

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einführung eines Algorithmus zur kontinuierlichen Bestimmung  
der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexionsreflexes

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Heinz Norbert Schneider  
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Rehberg-Klug

2. Prof. Dr. Dr. B. Ebeling

3. Prof. Dr. med. H.-M. Meinck

Datum der Promotion: 09.09.2011

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
1.1.	Spinale und supraspinale Kontrolle des nozizeptiven Flexionsreflexes .....	7
1.2.	Struktur des nozizeptiven Flexionsreflexes der unteren Extremität .....	7
1.3.	Beurteilung des nozizeptiven Flexionsreflexes .....	9
1.4.	Einführung eines kontinuierlich messenden Algorithmus.....	10
1.5.	Analyse von Sensitivität und Spezifität des Intervall- Peak- z- Scores .....	12
1.6.	Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle .....	13
2.	Methoden.....	14
2.1.	Studienpopulation .....	14
2.2.	Technischer Aufbau und Verfahren zur Ableitung des nozizeptiven Flexionsreflexes.....	14
2.2.1.	Geräte und Datenverarbeitung .....	14
2.2.2.	Elektrodenplatzierung .....	15
2.2.3.	Elektrische Stimulation und Definition des nozizeptiven Flexionsreflexes ..	15
2.2.4.	Definition und Messung der NFR- Reflexschwelle .....	16
2.3.	Durchführung der Studie.....	22
2.3.1.	Vorbereitung und Bedingungen während der Messungen .....	22
2.3.2.	Fragebögen und Bewertungsskalen .....	23
2.3.3.	Durchgeführte Messungen.....	24
2.4.	Statistische Auswertung.....	26
2.4.1.	Abweichung der NFR- Reflexschwelle unter verschiedenen Bedingungen	27
2.4.2.	Analyse von Sensitivität und Spezifität des Intervall- Peak- z- Scores .....	28
2.4.3.	Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle .....	29
2.4.4.	Bland- Altman- Analyse .....	29
3.	Ergebnisse.....	30
3.1.	Studienpopulation .....	30
3.2.	Abweichung der NFR- Reflexschwelle unter verschieden Bedingungen ....	32
3.3.	Analyse von Sensitivität und Spezifität des Intervall- Peak- z- Scores .....	42
3.4.	Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle .....	44

4.	Diskussion .....	46
4.1.	Einführung eines kontinuierlich messenden Algorithmus.....	47
4.2.	Analyse von Sensitivität und Spezifität des Intervall- Peak- z- Scores .....	54
4.3.	Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle .....	56
4.4.	Allgemeine Einschränkungen der Arbeit.....	58
4.5.	Fazit und Ausblick.....	61
5.	Zusammenfassung .....	63
6.	Literaturverzeichnis.....	65
	Lebenslauf .....	72
	Danksagung.....	73
	Selbständigkeitserklärung.....	74
	Teilpublikationen.....	75

## **Abkürzungsverzeichnis**

DNIC	engl. <i>diffuse noxious inhibitory controls</i>
EMG	Elektromyogramm
NFR	nozizeptiver Flexionsreflex (engl. <i>nociceptive flexion reflex</i> )
NRS	numerische Bewertungsskala (engl. <i>numeric rating scale</i> )
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i> )
STAI	Spielberger Stait- Trait- Angstinventar (engl. <i>state trait anxiety inventory</i> )
ROC	engl. <i>receiver operating characteristics</i>
95 %- KI	95 %- Konfidenzintervall

## 1. Einleitung

Der nozizeptive Flexionsreflex (NFR) der unteren Extremität wird seit seiner Erstbeschreibung durch Sherrington im Jahre 1910 in der Forschung benutzt, um Erkenntnisse über die beteiligten Prozesse und Strukturen der Schmerzverarbeitung im Nervensystem zu erlangen (Sherrington 1910). Dieser Reflex lässt sich sowohl an der oberen als auch an der unteren Extremität durch schmerzhafte Stimulation auslösen, ist jedoch an der unteren Extremität am besten untersucht (Sandrini et al. 2005).

Es handelt sich um einen multisegmentalen, polysynaptischen Reflex, der nach schmerzhafter Stimulation zu einer Rückzugsbewegung der betroffenen Extremität führt (Sherrington 1910). Diese Bewegung kann beispielsweise an der unteren Extremität im Elektromyogramm (EMG) des *musculus biceps femoris* nach Stimulation des ipsilateralen *nervus suralis* aufgezeichnet werden (Willer 1977). Dabei korrelieren die Reflexamplitude mit der Intensität der subjektiven Schmerzwahrnehmung und die Reflexschwelle mit der subjektiven Schmerzschwelle (Rhudy et al. 2008a, Willer 1977). Auf Grund dieser Zusammenhänge wird der NFR in der aktuellen Forschung als Surrogat für das subjektive Schmerzempfinden verwendet (Courtney et al. 2009, Sterling et al. 2010).

Schmerz ist definiert als ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache (Loeser & Treede 2008). Für das Sinneserlebnis Schmerz spielt die Nozizeption eine wichtige Rolle. Nozizeption bezeichnet die Prozesse auf der Ebene des Nervensystems, die an der Signalkodierung und -vermittlung nach schädigenden Reizen beteiligt sind (Loeser & Treede 2008). Das Erlebnis „Schmerz“ kann jedoch auch ohne auslösenden Stimulus oder Nozizeption auftreten und enthält neben der sensorischen Komponente Nozizeption noch emotionale, vegetative, kognitive, motorische und psychomotorische Komponenten (Schaible & Schmidt 2007).

Wie beschrieben eignet sich der NFR, welcher auch einen Teil der nozizeptiven spinalen Verschaltung umfasst, als Surrogatkriterium, mit dem die Empfindung von Schmerz abgebildet werden kann. Die Verwendung dieses Surrogates ist selbst dann möglich, wenn der Proband oder Patient selbst keine Auskünfte über sein subjektives Schmerzempfinden geben kann, wie es zum Beispiel unter Allgemeinanästhesie während einer Operation der Fall ist (Baars et al. 2009, von Dincklage et al. 2009, von Dincklage et al. 2010a, von Dincklage et al. 2010b).

### **1.1. Spinale und supraspinale Kontrolle des nozizeptiven Flexionsreflexes**

Auf spinaler Ebene geschieht die Vermittlung des NFR durch ein komplexes Netzwerk von Neuronen und Interneuronen (Jankowska 1992, Shahani & Young 1971). Von diesen Interneuronen werden unter anderem absteigende Bewegungsbefehle und multisensorisches Feedback integriert (Lundberg 1979, Schomburg 1990). Hierdurch wird die Reflexantwort moduliert, um sie der aktuellen Bewegungssituation anzupassen (Burke 1999, Jankowska 2001).

Über supraspinale Strukturen ist bekannt, dass sie einen kontrollierenden Einfluss auf den NFR haben (Schomburg 1990). Am Menschen wurde nachgewiesen, dass auf den Reflex gerichtete Aufmerksamkeit (Bathien & Hugelin 1969, Willer et al. 1979b), Angst vor schmerzhafter Stimulation (Willer 1975) oder Stress durch Warnung vor einem schmerzhaften Reiz (Willer 1980, Willer & Albe-Fessard 1980, Willer & Bussel 1980) den NFR beeinflussen. Außerdem wurde durch Darbietung von neutralen, angenehmen und unangenehmen Bildern gezeigt, dass der emotionale Affekt des Probanden eine Auswirkung auf den NFR und Schmerzbewertungen hat (Rhudy et al. 2005, Rhudy et al. 2010).

Des Weiteren wird der NFR durch eine spinal- supraspinale Rückkopplungsschleife, die Teil eines Systems von *diffuse noxious inhibitory controls* (DNIC) ist, stark unterdrückt. Dies wurde an Ratten und Menschen gezeigt (Le Bars et al. 1979, Willer et al. 1984). DNIC inhibieren nozizeptive Neurone im spinalen und trigeminalen Hinterhorn, wenn ein schmerzhafter Reiz außerhalb des rezeptiven Feldes des nozizeptiven Neurons registriert wird (Villanueva & Le Bars 1995). Die neuronalen Verbindungen der DNIC sind im Hirnstamm, speziell in der medullären *formatio reticularis*, angesiedelt (Willer et al. 1999).

### **1.2. Struktur des nozizeptiven Flexionsreflexes der unteren Extremität**

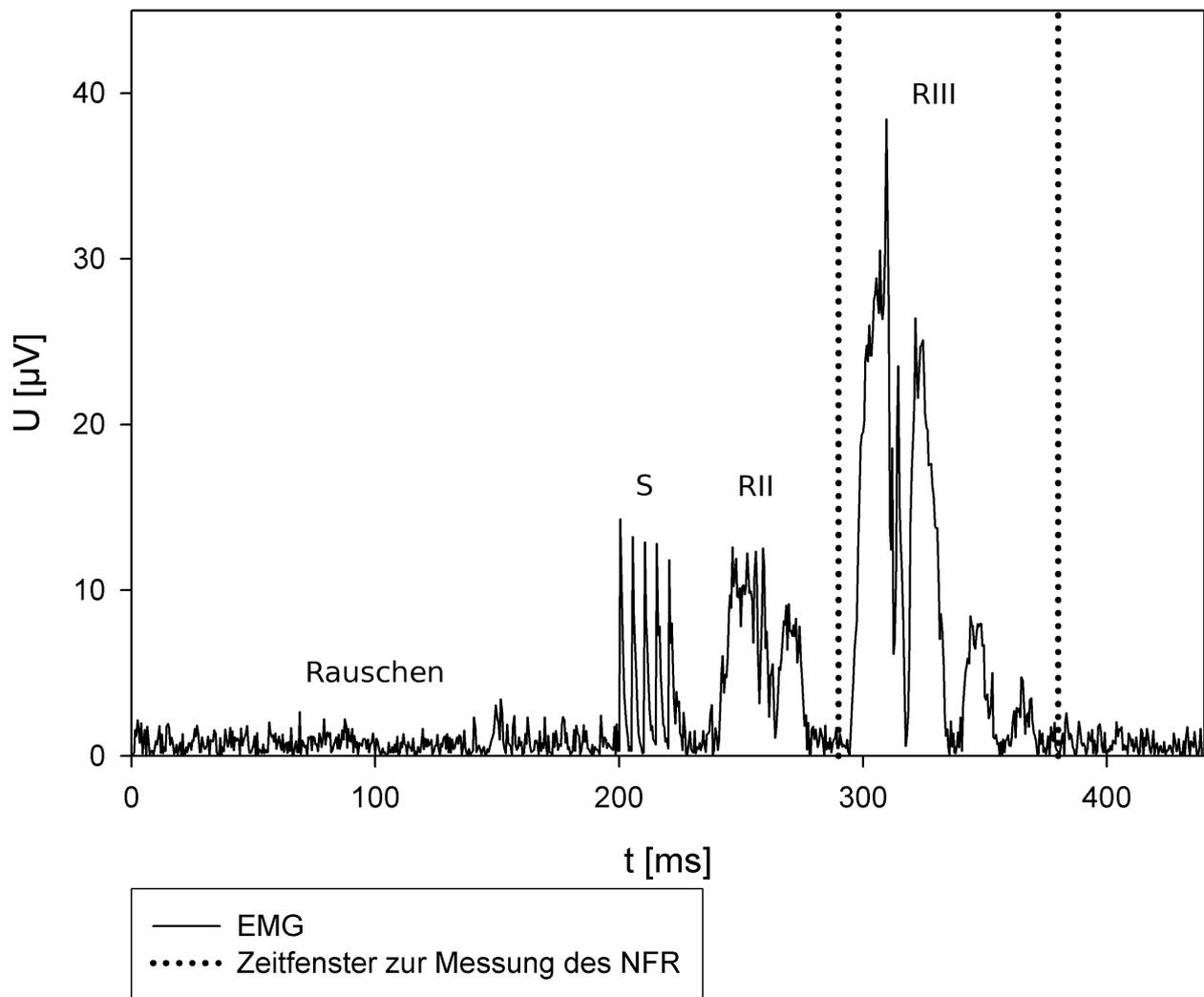
Im EMG sind folgende Komponenten des NFR erkennbar: die 40 - 60 ms nach Stimulus auftretende RII- Komponente und die mit einer Latenz von 85 -120 ms auftretende RIII- Komponente (Hugon 1973) (siehe Abbildung 1). Dabei ist zu beachten, dass von anderen Autoren andere Latenzen für RII- und RIII- Komponente angegeben werden. Die Angaben für die RIII- Komponente befinden sich in den Bereichen 85 - 120 ms, 90 - 130 ms und 90 - 180 ms (Bouhassira et al. 1993, Bouhassira et al. 2003, Hugon 1973, Sandrini et al. 1993b, Sandrini et al. 1993a, Willer 1977, Willer 1990). Das Zeitfenster

von 90 - 180 ms nach Stimulation wird üblicherweise zur Detektion des NFR im EMG verwendet (siehe Abbildung 1), da insbesondere die RIII- Komponente des NFR für die medizinische Forschung interessant ist.

Die unterschiedlichen Latenzen von RII- und RIII- Komponente beruhen auf unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten der jeweils vermittelnden afferenten Nervenfasern. Dies sind bei der RII- Komponente Nervenfasern vom Typ II und bei der RIII- Komponente Nervenfasern vom Typ III nach Lloyd und Hunt, welche auch namensgebend für die Komponenten des NFR waren (Hunt 1954, Lloyd 1943). Eine RI- Komponente existiert in diesem Zusammenhang nicht. Die RII- Komponente wird über Erregung von somatosensorischen A $\beta$ - Fasern vermittelt (Hugon 1973, Kugelberg 1948, Shahani 1970). Die RIII- Komponente hingegen entsteht durch Exzitation von nozizeptiven A $\delta$ - Fasern (Boureau et al. 1978, Ertekin et al. 1975, Wiesenfeld-Hallin et al. 1984, Willer 1977). Dabei kann die Auslösung durch Aktivierung von C- Fasern unterstützt werden (Andersen et al. 1994, Gronroos & Pertovaara 1993, Plaghki et al. 1998). Wegen der Vermittlung durch schmerzspezifische Afferenzen ist die RIII- Komponente des NFR von besonderem Interesse für die medizinische Forschung. So wird der NFR von einigen Autoren auch als RIII- Reflex bezeichnet. Manche Autoren bevorzugen die Bezeichnung nozizeptiver Wegzugsreflex (engl. *nociceptive withdrawal reflex*), da in Tierstudien gezeigt wurde, dass nicht nur Flexoren sondern je nach Stimulationsareal auch Extensoren an der Rückzugsbewegung beteiligt sind (Clarke & Harris 2004, Schouenborg 2002).

Es wird vermutet, dass Schreckreaktionen die Identifizierung eines NFR im EMG möglicherweise verfälschen können (Dowman 1992). Dabei wird es für möglich gehalten, dass Schreckreaktionen bei Stimulation des *nervus suralis* auch bei nicht schmerzhaften Reizen ab 150 ms nach Stimulation im EMG des *musculus biceps femoris* auftreten können. Deshalb wird in einigen Studien das Zeitfenster zur Messung des NFR auf 90 - 150 ms nach Stimulus begrenzt.

Es ist bekannt, dass es bei wiederholter Stimulation zu einer Abnahme des NFR kommt (Dimitrijevic et al. 1972, Fuhrer 1972, Shahani & Young 1971). Dieses Phänomen wird Habituation genannt. Habituation wird bei geringen Stimulationsstromstärken häufiger beobachtet (Dimitrijevic et al. 1972) und ist stark von der Länge des Interstimulusintervalls abhängig (Fuhrer 1972, Fuhrer 1976). Bei geringen Interstimulusintervallen, wie zum Beispiel 5 s, wird Habituation häufiger beobachtet als bei größeren und randomisierten Interstimulusintervallen.



**Abbildung 1: Abgebildet sind die Komponenten des NFR im EMG des *musculus biceps femoris* nach elektrischer Stimulation des ipsilateralen *nervus suralis*. Die Abgabe des elektrischen Stimulus erfolgte nach Aufzeichnung von 200 ms Rauschen und wird im EMG in Form des Stimulationsartefakts (S) sichtbar. Darauf folgen die Komponenten des NFR: die RII-Komponente (RII) und die RIII-Komponente (RIII). Außerdem ist das in der Studie zur Detektion des NFR verwendete Messfenster von 90 - 180 ms nach Stimulation graphisch verdeutlicht.**

### 1.3. Beurteilung des nozizeptiven Flexionsreflexes

Bisheriger Goldstandard zur Identifizierung eines NFR ist die Beurteilung des EMG-Signals durch einen Experten. Im Zuge der zunehmenden Anwendung des NFR in der Forschung gibt es jedoch Bestrebungen, die Experten-Beurteilung durch entsprechende standardisierte Parameter zu ersetzen. Verschiedene Beurteilungskriterien für den NFR wurden von Rhudy und Kollegen im Vergleich mit der Beurteilung

von Experten ausführlich untersucht. Dabei bestimmten sie in einer Analyse der *receiver operating characteristics (ROC)*, dass sich der Intervall- Peak- z- Score als objektives Kriterium zur Identifizierung eines NFR im EMG sehr gut eignet (Rhudy & France 2007). In der gleichen Arbeit wurde anhand einer Schnittpunktanalyse der Daten von Sensitivität und Spezifität gezeigt, dass sich Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG bei einem Intervall- Peak- z- Score von 10,32 im optimalen Gleichgewicht befinden. Rhudy und Kollegen ermittelten außerdem, dass der Parameter Intervall- Cohen's d am besten geeignet ist, um die Größe eines NFR zu messen (Rhudy et al. 2008a). Folgend sind die Formeln zur Berechnung der genannten Parameter aufgeführt:

$$\text{Intervall- Peak - z - Score} = \frac{\text{maximale Amplitude im Messfenster} - \text{Mittelwert der Amplituden des Rauschens}}{\text{Standardabweichung der Amplituden des Rauschens}}$$

$$\text{Intervall- Cohen's d} = \frac{\text{Mittelwert der Amplituden im Messfenster} - \text{Mittelwert der Amplituden des Rauschens}}{\text{gepoolte Standardabweichung der Amplituden des Messfensters und Rauschens}}$$

#### **1.4. Einführung eines kontinuierlich messenden Algorithmus**

Zur Ermittlung der NFR- Reflexschwelle bedarf es einer Definition der Reflexschwelle, geeigneter Messmethoden und geeigneter Kriterien zur Beurteilung des Reflexes. In der aktuellen Literatur wird die NFR- Reflexschwelle auf verschiedene Weisen definiert und gemessen. Am weitesten verbreitet ist die Staircase- Methode (siehe 2.2.4.), mit deren Hilfe sich die Stromstärke des Reizes ermitteln lässt, der mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % einen Reflex auslöst. Bei Anwendung der Staircase- Methode wird durch manuelle Erhöhung beziehungsweise Verringerung der Stimulationsstromstärke mehrmals bis zum Auftreten respektive Fehlen eines NFR stimuliert. Günstige Haupteigenschaft der Staircase- Methode ist eine schnelle Konvergenz der Stimulationsstromstärken in Richtung Reflexschwelle. Die Staircase- Methode ist jedoch nicht geeignet für eine kontinuierliche Messung der NFR- Reflexschwelle, wie sie zur Erfassung von zeitabhängigen Effekten oder der Erfassung der NFR- Reflexschwelle im operativen Verlauf von großem Vorteil wäre.

Zu diesem Zweck wurde im Rahmen dieser Dissertation ein Algorithmus entwickelt und untersucht, welcher eine kontinuierliche Messung der NFR- Reflexschwelle ermöglichen und austauschbar verwendbar mit der bisherigen Standardmethode, der Staircase- Methode, sein soll. A priori gehen wir davon aus, dass eine Austauschbarkeit

angenommen werden kann, sofern die Abweichung zwischen beiden Messmethoden nicht signifikant größer ist als die durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren verursachte Abweichung der NFR- Reflexschwelle. Diese wird gemessen als die Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen zwei Messzeitpunkten bei wiederholten Messungen mit der gleichen Methode und als Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen.

Die NFR- Reflexschwelle kann durch eine Vielzahl von kontrollierbaren und nicht kontrollierbaren Faktoren beeinflusst werden. Zu diesen Einflussfaktoren gehören unter anderem: zirkadianer Rhythmus, Alter, Geschlecht, Ablenkung, Gesundheitsstörungen und Elektrodenposition (Sandrini et al. 2005). In dieser Studie wurde große Aufmerksamkeit darauf gewandt, die bekannten Einflussfaktoren, welche sich mit vertretbarem Aufwand kontrollieren lassen, konstant zu halten und so ihren Einfluss auf die Reflexschwelle auszuschließen. Von allen nicht konstant gehaltenen Einflussfaktoren wird in dieser Studie nur die gemeinsame Wirkung erfasst und als Abweichung der NFR- Reflexschwelle durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren bezeichnet. Das beschriebene Vorgehen zur Kontrolle von Einflussfaktoren entspricht mindestens der Genauigkeit bei Anwendungsstudien, wodurch die in dieser Arbeit gemessenen Abweichungen der NFR- Reflexschwelle durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren im Vergleich mit denen bei Anwendungsstudien geringer oder mindestens gleich ausfallen sollten. Zur Austauschbarkeit der Messmethoden ergibt sich folgende Fragestellung:

*Ist die Abweichung zwischen manueller Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus signifikant größer als die durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren verursachte Abweichung der NFR- Reflexschwelle bei wiederholter oder kontinuierlicher Messung?*

Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden die Abweichungen zwischen den mittels Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus bestimmten NFR- Reflexschwellen in Analysen nach Bland und Altman (Bland & Altman 1986, Bland & Altman 1999) untersucht. Die so ermittelte Abweichung zwischen den Messmethoden wird danach mit den Abweichungen verglichen, die sich aus Bland- Altman- Analysen der Reflexschwellen von Messungen mit der gleichen Methode nach Änderung von Einflussfaktoren wie Zeitpunkt und Elektrodenposition ergeben. Die Abweichung der

NFR- Reflexschwelle im Zeitverlauf von langen kontinuierlichen Reflexschwellenmessungen ohne Veränderung von Einflussfaktoren wird ebenfalls zu diesem Vergleich hinzugezogen.

### **1.5. Analyse von Sensitivität und Spezifität des Intervall- Peak- z- Scores**

Wie bereits beschrieben (siehe 1.3.) finden mit zunehmender Verwendung des NFR in der Forschung Bemühungen statt, die Verfahren zu seiner Messung zu standardisieren, um die Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen zu ermöglichen. Auch der in dieser Arbeit vorgestellte Algorithmus ist ein Schritt in diese Richtung.

