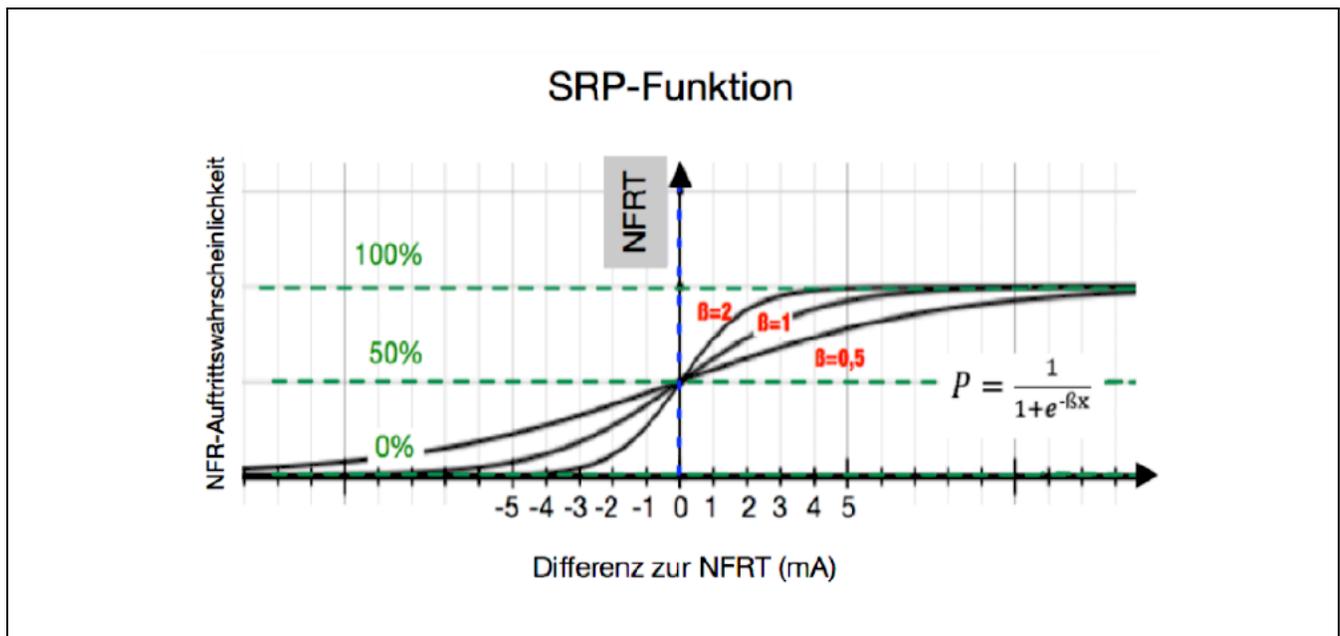


Abbildung 7 zeigt die Stimulus-Response-Probability-Funktion, die den Zusammenhang zwischen Stimulationsstärke und Reflexantwort beschreibt.

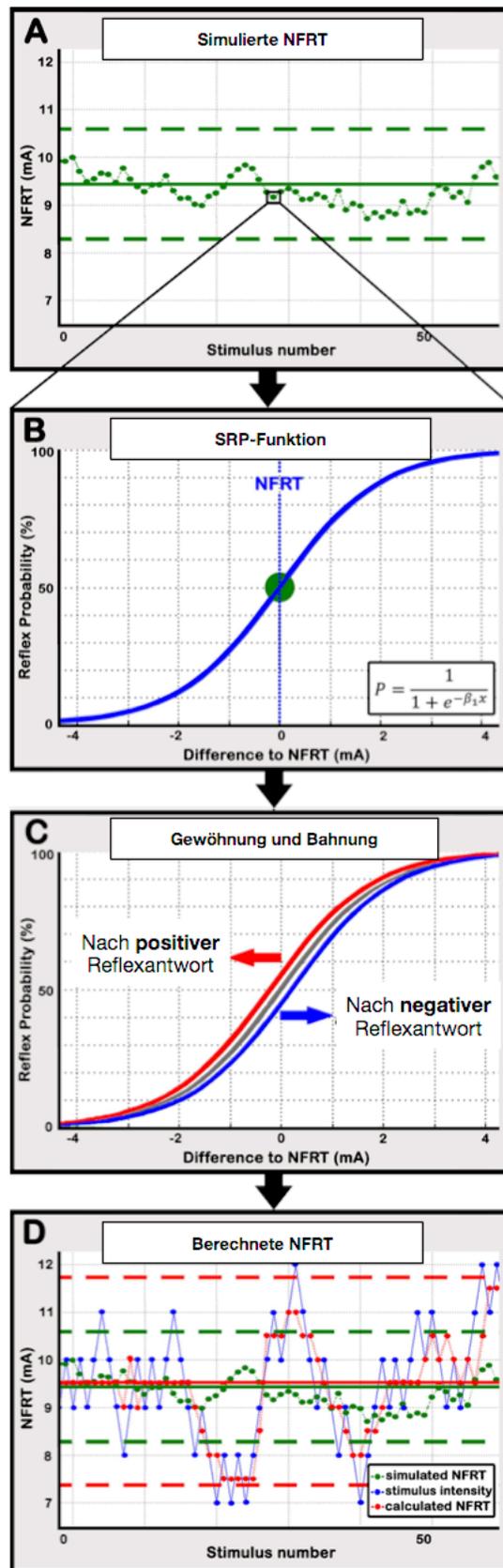
3.2.2 Variabilität der NFRT

Als zweite Eigenschaft der NFRT nehmen wir für unser Simulationsmodell an, dass die individuellen Reflexschwellen des NFR über die Zeit variieren. Diese Variation der NFRT während der experimentellen Reflexschwellentestung findet um einen individuellen Mittelwert statt, der wiederum von äußeren Faktoren wie Aktivität, Ablenkung oder Deprivation abhängt. Die Berücksichtigung der intraindividuellen zeitlichen Variabilität der NFRT erfolgt durch getrennte Modellierung des NFRT-Mittelwertes und der NFRT-Variabilität auf der Populationsebene mittels der zwei Variablen „NFRT mean“ und „NFRT variability“.

3.2.3 Einfluss von Gewöhnungs- und Bahnungseffekten auf die NFRT

Als dritte und letzte Annahme integrierten wir in unser Simulationsmodell, dass Gewöhnungs- und Bahnungseffekte die Reflexschwelle beeinflussen könnten. Bahnungseffekte bewirken, dass nach vorausgegangenem NFR die Reflexauftrittswahrscheinlichkeit zunimmt bzw. nach ausbleibendem NFR abnimmt. Gewöhnungseffekte bedingen das Gegenteil: eine Abnahme der NFR-Auftrittswahrscheinlichkeit nach vorangegangenen Reflexen. Diese Einflüsse berücksichtigten wir anhand des „Correction factor for facilitation or habituation effects“, welcher angibt, um wieviel mA die SRP-Funktion auf der x-Achse verschoben werden muss, um eine stattfindende Gewöhnung oder Bahnung abzubilden.

Abbildung 8: Struktur des Simulationsmodells (nach Jurth et al., 2018)



Die Abbildung 8 veranschaulicht die Struktur der Simulation

- a) Zuerst wurde die physiologische Reflexschwelle (NFRT) eines Probanden simuliert. Das Beispiel zeigt den Verlauf einer simulierten NFRT, die sich um die als grüne durchgezogene Linie dargestellte mittlere Schwelle „NFRT mean“ innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls (grün gestrichelte Linien) zufällig bewegt.
- b) Um zu prüfen, ob zu einem einzelnen NFRT-Wert ein Stimulus zu einer positiven oder negativen Reflexantwort führen würde, wurde zu jedem simulierten Probanden die individuelle SRP-Funktion simuliert.
- c) Um Bahnungs- und Gewöhnungseffekte in die Simulation zu integrieren, wurde die SRP-Funktion um den „Correction factor for facilitation or habituation effects“ entlang der x-Achse verschoben.
- d) Zur Simulation eines Messablaufes erfolgte die Testung jedes einzelnen NFRT-Wertes bezüglich des Auftretens eines NFR in Abhängigkeit der durch den für die Simulation gewählten Stimulationsalgorithmus bestimmten Stimulationsstärken. Die Abbildung zeigt die Simulation eines Messablaufes anhand des 1:1-Algorithmus (blaue Punkte): Die Stimulationsstärke wird bei ausbleibendem Reflex um 1 mA erhöht und bei auftretendem Reflex um 1 mA reduziert. Nach jedem Stimulus wurde die durch den Stimulationsalgorithmus bestimmte NFRT berechnet (rote Punkte). Die mittlere berechnete NFRT (durchgezogene rote Linie) ist praktisch identisch mit der mittleren physiologischen NFRT (durchgezogene grüne Linie), jedoch unterscheidet sich das 95 %-Konfidenzintervall der berechneten Werte (rote gestrichelte Linie) deutlich von dem 95 %-Konfidenzintervall der physiologischen Werte (grüne gestrichelte Linie). Es wird somit deutlich, dass nicht von der gemessenen Variabilität auf die physiologische Variabilität geschlossen werden kann.

3.2.4 Schätzung der Simulationsparameter aus experimentellen Daten

Nach Festlegung der fünf Modelleigenschaften bestimmten wir deren Werte anhand der in den experimentellen Messungen erhobenen Daten. Die folgenden Schätzungen der Modelleigenschaften wurden basierend auf den Daten vorgenommen, die während des Zustandes „Deprivation“ erhoben worden waren.

Die Berechnung des „Correction factor for facilitation or habituation effects“ erfolgte direkt aus den experimentellen Daten des Algorithmus 3, da bei diesem Algorithmus die Stimulationsstärken unabhängig von den vorherigen Reflexantworten waren. Daher berechneten wir die durchschnittliche NFR-Auftrittswahrscheinlichkeit für alle Stimuli, die nach positiver Reflexantwort appliziert worden waren, sowie die Auftrittswahrscheinlichkeit aller

Stimuli, die nach negativer Reflexantwort erfolgten. Ohne Bahnung oder Gewöhnung würden die Auftrittswahrscheinlichkeiten in beiden Fällen 50 Prozent betragen. Bahnungseffekte würden bei positiver Reflexantwort eine erhöhte Auftrittswahrscheinlichkeit und bei negativer Reflexantwort eine erniedrigte Wahrscheinlichkeit bedeuten und Gewöhnungseffekte eine entgegengesetzte Änderung. Um diesen Bahnungs- oder Gewöhnungseffekten im Modell Rechnung zu tragen, entspricht der „Correction factor for facilitation or habituation effects“ in mA der Verschiebung der SRP-Funktion entlang der x-Achse um die physiologische Verschiebung abzubilden.

Auch die Werte für den Parameter „NFRT mean“ berechneten wir direkt aus den experimentellen Daten, die während des Zustandes „Deprivation“ erhoben worden waren. Die Berechnung erfolgte durch Berechnung des durchschnittlichen Reflexschwellenwertes über einer Messung.

