

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

DISSERTATION

**Untersuchung der stimulusabhängigen Habituation des  
nozizeptiven Flexorenreflexes und des nozizeptiven Blinkreflexes**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Heike Isabel Olbrich  
aus Sindelfingen

Datum der Promotion: 30.05.2015



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>1 ABSTRAKT</b> .....	<b>6</b>
<b>2 EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
2.1 SCHMERZPHYSIOLOGIE .....	10
2.2 NOZIZEPTIVE REFLEXE .....	14
2.2.1 Der nozizeptive Flexorenreflex (NFR) .....	14
2.2.2 Der nozizeptive Blinkreflex .....	15
2.3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT .....	18
<b>3 METHODEN</b> .....	<b>20</b>
3.1 PROBANDEN.....	20
3.2 MESSUMGEBUNG UND VORBEREITUNG DER PROBANDEN .....	20
3.3 SCHMERZBEWERTUNG .....	21
3.4 MESSAUFBAU ZUR UNTERSUCHUNG DES NOZIZEPTIVEN FLEXORENREFLEXES.....	21
3.5 MESSAUFBAU ZUR UNTERSUCHUNG DES NOZIZEPTIVEN BLINKREFLEXES .....	25
3.6 MESSPROZEDERE .....	29
3.7 AUSWERTUNG UND STATISTIK .....	31
3.7.1 Parameter der Reflexantwort.....	31
3.7.2 Auswertung der Veränderung der Reflexschwelle.....	31
3.7.3 Auswertung der initialen Schmerzbewertung .....	31
3.7.4 Auswertung der Veränderung der Schmerzbewertung .....	32
3.7.5 Auswertung der Einflussfaktoren auf die Veränderung der Schmerzbewertung .....	32
3.7.6 Auswertung der Habituation der Reflexgröße .....	32
3.7.7 Auswertung der Einflussfaktoren auf die Größe der Habituation der Reflexgröße .....	32
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	<b>33</b>
4.1 UNTERSUCHTE PROBANDEN.....	33
4.1.1 Probanden zur Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes.....	33
4.1.2 Probanden zur Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes .....	33
4.2 REFLEXSCHWELLE UND VERÄNDERUNG DER REFLEXSCHWELLE .....	34
4.2.1 Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes .....	34

4.2.2	Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes .....	34
4.3	STIMULATIONSSSTROMSTÄRKEN UND INITIALE SCHMERZBEWERTUNG .....	34
4.3.1	Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes .....	34
4.3.2	Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes .....	34
4.4	VERÄNDERUNG DER REFLEXANTWORT BEI WIEDERHOLTER STIMULATION .....	35
4.4.1	Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes .....	35
4.4.2	Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes .....	36
4.5	VERÄNDERUNG DER SCHMERZBEWERTUNG BEI WIEDERHOLTER STIMULATION .....	37
4.5.1	Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes .....	37
4.5.2	Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes .....	38
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>39</b>
5.1	VERÄNDERUNGEN DER REFLEXANTWORT DES NOZIZEPTIVEN FLEXORENREFLEXES UND DES NOZIZEPTIVEN BLINKREFLEXES BEI WIEDERHOLTER STIMULATION .....	39
5.2	VERÄNDERUNGEN DER SUBJEKTIVEN SCHMERZBEWERTUNG DES NOZIZEPTIVEN FLEXORENREFLEXES UND DES NOZIZEPTIVEN BLINKREFLEXES BEI WIEDERHOLTER STIMULATION .....	40
5.3	ZUGRUNDELIEGENDE PHYSIOLOGISCHE MECHANISMEN DER HABITUATION .....	42
5.4	KONSEQUENZ FÜR KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN DER NOZIZEPTIVEN REFLEXE .....	45
5.5	EINSCHRÄNKUNGEN DER ARBEIT .....	47
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>48</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>56</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>58</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>59</b>
	<b>PUBLIKATIONS LISTE .....</b>	<b>60</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

Abb	Abbildung
cm	Zentimeter
EMG	Elektromyographie
HT-Neurone	High-Threshold-Neurone
Hz	Hertz
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
kHz	Kilohertz
LT-Neurone	Low-Threshold-Neurone
M	Musculus
mA	Milliampere
Mm	Musculi
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
µm	Mikrometer
µV	Mikrovolt
N	Nervus
NFR	nozizeptiver Flexorenreflex
NRS	verankerte verbal-numerische Rating-Skala
NS-Neurone	nozizeptionsspezifische Neurone
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
Tab	Tabelle
WDR-Neurone	Wide-Dynamic-Range-Neurone
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Abstrakt

Einleitung: Nozizeption, die nervale Sinneswahrnehmung des Schmerzes, lässt sich anhand nozizeptiver Reflexe quantifizieren. Auf spinaler Ebene findet dafür der nozizeptive Flexorenreflex und auf Hirnstammebene der nozizeptive Blinkreflex Anwendung. Diese Reflexe werden inzwischen weit verbreitet in der Schmerzforschung eingesetzt. Allerdings variieren je nach Arbeitsgruppe die Stimulationsparameter, mit denen die Reflexe ausgelöst werden, was die Vergleichbarkeit dieser Studien erschwert. Wir untersuchten in der vorliegenden Arbeit die Abhängigkeit der Abnahme der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation, der sogenannten Habituation, von dem angewandten Inter-Stimulus-Intervall (ISI) und der angewandten Stimulationsstromstärke. Zudem untersuchten wir, ob sich die Habituation der Schmerzbewertung der Reize von der Habituation der Reflexgröße unterscheidet.

Methodik: Das Studienkollektiv umfasste 60 Probanden. Beide Reflexe wurden jeweils an 30 Probanden stimuliert, dabei wurden 12 Messblöcke (4 verschiedene ISI, 3 verschiedene Stimulationsstromstärken), die jeweils 50 Reize umfassten, appliziert. Die Stimulationsparameter innerhalb der Messblöcke waren konstant. Die Schmerzintensität wurde unmittelbar nach jeder Stimulation angegeben. Die Untersuchung, ob die Veränderungen von Reflexgröße und Schmerzintensität über den Verlauf der Blöcke von der Stimulationsstärke und/oder dem ISI abhängen, erfolgte für die beiden Reflexe jeweils anhand von zweifaktoriellen Varianzanalysen.

Ergebnisse: Über den Verlauf der einzelnen Messblöcke des nozizeptiven Flexorenreflexes konnten wir einen Habituationseffekt der Reflexgröße nachweisen, welcher vom ISI und der Stimulationsstromstärke abhängig war und je größer ausfiel, desto kürzer die ISI und desto geringer die Stimulationsintensität. Gleichzeitig hatte kein Stimulationsparameter eine Auswirkung auf die subjektive Schmerzwahrnehmung. Auch über den Verlauf der einzelnen Messblöcke des nozizeptiven Blinkreflexes konnten wir einen Habituationseffekt der Reflexgröße zeigen, welcher nur vom ISI abhängig war und je größer ausfiel, desto kürzer die ISI. Gleichzeitig trat eine Zunahme des subjektiven Schmerzempfindens auf, welche ausgeprägter war, je kürzer die ISI.

Diskussion: Aufgrund der unterschiedlichen Veränderungen der Reflexantwort und der Schmerzbewertung lässt sich schlussfolgern, dass eine frühe Entkoppelung des Verarbeitungsweges der Reflexgröße vom Verarbeitungsweg des subjektiven Schmerzempfindens wahrscheinlich ist. Um bei klinischen Studien gezielt die Habituation bei wiederholter Stimulation der nozizeptiven Reflexe zu untersuchen, eignen sich niedrige Stimulationsstromstärken und kurze

ISI. Um ungewollte Habituation zu verhindern, sollten lange ISI und hohe Stimulationsintensitäten bevorzugt werden.

Introduction: Nociception, the neural sensation of pain, can be quantified through nociceptive reflexes. While the nociceptive flexion reflex allows an investigation of nociception on the spinal level, the nociceptive blink reflex can be used to investigate nociception on the level of the brain stem. Both methods have become popular tools in experimental and clinical pain research. However, the methodology has not yet been sufficiently standardized, which reduces the comparability between studies. Our study aimed to investigate dependencies between the decrease of the reflex size during repeated stimulation, termed habituation, and the applied inter-stimulus interval (ISI) as well as the applied stimulus intensity. Furthermore we investigated whether habituation of subjective pain ratings differs from habituation of reflex size.

Methods: Our study included 60 subjects divided into groups of 30 subjects for each reflex. Each subject received 12 blocks of 50 stimuli, using 4 different ISI and 3 different stimulus intensities. Stimulation parameters remained constant during the blocks. Subjective pain ratings were assessed right after each stimulus. To investigate whether changes in reflex size and subjective pain ratings over the course of the blocks depended on the stimulus intensity and/or ISI, two-way-ANOVAs were calculated for each reflex.

Results: Our results show for the nociceptive flexion reflex a habituation of the reflex size over the course of the stimulation blocks, which was dependent on ISI and stimulus intensity. The degree of habituation increased with shorter ISI and lower stimulus intensities. None of the parameters influenced subjective pain ratings. Findings for the nociceptive blink reflex showed a habituation of the reflex size, which was only dependent on ISI, but not on stimulus intensity. The degree of habituation increased with shorter ISI. Subjective pain ratings showed an increase over the course of the blocks, but without dependency on ISI or stimulus intensity.

Discussion: Based on the different influence of ISI and stimulus intensity on reflex size and subjective pain ratings we assume a decoupling of the reflex size pathway and the pathway of subjective pain sensation at an early stage in the neural processing pathway of the noxious stimuli. To standardize stimulus parameters for future studies about habituation of the nociceptive reflexes in a clinical environment we suggest the use of low stimulus intensities and short ISI. To standardize stimulus parameters for future studies using the reflexes for other purposes, during which habituation should be avoided, we suggest long ISI and high stimulus intensities.



## 2 EINLEITUNG

In Deutschland leiden 17% der Bevölkerung unter chronischen Schmerzen, was einer Prävalenz von mehr als 13 Millionen Menschen entspricht (Breivik et al. 2006). Die möglichen Auswirkungen der Krankheit können das physische, psychische sowie das soziale Wohlergehen der Betroffenen beeinflussen (Desmeules et al. 2003, Sterling et al. 2008, Tüzün 2007). Unbehandelt können chronische Schmerzen zur Minderung sowohl der Belastbarkeit als auch der Leistungsfähigkeit führen (Andersson et al. 1999, Breivik et al. 2006). Zudem geht von diesem Krankheitsbild eine enorme volkswirtschaftliche Belastung aus. Kosten, die durch Arbeitsausfall, Krankengeld und eventuell notwendige Frühberentung entstehen, betragen jährlich ungefähr 28 Milliarden Euro. Weitere rund 10 Milliarden Euro pro Jahr werden für die Behandlung der Krankheit benötigt. Insgesamt entstehen somit für das Gesundheitssystem jährliche Kosten in Höhe von ungefähr 38 Milliarden Euro (dgss1).

Um eine optimale Versorgung zu gewährleisten, müssen Schmerzen gezielt und nachhaltig behandelt werden. Derzeitige Schmerzmodelle beruhen auf der Annahme, dass sowohl biologische als auch psychische und soziale Faktoren entscheidend an der Entstehung von chronischen Schmerzen beteiligt sind (Bras et al. 2010). Idealerweise kann die zugrundeliegende, schmerzauslösende Ursache beseitigt werden. Besonders bei chronischen Schmerzen ist die Beseitigung der zugrundeliegenden Ursache oft nicht oder nur unter immensem zeitlichen Aufwand zu realisieren. Folglich umfasst die Therapie neben der Behandlung der Faktoren, die an der Entstehung beteiligt sind, auch die symptomatische Behandlung der Beschwerden. Dazu zählen beispielsweise Physiotherapie, medikamentöse und physikalische Anwendungen sowie die Behandlung der psycho-sozialen Komponente (Schaible & Schmidt 2004).

Nicht nur die Entstehung sondern auch die Empfindung von Schmerzen ist ein komplexer Vorgang und besteht aus mehreren Komponenten, die auf verschiedenen Ebenen wirken. Die zunächst rein auf spinaler bzw. trigeminaler Ebene erfolgende sensorische Aufnahme und Verarbeitung noxischer Reize wird unter dem Begriff Nozizeption zusammengefasst. Nach Weiterleitung der Reize erfolgt auf cerebraler Ebene unter Einbeziehung kognitiver und psychischer Einflüsse die bewusste Schmerzbewertung. Sie wird im subjektiven Schmerzempfinden geäußert. Diese Diskrepanz zwischen Nozizeption und Schmerz verbietet es, die Begriffe synonym zu verwenden. So ist es möglich, dass ein hohes Ausmaß an Nozizeption bei einigen Betroffenen wenig Schmerzen verursacht, hingegen kann aber auch Schmerz empfunden werden, ohne dass Nozizeption bzw. nozizeptive Prozesse zugrunde liegen (Messlinger 2003). Die beschriebene

Diskrepanz verdeutlicht ebenso, dass es sich bei der Bewertung von Schmerzen anbietet, nicht nur das subjektive Schmerzempfinden zu messen, sondern zusätzlich auch ein Maß für die Quantifizierung der Nozizeption einzusetzen. Anhand der Nozizeption kann die Bewertung nahezu frei von kognitiven und psychischen Einflüssen erfolgen.

Die Untersuchung der Nozizeption auf spinaler Ebene und Hirnstammebene wird durch die Anwendung nozizeptiver Reflexe ermöglicht. Ausgelöst werden nozizeptive Reflexe über die schmerzhafteste Stimulation eines peripheren Nervs, woraufhin der entsprechende Kennmuskel kontrahiert. Die Kontraktion stellt die Reflexantwort dar und kann mit einer Elektromyographie (EMG) abgeleitet und untersucht werden. Der nozizeptive Flexorenreflex (NFR) und der nozizeptive Blinkreflex sind zwei wichtige Vertreter der nozizeptiven Reflexe. Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer anatomischen Lage und ihrer zentralen Verschaltung. Nozizeptive Reflexe finden zunehmend Anwendung in der klinischen und experimentellen Schmerzforschung, sowie in der Erforschung chronischer Schmerzkrankungen (Di Clemente et al. 2005, Katsarava et al. 2002a, Kaube et al. 2002, Lim et al. 2011, Skljarevski & Ramadan 2002).

Trotz des wachsenden Einsatzes sind die Methoden noch nicht ausreichend standardisiert. Dieser Sachverhalt wurde auch in einem Review über die Anwendung des nozizeptiven Flexorenreflexes in der chronischen Schmerzforschung kritisiert (Lim et al. 2011). Insbesondere benutzen verschiedene Studien für die Messung der Reflexe sowohl unterschiedliche Inter-Stimulus-Intervalle (ISI) als auch unterschiedliche Stimulationsstromstärken (Banic et al. 2004, De Marinis et al. 2007, Desmeules et al. 2003, Giffin et al. 2004). Dabei ist bekannt, dass das wiederholte Auslösen der Reflexe zur Abnahme der Reflexgröße führen kann, was als Reflexhabituation bezeichnet wird (Sandrini et al. 2005). Es ist jedoch nicht systematisch untersucht, bei welchen Inter-Stimulus-Intervallen sie auftritt und ob der Habituationseffekt bei unterschiedlichen Stromstärken unterschiedlich stark ausfällt.

## **2.1 Schmerzphysiologie**

Die Aufnahme schmerzhafter Reize erfolgt über spezielle Sinnesrezeptoren, sogenannte Nozizeptoren. Ihr Vorkommen erstreckt sich von der Haut über Bänder, Muskeln, Gelenke und innere Organe. Strukturell sind Nozizeptoren freie Nervenendigungen primär afferenter nozizeptiver Neuronen. Potentiell gewebeschädigende Stimuli wie mechanische, chemische, thermische oder auch elektrische Reize lösen eine Reiztransduktion aus. Dies bedeutet, dass der Reiz direkt an der Nervenfasern in eine Erregung umgewandelt wird. Nervenfasern bestehen aus einem Axon (Fortsatz eines Neurons) und aus Myelinscheiden, die das Axon umhüllen. Die Nervenfasern werden nach ihrem Myelinisierungsgrad, ihrem Durchmesser und der daraus

resultierenden Leitungsgeschwindigkeit klassifiziert. Tabelle 1 zeigt die Klassifikation der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser, Tabelle 2 zeigt die Klassifikation nach Lloyd und Hunt (Jonas & Unsicker 2003). Nozizeptoren gehören zum Großteil der Gruppe der unmyelinisierten C-Fasern, zu einem kleineren Teil der Gruppe der A-delta Fasern an (Messlinger 2003).