Für den kontinuierlich messenden Algorithmus wurde das von Rhudy und France formulierte Beurteilungskriterium zur Identifizierung eines NFR im EMG übernommen (Rhudy & France 2007). Demnach ist ein NFR in einem EMG vorhanden, wenn die maximale Amplitude im Messfenster mindestens 10,32 Standardabweichungen (SD) des Rauschens größer ist als der Mittelwert des Rauschens, das heißt einen Intervall-Peak- z- Score von mindestens 10,32 erreicht.

Dieser für die Studie übernommene Wert wurde von Rhudy und France jedoch unter der Bedingung ermittelt, dass zwei Experten über das Vorhandensein eines NFR in einer EMG- Spur übereinstimmen. Dies entspricht jedoch nicht den Bedingungen, die bei der Verwendung der Staircase- Methode vorliegen. Dort wird in der Regel nur von einem einzelnen Experten über das Vorhandensein eines Reflexes entschieden. Die Unterschiedlichkeit der Beurteilungskriterien von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus könnte eine systematische Abweichung zwischen beiden Messmethoden verursachen. Da der kontinuierlich messende Algorithmus aber möglichst die gleichen Ergebnisse wie die aktuelle Standardmethode, die Staircase- Methode, liefern soll, wird eine erneute Schnittpunktanalyse der Daten von Sensitivität und Spezifität durchgeführt. Ziel derselben ist es, basierend auf der Entscheidung eines einzelnen Experten den Intervall- Peak- z- Score zu ermitteln, bei dem sich Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im Gleichgewicht befinden. Somit ergibt sich als zweite Fragestellung:

*Bei welchem Wert des Kriteriums Intervall- Peak- z- Score befinden sich basierend auf den Urteilen eines einzelnen Bewerter Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG im Gleichgewicht?*

Im Rahmen der zur Beantwortung dieser Fragestellung durchgeführten Schnittpunktanalyse wurden nach Abschluss der Studie ausgewählte EMG- Signale von jeweils einem Mitglied der Arbeitsgruppe hinsichtlich des Vorhandenseins eines NFR beurteilt. Auf der Basis dieser Bewertungen wurden von den verschiedenen Intervall- Peak- z- Scores Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG errechnet, entsprechende Sensitivitäts- und Spezifitätskurven erstellt und der Intervall- Peak- z- Score an deren Schnittpunkt ermittelt.

### **1.6. Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle**

Voraussetzungen für die erwähnte Verwendung von Parametern des NFR als Surrogat für Parameter des subjektiven Schmerzerlebens sind die Korrelation der Reflexamplitude mit der Intensität des subjektiven Schmerzempfindens sowie die Korrelation der Reflexschwelle mit der subjektiven Schmerzschwelle. Diese Merkmale des NFR sind für die Forschung deshalb von höchster Wichtigkeit. Es wurde gezeigt, dass die Größe des NFR mit der subjektiven Schmerzempfindung korreliert (Rhudy et al. 2008a). Ein ähnlicher Zusammenhang wird für die NFR- Reflexschwelle und die subjektive Schmerzschwelle angenommen (Sandrini et al. 1993a, Willer 1977). Es existieren aber auch Studien, in denen eine Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle nicht eindeutig gezeigt werden konnte (Bromm & Treede 1980, Terkelsen et al. 2001). Weil die Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle die Bedingung dafür ist, die NFR- Reflexschwelle innerhalb der vorliegenden Arbeit als Surrogat für die subjektive Schmerzschwelle zu verwenden, wird sie speziell für die in dieser Arbeit erhobenen Daten noch einmal untersucht. Hieraus leitet sich die dritte Fragestellung dieser Arbeit ab:

*Besteht eine Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle?*

Zur Beantwortung dieser Frage wird die Korrelation der Stimulationsstromstärken von subjektiver Schmerzschwelle und gemessener NFR- Reflexschwelle der Probanden mittels linearer Regression untersucht.

## **2. Methoden**

### **2.1. Studienpopulation**

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurden volljährige weibliche und männliche Probanden für die Studie rekrutiert. Es war geplant, insgesamt 50 Probanden zu rekrutieren. Kandidaten, die keine auf das zentrale Nervensystem wirkenden Medikamente, Drogen oder Schmerzmittel einnahmen und bei denen weder neurologische Gesundheitsstörungen, noch akute oder chronische Schmerzerkrankungen, Diabetes mellitus, kardiologische Gesundheitsstörungen oder Schwangerschaft bekannt waren, wurden in die Studie eingeschlossen.

Allen Probanden wurde der Genuss von Nikotin und Koffein sowie das Kauen von Kaugummis (Mohri et al. 2005) 6 Stunden vor der Messung untersagt. Außerdem sollten im selben Zeitrahmen keine außerordentlich anstrengenden sportlichen Aktivitäten unternommen werden (Guieu et al. 1992). Die Probanden waren angewiesen, 24 Stunden vor der Messung keine Schmerzmedikation einzunehmen (Piletta et al. 1990, Piletta et al. 1991, Sandrini et al. 1992, Willer & Bathien 1977).

Nach ausführlicher Aufklärung und der Beantwortung von offenen Fragen gaben die Probanden ihr schriftliches Einverständnis zu den Messungen. Unter denselben Bedingungen wurden alle Probanden zu einer zweiten Messreihe eingeladen, die mehrere Wochen nach der ersten Messreihe stattfand.

### **2.2. Technischer Aufbau und Verfahren zur Ableitung des nozizeptiven Flexionsreflexes**

#### **2.2.1. Geräte und Datenverarbeitung**

Stimuliert wurde mit dem digital ansteuerbaren Konstantstrom-Stimulator DS5 (Digitimer Limited, Hertfordshire, England). Dieser wurde mit dem Digital-Analog-Wandler Micro 1401 MK II (Cambridge Electronic Design Limited, Cambridge, England) und der zugehörigen Aufzeichnungssoftware Signal 3.10 über ein in der Arbeitsgruppe programmiertes Skript angesteuert. Mit diesem ließ sich die Stromstärke der abgegebenen Stimuli entweder automatisch durch den kontinuierlich messenden Algorithmus oder manuell durch den Versuchsleiter regeln (siehe 2.2.4.). Die EMG-Signale wurden 10000-fach verstärkt [Verstärker: g.BSamp (g.tec Guger Technologies

OEG, Graz, Österreich)], mit 2000 Hz abgetastet, gefiltert (Tiefpass 1 kHz, Hochpass 2 Hz, Netzfilter) und rektifiziert aufgezeichnet.

### **2.2.2. Elektrodenplatzierung**

Die Oberflächenelektroden wurden am linken Bein platziert. Vorher wurden die Elektrodenstellen rasiert, gereinigt (OneStep EEG-Gel, H+H Medizinprodukte GbR, Dülmen, Deutschland) und abradiert (3M Red Dot Trace Prep, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland). Zur Ableitung des EMG wurden zwei Ag/AgCl- Napfelektroden mit Leit- und Haftpaste versehen (TEN20 conductive paste, Weaver and Company, Aurora, United States of America) und mit 3 - 10 cm Abstand voneinander über dem *musculus biceps femoris* in 5 - 10 cm Entfernung von seinem Ansatz am *caput fibulae* platziert. Stimuliert wurde über zwei EKG- Elektroden (3M Red Dot Foam Monitoring Elektrode Ag/AgCl, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland). Diese wurden mit Kontaktgel versehen (Elektroden Creme für EKG, EEG und Kardioversion, ge medical systems information technologies GmbH, Freiburg, Deutschland) und über den *nervus suralis* in seinem Verlauf im *sulcus malleolaris* hinter dem *malleolus lateralis* geklebt. Dabei wurden die Kathode distal und die Anode proximal im Abstand von 4 - 6 cm voneinander platziert. Zum Potentialausgleich wurde eine mit Leit- und Haftpaste versehene Ag/AgCl- Napfelektrode in gleichem Abstand zwischen Stimulations- und Ableitungselektroden auf der *facies medialis tibiae* fixiert (siehe Abbildung 5).

### **2.2.3. Elektrische Stimulation und Definition des nozizeptiven Flexionsreflexes**

Der zur Stimulation des NFR verwendete elektrische Stimulus bestand aus fünf rechteckigen Impulsen von jeweils 1 ms Dauer im Abstand von 4 ms (200 Hz) (Dimitrijevic & Nathan 1968, Kugelberg et al. 1960, Willer 1990). Ein randomisiertes Interstimulusintervall von 8 - 12 s wurde gewählt, um Habituationseffekte und Vorhersagbarkeit des Stimulus zu vermeiden (Rhudy et al. 2006). Die minimale Stimulationsstromstärke betrug 0,25 mA, eine Begrenzung der maximalen Stimulationsstromstärke erfolgte nicht. Die maximal mögliche Stromstärke des Stimulators von 50 mA wurde während keiner der Messungen in dieser Studie erreicht.

Zur Detektion eines NFR wurde das Zeitfenster von 90 - 180 ms nach der Stimulation betrachtet. Vor Abgabe eines Stimulus wurden 200 ms Rauschen aufgezeichnet, um die Qualität des EMG- Signals zu beurteilen (siehe Abbildung 1).

Für den kontinuierlich messenden Algorithmus wurde definiert, dass ein NFR in der EMG- Antwort vorhanden ist, wenn die maximale Amplitude dieses Zeitfensters mindestens 10,32 Standardabweichungen des Rauschens größer ist als der Mittelwert des Rauschens, das heißt einen Intervall- Peak- z- Score von mindestens 10,32 erreicht (Rhudy & France 2007).

Bei Anwendung der Staircase- Methode wurden die NFR vom Versuchsleiter durch optische Auswertung identifiziert. Es wurde definiert, dass ein NFR vorhanden ist, wenn sich das EMG- Signal im angegebenen Zeitfenster deutlich vom Grundrauschen unterscheidet und mindestens einen gut sichtbaren Ausschlag enthält.

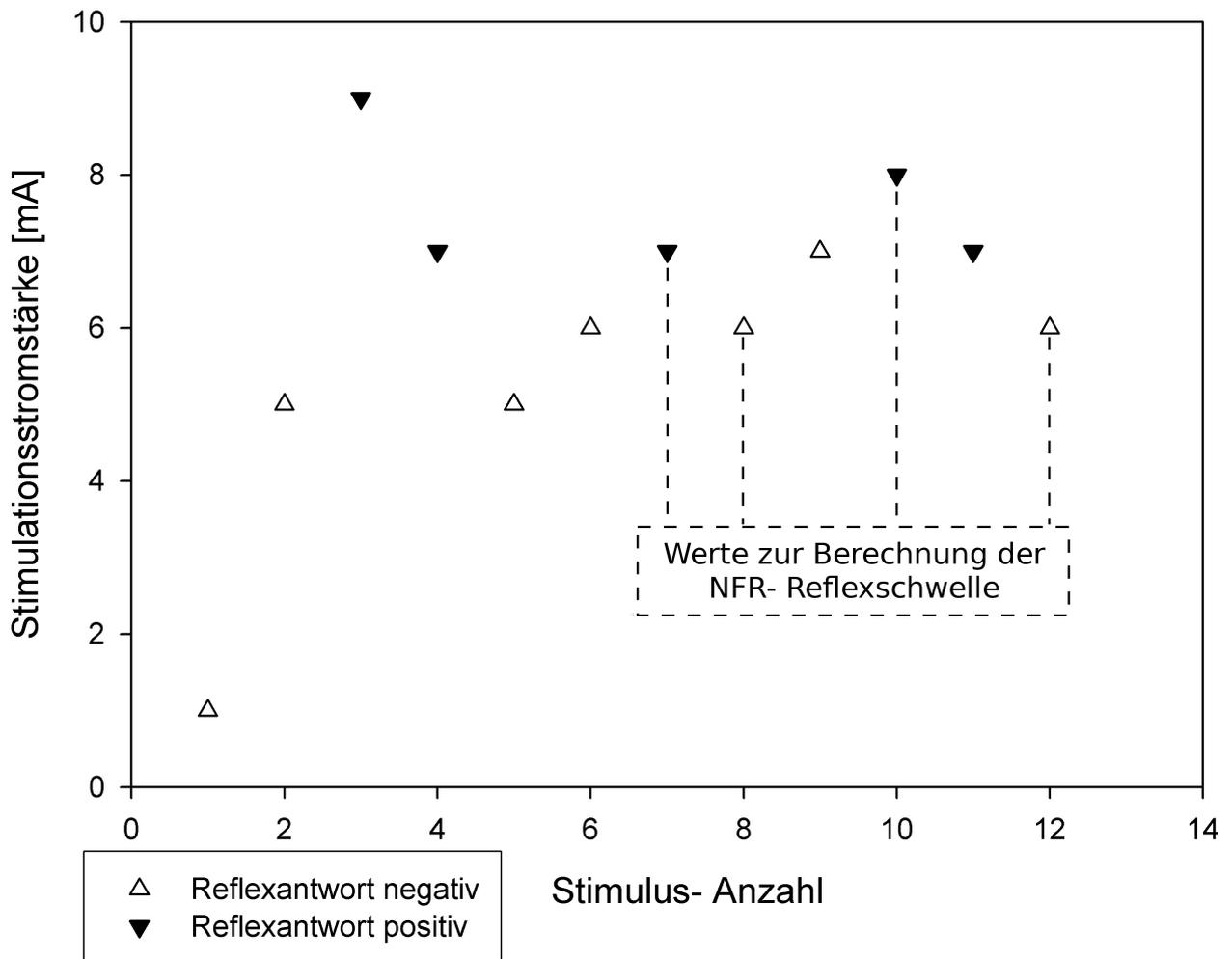
Die Abwesenheit eines NFR war dadurch definiert, dass das EMG- Signal im Messbereich dem des Rauschens gleicht. Um Unterschiede bei der Bewertung der EMG- Spuren auszuschließen, wurden alle Messungen von derselben Person durchgeführt.

#### **2.2.4. Definition und Messung der NFR- Reflexschwelle**

Die NFR- Reflexschwelle wurde in der vorliegenden Studie definiert als die Stromstärke des Stimulus, der mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % einen NFR auslöst.

##### Bestimmung der NFR- Reflexschwelle mittels manueller Staircase- Methode

Das mathematische Prinzip der Staircase- Methode wurde 1971 von Levitt beschrieben (Levitt 1971). Demnach beruht die Abschätzung der 50 %- Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses darauf, dass für die Erhöhung beziehungsweise die Verringerung der Intensität des auslösenden Stimulus Kriterien mit gleicher Wahrscheinlichkeit definiert werden. Bei der Ermittlung der NFR- Reflexschwelle mit der Staircase- Methode werden Auftreten beziehungsweise Fehlen eines NFR in der EMG- Spur als Kriterium für Verringerung beziehungsweise Erhöhung des elektrischen Stimulus definiert. Dabei wurde in der vorliegenden Arbeit folgenderweise vorgegangen: Von 1 mA ausgehend wurde die Stimulationsstromstärke um 4 mA bis zum Auftreten eines NFR im EMG erhöht. Anschließend wurde sie in Schritten von 2 mA verringert, bis kein NFR mehr vorhanden war. Dann wurde die Stimulationsstromstärke zweimal in Schritten von 1 mA bis zum Auftreten beziehungsweise Ausbleiben eines NFR erhöht beziehungsweise verringert. Die NFR- Reflexschwelle wurde danach durch Bildung des Mittelwertes der beiden Maxima und Minima aus den letzten beiden Durchgängen, in denen Schritte von 1 mA verwendet wurden, errechnet.



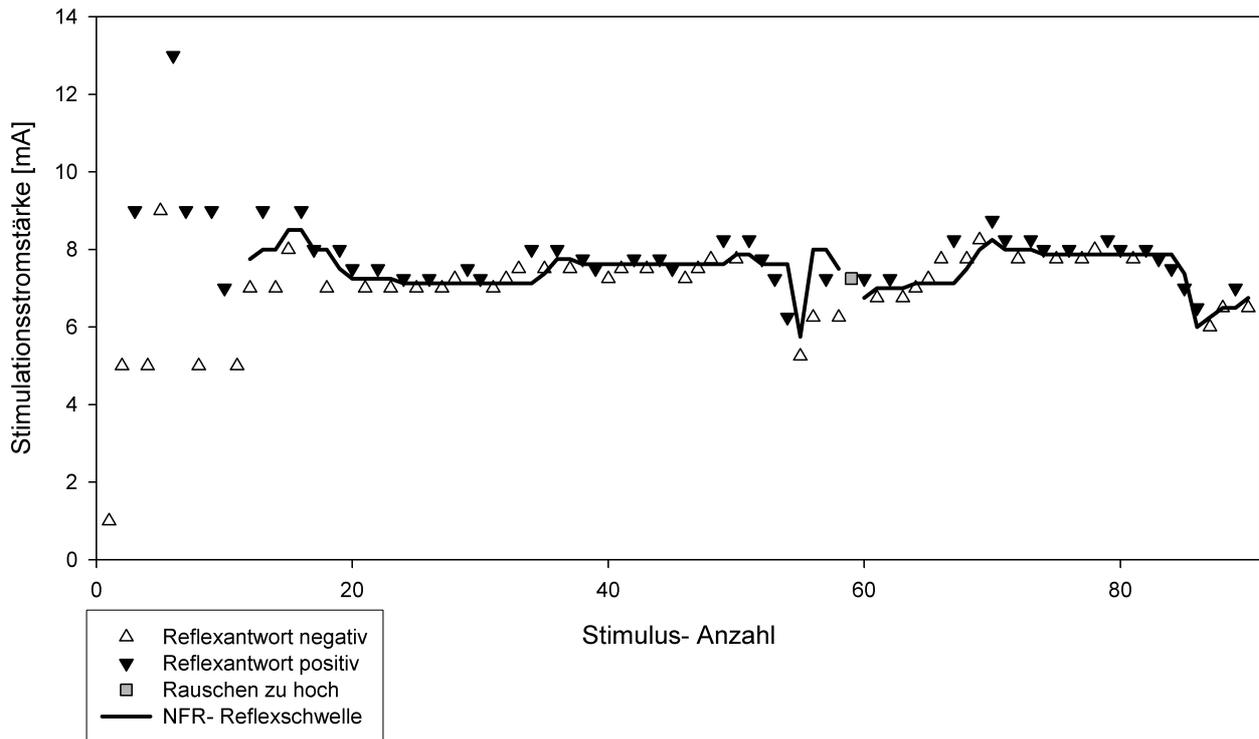
**Abbildung 2:** Dargestellt ist das Verfahren der Staircase- Methode, bei der die Identifizierung eines NFR im EMG und die Regulierung der Stimulationsstromstärke durch den Versuchsleiter vorgenommen wird. Die Stimulationsstromstärke wird bei 1 mA beginnend mit einer Schrittgröße von 4 mA bis zum Auftreten eines Reflexes erhöht. Danach wird diese in 2 mA- Schritten bis zum Ausbleiben eines Reflexes verringert. Abschließend wird mit einer Schrittgröße von 1 mA zweimal bis zum Auftreten beziehungsweise Ausbleiben eines NFR stimuliert. Die NFR- Reflexschwelle ist als der Mittelwert der Stimulationsstromstärken der letzten 4 Umkehrpunkte definiert. Die Datenpunkte mit der Bezeichnung „Reflexantwort positiv“ kennzeichnen Stimulationsstromstärken, auf welche ein NFR im EMG folgte, wohingegen die Bezeichnung „Reflexantwort negativ“ für Stimulationsstromstärken steht, die keinen NFR auslösten.

### Kontinuierliche Bestimmung der NFR- Reflexschwelle und Funktionsweise des kontinuierlich messenden Algorithmus

Als Grundlage für den Algorithmus zur kontinuierlichen Bestimmung der NFR-Reflexschwelle wurde die Staircase- Methode verwendet, um einerseits die schnelle Konvergenz der Stimulationsstromstärken in Richtung Reflexschwelle zu erhalten und andererseits die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider Methoden zu gewährleisten.

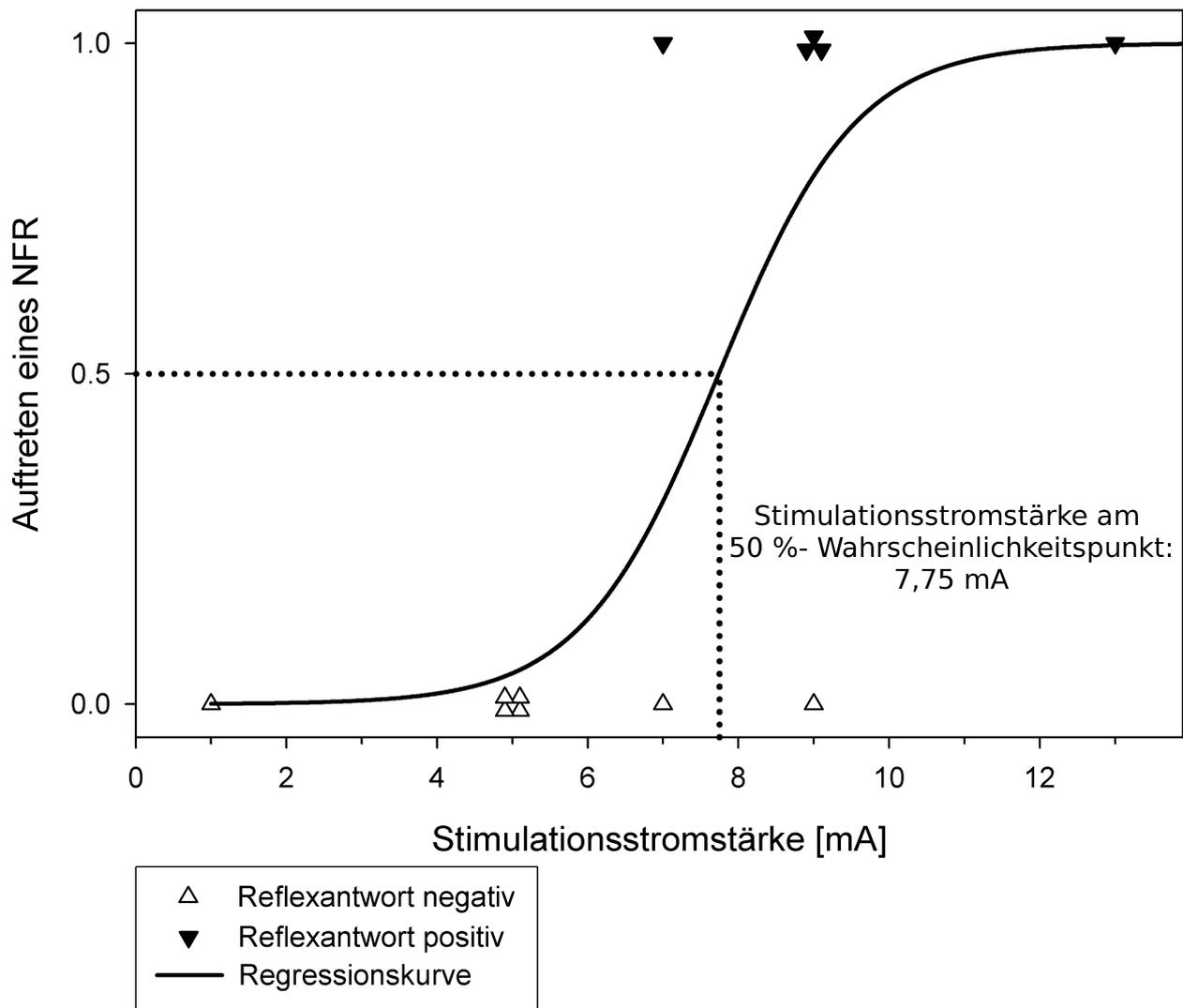
Der kontinuierlich messende Algorithmus reguliert die Stimulationsstromstärke wie bei der Staircase- Methode in Abhängigkeit davon, ob nach der letzten Stimulation ein NFR auftrat. Die Stimulationsstromstärke wird ebenfalls nach ausgebliebenem NFR erhöht und nach Auftreten eines Reflexes verringert. Die Schrittgröße, mit der die Veränderung der Stromstärke stattfindet, wird in Abhängigkeit von der Stabilität der NFR-Reflexschwelle reguliert und nimmt Werte zwischen 4 mA und 0,25 mA an. Zweck der Regulierung ist es, mit möglichst geringer Schrittgröße ober- und unterhalb der Reflexschwelle zu stimulieren.