Eine Berechnung der Parameter „NFRT variability“, „SRP slope mean“ und „SRP slope variability“ ist jedoch nicht direkt aus den experimentellen Daten möglich, da diese durch die zur jeweiligen Messung verwendeten Algorithmen beeinflusst werden (siehe Abbildung 8 d). Daher erfolgte die Bestimmung dieser Parameter indirekt durch Anwendung der Simulation in einer Monte-Carlo-Simulation. Das Grundprinzip des Verfahrens basiert darauf, dass jeweils für verschiedene Eingangswerte der drei Variablen NFRT-Simulationsdurchläufe durchgeführt werden und die Ergebnisse der Simulationsdurchläufe mit den experimentellen Daten verglichen werden. Die Eingangswerte, die die beste Übereinstimmung mit den experimentellen Daten erzeugen, werden als die besten Schätzwerte angenommen (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Prinzip der Monte-Carlo-Simulation (modifiziert nach Jurth et al., 2018)

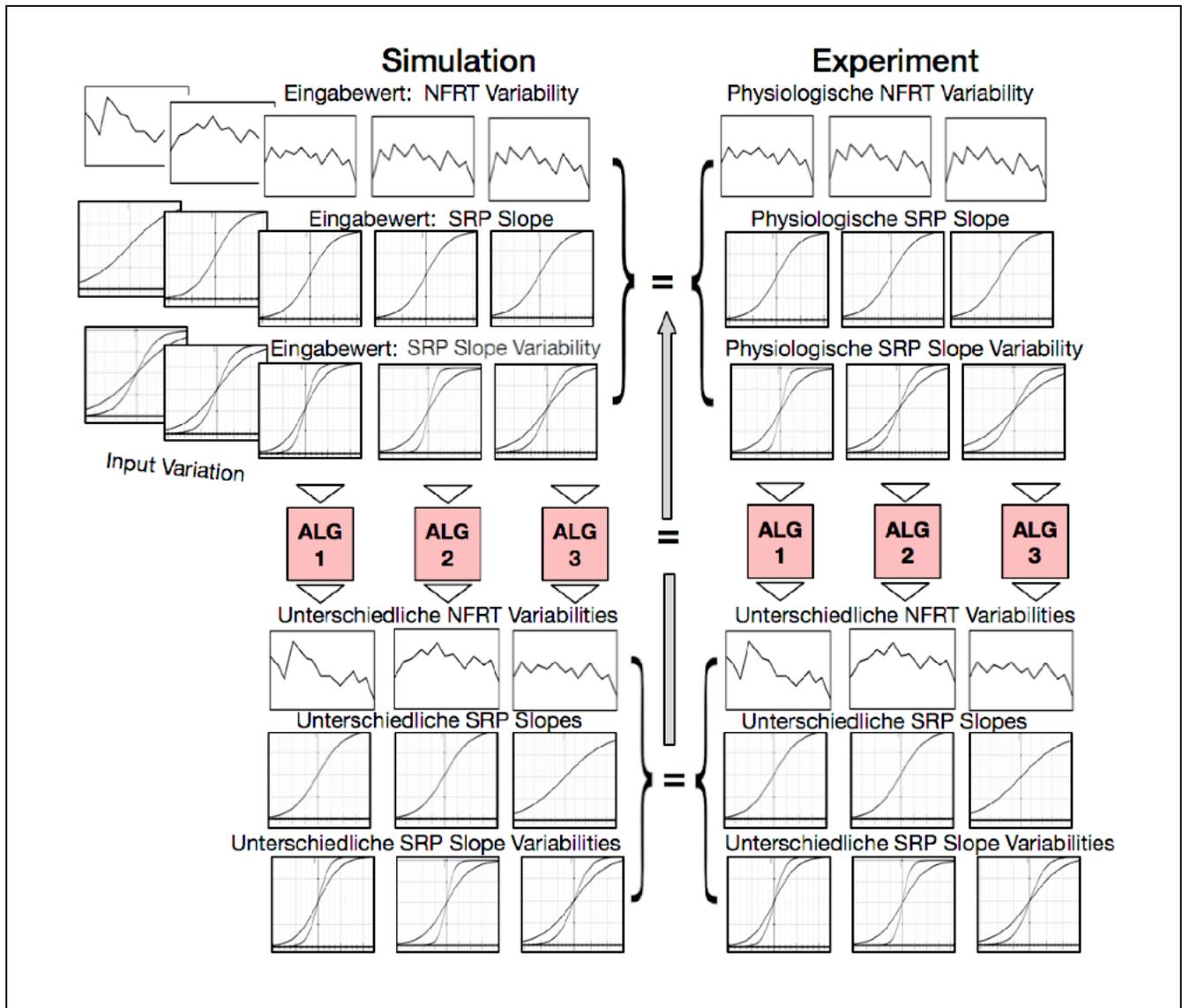


Abbildung 9 zeigt das Prinzip der Monte-Carlo-Simulation, mit der die Bestimmung der Modellparameter „SRP slope mean“, „SRP slope variability“ und „NFRT variability“ erfolgte. Wir führten Simulationen durch für verschiedene Eingangswerte der drei Parameter durch. In einem Durchlauf wurden die gleichen Eingangswerte jeweils mit drei Reflexschwellenbestimmungsalgorithmen simuliert, die aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Ergebnisse ausgaben. Diese Ergebnisse verglichen wir mit den jeweils für die verschiedenen Reflexschwellenbestimmungsalgorithmen ermittelten Daten aus Probanden-messungen. Es wird davon ausgegangen, dass die Eingangswerte für die Simulation (Block oben links), deren Simulationsergebnisse (Block unten links) die beste Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Probandenmessungen (Block unten rechts) zeigen, auch die Werte sind, die den nicht direkt messbaren physiologischen Eingangswerten für die Variablen (Block oben rechts) entsprechen.

Konkret testeten wir zunächst alle Werte für die die SRP-Funktion beschreibenden Variablen „SRP slope mean“ und „SRP slope variability“ aus, um die Werte zu ermitteln, welche bei Anwendung der NFRT-Simulation die beste Übereinstimmung mit den experimentellen Daten für alle drei Algorithmen zeigten. Als Kriterium zur Ermittlung der Übereinstimmung der simulierten mit den experimentellen Daten definierten wir bei diesem Schritt den Übereinstimmungsgrad von Simulation und Experiment durch den Anteil der Überlappung der Flächen unter der Kurve (Area under the curve, AUC) der Verteilungsfunktion der SRP-Steigungen.

Im nächsten Schritt testeten wir unter Verwendung der zuvor festgelegten Eigenschaften der SRP-Funktion alle Werte für die „NFRT variability“ aus, um ebenfalls den Wert zu ermitteln, welcher bei Anwendung der NFRT-Simulation die beste Übereinstimmung mit den experimentellen Daten für alle drei Algorithmen zeigte. Als Kriterium zur Ermittlung der Übereinstimmung der simulierten mit den experimentellen Daten definierten wir bei diesem Schritt den absoluten Unterschied der berechneten mittleren NFRT-Variabilitäten.

Diese zwei Monte-Carlo-Schritte wurden abwechselnd wiederholt, wobei jeweils der beste Schätzwert aus dem vorhergehenden Durchlauf als Anfangswert für den folgenden Durchlauf verwendet wurde. Für jeden Schritt wurden insgesamt 10000 Simulationsdurchläufe durchgeführt. Das gesamte Schätzverfahren wurde beendet, wenn sich der beste Schätzwert des Schrittes sich um weniger als 0.01 von dem vorherigen Schätzwert der entsprechenden Variable unterschied.

3.3 Validierung der Simulation

Nach der Bestimmung der Werte für die fünf Modelleigenschaften verwendeten wir die somit fertig spezifizierte Simulation um Daten zu simulieren, die mittels eines Algorithmus gewonnen wurden, der sich strukturell erheblich von den im Rahmen unserer Studie verwendeten Algorithmen unterscheidet. Der hierbei simulierte Algorithmus war ein gewichteter Staircase-Algorithmus, der die Stimulationsstärke in 1 mA-Schritten erhöhte, wenn kein NFR auftrat und die Stimulationsstärke um jeweils 4 mA reduzierte, wenn ein NFR auftrat. Dieser gewichtete Algorithmus unterscheidet sich also von allen in der Entwicklung der Simulation eingesetzten Algorithmen dadurch, dass die Schritte zur Erhöhung und zur Reduktion der Stimulationsstromstärke nicht identisch sind, sondern in Richtung der Reduktion durch größere

Schritte stärker gewichtet ist. Die mittels der Simulation errechneten Daten verglichen wir anschließend mit den im Rahmen einer anderen Studie anhand dieses Algorithmus ermittelten experimentellen Daten (Lichtner et al., 2015). Eine Übereinstimmung der simulierten Daten mit den experimentellen Daten würde validieren, dass die Simulation zuverlässig in der Lage ist, Daten für Algorithmen zu erzeugen, welche sich von den in der Entwicklung der Simulation eingesetzten Algorithmen unterscheiden.

3.4 Anwendung der Simulation

Nach Validierung der Simulation wurden für folgende, kürzlich veröffentlichte Algorithmen Daten simuliert, um diese hinsichtlich der Genauigkeit der jeweiligen Algorithmen bei der Reflexschwellenmessung zu untersuchen:

- 1:1-Algorithmus: Der 1:1-Staircase-Algorithmus ist ein kontinuierlicher Algorithmus, der seine Stimulationsstärke nur in 1 mA-Schritten ändert (Willer, 1977). Tritt ein Reflex auf, wird die Stimulationsstärke in 1 mA-Schritten reduziert, tritt kein Reflex auf, wird die Stimulationsstärke in 1 mA-Schritten erhöht.
- 1:4-Algorithmus: Der 1:4-Staircase-Algorithmus ist ein gewichteter kontinuierlicher 1:4-Staircase-Algorithmus, der mit aufsteigenden 1 mA-Schritten und absteigenden 4 mA-Schritten stimuliert (Lichtner et al., 2015). Tritt ein Reflex auf, wird die Stimulationsstärke um 4 mA reduziert. Wenn kein Reflex auftritt, wird die Stimulationsstärke um 1 mA erhöht.
- DynStair-Algorithmus: Der DynStair-Algorithmus ist ein kontinuierlicher dynamischer Staircase-Algorithmus, der mit einer dynamischen Schrittweite stimuliert (von Dincklage et al., 2009). Die Stimulationsstärke wird schrittweise erhöht bzw. erniedrigt, je nachdem ob ein Reflex aufgetreten oder ausgeblieben ist. Die schrittweise applizierten Stromstärken variieren zwischen 0.25 mA und 4 mA in Abhängigkeit von der Stabilität der berechneten Reflexschwelle. Die Schwellenberechnung erfolgt nach jedem applizierten Stimulus mit einer logistischen Regression der letzten 12 Stimuli.
- DiscStair1- und DiscStair2-Algorithmus: Die DiscStair1- und DiscStair2-Algorithmen sind zwei diskontinuierliche, symmetrische Staircase-Algorithmen, die durch kleiner

werdende Stimulationsschritte bei einer festen Anzahl von vier Wechseln zwischen Zunahme und Abnahme der Stimulationsstärke definiert sind (France et al., 2002a; Rhudy et al., 2005). Die Stimulationsstärke wird in Schritten von 4 mA (DiscStair1) bzw. 1.5 mA (DiscStair2) solange erhöht, bis ein Reflex auftritt. Nach aufgetretenem Reflex wird die Stimulationsintensität in Schritten von 2 mA (DiscStair1) bzw. 0.75 mA (DiscStair2) reduziert bis kein Reflex mehr auftritt. Ausgehend von dieser Stimulationsstärke wird der Vorgang zweimal schrittweise mit 1 mA (DiscStair1) bzw. 0.5 mA (DiscStair2) wiederholt.

- Short1mA-, Short2mA- und Short4mA-Algorithmus: Die Short1mA-, Short2mA- und Short4mA-Algorithmen sind drei kurze, ausschließlich aufsteigende Staircase-Algorithmen, die eine aufsteigende Stimulation mit 1 mA, 2 mA oder 4 mA beinhalten, solange bis ein Reflex auftritt und dann abbrechen (Rhudy and France, 2011).

Die Algorithmen wurde jeweils im Kontext von drei verschiedenen Eingabewerten für den Parameter „NFRT variability“ im Simulationsmodell überprüft:

- 1) 0.024 mA^2 für eine Messung während eines Zustandes unter sensorischer Deprivation
- 2) 0.063 mA^2 für eine Messung während eines Zustandes bei sozialer Interaktion
- 3) 4 mA^2 für eine Messung während wechselnder Opiatkonzentrationen unter Allgemein-anästhesie

Die Eingabewerte 1) und 2) wurde aus den für die vorliegende Studie erhobenen Daten berechnet, Eingabewert 3) wurde aus Daten einer anderen Studie berechnet, die eine schnell veränderliche NFRT während Messungen unter Vollnarkose aufweisen.

Insgesamt wurden für jeden Algorithmus 10000 Simulationsdurchläufe für jeden der Zustände durchgeführt, entsprechend 10000 Probandenmessungen über die Länge von jeweils 100 Stimuli. Die Präzision der jeweiligen Algorithmen bei der Bestimmung der NFRT wurde für jeden der Zustände durch die mittlere absolute Differenz zwischen der durch den jeweiligen Algorithmus ermittelten NFRT und der zugrundeliegenden NFRT der Simulation berechnet.

3.5 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden gemäß den Leitlinien für gute klinische und gute wissenschaftliche Praxis gespeichert, verarbeitet und ausgewertet. Zur Datenverarbeitung wurde Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, United States of America) verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 22 (IBM Corporate, New York, United States of America). Die Abbildungen wurden mit SPSS 22 und Graph Pad Prism 6 (Graph Pad Software, Inc., California, United States of America) erstellt.