Fasertyp	Funktion	Durchmesser [ $\mu\text{m}$ ]	Leitungsgeschwindigkeit [m/s]
<b>A-Fasern</b>			
A- $\alpha$	primäre Muskelspindelafferenzen, motorisch zu Skelettmuskeln	15	100 (70-120)
A- $\beta$	Hautafferenzen Berührung /Druck	8	50 (30-70)
A- $\gamma$	Motorisch zu Muskelspindeln	5	20 (15-30)
A- $\delta$	Hautafferenzen Temperatur / Schmerz	< 3	15 (12-30)
<b>B-Fasern</b>	Sympathisch präganglionär	3	7 (3-15)
<b>C-Fasern</b>	Sympathisch postganglionär	1	1 (0,5-2)

Tab. 1: Nervenfaserklassifikation nach Erlanger und Gasser (Jonas & Unsicker 2003)

Fasertyp	Funktion	Durchmesser [ $\mu\text{m}$ ]	Leitungsgeschwindigkeit [m/s]
<b>I</b>	primäre Muskelspindelafferenzen, Golgi- Sehnenorganafferenzen	13	75 (70-120)
<b>II</b>	Mechanorezeptoren der Haut	9	55 (25-70)
<b>III</b>	Tiefe Drucksensibilität des Muskels	3	11 (10-25)
<b>IV</b>	Marklose nozizeptive Fasern	< 1	1

Tab. 2: Nervenfaserklassifikation nach Lloyd und Hunt (Jonas & Unsicker 2003)

Beim NFR wird der Reiz über die afferente Nervenfasern ins Rückenmark geleitet. Dort tritt die Nervenfasern über die Hinterwurzel ins Hinterhorn ein, welches aufgrund der Anordnung der Zellen in Schichten (Laminae I-VI nach Rexed) gegliedert ist. In den verschiedenen Laminae findet die Verschaltung der Afferenz auf das 2. Neuron statt. Die Informationen werden entweder an nozizeptionsspezifische Neurone (NS-Neurone) oder an wide dynamic range-Neurone (WDR-Neurone) weitergegeben. NS-Neurone befinden sich in der oberflächlichen Lamina I, besitzen eine hohe Reizschwelle und verschalten ausschließlich nozizeptive Informationen, die sie über A-delta- und C-Fasern erhalten. WDR-Neurone sind dahingegen in der tiefer gelegenen Laminae V zu finden, besitzen eine niedrige Reizschwelle und erhalten neben nozizeptiven auch nicht-nozizeptive Informationen über A-beta-Fasern (Messlinger 2003, Proietti Cecchini et al. 2003). Die Axone beider Neurone kreuzen zum Großteil zur Gegenseite und ziehen im Tractus spinothalamicus zu den lateralen Kerngebieten des Thalamus, wo sie auf das 3. Neuron verschaltet werden. Die Fortsätze des 3. Neurons projizieren bevorzugt in den primären und sekundären somatosensorischen Cortex, in die Insula und in das parietale Operculum (Apkarian et al. 2005).

Bei der Auslösung des nozizeptiven Blinkreflexes werden selektiv A-delta Fasern stimuliert (Kaube et al. 2000). Diese ziehen über das Ganglion trigeminale zum Nucleus spinalis nervi trigemini, Pars caudalis in der Medulla oblongata, wo Interneurone aktiviert werden (Esteban 1999, Holle et al. 2012). Dort befinden sich ebenfalls NS-Neurone und WDR-Neurone (Ellrich & Treede 1998). Auf dieser Höhe findet die Umschaltung auf das 2. (trigeminale) Neuron statt. Die Axone des 2. Neurons kreuzen zur Gegenseite und ziehen im Tractus trigeminothalamicus zum Nucleus ventralis posteromedialis des Thalamus, wo sie auf das 3. Neuron verschaltet werden (Ikeda et al. 2003). Die Fortsätze des 3. (thalamischen) Neurons enden unter anderem im primär somatosensorischen Cortex. Im Thalamus und im Cortex sind ebenfalls WDR-Neurone, sowie Low-Threshold-Neurone (LT-Neurone) und High-Threshold-Neurone (HT-Neurone) lokalisiert. Abgesehen von den WDR-Neuronen sind lediglich die HT-Neurone in der Lage, nozizeptive Informationen zu verarbeiten (Treede & Magerl 2003).

Auf den verschiedenen anatomischen Ebenen werden durch die Verarbeitung des noxischen Reizes unterschiedliche Reaktionen ausgelöst. Die Reaktionen lassen sich in motorische, vegetative, affektive, diskriminative und kognitive Komponenten unterteilen (Apkarian et al. 2005).

Bereits auf Ebene des Rückenmarks bzw. des Hirnstamms werden die motorische und die vegetative Komponente ausgelöst. Die motorische Komponente hat einen Wegziehreflex zur Folge, wodurch die betroffene Extremität vor Verletzungen geschützt wird. Verantwortlich für den

Reflex sind letztlich aktivierte Motoneurone im Vorderhorn bzw. im Nucleus facialis, die von den Afferenzen über Interneurone stimuliert werden (Esteban 1999, Sandrini et al. 2005). Die vegetative Komponente aktiviert das sympathische Nervensystem und führt über verschiedene Mechanismen wie gesteigerte Durchblutung der Skelettmuskulatur, Steigerung des Herzzeitvolumens oder Weitung der Pupillen zu erhöhtem Abwehrverhalten. Gleichzeitig ziehen die Axone über den Thalamus nach zentral. Auf cerebraler Ebene wirkt die affektive und die sensorisch-diskriminative Komponente. Die affektive Komponente entsteht durch Projektion der Axone des Thalamus in Teile des limbischen Systems wie Amygdala und Gyrus cinguli und ist für die emotionale Schmerzbewertung verantwortlich. Die sensorisch-diskriminative Komponente entsteht durch Projektion der Axone des Thalamus in den sensorischen Kortex (primär und sekundär somatosensorischer Kortex, SI und SII) (Apkarian et al. 2005). Diese Komponente beinhaltet Informationen über Lokalisation, Intensität, Dauer, und Art des noxischen Reizes (Messlinger 2003, Schaible & Schmidt 2004). Der bewusste Verarbeitungsprozess unter Berücksichtigung aller Komponenten erfolgt schließlich im Rahmen der kognitiven Komponente. Neben den erwähnten Komponenten wird die kognitive Komponente zusätzlich auch von kulturellen Einflüssen, dem individuellen Coping-Verhalten, Katastrophisierung und der situativen Aufmerksamkeit, die dem Schmerzereignis gewidmet wird, geformt (Katz & Melzack 1999).

Neben dem direkten Einfluss auf das subjektive Schmerzempfinden auf cerebraler Ebene können kognitive Faktoren jedoch auch über absteigende Bahnen die Nozizeption bereits auf spinaler und trigeminaler Ebene beeinflussen (Bathien & Hugelin 1969, Rhudy et al. 2005, Schomburg 1990, Willer 1975, Willer & Albe-Fessard 1980). Nach dem Ursprung der absteigenden Schmerzhemmung unterscheidet man zwischen supraspinaler und spinaler Hemmung. Dabei ist bei der supraspinalen Hemmung das periaquäduktale Grau (PAG) im Stammhirn von zentraler Bedeutung, welches von verschiedenen kortikalen und subkortikalen Arealen aktiviert wird und über inhibierende Interneurone wirkt (Messlinger 2003). DNIC (diffuse noxious inhibitory controls) ist ein weiteres, supraspinales Schmerzkontrollsystem, dessen Vermittlung im Hirnstamm stattfindet. Dabei werden nozizeptive Neurone im spinalen Hinterhorn und trigeminalen Nucleus caudalis inhibiert, wenn ein schmerzhafter Reiz außerhalb des eigentlichen rezeptiven Feldes des nozizeptiven Neurons appliziert wird (Villanueva & Le Bars 1995). Auf Nozizeptions-Ebene kann die segmentale Hemmung wirken, bei der aktivierte A-beta Fasern über hemmende Interneurone die nozizeptiven Informationen der A-delta und C-Fasern unterdrücken (Messlinger 2003, Shahani & Young 1971).

## 2.2 Nozizeptive Reflexe

### 2.2.1 Der nozizeptive Flexorenreflex (NFR)

Der NFR ist ein multisegmentaler und polysynaptisch im Hinter- und Vorderhorn des Rückenmarks verschalteter Reflex. Er dient physiologisch als Fluchtreflex und erfüllt eine protektive Funktion, indem er eine Rückzugbewegung der betroffenen Extremität bewirkt und sie somit vor Verletzungen schützt (Sandrini et al. 2005).

Die Erstbeschreibung des NFR erfolgt durch Sherrington im Jahre 1910. Er beschreibt, dass in tierexperimentellen Untersuchungen ein schmerzhafter elektrischer Stimulus der an einer Extremität appliziert wird, einen Rückzugsreflex (withdrawal) der betroffenen Extremität zur Folge hat (Sherrington 1910). 50 Jahre später folgen die ersten Studien am Menschen (Kugelberg et al. 1960).

Ausgelöst wird der NFR, indem der Nervus suralis in seinem retromalleolären Verlauf elektrisch stimuliert wird (Willer 1977). Nach polysynaptischer Verschaltung auf Rückenmarksebene werden Motoneurone des ipsilateralen M. biceps femoris erregt, die eine Flexion im Hüft- und Kniegelenk bewirken. Daraus resultiert eine Rückzugsbewegung des betroffenen Beins. Die Reflexantwort wird elektromyografisch am Caput brevis des ipsilateralen M. biceps femoris abgeleitet und zeigt die Muskelkontraktion (Sherrington 1910, Willer 1977).

Die EMG-Reflexantwort des NFR besteht aus zwei Komponenten. Es wird eine frühe RII von einer späten RIII Komponente unterschieden. Die frühe RII Komponente tritt mit einer Latenz (Zeit zwischen Stimulus und dem Auftreten einer Antwort im EMG) von 40-60 ms, die späte RIII Komponente mit einer Latenz von 85-120 ms nach der Stimulation auf (Hugon 1973). In der Literatur können die Zeitangaben der entsprechenden Komponenten je nach Autor variieren. Für die RII Komponente bewegen sich die Zeiten zwischen 50-70 ms (Danziger et al. 1998). Für die RIII Komponente befinden sich die Latenzen im Bereich von 85-180 ms (Bouhassira et al. 2003, Hugon 1973, Sandrini et al. 1993, Willer 1977, 1990). Grundsätzlich sind die unterschiedlichen Latenzen der zwei Komponenten auf die Stimulation unterschiedlicher afferenter Nervenfasern zurückzuführen, welche verschiedene Leitungsgeschwindigkeiten aufweisen (Shahani 1970). Die RII Komponente wird von Nervenfasern Typ II, die RIII Komponenten von Nervenfasern Typ III nach Lloyd und Hunt vermittelt (Hunt 1954). Entsprechend der Einteilung der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser wird die RII Komponente von somatosensorischen, nicht nozizeptiven A-beta Fasern (Kugelberg 1948, Shahani 1970), die RIII Komponente von nozizeptiven A-delta

Fasern (Boureau et al. 1978, Ertekin et al. 1975), sowie unmyelinisierten C-Fasern vermittelt (Andersen et al. 1994, Schomburg et al. 2000).

Ab 150 ms nach der Stimulation kann auch bei Applikation nicht schmerzhafter Reize eine Schreckreaktion im EMG sichtbar werden. Ab 250 ms nach der Stimulation schließt sich die unwillkürliche Rückziehbewegung an (Skljarevski & Ramadan 2002).

Studien belegen, dass die RIII Komponente der Reflexantwort nur dann zu generieren ist, wenn nozizeptive, dünn myelinisierte A-delta Fasern stimuliert werden (Wiesenfeld-Hallin et al. 1984). Somit ist die RIII Komponente des Reflexes nozizeptionsspezifisch und stellt ein objektives Maß der Nozizeption dar. Durch diese Tatsache ist die klinische Relevanz des NFR mitbegründet. Das Ausmaß der nozizeptionsspezifischen RIII Komponente korreliert im Regelfall mit dem subjektiven Schmerzempfinden, wodurch sich Rückschlüsse von der gemessenen Größe der Reflexantwort auf die Intensität des empfundenen Schmerzes ziehen lassen und von der ermittelten Reflexschwelle auf die subjektive Schmerzschwelle (Chan & Dallaire 1989, Rhudy et al. 2005, Willer 1977). Über absteigende Bahnen kann die RIII Komponente auch durch kognitive Faktoren beeinflusst werden (Bathien & Hugelin 1969, Rhudy et al. 2005, Schomburg 1990, Willer 1975, Willer & Albe-Fessard 1980). Im Gegensatz zum subjektiven Schmerzempfinden wird die RIII Komponente jedoch nur in geringerem Maße durch solche Einwirkungen moduliert (France et al. 2002, Rhudy et al. 2007). Aus diesem Grund wird der NFR eingesetzt, um Informationen über die Verarbeitung von Schmerzen zu gewinnen, sowie Veränderungen der Verarbeitung bei speziellen Schmerzerkrankungen zu erforschen (Holle et al. 2012, Lim et al. 2011, Sandrini et al. 2005).

Des Weiteren wird er bei der Untersuchung von pharmakologischen und psychologischen Wirkmechanismen, die wiederum Schmerzen beeinflussen können, angewandt (Sandrini et al. 2005).

### 2.2.2 Der nozizeptive Blinkreflex

Der nozizeptive Blinkreflex ist ein polysynaptisch über den Nucleus nervi trigemini im Pons und Medulla oblongata verschalteter Hirnstammreflex. Er fungiert physiologisch als Schutzreflex, indem er zum Augenschluss führt. Beim Menschen und bei Primaten tritt der Reflex bilateral auf (Ellrich et al. 1997, Esteban 1999).

Thomas Willis (1621-1672) beschreibt im 17. Jahrhundert als Erster einen automatischen, unwillkürlichen Augenschluss und ordnet diese Aktion den Reflexen (Blinkreflex) zu. Seit Ende des 19. Jahrhunderts werden physiopathologische Aspekte des Blinkreflexes diskutiert, aber erst seit ca. 50 Jahren werden zu diesem Thema Studien mit elektrophysiologischem Hintergrund

veröffentlicht (Esteban 1999). Kugelberg stimuliert elektrisch den N. supraorbitalis und leitet die Reflexantwort elektromyografisch infraorbital an den Mm. orbicularis oculi ab (Kugelberg 1952). Die Stimulation des Blinkreflexes erfolgt allerdings bis dato nicht nozizeptionsspezifisch. Dies ist erst seit der Entwicklung einer speziellen Elektrode möglich, die gezielt Schmerzfasern stimuliert. 1999 wird die Elektrode erstmals in einer Studie angewandt. Diese Entwicklung hat zur Bezeichnung „nozizeptiver Blinkreflex“ geführt (Kaube et al. 2000).

Die afferente Bahn ist durch den Ort der Stimulation bedingt. Abhängig von der Lokalisation der Reizapplikation unterscheidet man den facial-facialen Reflexbogen vom trigemino-facialen Reflexbogen (Esteban 1999). Der trigemino-faciale Reflexbogen kann wiederum über drei unterschiedliche Nerven aktiviert werden: über die Stimulation des Nervus supraorbitalis, des Nervus infraorbitalis und des Nervus mentalis, wobei sich vor allem die Stimulation des N. supraorbitalis etabliert hat. Die weitere neuronale Verarbeitung erfolgt im Pons und in der Medulla oblongata. Über aktivierte Motoneurone des Nucleus facialis gelangt die Efferenz über den Nervus facialis zu den Mm. orbicularis oculi, welche kontrahieren und somit zum Augenschluss führen (Aramideh & Ongerboer de Visser 2002, Ellrich & Treede 1998). Die Reflexantworten werden elektromyografisch bilateral an den Mm. orbicularis oculi abgeleitet und zeigen die Muskelkontraktionen.

Die Reflexantwort des nozizeptiven Blinkreflexes besteht aus 3 Komponenten: R1, R2 und R3 Komponente. Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Latenz und ihrer zentralen Verschaltung zum Fazialiskern (Nucleus nervi facialis).

Die frühe, nicht nozizeptive R1 Komponente mit einer stabilen Latenz von 11 ms und einer stabilen Reflexdauer von 5 ms tritt ausschließlich ipsilateral zur Stimulation auf (Ellrich et al. 1997). Durch die Stimulation des N. supraorbitalis wird diese Komponente zuverlässig ausgelöst (Cruccu & Bowsher 1986). Der afferente Schenkel besteht aus tief gelegenen, nicht nozizeptiven A-beta Fasern. Hierüber gelangt die Information zum Nucleus principalis nervi trigemini im Pons oder zum caudalen Teil des Nucleus spinalis nervi trigemini in der Medulla oblongata. Es folgt die oligosynaptische Umschaltung zum Nucleus nervi facialis.

Die späte, nozizeptive R2 Komponente tritt mit einer variablen Latenz von 33 ms (30-50 ms), einer Reflexdauer von bis zu 50 ms bilateral auf und ist für den Augenschluss verantwortlich (Ellrich et al. 1997). Ausgelöst wird diese Komponente durch Stimulation des N. supraorbitalis. Die Stimulation des N. infraorbitalis und des N. mentalis haben sich in der Klinik nicht durchgesetzt, da bei dieser Art der Stimulation die Komponenten nicht in vollem Umfang auslösbar sind (Cruccu & Bowsher 1986). Die R2 Komponente wird nozizeptionsspezifisch über oberflächliche A-delta



Fasern und nicht nozizeptiv über A-beta Fasern aktiviert. A-beta Fasern erreichen den Subnucleus interpolaris und den Subnucleus caudalis des Nucleus spinalis nervi trigemini, in der Medulla oblongata, werden dort polysynaptisch verschaltet und zum Nucleus nervi facialis geleitet. Der nozizeptive, über A-delta Fasern vermittelte Anteil der R2 Komponente wird ausschließlich im Nucleus spinalis nervi trigemini, Pars caudalis verschaltet (Ellrich & Treede 1998). Eine spezielle Stimulationselektrode ermöglicht die selektive Stimulation der oberflächlichen, nozizeptionsspezifischen A-delta Fasern (Kaube et al. 2000). Nicht nozizeptive A-beta Fasern werden dabei nicht stimuliert und sind somit nicht an der Reflexantwort beteiligt.

Die sehr späte, sowohl nozizeptive als auch nicht nozizeptive R3 Komponente tritt mit einer variablen Latenz von 84 ms (75-90 ms) und einer Reflexdauer von 32 ms ebenso bilateral auf (Ellrich et al. 1997). Stimulationen im Gebiet des N. supraorbitalis, des N. infraorbitalis und des N. mentalis können diese Komponente der Reflexantwort auslösen. Der afferente Schenkel besteht aus nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Fasern des Nervus trigeminus. Die genaue Verschaltung zum Kerngebiet des Nervus facialis ist nicht bekannt (Ellrich & Hopf 1996).

Der nozizeptive Blinkreflex eignet sich gut, um das trigeminale nozizeptive System zu untersuchen, welches eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie von Kopfschmerzen spielt (Katsarava et al. 2002b, Kaube et al. 2002).

Des Weiteren wird der Blinkreflex in der Hirnstammdiagnostik eingesetzt. Mit Hilfe des Reflexes werden die Funktionen der beteiligten Strukturen (Afferenz, Verschaltung im Reflexzentrum, Efferenz) geprüft, um daraus Rückschlüsse auf den Ort der Läsion zu schließen (Ellrich & Hopf 1996).