Die Stimulationsstromstärke wurde zu Beginn einer Messung mit einer Schrittgröße von 4 mA verändert. Die Schrittgröße wurde halbiert, wenn nach den letzten drei Stimulationen mit derselben Schrittgröße abwechselnd Reflexe auftraten respektive nicht auftraten (enge Pendelbewegung) oder sich solch ein alternierendes Muster während der letzten sechs Stimulationen mit jeweils einem Zwischenschritt ergab (weite Pendelbewegung). Eine Verdopplung der Schrittgröße fand statt, wenn nach den letzten drei Stimulationen mit derselben Schrittgröße die Reaktion unverändert blieb, das heißt jedes Mal ein NFR auftrat beziehungsweise ausblieb. War das Rauschen deutlich erhöht (Amplitude  $> 5 \mu\text{V}$ ) oder wies maximale Amplituden auf, die mehr als 7 Standardabweichungen größer als der Mittelwert waren, wurde das entsprechende EMG- Signal vom kontinuierlich messenden Algorithmus nicht gewertet und die Stimulationsstromstärke nicht verändert.



**Abbildung 3:** Gezeigt wird die Funktionsweise des Algorithmus zur kontinuierlichen Bestimmung der NFR-Reflexschwelle. Beginnend mit einer Schrittgröße von 4 mA wird die Stimulationsstromstärke bei Auftreten eines Reflexes verringert und bei Ausbleiben einer reflektorischen Antwort im EMG erhöht. Die Schrittgröße, mit der die Stimulationsstromstärke verändert wird, wird abhängig von der Stabilität der Reflexschwelle reguliert. Die NFR-Reflexschwelle wird nach jedem Stimulus durch logistische Regression aus den letzten 12 Stimulationsstromstärken errechnet. Die Datenpunkte mit der Bezeichnung „Reflexantwort positiv“ kennzeichnen Stimulationsstromstärken, auf welche ein NFR im EMG folgte, wohingegen die Bezeichnung „Reflexantwort negativ“ für Stimulationsstromstärken steht, die keinen NFR auslösten. Sollte durch Bewegung des Probanden oder andere Ursachen das Rauschen zu hoch gewesen sein (Amplitude höher als 5  $\mu\text{V}$  oder mehr als 7 Standardabweichungen größer als die mittlere Amplitude des Rauschens), wurde mit unveränderter Stimulationsstromstärke nochmals stimuliert (Datenpunkt „Rauschen zu hoch“). Die Ermittlung der NFR-Reflexschwelle durch logistische Regression wird anhand des ersten Wertes, der in der abgebildeten Messung errechnet wurde, in **Abbildung 4** erklärt.

Während der kontinuierlichen Reflexschwellenbestimmung durch den hier vorgestellten Algorithmus wird die NFR- Reflexschwelle fortlaufend durch logistische Regression der letzten Stimulationstromstärken errechnet. In dieser Studie war die NFR- Reflexschwelle des kontinuierlich messenden Algorithmus als der Wert definiert, der sich am 50 %- Wahrscheinlichkeitspunkt der logistischen Regression der jeweils letzten 12 Stimulationstromstärken ergab (siehe Abbildung 4). Dieser Wert wurde gewählt, um Vergleichbarkeit mit der Staircase- Methode zu gewährleisten, bei deren Anwendung durchschnittlich 10 - 14 Stimuli abgegeben werden. Für die Untersuchung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus wurde der erste Wert der Reflexschwelle verwendet, der vom kontinuierlich messenden Algorithmus errechnet wurde.



**Abbildung 4:** Dargestellt ist das Verfahren zur Ermittlung der NFR- Reflexschwelle bei Verwendung des kontinuierlich messenden Algorithmus. Anhand der jeweils letzten 12 Stimulationsstromstärken wird eine logistische Regression durchgeführt und die Stimulationsstromstärke am 50 %- Wahrscheinlichkeitspunkt des Auftretens eines NFR ermittelt (siehe gepunktete Linie). In diesem Beispiel beträgt die NFR- Reflexschwelle 7,75 mA. Aufgetragen sind hier beispielhaft die ersten 12 Stimulationsstromstärken der in Abbildung 3 dargestellten Messung. Die Datenpunkte mit der Bezeichnung „Reflexantwort positiv“ kennzeichnen Stimulationsstromstärken, auf welche ein NFR im EMG folgte ( $y = 1$ ), wohingegen die Bezeichnung „Reflexantwort negativ“ für Stimulationsstromstärken steht, die keinen NFR auslösten ( $y = 0$ ). Zur besseren Veranschaulichung wurden Datenpunkte identischer Stimulationsstromstärken, die sonst übereinander liegen würden, nebeneinander abgebildet (bei 5 mA und 9 mA).

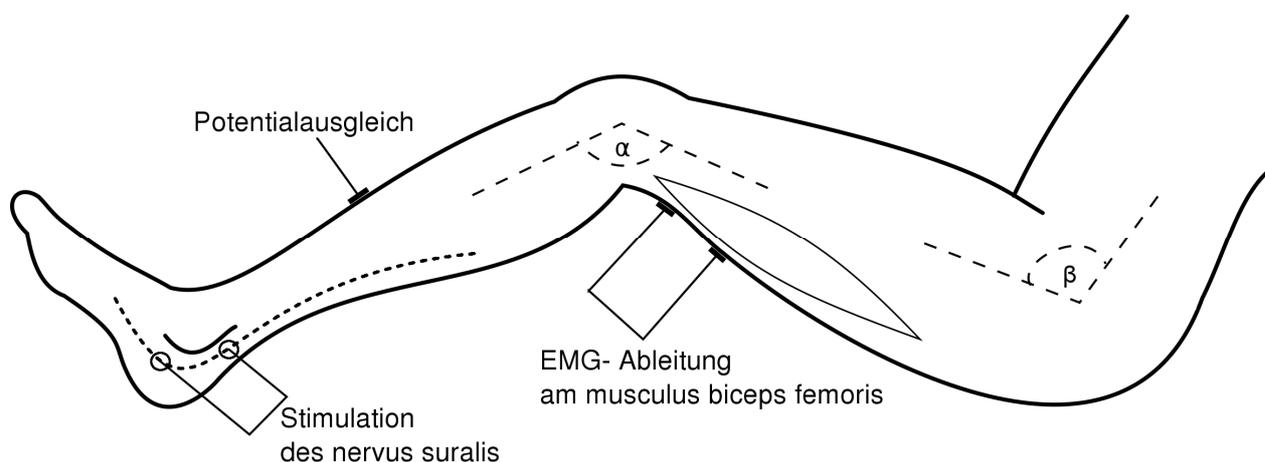
## **2.3. Durchführung der Studie**

### **2.3.1. Vorbereitung und Bedingungen während der Messungen**

Die Probanden wurden vor Messbeginn auf Beachtung der bei Terminvereinbarung gegebenen Anweisungen (siehe 2.1.) befragt und dann gebeten, während der Messvorbereitungen die Fragebögen des deutschsprachigen Spielberger- State- Trait- Angstinventars (STAI) auszufüllen.

Alle Messungen fanden in einem klimatisierten Operationssaal unter vergleichbaren Bedingungen für Licht, Luftfeuchtigkeit und Temperatur statt. Die Messungen wurden zwischen 9:00 und 12:00 Uhr durchgeführt, um den Einfluss zirkadianer Veränderungen der NFR- Reflexschwelle zu minimieren (Sandrini et al. 1986).

Die Probanden wurden so in einem Krankenhausbett gelagert, dass sich zwischen Unter- und Oberschenkel ein Winkel von  $120 \pm 5^\circ$  ( $60 \pm 5^\circ$  Knieflexion) und zwischen Oberkörper und Oberschenkel ein Winkel von  $100 \pm 5^\circ$  ( $80 \pm 5^\circ$  Hüftflexion) ergab (siehe  $\alpha$  und  $\beta$  in Abbildung 5). Während der Messung lasen die Probanden entweder eine Zeitschrift oder selbst mitgebrachte Literatur, wobei emotional bewegendes Bildmaterial abgedeckt wurde (Rhudy et al. 2008b). Der Zeitpunkt des nächsten Stimulus konnte weder visuell noch akustisch vorweggenommen werden, da alle Messgeräte und Computer so platziert wurden, dass Anzeigen vom Probanden weg wiesen und Einstellungen so gewählt wurden, dass während der Messung keine akustischen Signale abgegeben wurden.



**Abbildung 5: Die Position der Probanden während der Messung ist skizziert. Der Winkel  $\alpha$  beträgt  $120 \pm 5^\circ$ ,  $\beta$  beträgt  $100 \pm 5^\circ$ . Die Platzierungsorte der Elektroden für die Stimulation des *nervus suralis*, die Ableitung des EMG über dem *musculus biceps femoris* und den Potentialausgleich über der *tibia* sind schematisch dargestellt.**

### 2.3.2. Fragebögen und Bewertungsskalen

Die Fragebögen des deutschsprachigen Spielberger State- Trait- Angstinventars (STAI) wurden benutzt, um State- und Trait- Angst (STAI- S beziehungsweise STAI- T) vor jeder Messung zu erfassen (Laux et al. 1981). Der Fragebogen STAI- S besteht aus 20 Aussagen, deren Zutreffen auf die momentane Stimmung vom Probanden auf einer Skala zwischen 1 (überhaupt nicht) und 4 (sehr) bewertet wird. Die 20 Aussagen des STAI- T werden hinsichtlich ihrer Gültigkeit für den allgemeinen Gemütszustand auf einer Skala von 1 (fast nie) bis 4 (fast immer) beurteilt. Die Aussagen beider Fragebögen sind entweder in Richtung Angst oder Angstfreiheit formuliert. Zur Auswertung eines Fragebogens werden die Punktwerte von Aussagen, die Angst ausdrücken, addiert und mit den umgekehrten Punktwerten (5 - Punktwert) der Aussagen in Richtung Angstfreiheit zusammengerechnet. So ergibt sich für jeden Fragebogen ein Testergebnis zwischen 20 und 80 Punkten. Je höher die Punktzahl, desto höher die State- beziehungsweise Trait- Angst.

Zur Beurteilung von Schmerzempfindungen wurde eine verankerte numerische Bewertungsskala verwendet (NRS), die für den Probanden während der Messungen stets sichtbar war. Diese ist in Tabelle 1 zu sehen. Es handelt sich um eine numerische Skala von 0 bis 100, auf der jedem Vielfachen von 10 eine Schmerz beschreibende

Formulierung zugeordnet ist. Den Probanden war es möglich, zur numerischen Bewertung des Schmerzempfindens auch Werte zu verwenden, die genau zwischen zwei benachbarten Punktwerten auf der NRS liegen.

<b>NRS Punktwert</b>	<b>Beschreibung</b>
0	ich fühle nichts
10	unangenehmes Gefühl
20	gerade schmerzhaftes Gefühl
30	sehr schwacher Schmerz
40	schwacher Schmerz
50	mittlerer Schmerz
60	leicht starker Schmerz
70	starker Schmerz
80	sehr starker Schmerz
90	fast unerträglicher Schmerz
100	unerträglicher Schmerz

**Tabelle 1: Dargestellt ist die numerische Bewertungsskala, mit der Schmerzempfindungen bewertet wurden. Bei 0 beginnend ist jedem Vielfachen von 10 auf der numerischen Skala eine Schmerz beschreibende Formulierung zugeordnet. Bei der Abgabe von Bewertungen waren auch Zwischenschritte mit einer Größe von 5 Punkten auf der Skala möglich.**

### **2.3.3. Durchgeführte Messungen**

Messungen zum Vergleich von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus fanden zu drei verschiedenen Zeitpunkten statt. Die erste Messreihe wird in Anlehnung an das Test- Retest- Design der Arbeit auch als „Test“ bezeichnet. Zwischen ihr und der zweiten Messreihe, dem „Retest“, lag ein Zeitraum von mehreren Wochen. Die zweite Messreihe wird durch eine Pause von 15 min in „Retest A“ und „Retest B“ geteilt. Beide Messreihen unterscheiden sich neben den unterschiedlich langen Pausen dadurch, dass die Elektroden zwischen Test und Retest ihre Position durch neues Anbringen veränderten, während die Elektroden in der Pause zwischen Retest A und Retest B am Probanden verblieben. Durch den Vergleich der Daten von Test und

Retest A lässt sich also die Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition bestimmen und durch den Vergleich der Daten von Retest A und Retest B die Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition.

Vor Beginn der ersten Messreihe erhielten die Probanden jeweils 2 - 5 min lang Stimuli steigender Intensität bis zum Auftreten eines NFR und darüber hinaus. Dabei sollten sich die Probanden an die Stimuli gewöhnen, um späteren Schreckreaktionen und Gewöhnungseffekten vorzubeugen. Die Stimulationsstromstärken wurden so gewählt, dass die von den Probanden abgegebenen Schmerzbewertungen einen Wert von 70 auf der verwendeten Skala nicht überstiegen.

Nach der Gewöhnungsphase wurde die NFR- Reflexschwelle mit der Staircase-Methode und für 5 min mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus bestimmt. Dabei wurde die Reihenfolge der zur Bestimmung der NFR- Reflexschwelle verwendeten Methoden randomisiert. Für jede Messung wurden die subjektive Schmerzschwelle und die durchschnittliche Schmerzhaftigkeit erfasst. Die subjektive Schmerzschwelle wurde definiert als die Stimulationsstromstärke des Stimulus, der vom Probanden als „gerade schmerzhaft“ (Punktwert 20 auf der NRS) wahrgenommen wurde. Zur Erfassung der durchschnittlichen Schmerzhaftigkeit einer Messung wurde der Proband nach der Messung gebeten, die während der Messung abgegebenen Stimuli im Durchschnitt auf der NRS zu bewerten.

Mehrere Wochen später wurden Probanden, die an der ersten Messreihe bereits teilgenommen hatten, in einer zweiten Messreihe, dem Retest, nochmals untersucht. Analog zur ersten Messreihe gab es für die Probanden zuerst eine Gewöhnungsphase. Danach wurde die NFR- Reflexschwelle mittels Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus jeweils vor und nach einer 15 min langen Pause bestimmt (Retest A und Retest B). Wie beim Test wurden für jede Einzelmessung die subjektive Schmerzschwelle und die durchschnittliche Schmerzhaftigkeit der Messung erfasst. Die Messungen des Retests fanden für jeden Probanden zur selben Uhrzeit und mit derselben Methodenreihenfolge wie beim Test statt, um mögliche Einflüsse von zirkadianem Rhythmus und Methodenreihenfolge auf die untersuchte Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen beiden Messzeitpunkten auszuschließen.

Nach Abschluss von Test und Retest wurden an einer kleinen Gruppe von Probanden unter denselben Bedingungen lange kontinuierliche Messungen der NFR-

Reflexschwelle durchgeführt. Diese Messungen dauerten mindestens 60 min. Anhand dieser kontinuierlichen Messungen lässt sich die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen untersuchen, welche im Gegensatz zu den Abweichungen der NFR- Reflexschwelle zwischen Test und Retest A oder Retest A und Retest B nicht durch Veränderung der Elektrodenposition oder Messpausen verursacht wird. Außerdem gab der kontinuierlich messende Algorithmus zufallsbestimmt alle 7 - 14 Stimuli einen Stimulus mit der Stromstärke der aktuell errechneten NFR- Reflexschwelle ab, um zu überprüfen, ob bei dieser Stimulationsstromstärke wie definiert in 50 % der Fälle ein NFR auftritt.

#### **2.4. Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung wurden die erhobenen Daten gemäß den Leitlinien für gute klinische Praxis gespeichert. Die Weiterverarbeitung der Daten erfolgte in Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, United States of America). Zur Auswertung wurden SPSS 15 und Sigmaplot 8.02 verwendet (SPSS Inc., Chicago, United States of America). Abbildungen wurden ebenfalls mit der Software Sigmaplot 8.02 oder GIMP 2.4.7 (Free Software Foundation Inc., Boston, United States of America) und OpenOffice.org 3.1 (Sun Microsystems, Santa Clara, United States of America) erstellt.

Bei der Durchführung von t- Tests wurde ein Fehler erster Art von maximal 5 % akzeptiert. Wurden multiple t- Tests angewandt, so erfolgte eine Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni. Bei dem gewählten Signifikanzniveau gelten Werte, deren 95 %- Konfidenzintervalle (Mittelwert  $\pm$  1,96- fache Standardabweichung) sich überlappen, nicht als signifikant unterschiedlich.

Es erfolgte eine deskriptive statistische Betrachtung der Studienpopulation und der gemessenen Parameter zur NFR- Reflexschwelle. Mit einem t- Test für unverbundene Stichproben wurde geprüft, ob sich in der Population der ersten Messreihe Geschlechterunterschiede bei den gemessenen NFR- Reflexschwellen feststellen lassen. Mit t- Tests für unverbundene Stichproben wurde außerdem untersucht, ob beim Retest eine Selektion von Probanden durch die Parameter NFR- Reflexschwelle, Ängstlichkeit oder Schmerzhaftigkeit der Messung stattgefunden hat. Dabei wurden die beim Test erhobenen Werte der Probanden, die nur am Test teilnahmen, mit denen der Probanden verglichen, die sich auch am Retest beteiligten.

#### **2.4.1. Abweichung der NFR- Reflexschwelle unter verschiedenen Bedingungen**

Die Untersuchung, ob der kontinuierlich messende Algorithmus austauschbar mit der bisherigen Standardmethode, der manuellen Staircase- Methode, verwendbar ist, erfolgte anhand von Bland- Altman- Analysen. Es wurde untersucht, ob die Abweichung zwischen den Messmethoden nicht signifikant größer ist als die durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren verursachte Abweichung der NFR- Reflexschwelle. Die durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren verursachte Abweichung der NFR- Reflexschwelle wurde dabei einmal als Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition, einmal als Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition sowie einmal als Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen bestimmt.

Die Abweichung zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus wurde quantifiziert, indem eine Bland- Altman- Analyse für die mit beiden Methoden gemessenen NFR- Reflexschwellen angefertigt wurde. Diese Analyse ergab die Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus in Form der in der Bland- Altman- Analyse ermittelten Standardabweichung. Derartige Bland- Altman- Analysen wurden für alle drei Messzeitpunkte (Test, Retest A, Retest B) angefertigt. Das Prinzip der Bland- Altman- Analyse wird in Abschnitt 2.4.4. beschrieben.

Auf ähnliche Weise wurde die Abweichung zwischen NFR- Reflexschwellen quantifiziert, die zu verschiedenen Zeitpunkten mit der gleichen Methode gemessen wurden. Dazu wurden die NFR- Reflexschwellen benachbarter Zeitpunkte, das sind Test und Retest A sowie Retest A und Retest B, in Bland- Altman- Analysen verglichen. In diesen Analysen wurden nur die Reflexschwellen miteinander verglichen, die mit derselben Messmethode gemessen wurden, das heißt entweder mit der Staircase- Methode oder mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus. Als Grund für die Abweichung der Reflexschwellen kann hier neben nicht konstant gehaltenen oder bisher unbekanntem Einflussfaktoren die Pause zwischen den Messungen und zwischen Test und Retest A zusätzlich die Veränderung der Elektrodenposition angesehen werden.

Aus der Bland- Altman- Analyse der bei Test und Retest A gemessenen Reflexschwellen ergab sich die Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition und aus der Bland-

Altman- Analyse der bei Retest A und Retest B gemessenen Reflexschwellen die Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition, und zwar in Form der in der jeweiligen Bland- Altman- Analyse ermittelten Standardabweichung.

Zusätzlich zu den durch Messmethoden, Zeitpunkt und Elektrodenposition verursachten Abweichungen der NFR- Reflexschwelle wurde die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen untersucht. Dazu wurden die Daten der langen kontinuierlichen Reflexschwellenmessungen verwendet, die nach Test und Retest stattfanden. Für jede Einzelmessung wurde die Standardabweichung der Reflexschwellen im Zeitverlauf ermittelt. Danach wurden Intervall und Median dieser Standardabweichungen errechnet. Der errechnete Median ergab den Wert für die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen. Außerdem wurde ermittelt, bei welchem Prozentsatz der abgegebenen Kontrollstimuli ein NFR auftrat.

#### **2.4.2. Analyse von Sensitivität und Spezifität des Intervall- Peak- z- Scores**

Nach Abschluss der Studie wurde eine Schnittpunktanalyse der Daten von Sensitivität und Spezifität durchgeführt, um den Intervall- Peak- z- Score zu ermitteln, bei dem sich basierend auf der Entscheidung eines einzelnen Experten Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG im Gleichgewicht befinden. Dazu wurden EMG- Signale aus Test, Retest A und Retest B so ausgewählt, dass die resultierende Auswahl gleichmäßig verteilt nozizeptive Flexionsreflexe mit einem Intervall- Peak- z- Score zwischen 0 und 20 enthielt. Die auf diese Weise ausgewählten 1314 EMG- Signale wurden in eine zufällige Reihenfolge gebracht. Anschließend betrachtete jeweils eins von fünf Mitgliedern der Arbeitsgruppe die Auswahl und entschied für jedes dargebotene EMG- Signal, ob ein NFR vorhanden war oder nicht. Für die Bewertung der dargebotenen EMG- Spuren galten die Kriterien, die auch bei der Staircase- Methode angewandt wurden (siehe 2.2.4.). Außer dem abgeleiteten EMG standen jedem Bewerter nur die Nulllinie und die Markierung des Messfensters zur Verfügung.