Die Simulation wurde mit Matlab (Release 2016a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States) entwickelt und durchgeführt. Das Simulationsmodell wurde mit dem R-Software package konstruiert (R Core Team, 2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Die benötigte Prozessorzeit, um die Gesamtzahl aller Simulationsdurchläufe zu berechnen, entsprach schätzungsweise 4000 Stunden an handelsüblichen Computern.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

An der vorliegenden Studie nahmen 30 männliche und 30 weibliche Probanden mit einem medianen Alter von 21 Jahren (Spannweite 18 bis 56 Jahre), einer medianen Körpergröße von 174 cm (Spannweite 157 bis 200 cm) und einem medianen Gewicht von 68 kg (Spannweite 51 bis 96 kg) teil.

Bezüglich des State-Angstwertes (STAI-S) ergab sich für die Population ein Median von 34 Punkten (Spannweite 23 bis 45 Punkte), für den Trait-Angstwert (STAI-T) ein Median von 34 Punkten (Spannweite 20 bis 52 Punkte), für die Skala zur sozialen Erwünschtheit (SDS-CM) ein Median von 13 Punkten (Spannweite 5 bis 19 Punkte), für das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) ein Median von 3 Punkten (Spannweite 0 bis 23 Punkte) und für die Pain-Catastrophizing-Skala (PCS) ein Median von 15 Punkten (Spannweite 0 bis 32 Punkte).

Für keinen der Fragebogenscores zeigte sich eine signifikante Korrelation mit den ermittelten Reflexschwellenwerten oder den NRS-Werten der experimentellen Messungen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Zusammenhang von NFRT, NRS und Fragebogen

			STAI-S	STAI-T	PCS	SDS	BDI
Korrelation nach Spearman-Rho	NFRT (Median)	r	.025	.068	.045	.010	.159
		p	.852	.611	.765	.945	.285
			STAI-S	STAI-T	PCS	SDS	BDI
	NRS (Median)	r	.185	.115	-.003	.036	.165
		p	.161	.388	.983	.808	.268

Die Tabelle zeigt die Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten zwischen den Fragebogenscores und der NFRT oder NRS. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen bezüglich eines Signifikanzniveaus $\alpha = 0.05$.

4.2 Entwicklung eines mathematisch-algorithmischen Simulationsmodells der NFRT

4.2.1 Direkte Bestimmung der Simulationsparameter „NFRT mean“ und „Correction factor for facilitation or habituation effects“

Für alle Messungen unter Anwendung von Algorithmus 1 berechneten wir eine mittlere NFRT von 10.2 mA (Standardfehler 0.7 mA). Bei Algorithmus 2 lag die mittlere NFRT bei 10.0 mA (Standardfehler 0.6 mA). Für Algorithmus 3 war die mittlere NFRT 10.1 mA (Standardfehler 0.7 mA).

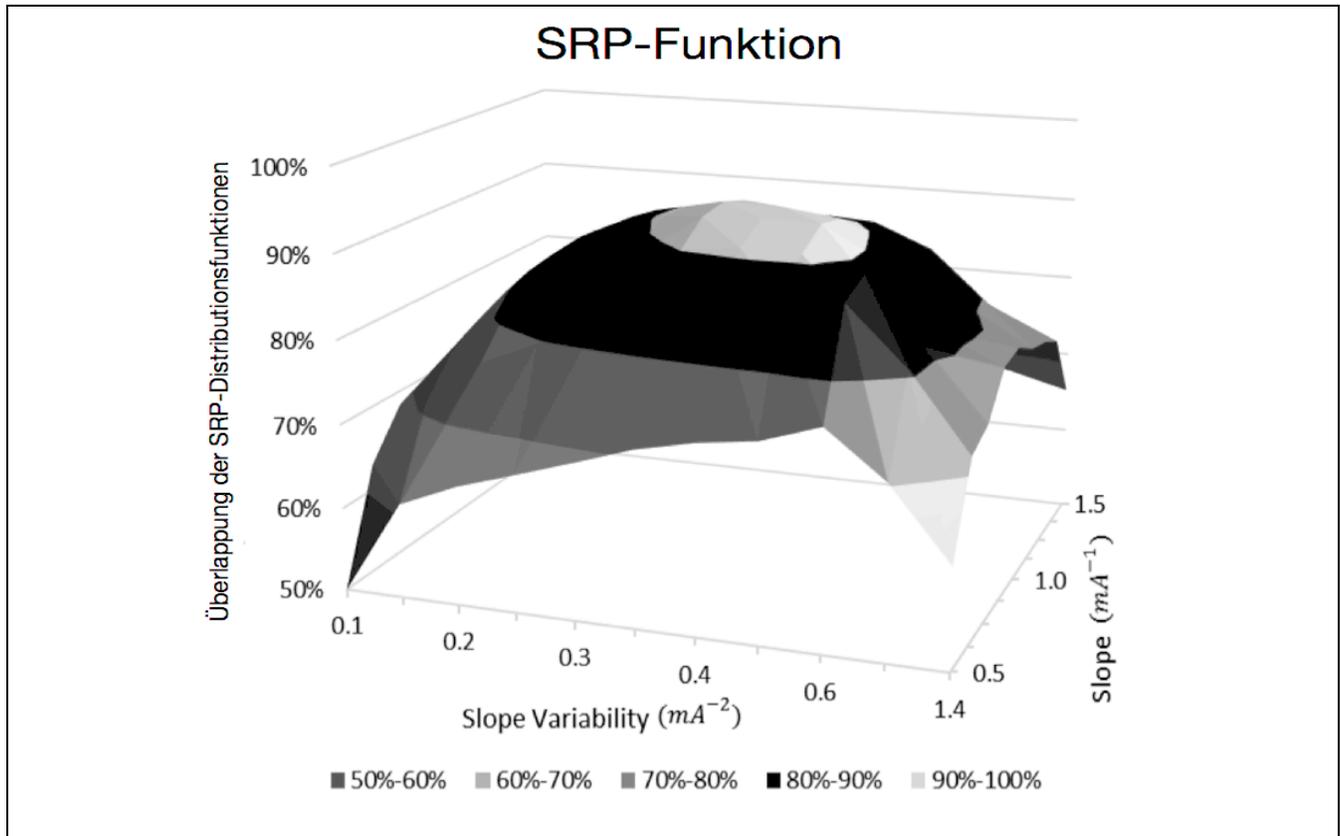
Die NFR-Auftrittswahrscheinlichkeit für den randomisierten Algorithmus 3 betrug 49.45 % mit einem Standardfehler von 0.56 %. Nach ausgebliebener Reflexantwort beim vorherigen Stimulus trat ein Reflex jedoch nur mit einer Reflexauftrittswahrscheinlichkeit von 44.87 % mit einem Standardfehler von 0.95 % auf. Nach Auftritt einer Reflexantwort beim vorherigen Stimulus trat ein Reflex dagegen mit einer Reflexauftrittswahrscheinlichkeit von 54.26 % mit einem Standardfehler von 0.81 % auf. Somit zeigt sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Reflexes für den Fall, dass der vorherige Stimulus ebenfalls einen Reflex erzeugte, was als Bahnungseffekt gewertet wird. Eine Abbildung dieses Bahnungseffekt mittels der SRP-Funktion entspricht einer Verschiebung um 0.2 mA nach links für den Fall, dass der vorherige Stimulus einen Reflex ausgelöst hatte.

4.2.2 Indirekte Bestimmung der Simulationsparameter „NFRT variability“, „SRP slope mean“ und „SRP slope variability“

Die Monte-Carlo-Simulation zur indirekten Bestimmung der Simulationsparameter „NFRT variability“, „SRP slope mean“ und „SRP slope variability“ zeigte nach insgesamt acht Durchläufen keine weitere Modellverbesserung. Das beste Modell erreichte hierbei eine Übereinstimmung zwischen den experimentell und simuliert ermittelten SRP-Funktionen von 93.4 % (prozentualer Anteil der Flächenüberlappung der Distributionsfunktionen) und eine mittlere absolute Differenz des Parameters „NFRT variability“ zwischen experimentellen und simulierten Daten in Höhe von 0.08 mA^2 für alle drei Algorithmen. Dieses beste Modell wurde mit den folgenden Eingabewerten erzielt: Der Eingabewert für den Parameter „NFRT variability“ betrug 0.024 mA^2 , für den Parameter „SRP slope variability“ 0.37 mA^{-2} und für den Parameter „SRP slope“ 0.99 mA^{-1} . Die auf diesen Eingangswerten basierende NFRT-Simulation lieferte

Ausgangswerte für die Parameter „SRP slope mean“, „SRP slope variability“ und „NFRT variability“ für alle drei Algorithmen, die keinen signifikanten Unterschied zu den experimentellen Daten zeigten.

Abbildung 10: Qualitätsmessungen der Monte-Carlo-Simulation (nach Jurth et al. 2018)



Die Abbildungen 10 a) und 10 b) veranschaulichen Qualitätsmessungen der Monte-Carlo-Simulation für unterschiedliche Eingabewerte für die Parameter „SRP slope variability“ und „SRP slope“ sowie für den Parameter „NFRT variability“.

Abbildung 10 a) zeigt graphisch die Überlappung der SRP-Distributionsfunktionen auf der Ordinate in Abhängigkeit von den Eingabewerten für die Parameter „SRP slope variability“ und „SRP slope mean“. Je größer die Überlappung, desto genauer ist das beste errechnete Modell, desto genauer ist die Übereinstimmung zwischen experimentellen und simulierten Daten.

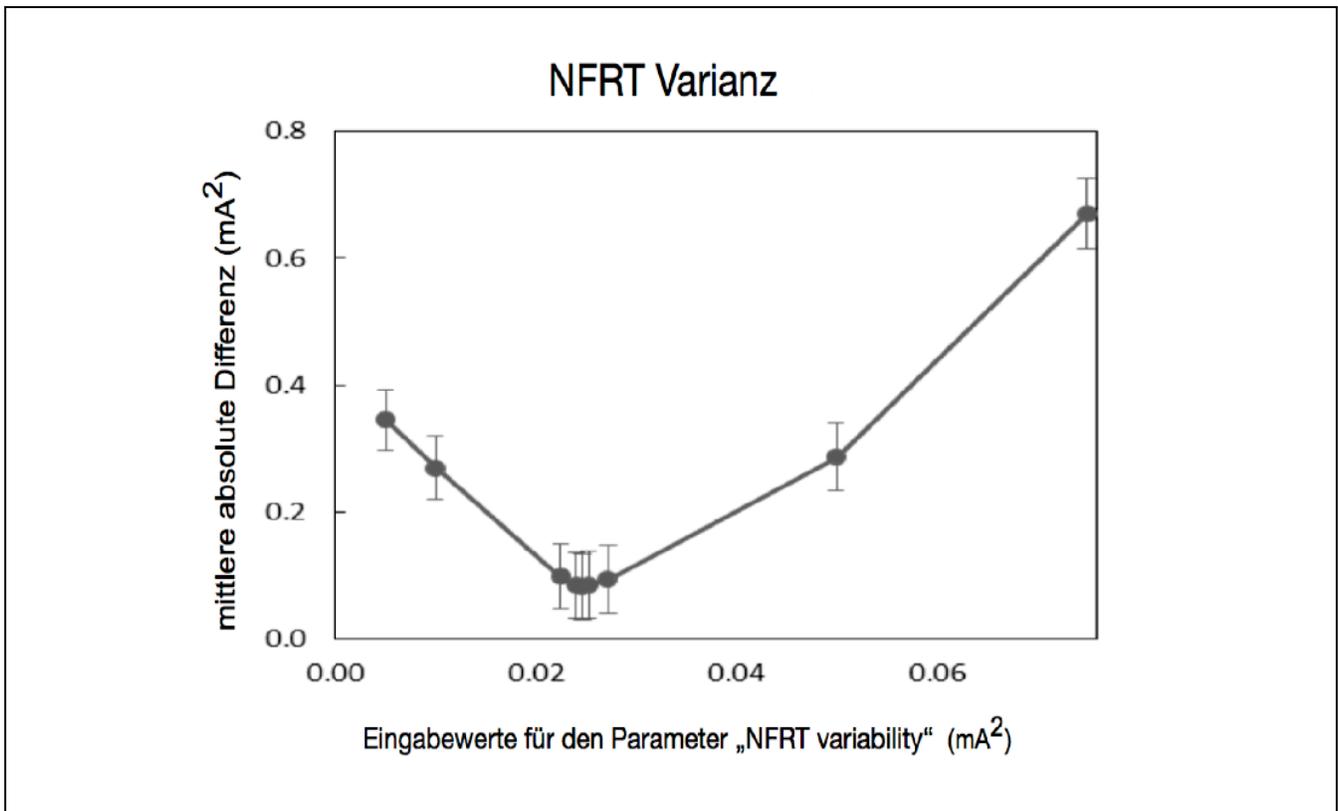
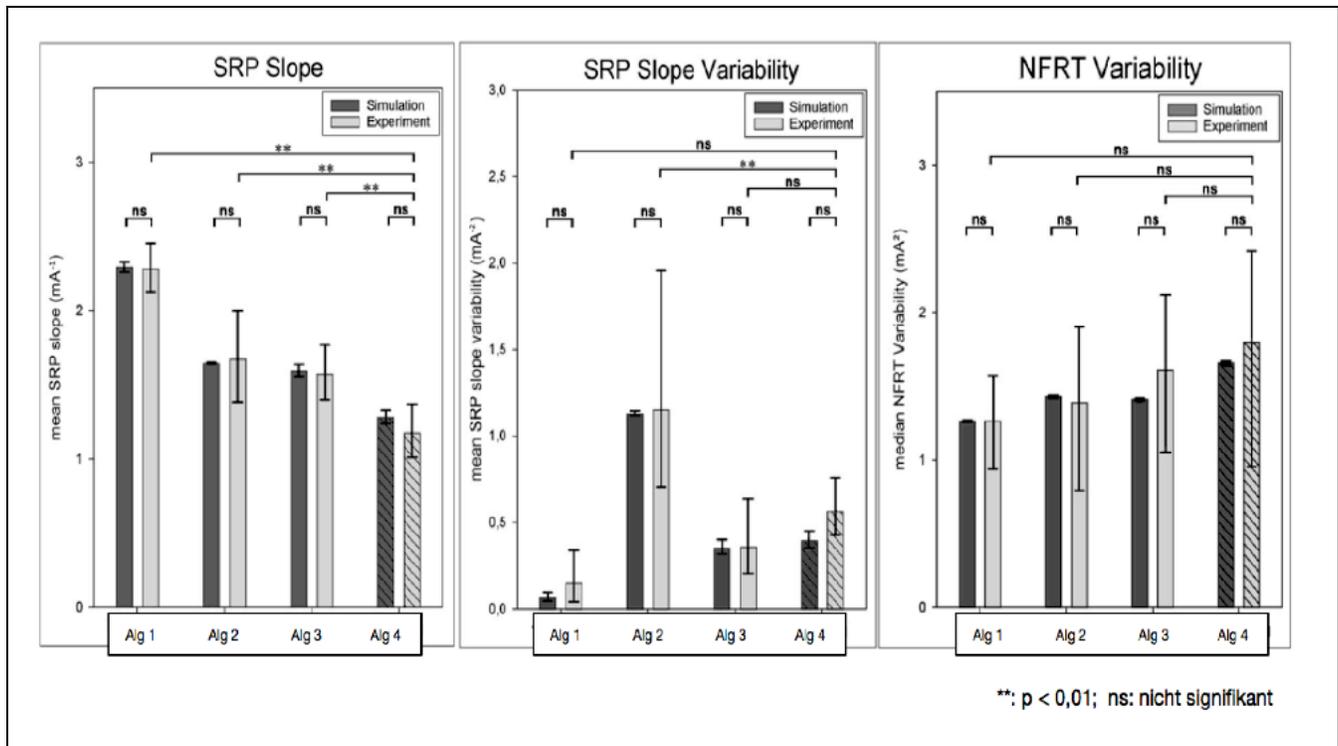