Die Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes wird in der Migräne-Erforschung angewandt (Holle et al. 2011, 2012, Proietti Cecchini et al. 2003). Die Arbeitsgruppe um Katsarava konnte 2003 zeigen, dass Migräne-Patienten zwischen Migräne-Anfällen eine verminderte Habituation aufweisen. Unmittelbar vor und während eines Anfalls zeigt sich jedoch das Habituationsverhalten eines Gesunden (Katsarava et al. 2003).

### 2.3 Zielsetzung der Arbeit

Nozizeptive Reflexe sind inzwischen ein weit verbreitetes Instrument in der Schmerzforschung. Allerdings werden in verschiedene Studien sowohl unterschiedliche Inter-Stimulus-Intervalle (ISI) als auch unterschiedliche Stimulationsstromstärken (Banic et al. 2004, De Marinis et al. 2007, Desmeules et al. 2003, Giffin et al. 2004) zur Auslösung der Reflexe benutzt. Diese uneinheitliche Anwendung der Stimulationsparameter erschwert die Vergleichbarkeit dieser Studien.

Es ist bekannt, dass bei wiederholter Reflexstimulation in Abhängigkeit des verwendeten ISI Reflexhabituation auftreten kann (Desmedt & Godaux 1976, Fuhrer 1976). Habituation bezeichnet das Phänomen, dass bei wiederholt dargebotenen, identischen Stimuli zunehmend geringere Reizantworten auf die Stimuli folgen (Glaser & Whittow 1953). Es wurde unter anderem für den NFR (Dimitrijević et al. 1972, Fuhrer 1972, 1976, Granat et al. 1991, Shahani & Young 1971) und für den nozizeptiven Blinkreflex (Holle et al. 2012) beschrieben und dient physiologisch als Schutz gegenüber einer möglichen Überstimulation auf kortikaler Ebene. Die genauen neurobiologischen Mechanismen, die dem Phänomen Habituation zugrunde liegen, sind weitgehend unklar (Rennefeld et al. 2010).

Bereits durchgeführte Studien zu diesem Thema konnten zeigen, dass die RIII Komponente des NFR bei einem ISI von 5 Sekunden und weniger habituiert. Bei einem ISI von 25 Sekunden und länger konnte keine Habituation nachgewiesen werden (Fuhrer 1976). Ein Habituationseffekt der nozizeptionsspezifischen R2 Komponente des Blinkreflexes wurde für ISI von 8 Sekunden und weniger beobachtet und konnte bei einem ISI von 20 Sekunden und länger nicht nachgewiesen werden (Desmedt & Godaux 1976). Der genaue Zusammenhang zwischen den Inter-Stimulus-Intervallen, die üblicherweise in klinischen Studien eingesetzt werden (1-10 Sekunden), und dem Ausmaß der Habituation wurde bisher jedoch weder für den nozizeptiven Flexorenreflex, noch für den nozizeptiven Blinkreflex systematisch untersucht.

Des Weiteren scheint das Ausmaß der Habituation auch von der Stimulationsintensität abhängig zu sein, wobei es Hinweise darauf gibt, dass Habituation bei geringeren Stimulationsstromstärken häufiger auftritt und dass der Habituationseffekt bei Stimulationsstromstärken, die ein Vielfaches der Reflexschwelle betragen, ein geringeres Ausmaß aufweist (Dimitrijević et al. 1972). Bisher ist der genaue Zusammenhang zwischen Stimulationsstromstärke und Habituation ebenfalls weder für den nozizeptiven Flexorenreflex, noch für den nozizeptiven Blinkreflex untersucht. Deshalb untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit die folgende Hypothese:

**Hypothese 1: Die Änderung der Größe der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Flexorenreflexes und des nozizeptiven Blinkreflexes ist (a) von dem zur**

**Stimulation angewandtem Inter-Stimulus-Intervall (ISI) und (b) von der zur Stimulation angewandten Stromstärke abhängig.**

Wird der nozizeptive Flexorenreflex oder der nozizeptive Blinkreflex beim gesunden Probanden ausgelöst, korreliert üblicherweise die Größe der Reflexantwort im EMG mit der Intensität des empfundenen Schmerzes (Chan & Dallaire 1989, Esteban 1999, von Dincklage et al. 2010, Willer 1977). Das Habituationsverhalten der Nozizeption, das sich in einer Veränderung der EMG-Parameter äußert, muss jedoch nicht zwingend mit einer Habituation des subjektiven Schmerzempfindens einhergehen, da die Integration der Nozizeption praktisch ausschließlich auf spinaler bzw. trigeminaler Ebene erfolgt, die des subjektiven Schmerzempfindens zusätzlich noch auf cerebraler Ebene. Es ist bekannt, dass Veränderungen des subjektiven Schmerzempfindens nicht mit Veränderungen der Nozizeption einhergehen müssen und umgekehrt (France et al. 2002, Rhudy et al. 2008). Aus diesem Grund untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit des Weiteren die folgende Hypothese:

**Hypothese 2: Die Änderung der subjektiven Schmerzbewertung bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Flexorenreflexes und des nozizeptiven Blinkreflexes unterscheidet sich von der Änderung der Größe der Reflexantwort des jeweiligen Reflexes.**

Zur Untersuchung der Hypothesen wurde in der vorliegenden Studie der nozizeptive Flexorenreflex und der nozizeptive Blinkreflex jeweils an 30 freiwilligen Probanden stimuliert und die entsprechende Reflexantwort abgeleitet. Dabei wurden verschiedene Messblöcke, die jeweils 50 Reize umfassten, appliziert. Die Reize innerhalb eines Blocks wiesen jeweils konstante ISI und konstante Stimulationsstromstärken auf. Insgesamt wurden sowohl beim NFR als auch beim nozizeptiven Blinkreflex je 12 Blöcke mit 4 verschiedenen ISI und 3 unterschiedlichen Stimulationsstromstärken durchgeführt. Eine mögliche Veränderung der Reflexgröße wurde untersucht, indem die Reflexgrößen der letzten Reize mit den Reflexgrößen der ersten Reize ins Verhältnis gesetzt wurden. Eine mögliche Veränderung des subjektiven Schmerzempfindens wurde untersucht, indem ebenfalls die subjektiven Schmerzbewertungen der letzten Reize mit denen der ersten Reize ins Verhältnis gesetzt wurden.

### **3 METHODEN**

#### **3.1 Probanden**

Die vorliegende Studie wurde nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 60 freiwillige, volljährige und einwilligungsfähige Probanden. Für die Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes und des nozizeptiven Blinkreflexes wurden jeweils 30, davon 15 männliche und 15 weibliche Probanden rekrutiert.

Alle Probanden erhielten im Voraus Informationen über die geplante Studie. Am Tag der Messung erfolgte eine detaillierte mündliche und schriftliche Aufklärung über den Inhalt, den Ablauf, das Ziel und die Risiken der Studie. Des Weiteren wurde kontrolliert, ob bei den Probanden Ausschlusskriterien erfüllt waren. Als Ausschlusskriterien galten akute oder chronische Schmerzerkrankungen, Nervenerkrankungen, sowie die regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, Drogen oder ZNS-wirksamen Medikamenten. Falls ein Ausschlusskriterium erfüllt wurde, konnte der Proband nicht an der Studie teilnehmen. Ferner wurde das Einhalten der Qualitätskriterien überprüft. Durch die Qualitätskriterien wurde sichergestellt, dass die Probanden 48 Stunden vor Messbeginn keine Schmerzmittel eingenommen haben, 24 Stunden vor Messbeginn keine extremen körperlichen Anstrengungen unternommen haben, sowie keinen Alkohol konsumierten. Ab 6 Stunden vor Messbeginn sollte auf Koffein, Nikotin und auf das Kauen von Kaugummi verzichtet werden. Falls nicht alle Qualitätskriterien erfüllt waren, wurde die Messung auf einen späteren Zeitpunkt verschoben.

Nach der Aufklärung und Beantwortung aller Fragen der Probanden willigten diese schriftlich zur Teilnahme an der Studie ein. Die Aufwandsentschädigung betrug 20 € pro Stunde.

#### **3.2 Messumgebung und Vorbereitung der Probanden**

Alle Messungen fanden in einem stillgelegten Operationssaal am Campus Mitte der Charité Berlin statt. Eine standardisierte Messumgebung wurde durch Minimieren der Geräuschkulisse, Dämpfen des Lichts und einheitliche Lagerung der Probanden geschaffen. Sowohl für die Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes als auch für die Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes nahmen die Probanden in einem Lehnstuhl Platz und legten die Unterschenkel auf eine Beinablage. Somit ergaben sich konstante Winkel von 110° im Fußgelenk, 160° im Kniegelenk und 120° im Hüftgelenk. Der Kopf lehnte stets entspannt am Rückenteil des Stuhls.

Vor Messbeginn wurden die Probanden dazu angehalten, die Augen während der Messungen nicht zu öffnen und bis auf die Angaben der Schmerzintensität nicht zu sprechen.

### **3.3 Schmerzbewertung**

Zur Angabe der Schmerzintensität diente eine verankerte verbal-numerische Rating-Skala (NRS). Sie wurde den Probanden vor Messbeginn erklärt. Die Skala umfasst Werte von 0 bis 100, wobei der Wert 0 als nicht wahrgenommener Reiz definiert ist. Der Wert 5 beschreibt einen gerade wahrnehmbaren, jedoch nicht schmerzhaften Reiz und der Wert 10 kennzeichnet einen gerade schmerzhaften Reiz. Die maximal vorstellbare Schmerzintensität stellt der Wert 100 dar. Die Angabe der Schmerzintensität erfolgte direkt nach der Stimulation und separat für jeden applizierten Reiz.

### **3.4 Messaufbau zur Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes**

Die Stimulationselektrode wurde am linken Malleolus lateralis, im retromalleolären Verlauf des Nervus suralis platziert. Um den Hautwiderstand zu senken, wurde die entsprechende Stelle zuvor mit einem Einmalrasierer rasiert, anschließend mit Abrasionspapier (3M Red Dot Skin Trace Prep, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) aufgeraut, durch handelsübliches Desinfektionsmittel entfettet, nach einiger Zeit erneut mit einer Abrasionspaste (NuPrep, Abrasive Skin Prepping Gel, Weaver & Co., Aurora, USA) bearbeitet und abschließend nochmals entfettet. Es folgte das Aufkleben der bipolaren Oberflächenelektrode (DUO-TRODE, EMG Electrode, Myotronics-Noromed Inc., Kent, USA) und das Fixieren der Elektrode durch handelsübliches Heftpflaster. Der Polabstand der bipolaren Elektrode betrug 19 mm. Nachdem die Kabel angebracht waren, wurde durch Tupfer und Binden zusätzlicher Druck auf die Elektrode ausgeübt. Zur Platzierung der Ableitungselektrode wurde zunächst der Muskel-Sehnen-Übergang des linken Musculus biceps femoris, 5-10 cm proximal der Fossa poplitea aufgesucht. Das Anbringen folgte dem Schema des Anbringens der Ableitungselektrode. Hierzu wurde ebenfalls die DUO-TRODE Oberflächenelektrode verwendet. Die korrekte Lage der Ableitungselektrode wurde kontrolliert, indem der Proband willkürlich den M. biceps femoris anspannte. Die daraus resultierende Muskelkontraktion konnte bei korrekter Lage der Ableitungselektrode als Ausschlag im EMG abgelesen werden. Das Grundrauschen im EMG sollte dabei 5  $\mu$ V nicht überschreiten. War dies der Fall, wurde die Ableitungselektrode entfernt, der Hautwiderstand durch erneutes Abradieren (3M Red Dot Skin Trace Prep, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) und Entfetten gesenkt, bis ein Grundrauschen kleiner 5  $\mu$ V erreicht wurde. Eine Erdungselektrode wurde mittels

Klettgurt an der proximalen Tibia circular um die Wade gelegt. Der Messaufbau ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

Die elektrische Stimulation des Nervs erfolgte als Serie von fünf rechteckigen Impulsen. Bei einer Frequenz von 200 Hz betrug die Pulsdauer je eine Millisekunde und das Interpulsintervall vier Millisekunden (Digitimer DS5, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire UK). Mit diesen Stimulationsparametern wurde in bisherigen Studien die deutlichste Reflexantwort erzielt (Dimitrijević & Nathan 1968, Willer 1990). Die Stimulation als Serie von Rechteckimpulsen wird als singulärer Schmerzreiz wahrgenommen.

Das abgeleitete Signal der Reflexantwort wurde mittels eines Verstärkers 10000-fach verstärkt (g.BSamp, g.tec medical engineering GmbH, Schiedlberg, Österreich) und über Hoch- (2 Hz) bzw. Tiefpassfilter (1 kHz) auf den verwertbaren Frequenzbereich gefiltert. Im nächsten Schritt erfolgte die Digitalisierung und Rektifizierung mit Hilfe eines Analog-Digital-Wandlers (Mikro 1401 mk II; CED Ltd., Cambridge, England) bei einer Abtastrate von 2 kHz. Die weitere Verarbeitung des Signals geschah per Software Signal 3.10 (CED Ltd., Cambridge, England), die den Bereich zwischen 90 ms und 150 ms nach Stimulation als RIII-Reflexantwort kenntlich machte (Abb. 2). Dieses Zeitfenster entspricht dem spezifisch nozizeptiven Anteil der Reflexantwort, der durch A-delta-Fasern vermittelt wird (Ertekin et al. 1975, Willer 1990). Die taktile Antwort geht diesem Zeitfenster voraus (40-70 ms), während sich die unwillkürliche Rückziehbewegung ab 250 ms anschließt (Danziger et al. 1998).

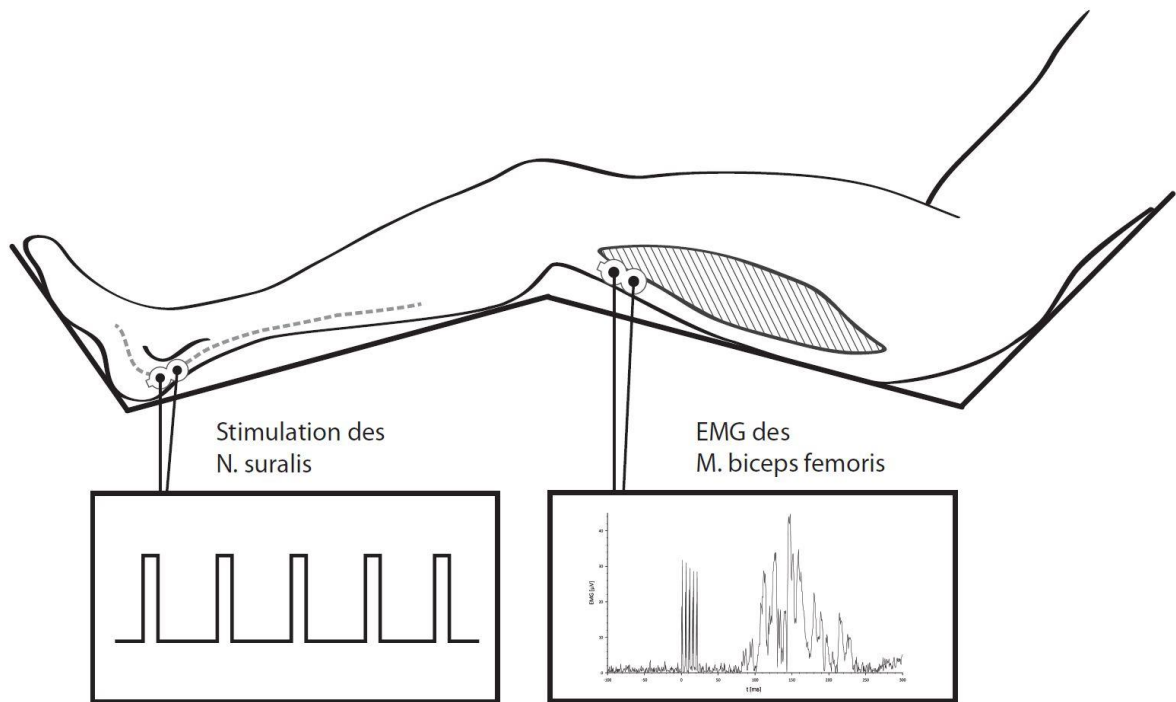


Abb. 1: Messaufbau zur Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes. Die elektrische Stimulation erfolgt im Verlauf des linken N. suralis mittels einer Serie von 5 dicht aufeinanderfolgenden Rechteckimpulsen, die als einzelner Stimulus wahrgenommen werden. Die dadurch ausgelöste Reflexantwort kann anhand einer Elektromyographie am ipsilateralen M. biceps femoris abgeleitet und sichtbar gemacht werden. Die schmerzspezifische RIII-Komponente des Reflexes tritt im Intervall von 90-150 ms nach der Stimulation auf.