Anschließend wurden die Entscheidungen der jeweiligen Bewerter und der Intervall- Peak- z- Score des bewerteten NFR gegenübergestellt. Unter der Annahme, dass die Bewertungen des jeweiligen Arbeitsgruppenmitgliedes den wahren Wert über das Vorhandensein eines NFR abbilden, wurden Sensitivität und Spezifität jedes Intervall- Peak- z- Scores errechnet. Aus diesen Werten wurde für jedes Mitglied der

Arbeitsgruppe die entsprechende Sensitivitäts- und Spezifitätskurve angefertigt und jeweils der Intervall- Peak- z- Score am Schnittpunkt der Kurven ermittelt. Abschließend wurden Mittelwert und Standardabweichung dieser Intervall- Peak- z- Scores berechnet.

### **2.4.3. Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle**

Die Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle wurde durch Berechnung der Determinationskoeffizienten untersucht. Dazu wurden die Daten der ersten Messreihe verwendet und für Staircase- Methode sowie kontinuierlich messenden Algorithmus lineare Regressionen der Stimulationsstromstärken von NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle durchgeführt.

### **2.4.4. Bland- Altman- Analyse**

Die Analyse nach Bland und Altman (Bland & Altman 1986, Bland & Altman 1999) wird benutzt, um den Unterschied der Messergebnisse zweier Methoden zu quantifizieren, die auf verschiedene Art den gleichen Parameter messen. Im Plot nach Bland und Altman werden die Differenzen der Messergebnisse beider Methoden gegen den Mittelwert beider Messergebnisse aufgetragen. Dem liegt die Annahme zu Grunde, dass der vermeintlich wahre Wert des gemessenen Parameters durch den Mittelwert aus beiden Messergebnissen am besten abgebildet wird.

Die so aufgetragenen Differenzen verteilen sich mit ihrer Standardabweichung um eine mittlere Differenz, den Bias, der im Idealfall Null beträgt. Ist er von Null verschieden, tendiert eine der verglichenen Methoden dazu, systematisch bedingt höher oder niedriger als die andere zu messen. Die Verteilung der Differenzen um den Bias wird auf systematische Zusammenhänge zwischen Differenz und Mittelwert geprüft, um komplexe Zusammenhänge wie zum Beispiel eine Zunahme der Differenz bei Zunahme des gemessenen Wertes zu erkennen.

Weiterhin wird im Plot nach Bland und Altman das 95 %- Konfidenzintervall der Differenzen graphisch dargestellt. Sind die Differenzen der Methoden normalverteilt, so kann angenommen werden, dass 95 % von ihnen innerhalb dieses Konfidenzintervalls liegen. Zwei Methoden gelten üblicherweise dann als austauschbar verwendbar, wenn die Differenzen innerhalb des 95 %- Konfidenzintervalls ohne klinische Relevanz sind.

### **3. Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Arbeit beschrieben. Angaben zu Lagemaßen erfolgen, soweit nicht anders erläutert, in der Form „Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung“ oder „Median (Intervall)“.

#### **3.1. Studienpopulation**

An der ersten Messreihe nahmen 52 Probanden teil, von denen 27 weiblichen und 25 männlichen Geschlechts waren. Der Median des Alters der Probanden lag bei 24 Jahren (19 – 35 Jahre). Der Median der Größe der Probanden betrug 1,75 m (1,56 – 1,97 m) und der des Gewichts 69 kg (52 – 91 kg). Die Unterschiede zwischen den Reflexschwellen von Frauen und Männern bei Messung mit Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus waren in dieser Arbeit nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Wegen Termenschwierigkeiten seitens der Probanden oder Änderung des Gesundheitszustandes ließen sich nicht alle Probanden für den Retest rekrutieren. So nahmen nur 35 (67,31 %) der 52 Probanden auch an der zweiten Messreihe teil. Davon waren 18 weiblich und 17 männlich. Der Median des zeitlichen Abstands zwischen Test und Retest betrug 79 Tage (52 – 122 Tage).

Es ergaben sich für die beim Test erhobenen Parameter NFR- Reflexschwelle, Schmerzhaftigkeit der Messung, STAI- S und STAI- T keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der Probanden, die nur am Test teilnahmen, und den Werten der Probanden, die sich später auch am Retest beteiligten (t- Tests für unverbundene Stichproben,  $p > 0,05$ ). Tabelle 2 enthält eine Übersicht über die NFR- Reflexschwellen, die subjektiven Schmerzschwellen und die Bewertungen für die Schmerzhaftigkeit der Messung, die im Rahmen dieser Arbeit erfasst wurden.

	<b>NFR- Reflexschwelle, Staircase- Methode [mA]</b>	<b>subjektive Schmerzschwelle, Staircase- Methode [mA]</b>	<b>Schmerzhaftigkeit der Messung, Staircase- Methode</b>	<b>NFR- Reflexschwelle, kontinuierlich messender Algorithmus [mA]</b>	<b>subjektive Schmerzschwelle, kontinuierlich messender Algorithmus [mA]</b>	<b>Schmerzhaftigkeit der Messung, kontinuierlich messender Algorithmus</b>
<b>Test</b>	8,71 ± 6,15	9,37 ± 4,18	22,98 ± 12,18	9,27 ± 6,33	10,09 ± 4,53	27,40 ± 13,12
<b>Retest A</b>	7,43 ± 4,23	8,46 ± 3,87	21,86 ± 10,15	7,07 ± 4,57	8,91 ± 3,34	24,14 ± 9,96
<b>Retest B</b>	8,26 ± 4,25	9,03 ± 3,35	20,71 ± 9,09	8,19 ± 4,70	9,20 ± 3,08	26,14 ± 10,92

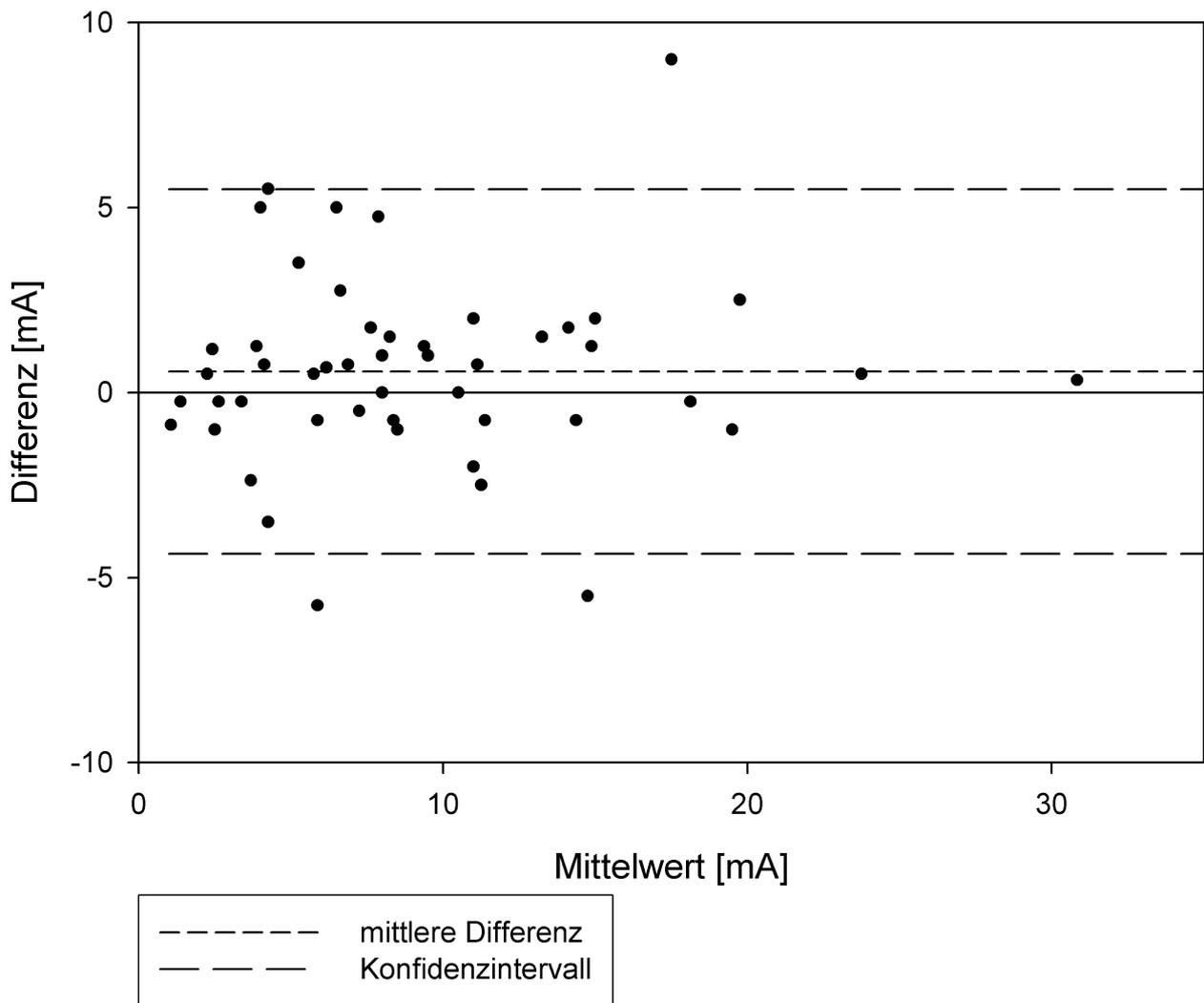
**Tabelle 2: Die Mittelwerte und Standardabweichungen von den mit Staircase-Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus gemessenen NFR-Reflexschwellen sowie der subjektiven Schmerzschwellen und Bewertungen zur Schmerzhaftigkeit der Messungen auf der NRS sind hier nach Messzeitpunkten getrennt aufgelistet.**

### **3.2. Abweichung der NFR- Reflexschwelle unter verschiedenen Bedingungen**

#### Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus

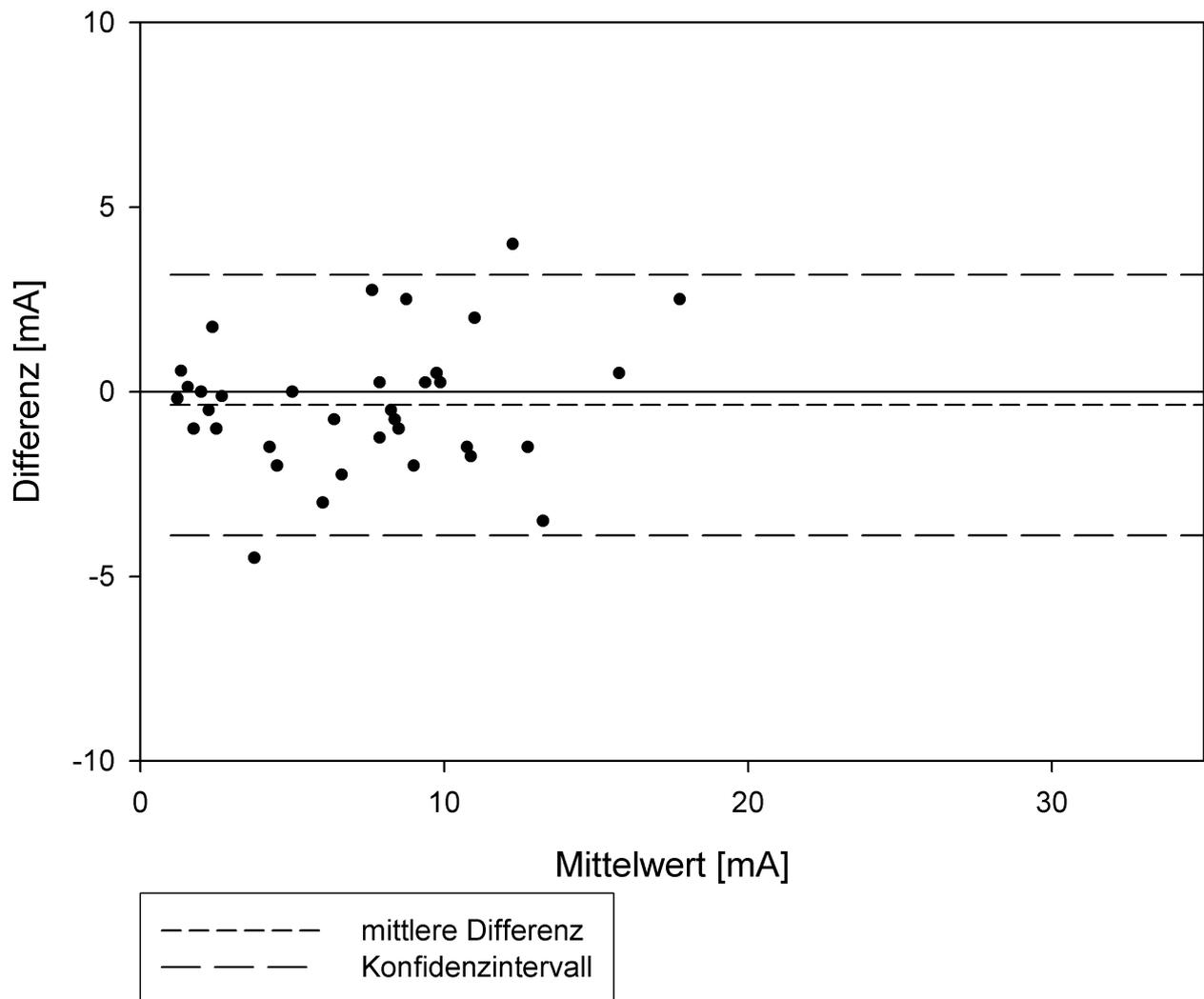
Die zur Quantifizierung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen den Messmethoden durchgeführten Bland- Altman- Analysen ergaben, dass sich die Differenzen der mit Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus beim Test gemessenen NFR- Reflexschwellen mit einer Standardabweichung von 2,51 mA um eine mittlere Differenz von 0,56 mA verteilen (siehe Abbildung 6). In der analog durchgeführten Bland- Altman- Analyse für den Retest A betrug die Standardabweichung der Differenzen 1,80 mA und die mittlere Differenz -0,36 mA (siehe Abbildung 7). Aus der Bland- Altman- Analyse der mit beiden Methoden beim Retest B gemessenen Reflexschwellen ergab sich eine Standardabweichung von 2,48 mA und eine mittlere Differenz von 0,07 mA (siehe Abbildung 8). Das 95 %-Konfidenzintervall der drei ermittelten Standardabweichungen betrug 1,48 – 3,05 mA.

**Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus (Test)**



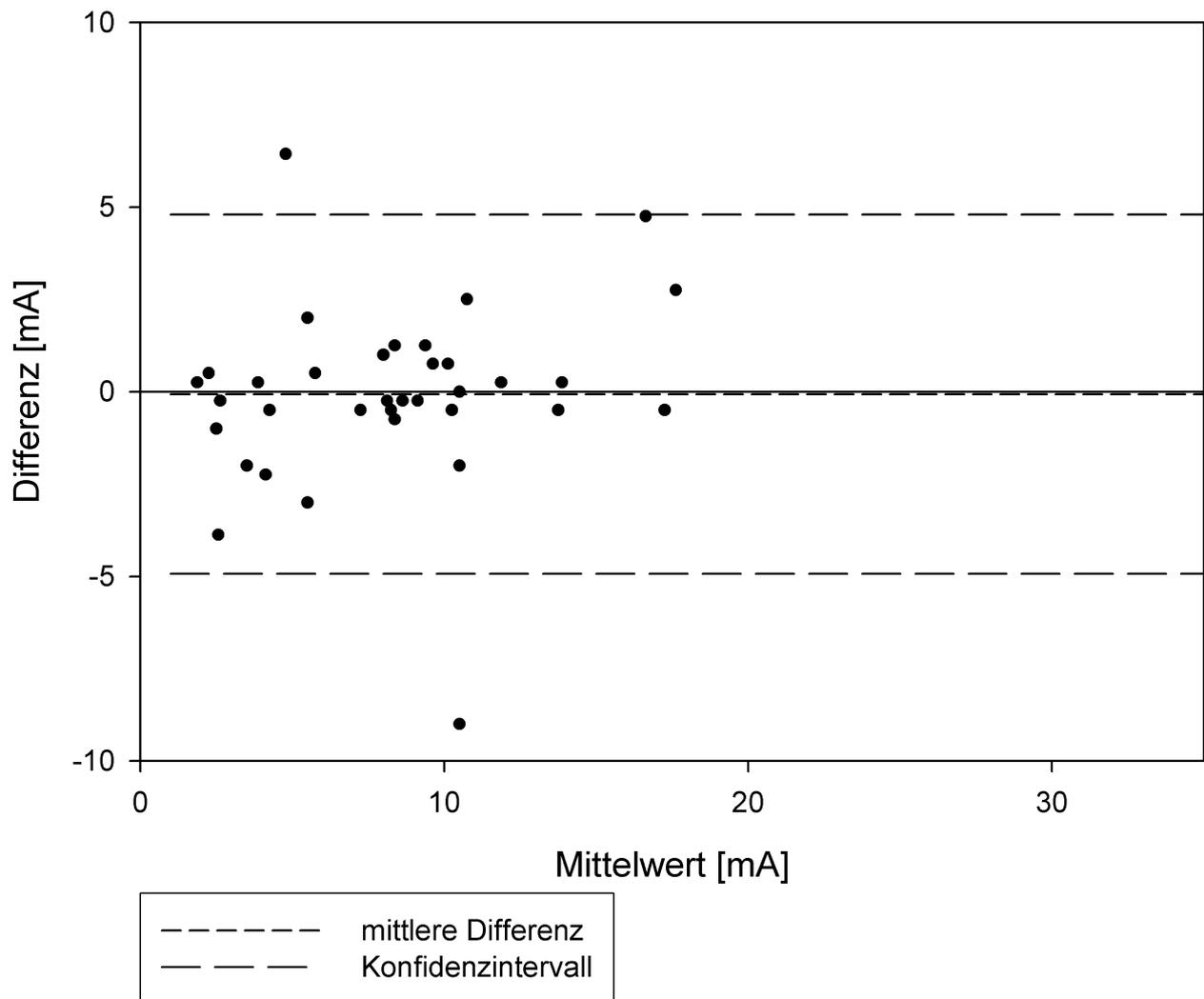
**Abbildung 6:** Dargestellt ist der Plot nach Bland und Altman zur Untersuchung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus in der ersten Messreihe (Test). Die Differenz der NFR- Reflexschwellen, die mit beiden Methoden beim Test gemessen wurden, ist für jeden Probanden über dem jeweiligen Mittelwert dieser beiden Reflexschwellen aufgetragen. Die Differenzen zwischen beiden Methoden verteilen sich mit einer Standardabweichung von 2,51 mA um eine mittlere Differenz von 0,56 mA. Der Standardfehler dieser mittleren Differenz beträgt 0,35 mA. Das 95 %- Konfidenzintervall der Differenzen umfasst einen Bereich von 5,49 mA bis -4,36 mA. Die lineare Regression von Differenz und Mittelwert ergab keine signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern ( $R^2 = 0,005$ ,  $p > 0,05$ ).

**Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus (Retest A)**



**Abbildung 7:** Dargestellt ist der Plot nach Bland und Altman zur Untersuchung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus beim Retest A. Die Differenz der NFR- Reflexschwellen, die mit beiden Methoden beim Retest A gemessen wurden, ist für jeden Probanden über dem jeweiligen Mittelwert dieser beiden Reflexschwellen aufgetragen. Die Differenzen zwischen beiden Methoden verteilen sich mit einer Standardabweichung von 1,80 mA um eine mittlere Differenz von -0,36 mA. Der Standardfehler dieser mittleren Differenz beträgt 0,30 mA. Das 95 %- Konfidenzintervall der Differenzen umfasst einen Bereich von 3,17 mA bis -3,89 mA. Die lineare Regression von Differenz und Mittelwert ergab keine signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern ( $R^2 = 0,008$ ,  $p > 0,05$ ).

**Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus (Retest B)**

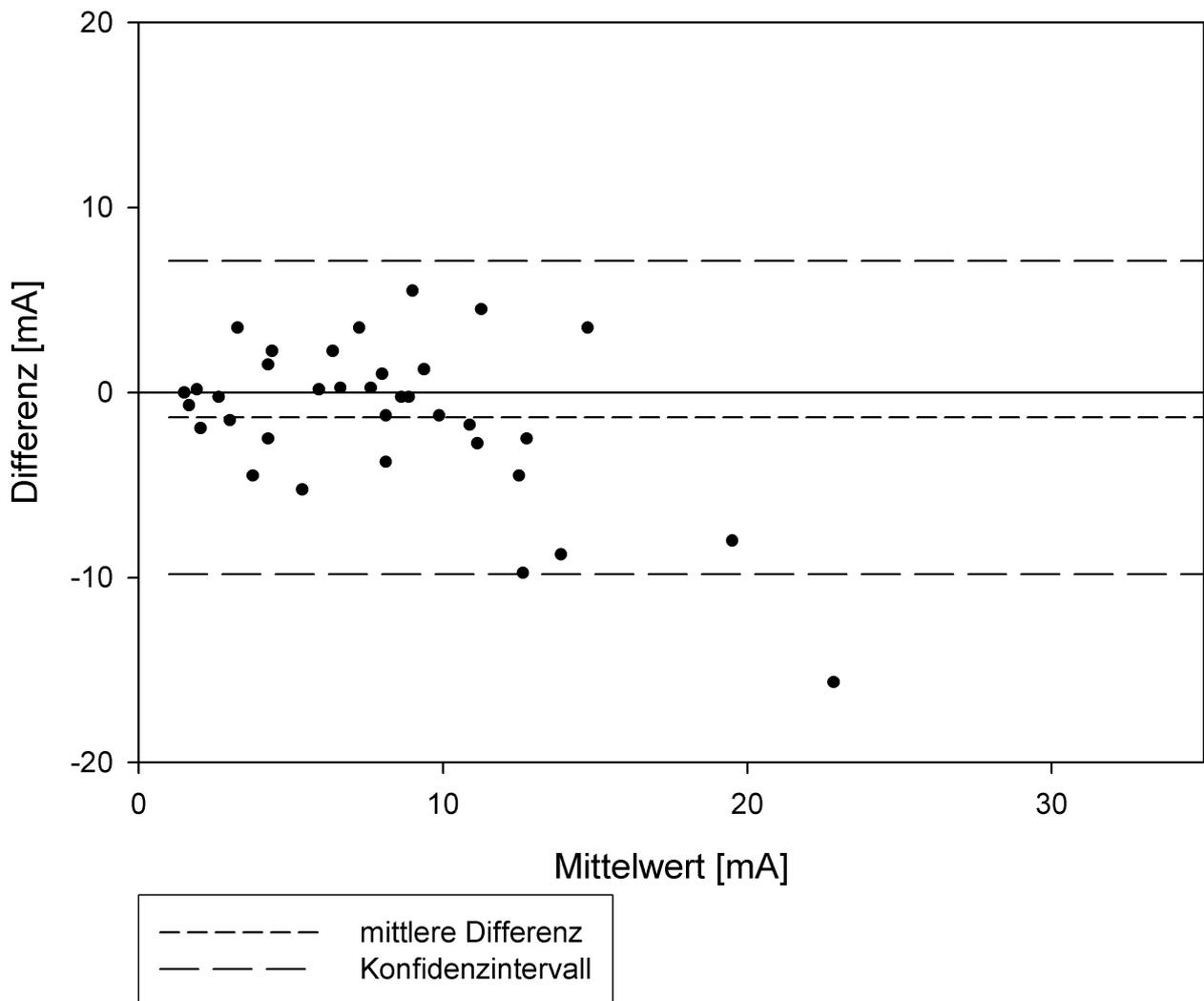


**Abbildung 8:** Dargestellt ist der Plot nach Bland und Altman zur Untersuchung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus beim Retest B. Die Differenz der NFR- Reflexschwellen, die mit beiden Methoden beim Retest B gemessen wurden, ist für jeden Probanden über dem jeweiligen Mittelwert dieser beiden Reflexschwellen aufgetragen. Die Differenzen zwischen beiden Methoden verteilen sich mit einer Standardabweichung von 2,48 mA um eine mittlere Differenz von -0,07 mA. Der Standardfehler dieser mittleren Differenz beträgt 0,42 mA. Das 95 %- Konfidenzintervall der Differenzen umfasst einen Bereich von 4,79 mA bis -4,93 mA. Die lineare Regression von Differenz und Mittelwert ergab keine signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern ( $R^2 = 0,036$ ,  $p > 0,05$ ).

### Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition

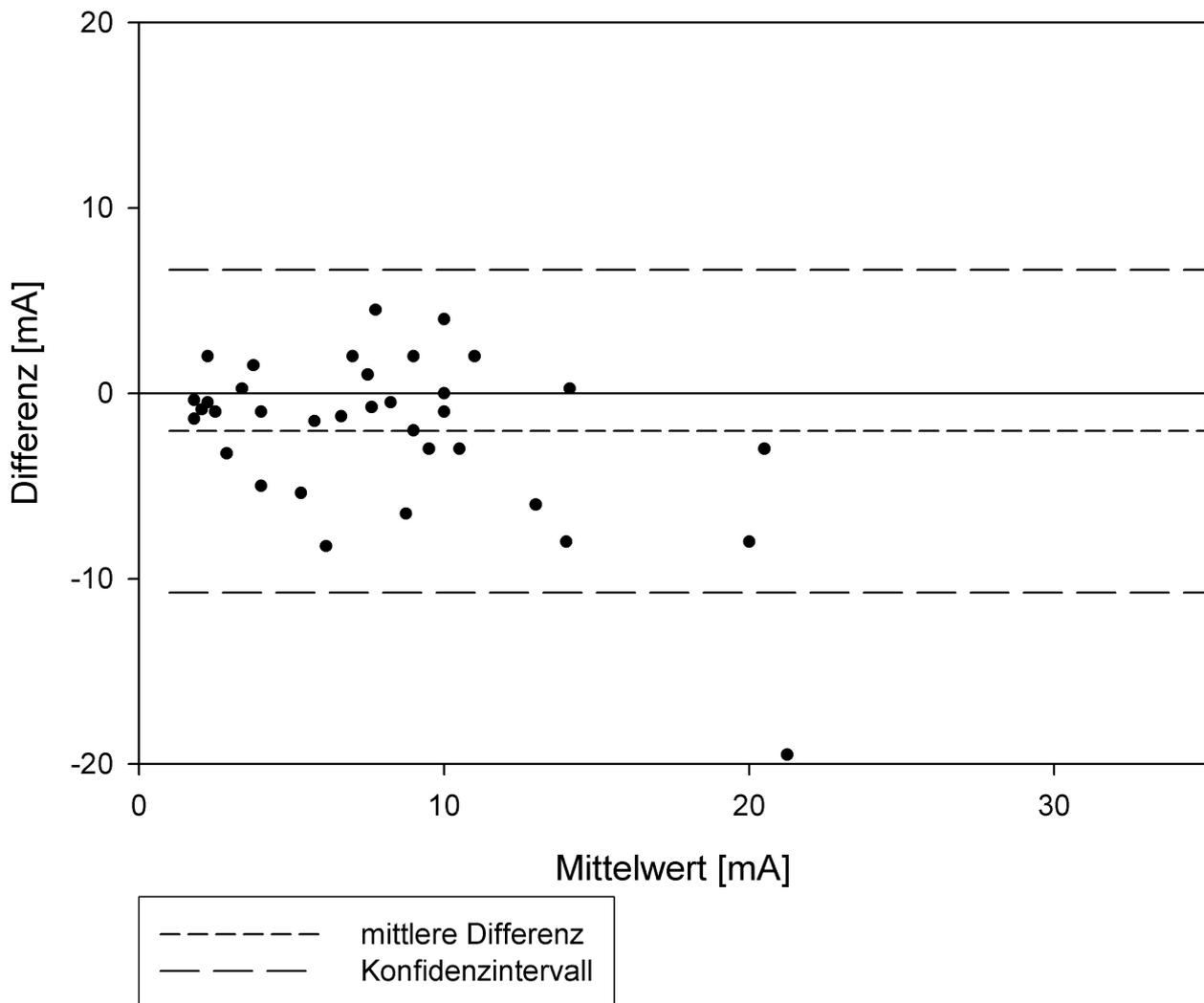
Die Bland- Altman- Analysen zur Quantifizierung von Abweichungen der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition ergaben, dass sich die bei Test und Retest A mit der Staircase- Methode gemessenen NFR- Reflexschwellen mit einer Standardabweichung von 4,32 mA um eine mittlere Differenz von -1,36 mA verteilten (siehe Abbildung 9). In der analog durchgeführten Bland- Altman- Analyse für die NFR- Reflexschwellen, die bei Test und Retest A mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus gemessen wurden, ergab sich für die Differenzen der NFR- Reflexschwellen eine Verteilung mit einer Standardabweichung von 4,44 mA um eine mittlere Differenz von -2,04 mA (siehe Abbildung 10). Das 95 %-Konfidenzintervall der beiden ermittelten Standardabweichungen betrug 4,21 – 4,55 mA.

**Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und  
Veränderung der Elektrodenposition (Staircase- Methode)**



**Abbildung 9: Dargestellt ist der Plot nach Bland und Altman zur Untersuchung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition bei Verwendung der Staircase- Methode. Die Differenz der NFR- Reflexschwellen, die bei Test und Retest A mit der Staircase- Methode gemessen wurden, ist für jeden Probanden über dem jeweiligen Mittelwert dieser beiden Reflexschwellen aufgetragen. Die Differenzen zwischen beiden Messzeitpunkten verteilen sich mit einer Standardabweichung von 4,32 mA um einen Mittelwert von -1,36 mA. Der Standardfehler dieser mittleren Differenz beträgt 0,73 mA. Das 95 %- Konfidenzintervall der Differenzen umfasst einen Bereich von 7,11 mA bis -9,82 mA. Zu beachten ist, dass die Skalierung der Ordinate von der in den übrigen Plots nach Bland und Altman abweicht.**

**Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition (kontinuierlich messender Algorithmus)**

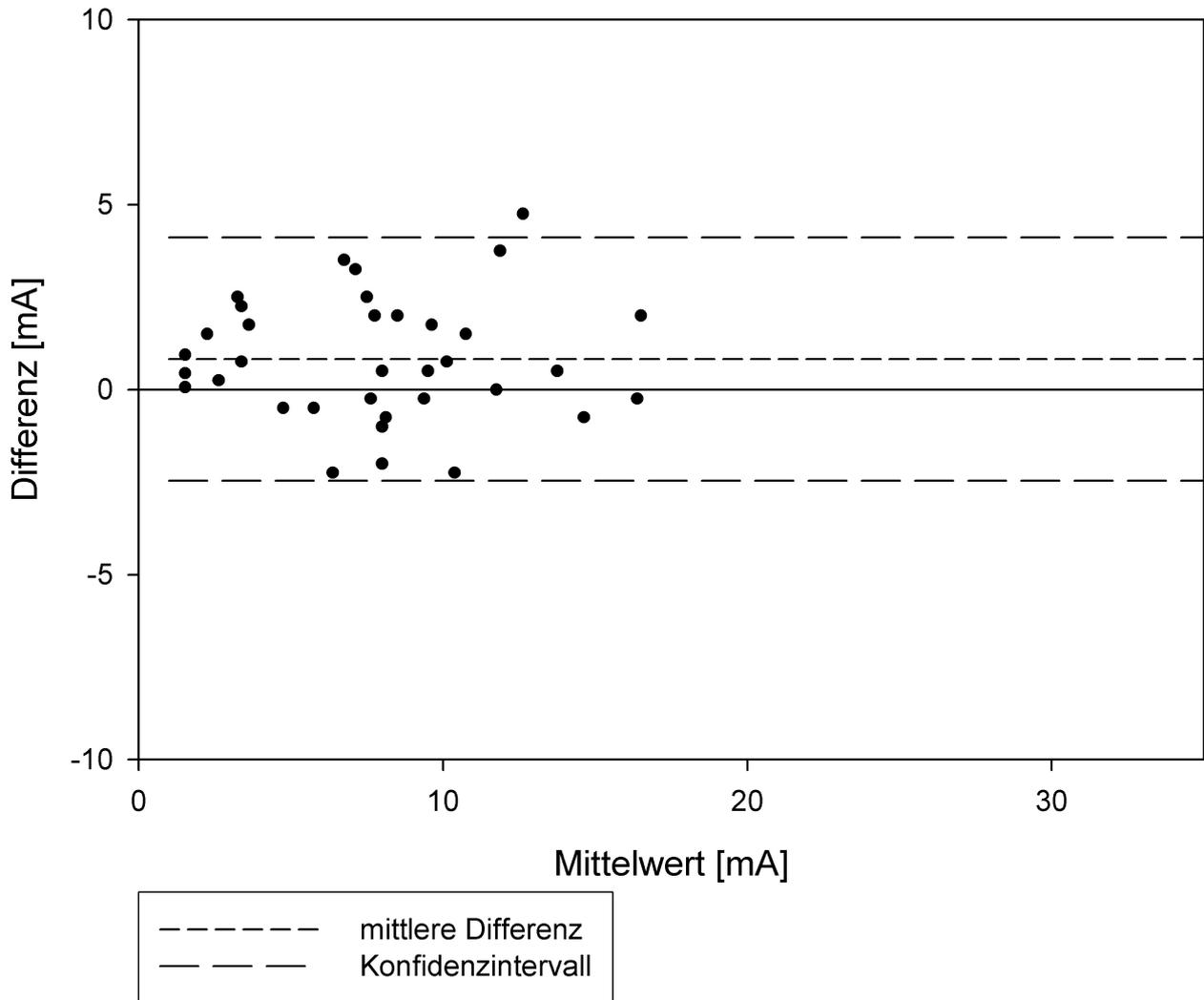


**Abbildung 10: Dargestellt ist der Plot nach Bland und Altman zur Untersuchung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition bei Verwendung des kontinuierlich messenden Algorithmus. Die Differenz der NFR- Reflexschwellen, die bei Test und Retest A mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus gemessen wurden, ist für jeden Probanden über dem jeweiligen Mittelwert dieser beiden Reflexschwellen aufgetragen. Die Differenzen zwischen beiden Messzeitpunkten verteilen sich mit einer Standardabweichung von 4,44 mA um einen Mittelwert von -2,04 mA. Der Standardfehler dieser mittleren Differenz beträgt 0,75 mA. Das 95 %- Konfidenzintervall der Differenzen umfasst einen Bereich von 6,66 mA bis -10,75 mA. Zu beachten ist, dass die Skalierung der Ordinate von der in den übrigen Plots nach Bland und Altman abweicht.**

### Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition

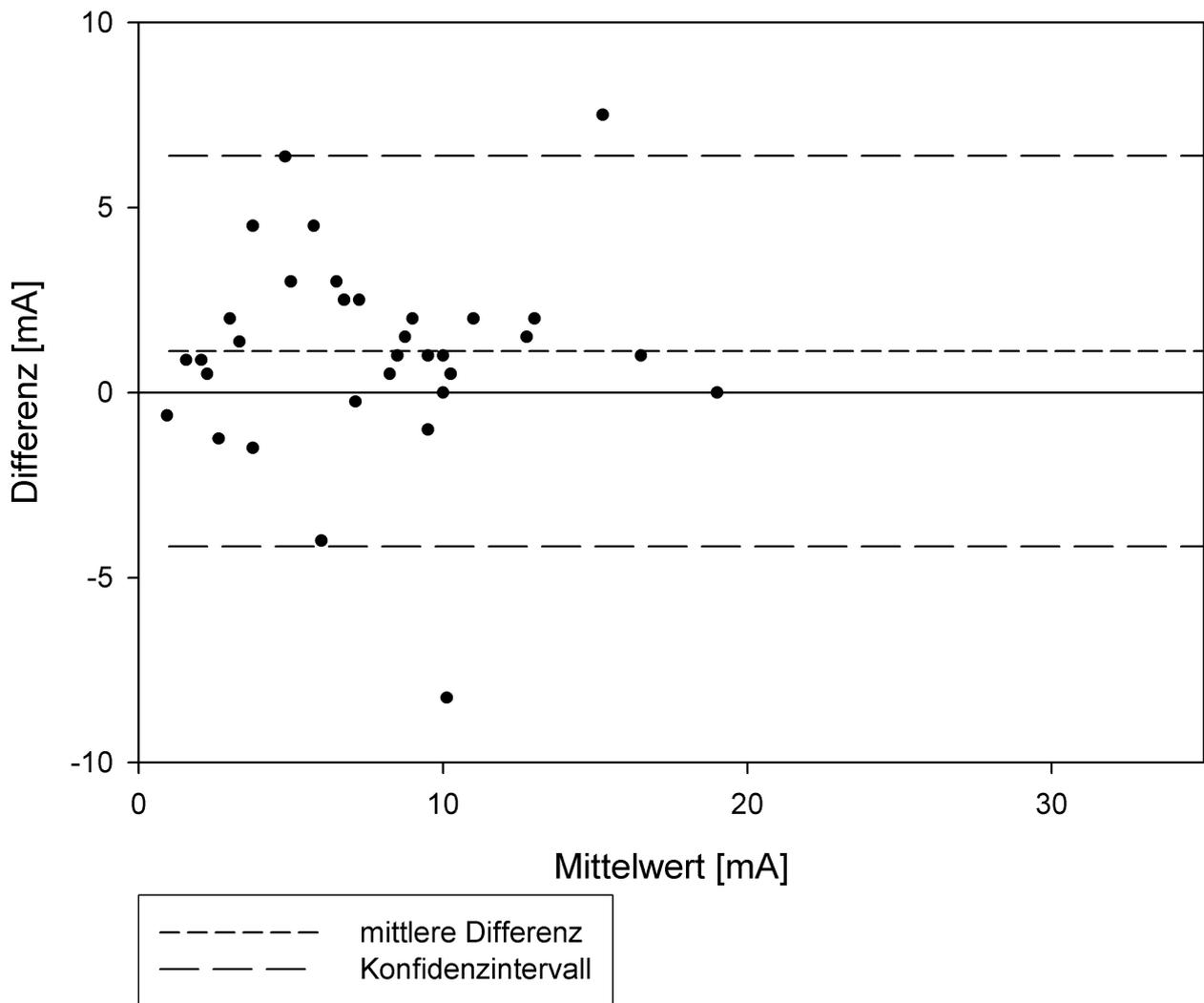
Die Bland- Altman- Analysen zur Quantifizierung von Abweichungen der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition ergaben, dass sich die bei Retest A und Retest B mit der Staircase- Methode gemessenen NFR- Reflexschwellen mit einer Standardabweichung von 1,68 mA um eine mittlere Differenz von 0,83 mA verteilten (siehe Abbildung 11). Für die bei Retest A und Retest B mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus bestimmten NFR- Reflexschwellen ergab die entsprechende Bland- Altman- Analyse für die Differenzen der NFR- Reflexschwellen eine Verteilung mit einer Standardabweichung von 2,69 mA um eine mittlere Differenz von 1,12 mA (siehe Abbildung 12). Das 95 %- Konfidenzintervall der beiden ermittelten Standardabweichungen betrug 0,78 – 3,59 mA.

**Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition (Staircase- Methode)**



**Abbildung 11: Dargestellt ist der Plot nach Bland und Altman zur Untersuchung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition und Verwendung der Staircase- Methode. Die Differenz der NFR- Reflexschwellen, die bei Retest A und Retest B mit der Staircase- Methode gemessen wurden, ist für jeden Probanden über dem jeweiligen Mittelwert dieser beiden Reflexschwellen aufgetragen. Die Differenzen zwischen beiden Messzeitpunkten verteilen sich mit einer Standardabweichung von 1,68 mA um einen Mittelwert von 0,83 mA. Der Standardfehler dieser mittleren Differenz beträgt 0,28 mA. Das 95 %- Konfidenzintervall der Differenzen umfasst einen Bereich von 4,11 mA bis -2,46 mA.**

**Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition (kontinuierlich messender Algorithmus)**



**Abbildung 12: Dargestellt ist der Plot nach Bland und Altman zur Untersuchung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition und Verwendung des kontinuierlich messenden Algorithmus. Die Differenz der NFR- Reflexschwellen, die bei Retest A und Retest B mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus gemessen wurden, ist für jeden Probanden über dem jeweiligen Mittelwert dieser beiden Reflexschwellen aufgetragen. Die Differenzen zwischen beiden Messzeitpunkten verteilen sich mit einer Standardabweichung von 2,69 mA um einen Mittelwert von 1,12 mA. Der Standardfehler dieser mittleren Differenz beträgt 0,46 mA. Das 95 %- Konfidenzintervall der Differenzen umfasst einen Bereich von 6,39 mA bis -4,16 mA.**

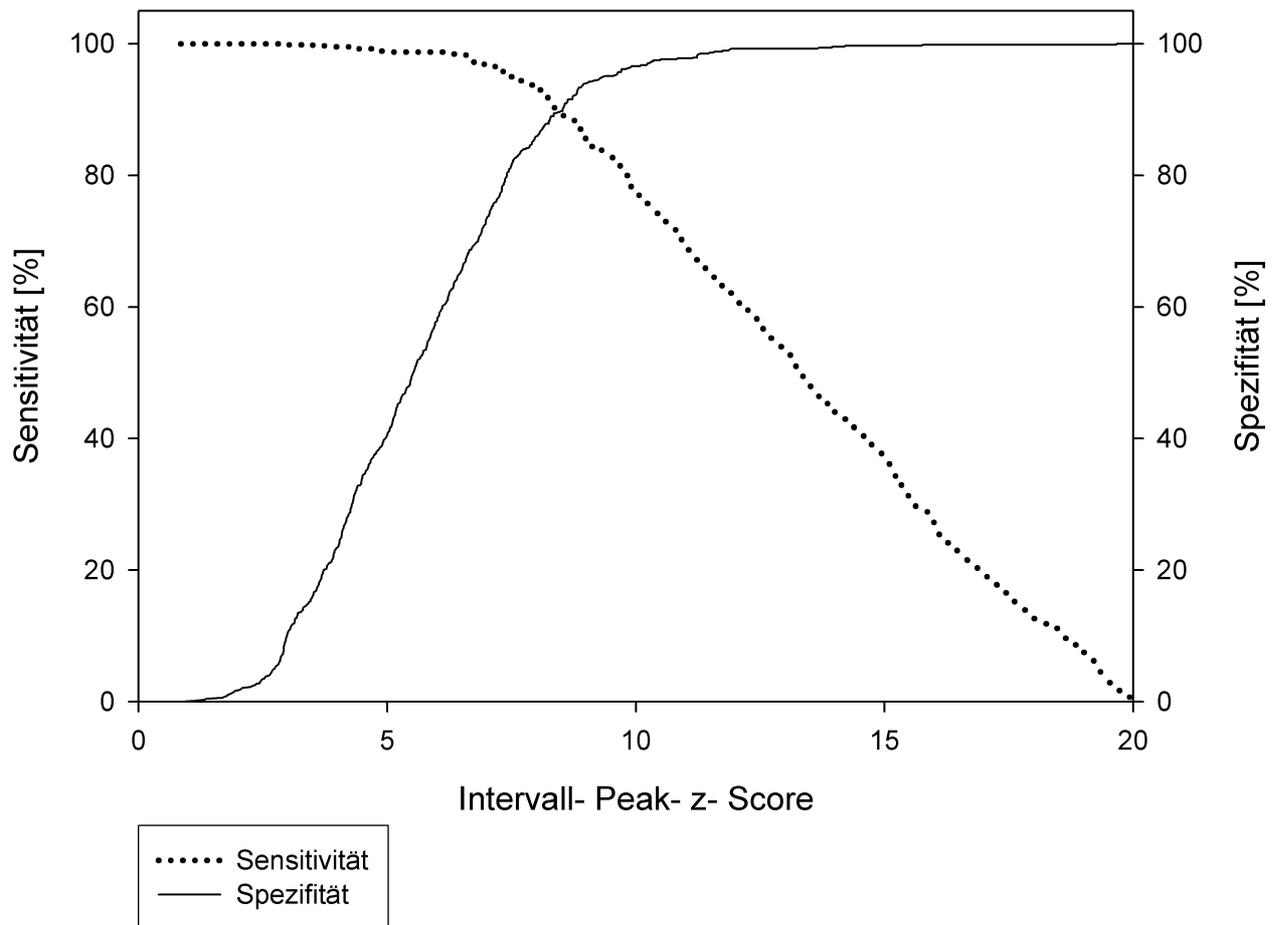
### Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen

An den langen kontinuierlichen Reflexschwellenmessungen nahmen 10 Probanden teil (5 Frauen, 5 Männer). Der Median der Dauer dieser Messungen mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus betrug 89,5 min (61 min – 111 min). Im Mittel erfolgte auf 50,58 % der Stimuli, die mit der Stimulationsstromstärke der aktuell berechneten NFR-Reflexschwelle abgegeben wurden, ein NFR. Der Median der Standardabweichungen, die für die NFR- Reflexschwellen jeder Einzelmessung berechnet wurden, betrug 1,72 mA (0,45 mA – 2,81 mA).