Abbildung 10 b) zeigt die mittlere absolute Differenz der NFRT-Varianzen zwischen experimentellen Daten und der mittels Monte-Carlo-Simulation berechneten Daten in Abhängigkeit von den Eingabewerten. Je geringer die auf der Ordinate veranschaulichte absolute Differenz ausfällt, desto genauer stimmen experimentelle mit simulierten Daten überein.

4.2.3 Validierung der Simulation

Zur Validierung der Simulation verglichen wir für einen vierten Algorithmus, der sich grundsätzlich von den drei Algorithmen unterscheidet, die für die Entwicklung der Simulation eingesetzt wurden, simulierte Daten mit experimentell gewonnenen Daten hinsichtlich der Parameter „NFRT variability“, „SRP slope“ und „SRP slope variability“. Hierbei zeigten sich erwartete statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Algorithmen, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen experimentellen und simulierten Daten (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Ergebnisse der Modellvalidierung (nach Jurth et al., 2018)



Die Fehlerbalken in Abbildung 11 repräsentieren die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle der untersuchten Mittelwerte bzw. des Medians. Die statistische Testung erfolgte jeweils mittels ANOVA mit Bonferroni post-hoc Tests.

4.3 Anwendung der Simulation und Quantifizierung der Genauigkeit verschiedener Algorithmen

Es zeigte sich für alle kontinuierlichen Algorithmen eine Abnahme der absoluten mittleren Differenz zwischen tatsächlicher physiologischer NFRT und mittels des Algorithmus bestimmter NFRT mit zunehmender Stimulusanzahl. Somit steigt die Genauigkeit der kontinuierlichen Algorithmen mit zunehmender Stimulusanzahl. Diskontinuierliche Algorithmen erfordern dagegen eine variable Anzahl an Stimuli, um eine Schwelle mit gleichbleibender Genauigkeit zu ermitteln. Die Genauigkeit der unterschiedlichen Algorithmen ist in Abbildung 12 dargestellt.

Abbildung 12: Ergebnisse der Modellquantifizierung (nach Jurth et al., 2018)

Abbildung 12 a)

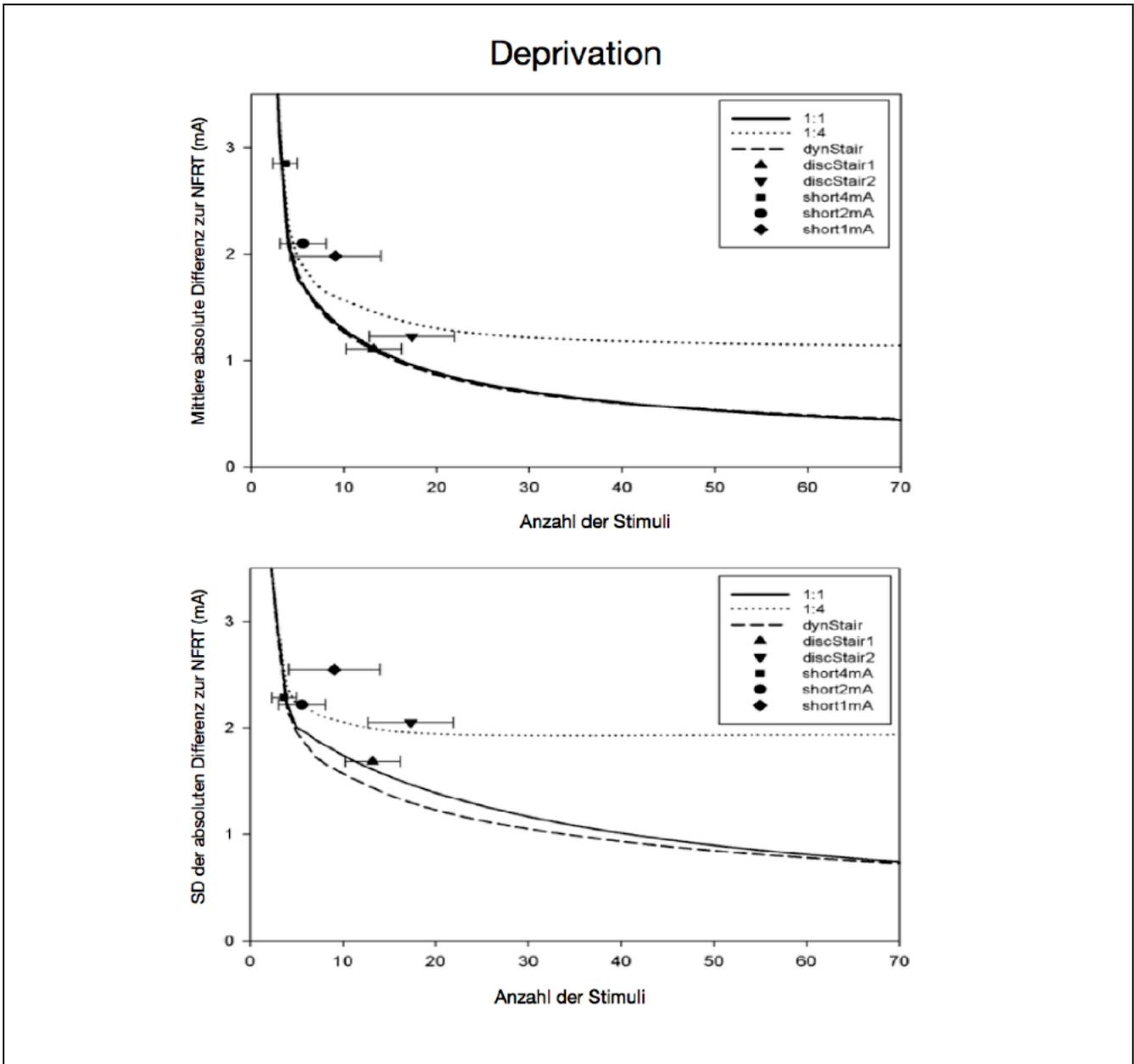


Abbildung 12 b)