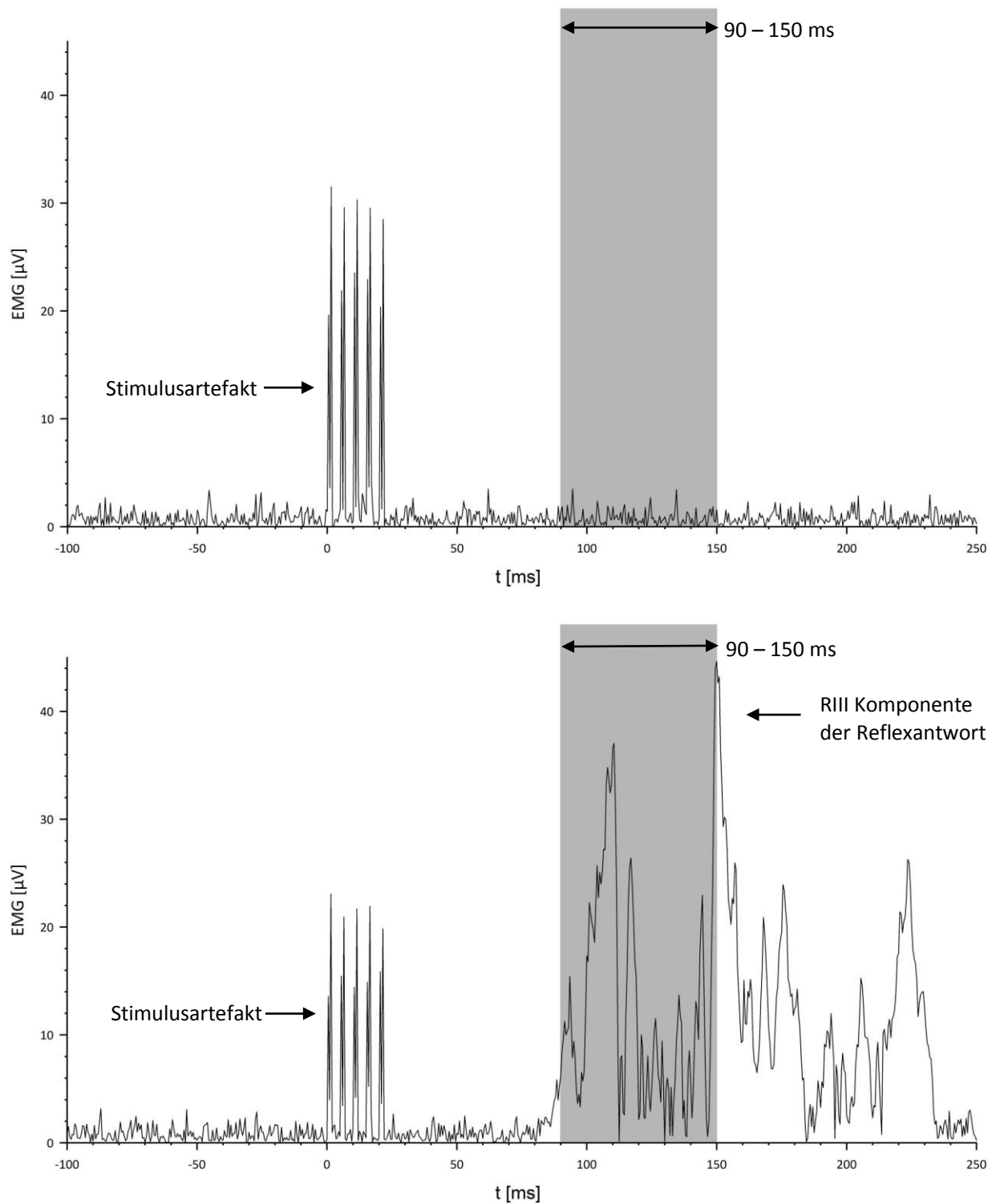


Abb. 2: Exemplarische EMG-Spur bei Messungen des nozizeptiven Flexorenreflexes. Sichtbar ist jeweils das Stimulusartefakt. Auf der oberen Abbildung ist keine Reflexantwort zu sehen. Auf der unteren Abbildung folgt der Stimulation im Zeitfenster zwischen 90 und 150 ms nach Reizapplikation die nozizeptionsspezifische RIII Komponente der Reflexantwort (markierter Bereich).



### 3.5 Messaufbau zur Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes

Zur Messung des nozizeptiven Blinkreflexes wurde vor dem Anbringen sämtlicher Elektroden der Hautwiderstand an den entsprechenden Stellen gesenkt. Dazu wurde der Bereich des linken Foramen supraorbitale und der Periorbitalbereich mit handelsüblichem Desinfektionsmittel entfettet. Zur Stimulation wurde eine konzentrische Elektrode, die von Kaube und Kollegen entwickelt wurde, verwendet (Kaube et al. 2000). Die Elektrode ist aus drei Funktionskomponenten aufgebaut. Die im Zentrum liegende, negativ geladene Kathode ( $K^-$ ) wird durch ein 2 mm breites Isolationskompartiment (I) vom äußeren, positiv geladenen Anodenring ( $A^+$ ) getrennt (Abb. 3). Der geringe Kathoden-Anoden-Abstand ermöglicht die Erzeugung eines elektrischen Feldes mit hoher Stromdichte. Damit erfolgt gezielt die Stimulation oberflächlicher A-delta und C-Fasern (Abb. 4). Tiefergelegene A-beta Fasern werden durch das elektrische Feld nicht erreicht. Die Elektrode wurde ca. 10 mm kranial des linken Foramen orbitale, im Bereich des Nervus supraorbitalis platziert und durch handelsübliches Pflaster fixiert.

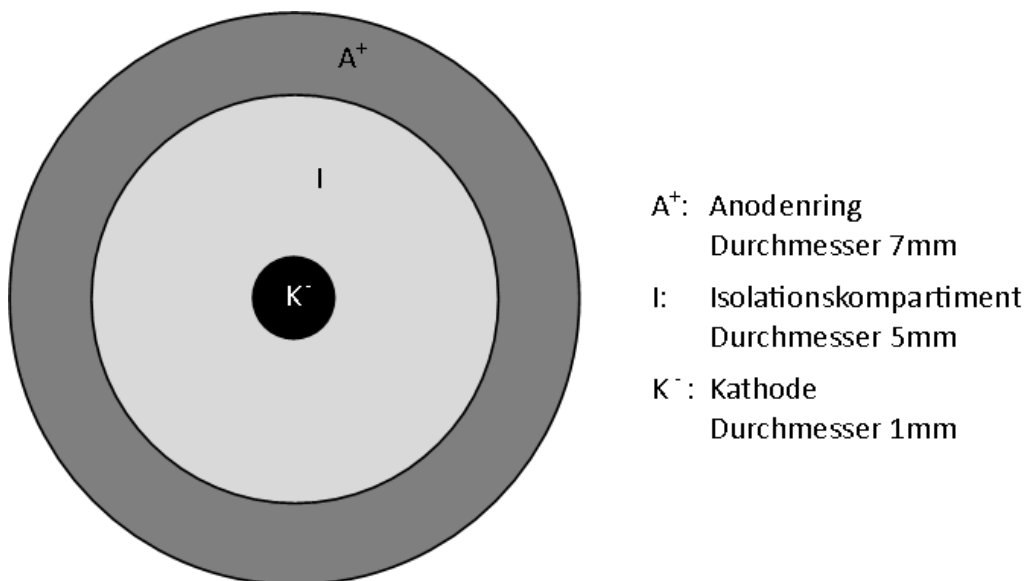


Abb. 3: Schematischer Aufbau der konzentrischen Stimulationselektrode. Die negativ geladene Kathode ( $K^-$ ) im Zentrum wird durch ein 2 mm breites Isolationskompartiment (I) vom äußeren, positiv geladenen Anodenring ( $A^+$ ) getrennt.



zwischen 27 ms und 87 ms nach Stimulation als R2-Reflexantwort kenntlich machte. In diesem Zeitfenster tritt der spezifisch nozizeptive Anteil des Blinkreflexes auf (Ellrich & Treede 1998). In Abbildung 6 ist eine exemplarische EMG-Spur dargestellt.

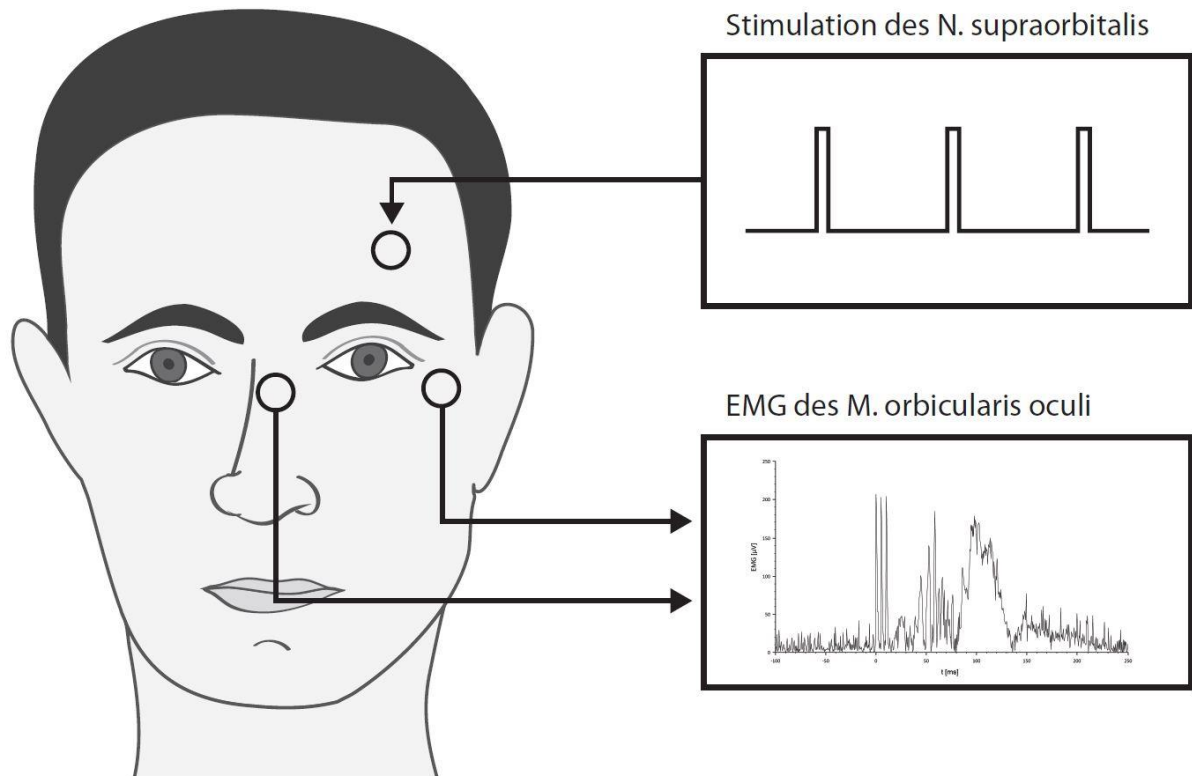


Abb. 5: Messaufbau zur Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes. Die elektrische Stimulation erfolgt im Bereich des linken N. supraorbitalis mittels einer Serie von 3 dicht aufeinanderfolgenden Rechteckimpulsen, die als einzelner Stimulus wahrgenommen werden. Die dadurch ausgelöste Reflexantwort kann anhand einer Elektromyographie am ipsilateralen M. orbicularis oculi abgeleitet und sichtbar gemacht werden. Die schmerzspezifische R2 Komponente des Reflexes tritt im Intervall von 27-87 ms nach der Stimulation auf.

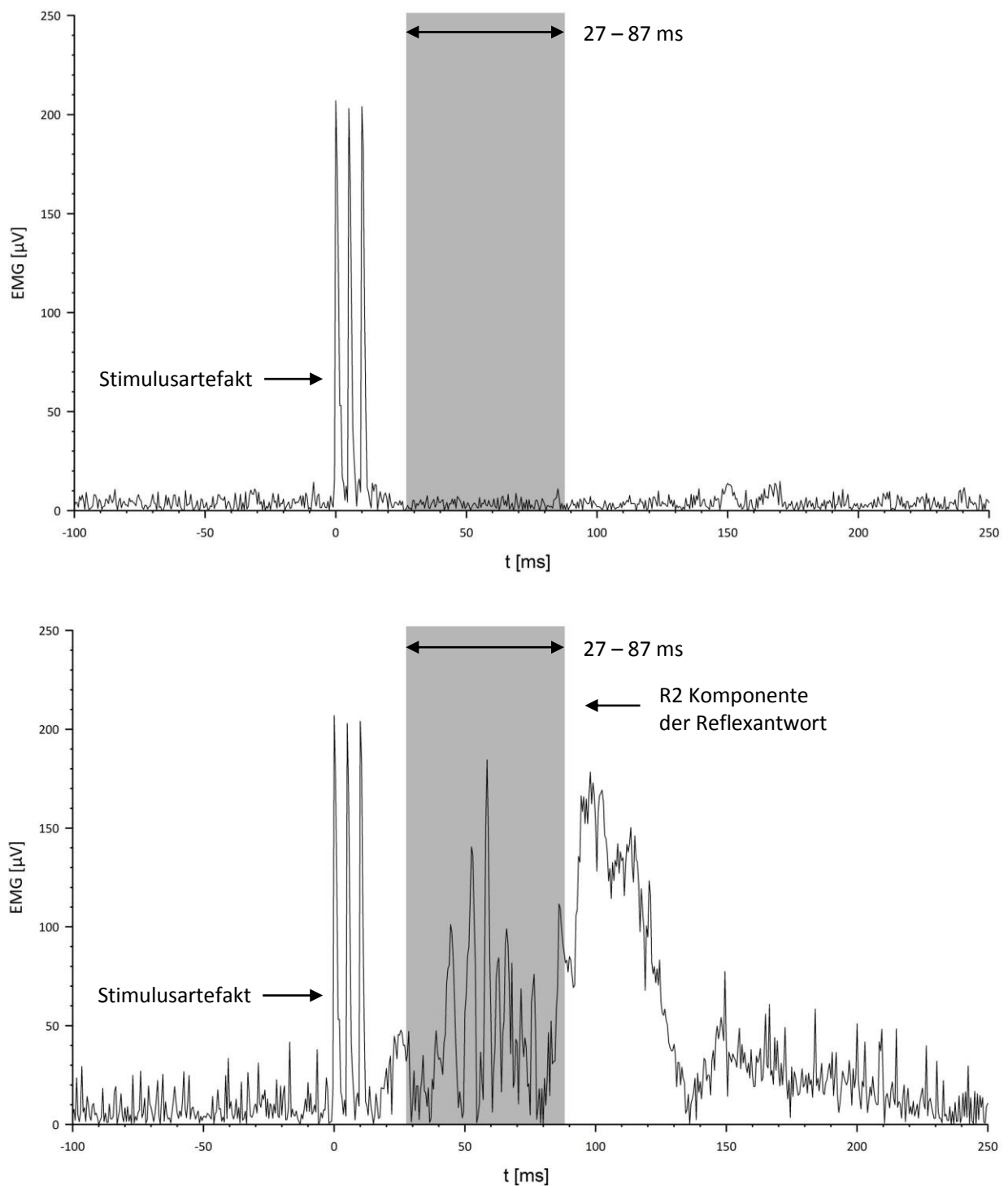


Abb. 6: Exemplarische EMG-Spur bei Messungen des nozizeptiven Blinkreflexes. Sichtbar ist jeweils das Stimulusartefakt. Auf der oberen Abbildung ist keine Reflexantwort zu sehen. Auf der unteren Abbildung folgt der Stimulation im Zeitfenster zwischen 27 und 87 ms nach Reizapplikation die nozizeptionspezifische R2 Komponente der Reflexantwort (markierter Bereich).

### 3.6 Messprozedere

Um die Probanden mit den jeweiligen Reizen vertraut zu machen, erfolgten initial Reize zur Eingewöhnung. Zu diesem Zweck wurden nach dem Aufbau der Geräte, Anbringen aller Elektroden und Einstellung der Messinstrumente 20 Probereize appliziert. Bei Messungen des nozizeptiven Flexorenreflexes geschah dies mit einem Inter-Stimulus-Intervall von 10 Sekunden, bei Messungen des nozizeptiven Blinkreflexes von 20 Sekunden. Die Stromstärke wurde hierbei manuell variiert und umfasste Reize der Schmerzintensität von 0 bis 70 der NRS.

Anschließend fand die Bestimmung der individuellen Reflexschwelle mit Hilfe der Staircase-Methode statt (Levitt 1971). Hierzu wurden 30 Reize appliziert. Zur Bestimmung der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorenreflexes wurden die Reize mit einem Inter-Stimulus-Intervall von 10 Sekunden appliziert, beim nozizeptiven Blinkreflex mit einem Inter-Stimulus-Intervall von 20 Sekunden. Die angewandten Inter-Stimulus-Intervalle orientierten sich an den üblicherweise verwendeten Parametern unter der Annahme, dass für diese Inter-Stimulus-Intervalle kein Habituationseffekt stattfindet (Fuhrer 1976, Desmedt & Godaux 1976).

Das Prinzip der Staircase-Methode sieht vor, dass die Stimulationsstromstärke des folgenden Reizes verringert wird, wenn auf die vorangegangene Stimulation eine Reflexantwort folgt. Bleibt eine Reflexantwort aus, wird die Stimulationsstromstärke des nächsten Reizes erhöht. Die Schrittgröße der Stromstärkenveränderung beruht auf einem speziellen Verfahren, das in Abhängigkeit der Stabilität der Reflexschwelle während der vorausgegangenen Stimuli eine automatische Veränderung im Bereich zwischen 4 mA und 0,25 mA vornimmt (von Dincklage et al. 2009). Das Prinzip ist in Abbildung 7 schematisch aufgezeigt.