### **3.3. Analyse von Sensitivität und Spezifität des Intervall- Peak- z- Scores**

Im Rahmen der durchgeführten Schnittpunktanalysen beurteilten fünf Arbeitsgruppenmitglieder jeweils 1314 EMG- Signale hinsichtlich des Vorhandenseins eines NFR, um den Intervall- Peak- z- Score zu ermitteln, bei dem sich basierend auf der Entscheidung eines einzelnen Experten Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG im Gleichgewicht befinden.

Die Schnittpunktanalyse für den Versuchsleiter, der auch während der Studie bei Messungen mit der Staircase- Methode über das Vorhandensein eines NFR entschied, ergab einen Intervall- Peak- z- Score von 8,48. Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG betragen bei diesem Intervall- Peak- z- Score 89,75 %. Die für den Versuchsleiter angefertigten Sensitivitäts- und Spezifitätskurven sind als Beispiel für alle Schnittpunktanalysen in Abbildung 13 abgebildet.

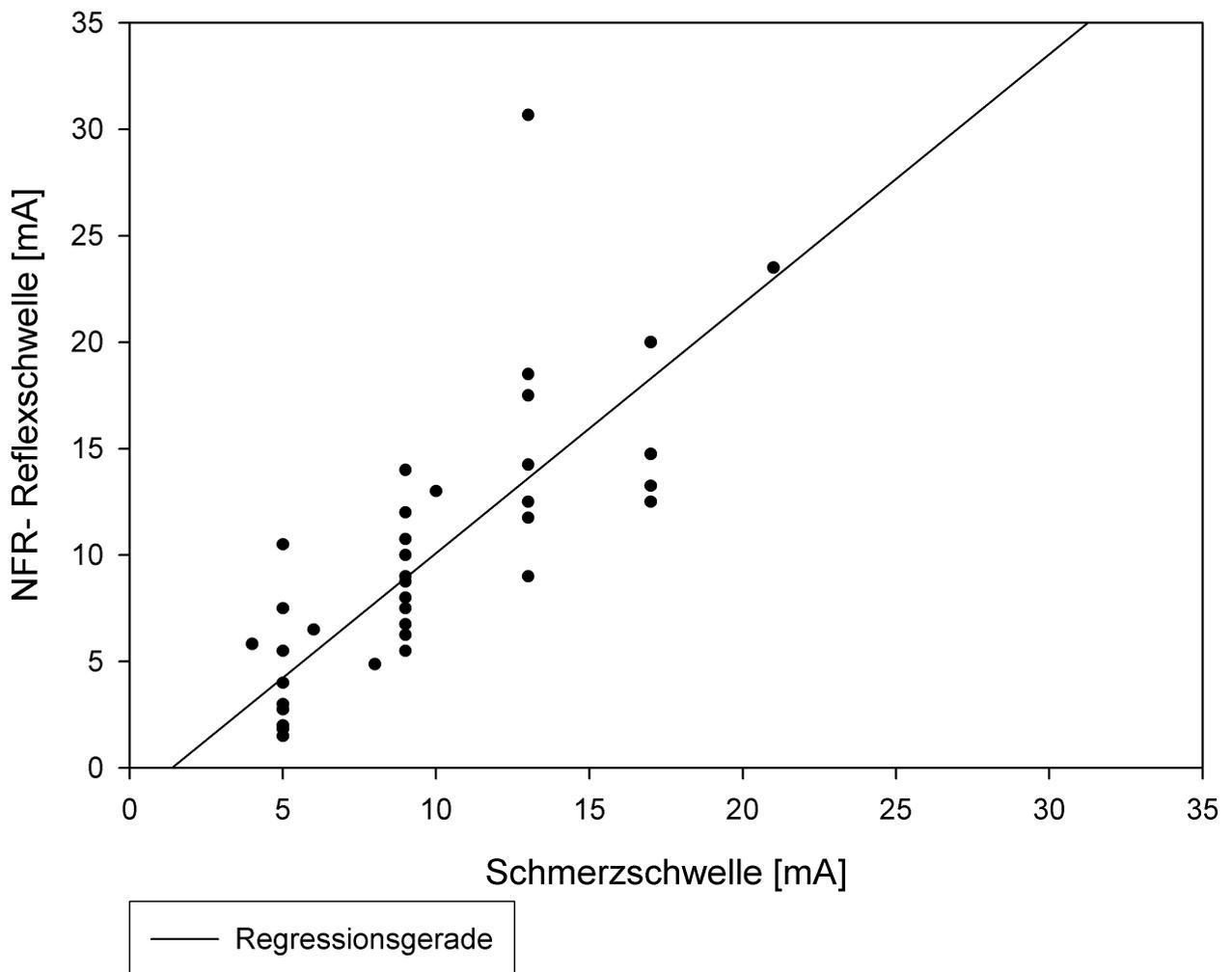


**Abbildung 13:** Zu sehen sind die Sensitivitäts- und Spezifitätskurve für das Kriterium Intervall- Peak- z- Score. Als wahrer Wert für das Vorhandensein eines NFR gilt die Bewertung des Versuchsleiters, der während der Studie auch die Messungen mit der manuellen Staircase- Methode bewertete. Über dem Intervall- Peak- z- Score von 8,48 schneiden sich beide Kurven. Für diesen Intervall- Peak- z- Score betragen Sensitivität und Spezifität 89,75 %.

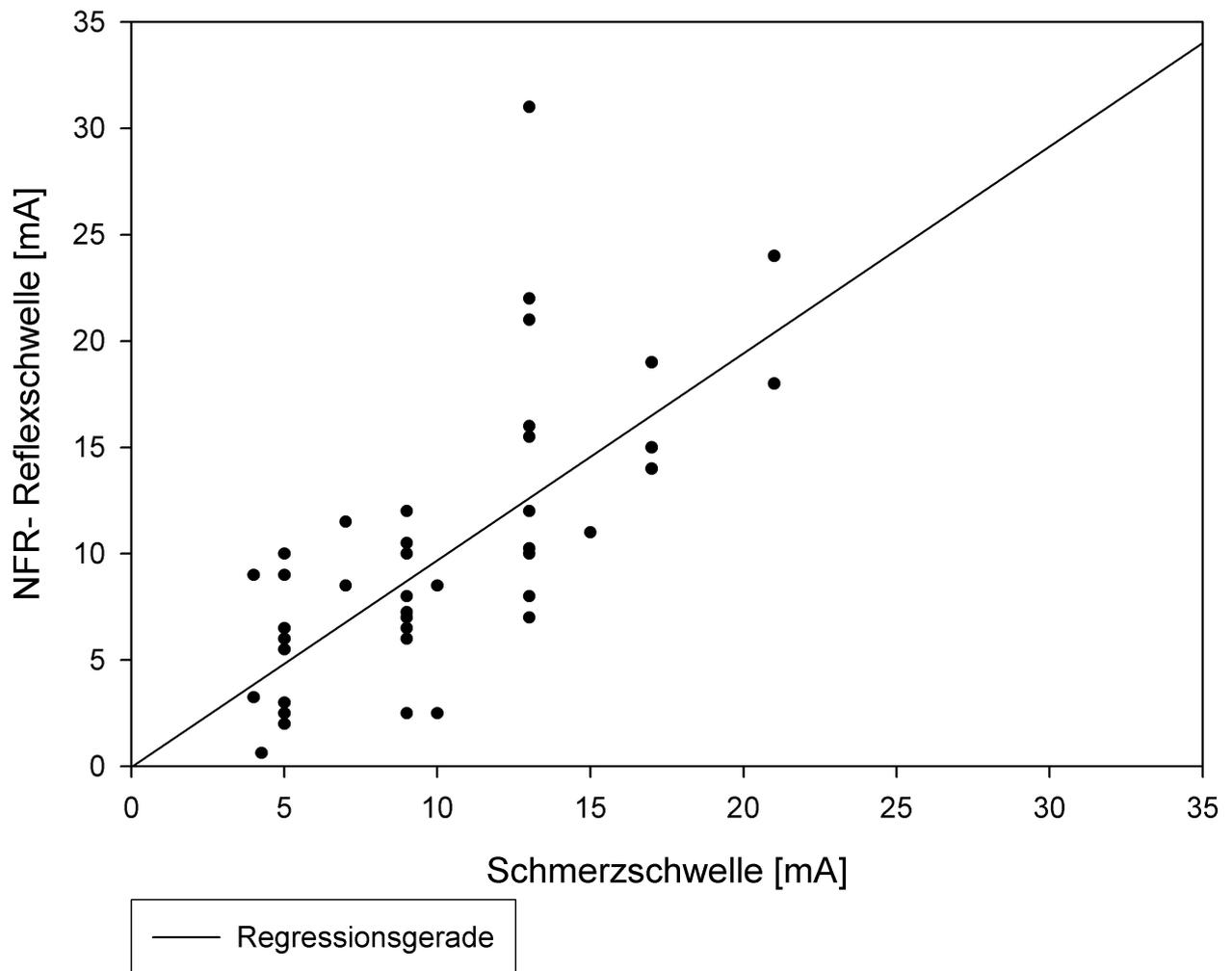
Aus den Schnittpunktanalysen, die auf den Bewertungen der übrigen Arbeitsgruppenmitglieder beruhen, ergaben sich Werte für Intervall- Peak z- Scores und Sensitivität beziehungsweise Spezifität von 6,68 (87,80 %), 7,01 (86,70 %), 6,05 (91,85 %) und 8,46 (86,22 %). Aus den Ergebnissen der fünf Schnittpunktanalysen ließ sich ein mittlerer Intervall- Peak- z- Score von  $7,34 \pm 1,09$  errechnen, bei dem Sensitivität und Spezifität für die Identifikation eines NFR im EMG  $88,46 \pm 2,33$  % betragen.

### 3.4. Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle

Die linearen Regressionen von den NFR- Reflexschwellen und subjektiven Schmerzschwellen, die bei den Messungen des Tests mit Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus ermittelt wurden, ergaben einen Determinationskoeffizienten von 0,62 ( $p < 0,05$ ) für Messungen mit der Staircase- Methode (siehe Abbildung 14) und einen Determinationskoeffizienten von 0,49 ( $p < 0,05$ ) für Messungen mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 14:** Dargestellt ist die lineare Regression von NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle, welche beim Test unter Anwendung der Staircase- Methode gemessen wurden. Es ergibt sich eine signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern ( $R^2 = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 15:** Dargestellt ist die lineare Regression von NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle, die beim Test unter Anwendung des kontinuierlich messenden Algorithmus ermittelt wurden. Es ergibt sich eine signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern ( $R^2 = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ).

#### 4. Diskussion

Der NFR löst eine Muskelantwort aus, die dem Schutz der betroffenen Extremität vor einem schädlichen Reiz dient und im EMG messbar ist (Sherrington 1910). Hierzu zeigten Rhudy und Kollegen durch taxometrische Analyse, dass der NFR ein spezifisches Gebilde im EMG des *musculus biceps femoris* ist, das auf schmerzhafte Stimulation des ipsilateralen *nervus suralis* folgt (Rhudy et al. 2008a). Außerdem wird der NFR durch schmerzspezifische afferente Nervenfasern vermittelt (siehe 1.2.). So lässt sich ein NFR nur auslösen, wenn der stimulierte Nerv A $\delta$ - Fasern enthält (Wiesenfeld-Hallin et al. 1984). Dabei entspricht die Überleitungsgeschwindigkeit der RIII-Komponente des NFR der von A $\delta$ - Fasern (Ertekin et al. 1975) und eine medikamentöse Blockade der A $\delta$ - Fasern führt zur Aufhebung des subjektiven Schmerzgefühls und des NFR (Boureau et al. 1978).

Die Taxon- Eigenschaften des NFR und die Vermittlung durch schmerzspezifische A $\delta$ - Fasern erklären noch nicht vollständig den Wert des NFR für die medizinische Forschung. Dieser beruht auf der Korrelation von zwei seiner Parameter mit Parametern der subjektiven Schmerzwahrnehmung. Hierzu wurde wiederholt gezeigt, dass die Amplitude des NFR im EMG mit der Bewertung des gleichzeitig wahrgenommenen Schmerzes korreliert (Chan & Dallaire 1989, Rhudy et al. 2006). Außerdem wird angenommen, dass die Stimulationsstromstärken der NFR- Reflexschwelle und der subjektiven Schmerzschwelle korrelieren (Sandrini et al. 1993a, Willer 1977). Durch diese Korrelationen wird es möglich, Rückschlüsse vom Ausmaß elektromyographischer Parameter auf die quantitative Ausprägung von Parametern des subjektiven Schmerzempfindens zu ziehen. So wird die Amplitude des NFR im EMG als Surrogat für die Intensität der subjektiven Schmerzwahrnehmung und die Stimulationsstromstärke der NFR- Reflexschwelle als Surrogat für die subjektive Schmerzschwelle verwendet. Diese Surrogate machen den NFR für die medizinische Forschung so interessant, da sie einen Weg anbieten, Parameter des subjektiven Schmerzempfindens indirekt anhand objektiv beurteilbarer und standardisiert messbarer elektromyographischer Parameter zu quantifizieren.

Die erwähnten Surrogate wurden bereits in zahlreichen Studien an wachen Probanden und Patienten angewendet (Sandrini et al. 2005, Skljarevski & Ramadan 2002). Es ist anzunehmen, dass die Verwendung dieser Surrogate auch unter Allgemeinanästhesie möglich ist, da in diesem Zustand zwar die emotionale, kognitive und psychomotorische Komponente des subjektiven Schmerzerlebens eliminiert werden, aber Nozizeption und

motorische sowie vegetative Komponenten der Reaktion erhalten und messbar bleiben. Diesbezüglich wurde gezeigt, dass die NFR- Reflexschwelle und die Reaktion auf einen Schmerzreiz unter Anästhesie mit Hypnotika, inhalativen Anästhetika und einer Kombination aus Analgetika und Hypnotika miteinander korrelieren (von Dincklage et al. 2009, von Dincklage et al. 2010a, von Dincklage et al. 2010b).

#### **4.1. Einführung eines kontinuierlich messenden Algorithmus**

Zur Bestimmung der NFR- Reflexschwelle werden in aktuellen Arbeiten meistens Staircase- Methoden nach einem Modell von Levitt angewandt (Levitt 1971), die sich häufig von Arbeitsgruppe zu Arbeitsgruppe in ihrer Konfiguration, vor allem die Schrittgrößen der Stimulationsstromstärke betreffend, unterscheiden (Campbell et al. 2008, Emery et al. 2006). Die Staircase- Methode nach Levitt stammt aus dem Gebiet der Psychoakustik und zeichnet sich vor allem durch eine schnelle Konvergenz auf den zu bestimmenden Schwellenwert hin aus. Dadurch eignet sich die Staircase- Methode besonders dazu, schnell einen Wert für die zu bestimmende Schwelle zu schätzen.

Zur Untersuchung von zeitabhängigen Veränderungen der Reflexschwelle erscheint eine kontinuierliche Messung der NFR- Reflexschwelle günstig. Solche Veränderungen sind zum Beispiel bei der Verabreichung von Medikamenten zu erwarten. Besonders bei Verabreichung von schnell wirksamen Medikamenten im Verlauf einer Allgemeinanästhesie ist eine kontinuierliche Messung der NFR- Reflexschwelle interessant. Hierzu ist die Bestimmung der NFR- Reflexschwelle mit der Staircase- Methode nach Levitt jedoch ungeeignet.

Deshalb wurde im Rahmen dieser Studie in der Arbeitsgruppe ein Algorithmus entworfen, der eine kontinuierliche Messung einer sich verändernden NFR- Reflexschwelle ermöglicht. Dies geschah mit der Staircase- Methode als Grundlage, um die schnelle Konvergenz in Richtung Schwellenwert zu erhalten. Im Prinzip der Staircase- Methode nach Levitt wird davon ausgegangen, dass sich die zu messende Schwelle während ihrer Messung nicht verändert. Verändert sich jedoch die zu messende Schwelle bei Anwendung der Staircase- Methode nach Levitt, ergibt die angewendete Berechnung der Schwelle als Mittelwert falsche Resultate. Deshalb wird die NFR- Reflexschwelle bei Anwendung des kontinuierlich messenden Algorithmus fortlaufend durch logistische Regression der letzten Stimulationsstromstärken errechnet (siehe 2.2.4.).

Des Weiteren sind die in der Staircase- Methode nach Levitt vorgesehenen Steigerungen und Verringerungen der Stimulationsstromstärke zur Messung einer sich verändernden NFR- Reflexschwelle ungeeignet, da sie zu klein sind und erst nach erheblicher Verzögerung wieder mit Stimulationsstromstärken im Bereich der veränderten NFR- Reflexschwelle stimuliert würde. Deshalb wurden die in 2.2.4. beschriebenen Regeln zur Veränderung der Stimulationsstromstärke in den kontinuierlich messenden Algorithmus implementiert, die es trotz Veränderung der NFR- Reflexschwelle ermöglichen, schnell mit Stimulationsstromstärken im Bereich der neuen Reflexschwelle zu stimulieren.

Der kontinuierlich messende Algorithmus soll idealerweise die gleichen Messergebnisse liefern wie die bisher verwendete Staircase- Methode, damit Erkenntnisse über die NFR- Reflexschwelle, die mit der Staircase- Methode erarbeitet wurden, auch für den kontinuierlich messenden Algorithmus ihre Gültigkeit behalten, ohne erneut untersucht werden zu müssen. Die Entwicklung des kontinuierlich messenden Algorithmus in Anlehnung an die Staircase- Methode lässt bereits eine Ähnlichkeit der Ergebnisse und Austauschbarkeit beider Methoden vermuten. Um diese Vermutung durch statistische Untersuchung zu belegen, wurde die Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus mit den Abweichungen verglichen, die durch andere Einflussfaktoren entstehen.

Der NFR und die NFR- Reflexschwelle können durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren beeinflusst werden, wie zum Beispiel: Ablenkung (Edwards et al. 2007), emotionaler Affekt (Rhudy et al. 2005, Rhudy et al. 2010), Herzzyklusphase (Edwards et al. 2001, Edwards et al. 2002), Medikation (Piletta et al. 1990, Sandrini et al. 1992), zirkadianer Rhythmus (Sandrini et al. 1986), Gesundheitsstörungen (Courtney et al. 2009, Sandrini et al. 2000) und Menstruationszyklus (Tassorelli et al. 2002). Es ist davon auszugehen, dass zusätzlich zu diesen bekannten Einflussfaktoren auch Einflussfaktoren existieren, die bisher unbekannt sind. In aktuellen Anwendungsstudien werden nicht alle der möglichen Einflussfaktoren konstant gehalten. Dies geschieht entweder, weil die untersuchten Effekte deutlich größer sind als die mögliche Auswirkung der unberücksichtigten Einflussfaktoren (Mylius et al. 2005) oder weil abhängig von Studiendesign und vertretbarem Aufwand bestimmte Einflussfaktoren wie zum Beispiel die Elektrodenposition nicht konstant gehalten werden können.

Nach Bland und Altman sind zwei Methoden austauschbar anwendbar, wenn die Abweichungen im 95 %- Konfidenzintervall ihrer Differenzen, also dem 1,96- fachen der

Standardabweichung der Differenzen (bei angenommener Normalverteilung), ohne klinische Relevanz sind (Bland & Altman 1999). Als Maß für die klinische Relevanz wird in dieser Arbeit die Abweichung der NFR- Reflexschwelle durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren verwendet, da diese der Minimalvariabilität entspricht, die bei Messungen der NFR- Reflexschwelle stets enthaltenen ist.

Demnach wird die Austauschbarkeit von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus geprüft, indem untersucht wird, ob die Abweichung zwischen beiden Messmethoden nicht signifikant größer ist als die durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren verursachte Abweichung der NFR- Reflexschwelle (Erläuterung der gemessenen Größen siehe 2.4.1.).

Welche Einflussfaktoren nicht kontrollierbar sind und entsprechend der Fragestellung eine geeignete Vergleichsgröße zu der Abweichung zwischen den Messmethoden darstellen, hängt vom Studiendesign und dem Aufwand ab, der zur Kontrolle der möglichen Einflussfaktoren nötig ist. In dieser Arbeit wurden folgende Einflussfaktoren als mit vertretbarem Aufwand kontrollierbar eingestuft und konstant gehalten: zirkadianer Rhythmus, Ablenkung des Probanden, Medikation einschließlich Koffein und Nikotin, Gesundheitsstörungen und sportliche Aktivität. Dies entspricht mindestens beziehungsweise überschreitet teilweise den in Anwendungsstudien üblichen Aufwand. Durch den Aufbau dieser Studie mit Messungen zu mehreren Zeitpunkten wurden verschiedene Rahmenbedingungen, die sich bei der Untersuchung der NFR- Reflexschwelle in der Forschung ergeben können, simuliert. Die Abweichungen der NFR- Reflexschwelle durch die jeweils nicht kontrollierbaren Einflussfaktoren wurden für den Vergleich mit der Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus herangezogen. Dies waren die Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach einer mehrwöchigen Pause und Veränderung der Elektrodenposition, die Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition und die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen.

Auf diese Weise war es möglich, die Abweichung zwischen den Messmethoden mit mehreren durch nicht kontrollierbare Einflüsse verursachten Abweichungen der NFR- Reflexschwelle zu vergleichen, statt eine einzige Vergleichsgröße willkürlich als geeignet festzulegen.

Die Abweichung zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus wurde anhand von Messungen der NFR- Reflexschwelle mit beiden

Methoden zu drei verschiedenen Zeitpunkten untersucht (Test, Retest A und Retest B). In Bland-Altman-Analysen wurde die Abweichung der NFR-Reflexschwellen untersucht, die in derselben Messreihe von Staircase-Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus ermittelt wurden. In den Plots nach Bland und Altman zeigten sich keine systematischen Zusammenhänge zwischen Differenz und Mittelwert der von beiden Methoden gemessenen NFR-Reflexschwellen, wie zum Beispiel eine Zunahme der Differenz bei Zunahme des Mittelwertes.