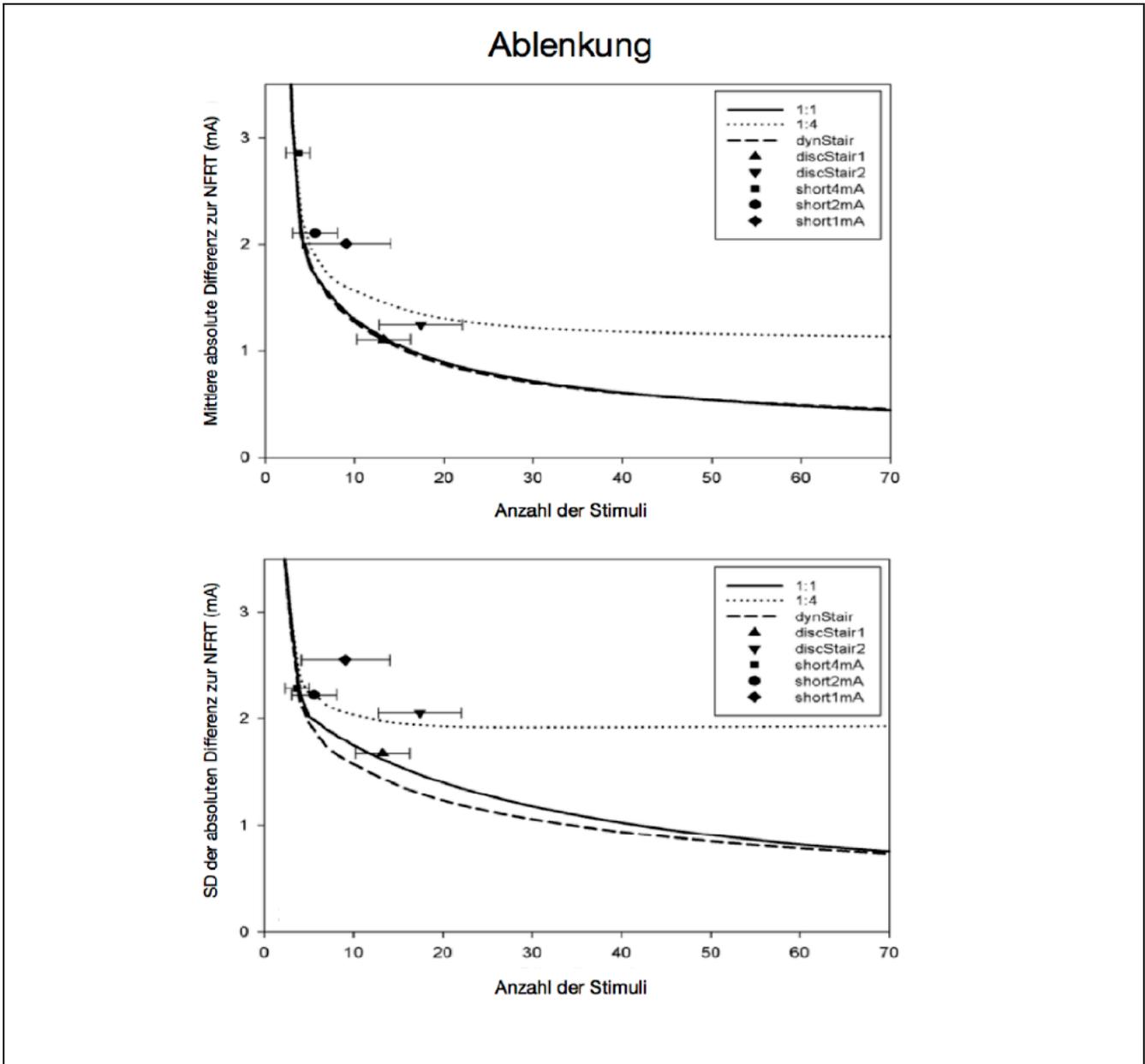
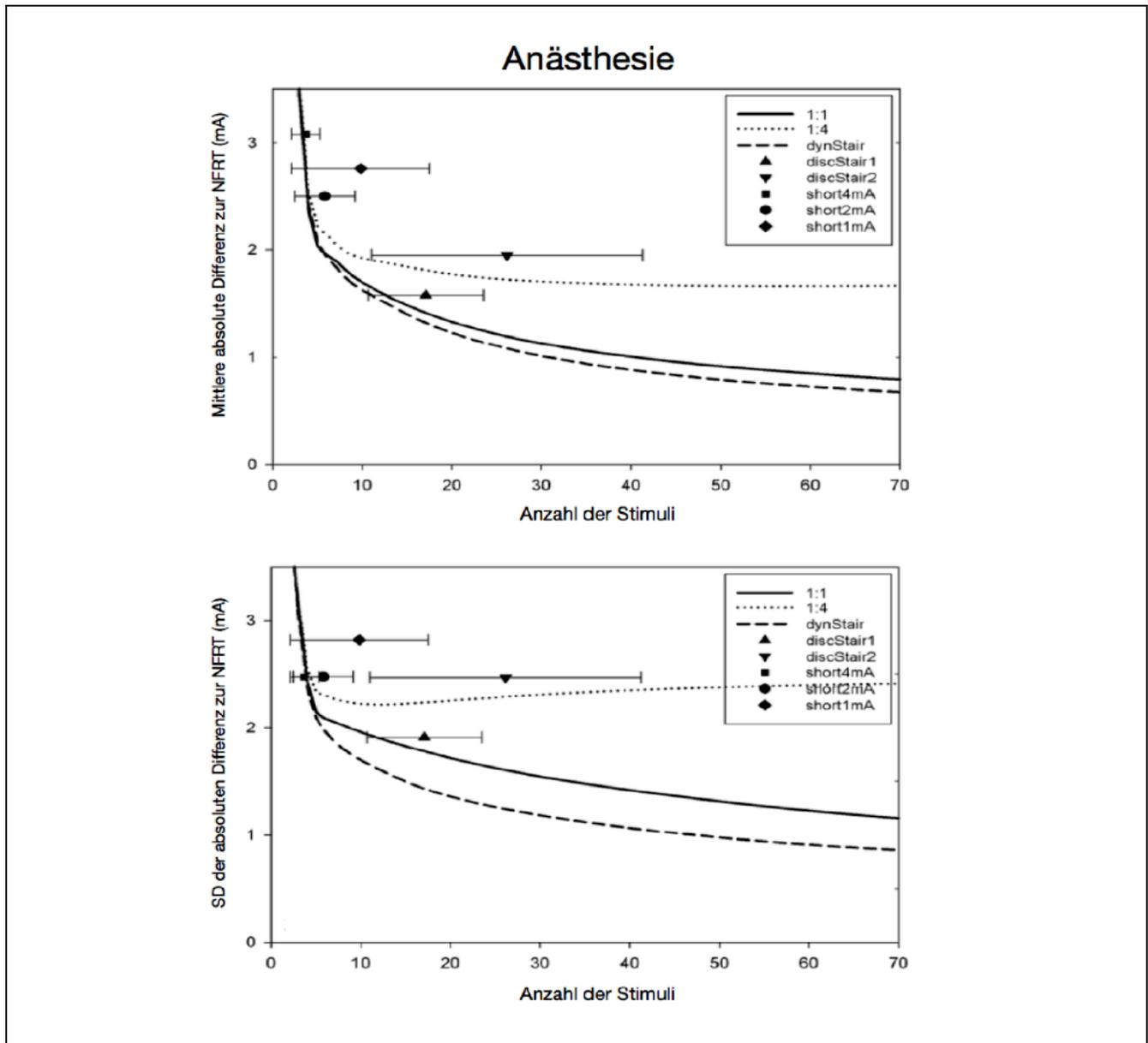


Abbildung 12 c)



Die Abbildungen 12 a) bis c) veranschaulichen die Quantifizierung der Genauigkeit von acht unterschiedlichen NFR-Schwellenalgorithmien in drei verschiedenen Stadien der NFRT-Variabilität, d.h. während sensorischer Deprivation, während sozialer Interaktion (z.B. während eines Gesprächs) und während wechselnder Opiatdosierungen unter Vollnarkose. Auf der Ordinate sind die mittlere absolute Differenz der gemessenen NFRT zur tatsächlichen physiologischen NFRT in mA sowie die zugehörige Standardabweichung bei wiederholten Messungen dargestellt. Die Abszisse zeigt die Anzahl der für die jeweilige Messung verwendeten Stimuli. Die kontinuierlichen Algorithmien stellen sich als durchgezogene Linien dar, die diskontinuierlichen mit einzelnen Symbolen bei der mittleren Anzahl von Stimuli, die zur NFRT-Ermittlung benötigt wurden. Horizontale Fehlerbalken zeigen die jeweilige Standardabweichung der benötigten Anzahl von Stimuli.

5 Diskussion

Der nozizeptive Flexorenreflex ist ein spinaler Rückzugsreflex, dessen Reflexschwelle mit der empfundenen Schmerzschwelle korreliert (Micalos et al., 2009), weshalb er ein vielfach eingesetztes Instrument zur Erfassung nozizeptiver Prozesse darstellt (Cowen et al., 2015). Bei der Bestimmung seiner Reflexschwelle kommt eine Vielzahl unterschiedlicher Stimulationsalgorithmen zum Einsatz, wobei bisher nicht bekannt ist, welcher dieser Algorithmen die genaueste Reflexschwellenbestimmung ermöglicht.

In der vorliegenden Studie stellten wir daher erstmalig ein mathematisch-algorithmisches Simulationsmodell vor, das einen Vergleich der Genauigkeit der bisher veröffentlichten Algorithmen erlaubt. Wir konnten zeigen, dass die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte mathematisch-algorithmische Simulation eine valide Einschätzung der Präzision von Stimulationsalgorithmen zur Bestimmung der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes ermöglicht (siehe Abschnitt 5.1). Des Weiteren konnten wir durch Anwendung der Simulation zeigen, dass von allen untersuchten Stimulationsalgorithmen die präziseste Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes unter niedriger, mittlerer und hoher Variabilität jeweils mittels eines kontinuierlichen Staircase-Algorithmus mit einer dynamischen Schrittweite ermöglicht wird (siehe Abschnitt 5.2).

5.1 Das mathematisch-algorithmische Simulationsmodell

Für die Entwicklung unseres mathematisch-algorithmischen Simulationsmodells gingen wir von folgenden Annahmen aus: (1) Die Reflexauftrittswahrscheinlichkeit folgt einer sigmoidalen Wahrscheinlichkeitsfunktion, (2) individuelle Reflexschwellen variieren über die Zeit und (3) wiederholte Stimulation kann zu Bahnungs- und Gewöhnungseffekten führen.

5.1.1 Die Reflexauftrittswahrscheinlichkeit folgt einer Sigmoidalfunktion

Unserer ersten Annahme „Die Reflexauftrittswahrscheinlichkeit folgt einer sigmoidalen Wahrscheinlichkeitsfunktion“ ging folgende Überlegung voraus: Per definitionem beschreibt die NFRT die Stimulationsstärke, bei der 50 % der applizierten Stimuli einen nozizeptiven Flexorenreflex auslösen (von Dincklage et al., 2009). Demnach gilt eine Stimulationsstärke, bei der mehr als 50 % der Stimuli einen Reflex auslösen, als überschwellig und eine

Stimulationsstärke, bei der weniger als 50 % der Stimuli einen Reflex auslösen, als unterschwellig. Generell entspricht das Auftreten eines nozizeptiven Flexorenreflexes einem Wahrscheinlichkeitsereignis, dessen Wahrscheinlichkeit mit steigender Stimulationsstärke zunimmt (Levitt, 1971; Linschoten et al., 2001). Es gibt demnach keinen starren Cutoff-Wert für eine NFRT, ab welcher Stimulationsintensität immer ein NFR ausgelöst wird, sondern der NFR tritt mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auf. Das heißt, bei einer überschwelliger Stimulation wird auch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ein NFR ausgelöst, es kann aber auch, wenn auch mit einer geringen Wahrscheinlichkeit, eine Reflexantwort ausbleiben. Dieser mathematische Zusammenhang folgt einer sigmoidalen Wahrscheinlichkeitsfunktion, die wir als sogenannte Stimulus-Response-Probability-Funktion bezeichneten.

5.1.2 Individuelle NFRT variieren über die Zeit

Unsere zweite Annahme war: „Individuelle Reflexschwellen variieren über die Zeit“. Ergebnisse früherer Studien konnten zeigen, dass die individuelle NFRT auch unter äußerlich und psychologisch konstanten experimentellen Bedingungen über die Zeit um einen Mittelwert schwankt (Bajaj et al., 2005; France et al., 2002b; Khatibi et al., 2014; Lim et al., 2011, 2012). Ursache hierfür ist in erster Linie die Vielzahl unterschiedlicher spinaler und supraspinaler Einflüsse auf die NFRT (Bathien and Hugelin, 1969; Jankowska, 1992; Schomburg, 1990; Shahani and Young, 1971), die selbst mit hohem Aufwand nicht alle zeitlich konstant gehalten werden können. Um diese nicht zu vermeidende zeitliche Variabilität abzubilden, modellierten wir die NFRT nicht nur als singulären Wert, sondern modellierten neben der mittleren NFRT die individuelle Variabilität der NFRT als eigenständigen Simulationsparameter.

5.1.3 Wiederholte Stimulation kann zu Bahnungs- und Gewöhnungseffekten führen

Unter bestimmten Voraussetzungen und Stimulationsparadigmen führt wiederholte Stimulation zur einer abnehmenden Auftrittswahrscheinlichkeit des NFR, was auch als Reflex-Gewöhnung bezeichnet wird (Dimitrijević et al., 1972; Fuhrer, 1976, 1972; Shahani and Young, 1971). Unter anderen spezifischen Voraussetzungen und Stimulationsparadigmen kann wiederholte Stimulation jedoch auch zu einer zunehmenden Auftrittswahrscheinlichkeit des NFR führen, was als Reflex-Bahnung bezeichnet wird (Arendt-Nielsen et al., 2000; Bajaj et al., 2005; Skljarevski and Ramadan, 2002). Somit integrierten wir in unsere Simulation einen Verschiebungsfaktor der SRP-Funktion, wodurch die Auftrittswahrscheinlichkeit nach

wiederholter Stimulation entweder zunimmt (Bahnung) oder abnimmt (Gewöhnung).

5.1.4 Schätzung und Validierung der Simulationsmodelleigenschaften

Um unsere Annahmen in unsere Simulation zu integrieren, legten wir die folgenden fünf Modellparameter fest: Um interindividuelle Unterschiede der SRP-Funktion zu berücksichtigen, führten wir die Parameter „SRP slope mean“ und „SRP slope variability“ ein. Zur Integration von Bahnungs- und Gewöhnungseffekten integrierten wir den oben beschriebenen „Correction factor for facilitation or habituation effects“. Die individuelle, über die Zeit variierende NFRT wurde mit den Parametern „NFRT mean“ und „NFRT variability“ berücksichtigt. Das auf diesen Annahmen basierende Modell spezifizierten wir anhand von Messdaten, die wir an 60 gesunden Probanden während unterschiedlicher sensomotorischer Zustände und mittels verschiedener Stimulationsalgorithmen erhoben.

Die Berechnung der beiden Parameter „NFRT mean“ und „Correction factor for facilitation or habituation effects“ erfolgte hierbei direkt aus den experimentellen Daten. Für die Parameter „NFRT variability“, „SRP slope mean“ und „SRP slope variability“ war eine indirekte Schätzung notwendig. Dies erklärt sich folgendermaßen: Der jeweils zugrundeliegende NFRT-Stimulationsalgorithmus beeinflusst die NFRT und ihre Schwellenvariabilität („NFRT variability“). Da aus eben diesen Werten der NFRT und der hieraus geschätzten Schwellenvariabilität die mittlere Steigung der SRP-Funktion („SRP slope mean“) mit ihrer Steigungsvariabilität („SRP slope variability“) berechnet wird, würde eine falsche Schätzung der NFRT zu einer falsch berechneten SRP-Funktion führen. Dieser Zusammenhang erklärt auch, warum experimentell erhobene Daten je nach zugrundeliegendem Algorithmus signifikant verschiedene Werte für die Parameter „SRP slope mean“ und „SRP slope variability“ aufweisen.