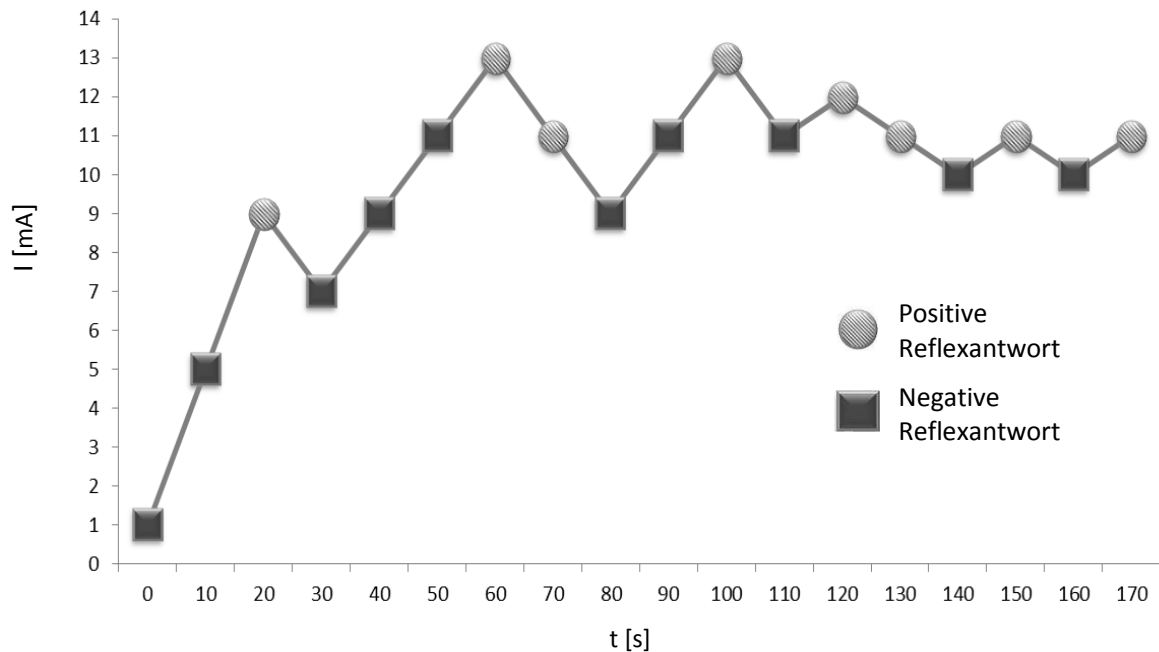


Abb. 7: Veranschaulichung der Staircase-Methode zur Bestimmung der Reflexschwelle der nozizeptiven Reflexe. Eine negative Reflexantwort (Quadrat) hat eine Steigerung, eine positive Reflexantwort (Kreis) eine Abnahme der Stimulationsintensität zur Folge.

Nachdem die Messungen zur Eingewöhnung und Schwellenbestimmung abgeschlossen waren, folgten verschiedene Messblöcke mit jeweils 50 Reizen. Anhand dieser Messungen wurde die Reflexhabituation, also die Abnahme der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation, untersucht. Alle Reize eines Messblocks wiesen eine konstante Stimulationsintensität und ein konstantes Inter-Stimulus-Intervall auf.

Bei Messungen zur Bestimmung der Habituation des nozizeptiven Flexorenreflexes betragen die Stimulationsintensitäten das 1-fache, 1,5-fache und 2-fache der Reflexschwelle. Sie wurden jeweils mit Inter-Stimulus-Intervallen von 1 Sekunde, 3 Sekunden, 6 Sekunden, 10 Sekunden gemessen.

Bei Messungen zur Bestimmung der Habituation des nozizeptiven Blinkreflexes betragen die Stimulationsintensitäten das 5-fache, 10-fache und 20-fache der Reflexschwelle. Sie wurden ebenfalls mit Inter-Stimulus-Intervallen von 1 Sekunde, 3 Sekunden, 6 Sekunden, 10 Sekunden gemessen.

Am Ende der Untersuchung wurde durch eine erneute Messung der Reflexschwelle kontrolliert, ob sich diese während der Dauer der Messungen verändert hatte. Die Messung erfolgte nach der bereits erklärten Staircase-Methode.

Zwischen den einzelnen Messblöcken lagen Pausen von mindestens 2 Minuten Dauer.

Die Festlegung der Reihenfolge der Messungen erfolgte randomisiert durch ein Losverfahren.

### 3.7 Auswertung und Statistik

Alle erhobenen Messdaten sowie die Probandenunterlagen wurden entsprechend den Richtlinien von good clinical practice (GCP) und des Datenschutzbeauftragten der Charité-Universitätsmedizin Berlin sowohl in analoger als auch in digitaler Form archiviert.

Die Verarbeitung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp., Redmond, USA), die grafische Aufbereitung mit Sigma Plot (Systad Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Zur statistischen Analyse wurde das R-Software Paket angewandt (R Foundation For Statistical Computing, Wien, Österreich).

#### 3.7.1 Parameter der Reflexantwort

Der Parameter interval mean z-score wird als Standardparameter zur Messung der Reflexgröße eingesetzt (Rhudy & France 2007) und diente daher in der vorliegenden Studie der statistischen Analyse sowohl für den nozizeptiven Flexorenreflex als auch für den nozizeptiven Blinkreflex.

Er ist definiert als die mittlere Amplitude der Reflexantwort (reflex interval mean), abzüglich der mittleren Amplitude des Grundrauschens (noise mean), dividiert durch die Standardabweichung der Amplitude des Grundrauschens (standard deviation of noise).

Die Reflexantwort des nozizeptiven Flexorenreflexes entspricht der RIII Komponente, die im Zeitraum von 90-150 ms nach der Stimulation auftritt. Die Reflexantwort des nozizeptiven Blinkreflexes entspricht der R2 Komponente, die 27-87 ms nach der Stimulation auftritt.

$$\text{interval mean z - score} = \frac{\text{reflex interval mean} - \text{noise mean}}{\text{standard deviation of noise}}$$

#### 3.7.2 Auswertung der Veränderung der Reflexschwelle

Eine mögliche Veränderung der Reflexschwelle im Verlauf der Messung wurde mit dem Student-t-Test für gepaarte Stichproben untersucht. P-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

#### 3.7.3 Auswertung der initialen Schmerzbewertung

Um die initiale Schmerzbewertung der Probanden für die verschiedenen Stimulationsstärken anzugeben, wurde der Mittelwert der jeweils ersten 10 protokollierten NRS Angaben berechnet. Wurde ein Messblock aufgrund zu großer Schmerzen abgebrochen, wurden die ersten 10 Reize mit dem NRS-Wert 100 mit in die Auswertung einbezogen.

#### 3.7.4 Auswertung der Veränderung der Schmerzbewertung

Eine mögliche Veränderung der Bewertung der Schmerzreize pro Messblock wurde anhand des Quotienten der Angaben des subjektiven Schmerzempfindens (NRS 0-100) für die letzten 10 Reize und für die ersten 10 Reize untersucht. Die Veränderung wurde prozentual gegenüber der initialen Bewertung angegeben. Wurde ein Messblock aufgrund zu großer Schmerzen vorzeitig abgebrochen, konnten die Angaben nicht mit in die Auswertung einbezogen werden.

#### 3.7.5 Auswertung der Einflussfaktoren auf die Veränderung der Schmerzbewertung

Der Einfluss der Parameter Inter-Stimulus-Intervall und Stimulationsstromstärke, sowie der Einfluss des Interaktionsterms beider Parameter auf die Veränderung der Schmerzbewertung wurde für jeden der Reflexe mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (2-Wege-ANOVA) untersucht. P-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

#### 3.7.6 Auswertung der Habituation der Reflexgröße

Zur Untersuchung des Ausmaßes der Habituation wurde der Parameter interval mean z-score der Reflexantwort verwendet. Pro Messblock wurde die Veränderung des Parameters analysiert. Dazu wurde der Quotient des interval mean z-scores der letzten 10 Reize und der ersten 10 Reize gebildet. Dabei wurden Werte, die mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der jeweiligen 10 Reize abwichen, als Ausreißer definiert und aus der Wertung genommen. Der ermittelte Quotient stellt den Habituationseffekt über die 50 Reize dar. Das Ausmaß der Habituation wurde prozentual gegenüber der initialen Reflexgröße angegeben.

#### 3.7.7 Auswertung der Einflussfaktoren auf die Größe der Habituation der Reflexgröße

Der Einfluss der Parameter ISI und Stimulationsstromstärke, sowie der Einfluss des Interaktionsterms beider Parameter auf das Ausmaß der Habituation wurden für jeden der Reflexe mittels zweifaktorieller Varianzanalyse (2-Wege-ANOVA) untersucht. P-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.



## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Untersuchte Probanden

#### 4.1.1 Probanden zur Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes

Für die Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes wurden Messungen mit 30 Probanden im Alter von 21-40 Jahren durchgeführt. Ein Proband konnte aufgrund unzureichender Reflexantworten bei allen Stimulationsreizen nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die demographischen Daten der Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden.

Kriterium	Median (Min-Max)
Alter	26 Jahre (23-40 Jahre)
Gewicht	70 kg (53-94 kg)
Größe	175 cm (160-192 cm)
Geschlecht	14 m / 15 w

Tab. 3: Demographische Daten der Probanden zur Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes. Angegeben ist jeweils der Median.

#### 4.1.2 Probanden zur Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes

Für die Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes wurden Messungen mit 30 Probanden im Alter von 18-40 Jahren durchgeführt. Alle Probanden konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die demographischen Daten der Probanden. Messungen mit der Stimulationsintensität des 20-fachen der Reflexschwelle konnten nur bei 16 Probanden vollständig durchgeführt werden.

Kriterium	Median (Min-Max)
Alter	25 Jahre (18-40 Jahre)
Gewicht	68 kg (53-94 kg)
Größe	178 cm (160-192 cm)
Geschlecht	15 m / 15 w

Tab. 4: Demographische Daten der Probanden zur Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes. Angegeben ist jeweils der Median.

## **4.2 Reflexschwelle und Veränderung der Reflexschwelle**

### 4.2.1 Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes

Die zu Beginn der Messungen ermittelten Reflexschwellen aller Probanden ergaben einen Mittelwert von  $9,7 \pm 5,4$  mA (MW $\pm$ SD). Die erneuten Messungen am Ende der Untersuchung ergaben eine Schwelle von  $10,3 \pm 5,3$  mA (MW $\pm$ SD). Es ließ sich keine signifikante Veränderung der Reflexschwelle im Verlauf der Messung nachweisen (Student-t-Test für gepaarte Stichproben,  $p = 0,25$ ).

### 4.2.2 Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes

Die zu Beginn der Messungen ermittelten Reflexschwellen aller Probanden ergaben einen Mittelwert von  $0,7 \pm 0,6$  mA (MW $\pm$ SD). Die erneuten Messungen am Ende der Untersuchung ergaben eine Schwelle von  $3,1 \pm 2,6$  mA (MW $\pm$ SD). Für den Unterschied der beiden Reflexschwellen ließ sich eine signifikante Veränderung der Reflexschwelle im Verlauf der Messung nachweisen (Student-t-Test für gepaarte Stichproben,  $p < 0,01$ ).

## **4.3 Stimulationsstromstärken und initiale Schmerzbewertung**

### 4.3.1 Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes

Bei den Messungen des nozizeptiven Flexorenreflexes wurden drei unterschiedliche Stimulationsstromstärken angewandt. Sie betragen das 1-fache, das 1,5-fache und das 2-fache der individuellen Reflexschwelle. Daraus ergaben sich für die Stimulationsintensitäten Werte von  $9,7 \pm 5,4$  mA,  $14,6 \pm 8,3$  mA und  $19,3 \pm 10,7$  mA (MW $\pm$ SD), deren Schmerzhaftigkeit zu Beginn der wiederholten Stimulation von den Probanden anhand der NRS (0-100) mit  $39 \pm 25$ ,  $56 \pm 26$  und  $69 \pm 23$  (MW $\pm$ SD) bewertet wurden. Bei allen Probanden konnten die verschiedenen Messblöcke mit unterschiedlichen Intensitäten und ISI durchgeführt werden.

### 4.3.2 Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes

Bei den Messungen des nozizeptiven Blinkreflexes wurden drei unterschiedliche Stimulationsstromstärken angewandt. Sie betragen das 5-fache, das 10-fache und das 20-fache der individuellen Reflexschwelle. Daraus ergaben sich für die Stimulationsintensitäten Werte von  $3,2 \pm 3,0$  mA,  $6,5 \pm 6,0$  mA und  $11,9 \pm 12,5$  mA (MW $\pm$ SD), deren Schmerzhaftigkeit zu Beginn der wiederholten Stimulation von den Probanden anhand der NRS (0-100) mit  $32 \pm 23$ ,  $48 \pm 27$  und  $71 \pm 31$  (MW $\pm$ SD) bewertet wurden. 14 Probanden brachen Messblöcke, bei denen die höchste Stimulationsintensität angewandt wurde (20-fache Reflexschwelle) aufgrund zu großer

Schmerzen ab. Die entsprechenden Messungen wurden mit dem NRS-Wert 100 in die Auswertung der initialen Schmerzbewertung einbezogen.

#### 4.4 Veränderung der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation

Die Größen der Reflexantworten der jeweils ersten 10 Reize wurden als Referenzwert verwendet und mit den Größen der Reflexantworten der jeweils letzten 10 Reize ins Verhältnis gesetzt. Daraus ergab sich eine relative Veränderung der Größe der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation.

##### 4.4.1 Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes

Die Veränderung der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Flexorenreflexes ist in Abbildung 8 dargestellt.

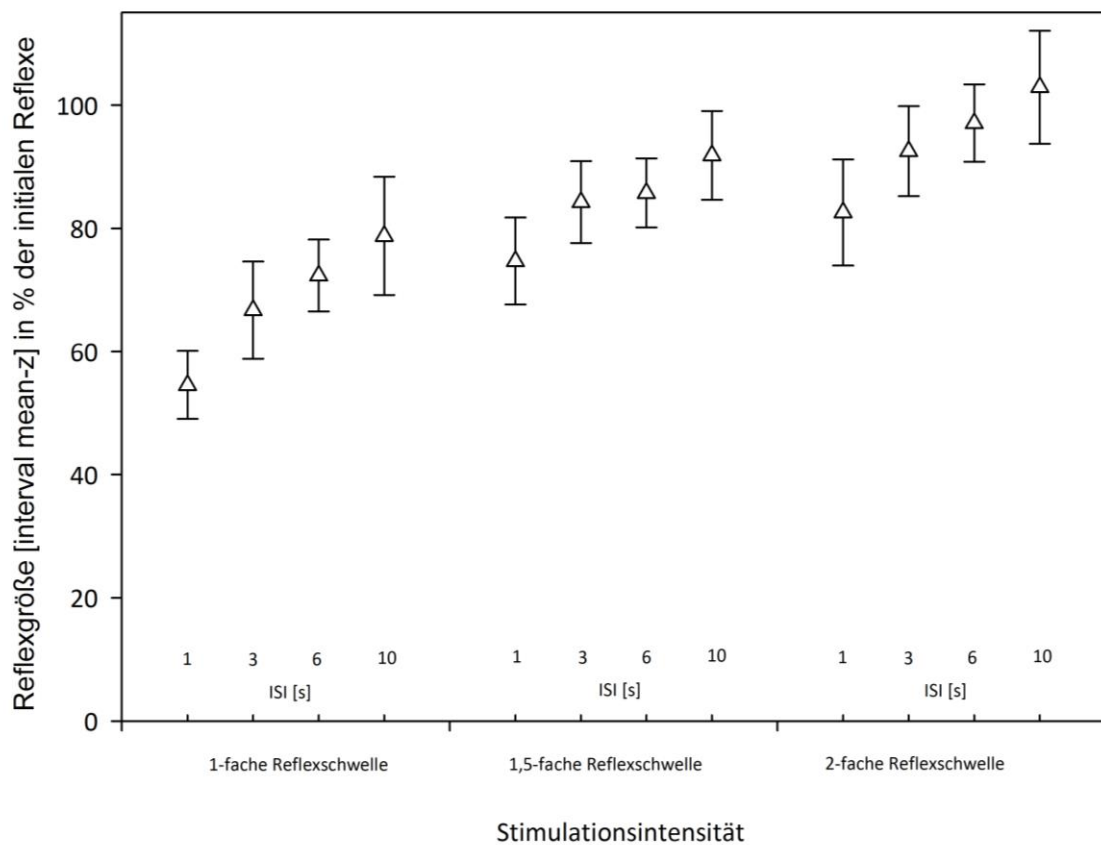


Abb. 8: Relative Veränderung der Größe der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Flexorenreflexes. Für die unterschiedlichen Inter-Stimulus-Intervalle (ISI; 1s, 3s, 6s, 10s) und die unterschiedlichen Stimulationsstromstärken (1-, 1,5- und 2-fache Reflexschwelle) ist die relative Veränderung der Reflexantwort nach 50 Reizen, in % der Größe der Reflexantworten auf die ersten 10 Reize, jeweils durch den Populationsmittelwert mit Standardabweichung angegeben.

Bei allen Stimulationsintensitäten war die Abnahme der Reflexantwort bei kurzen ISI ausgeprägter als bei langen ISI und bei niedrigen Stimulationsintensitäten ausgeprägter als bei hohen

Stimulationsintensitäten. Die Veränderungen der Reflexantworten waren dabei in Abhängigkeit des ISI (2-Wege-ANOVA,  $F = 4,16$ ,  $p < 0,01$ ) und der Stimulationsstromstärke (2-Wege-ANOVA,  $F = 12,48$ ,  $p < 0,01$ ) signifikant. Die Veränderungen der Reflexantworten waren in Abhängigkeit des Interaktionsterms beider Parameter nicht signifikant (2-Wege-ANOVA,  $F = 0,05$ ,  $p = 1,00$ ).

#### 4.4.2 Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes

Die Veränderung der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Blinkreflexes ist in Abbildung 9 dargestellt.