Die Abweichungen durch unbekannte und nicht konstant gehaltene Einflussfaktoren wurden anhand von Bland-Altman-Analysen der NFR-Reflexschwellen ermittelt, die zu benachbarten Messzeitpunkten mit derselben Methode gemessen wurden. Hierbei entsprechen die Abweichungen zwischen Test und Retest A vor allem dem Einfluss einer langen Messpause von mehreren Wochen und der Veränderung der Elektrodenposition. Die Abweichungen zwischen Retest A und Retest B dagegen entsprechen dem Einfluss einer Messpause von 15 min ohne Veränderung der Elektrodenposition. Zusätzlich wurde anhand der langen kontinuierlichen Reflexschwellenmessungen die Abweichung der NFR-Reflexschwelle ermittelt, die sich ohne Veränderung von bekannten Einflussfaktoren innerhalb einer langen kontinuierlichen Messung ergibt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 3 zusammenfassend aufgeführt.

<b>Abweichung der NFR-Reflexschwelle ...</b>	<b>95 % - Konfidenzintervall</b>	<b>Zeitpunkt / Methode</b>	<b>SD</b>
... zwischen Staircase-Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus	1,48 – 3,05 mA	Test	2,51 mA
		Retest A	1,80 mA
		Retest B	2,48 mA
... nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition	4,21 – 4,55 mA	Staircase- Methode	4,32 mA
		kontinuierlich messender Algorithmus	4,44 mA
... nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition	0,78 – 3,59 mA	Staircase- Methode	1,68 mA
		kontinuierlich messender Algorithmus	2,69 mA
... während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen	/	lange kontinuierliche Reflexschwellenmessung	Median SD: 1,72 mA

**Tabelle 3:** Dargestellt ist die Variabilität der Messungen der NFR- Reflexschwelle, die in dieser Studie durchgeführt wurden. In der ersten Spalte wird die gemessene Abweichung benannt. Die zweite Spalte enthält Angaben zum 95 %-Konfidenzintervall der entsprechenden Abweichung. In der dritten Spalte ist bei Messung der NFR- Reflexschwelle mit unterschiedlichen Methoden der Zeitpunkt der Messung genannt. Bei Messung der NFR- Reflexschwelle mit der gleichen Methode zu unterschiedlichen Zeitpunkten wird in der dritten Spalte die Messmethode angegeben. In der vierten Spalte findet sich die in der entsprechenden Bland- Altman- Analyse ermittelte Standardabweichung. Für die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen ist in der vierten Spalte der Median der Standardabweichungen der NFR- Reflexschwelle während langer kontinuierlicher Messungen angegeben. Für diesen Wert wurde kein 95 %- Konfidenzintervall berechnet.

Diese Ergebnisse zeigen:

- 1) Die Abweichungen der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus sind geringer als die Abweichungen, die sich bei Messung der NFR- Reflexschwelle mit der gleichen Methode nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition ergeben.
- 2) Das 95 %- Konfidenzintervall der Abweichungen zwischen den Messmethoden überschneidet sich mit dem 95 %- Konfidenzintervall der Abweichungen der NFR- Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition. Demnach sind die Abweichungen der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus nicht signifikant größer als die Abweichungen, die sich bei Messung der NFR- Reflexschwelle mit der gleichen Methode nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition ergeben.
- 3) Die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen liegt im 95 %- Konfidenzintervall der Abweichungen zwischen den Messmethoden. Dem folgend ist die Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus auch nicht signifikant größer als die Abweichung der NFR- Reflexschwelle im Rahmen einer kontinuierlichen Messung.

Diesen Ergebnissen nach kann eine Austauschbarkeit von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus angenommen werden.

Bei Betrachtung der in Tabelle 3 aufgeführten Abweichungen der NFR- Reflexschwelle unter verschiedenen Bedingungen lässt sich eine Rangfolge erkennen. Mit jedem zusätzlichen Einflussfaktor steigt die Abweichung der NFR- Reflexschwelle. So ist die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Messungen am geringsten. Zwischen NFR- Reflexschwellen, die vor und nach einer Pause von 15 min ohne Veränderung der Elektrodenposition gemessen wurden, ist die Abweichung schon größer. Die Abweichung der NFR- Reflexschwelle nach einer mehrwöchigen Pause und Veränderung der Elektrodenposition ist am größten. Die Abweichung zwischen den verglichenen Messmethoden ist nicht signifikant größer als eine der genannten Vergleichsgrößen, erscheint im Vergleich aber relativ hoch. Da die Daten zum Vergleich

zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus nur in aufeinanderfolgenden Messungen und nicht zum exakt gleichen Zeitpunkt gemessen werden konnten, sind in der gemessenen Abweichung zwischen den Messmethoden auch Abweichungen der NFR- Reflexschwelle im Zeitverlauf enthalten. Diese Abweichungen, die anhand der langen kontinuierlichen Messungen quantifiziert wurden, trugen daher entscheidend zur scheinbaren Abweichung zwischen den Messmethoden bei. Demnach ist anzunehmen, dass die tatsächliche Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus deutlich geringer ist als der hier ermittelte Wert.

Der Vergleich der NFR- Reflexschwellen von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus fand unter Bedingungen statt, die Veränderungen der NFR- Reflexschwelle verhindern sollten. Der kontinuierlich messende Algorithmus wurde aber entwickelt, um eine sich verändernde NFR- Reflexschwelle messen zu können. Zur Messung der Abweichung zwischen den Messmethoden wurde der von der Staircase- Methode ermittelte Schwellenwert mit dem ersten von vielen Schwellenwerten verglichen, die der kontinuierlich messende Algorithmus ermittelte. Bei diesem Vorgehen wurde die Fähigkeit des kontinuierlich messenden Algorithmus, eine sich verändernde NFR- Reflexschwelle im Zeitverlauf zu erfassen, auf die Ermittlung eines einzigen Wertes beschränkt.

Das besondere Leistungsvermögen des kontinuierlich messenden Algorithmus zeigt sich jedoch erst während der kontinuierlichen Messung der NFR- Reflexschwelle im Zeitverlauf, wie es zum Beispiel bei den langen kontinuierlichen Messungen am Ende dieser Studie der Fall war. Hier erfolgte in 50,58 % der Fälle auf einen Stimulus, der mit der Stromstärke der aktuell vom kontinuierlich messenden Algorithmus bestimmten NFR- Reflexschwelle abgegeben wurde, ein NFR. Der kontinuierlich messende Algorithmus ist also nicht nur hinsichtlich des ersten errechneten Schwellenwertes austauschbar mit der Staircase- Methode verwendbar, sondern erfüllt auch im weiteren Zeitverlauf die Funktion der kontinuierlichen Bestimmung der NFR- Reflexschwelle.

Wenn man die Bland- Altman- Analysen zur Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus betrachtet, fällt auf, dass sich die Differenzen zwischen beiden Methoden um eine mittlere Differenz verteilen, die von Null verschieden ist. Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass

sich die Definition eines NFR zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus unterscheidet. Zur Identifizierung eines NFR im EMG durch den kontinuierlich messenden Algorithmus musste ein Intervall- Peak- z- Score von 10,32 erreicht werden. Für den Versuchsleiter, der die NFR bei Messungen mit der Staircase- Methode durch optische Beurteilung identifizierte, wurde in der Schnittpunktanalyse der Daten von Sensitivität und Spezifität ein deutlich geringerer Intervall- Peak- z- Score von 8,48 ermittelt (siehe 4.2.). Die mittlere Differenz der von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus bestimmten NFR- Reflexschwellen scheint von Test über Retest A bis hin zu Retest B abzunehmen. Grund hierfür könnte eine unbewusste Annäherung der Bewertungskriterien des Versuchsleiters an den kontinuierlich messenden Algorithmus sein.

#### **4.2. Analyse von Sensitivität und Spezifität des Intervall- Peak- z- Scores**

Der NFR wird mit zunehmender Häufigkeit in der Forschung verwandt und wurde als Methode zur Beurteilung der Behandlungswirksamkeit von neuropathischen Schmerzen in die Richtlinien der *European federation of neurological societies* aufgenommen (Cruccu et al. 2004). Mit der Verwendung des Reflexes steigt auch die Anzahl der verschiedenen Definitionen des NFR und der NFR- Reflexschwelle, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Arbeitsgruppen erschwert. Aktueller Goldstandard zur Identifizierung eines NFR im EMG ist die optische Beurteilung durch einen Experten. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Arbeitsgruppen ließe sich durch die Verwendung von standardisierten Parametern zur Definition eines NFR erhöhen.

Diesbezüglich wurden von Rhudy und France verschiedene standardisierte Parameter hinsichtlich ihrer Eignung zur Identifizierung eines NFR im EMG untersucht (Rhudy & France 2007). Diese Untersuchungen ergaben, dass sich der Intervall- Peak- z- Score sehr gut eignet, einen NFR im EMG zu identifizieren. Ein Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung eines NFR im EMG wird laut Rhudy und France bei einem Wert von 10,32 für diesen Parameter erreicht. Für die Funktion des in dieser Studie vorgestellten Algorithmus zur kontinuierlichen Bestimmung der NFR- Reflexschwelle wurden der Intervall- Peak- z- Score und der von Rhudy und France ermittelte Wert für diesen Parameter zur Identifizierung eines NFR im EMG übernommen. Dieser übernommene Wert wurde von Rhudy und France in einer Schnittpunktanalyse auf Basis der Bewertung von zwei Experten ermittelt. Dabei galt

ein NFR nur dann als vorhanden, wenn beide Experten in ihrer Bewertung übereinstimmen und einen NFR in der EMG- Spur identifizierten. Dies entspricht jedoch nicht den Bedingungen bei Anwendung der Staircase- Methode, bei der ein NFR in der Regel von nur einem erfahrenen Versuchsleiter im EMG identifiziert wird. Folgend könnte sich eine systematische Abweichung zwischen den Ergebnissen von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus ergeben.

Der kontinuierlich messende Algorithmus soll aber idealerweise die gleichen Messergebnisse liefern wie die Staircase- Methode, damit Erkenntnisse über die NFR- Reflexschwelle, die mit der Staircase- Methode erarbeitet wurden, auch für den kontinuierlich messenden Algorithmus ihre Gültigkeit behalten. Dies ist auch für jede andere Methode wünschenswert, die zur Bestimmung der NFR- Reflexschwelle angewandt wird. Deshalb wurde eine erneute Schnittpunktanalyse durchgeführt, welche die Bedingungen bei Anwendung der Staircase- Methode berücksichtigt. Diese ergab, dass sich basierend auf den Urteilen eines einzelnen Bewerter Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG bei einem Intervall- Peak- z- Score von 7,34 im Gleichgewicht befinden.

Die auf den Bewertungen der fünf Arbeitsgruppenmitglieder in den Schnittpunkt- analysen ermittelten Werte liegen alle unter dem von Rhudy und France ermittelten Wert. Dieser Unterschied ist dadurch zu begründen, dass in den Untersuchungen von Rhudy und France die zwei zur Bewertung herangezogenen Experten übereinstimmen mussten, um einen NFR in einer EMG- Spur zu identifizieren. Stimmten die Bewertungen der Experten nicht überein, galt ein NFR per Definition als nicht vorhanden. In der vorliegenden Studie wäre wahrscheinlich in vielen dieser EMG- Spuren ein NFR identifiziert worden, da die Bewertung eines einzelnen Experten für die Identifizierung eines NFR im EMG entscheidend war.

Des Weiteren fällt auf, dass Sensitivität und Spezifität der für die in dieser Studie ermittelten Schnittpunkte teilweise geringer sind als der von Rhudy und France ermittelte Wert (91 %). Dies liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Auswahl der zur Untersuchung herangezogenen EMG- Spuren. Während in dieser Studie EMG- Spuren ausgewählt wurden, deren Intervall- Peak- z- Score im Messfenster für den NFR zwischen 0 und 20 lag, erfolgte in der Untersuchung von Rhudy und France keine Selektion der EMG- Spuren. Bei der Ermittlung von Sensitivität und Spezifität ist hier jedoch auch die Beschaffenheit der Stichprobe maßgebend. Da von unterschiedlicher

Auswahl und konsekutiv unterschiedlicher Beschaffenheit der Stichproben ausgegangen werden kann, sind die Unterschiede von Sensitivität und Spezifität zwischen beiden Studien nicht aussagekräftig.

Abschließend wird die Verwendung des in dieser Studie ermittelten Intervall- Peak- z- Scores von 7,34 zur Definition eines NFR empfohlen. In der durchgeführten Schnittpunktanalyse wurden die Bedingungen berücksichtigt, die auch bei Messung der NFR- Reflexschwelle mit der Staircase- Methode durch einen Experten (der aktuellen Standardmethode) vorliegen. Bei Implementierung des ermittelten Intervall- Peak- z- Scores in den kontinuierlich messenden Algorithmus oder eine andere Messmethode ist also zu erwarten, dass die gemessenen NFR- Reflexschwellen mit denen vergleichbar sind, die ein Experte bei Anwendung der Staircase- Methode ermittelt hätte. Entsprechend sollte sich mit der Verwendung des in dieser Arbeit ermittelten Kriteriums zur Definition eines NFR im EMG die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Arbeitsgruppen erhöhen.

#### **4.3. Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle**

Die Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle ist wie einleitend beschrieben Grundlage für die Nutzung der NFR- Reflexschwelle als Surrogat für die subjektive Schmerzschwelle. In einigen Studien konnte diese Korrelation jedoch nicht eindeutig gezeigt werden (Bromm & Treede 1980, Terkelsen et al. 2001).

Es ist möglich, dass die Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle durch die Definition der Reflexschwelle oder die Methode ihrer Bestimmung beeinflusst wird. Ist keine Korrelation vorhanden, kann die gemessene NFR- Reflexschwelle nicht als Surrogat für die individuelle Schmerzschwelle verwendet werden. Deshalb wurde die Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle speziell für die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten untersucht und konnte für beide Messmethoden demonstriert werden.

Die angefertigten linearen Regressionen der Stimulationstromstärken von NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle ergaben eine signifikante Korrelation beider Parameter. Dies ist sowohl bei Messung der NFR- Reflexschwelle mit der Staircase- Methode ( $R^2 = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ) als auch bei Messung mit dem kontinuierlich messenden Algorithmus der Fall ( $R^2 = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ).

Während in der vorliegenden Studie Determinationskoeffizienten von 0,62 (Staircase-Methode) und 0,49 (kontinuierlich messender Algorithmus) ermittelt wurden, ergaben die Untersuchungen von Micalos und Kollegen deutlich höhere Werte (Micalos et al. 2009). Bei wiederholten Messungen mit einer modifizierten Staircase- Methode konnten sie ebenfalls eine Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle zeigen und geben Determinationskoeffizienten von 0,90 bis 0,97 an. Als Grund für diesen Unterschied ist vor allem die genauere Bestimmung der subjektiven Schmerzschwelle durch Micalos und Kollegen zu nennen. So wurden die elektrischen Stimuli zur Bestimmung der subjektiven Schmerzschwelle mehrmals mit derselben Stimulationsstromstärke abgegeben und die Stimulationsstromstärke selbst in kleineren Schritten erhöht als in der vorliegenden Arbeit. Micalos und Kollegen verwendeten eine stark modifizierte Variante der Staircase- Methode und ermittelten mit dieser eine Reflexschwelle, bei der ein NFR mit einer Wahrscheinlichkeit von 75 % auftritt. Zudem war in der Arbeit von Micalos und Kollegen die subjektive Schmerzschwelle dadurch definiert, dass die Intensität des Schmerzgefühls nach elektrischem Stimulus einen Wert von 6 auf einer Skala von 0 bis 10 erreichte. Demzufolge war die subjektive Schmerzschwelle in der Studie von Micalos und Kollegen auch signifikant größer als die NFR- Reflexschwelle.

In der vorliegenden Arbeit war vor allem der Nachweis der Korrelation zwischen NFR- Reflexschwelle und subjektiver Schmerzschwelle von besonderem Interesse. Diese konnte bei Messung der NFR- Reflexschwelle mit der Staircase- Methode und dem kontinuierlich messenden Algorithmus gleichermaßen gezeigt werden. Sowohl die Staircase- Methode als auch der kontinuierlich messende Algorithmus eignen sich also dazu, eine NFR- Reflexschwelle zu bestimmen, die mit der subjektiven Schmerzschwelle korreliert. Um die Genauigkeit der Korrelation zu bestimmen, ist ein Studienaufbau mit genauer Messung der subjektiven Schmerzschwelle besser geeignet, wie er zum Beispiel von Micalos und Kollegen angewandt wurde.

Da die Genauigkeit der Korrelation beim Aufbau dieser Studie von nachrangiger Bedeutung war und die subjektive Schmerzschwelle entsprechend grob bestimmt wurde, können auch die Unterschiede zwischen Determinationskoeffizienten bei Messung mit der Staircase- Methode ( $R^2 = 0,62$ ) und dem kontinuierlich messenden Algorithmus ( $R^2 = 0,49$ ) als unbedeutend angesehen werden.

#### **4.4. Allgemeine Einschränkungen der Arbeit**

Zu den allgemeinen Einschränkungen der Studie ist vor allem anzumerken, dass es sich nicht um eine verblindete Studie handelte. Sowohl Versuchsleiter als auch Proband wussten, ob die Staircase- Methode oder der kontinuierlich messende Algorithmus zur Messung der NFR- Reflexschwelle verwendet wird. Eine Verblindung auf der Seite des Versuchsleiters war nicht möglich, da dieser die NFR bei Anwendung der Staircase- Methode identifizieren musste. Die Probanden wurden im Rahmen der Einverständniserklärung über die verwendeten Verfahren aufgeklärt und konnten anhand der Aktivität des Versuchsleiters die verwendete Methode erkennen. Theoretisch hätte dies die Versuchsergebnisse zum Beispiel durch Angst oder gerichtete Aufmerksamkeit beeinflussen können (Bathien & Hugelin 1969, Willer 1975, Willer et al. 1979a). Zum Studiendesign ist positiv zu erwähnen, dass die Reihenfolge der zur Bestimmung der NFR- Reflexschwelle verwendeten Methoden randomisiert wurde, um mögliche Gewöhnungseffekte zu verteilen.

Der NFR wurde in der vorliegenden Arbeit, wie in vielen Studien, im Zeitraum von 90 - 180 ms nach Stimulation identifiziert (Skljarevski & Ramadan 2002). Das Messfenster wurde nicht auf 90 - 150 ms eingeschränkt, um eine mögliche Fehldeutung von Schreckreaktionen als NFR zu vermeiden (Dowman 1992). Dadurch ist es möglich, dass vereinzelt Schreckreaktionen als NFR interpretiert wurden. Es wäre denkbar, dass dies die Ergebnisse der Messungen der NFR- Reflexschwelle beeinflusste. Das Risiko hierfür ist als gering einzuschätzen, da alle Probanden vor Beginn der Messung in einer Gewöhnungsphase Gelegenheit hatten, die elektrischen Stimuli kennen zu lernen. Es ist nicht anzunehmen, dass die Ergebnisse des Methodenvergleichs verfälscht wurden, da Schreckreaktionen bei beiden Methoden in gleichem Maße hätten auftreten können. Den Experten, welche bei der Schnittpunkanalyse die NFR identifizierten, war die Möglichkeit des Auftretens von Schreckreaktionen bekannt, so dass Fehlinterpretationen hier unwahrscheinlich sind.

In dieser Studie wurde ein homogenes Kollektiv junger und gesunder Probanden untersucht. Bisher konnte kein Effekt des Lebensalters auf den NFR oder die NFR- Reflexschwelle gezeigt werden (Mylius et al. 2008). Es ist jedoch geplant, den kontinuierlich messenden Algorithmus zukünftig in klinischen Studien an Patienten und

während Operationen einzusetzen. In diesem Umfeld wären dann die jeweiligen Gesundheitsstörungen der Patienten als Einflussfaktor in Betracht zu ziehen.

Es bestand während der Durchführung dieser Studie die Möglichkeit, dass von Test zu Retest eine unbeabsichtigte Selektion der Probanden stattfand. Es ist möglich, dass besonders ängstliche Probanden, Probanden mit hoher Reflexschwelle oder solche, die die Messung als besonders schmerzhaft erlebten, nicht mehr am Retest teilnahmen. In entsprechenden t- Tests ließ sich für die Parameter NFR- Reflexschwelle, Schmerzhaftigkeit der Messung, STAI- S und STAI- T kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden, die nur am Test teilnahmen, und Probanden, die sich später auch am Retest beteiligten, zeigen. Eine Selektion von Probanden durch die genannten Parameter ist also unwahrscheinlich. Demnach müssen die Ergebnisse des Retests hinsichtlich Ängstlichkeit, Höhe der Reflexschwelle und Schmerzhaftigkeit der Messung nicht auf eine bestimmte Probandengruppe eingeschränkt werden. Das Vorhandensein eines anderen, nicht untersuchten Selektionsmechanismus kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Bei Planung und Durchführung der Studie wurde große Aufmerksamkeit darauf gerichtet, viele Umgebungsparameter von Messung zu Messung konstant zu halten und viele beeinflussende Faktoren zu kontrollieren. Dieses wurde jedoch nur, wie in Anwendungsstudien üblich, für Einflussfaktoren, die sich mit vertretbarem Aufwand kontrollieren lassen, durchgeführt. So blieb zum Beispiel bei weiblichen Probanden die Phase des Menstruationszyklus zwecks vereinfachter Planbarkeit der Messungen unbeachtet, obwohl gezeigt wurde, dass NFR- Reflexschwelle und subjektive Schmerzschwelle in der lutealen Phase geringer sind als in der folliculären Phase (Tassorelli et al. 2002).

Einen grundlegenden Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie hat die Beschränkung der berücksichtigten Einflussfaktoren jedoch nicht. Bedingt durch das Studiendesign konnten mittels unterschiedlicher Vergleiche unterschiedliche Einflussfaktoren ein- oder ausgeschlossen werden.

Der Vergleich der NFR- Reflexschwellen zwischen Test und Retest A beispielsweise ergibt eine Abweichung, welche neben der Veränderung der Elektrodenposition durch alle Einflussfaktoren entsteht, die bedingt durch die mehrwöchige Pause auftreten. In diesem Fall stellt der Menstruationszyklus einen wichtigen Einflussfaktor dar.

Dahingegen werden beim Vergleich der NFR- Reflexschwellen von Retest A zu Retest B durch die unveränderte Elektrodenposition und die kurze Messpause von 15 min nur Einflussfaktoren erfasst, welche in diesem Zeitraum eine Auswirkung haben. Hier ist beispielsweise ein veränderter Aufmerksamkeitsgrad der Probanden als möglicher Einflussfaktor zu nennen (Willer et al. 1979a).