Wir gingen jedoch davon aus, dass diese unterschiedlichen Werte für die mittlere Steigung der SRP-Funktion und ihrer Steigungsvariabilität vor allem auf Interaktionen mit den Stimulationsalgorithmen zurückzuführen sind. Um nun physiologisch plausible Parameterwerte zu erhalten, führten wir eine indirekte Berechnung mit einer Monte-Carlo-Simulation durch. Mithilfe der Monte-Carlo-Simulation war es möglich, mit einer hohen Anzahl von simulierten Probanden Eingangswerte innerhalb eines plausiblen Bereichs zu testen, wobei wir die Berechnungen mit drei gänzlich verschiedenen NFRT-Algorithmen durchführten, um den

Einfluss verschiedener Algorithmen auf die NFRT zu berücksichtigen. Die im Rahmen dieser Monte-Carlo-Simulation ermittelten Eingabewerte, die simulierte Daten erzeugten, die die beste Übereinstimmung mit experimentellen Daten aufwiesen, interpretierten wir als physiologische Eingabewerte für die jeweiligen Parameter des Simulationsmodells.

Die mithilfe der Monte-Carlo-Simulation erhaltenen Eingabewerte validierten wir, indem wir unser Simulationsmodell auf einen experimentellen Datensatz anwendeten, der auf einem vierten Algorithmus basierte. Hierbei war für die Validierung wichtig, dass sich dieser vierte Algorithmus in seinem Muster fundamental von den Algorithmen der Modellspezifizierung unterschied: Anders als die zur Modellspezifizierung genutzten Algorithmen 1-3 ist Algorithmus 4 ein gewichteter Algorithmus, dessen Schritte in Richtung Stimulationsstärkenreduktion durch größere Stimulationsschritte stärker gewichtet sind. Auch unter Verwendung dieses vierten Algorithmus stimmten unsere simulierten Daten mit den experimentellen Daten überein. Diese Übereinstimmung zeigt, dass unsere endgültigen Eingabewerte auch dann zur Spezifizierung der NFRT-Simulation genutzt werden können, wenn sich zugrundeliegende Algorithmen grundsätzlich unterscheiden.

Somit konnten wir die zweite Fragestellung dieser Arbeit, ob die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte mathematisch-algorithmische Simulation eine valide Einschätzung der Präzision von Stimulationsalgorithmen zur Bestimmung der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes erlaubt, positiv beantworten.

5.1.5 Modellverfeinerung

Unser Simulationsmodell wies bereits mit den von uns gewählten fünf Simulationsparametern eine so hohe Genauigkeit auf, dass keine signifikanten Unterschiede bezüglich der simulierten Parameter zwischen simulierten und experimentellen Daten festzustellen waren. Somit verzichteten wir auf weitere Parameter, um im Sinne des Prinzips der Parsimonie das einfachste Modell zu verwenden, das die gestellten Anforderungen erfüllt. Weitere Parameter hätten weiterhin die Rechenzeit, die zum Einsatz der Simulation benötigt wird, unnötig verlängert. Dennoch wäre eine Modellverfeinerung durch Hinzufügen weiterer Parameter möglich, beispielsweise, um die Simulation für andere Fragestellungen zu optimieren. Beispielsweise wäre es möglich, eine Modellverfeinerung durch Berücksichtigung weiterer individueller Unterschiede zu erzielen: Durch Hinzufügen einer populationsbezogenen

Variabilität der NFRT-Variabilität („NFRT variability population variability“) würden interindividuelle Unterschiede innerhalb der Studienpopulation berücksichtigt werden. Auch interindividuelle Unterschiede beim „Correction factor for facilitation or habituation effects“ könnten künftig im Simulationsmodell berücksichtigt werden, indem beispielsweise eine individuelle Variabilität von Gewöhnungs- und Bahnungseffekten integriert wird. Weitere Fragestellungen und konsekutive Modellverfeinerungen könnten aus dem Einschluss weiterer Datensätze in unser Simulationsmodell resultieren.

5.1.6 Schlussfolgerungen über die Physiologie der NFRT

Wie unsere Ergebnisse belegen, zeigt unser mathematisch-algorithmisches Simulationsmodell eine hohe Übereinstimmung zwischen experimentellen Daten und simulierten Daten. Daraus schlussfolgern wir, dass die oben genannten und in der Simulation abgebildeten Annahmen bezüglich des physiologischen Verhaltens der NFRT zutreffen. Darüber hinaus lassen sich weitere Schlüsse über die Physiologie der NFRT aus unseren Ergebnissen ziehen:

1. Unsere erfolgreiche Validierung mittels des gewichteten kontinuierlichen 1:4-Staircase-Algorithmus legt nahe, dass der Grund für die Verschiebung der NFRT in solchen Stimulationsalgorithmen innerhalb der Eigenschaften der Simulation zu finden sind, vermutlich in der Stimulus-Response-Probability-Funktion.
2. Die hohe Differenz zwischen der Input- und der Output-Variabilität der NFRT zeigt, dass ein großer Anteil der in experimentellen Messungen ermittelten Variabilität der NFRT nicht durch zeitliche Veränderungen des physiologischen Reflexbogens verursacht wird, sondern ausschließlich ein statistischer Effekt durch die dem Reflexauftreten zugrundeliegende Wahrscheinlichkeitsfunktion ist. Während die die physiologische Variabilität abbildende Input-Variabilität bei etwa 0.024 mA^2 liegt (siehe Abschnitt 4.2.2), bedingt die Wahrscheinlichkeitsfunktion einen Anstieg der Variabilität in den Messwerten je nach Algorithmus auf $1.3\text{-}1.7 \text{ mA}^2$ (siehe Abschnitt 4.2.3). Somit lässt sich annehmen, dass über 98 % der in experimentellen NFRT-Studien ermittelten Variabilität über die Zeit ausschließlich durch das Messverfahren selber bedingt wird.
3. Als Einflüsse auf die NFRT-Variabilität konnten wir zeigen, dass diese während eines Gesprächs mit dem Versuchsleiter im Vergleich zur sensomotorischen Deprivation zunimmt. Unter Ausführung einer motorischen Aktivität, nahm die Schwellenvariabilität hingegen ab. Ursächlich könnte eine Modulation der NFRT durch supraspinale Effekte

sein: Emotionale und Aufmerksamkeitseffekte während eines Gesprächs mit dem Versuchsleiter erhöhen die Variabilität, eine auf die motorische Aufgabe gerichtete Aufmerksamkeit verringert supraspinale Einflüsse und somit die Variabilität der NFRT (Roy et al., 2009).

4. Unsere Studie zeigte weiterhin einen geringen Bahnungseffekt bei dem in unserer Studie eingesetzten Stimulationsparadigma mit Interstimulusintervallen von 6 s mit einer zufälligen Variation um 20 % auf. Da eine frühere Studie unserer Arbeitsgruppe unter Anwendung von Interstimulusintervallen von 6 s ohne zufällige Variation Gewöhnungseffekte feststellen konnte (von Dincklage et al., 2013), spricht dieses für einen deutlichen Effekt der zeitlichen Variation im Sinne einer Aufhebung der durch die Erwartung des zeitlich nicht variierten Reizes bedingten Gewöhnung (Sandrini et al., 2005). Bahnungseffekte konnten in den bisher veröffentlichten Studien für wiederholte Stimulationen bei 2 Hz und mit konstanter Stimulusintensität gezeigt werden (Arendt-Nielsen et al., 2000; Bajaj et al., 2005; Terry et al., 2011). Bahnungseffekte, wie sie in unserer Studie bei variierenden Stimulationsstärken und Interstimulusintervallen auftraten, wurden in den bisher veröffentlichten Studien nicht berichtet und könnten künftig Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

5.2 Vergleich der Genauigkeit bisher veröffentlichter Stimulationsalgorithmen

Die von verschiedenen Arbeitsgruppen bisher veröffentlichten Stimulationsalgorithmen und von uns untersuchten Stimulationsalgorithmen lassen sich grundsätzlich in zwei Gruppen einteilen: Diskontinuierliche Stimulationsalgorithmen, die mittels Up-Down-Staircase-Verfahren eine NFRT mit mindesten 8-12 Stimuli und etwa 2 Minuten Zeitbedarf einmalig schätzen (Levitt, 1971) und kontinuierliche Algorithmen, die ebenfalls einem Up-Down-Staircase-Verfahren folgen, jedoch mittels logistischer oder maximum-likelihood-Regression eine Schätzung der NFRT nach jedem applizierten Stimulus etwa alle 10 Sekunden ermöglicht (von Dincklage et al., 2009). Verschiedene kontinuierliche und diskontinuierliche Stimulationsalgorithmen unterscheiden sich dann in erster Linie anhand der Schrittweiten, die im Up-Down-Staircase-Verfahren eingesetzt werden.

Mithilfe unseres validierten Simulationsmodells untersuchten wir bisher veröffentlichte Stimulationsalgorithmen hinsichtlich ihrer Genauigkeit bei der Schätzung der NFRT und führten

Simulationsdurchläufe mit unserer validierten Simulation für jeden der bisher veröffentlichten und in Abschnitt 3.4 vorgestellten Algorithmen durch, um anschließend die simulierten NFRT-Schätzungen mit den experimentell ermittelten NFRT-Schätzungen zu vergleichen. Die Simulationsdurchläufe führten wir mit verschiedenen NFRT-Variabilitäten durch, die Messungen unter drei verschiedenen Zuständen entsprechen: a) Messungen unter einer niedrigen Variabilität der zugrundeliegenden NFRT, die Messungen unter sensorischer Deprivation repräsentieren, b) Messungen unter einer mittleren Variabilität der zugrundeliegenden NFRT, die Messungen während eines Zustandes der Ablenkung repräsentieren und c) Messungen unter einer hohen Variabilität der NFRT, die Messungen unter Allgemeinanästhesie repräsentieren.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass während sich die in Abhängigkeit von der Schwellenvariabilität untersuchten Stimulationsalgorithmen in ihrer absoluten Genauigkeit zwischen den drei Zuständen unterschieden, die relative Genauigkeit gleich blieb. Wir konnten weiterhin zeigen, dass keiner der untersuchten diskontinuierlichen Stimulationsalgorithmen bei einer vergleichbaren Anzahl von Stimuli eine genauere NFRT-Schätzung vornimmt, als die Gruppe der kontinuierlichen Stimulationsalgorithmen.

Die kontinuierlich messenden Algorithmen gewinnen mit jedem weiteren applizierten Stimulus an Genauigkeit bei der NFRT-Schätzung, da die NFRT-Schätzung fortlaufend durch Berechnung der 50-prozentigen Auftrittswahrscheinlichkeit mittels einer logistischen oder maximum-likelihood Regression der zuvor applizierten Stimulationsstärken erfolgt. Das heißt, mit einer zunehmenden Stimulusanzahl nimmt die Varianz der berechneten NFRT-Werte ab. Mit einer zunehmenden Stimulusanzahl und somit längerer Messdauer wird demnach eine zunehmende Messgenauigkeit der NFRT erreicht. Unter Anwendung der kontinuierlichen Stimulationsalgorithmen lässt sich folglich auch die Genauigkeit zugunsten einer kürzeren Messdauer reduzieren, was beispielsweise bei schmerzempfindlichen Patienten mit einer reduzierten Schmerztoleranz vorteilhaft sein könnte. Je nach klinischer Fragestellung lässt sich somit der „optimale“ Algorithmus mit einer „optimalen“ Anzahl an applizierten Stimuli und einer „optimalen“ Genauigkeit auswählen.

Unsere Studie zeigte zudem in Beantwortung der ersten Fragestellung dieser Arbeit, dass von allen untersuchten kontinuierlichen Stimulationsalgorithmen, der dynamische Staircase-Algorithmus die genaueste NFRT-Schätzung unter allen sensomotorischen Zuständen erreicht,

was wir auf sein schnelles Adaptationsvermögen an unterschiedlich große Änderungen der NFRT zurückführen. Der dynamische Staircase-Algorithmus erlaubt somit eine präzise NFRT-Schätzung, sowohl für die Anwendung in der Grundlagenforschung, wo die hohe NFRT-Schätzung im Vordergrund steht, als auch für Messungen unter Allgemeinanästhesie, wo eine präzise und gleichzeitige schnelle NFRT-Adaptation wichtig ist. Unsere Untersuchungen legen somit nahe, dass der kontinuierliche dynamische Staircase-Algorithmus die höchste Eignung in Studien mit dem Ziel der Bestimmung der Schwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes aufweist.