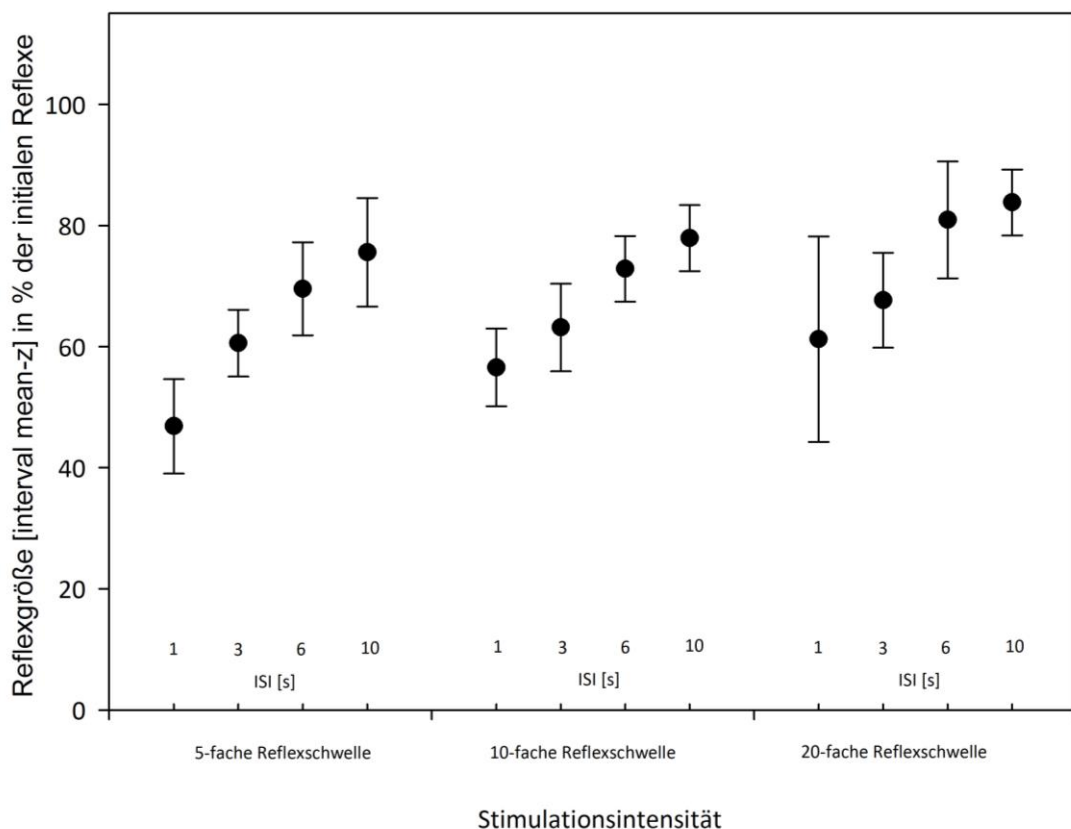


Abb.9: Relative Veränderung der Größe der Reflexantwort bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Blinkreflexes. Für die unterschiedlichen Interstimulus-Intervalle (ISI; 1s, 3s, 6s, 10s) und die unterschiedlichen Stimulationsstromstärken (5-, 10-, 20-fache Reflexschwelle) ist die relative Veränderung der Reflexantwort nach 50 Reizen, in % der Größe der Reflexantworten auf die ersten 10 Reize, jeweils durch den Populationsmittelwert mit Standardabweichung angegeben.

Bei allen Stimulationsintensitäten war die Abnahme der Reflexantwort bei kurzen ISI ausgeprägter als bei langen ISI. Die Veränderungen der Reflexantworten waren in Abhängigkeit des ISI signifikant (2-Wege-ANOVA,  $F = 3,03$ ,  $p = 0,03$ ). Die Veränderungen der Reflexantworten waren weder in Abhängigkeit der Stimulationsstromstärke (2-Wege-ANOVA,  $F = 2,41$ ,  $p = 0,12$ ) noch des Interaktionsterms beider Parameter signifikant (2-Wege-ANOVA,  $F = 0,06$ ,  $p = 0,98$ ).

#### 4.5 Veränderung der Schmerzbewertung bei wiederholter Stimulation

Die subjektiven NRS-Schmerzbewertungen (0-100) der jeweils ersten 10 Reize wurden als Referenzwert verwendet und mit den NRS-Schmerzbewertungen der jeweils letzten 10 Reize ins Verhältnis gesetzt. Daraus ergab sich eine relative Veränderung der subjektiven Schmerzbewertung bei wiederholter Stimulation.

##### 4.5.1 Untersuchung des nozizeptiven Flexorenreflexes

Die Veränderung der Schmerzbewertung bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Flexorenreflexes ist in Abbildung 10 dargestellt.

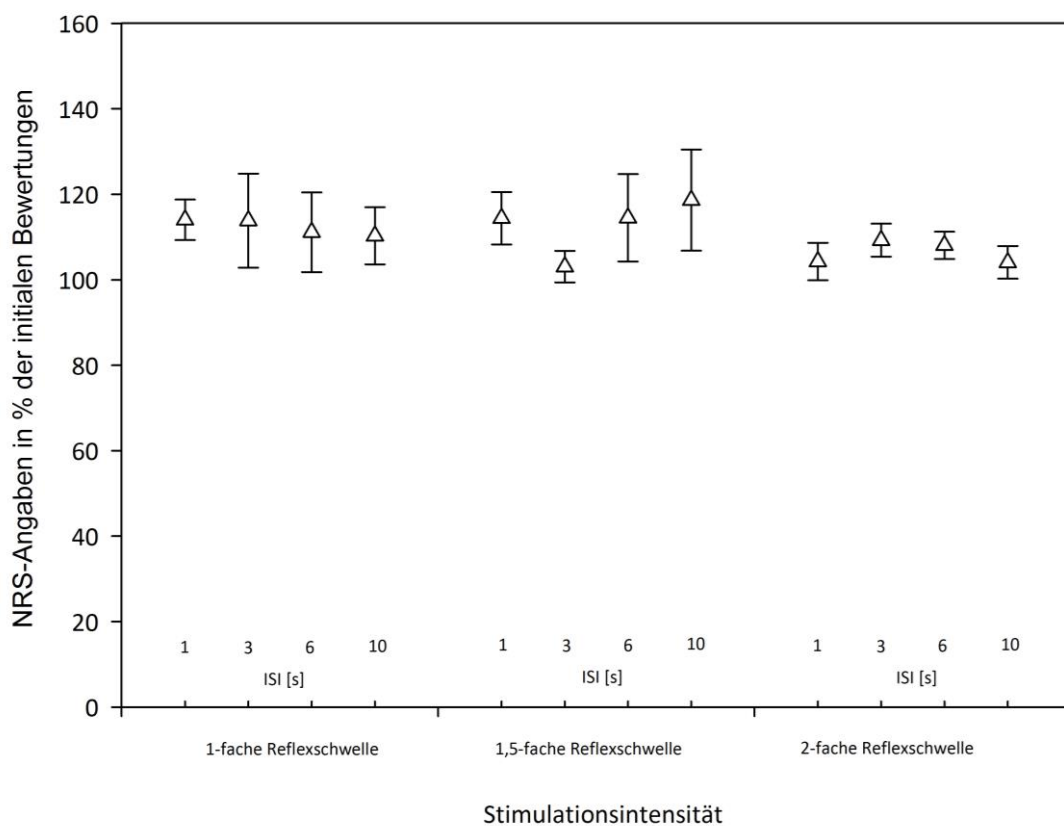


Abb. 10: Relative Veränderung der subjektiven Schmerzbewertung anhand der verbal-numerischen Rating-Skala (NRS, 0-100) bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Flexorenreflexes. Für die unterschiedlichen Interstimulus-Intervalle (ISI; 1s, 3s, 6s, 10s) und die unterschiedlichen Stimulationsstromstärken (1-, 1,5- und 2-fache Reflexschwelle) ist die relative Veränderung der subjektiven Schmerzbewertung nach 50 Reizen, in % der Schmerzbewertungen auf die ersten 10 Reize, jeweils durch den Populationsmittelwert mit Standardabweichung angegeben.

Die Veränderungen der subjektiven Schmerzbewertungen waren dabei weder in Abhängigkeit des ISI (2-Wege-ANOVA,  $F = 0,08$ ,  $p = 0,97$ ) noch in Abhängigkeit der Stimulationsstromstärke (2-Wege-ANOVA,  $F = 0,94$ ,  $p = 0,39$ ) oder des Interaktionsterms beider Parameter signifikant (2-Wege-ANOVA,  $F = 0,49$ ,  $p = 0,82$ ).

#### 4.5.2 Untersuchung des nozizeptiven Blinkreflexes

Die Veränderung der Schmerzbewertung bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Blinkreflexes ist in Abbildung 11 dargestellt.

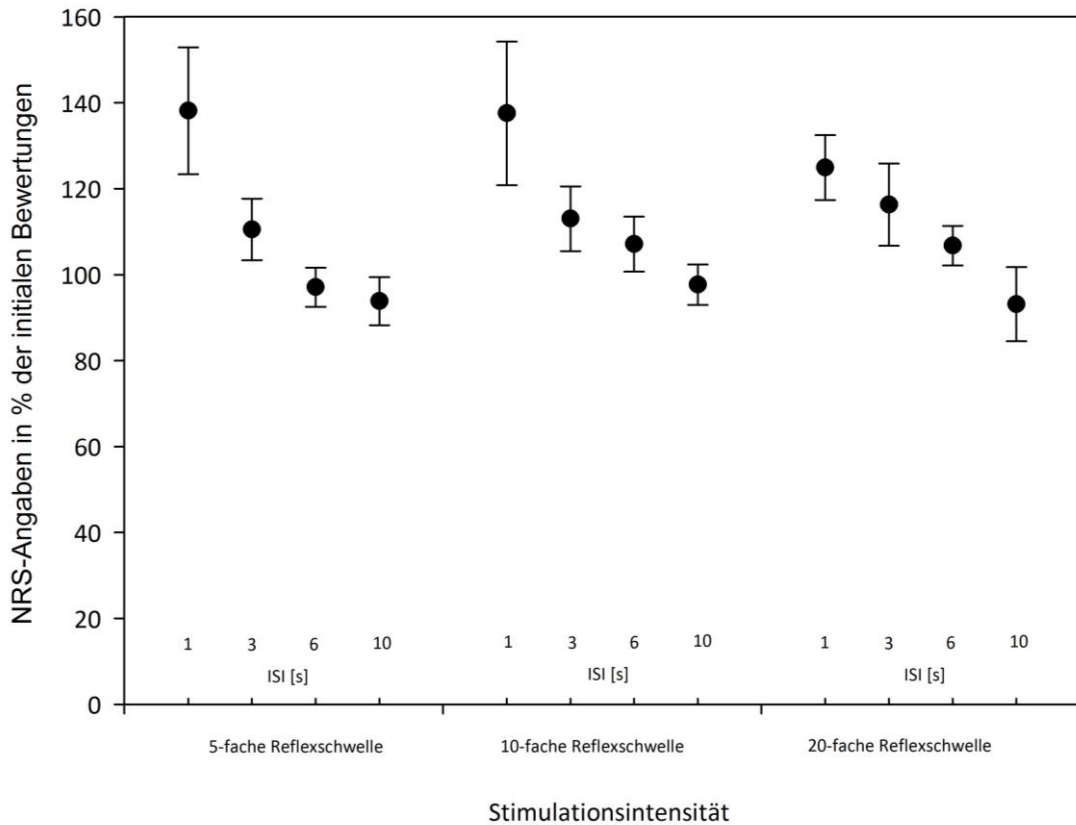


Abb. 11: Relative Veränderung der subjektiven Schmerzbewertung anhand der verbal-numerischen Rating-Skala (NRS, 0-100) bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Blinkreflexes. Für die unterschiedlichen Interstimulus-Intervalle (ISI; 1s, 3s, 6s, 10s) und die unterschiedlichen Stimmulationsstromstärken (5-, 10-, 20-fache Reflexschwelle) ist die relative Veränderung der subjektiven Schmerzbewertung nach 50 Reizen, in % der Schmerzbewertungen auf die ersten 10 Reize, jeweils durch den Populationsmittelwert mit Standardabweichung angegeben.

Bei allen Stimmulationsintensitäten wurden kürzere ISI mit höheren NRS-Angaben bewertet als lange ISI. Die Veränderungen der subjektiven Schmerzbewertungen waren dabei in Abhängigkeit des ISI signifikant (2-Wege-ANOVA,  $F = 10,29$ ,  $p < 0,01$ ). Dagegen waren die Veränderungen der subjektiven Schmerzbewertungen weder in Abhängigkeit der Stimmulationsstromstärke (2-Wege-ANOVA,  $F = 0,24$ ,  $p = 0,79$ ) noch des Interaktionsterms beider Parameter signifikant (2-Wege-ANOVA,  $F = 0,35$ ,  $p = 0,91$ ).

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Veränderungen der Reflexantwort des nozizeptiven Flexorenreflexes und des nozizeptiven Blinkreflexes bei wiederholter Stimulation

Unsere Studie ist die erste Untersuchung über die Veränderung der Reflexantwort der nozizeptiven Reflexe bei wiederholter Stimulation mit den Zeitabständen zwischen den einzelnen Stimuli, wie sie auch in aktuellen klinischen Studien verwendet werden (ISI 1-10 Sekunden). Wir konnten erstmalig genau quantifizieren, wie stark die Reflexantwort unter den getesteten Bedingungen bei wiederholter Stimulation abnimmt, also habituiert.

Dass Habituation in diesen ISI-Zeitbereichen auftreten kann, wurde bereits für den nozizeptiven Flexorenreflex wie auch für den Blinkreflex beschrieben (Desmedt & Godaux 1976, Fuhrer 1972, 1976). Die Messungen zur Untersuchung der Habituation des nozizeptiven Flexorenreflexes wurden an Patienten mit Rückenmarksverletzungen durchgeführt (Fuhrer 1972, 1976). Die genaue Quantifizierung des beobachteten Habituationseffekts war in dieser Studie aufgrund der geringen Probandenzahl von 9 nicht möglich. Ebenso war nicht bekannt, inwieweit die Ergebnisse auf gesunde Probanden übertragbar sind. Die Arbeitsgruppe um Desmedt und Godaux führte Messungen zur Untersuchung der Habituation des Blinkreflexes durch. In dieser Studie wurde der Blinkreflex nicht nozizeptionsspezifisch stimuliert (Desmedt & Godaux 1976). Neben A-delta Fasern waren somit auch A-beta Fasern an der Reflexantwort beteiligt. Es ist nicht bekannt, ob die Ergebnisse auch auf die Auslösung des nozizeptiven Blinkreflexes und die selektive Stimulation von A-delta Fasern übertragbar sind.

Eine wichtige Erkenntnis aus unserer Untersuchung war, dass die Habituation beider nozizeptiver Reflexe bei kürzeren ISI signifikant stärker ist als bei langen ISI. Von anderen Reflexen, unter anderem auch vom nicht-nozizeptionsspezifischen Blinkreflex, ist bekannt, dass kürzere ISI generell zu einer stärkeren Habituation führen (Dimitrijević & Nathan 1970, Perrotta et al. 2008). Diese allgemeine Annahme trifft nach unseren Ergebnissen auch für den nozizeptiven Flexorenreflex und für den nozizeptiven Blinkreflex, insbesondere innerhalb der in klinischen Studien häufig angewandten ISI zu. Die Studie der Arbeitsgruppe um Fuhrer, welche Untersuchungen an 9 spinalisierten Patienten durchführte, deutet ebenfalls eine solche Korrelation bereits an, ohne den Sachverhalt jedoch konkret zu analysieren (Fuhrer 1972, 1976). Unsere Daten zeigen, dass durchweg bei allen Stimulationsstromstärken beim nozizeptiven Flexorenreflex und beim nozizeptiven Blinkreflex jeweils die kürzeren ISI zu einer stärkeren Habituation führen.

Neben dem Zusammenhang des Ausmaßes der Habituation mit den Interstimulusabständen untersuchten wir den Einfluss des Parameters Stimmulationsstromstärke auf die Habituation. Bei den Untersuchungen des nozizeptiven Flexorenreflexes konnten wir erstmals demonstrieren, dass das Ausmaß der auftretenden Habituation auch von der Stimmulationsstromstärke abhängt. Eine weitere wichtige Erkenntnis unserer Untersuchung war somit, dass beim nozizeptiven Flexorenreflex die relative Habituation umso geringer ist, je höher die verwendete Stimmulationsintensität. Eine frühere Studie, die an 8 Probanden durchgeführt wurde, gab bereits Hinweise auf einen Zusammenhang des Ausmaßes der Habituation mit der Intensität der angewandten Stromstärke. In einem speziellen Untersuchungsaufbau konnte für Stimmulationsstromstärken nahe der Reflexschwelle Habituation beobachtet werden, hingegen trat bei der Stimulation mit einer Intensität in Höhe der 2-fachen Reflexschwelle keine Habituation auf (Dimitrijević et al. 1972). Eine weiterführende genauere Untersuchung der Abhängigkeit der Habituation von der Stimmulationsstromstärke erfolgte im Rahmen der Studie jedoch nicht.

Im Gegensatz zum nozizeptiven Flexorenreflex wies bei unseren Untersuchungen des nozizeptiven Blinkreflexes die Stimmulationsintensität keinen signifikanten Einfluss auf den Habituationseffekt auf. Unsere Daten deuten zwar an, dass eine niedrigere Stimmulationsintensität zu einer ausgeprägteren Habituation führen könnte, da dieser Trend bei allen ISI besteht, allerdings ist der angedeutete Zusammenhang quantitativ nur minimal und statistisch nicht signifikant. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine weiteren Studien, die explizit das Habitationsverhalten des nozizeptiven Blinkreflexes in Abhängigkeit der Stimmulationsstromstärke untersuchen.

Des Weiteren konnte unsere Studie zeigen, dass das Ausmaß der Habituation bei beiden nozizeptiven Reflexen zwar vom ISI und beim nozizeptiven Flexorenreflex zusätzlich von der Stimmulationsstromstärke abhängig ist, jedoch nicht von der Interaktion beider Parameter. Die Kombination unterschiedlicher ISI und unterschiedlicher Stromstärken mit deren Auswirkung auf die Reflexantwort der beiden nozizeptiven Reflexe wurde bisher in keiner anderen Studie analysiert.

## **5.2 Veränderungen der subjektiven Schmerzbewertung des nozizeptiven Flexorenreflexes und des nozizeptiven Blinkreflexes bei wiederholter Stimulation**

Neben der Veränderung der Reflexgröße bei wiederholter Stimulation untersuchten wir in der vorliegenden Studie die Veränderung der subjektiven Schmerzbewertung bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Flexorenreflexes und des nozizeptiven Blinkreflexes.



Wir konnten bestätigen, dass bei beiden Reflexen Reize mit höheren Stimulationsintensitäten zu höheren Schmerzangaben anhand der NRS (0-100) führen (Willer 1977, Katsarava et al. 2006).