Bei der Betrachtung der Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen werden schließlich nur noch Einflussfaktoren erfasst, die im Zeitraum des Interstimulusintervalls ihre Wirkung entfalten. Ein möglicher Einflussfaktor mit einer so kurzen Periode ist die Abhängigkeit der NFR- Reflexschwelle von der Herzzyklusphase (Edwards et al. 2002).

Die Daten zur Untersuchung der Austauschbarkeit von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus konnten nur in aufeinanderfolgenden Messungen erhoben werden. Zwischen diesen Messungen bestand nur eine sehr kurze Pause, so dass die gleichen Einflussfaktoren wirkten wie bei der Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen.

Die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen ist die kleinste und deshalb geeigneteste Größe, mit der die Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus verglichen werden kann. Dabei ist die Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen beiden Messmethoden nicht signifikant größer als die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen.

Einen grundlegenden Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie hat die Beschränkung der berücksichtigten Einflussfaktoren deshalb nicht, weil es höchst unwahrscheinlich ist, dass unberücksichtigte Einflussfaktoren die Parameter, durch deren Vergleich die Austauschbarkeit beider Messmethoden am geeignetesten gezeigt wird, in unterschiedlichem Maße beeinflussten.

Ein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Probanden hinsichtlich der Höhe der NFR- Reflexschwelle konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Hierzu existieren kontroverse Ergebnisse. So zeigten France und Kollegen, dass Frauen eine geringere NFR- Reflexschwelle haben als Männer (France & Suchowiecki 1999, Page & France 1997), konnten diese Ergebnisse später aber nicht reproduzieren (France et al. 2002b, France et al. 2002a). In anderen Studien konnte ein Geschlechterunterschied für Stimulation am linken Bein gezeigt werden, aber nicht für Stimulation am rechten Bein

(Danilov et al. 1994). Zuletzt demonstrierten Mylius und Kollegen an einer größeren Probandengruppe einen deutlichen Geschlechterunterschied hinsichtlich der NFR-Reflexschwelle, berücksichtigten dabei aber nicht den Menstruationszyklus der weiblichen Probanden (Mylius et al. 2005).

#### **4.5. Fazit und Ausblick**

Die bisherige Standardmethode zur Messung der NFR- Reflexschwelle, die Staircase-Methode, eignet sich nicht zur kontinuierlichen Messung einer sich im Zeitverlauf verändernden NFR- Reflexschwelle. Solche Messungen sind jedoch besonders bei Verabreichung von schnell wirksamen Medikamenten, zum Beispiel im Rahmen einer Allgemeinanästhesie, interessant. Deshalb wird in dieser Arbeit ein Algorithmus vorgestellt, der die kontinuierliche Messung einer sich verändernden NFR- Reflexschwelle ermöglicht. Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Ergebnisse erarbeitet:

- 1) Die Austauschbarkeit von kontinuierlich messendem Algorithmus und Staircase-Methode wurde demonstriert, indem gezeigt wurde, dass die Abweichung zwischen den von beiden Messmethoden ermittelten NFR- Reflexschwellen nicht signifikant größer ist als die durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren verursachte Abweichung der NFR- Reflexschwelle.
- 2) Die Übereinstimmung der vom kontinuierlich messenden Algorithmus bestimmten NFR- Reflexschwelle mit der Definition der Reflexschwelle wurde nachgewiesen, indem während langer kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen randomisiert Stimuli mit der Stromstärke der aktuell vom kontinuierlich messenden Algorithmus berechneten NFR- Reflexschwelle abgegeben wurden.
- 3) Ein Kriterium zur Definition des NFR im EMG wurde ermittelt, das die Bedingungen bei Anwendung der bisherigen Standardmethode, der optischen Identifizierung eines NFR im Rahmen der Staircase- Methode, abbildet. Mittels Schnittpunktanalysen wurde ein Intervall- Peak- z- Score bestimmt, für den sich basierend auf den Urteilen eines einzelnen Bewerter Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG im Gleichgewicht befinden.
- 4) Es wurde gezeigt, dass sowohl die vom kontinuierlich messenden Algorithmus ermittelte NFR- Reflexschwelle als auch die Reflexschwelle, die mit der Staircase- Methode gemessen wurde, mit der subjektiven Schmerzschwelle korrelieren.

Dies ist die erste Arbeit, die einen Algorithmus zur kontinuierlichen Messung der NFR-Reflexschwelle vorstellt. Der vorgestellte Algorithmus machte es bereits möglich, die NFR-Reflexschwelle als Surrogat für die subjektive Schmerzschwelle im Zeitverlauf bei der Verabreichung verschiedener Anästhetika zu messen (von Dincklage et al. 2009, von Dincklage et al. 2010a, von Dincklage et al. 2010b).

Durch die Verwendung von standardisierten Beurteilungskriterien zur Identifizierung eines NFR im EMG leistet der kontinuierlich messende Algorithmus ebenfalls einen Beitrag dazu, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen zu erhöhen. Außerdem kann die Messung der NFR-Reflexschwelle mit dieser Methode auch von Laien durchgeführt werden, da die Identifizierung eines NFR im EMG durch den kontinuierlich messenden Algorithmus vorgenommen wird.

## 5. Zusammenfassung

Der nozizeptive Flexionsreflex (NFR) ist für die medizinische Forschung von großem Interesse, da es seine Eigenschaften ermöglichen, Rückschlüsse vom Ausmaß elektromyographischer Parameter auf die quantitative Ausprägung von Parametern des subjektiven Schmerzempfindens zu ziehen. So wird die NFR- Reflexschwelle als Surrogat für die subjektive Schmerzschwelle genutzt, da eine Korrelation der beiden Größen demonstriert wurde.

Bisher wurde zur Messung der NFR- Reflexschwelle die Staircase- Methode nach Levitt verwendet, die sich jedoch nicht zur kontinuierlichen Erfassung von Veränderungen der NFR- Reflexschwelle im Zeitverlauf eignet. Solche Messungen wären vor allem bei der Verabreichung von schnell wirksamen Medikamenten, zum Beispiel im Verlauf einer Allgemeinanästhesie, interessant. In dieser Arbeit wird ein Algorithmus vorgestellt und untersucht, der eine Weiterentwicklung der Staircase- Methode darstellt und die kontinuierliche Messung einer sich verändernden NFR- Reflexschwelle ermöglichen soll. A priori wurde nach Bland und Altman davon ausgegangen (Bland & Altman 1986), dass eine Austauschbarkeit von Staircase- Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus gegeben ist, sofern die Abweichung zwischen beiden Messmethoden nicht signifikant größer ist als die durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren bewirkte Abweichung der Reflexschwelle bei Messungen mit der gleichen Methode.

An 52 gesunden Probanden wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Messungen der NFR- Reflexschwelle mit der Staircase- Methode und dem kontinuierlich messenden Algorithmus durchgeführt. Hierbei unterscheiden sich die Messzeitpunkte Test und Retest A durch einen zeitlichen Abstand von mehreren Wochen und eine veränderte Elektrodenposition. Retest A und Retest B wurden nur durch eine Pause von 15 min getrennt, während derer die Elektroden am Probanden verblieben. Die jeweilige Abweichung der NFR- Reflexschwelle zwischen den Messmethoden und die Abweichungen der NFR- Reflexschwelle zwischen den benachbarten Messzeitpunkten bei Messung der NFR- Reflexschwelle mit der gleichen Methode wurden in Bland-Altman- Analysen untersucht. Außerdem wurde anhand kontinuierlicher Messungen der NFR- Reflexschwelle ohne Veränderung von Einflussfaktoren die Abweichung der NFR- Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen bestimmt. Der NFR wurde bei allen Messungen durch elektrische Stimulation des *nervus suralis* in

seinem retromalleolären Verlauf ausgelöst und die Reflexantwort des ipsilateralen *musculus biceps femoris* elektromyographisch aufgezeichnet.

Zusätzlich wurde in dieser Arbeit durch Schnittpunktanalysen der Daten von Sensitivität und Spezifität, bei denen 5 Experten jeweils 1314 EMG-Signale beurteilten, ein Intervall-Peak-z-Score ermittelt, der basierend auf der Bewertung durch einen Experten (dem bisherigen Goldstandard) die Identifizierung eines NFR im EMG erlaubt.

Es ließ sich zeigen, dass die Abweichung der NFR-Reflexschwelle zwischen Staircase-Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus (95 %- KI 1,48 – 3,05 mA) nicht signifikant größer ist als die Abweichung der Reflexschwelle nach mehrwöchiger Pause und Veränderung der Elektrodenposition (95 %- KI 4,21 – 4,55 mA), die Abweichung der NFR-Reflexschwelle nach 15 min Pause bei gleichbleibender Elektrodenposition (95 %- KI 0,78 – 3,59 mA) oder die Abweichung der NFR-Reflexschwelle während kontinuierlicher Reflexschwellenmessungen (1,72 mA).

Die Schnittpunktanalysen ergaben, dass sich basierend auf den Urteilen eines einzelnen Bewerbers Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung eines NFR im EMG bei einem Intervall-Peak-z-Score von 7,34 im Gleichgewicht befinden.

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass der kontinuierlich messende Algorithmus austauschbar mit der Staircase-Methode verwendbar ist, da die Abweichungen der NFR-Reflexschwelle zwischen Staircase-Methode und kontinuierlich messendem Algorithmus nicht signifikant größer sind als die durch nicht kontrollierbare Einflussfaktoren bewirkten Abweichungen der Reflexschwelle bei Messungen der NFR-Reflexschwelle mit der gleichen Methode. Der ermittelte Intervall-Peak-z-Score erlaubt die Identifizierung eines NFR im EMG anhand eines standardisierten Parameters und entspricht dabei dem bisherigen Goldstandard, der Bewertung durch einen Experten.

Diese Arbeit stellt als erste einen Algorithmus vor, der eine kontinuierliche Messung der NFR-Reflexschwelle erlaubt. Diese NFR-Reflexschwelle kann beispielsweise im Verlauf einer Allgemeinanästhesie als Surrogat für die subjektive Schmerzschwelle verwendet werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- Andersen OK, Jensen LM, Brennum J, Arendt-Nielsen L. 1994. Evidence for central summation of C and A delta nociceptive activity in man. *Pain* 59(2):273-80
- Baars JH, Mager R, Dankert K, Hackbarth M, von DF, Rehberg B. 2009. Effects of sevoflurane and propofol on the nociceptive withdrawal reflex and on the H reflex. *Anesthesiology* 111(1):72-81
- Bathien N, Hugelin A. 1969. [Monosynaptic and polysynaptic reflexes in man during attention]. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 26(6):604-12
- Bland JM, Altman DG. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307-10
- Bland JM, Altman DG. 1999. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat. Methods Med. Res.* 8(2):135-60
- Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F. 2003. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain* 126(Pt 5):1068-78
- Bouhassira D, Le BD, Bolgert F, Laplane D, Willer JC. 1993. Diffuse noxious inhibitory controls in humans: a neurophysiological investigation of a patient with a form of Brown-Sequard syndrome. *Ann. Neurol.* 34(4):536-43
- Boureau F, Willer JC, Albe-Fessard D. 1978. [Role played in man by myelinated fibers of different diameters for the evocation of a nociceptive flex reflex and the accompanying pain sensation]. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 286(19):1375-8
- Bromm B, Treede RD. 1980. Withdrawal reflex, skin resistance reaction and pain ratings due to electrical stimuli in man. *Pain* 9(3):339-54
- Burke RE. 1999. The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Exp. Brain Res.* 128(3):263-77
- Campbell CM, France CR, Robinson ME, Logan HL, Geffken GR, Fillingim RB. 2008. Ethnic differences in the nociceptive flexion reflex (NFR). *Pain* 134(1-2):91-6
- Chan CW, Dallaire M. 1989. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res.* 479(1):145-50
- Clarke RW, Harris J. 2004. The organization of motor responses to noxious stimuli. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 46(2):163-72
- Courtney CA, Lewek MD, Witte PO, Chmell SJ, Hornby TG. 2009. Heightened flexor withdrawal responses in subjects with knee osteoarthritis. *J. Pain* 10(12):1242-9

- Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M et al. 2004. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal of Neurology* 11(3):153-62
- Danilov A, Sandrini G, Antonaci F, Capararo M, Alfonsi E, Nappi G. 1994. Bilateral sympathetic skin response following nociceptive stimulation: study in healthy individuals. *Funct. Neurol.* 9(3):141-51
- Dimitrijevic MR, Faganel J, Gregoric M, Nathan PW, Trontelj JK. 1972. Habituation: effects of regular and stochastic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35(2):234-42
- Dimitrijevic MR, Nathan PW. 1968. Studies of spasticity in man. 3. Analysis of revlex activity evoked by noxious cutaneous stimulation. *Brain* 91(2):349-68
- Dowman R. 1992. Possible startle response contamination of the spinal nociceptive withdrawal reflex. *Pain* 49(2):187-97
- Edwards L, McIntyre D, Carroll D, Ring C, Martin U. 2002. The human nociceptive flexion reflex threshold is higher during systole than diastole. *Psychophysiology* 39(5):678-81
- Edwards L, Ring C, France CR, al'Absi M, McIntyre D et al. 2007. Nociceptive flexion reflex thresholds and pain during rest and computer game play in patients with hypertension and individuals at risk for hypertension. *Biol. Psychol.* 76(1-2):72-82
- Edwards L, Ring C, McIntyre D, Carroll D. 2001. Modulation of the human nociceptive flexion reflex across the cardiac cycle. *Psychophysiology* 38(4):712-8
- Emery CF, Keefe FJ, France CR, Affleck G, Waters S et al. 2006. Effects of a brief coping skills training intervention on nociceptive flexion reflex threshold in patients having osteoarthritic knee pain: a preliminary laboratory study of sex differences. *J. Pain Symptom. Manage.* 31(3):262-9
- Ertekin C, Ertekin N, Karcioğlu M. 1975. Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 38(10):959-65
- France CR, France JL, al'Absi M, Ring C, McIntyre D. 2002a. Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. *Pain* 99(3):459-63
- France CR, Froese SA, Stewart JC. 2002b. Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. *Pain* 98(1-2):101-8
- France CR, Suchowiecki S. 1999. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 81(1-2):77-84

- Fuhrer MJ. 1972. Habituation of skin conductance responses and flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Brain Res.* 42(2):353-66
- Fuhrer MJ. 1976. Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 57(12):577-82
- Gronroos M, Pertovaara A. 1993. Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans. *Neurosci. Lett.* 159(1-2):215-8
- Guieu R, Blin O, Pouget J, Serratrice G. 1992. Nociceptive threshold and physical activity. *Can. J. Neurol. Sci.* 19(1):69-71
- Hugon M. 1973. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. In *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, 1<sup>st</sup> ed. JE Desmedt, 713-729. Basel: Karger.
- Hunt CC. 1954. Relation of function to diameter in afferent fibers of muscle nerves. *Journal of General Physiology* 38(1):117
- Jankowska E. 1992. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog. Neurobiol.* 38(4):335-78
- Jankowska E. 2001. Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *J. Physiol* 533(Pt 1):31-40
- Kugelberg E. 1948. Demonstration of A and C fibre components in the Babinski plantar response and the pathological flexion reflex. *Brain* 71(3):304
- Kugelberg E, Eklund K, Grimby L. 1960. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain* 83(3):394
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. 1981. *Das State- Trait-Angstinventar*, Weinheim: Beltz.
- Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. 1979. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6(3):283-304
- Levitt H. 1971. Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J. Acoust. Soc. Am.* 49(2):Suppl
- Lloyd DPC. 1943. Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *Journal of Neurophysiology* 6(4):293
- Loeser JD, Treede RD. 2008. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 137(3):473-7

- Lundberg A. 1979. Multisensory control of spinal reflex pathways. *Prog. Brain Res.* 50:11-28
- Micalos PS, Drinkwater EJ, Cannon J, Arendt-Nielsen L, Marino FE. 2009. Reliability of the nociceptive flexor reflex (Rfll) threshold and association with Pain threshold. *Eur. J. Appl. Physiol* 105(1):55-62
- Mohri Y, Fumoto M, Sato-Suzuki I, Umino M, Arita H. 2005. Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. *Pain* 118(1-2):35-42
- Mylius V, Kunz M, Hennighausen E, Lautenbacher S, Schepelmann K. 2008. Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses. *Neurosci. Lett.* 446(2-3):129-32
- Mylius V, Kunz M, Schepelmann K, Lautenbacher S. 2005. Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosens. Mot. Res.* 22(3):207-11
- Page GD, France CR. 1997. Objective evidence of decreased pain perception in normotensives at risk for hypertension. *Pain* 73(2):173-80
- Piletta P, Porchet HC, Dayer P. 1990. [Central analgesic effect of paracetamol]. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 120(50):1950-1
- Piletta P, Porchet HC, Dayer P. 1991. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 49(4):350-4
- Plaghki L, Bragard D, Le BD, Willer JC, Godfraind JM. 1998. Facilitation of a nociceptive flexion reflex in man by nonnoxious radiant heat produced by a laser. *J. Neurophysiol.* 79(5):2557-67
- Rhudy JL, Bartley EJ, Williams AE. 2010. Habituation, sensitization, and emotional valence modulation of pain responses. *Pain* 148(2):320-7
- Rhudy JL, France CR. 2007. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain* 128(3):244-53
- Rhudy JL, Green BA, Arnau RC, France CR. 2008a. Taxometric analysis of biceps femoris EMG following electrocutaneous stimulation over the sural nerve: determining the latent structure of the nociceptive flexion reflex (NFR). *Int. J. Psychophysiol.* 69(1):18-26
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P. 2005. Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 42(5):579-87

- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL, Russell JL. 2006. Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain* 126(1-3):221-33
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Russell JL, Maynard LJ. 2008b. Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain* 136(3):250-61
- Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. 1986. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain* 25(3):403-10
- Sandrini G, Antonaci F, Lanfranchi S, Milanov I, Danilov A, Nappi G. 2000. Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalalgia* 20(7):647-52
- Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. 1993a. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia* 13(1):21-7
- Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Danilov A, Beretta A, Nappi G. 1993b. Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Eur. J. Pharmacol.* 243(1):99-102
- Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Garofoli F, Beretta A, Nappi G. 1992. Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 12(4):197-204
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. 2005. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog. Neurobiol.* 77(6):353-95
- Schaible HG, Schmidt RF. 2007. Nozizeption und Schmerz. In *Physiologie des Menschen*, 30<sup>th</sup> ed. RF Schmidt, F Lang, 15:324-342. Heidelberg: Springer.
- Schomburg ED. 1990. Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci. Res.* 7(4):265-340
- Schouenborg J. 2002. Modular organisation and spinal somatosensory imprinting. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 40(1-3):80-91
- Shahani B. 1970. Flexor reflex afferent nerve fibres in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 33(6):786-91
- Shahani BT, Young RR. 1971. Human flexor reflexes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 34(5):616-27
- Sherrington CS. 1910. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J. Physiol* 40(1-2):28-121

- Skljarevski V, Ramadan NM. 2002. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain* 96(1-2):3-8
- Sterling M, Pedler A, Chan C, Puglisi M, Vuvan V, Vicenzino B. 2010. Cervical lateral glide increases nociceptive flexion reflex threshold but not pressure or thermal pain thresholds in chronic whiplash associated disorders: A pilot randomised controlled trial. *Man. Ther.* 15(2):149-53
- Tassorelli C, Sandrini G, Cecchini AP, Nappi RE, Sances G, Martignoni E. 2002. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom. Med.* 64(4):621-6
- Terkelsen AJ, Andersen OK, Hansen PO, Jensen TS. 2001. Effects of heterotopic- and segmental counter-stimulation on the nociceptive withdrawal reflex in humans. *Acta Physiol Scand.* 172(3):211-7
- Villanueva L, Le Bars D. 1995. The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol. Res.* 28(1):113-25
- von Dincklage F, Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, Baars JH. 2010a. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br. J. Anaesth.* 104(2):201-8
- von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH. 2009. Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 102(2):244-50
- von Dincklage F, Velten H, Rehberg B, Baars JH. 2010b. Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br. J. Anaesth.* 104(6):740-5
- Wiesenfeld-Hallin Z, Hallin RG, Persson A. 1984. Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain Res.* 311(2):375-9
- Willer JC. 1975. [The influence of anticipation of pain on heart and respiratory rates and on the pain reflex in man]. *Physiol Behav.* 15(5):411-5
- Willer JC. 1977. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3(1):69-80
- Willer JC. 1980. Anticipation of pain-produced stress: electrophysiological study in man. *Physiol Behav.* 25(1):49-51

- Willer JC. 1990. [Clinical exploration of nociception with the use of reflexologic techniques]. *Neurophysiol. Clin.* 20(5):335-56
- Willer JC, Albe-Fessard D. 1980. Electrophysiological evidence for a release of endogenous opiates in stress-induced 'analgesia' in man. *Brain Res.* 198(2):419-26
- Willer JC, Bathien N. 1977. Pharmacological modulations on the nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3(2):111-9
- Willer JC, Bouhassira D, Le BD. 1999. [Neurophysiological bases of the counterirritation phenomenon: diffuse control inhibitors induced by nociceptive stimulation]. *Neurophysiol. Clin.* 29(5):379-400
- Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. 1979a. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res.* 179(1):61-8
- Willer JC, Boureau F, Berny J. 1979b. Nociceptive flexion reflexes elicited by noxious laser radiant heat in man. *Pain* 7(1):15-20
- Willer JC, Bussel B. 1980. Evidence for a direct spinal mechanism in morphine-induced inhibition of nociceptive reflexes in humans. *Brain Res.* 187(1):212-5
- Willer JC, Roby A, Le BD. 1984. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 107 ( Pt 4):1095-112

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

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

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Benno Rehberg-Klug für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie seine unkomplizierte und kompetente Beratung.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Jan Baars für seine fachliche Beratung und seine Hilfe in organisatorischen Belangen. Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Mark Hackbarth für seinen Beitrag zur Programmierung des Algorithmus.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Falk von Dincklage bedanken, ohne dessen intensive fachliche und statistische Beratung die Fertigstellung des Algorithmus und der Dissertation kaum möglich gewesen wäre.

Meiner Familie danke ich für moralische Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit. Außerdem danke ich den Probanden, ohne deren freiwillige Teilnahme diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

## **Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Martin Heinz Norbert Schneider, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Einführung eines Algorithmus zur kontinuierlichen Bestimmung der Reflexschwelle des nozizeptiven Flexionsreflexes‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

## **Teilpublikationen**

von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. 2009.

Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. Brain Res. 1260:24-9