5.3 Einschränkungen der Arbeit

Die für die vorliegende Studie untersuchte Studienpopulation setzte sich vornehmlich aus einem homogenen Kollektiv junger und gesunder Probanden zusammen. Besonders, da unser Simulationsmodell künftig eine virtuelle Testung ermöglichen soll, um je nach Studienfrage den optimalen Stimulationsalgorithmus zu ermitteln, könnten Einflussfaktoren innerhalb der Studienpopulation, wie beispielsweise zugrundeliegende Schmerzerkrankungen, zu notwendigen Änderungen innerhalb der bestehenden Simulationseigenschaften, sowie eine Erweiterung der Simulationseigenschaften führen.

So bedürfen beispielsweise geschlechtsspezifische Unterschiede weiterführender Untersuchung. France und Kollegen ermittelten für Frauen eine geringere nozizeptive Reflexschwelle als für Männer (France and Suchowiecki, 1999), was in späteren Studien jedoch nicht bestätigt wurde (France et al., 2002b, France et al., 2002a). Auch die Arbeitsgruppe um Mylius untersuchte geschlechtsspezifische Veränderungen der NFRT. Frauen zeigten hierbei deutlich niedrigere Reflexschwellen als Männer, bezüglich der Schmerzbewertung zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (Mylius et al., 2005). Es finden sich in der Literatur Hinweise, dass die NFRT und das subjektive Schmerzempfinden bei Frauen abhängig von der Phase des Menstruationszyklus sind. So sind NFRT und Schmerzempfinden in der folliculären Phase höher als in der Lutealphase (Tassorelli et al., 2002). Aus organisatorischen Gründen konnten in der vorliegenden Studie die Phasen des weiblichen Menstruationszyklus nicht berücksichtigt werden.

Trotz der genannten Einschränkungen sind uns zum jetzigen Zeitpunkt jedoch keine Studien bekannt, die aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen zu veränderten Simulations-

eigenschaften geführt hätten, was wiederum für eine gewisse externe Validität unseres Modells spricht.

Für unsere experimentellen Messungen nutzten wir einen standardisierten Versuchsaufbau. Hierbei war von besonderer Wichtigkeit, die Messungs- und Umgebungsbedingungen möglichst konstant zu halten, da die experimentelle Bestimmung der NFRT störanfällig für externe Faktoren ist. Beispielsweise kann eine auf den Reflex gerichtete Erwartungshaltung den nozizeptiven Flexorenreflex beeinträchtigen (Bathien and Hugelin, 1969; Willer et al., 1979). Zudem finden sich in der Literatur Hinweise, dass der Konsum von Kaffee und Alkohol, sowie das Kauen von Kaugummi weniger als 6 h vor Messbeginn den NFR beeinflussen (Mohri et al., 2005). Weitere Störfaktoren stellen anstrengende körperliche Belastungen 6 h vor Messbeginn (Guieu et al., 1992), sowie die Einnahme von Schmerzmitteln bis 24 h vor Messbeginn (Piletta et al., 1991, 1990; Sandrini et al., 1992; Willer and Bathien, 1977) dar, weshalb in der vorliegenden Studie die Studienteilnehmer mehrfach auf die KARENZEINHALTUNG hingewiesen wurden. Nichtsdestotrotz konnte die korrekte Einhaltung der Einschluss- und Qualitätskriterien nicht mit vollständiger Sicherheit durch den Versuchsleiter festgestellt werden.

Auch die Aussagestärke der Fragebogenauswertung erscheint aufgrund der teilweise geringen Fallzahl an Probanden limitiert. So betrug die Fallzahl mit $n = 46$ für die PCS, $n = 47$ für die SDS und $n = 47$ für das BDI bei insgesamt 60 Studienteilnehmern. Mögliche Gründe waren unvollständig erhobene Fragebögen, die aufgrund von Zeit- oder Verständnisproblemen nur unvollständig oder nicht eindeutig ausgefüllt wurden und daher von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Die Entwicklung von kürzeren Fragebögen mit eindeutig zu beantwortenden Fragestellungen könnte künftig evaluiert werden, um den Einfluss möglicher Störgrößen mit einer größeren Sicherheit ausschließen zu können.

Die Ergebnisse der Fragebögen zeigten für die vorliegende Studienpopulation keine relevante Korrelation mit der NFRT und dem NRS-Wert. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass die NRS-Werte anhand der unter Abschnitt 3.1.3 erläuterten Numerischen Rating-Skala erhoben wurden. Die Erläuterung der Numerischen Rating-Skala erfolgte durch den Studienleiter. Auch wenn der Studienleiter für jeden Probanden die im Wortlaut gleiche Erklärung nutzte, ist jedoch von interindividuellen Unterschieden bei der Schmerzbewertung auszugehen. Zudem ist auch möglich, dass die vor der Messung durchgeführten Erläuterungen zum Versuchsablauf die

Probanden in ihrer Aufmerksamkeit und Schmerzbewertung emotional beeinflusst haben könnten (Willer et al., 1979).

5.4 Fazit und Ausblick – Konsequenz für klinische Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes

Im Rahmen dieser Studie konnten wir erstmalig ein mathematisch-algorithmisches Simulationsmodell zur Evaluation der Genauigkeit bestehender Stimulationsalgorithmen des nozizeptiven Flexorenreflexes vorstellen und validieren. Mit Hilfe dieser Simulation konnten wir feststellen, dass von allen untersuchten Stimulationsalgorithmen der kontinuierliche dynamische Staircase-Algorithmus unter allen sensomotorischen Zuständen die größte Genauigkeit bei der Schätzung der NFRT aufweist. Somit empfehlen wir für weitere Messungen und Untersuchungen zur Evaluation des nozizeptiven Flexorenreflexes die Anwendung des kontinuierlich messenden dynamischen Staircase-Algorithmus.

Des Weiteren kann das hier vorgestellte Simulationsmodell bei der Entwicklung und Evaluation von Stimulationsalgorithmen eingesetzt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen bei unterschiedlichen Arbeitsgruppen große Mengen von experimentellen Daten aus Messungen an unterschiedlichen Studienpopulationen, Messumgebungen, Messaufbauten und zugrundeliegenden Stimulationsalgorithmen vor. Mittels Einsatzes unserer Simulation wird es erstmals ermöglicht, diese Daten direkt miteinander zu vergleichen und zusammenzuführen. Daher laden wir alle Forscher und Arbeitsgruppen dazu ein, unser hier vorgestelltes, validiertes Simulationsmodell einzusetzen und an seiner Weiterentwicklung mitzuarbeiten.

Literaturverzeichnis

Akça, O., Melischek, M., Scheck, T., Hellwagner, K., Arkiliç, C.F., Kurz, A., Kapral, S., Heinz, T., Lackner, F.X., Sessler, D.I., 1999. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet Lond. Engl.* 354, 41–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)00874-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)00874-0)

Antognini, J.F., Carstens, E., 2002. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *BJA Br. J. Anaesth.* 89, 156–166. <https://doi.org/10.1093/bja/aef156>

Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.-D., Zubieta, J.-K., 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 9, 463–484. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>

Arendt-Nielsen, L., Sonnenborg, F.A., Andersen, O.K., 2000. Facilitation of the withdrawal reflex by repeated transcutaneous electrical stimulation: an experimental study on central integration in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 81, 165–173. <https://doi.org/10.1007/s004210050026>

Bajaj, P., Arendt-Nielsen, L., Andersen, O.K., 2005. Facilitation and inhibition of withdrawal reflexes following repetitive stimulation: electro- and psychophysiological evidence for activation of noxious inhibitory controls in humans. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 9, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.02.009>

Banic, B., Petersen-Felix, S., Andersen, O.K., Radanov, B.P., Villiger, P.M., Arendt-Nielsen, L., Curatolo, M., 2004. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 107, 7–15.

Bathien, N., Hugelin, A., 1969. [Monosynaptic and polysynaptic reflexes in man during attention]. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 26, 604–612.

Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., Ranieri, W.F., 1996. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *J. Pers. Assess.* 67, 588–597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13

Beck, A.T., Steer, R.A., Carbin, M.G., 1988. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 8, 77–100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571.

Besson, J.M., Chaouch, A., 1987. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol. Rev.* 67, 67–186.

Boureau, F., Willer, J.C., Albe-Fessard, D., 1978. [Role played in man by myelinated fibers of different diameters for the evocation of a nociceptive flex reflex and the accompanying pain sensation]. *Comptes Rendus Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. Sci. Nat.* 286, 1375–1378.

Chan, C.W., Dallaire, M., 1989. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res.* 479, 145–150.

Coghill, R.C., Mayer, D.J., Price, D.D., 1993. Wide dynamic range but not nociceptive-specific neurons encode multidimensional features of prolonged repetitive heat pain. *J. Neurophysiol.* 69, 703–716. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.69.3.703>

Cowen, R., Stasiowska, M.K., Laycock, H., Bantel, C., 2015. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia* 70, 828–847. <https://doi.org/10.1111/anae.13018>

Cross, S.A., 1994. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin. Proc.* 69, 375–383.

De Marinis, M., Pujia, A., Colaizzo, E., Accornero, N., 2007. The blink reflex in “chronic migraine.” *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 118, 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.10.011>

Desmeules, J.A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., Dayer, P., Vischer, T.L., 2003. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 48, 1420–1429. <https://doi.org/10.1002/art.10893>

Dimitrijević, M.R., Faganel, J., Gregorić, M., Nathan, P.W., Trontelj, J.K., 1972. Habituation: effects of regular and stochastic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35, 234–242.

Dimitrijević, M.R., Nathan, P.W., 1968. Studies of spasticity in man. 3. Analysis of revlex activity evoked by noxious cutaneous stimulation. *Brain J. Neurol.* 91, 349–368.

Dowman, R., 1991. Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain* 45, 269–281.

Edwards, L., Ring, C., France, C.R., McIntyre, D., Martin, U., 2008. Effects of opioid blockade on nociceptive flexion reflex thresholds and nociceptive responding in hypertensive and normotensive individuals. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 69, 96–100. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.005>

Ertekin, C., Ertekin, N., Karcioglu, M., 1975. Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 38, 959–965.

Fletcher, D., Martinez, V., 2014. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 112, 991–1004. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu137>

France, C.R., France, J.L., al'Absi, M., Ring, C., McIntyre, D., 2002a. Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. *Pain* 99, 459–463.

France, C.R., Froese, S.A., Stewart, J.C., 2002b. Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. *Pain* 98, 101–108.

France, C.R., Rhudy, J.L., McGlone, S., 2009. Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: further evaluation of standardized NFR scoring criteria. *Pain* 145, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.022>

France, C.R., Suchowiecki, S., 1999. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 81, 77–84.

Fuhrer, M.J., 1976. Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 57, 577–582.

Fuhrer, M.J., 1972. Habituation of skin conductance responses and flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Brain Res.* 42, 353–366.

Giffin, N.J., Katsarava, Z., Pfundstein, A., Ellrich, J., Kaube, H., 2004. The effect of multiple stimuli on the modulation of the “nociceptive” blink reflex. *Pain* 108, 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.014>

Guan, Y., Borzan, J., Meyer, R.A., Raja, S.N., 2006. Windup in dorsal horn neurons is modulated by endogenous spinal mu-opioid mechanisms. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 4298–4307. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0960-06.2006>

Guieu, R., Blin, O., Pouget, J., Serratrice, G., 1992. Nociceptive threshold and physical activity. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 19, 69–71.

Guignard, B., 2006. Monitoring analgesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 20, 161–180.

Handwerker, H.O., 2013. Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer-Verlag.

Hugon, M., 1973. Exteroceptive Reflexes to Stimulation of the Sural Nerve in Normal Man 3, 713–729. <https://doi.org/10.1159/000394186>

Hunt, C.C., 1954. Relation of function to diameter in afferent fibers of muscle nerves. *Journal of General Physiology.* 38, 117–131.

Jänig, W., 2012. Autonomic reactions in pain. *Pain* 153, 733–735. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.030>

Jankowska, E., 1992. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog. Neurobiol.* 38, 335–378.