Bei der wiederholten Auslösung des nozizeptiven Flexorenreflexes konnten wir zeigen, dass das subjektive Schmerzempfinden bei Interstimulusabständen von 3-10s keine statistisch signifikante Veränderung aufweist. Reize mit identischen Stimulationsparametern wurden am Ende eines Messblocks ähnlich schmerzhaft empfunden wie zu Beginn des Messblocks. Lediglich für Interstimulusabstände von 1s konnte für niedrigere Stimulationsstromstärken eine signifikante Zunahme des subjektiven Schmerzempfindens über den Verlauf des Messblocks beobachtet werden. Für den nozizeptiven Flexorenreflex konnte somit auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Veränderung der Schmerzbewertung und dem angewandten ISI, der angewandten Stimulationsstromstärke und dem Interaktionsterm beider Parameter nachgewiesen werden. Arendt-Nielsen beschreibt in einer Studie, die an 13 Probanden durchgeführt wurde, eine Abhängigkeit des subjektiven Schmerzempfindens sowohl vom angewandten ISI als auch von der angewandten Stimulationsstromstärke (Arendt-Nielsen et al. 2000). In dieser Studie wurde zwar eine Zunahme der Schmerzbewertung in Abhängigkeit der Stimulationsparameter beobachtet, jedoch fanden äußerst kurze ISI (0,05-2s) Anwendung. Folglich kann der Unterschied zu unserer Studie, in der keine Abhängigkeit des Ausmaßes der Habituation vom angewandten ISI (1-10s) festgestellt wurde, durch die unterschiedliche Auswahl der Stimulationsparameter erklärt werden. Bei kurzen Interstimulusabständen, wie sie in der Arendt-Nielsen Studie gewählt wurden, kann das Phänomen der temporalen Summation auftreten. Dies bedeutet, dass der zeitliche Abstand zwischen den Reizen so gering ist, dass sich die Effekte zweier aufeinanderfolgender Reize summieren können (Arendt-Nielsen et al. 1994).

Dahingegen zeigte sich beim nozizeptiven Blinkreflex eine deutlich ausgeprägte Zunahme des subjektiven Schmerzempfindens bei wiederholter Stimulation, die statistisch signifikant war. Diese war signifikant höher, je kürzer die Interstimulusabstände. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine weiteren Studien, die explizit die Veränderungen des Schmerzempfindens bei wiederholter Stimulation des nozizeptiven Blinkreflexes in Abhängigkeit der Stimulationsstromstärke untersuchen.

Die Ergebnisse der initialen Schmerzbewertungen bei Messungen des nozizeptiven Flexorenreflexes unterscheiden sich nur geringfügig von den Ergebnissen der initialen Schmerzbewertungen bei Messungen des nozizeptiven Blinkreflexes. Jedoch ist anzumerken, dass bei den Messungen des nozizeptiven Blinkreflexes 14 Probanden die höchste Intensitätsstufe (das 20-fache der individuellen Reflexschwelle) aufgrund zu hoher Schmerzen während des

Messblocks abgebrochen haben, hingegen alle Probanden die Messungen des nozizeptiven Flexorenreflexes mit der höchsten Intensitätsstufe (das 2-fache der individuellen Reflexschwelle) tolerierten. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass das subjektive Schmerzempfinden beim NFR über den Messblock hinweg gleich blieb, während das Schmerzempfinden beim nozizeptiven Blinkreflex im Verlauf des Messblocks zugenommen hat.

### **5.3 Zugrundeliegende physiologische Mechanismen der Habituation**

Die Vermittlung des nozizeptiven Flexorenreflexes erfolgt praktisch ausschließlich auf spinaler Ebene, die des nozizeptiven Blinkreflexes vorwiegend auf Hirnstammebene. Die RIII Komponente des nozizeptiven Flexorenreflexes und die R2 Komponente des nozizeptiven Blinkreflexes als objektive Maße der Nozizeption resultieren aus der Interaktion ihrer Afferenzen und Efferenzen, die jeweils gemeinsam die Reflexbögen bilden. Beim NFR wird dieser Reflexbogen nach der Signalaufnahme in der Haut oder am peripheren Nerv über das Hinterhorn des Rückenmarks und die Motoneurone im Vorderhorn gebildet und resultiert in der Kontraktion des Musculus biceps femoris. Der Reflexbogen des nozizeptiven Blinkreflexes wird von der Signalaufnahme in der Haut über den Trigeminskern im Pons und anschließender Umschaltung auf den Facialiskern im Hirnstamm gebildet und resultiert über Aktivierung des Nervus facialis in der Kontraktion des Musculus orbicularis oculi.

Die in unserer Studie beobachteten Habituationssphänomene der Reflexantworten könnten prinzipiell an sämtlichen Stellen entlang dieser Reflexbögen stattfinden. Aus bisherigen Studien scheinen jedoch die Orte der Signaltransduktion in der Haut sowie die Efferenzen als wenig wahrscheinlich für die ursächliche Entstehung von Habituation:

Die Applikation des noxischen Reizes findet an der Haut statt, wo die Aufnahme und Transduktion des elektrischen Reizes in neuronale Signale entweder über Signalwandlung in den Nozizeptoren erfolgt oder über direkte Stimulation der peripheren Nervenfasern. Dass die Nozizeptoren der Haut zur Habituation beitragen, erscheint dabei unwahrscheinlich aufgrund der Tatsache, dass die Habituationssphänomene unverändert auftreten, unabhängig davon, ob die Nozizeptoren der Haut stimuliert werden oder die peripheren Nerven über direkte elektrische Stimulation (Dimitrijević & Nathan 1970, 1971, Wickelgren 1967a). Außerdem zeigen sich keine Unterschiede in den Potentialen der peripheren Nerven während stattfindender Habituation (Wickelgren 1967a).

Ebenfalls scheint es unwahrscheinlich, dass die Habituation im Bereich der Efferenz stattfindet, welche für beide Reflexe aus den jeweiligen  $\alpha$ -Motoneuronen, deren Axone die efferenten Nerven bilden, sowie den jeweiligen Effektormuskeln besteht. Begründet ist dies durch die Beobachtung,

dass im Falle einer wiederholten polysynaptischen Aktivierung von  $\alpha$ -Motoneurone über Interneurone aus dem Hinterhorn die dabei auftretende Habituation durch Veränderung der Qualität des noxischen Reizes oder durch minimale Variation des Ortes der Stimulation sofort aufgehoben werden kann. Dasselbe  $\alpha$ -Motoneuron und dieselbe efferente Muskulatur sind also in der Lage, eine Reflexantwort in vollem Umfang zu generieren, sobald sie über eine andere Afferenz aktiviert werden (Dimitrijević & Nathan 1970). Ein weiterer Beleg dafür, dass die Efferenz wahrscheinlich nicht die Habituationseffekte verursacht, findet sich in der unterschiedlichen Bereitschaft der verschiedenen Komponenten der Reflexe zur Habituation, wobei die unterschiedlichen Komponenten jeweils die gleiche Efferenz nutzen (Esteban 1999, Gregoric 1973).

Als primärer Ort der Vermittlung der Habituation beim nozizeptiven Flexorenreflex erscheint somit in erster Linie das Hinterhorn des Rückenmarks wahrscheinlich. Spencer beobachtete in Tierversuchen, dass bei wiederholter Stimulation des Reflexes mit gleichbleibendem ISI (1 s) ein Abfall des Potentials im Hinterhorn stattfindet, welcher mit der Abnahme der Reflexe an der Efferenz einherging. Auch erholte sich der Potentialverlust parallel zu der Erholung der Reflexe (Spencer et al. 1966). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass dem Hinterhorn oder Strukturen, die dem Hinterhorn vorgelagert sind, eine zentrale Rolle bei der Habituation des nozizeptiven Flexorenreflexes zukommt. Wie bereits beschrieben, erscheint eine Vermittlung der Habituation bei der Signaltransduktion oder in den peripheren Nerven unwahrscheinlich. Ebenfalls unwahrscheinlich als primärer Ort der Habituationentstehung erscheinen die Terminalen der Afferenzen in der Hinterwurzel, da deren Depolarisation mit negativen Hinterwurzelpotentialen assoziiert wäre, diese aber während der Habituation ebenfalls unverändert bleiben (Wickelgren 1967a).

Somit kann gefolgert werden, dass die Vermittlung der Habituation in Strukturen erfolgt, welche den Terminalen der afferenten Nerven nachgelagert sowie der Verschaltung auf die Motoneurone vorgelagert sind. Als wahrscheinlichste, habituationsvermittelnde Strukturen erscheinen somit die im Hinterhorn des Rückenmarks lokalisierten Interneurone, wobei vermutlich eine spezifische Klasse habituierender Interneurone eine wichtige Rolle spielt (Wickelgren 1967a, 1967b).

Als primäre Strukturen der Vermittlung der Habituation beim nozizeptiven Blinkreflex erscheinen ebenfalls die verschaltenden Interneurone der Afferenz sowie des Reflexzentrums in der Medulla oblongata sowie im Pons verantwortlich, wobei die genauen, zugrunde liegenden Prozesse nicht endgültig geklärt sind (Proietti Cecchini et al. 2003).

Die Studien von Di Clemente, Holle und Bingel liefern jedoch möglicherweise Anhaltspunkte, die auch beim nozizeptiven Blinkreflex für eine zentrale Regulierung der Habituation sprechen.

Die Arbeitsgruppe um Di Clemente untersuchte das Habituationsverhalten des nozizeptiven und des nicht-nozizeptionsspezifischen Blinkreflexes bei Migränepatienten und beschreibt für beide Reflexe eine Beteiligung des Nucleus spinalis nervi trigemini, der Interneurone der Formatio reticularis und der Motoneurone des Nucleus facialis, worüber der Musculus orbicularis oculi innerviert wird (Di Clemente et al. 2007).

In Versuchen mit an Parkinson erkrankten Menschen wurde gezeigt, dass das typisch verminderte Habituationsverhalten des nicht nozizeptionsspezifischen Blinkreflexes bei Parkinson durch Dopamingabe normalisiert werden kann. Es bleibt zu klären, ob dies auch für den nozizeptiven Blinkreflex zutrifft. Unter der Annahme dass diese Beeinflussung primär zentral abläuft und sich die Verarbeitungswege des nozizeptiven und des nicht nozizeptionsspezifischen Blinkreflexes ähneln, bekräftigt dies die Theorie des zentralen Habituationsmechanismus (Di Clemente et al. 2007, Holle et al. 2012).

Weiterhin wurde von Bingel und Kollegen beschrieben, dass während auftretender Habituation eine vermehrte Aktivität im rostralen anterioren cingulären Cortex mittels fMRT beobachtet wurde, was ebenfalls ein Anhaltspunkt für zentrale Regulierung sein könnte (Bingel et al. 2007).

Weitere diskutierte Möglichkeiten sind Mechanismen der homosynaptischen Depression sowie von höheren Zentren absteigende, kontrollierende Einflüsse. Ebenfalls sind die Faktoren des Transmittervorkommens sowie die Inaktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle Gegenstand der Diskussion (Christoffersen 1997, Proietti Cecchini et al. 2003).

Im Gegensatz zu den Reflexantworten zeigen unsere Ergebnisse für die subjektive Schmerzwahrnehmung keine Habituation. Dies deutet an, dass sich der Mechanismus der Habituation der Reflexantwort vom Mechanismus der Verarbeitung des subjektiven Schmerzempfindens zumindest teilweise unterscheidet. Ähnliche Erkenntnisse aus bereits durchgeführten Studien beschreiben, dass Veränderungen des subjektiven Schmerzempfindens nicht mit Veränderungen der Nozizeption einhergehen müssen (Rhudy et al. 2008, France et al. 2002).

Eine statistisch signifikante Veränderung des subjektiven Schmerzempfindens war nur beim nozizeptiven Blinkreflex, nicht aber beim nozizeptiven Flexorenreflex zu beobachten. Je kürzer die ISI, desto höher das subjektive Schmerzempfinden bei wiederholter Stimulation. Diese Beobachtung deutet auf eine zeitliche Summation hin, die durch die kurze Dauer zwischen den

Reizen begründet ist. Die Integration des subjektiven Schmerzempfindens beim nozizeptiven Blinkreflex erfolgt sowohl auf trigeminaler als auch auf cerebraler Ebene.

Im Nucleus spinalis nervi trigemini, im Thalamus und im Cortex sind WDR-Neurone lokalisiert. Bei der Summation nozizeptiver Reize kommt den WDR-Neuronen eine wichtige Rolle zu (Treede & Magerl 2003). WDR-Neurone erhalten Informationen sowohl von A-delta Fasern als auch von C-Fasern (Messlinger 2003, Proietti Cecchini et al. 2003). Es ist bekannt, dass durch Reize, die mit einer gewissen Frequenz (mind. 0,33Hz) appliziert werden, die Anzahl der Aktionspotentiale, die ein WDR-Neuron pro Reiz generiert, stetig zunimmt. Dies ist auf eine Veränderung des Membranpotentials und somit auf eine Erregbarkeitssteigerung zurückzuführen (Mendell 1966, Sandkühler 2000). Die Zunahme der Aktionspotentiale scheint zu einer Zunahme des subjektiven Schmerzempfindens zu führen. Mögliche Erklärungen hierfür wären einerseits der vermehrte Input für den weiteren, zentralen Verschaltungsweg bei Zunahme des Aktionspotentials auf Höhe des Nucleus spinalis nervi trigemini. Andererseits könnten auch die WDR-Neurone im Thalamus und Cortex durch Zunahme der Aktionspotentiale an der Steigerung des subjektiven Schmerzempfindens beteiligt sein.

Die gegenläufigen Änderungen beim subjektiven Schmerzempfinden und den Reflexen lassen sich dem Prinzip der Parsimonie zu Folge am einfachsten über eine frühe Entkoppelung der zwei Mechanismen erklären. Dies würde bedeuten, dass anfangs beide Verarbeitungswege gemeinsam in den peripheren Nerven verlaufen. Vor dem Ort, an dem jeweils die Habituation der Reflexe stattfindet, müsste sich der Verarbeitungsweg, aus dem das subjektive Schmerzempfinden resultiert vom Verarbeitungsweg, aus dem die Reflexgröße resultiert, trennen. Somit unterläge das subjektive Schmerzempfinden nicht der Habituation und würde erst auf zentraler Ebene unter dem Einfluss verschiedener Komponenten endgültig geformt werden. Diese Überlegungen sind in Anbetracht des geringen Kenntnisstandes über die Verschaltung von Nozizeption und subjektivem Schmerzempfinden jedoch als rein spekulativ anzusehen. Um die genauen Mechanismen der Entkopplung des subjektiven Schmerzempfindens von den Änderungen des Reflexverhaltens im Falle von nozizeptiven Reflexen zu untersuchen, sind weitere empirische Studien notwendig.

#### **5.4 Konsequenz für klinische Untersuchungen der nozizeptiven Reflexe**

Die nozizeptiven Reflexe finden mittlerweile in vielen Studien Anwendung. Bei der Untersuchung klinischer Syndrome, die durch chronische Schmerzen oder Veränderungen der Schmerzwahrnehmung charakterisiert sind, werden sie eingesetzt, um anhand der veränderten Reflexantworten oder veränderter Reflexschwellen Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Pathophysiologie zu ziehen (Sandrini et al. 2005, Mylius et al. 2009, Lim et al. 2011). Auch bei

der Untersuchung von pharmakologischen und psychologischen Wirkmechanismen, die wiederum Schmerzen beeinflussen, finden sie Anwendung (Guirimand et al. 2000, Bossard et al. 2002, Sandrini et al. 2005, Edwards et al. 2008). Bisher durchgeführte Studien mit vergleichbarer Zielsetzung verwendeten jedoch unterschiedliche Parameter sowohl hinsichtlich des Inter-Stimulus-Intervalls als auch der Stimulationsintensität (Guirimand et al. 2000, Nappi et al. 2002). Hierdurch wird die Vergleichbarkeit der Studien stark eingeschränkt (Lim et al. 2011).

Unsere Studie, in der wir erstmalig systematisch das Habitationsverhalten der nozizeptiven Reflexe in Abhängigkeit des angewandten Inter-Stimulus-Intervalls und der angewandten Stimulationsintensität untersuchten, zeigt, dass beide Parameter direkten Einfluss auf das Ausmaß der Habituation haben. Dadurch wird deutlich, dass deren standardisierte Anwendung für vergleichbare Aussagewerte unabdingbar ist.

Unsere Ergebnisse implizieren für die klinische Anwendung, dass Habituation beider Reflexe gezielt untersucht werden kann, indem kurze ISI kombiniert mit niedrigen Stimulationsintensitäten angewandt werden. Bei der Auslösung des nozizeptiven Blinkreflexes empfinden Patienten längere ISI jedoch weniger schmerzhaft als kurze ISI, sodass ein Kompromiss zwischen angemessenem ISI und tolerierbarem Schmerzempfinden gefunden werden muss. Bezüglich der Stimulationsstromstärke ist für die Untersuchung der Habituation die Anwendung niedriger Intensitäten uneingeschränkt empfehlenswert. Hierbei ist bei beiden Reflexen ein hohes Maß an Habituation zu beobachten und niedrige Stromstärken werden gut toleriert.

Um ungewollte Habituation bei wiederholter elektrischer Stimulation der nozizeptiven Reflexe zu vermeiden, sollten hohe Stimulationsintensitäten in Kombination mit langen ISI gewählt werden. Hierbei wurde das geringste Ausmaß der Habituation beobachtet, allerdings werden hohe Intensitäten immer schmerzhafter empfunden als niedrigere. Dies wird besonders von Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen schlecht toleriert. Alternativ können niedrigere Intensitäten gewählt werden. Dabei ist jedoch die Anwendung langer ISI zwingend notwendig, damit der Habituationseffekt so gering wie möglich gehalten wird. Für diese Konstellation konnten wir bei wiederholter Stimulation ein gleichbleibendes Schmerzempfinden nachweisen.

Viele Studien setzen keine konstanten ISI ein, sondern ISI, die durch Zufall mit Abständen um 10 oder 20 % variieren. Es gibt Studien, die zeigen, dass durch solche Variation die Habituation beeinflusst wird und geringer ausfällt (Dimitrijević et al. 1972). Inwieweit der Einfluss der Stimulationsstromstärke auf die Habituation auch bei variablen ISI zutrifft, haben wir nicht untersucht. Um dieser Frage nachzugehen, sind ebenfalls weitere Studien notwendig.

## 5.5 Einschränkungen der Arbeit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie kamen mit einem überwiegend homogenen Patientenkollektiv aus jungen, gesunden Probanden zustande. Es ist nicht geklärt, inwieweit sich Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand auf die Reflexhabituation bei wiederholter Stimulation auswirken. Aus diesem Grund sind weitere Studien zur Untersuchung der Reflexhabituation an einem heterogeneren Probandenkollektiv notwendig. Insbesondere die Aussagekraft der Ergebnisse für kranke und alte Probanden sollte hierbei im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die generelle Erkenntnis, Reflexhabituation hängt von der applizierten Stimulationsstärke ab, ihre Gültigkeit beibehält.

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich konstante ISI angewandt. Folglich sind die Ergebnisse auch nur auf Studien übertragbar, die ebenfalls mit konstanten ISI arbeiten.

Zur Stimulation und Ableitung beider Reflexe war ein komplexer Messaufbau notwendig. Es wurde mit großer Sorgfalt darauf geachtet, dass der Messaufbau standardisiert durchgeführt wurde. Bei allen Messungen wurden stets die gleichen Messinstrumente verwendet. Kleinere Abweichungen, beispielsweise bei der Platzierung der Elektroden, probandenabhängige Hautimpedanz oder unterschiedliche äußere Faktoren wie Lichteinfluss, Tageszeit oder Lautstärke könnten allenfalls die Reflexmessung als solche beeinflussen, wahrscheinlich jedoch nicht das Ausmaß der Habituation. Dies kann allerdings nicht mit absoluter Gewissheit ausgeschlossen werden.

Die höchsten Stimulationsintensitäten beim Blinkreflex (20-fache Reflexschwelle) führten wegen zu großer Schmerzen bei 14 der 30 Probanden zu Messabbrüchen des Messblocks mit der 20-fachen Stimulationsintensität. Es ist unklar, inwieweit dies auch die Ergebnisse der 5- und 10-fachen Reflexschwelle beeinflusst hat. Möglicherweise hätte das Auslassen von Messungen mit der 20-fachen Reflexschwelle einen signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen erbracht.

Bei Messungen des nozizeptiven Blinkreflexes war am Ende der Untersuchung ein signifikanter Anstieg der Reflexschwelle zu verzeichnen. Es ist denkbar, dass sich die Schwelle im Verlauf der Messungen durch langanhaltende Habituationseffekte kontinuierlich erhöht hat, was die Ergebnisse am Ende der Messungen beeinflusst haben könnte. Der Einfluss einer solchen Störung wurde jedoch durch die Randomisierung der Messblöcke minimiert.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Andersen OK, Jensen LM, Brennum J, Arendt-Nielsen L. Evidence for central summation of C and A delta nociceptive activity in man. *Pain*. 1994;59(2):273-280.
- Andersson HI, Ejlertson G, Leden I, Schersten B. Impact of Chronic Pain on Health Care Seeking, self care, and medication. Results from a Population-based Swedish Study. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(8):503-509.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-484.
- Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve*. 2002;26(1):14-30.
- Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P. Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1994;68(3):266-273.
- Arendt-Nielsen L, Sonnenborg FA, Andersen OK. Facilitation of the withdrawal reflex by repeated transcutaneous electrical stimulation: an experimental study on central integration in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2000;81(3):165-173.
- Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004;107:7-15.
- Bathien N, Hugelin A. Monosynaptic and polysynaptic reflexes in man during attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969;26(6):604-612.
- Bingel U, Schoell E, Herken W, Büchel C, May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain*. 2007;131(1-2):21-30.
- Bossard AE, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain*. 2002;98:47-57.
- Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain*. 2003;126(5):1068-1078.



- Boureau F, Willer JC, Albe-Fessard D. Role played in man by myelinated fibers of different diameters for the evocation of a nociceptive flex reflex and the accompanying pain sensation. *CR Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 1978;286(19):1375–1378.
- Bras M, Dordevic V, Gregurek R, Bulajic M. Neurobiological and clinical relationship between psychiatric disorders and chronic pain. *Psychiatr Danub*. 2010;22(2):221-226.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
- Chan CW, Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res*. 1989;479(1):145-150.
- Christoffersen GR. Habituation: events in the history of its characterization and linkage to synaptic depression. A new proposed kinetic criterion for its identification. *Prog Neurobiol*. 1997;53(1):45-66.
- Cruccu G, Bowsher D. Intracranial stimulation of the trigeminal nerve in man. II. Reflex responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(4):419-427.
- Danziger N, Rozenberg S, Bourgeois P, Charpentier G, Willer JC. Depressive effects of segmental and heterotopic application of transcutaneous electrical nerve stimulation and piezo-electric current on lower limb nociceptive flexion reflex in human subjects. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(2):191–200.
- De Marinis M, Pujia A, Colaizzo E, Accornero N. The blink reflex in "chronic migraine". *Clin Neurophysiol*. 2007;118(2):457-463.
- Desmedt JE, Godaux E. Habituation of exteroceptive suppression and of exteroceptive reflexes in man as influenced by voluntary contraction. *Brain Res*. 1976;106(1):21-29.
- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1420–1429.
- Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Schoenen J. Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache*. 2005;45(10):1388-1393.

- Di Clemente L, Coppola G, Magis D, Fumal A, De Pasqua V, Di Piero V, Schoenen J. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain*. 2007;130(3):765-770.
- Dimitrijević MR, Nathan PW. Studies of spasticity in man. 3. Analysis of reflex activity evoked by noxious cutaneous stimulation. *Brain*. 1968;91(2):349-368.
- Dimitrijević MR, Nathan PW. Studies of spasticity in man. 4. Changes in flexion reflex with repetitive cutaneous stimulation in spinal man. *Brain*. 1970;93(4):743-768.
- Dimitrijević MR, Nathan PW. Studies of spasticity in man. 5. Dishabituation of the flexion reflex in spinal man. *Brain*. 1971;94(1):77-90.
- Dimitrijević MR, Faganel J, Gregoric M, Nathan PW, Trontelj JK. Habituation: effects of regular and stochastic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972;35(2):234-242.
- Edwards L, Ring C, France CR, McIntyre D, Martin U. Effects of opioid blockade on nociceptive flexion reflex thresholds and nociceptive responding in hypertensive and normotensive individuals. *Int J Psychophysiol*. 2008;69(2):96-100.
- Ellrich J, Hopf HC. The R3-component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;101(4):349-354.
- Ellrich J, Bromm B, Hopf HC. Pain-evoked blink reflex. *Muscle Nerve*. 1997;20(3):265-270.
- Ellrich J, Treede RD. Characterization of blink reflex interneurons by activation of diffuse noxious inhibitory controls in man. *Brain Res*. 1998;803(1-2):161-168.
- Ertekin C, Ertekin N, Karcioğlu M. Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975;38(10):959-965.
- Esteban A. A neuophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin*. 1999;29(1):7-38.
- France CR, France JL, al'Absi M, Ring C, McIntyre D. Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. *Pain*. 2002;99(3):459-463.
- Fuhrer MJ. Habituation of skin conductance responses and flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Brain Res*. 1972;42(2):353-366.
- Fuhrer MJ. Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated

- by the functionally transected human spinal cord. *Arch Phys Med Rehabil.* 1976;57(12):577-582.
- Giffin NJ, Katsarava Z, Pfundstein A, Ellrich J, Kaube H. The effect of multiple stimuli on the modulation of the 'nociceptive' blink reflex. *Pain.* 2004;108(1-2):124-128.
- Glaser EM, Whittow GC. Evidence for a non-specific mechanism of habituation. *J Physiol.* 1953;122:43-44.
- Granat MH, Nicol DJ, Baxendale RH, Andrews BJ. Dishabituation of the flexion reflex in spinal cord-injured man and its application in the restoration of gait. *Brain Res.* 1991;559(2):344-346.
- Gregoric M. Habituation of the blink reflex. In: Desmedt JE. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology.* 3rd ed. Basel, Schweiz: Karger. 1973:673-677.
- Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg.* 2000;90(2):408-414.
- Holle D, Gaul C, Krebs S, Naegel S, Diener HC, Kaube H, Katsarava Z, Obermann M. Nociceptive blink reflex and pain-related evoked potentials in hypnic headache. *Cephalalgia.* 2011;31(11):1181-1188.
- Holle D, Zillessen S, Gaul C, Naegel S, Kaube H, Diener HC, Katsarava Z, Obermann M. Habituation of the nociceptive blink reflex in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia.* 2012;32(13):998-1004.
- Hugon M. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. In: Desmedt JE, editor. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology.* Basel: Karger. 1973;3:713-729.
- Hunt CC. Relation of function to diameter in afferent fibers of muscle nerves. *J Gen Physiol.* 1954;38(1):117-131.
- Ikeda T, Terayama R, Jue SS, Sugiyo S, Dubner R, Ren K. Differential rostral projections of

- caudal brainstem neurons receiving trigeminal input after masseter inflammation. *J Comp Neurol.* 2003;465(2):220-233.
- Jonas P, Unsicker K. Molekulare und zelluläre Grundlagen des Nervensystems. In: Schmidt R, Unsicker K. *Lehrbuch Vorklinik.* 1.Auflage, Teil B. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2003:3-25.
- Katsarava Z, Lehnerdt G, Duda B, Ellrich J, Diener HC, Kaube H. Sensitization of trigeminal nociception specific for migraine but not pain of sinusitis. *Neurology.* 2002a;59(9):1450-1453.
- Katsarava Z, Ellrich J, Diener HC, Kaube H. Optimized stimulation and recording parameters of human 'nociception specific' blink reflex recordings. *Clin Neurophysiol.* 2002b;113(12):1932-1936.
- Katsarava Z, Giffin N, Diener HC, Kaube H. Abnormal habituation of 'nociceptive' blink reflex in migraine-evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia.* 2003;23(8):814-819.
- Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, Limmroth V, Diener HC, Kaube H. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache.* 2006;46(10):1511-1517.
- Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am.* 1999;79(2):231-252.
- Kaube H, Katsarava Z, Käufer T, Diener H, Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(3):413-416.
- Kaube H, Katsarava Z, Przywara S, Drepper J, Ellrich J, Diener HC. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology.* 2002;58(8):1234-1238.
- Kugelberg E. Demonstration of A and C fibre components in the Babinski plantar response and the pathological flexion reflex. *Brain.* 1948;71(3):304-319.
- Kugelberg E. Facial reflex. *Brain.* 1952;75(3):385-396.
- Kugelberg E, Eklund K, Grimby L. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain.* 1960;83:394-410.
- Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am.* 1971;49(2):467-

477.

- Lim EC, Sterling M, Stone A, Vicenzino B. Central hyperexcitability as measured with nociceptive flexor reflex threshold in chronic musculoskeletal pain: A systematic review. *Pain*. 2011;152(8):1811–1820.
- Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol*. 1966;16(3):316-332.
- Messlinger K. Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt R, Unsicker K. *Lehrbuch Vorklinik*. 1. Auflage, Teil B. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2003:193-206.
- Mylius V, Engau I, Teepker M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, Lautenbacher S, Möller JC. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):24-28.
- Nappi G, Sandrini G, Alfonsi E, Cecchini AP, Micieli G, Moglia A. Impaired circadian rhythmicity of nociceptive reflex threshold in cluster headache. *Headache*. 2002;42(2):125-131.
- Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Bogdanova D, Tassorelli C, Bartolo M, Coppola G, Pierelli F, Nappi G. Reduced habituation of trigeminal reflexes in patients with episodic cluster headache during cluster period. *Cephalalgia*. 2008;28(9):950-959.
- Proietti Cecchini A, Sandrini G, Fokin IV, Moglia A, Nappi G. Trigemino-facial reflexes in primary headaches. *Cephalalgia*. 2003;23(1):33-41.
- Rennefeld C, Wiech K, Schoell ED, Lorenz J, Bingel U. Habituation to pain: Further support for a central component. *Pain*. 2010;148(3):503-508.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P. Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology*. 2005;42(5):579-587.
- Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*. 2007;128(3):244-253.
- Rhudy JL, Maynard LJ, Russell JL. Does in vivo catastrophizing engage descending modulation of spinal nociception? *J Pain*. 2007;8(4):325-333.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Russell JL, Maynard LJ. Emotional control of

- nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain*. 2008;136(3):250-261.
- Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain*. 2000;88(2):113-118.
- Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia*. 1993;13:21-27.
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*. 2005;77(6):353-395.
- Schaible HG, Schmidt R. Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt R, Lang F, Thews G. *Physiologie des Menschen*. 29. Auflage. Heidelberg: Springer, 2004:317-333.
- Schomburg ED. Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci Res*. 1990;7(4):265-340.
- Schomburg E, Steffens H, Mense S. Contribution of TTX-resistant C-fibres and Adelta-fibres to nociceptive flexor-reflex and non-flexor-reflex pathways in cats. *Neurosci Res*. 2000; 37:277-287.
- Shahani B. Flexor reflex afferent nerve fibres in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970;33(6):786-791.
- Shahani BT, Young RR. Human flexor reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971;34(5):616-627.
- Sherrington CS. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol*. 1910;40(1-2):28-121.
- Skljarevski V, Ramadan N. The nociceptive flexion reflex in humans – review article. *Pain*. 2002;96(1-2):3–8.
- Spencer WA, Thompson RF, Neilson DR Jr. Alterations in responsiveness of ascending and reflex pathways activated by iterated cutaneous afferent volleys. *J Neurophysiol*. 1966;29(2):240-252.
- Sterling M, Hodkinson E, Pettiford C, Souvlis T, Curatolo M. Psychologic factors are related to some sensory pain thresholds but not nociceptive flexion reflex threshold in chronic whiplash. *Clin J Pain*. 2008;24(2):124–130.

- Treede RD, Magerl W. Zentrale nozizeptive Neurone und Bahnen. In: Egle U, Hoffmann S, Lehmann K, Nix W. Handbuch chronischer Schmerz. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer, 2003:34-44.
- Tüzün EH. Quality of life in chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):567–579.
- Villanueva L, Le Bars D. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol. Res.* 1995;28(1):113-125.
- von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Brain Res.* 2009;1260:24-29.
- von Dincklage F, Koppe P, Kotsch J, Baars JH, Rehberg B. Investigation of threshold and magnitude criteria of the nociceptive blink reflex. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(6): 945-949.
- Wickelgren BG. Habituation of spinal motoneurons. *J Neurophysiol.* 1967a;30(6):1404-1423.
- Wickelgren BG. Habituation of spinal interneurons. *J Neurophysiol.* 1967b;30(6):1424-1438.
- Wiesenfeld-Hallin Z, Hallin RG, Persson A. Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain Res.* 1984;311(2):375-379.
- Willer JC. The influence of anticipation of pain on heart and respiratory rates and on the pain reflex in man. *Physiol Behav.* 1975;15(5):411-415.
- Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain.* 1977;3(1):69-80.
- Willer JC. Clinical exploration of nociception with the use of reflexologic techniques. (Exploration Clinique de la nociception par des techniques de réflexologie). *Neurophysiol Clin.* 1990;20(5):335–356.
- Willer JC, Albe-Fessard D. Electrophysiological evidence for a release of endogenous opiates in stress-induced 'analgesia' in man. *Brain Res.* 1980;198(2):419-426.

Internetquelle dgss1:

<http://www.dgss.org/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/> 29.01.2013;16:50

**LEBENS LAUF**

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



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

## **DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Falk von Dincklage für seine uneingeschränkte und zuverlässige Unterstützung während der gesamten Forschungszeit, seine geduldige Betreuung insbesondere in der Endphase der Arbeit, seine fachliche Hilfestellung und seine konstruktive Kritik. Sein unermüdlicher Einsatz hat enorm motiviert und somit maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan Baars sowie Herrn Professor Dr. med. Benno Rehberg-Klug danke ich für die lehrreiche Zusammenarbeit und die kompetente Anleitung.

Allen Probanden, bei denen ich Messungen durchführen durfte, gilt mein herzlichster Dank. Durch ihre Bereitschaft an dieser Studie mitzuwirken und Stromreize appliziert zu bekommen ist diese Arbeit erst möglich geworden.

Meinen tiefsten Dank möchte ich an meine Familie und ganz besonders an meinen Freund richten, die mich jederzeit bedingungs- und grenzenlos unterstützt haben. Ihre liebevolle Art und ihr unerschütterlicher Glauben an mich haben mich oft ermutigt und die ein oder andere schwierige und zähe Phase überwinden lassen.

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

„Ich, Heike Olbrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der stimulusabhängigen Habituation des nozizeptiven Flexorenreflexes und des nozizeptiven Blinkreflexes“ 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](http://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 Betreuer, 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

## **PUBLIKATIONSLISTE**

F. von Dincklage, H. Olbrich, J.H. Baars, B. Rehberg. Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. Journal of Clinical Neuroscience. 2013 Jun;20(6):848-850.

### **Anteilerklärung an erfolgter Publikation**

Heike Olbrich hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

F. von Dincklage, H. Olbrich, J.H. Baars, B. Rehberg. Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. Journal of Clinical Neuroscience. 2013 Jun;20(6):848-850.

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag zur Planung und Entwicklung des Messaufbaus
- Probandenrekrutierung
- Selbstständige Durchführung von Probe- und Hauptmessungen
- Datenverarbeitung, Datenauswertung und statistische Auswertung unter Anleitung
- Erstellung von Diagrammen und Graphiken
- Beitrag zur Erstellung des Manuskripts
- Beitrag zur Diskussion mit den Reviewern des Journal of Clinical Neuroscience

Unterschrift der Doktorandin