Joshi, G.P., Ogunnaike, B.O., 2005. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol. Clin. N. Am.* 23, 21–36. <https://doi.org/10.1016/j.atc.2004.11.013>

Julian, L.J., (2011). Measures of anxiety: state-trait anxiety inventory (STAI), beck anxiety inventory (BAI), and hospital anxiety and depression scale-anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res.* 63, S467–S472. doi: 10.1002/acr.20561

Jurth, C., Dörig, T.M., Lichtner, G., Golebiewski, A., Jakuscheit, A., von Dincklage, F., 2018. Development, validation and utility of a simulation model of the nociceptive flexion reflex threshold. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 129, 572–583. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.030>

Karow, T., Lang-Roth, R., 2017. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2018*: Thomas Karow.

Katz, J., Clarke, H., Seltzer, Z., 2011. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth. Analg.* 113, 1242–1253. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822c9a59>

Kehlet, H., 1997. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* 78, 606–617.

Kehlet, H., Wilmore, D.W., 2002. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg.* 183, 630–641.

Khatibi, A., Vachon-Preseu, E., Schrooten, M., Vlaeyen, J., Rainville, P., 2014. Attention effects on vicarious modulation of nociception and pain. *Pain* 155, 2033–2039. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.07.005>

Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., Hautzinger, M., 2007. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt* 78, 651–656. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2098-7>

Larsen, R., 2018. *Anästhesie*. 11. Auflage, Urban & Fischer.

Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (STAI)*. Theoretische Grundlagen und Handanweisung. Weinheim: Beltz Test.

Leung, L., 2012. Pain Catastrophizing: An Updated Review. *Indian J. Psychol. Med.* 34, 204–217. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.106012>

Levitt, H., 1971. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J. Acoust. Soc. Am.* 49, Suppl 2:467+.

- Li, J., Simone, D.A., Larson, A.A., 1999. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 79, 75–82.
- Lichtner, G., Golebiewski, A., Schneider, M.H., von Dincklage, F., 2015. Introduction and validation of a less painful algorithm to estimate the nociceptive flexion reflex threshold. *Brain Res.* 1608, 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.049>
- Lichtner, G., Hösl, T.M., Jakuscheit, A., Jurth, C., von Dincklage, F., 2016. Optimizing Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Scoring Criteria by Adjusting for Noise and Reflex Properties and Sampling Rate. *Clin. J. Pain* 32, 773–783. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000323>
- Lim, E.C.W., Sterling, M., Pedler, A., Coombes, B.K., Vicenzino, B., 2012. Evidence of spinal cord hyperexcitability as measured with nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in chronic lateral epicondylalgia with or without a positive neurodynamic test. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 13, 676–684. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.04.005>
- Lim, E.C.W., Sterling, M., Stone, A., Vicenzino, B., 2011. Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain* 152, 1811–1820. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.033>
- Linschoten, M.R., Harvey, L.O., Eller, P.M., Jafek, B.W., 2001. Fast and accurate measurement of taste and smell thresholds using a maximum-likelihood adaptive staircase procedure. *Percept. Psychophys.* 63, 1330–1347.
- Lloyd DPC. 1943. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *Journal of Neurophysiology* 6(4):293.
- Lück, H., Timaeus, E., 1969. Skalen zur Messung Manifester Angst (MAS) und Sozialer Wünschbarkeit (SDS-E und SDS-CM).
- Messlinger, K., 1997. [What is a nociceptor?]. *Anaesthetist* 46, 142–153. <https://doi.org/10.1007/s001010050384>
- Meyer, K., Sprott, H., Mannion, A.F., 2008. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J. Psychosom. Res.* 64, 469–478. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.12.004>

Micalos, P.S., Drinkwater, E.J., Cannon, J., Arendt-Nielsen, L., Marino, F.E., 2009. Reliability of the nociceptive flexor reflex (RfII) threshold and association with Pain threshold. *Eur. J. Appl. Physiol.* 105, 55. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0872-x>

Mohri, Y., Fumoto, M., Sato-Suzuki, I., Umino, M., Arita, H., 2005. Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. *Pain* 118, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.009>

Mylius, V., Kunz, M., Schepelmann, K., Lautenbacher, S., 2005. Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosens. Mot. Res.* 22, 207–211. <https://doi.org/10.1080/08990220500262414>

Piletta, P., Porchet, H.C., Dayer, P., 1991. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 49, 350–354.

Piletta, P., Porchet, H.C., Dayer, P., 1990. [Central analgesic effect of paracetamol]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 120, 1950–1951.

Proietti Cecchini, A., Sandrini, G., Fokin, I.V., Moglia, A., Nappi, G., 2003. Trigemino-facial reflexes in primary headaches. *Cephalalgia Int. J. Headache* 23 Suppl 1, 33–41.

Puolakka, P.A.E., Rorarius, M.G.F., Roviola, M., Puolakka, T.J.S., Nordhausen, K., Lindgren, L., 2010. Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur. J. Anaesthesiol.* 27, 455–460. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328335b31c>

Rhudy, J.L., Bartley, E.J., Williams, A.E., 2010. Habituation, sensitization, and emotional valence modulation of pain responses. *Pain* 148, 320–327. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.11.018>

Rhudy, J.L., France, C.R., 2011. Reliability and validity of a brief method to assess nociceptive flexion reflex (NFR) threshold. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 12, 782–791. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.01.002>

Rhudy, J.L., Williams, A.E., McCabe, K.M., Nguyễn, M.A.T.V., Rambo, P., 2005. Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 42, 579–587. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00313.x>

- Roy, M., Piché, M., Chen, J.-I., Peretz, I., Rainville, P., 2009. Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 20900–20905. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904706106>
- Sandrini, G., Ruiz, L., Capararo, M., Garofoli, F., Beretta, A., Nappi, G., 1992. Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 12, 197–204.
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., Willer, J.C., 2005. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog. Neurobiol.* 77, 353–395. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.11.003>
- Schmidt, R.F., Lang, F., Heckmann, M., 2010. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 31. Auflage, Springer-Verlag.
- Schomburg, E.D., 1990. Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci. Res.* 7, 265–340.
- Shahani, B.T., Young, R.R., 1971. Human flexor reflexes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 34, 616–627.
- Sherrington, C.S., 1910. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J. Physiol.* 40, 28–121.
- Singh, H., Sakai, T., Matsuki, A., 1999. Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency. *Eur. J. Anaesthesiol.* 16, 610–614.
- Skljarevski, V., Ramadan, N.M., 2002. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain* 96, 3–8.
- Swieboda, P., Filip, R., Prystupa, A., Drozd, M., 2013. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann. Agric. Environ. Med. AAEM Spec no. 1*, 2–7.
- Tassorelli, C., Sandrini, G., Cecchini, A.P., Nappi, R.E., Sances, G., Martignoni, E., 2002. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom. Med.* 64, 621–626.

Terry, E.L., France, C.R., Bartley, E.J., Delventura, J.L., Kerr, K.L., Vincent, A.L., Rhudy, J.L., 2011. Standardizing procedures to study sensitization of human spinal nociceptive processes: comparing parameters for temporal summation of the nociceptive flexion reflex (TS-NFR). *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 81, 263–274. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.06.021>

Tracey, I., 2005. Nociceptive processing in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol., Sensory systems* 15, 478–487. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.06.010>

Vadivelu, N., Mitra, S., Schermer, E., Kodumudi, V., Kaye, A.D., Urman, R.D., 2014. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg. Anesth.* 7, 17–22. <https://doi.org/10.2147/LRA.S62160>

von Dincklage, F., 2015. [Monitoring of pain, nociception, and analgesia under general anesthesia: Relevance, current scientific status, and clinical practice]. *Anaesthesist* 64, 758–764. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0080-0>

von Dincklage, F., Hackbarth, M., Mager, R., Rehberg, B., Baars, J.H., 2010. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br. J. Anaesth.* 104, 201–208. <https://doi.org/10.1093/bja/aep357>

von Dincklage, F., Hackbarth, M., Schneider, M., Baars, J.H., Rehberg, B., 2009. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res.* 1260, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.001>

von Dincklage, F., Olbrich, H., Baars, J.H., Rehberg, B., 2013. Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 20, 848–850. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.07.013>

Wiesenfeld-Hallin, Z., Hallin, R.G., Persson, A., 1984. Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain Res.* 311, 375–379.

Willer, J.C., 1990. [Clinical exploration of nociception with the use of reflexologic techniques]. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 20, 335–356.

Willer, J.C., 1977. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3, 69–80.

Willer, J.C., Bathien, N., 1977. Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3, 111–119.

Willer, J.C., Boureau, F., Albe-Fessard, D., 1979. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res.* 179, 61–68.

Yi, P., Pryzbylowski, P., 2015. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med.* Malden Mass 16 Suppl 1, S32-36. <https://doi.org/10.1111/pme.12914>

Internetquellen:

Operationsstatistik des statistischen Bundesamts 2017: Tabelle Operationen und Prozeduren in Krankenhäusern.

[Online im Internet:]

URL: <http://www.gbe-bund.de/stichworte/OPERATIONSSTATISTIK.html>

[Stand: 25.10.2018, 12:28]

Pain Terms: „pain“, IASP terminology.

[Online im Internet:]

URL: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>

[Stand: 1.10.2018, 11:53]

Pain Terms: „nociception“, IASP terminology.

[Online im Internet:]

URL: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Nociception>

[Stand: 30.09.2018, 19:15]

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Teresa Maria Dörig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einführung eines mathematisch-algorithmischen Simulationsmodells zur Evaluation bestehender Stimulationsalgorithmen des nozizeptiven Flexorenreflexes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Teresa Maria Dörig hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation

Jurth, C., **Dörig, T.M.**, Lichtner, G., Golebiewski, A., Jakuscheit, A., von Dincklage, F., 2018. Development, validation and utility of a simulation model of the nociceptive flexion reflex threshold. Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol. 129, 572–583. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.030>

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag zur Planung des Messaufbaus
- Selbstständige Probandenrekrutierung
- Selbstständige Durchführung der Probandenbefragung mittels Fragebögen
- Selbstständige Durchführung der Probe- und Hauptmessungen
- Selbstständige Datenverarbeitung und Datenbankerstellung
- Beitrag zur Datenauswertung und statistischen Auswertung
- Beitrag zur Entwicklung des mathematischen Simulationsmodells
- Beitrag zur Erstellung des Manuskripts
- Beitrag zur Diskussion mit den Reviewern des Journals Clinical Neurophysiology

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers:

Unterschrift der Doktorandin:

Tabellarischer Lebenslauf

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

Publikationsliste (vollständig)

Jurth, C., **Dörig, T.M.**, Lichtner, G., Golebiewski, A., Jakuscheit, A., von Dincklage, F., 2018. Development, validation and utility of a simulation model of the nociceptive flexion reflex threshold. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 129, 572–583. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.030>

Lichtner, G., **Hösl, T.M.**, Jakuscheit, A., Jurth, C., von Dincklage, F., 2016. Optimizing Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Scoring Criteria by Adjusting for Noise and Reflex Properties and Sampling Rate. *Clin. J. Pain* 32, 773–783. <https://doi.org/10.1097/AJP.000000000000032>

Muallem, M.Z., Dimitrova, D., Pietzner, K., Richter, R., Feldheiser, A., Scharfe, I., Schmeil, I., **Hösl, T.M.**, Mustea, A., Wimberger, P., Burges, A., Kimmig, R., Sehoul, J., 2016. Implementation of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Pathways in Gynecologic Oncology. A NOGGO-AGO* survey of 144 Gynecological Departments in Germany. *Anticancer Res.* 36, 4227–4232.

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn PD Dr. med. Falk von Dincklage für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Möglichkeit, es zu bearbeiten. Die hervorragende Betreuung während der gesamten Forschungszeit, sowie die kompetente und motivierende Betreuung bei der Fertigstellung der Arbeit waren mir eine große Hilfe. Ohne seine engagierte fachliche Unterstützung wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Großer Dank gilt auch Herrn Carlo Jurth für seinen Beitrag zur Entwicklung des Simulationsmodells. Seine fachliche Beratung hat wesentlich zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Gregor Lichtner bedanken, der mir mit großer Geduld und Hilfsbereitschaft bei inhaltlichen und formalen Fragen mit Rat und Tat beistand und mir sehr geholfen hat.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern Dr. Hans und Hildegard Hösl, sowie meiner Schwester Eva-Maria Hösl, für ihre vielen aufbauenden und motivierenden Worte bei der Fertigstellung dieser Arbeit und dafür, dass sie immer für mich da sind.

Mein größter Dank gilt aber meinem Ehemann Niklas Dörig für seine tagtägliche liebevolle und motivierende Unterstützung. Ohne ihn wären mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen.