

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für klinische Pharmakologie
Direktor: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Gerd Geißlinger

**Prospektiv experimentelle Korrelationsanalyse von Schmerzschwellen für
verschiedene Reize**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Till Johannes Neddermeyer

aus Darmstadt

Frankfurt am Main, 2010

Dekan: Herr Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent: Herr Prof. Dr. Jörn Lötsch
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Jochen Kaiser
2. Korreferent: Herr Prof. Dr. Dr. Kai Zacharowski
Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2011

Abstract

This dissertation deals with the question whether pain thresholds to different stimuli measure independent aspects of pain or one common phenomenon. In the first case, different stimuli are required to completely characterize a subject's pain sensitivity. In the second case, different stimuli are redundant and can be used to calculate composite scores across pain modalities. Pain thresholds to several stimuli (heat, heat/capsaicin, cold, cold/menthol, blunt pressure, 5-Hz sine-wave electric current (0–20 mA), punctate pressure (von Frey hairs), and von Frey hairs plus capsaicin application) were measured in 45 healthy men and 32 healthy women (aged 20–44 years). These pain thresholds were significantly correlated with each other. Principal component analysis indicated that their variance was attributable more to the difference in subjects (variance estimate: 0.393) than to the difference in pain stimuli within a subject (variance estimate: -0.008). Among three principal components of the intercorrelation matrix with eigenvalues > 1 , the first, explaining 48% of the total variance, carried high loadings from all stimuli indicating that they shared a common source of half of their variance. Only minor variance components, each explaining $< 14\%$ of the total variance, indicated a distinction of pain stimuli. There, a pattern of similarities and dissimilarities emerged agreeing with known distinct mechanisms of nociceptive responses to different stimuli. This leads to the conclusion that characterizing a person as being generally stoical or complaining to any painful stimulus appears to be justified at least at pain threshold level.

Furthermore, this dissertation focuses on whether sensitization procedures employed in experimental human pain models introduce additional components to pain measurements resulting in a different kind of pain or whether they are limited to quantitative changes resulting in the same pain at higher intensity. Therefore an increased number of test persons (a total of 69 men and 56 women aged 18 to 46 years) were subjected to pain threshold measurements as described above. For the subsequent analysis, only the data from the pain

models heat, cold and von Frey hairs, each with and without capsaicin/menthol-sensitization respectively, were used.

The results show that sensitization decreased the fraction of censored data, that is, thresholds at the technical limit of 52.5°C or 0°C or 300 g von Frey hairs, from 38 to 21 patients with von Frey hairs, from 30 to 19 patients with cold stimuli (χ^2 tests: $P < 0.001$), whereas pain thresholds to heat never reached their technical maximum. In the 75 patients without censored data, capsaicin sensitization decreased the heat pain thresholds from $44.7 \pm 2.1^\circ\text{C}$ to $36.8 \pm 3.3^\circ\text{C}$, the von Frey hair pain thresholds from 78.2 ± 74 g to 33.9 ± 37.8 g, and menthol sensitization decreased cold pain thresholds from $13 \pm 8.4^\circ\text{C}$ to $19.3 \pm 9.2^\circ\text{C}$ (paired comparisons: all $P < 0.001$). However, for each stimulus, only one single principal component of the variance of nonsensitized and sensitized thresholds with an eigenvalue > 1 was identified by principal component analysis, explaining 64.8%, 84.8%, and 94.4% of the total variance for heat, mechanical, and cold stimuli, respectively, and indicating that nonsensitized and sensitized pain thresholds shared the same main source of variance.

Accordingly it can be concluded that the main effect of sensitization by capsaicin or menthol application is a quantitative decrease in thermal and mechanical pain threshold with the methodologic benefit of decreasing the incidence of censored data. A qualitative change in pain thresholds by sensitization is not supported by the present statistical analysis at level of primary hyperalgesia.

Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob Schmerzschwellen für unterschiedliche Stimuli voneinander unabhängige Aspekte des Schmerzes oder ein gemeinsames Phänomen messen. In ersterem Fall würden unterschiedliche Reize benötigt, um die Schmerzempfindlichkeit eines Individuums vollständig zu charakterisieren. In letzterem Fall wären verschiedene Reize hierzu überflüssig, wobei sie allerdings dafür verwendet werden könnten, Summen-Scores aus den verschiedenen Schmerzmodalitäten zu errechnen. Für diese Arbeit wurden bei 45 gesunden Männern und 32 gesunden Frauen (im Alter von 20-44 Jahren) Schmerzschwellen für mehrere Reize (Wärme, Wärme / Capsaicin, Kälte, Kälte / Menthol, stumpfer Druck, 5-Hz Wechselstrom (0-20 mA), spitzer Druck (von Frey-Haare), und von Frey-Haare / Capsaicin) gemessen. Diese Schmerzschwellen waren signifikant miteinander korreliert. Eine daraufhin durchgeführte Hauptkomponentenanalyse ergab, dass die Varianz der Schmerzschwellen mehr auf die Unterschiede zwischen den Subjekten zurückzuführen ist (variance estimate: 0,393), als auf die Unterschiede der Schmerzreize bei jeweils einem Subjekt (variance estimate: -0,008). Unter den drei wichtigsten Hauptkomponenten der Korrelationsmatrix mit Eigenwerten > 1 , erklärte die größte 48% der Varianz der Schmerzschwellen, wobei sie starke Ladungen von allen Schmerzreizen erhielt, was für eine starke gemeinsame Varianzquelle spricht. Nur zwei kleinere Hauptkomponenten, die jeweils weniger als 14% der gesamten Varianz erklären, deuten auf eine weitere Differenzierung der Schmerzarten hin. Das Muster von Ähnlichkeiten und Unterschieden innerhalb dieser Komponenten stimmt jedoch mit bereits bekannten molekularen Mechanismen der Nozizeption überein. Dies führt zu dem Schluss, dass die Charakterisierung einer Person als allgemein schmerzempfindlich oder schmerzunempfindlich, zumindest auf Schmerzschwellen-Ebene, gerechtfertigt erscheint.

Außerdem befasst sich diese Arbeit mit der Frage, ob Sensibilisierungsverfahren, wie sie in der experimentellen Schmerzforschung zum Einsatz kommen, zusätzliche qualitative Komponenten bei der

Schmerzmessung hinzufügen, sodass eine andere Art von Schmerz entsteht, oder ob die Sensibilisierung sich auf quantitative Veränderungen beschränkt, die sich ausschließlich in einer höheren Intensität der gleichen Schmerzart äußert. Hierfür wurde das Probandenkollektiv vergrößert (insgesamt 69 Männer und 56 Frauen im Alter von 18 bis 46 Jahren), indem die o. g. Schmerzmessungen bei weiteren Testpersonen durchgeführt wurden. Für die nachfolgende Analyse wurden nur Daten von den Schmerzmodellen Hitze, Kälte und von Frey-Haare, jeweils mit und ohne Capsaicin- bzw. Menthol-Sensibilisierung verwendet.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Sensibilisierung den Anteil derjenigen Werte in den Daten verringert, an denen die Schmerzschwelle das technische Limit des Modellversuchs von 52,5°C bzw. 0°C bzw. 300 g von Frey, erreicht. Die Anzahl der Probanden, die diese Werte erreichten, wurde von 38 auf 21 Patienten beim von Frey-Haar-Versuch und von 30 auf 19 Patienten mit Kälte-Versuch (χ^2 -Tests: $P < 0,001$) verringert, während die Schmerzschwellen beim Hitze-Versuch nie das technische Maximum erreichten. Bei den 75 Patienten ohne Werte am technischen Limit senkte die Capsaicin-Sensibilisierung die Hitze-Schmerzschwelle von $44,7 \pm 2,1^\circ\text{C}$ auf $36,8 \pm 3,3^\circ\text{C}$ und die von Frey-Schmerzschwelle von $78,2 \pm 74\text{g}$ auf $33,9 \pm 37,8\text{g}$. Die Menthol-Sensibilisierung senkte die Kälte-Schmerzschwelle von $13 \pm 8,4^\circ\text{C}$ auf $19,3 \pm 9,2^\circ\text{C}$ (Paarvergleiche: alle $P < 0,001$). Für jedes Schmerzmodell konnte durch eine Hauptkomponentenanalyse nur je eine einzige Hauptkomponente mit einem Eigenwert > 1 identifiziert werden, die jeweils 64,8%, 84,8% und 94,4% der gesamten Varianz für Hitzeschmerz, von Frey-Haar-Schmerz bzw. Kälteschmerz erklärt, was darauf hinweist, dass die Schwellen für nicht sensibilisierten und sensibilisierten Schmerz eine gemeinsame Varianzquelle haben.

Daraus kann geschlossen werden, dass die Hauptwirkung der Sensibilisierung in einer quantitativen Abnahme der thermischen und mechanischen Schmerzschwelle besteht, wodurch die technisch mögliche maximale Reizintensität weniger oft erreicht wird. In der vorliegenden statistischen Analyse findet sich kein Anhalt für eine qualitative Änderung des Schmerzes durch die Sensibilisierung auf Ebene der primären Hyperalgesie.

Danksagung

Prof. Dr. Jörn Lötsch danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit und eine ausgezeichnete Betreuung, bei der er keine Mühe scheute und mir viel Zeit widmete.

Karin Flühr danke ich für eine gute und freundschaftliche Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Dr. Nils von Hentig danke ich für die freundliche Vermittlung der Doktorarbeit.

Dr. Bruno Oertel und Dr. Alexandra Doehring danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Anleitung beim praktischen Arbeiten.

Meinem Bruder Jan C. Neddermeyer danke ich für einige wertvolle Einblicke in die Statistik.

Priska Weller danke ich für ihre fortwährende, unermüdliche Unterstützung und Motivation sowie eine Fülle von guten Tipps.

Meinen Eltern Jutta und Werner Neddermeyer danke ich dafür, dass sie mir durch ihre Unterstützung das Studium der Medizin und schließlich diese Doktorarbeit ermöglicht haben.

Inhalt

1. Einleitung.....	1
2. Methodik.....	3
2.1 Probandenkollektiv	3
2.2 Studiendesign.....	5
2.2.1 Hitze.....	8
2.2.2 Kälte.....	9
2.2.3 Elektrischer Strom	9
2.2.4 Stumpfer Druck	10
2.2.5 Spitzer Druck (von Frey-Haare)	10
2.3 Statistische Methoden und Datenanalyse	12
2.3.1 Analyse hinsichtlich gemeinsamer Varianzquellen.....	12
2.3.2 Analyse hinsichtlich des Sensibilisierungseffektes	14
3. Ergebnisse.....	16
3.1 Ergebnisse der Analyse hinsichtlich gemeinsamer Varianzquellen	16
3.2 Ergebnisse der Analyse des Sensibilisierungseffektes	21
4. Diskussion	24
Anhang.....	ix
Anhang A: Logistische Regression zur Schwellenbestimmung.....	ix
Anhang B: Bestimmtheitsmaße	xi
Literaturverzeichnis	xii
Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Schriftliche Erklärung.....	xvii

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf der Studie	-7-
Abbildung 2: Testlokalisationen	-12-
Tabelle 1: Korrelationsmatrix der Z-transformierten Schmerzschwellen	-17-
Tabelle 2: Hauptkomponentenanalyse	-18-
Abbildung 3: Ladungen der Schmerzschwellen auf die Komponenten	-20-
Abbildung 4: Punktwolkendarstellung der Schmerzschwellen	-22-
Tabelle 3: Hauptkomponentenanalyse der Schmerzschwellen unter sensibilisierten und nicht sensibilisierten Bedingungen	-23-
Tabelle 4: Korrelation der Schmerzschwellen unter sensibilisierten und nicht sensibilisierten Bedingungen	-23-
Abbildung 5: Schmerzschwellen in Boxplots	-25-

1. Einleitung

„Die Freude verallgemeinert, der Schmerz individualisiert den Menschen.“

- Christian Friedrich Hebbel, deutscher Dramatiker und Lyriker

Die quantitative Messung von Schmerzen ist bei vielen wissenschaftlichen Fragestellungen in Medizin und Psychologie vonnöten. Besondere Bedeutung kommt ihr vor allem bei der Bestimmung des Effekts von analgetisch wirksamen Substanzen zu. Doch nicht nur schmerzstillende Medikamente sondern auch eine Vielzahl anderer, die Schmerzwahrnehmung beeinflussender Faktoren, kann experimentell quantifiziert werden. Hierzu zählen unter anderem Faktoren wie soziale Herkunft, kultureller Hintergrund, ethnische Zugehörigkeit sowie verschiedenste Krankheitsbilder.

Die experimentelle Anwendung von gezielt zugefügten Schmerzen unter kontrollierten Versuchsbedingungen anhand standardisierter Modelle wird vorgenommen um solche Effekte zu untersuchen. Die Bandbreite an verschiedenartigen Stimuli, welche in diesem Zusammenhang benutzt werden ist umfangreich, was darauf zurückzuführen ist, dass verschiedene Wege der Signalübermittlung für unterschiedliche Stimuli existieren [Schaible et al. 2004]. Außerdem stellt die Anwendung verschiedener Schmerzstimuli ein statistisches Werkzeug zur Vergrößerung der Datenmenge dar, was die Chance zur Identifikation eines signifikanten analgetischen Effektes oder eines anderen schmerzmodulierenden Faktors erhöht. Zur Auswertung solcher Datensätze werden bisweilen Algorithmen zur Berechnung eines einzigen Scores aus den Ergebnissen verschiedener Schmerztests herangezogen um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern [Diatchenko et al. 2005].

Das zentrale Problem bei der Analyse solcher Daten, insbesondere wenn die erwähnten Scores verwendet werden, ist die grundsätzliche Frage nach der Vergleichbarkeit der ermittelten Werte bei verschiedenen Stimuli. Messen verschiedenartige Schmerztests unterschiedliche, voneinander unabhängige Eigenschaften, die unterschiedlichen molekularen und neuronalen Prinzipien unterliegen oder messen sie lediglich verschiedene Aspekte eines einzigen

pathophysiologischen Mechanismus', welcher der Schmerzempfindung zugrunde liegt?

Einerseits existieren nachweislich unterschiedliche Rezeptoren und molekulare Transduktionsmechanismen für verschiedene Schmerzarten, welche auch unterschiedlich gut auf Analgetikatherapien ansprechen [Tegeder et al. 2003]. Andererseits wirken Analgetika in der Regel auf mehrere Schmerzarten gleichzeitig. Zusätzlich werden Menschen häufig intuitiv als generell eher schmerzempfindlich oder schmerzunempfindlich beschrieben.

Aus einer umfangreichen vorhergehenden Studie wurde geschlossen, dass die Varianz der Schmerzempfindlichkeit in der Probandengruppe entscheidend vom Schmerzmodell, d.h. von der Schmerzart abhängt [Hastie et al. 2005]. Betrachtet man allerdings isoliert die Schmerzschwellen, verringern sich in dieser Hinsicht die Unterschiede zwischen den verschiedenen Stimuli. Um letztere Beobachtung genauer zu untersuchen, wurden bei den folgenden Versuchen Probanden mit Schmerzschwellenreizen verschiedener Modalität phänotypisiert. Mit den ermittelten Schmerzschwellen wurde für diese Arbeit eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt, um herauszufinden ob ihnen eine gemeinsame Varianzquelle zugrundeliegt.

Sind die verschiedenen Schmerzreize als gemeinsames Phänomen aufzufassen oder müssen sie getrennt voneinander betrachtet werden?

Bei der Anwendung von experimentellen Schmerzmodellen stellt sich zusätzlich die Frage nach dem Effekt eventuell durchgeführter Sensibilisierungen.

In Studien, die Effekte analgetischer Substanzen untersuchen, wird bei verschiedenen Schmerzmodellen eine Sensibilisierung der Patienten, z.B. durch Auftragen von Capsaicin-Creme auf die Haut, durchgeführt [Petersen et al. 1999]. Die Sensibilisierung hat zum Ziel, die Schmerzschwelle der Probanden zu senken, um die Spanne zwischen der Schmerzschwelle und dem technisch erreichbaren Schmerzmaximum, welches keine Gewebeschäden verursacht, zu vergrößern. So lassen sich Analgetikawirkungen besser beurteilen, da größere Schmerzintensitäten durch Sensibilisierung erreicht und daher Schmerzlinderungen besser dargestellt werden. Das Problem bei dieser

Form der Schmerztestung ist die Unklarheit darüber, ob die Sensibilisierung tatsächlich ausschließlich den Stimulus quantitativ verstärkt oder ihn möglicherweise auch qualitativ verändert, so dass eine neue Schmerzart durch den Sensibilisierungsvorgang hinzukommt [McQuay 1997]. Die Klärung dieser Frage könnte von Relevanz für die klinische Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Modellversuchen sein, weil die Veränderungen der Schmerzschwelle durch Sensibilisierung und die Wiederangleichung derselben auf Prä-Sensibilisierungswerte im Sinne der Hyperalgesie bzw. Antihyperalgesie als Modell für klinischen Schmerz Verwendung finden.

Im Folgenden wurden die teilnehmenden Probanden für diese Arbeit unter anderem anhand von drei Schmerzmodellen, denen das Prinzip der Sensibilisierung zugrunde liegt, untersucht. Dabei wurden Menthol und Capsaicin zur Sensibilisierung bei thermischer Stimulation (Kälte bzw. Hitze) sowie Capsaicin bei mechanischer Stimulation angewandt. Die statistische Analyse hatte zum Ziel, der so durchgeführten Sensibilisierung einen rein quantitativen oder zusätzlichen qualitativen Unterschied im Schmerzempfinden nachzuweisen, um eine Grundlage für die Interpretation von Daten sensibilisierter Schmerzmodelle zu schaffen.

2. Methodik

2.1 Probandenkollektiv

Zunächst untersucht wurde nach schriftlicher Einverständniserklärung eine Gruppe aus 77 gesunden Männern und Frauen im Alter zwischen 20 und 44 Jahren (45 Männer und 32 Frauen, mittleres Alter: $24,7 \pm 4,2$ Jahre) und kaukasischer ethnischer Zugehörigkeit. Mit den ermittelten Daten dieser Probandengruppe wurde die erste statistische Analyse hinsichtlich einer gemeinsamen Varianzquelle für die ermittelten Schmerzschwellen durchgeführt. In den folgenden drei Monaten wurde das Probandenkollektiv um 48 kaukasische Probanden im Alter zwischen 18 und 46 (mittleres Alter: $25,0 \pm 4,4$ Jahre) Jahren erweitert, die von denselben Untersuchern auf

dieselbe Weise getestet wurden. Dieses vergrößerte Probandenkollektiv stand bei der nun vorgenommenen Analyse hinsichtlich des Sensibilisierungseffektes von Capsaicin und Menthol zur Verfügung. Die 48 zusätzlich eingeschlossenen Probanden unterscheiden sich von den 77 zuerst eingeschlossenen nicht signifikant in Hinsicht auf Alter (t-Test: $p = 0,81$), Geschlechterverteilung (χ^2 -Test: $p = 0,85$) und Nikotinkonsum (χ^2 -Test: $p = 0,97$).

Einschlusskriterien:

- Vollendung des 18. Lebensjahres
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Physisches und psychisches Wohlbefinden

Ausschlusskriterien:

- Schmerzen zum Zeitpunkt der Studienteilnahme
- Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten 7 Tage (Ausnahme: orale Kontrazeptiva)
- Jedwede physische oder psychische Erkrankung
- Eine bestehende Schwangerschaft
- Drogenkonsum

Zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde bei den Probanden eine Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Desweiteren musste sich jeder Studienteilnehmer einem Depressionsscreening durch einen BDI-Fragebogen (Beck Depression Inventar) unterziehen. Das BDI fragt in 21 Items nach typischen Symptomen einer Depression und bietet mehrere Antwortmöglichkeiten pro Item, denen Punktwerte zugeordnet sind, welche bei der Auswertung zu einem Summenscore aufaddiert werden. Urinuntersuchungen auf β -HCG zum Ausschluss einer Schwangerschaft wurden bei weiblichen Probandinnen durchgeführt, wenn eine Schwangerschaft anamnestisch nicht sicher auszuschließen war. Drogen-Screening-Tests auf Opiate, Amphetamine, Benzodiazepine und Cannabinoide

wurden stichprobenartig bei zufällig ausgewählten Probanden sowie gezielt bei konkretem Verdacht mittels Urin-Teststreifen durchgeführt.

2.2 Studiendesign

Jeder Proband wurde bei acht unterschiedlichen Versuchsmodellen Schmerzreizen verschiedener Art ausgesetzt, mit dem Ziel die individuelle Schmerzschwelle festzustellen. Als Schmerzschwelle definiert wurde hierbei diejenige Reizstärke, die bei einem Probanden die erste, schwächste Schmerzwahrnehmung auslöst. Bei den Messungen wurden Reize verwendet, die in ihrer Intensität zunahmen, bis der Proband den Schmerzreiz an der Schmerzschwelle selbst stoppte, bzw. dem Untersucher ein Zeichen gab, dies zu tun. Der Versuchsaufbau beinhaltete vier thermische (Hitze, Hitze + Capsaicin, Kälte, Kälte + Menthol), drei mechanische (stumpfer Druck, von Frey-Haare, von Frey-Haare + Capsaicin) sowie ein elektrisches (elektrischer Strom) Schmerzmodell.

Bei drei der Modelle (Hitze + Capsaicin, Kälte + Menthol, von Frey-Haare + Capsaicin) kam das Prinzip der Sensibilisierung mit Capsaicin bzw. Menthol zur Anwendung. Jenes Prinzip macht sich die Tatsache zunutze, dass einige Schmerzrezeptoren sich durch bestimmte Stoffe vorsensibilisieren lassen und somit eine niedrigere Erregungsschwelle aufweisen als gewöhnlich, d.h. schwächere Stimuli bereits beim Testsubjekt eine Schmerzempfindung auslösen können [Petersen and Rowbotham 1999; Wasner et al. 2004]. Daraus resultiert eine durch Sensibilisierung erniedrigte Schmerzschwelle. Zu diesem Zweck wurde jeweils eine Creme bzw. Lösung des sensibilisierenden Stoffes auf die Haut des Probanden an der Testlokalisierung aufgetragen. Bei den drei in diesem Fall benutzten Schmerzmodellen mit Sensibilisierungseffekt wurde Capsaicin mit spitzem Druck und Hitze kombiniert, sowie Menthol mit Kälte.

Die acht verschiedenen Schmerztests wurden in Abständen von 3-5 min in der Reihenfolge Kälte, Menthol-Applikation, von-Frey-Haare, Kälte + Menthol, Hitze, Capsaicin-Applikation, Elektrischer Strom, Hitze + Capsaicin, Druck, von Frey-Haare + Capsaicin durchgeführt (*Abbildung 1*). Die genaue

Beschreibung jedes einzelnen Schmerzmodells folgt in den Kapiteln 2.2.1 bis 2.2.5.

Mit den Probanden wurde mindestens einen Tag vorher ein Probedurchlauf absolviert, um sie an das Herausfinden der Schmerschwelle und die verschiedenen Testmethoden zu gewöhnen. Das Kennenlernen des Versuchsaufbaus, der Untersucher und der eigenen Schmerzschwelle für die verschiedenen Reize sollten nicht nur den tatsächlichen Versuchsablauf reibungsfreier gestalten, sondern vor allem auch die Genauigkeit der ermittelten Schmerzschwellen verbessern, indem so Messfehler durch Missverständnisse oder Bedienungsfehler durch den Probanden minimiert wurden. Somit wurde auch auf die Tatsache Rücksicht genommen, dass es bei einigen Probanden etwas Übung braucht, die Schmerzschwelle exakt und reproduzierbar zu erfüllen.

Der Probedurchlauf folgte dem gleichen Ablauf wie die tatsächliche Sitzung, mit der Ausnahme, dass im Probedurchlauf keine Anwendung von Capsaicin oder Menthol stattfand. Die o.g. Ziele des Probedurchlaufs ließen sich auch ohne deren Applikation erreichen.

Während der Untersuchungen war den Probanden die Höhe der ermittelten Schmerzschwelle im Sinne der einseitigen Verblindung nicht bekannt. Erst nach Abschluss der Schmerztests wurden die Ergebnisse den Probanden auf Wunsch mitgeteilt.

Das Studiendesign folgt der Deklaration von Helsinki (2004) und wurde vom örtlichen Ethik-Komitee genehmigt.

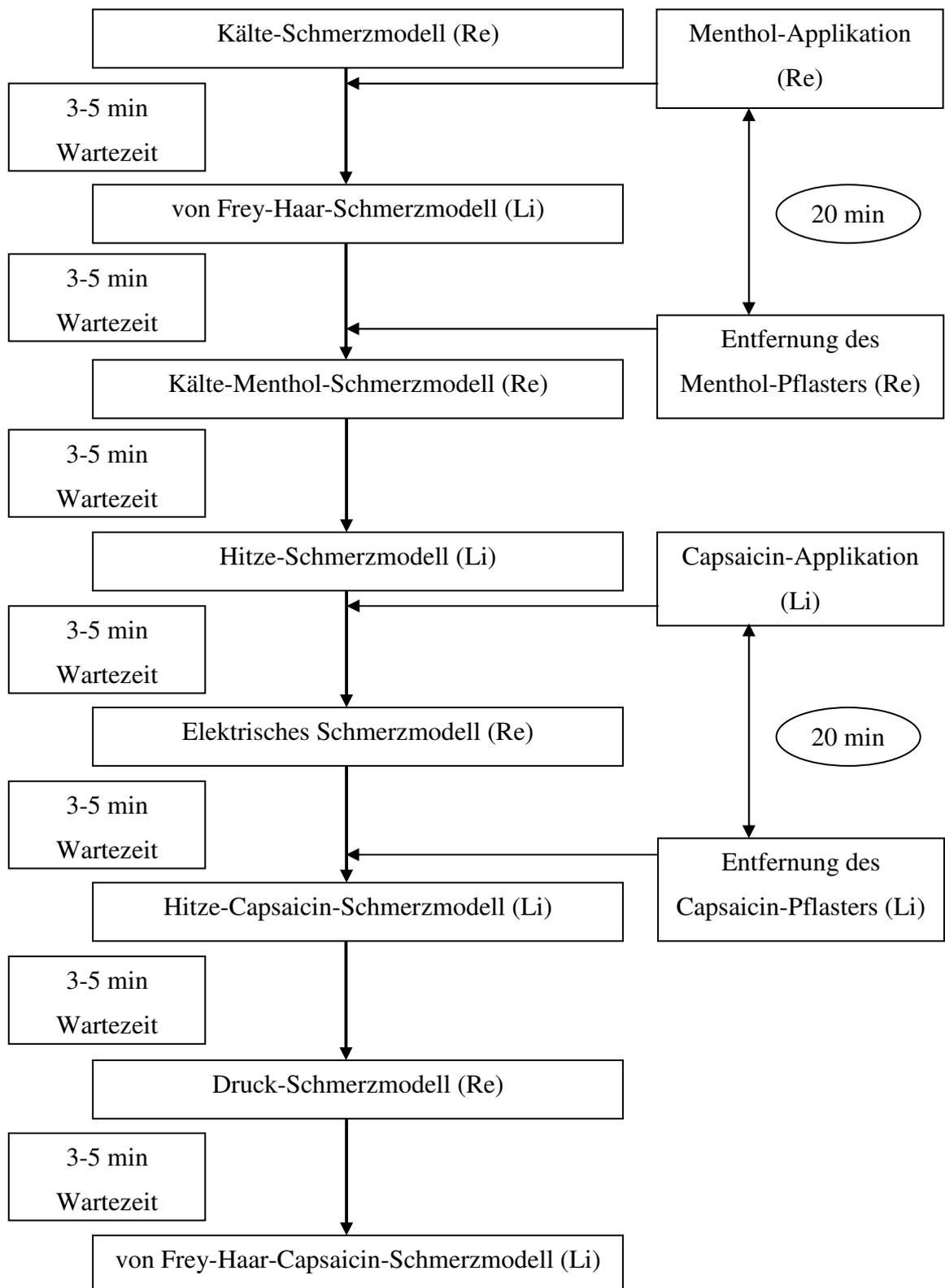


Abbildung 1:
Ablauf der Studie. Die dicken schwarzen Pfeile in der linken Hälfte stellen den zeitlichen Ablauf der Schmerzmodelle dar, während die rechte Hälfte der Abbildung in Relation dazu den zeitlichen Ablauf der Sensibilisierung zeigt.

2.2.1 Hitze

Die Hitze-Schmerzschwelle wurde anhand eines thermischen Analysegerätes (Medoc Advanced Medical Systems Ltd., Ramat Yishai, Israel) ermittelt. Zu ihrer Ermittlung wurde die 3x3 cm messende Thermode des Gerätes auf die Volarseite des linken Unterarms aufgebracht und fixiert (*Abbildung 2*), so dass die Messfläche sich auf halber Strecke zwischen Handgelenk und Ellbogengelenk befand. Die Thermode ist eine Metallplatte, welche auf Befehl ihre Temperatur anhand von vorher definierten Parametern (Höchsttemperatur, Ausgangstemperatur, Geschwindigkeit der Temperaturänderung, Intervall zwischen den Stimuli, Anzahl der Stimuli) ändert und somit einen Temperaturreiz auf die Haut des Patienten überträgt. In die Hand des anderen Arms wurde dem Patienten ein Stopp-Knopf gegeben, mit welchem sich jeder einzelne Stimulus abbrechen lässt.

Es wurden acht, in der Intensität zunehmende, Einzelstimuli in randomisierten Abständen von 25-35 s gegeben. Die Temperatur jedes einzelnen Stimulus' steigerte sich kontinuierlich um 0,3 °C/s, beginnend bei 32 °C. Ein Stimulus endete, wenn der Proband einen Schmerz wahrnahm und den Knopf zum Stoppen des Gerätes betätigte oder das technisch bedingte Temperaturmaximum von 52,5 °C erreicht wurde. In beiden Fällen kühlte sich die Thermode mit einer Geschwindigkeit von ca. 1,2 °C/s bis zur Ausgangstemperatur von 32°C ab. Die Temperatur, welche beim Abbruch des Stimulus erreicht wurde, speicherte das Messgerät.

Der Median der letzten fünf auf diese Weise ermittelten Werte fand als Schmerzschwelle des Probanden Verwendung. Die ersten drei Messungen wurden nicht in die Ermittlung der Schmerzschwelle mit einbezogen, da sich bei vorhergehenden Untersuchungen gezeigt hatte, dass nach einem anfänglichen Gewöhnungseffekt erst nach den ersten drei Messungen ein Plateau aus etwa gleich hohen Schmerzschwellen erreicht wird.

Nach Beendigung der Messungen wurde die Messfläche auf der Haut markiert und 1 g Capsaicin-Creme (0,1%ig, hergestellt von der örtlichen Apotheke) darauf gleichmäßig verteilt und mit einem Pflaster bedeckt. Nach 20 min

Einwirkzeit wurde das Pflaster entfernt und die o.g. Hitzeschmerzmessung wiederholt.

2.2.2 Kälte

Die Messung der Kälteschmerzschwelle wurde analog zur Messung der Hitzeschmerzschwelle, jedoch mit folgenden Unterschieden, durchgeführt: Die Thermode wurde diesmal auf der Volarseite des rechten Unterarms fixiert (*Abbildung 2*). Die Temperatur wurde bei jedem Stimulus von 32 °C um 1 °C/s bis zu einem technisch bedingten Minimum von 0°C gesenkt bzw. bis der Proband den Stopp-Knopf betätigte. Da vorhergegangene Untersuchungen keinen Gewöhnungseffekt bei Kälteschmerzreizen nachweisen konnten, wurden hier nur fünf Stimuli angewandt und aus diesen der Median als individuelle Schmerzschwelle für die statistische Analyse herangezogen.

Nach der Testung wurde eine 3x3 cm große Kompresse mit 2 ml einer 40%igen Lösung von Menthol in Ethanol abs. aus eigener Herstellung getränkt und passgenau auf die ebenfalls 3x3 cm große Hautmessstelle gelegt sowie mit einem Pflaster vollständig abgedeckt. Nach 20 min Einwirkzeit wurde das Pflaster samt Kompresse entfernt und die o.g. Kälteschmerzmessung an derselben Stelle wiederholt.

2.2.3 Elektrischer Strom

Die Schmerzschwelle für elektrischen Strom wurde mithilfe einer Konstantstromquelle (Neurometer® CPT, Neurotron Inc., Baltimore, MD, USA) gemessen. Hierzu wurde je eine Goldelektrode des Gerätes mit einem Pflaster an der Medial- und Lateralseite der Phalanx media des rechten Mittelfingers befestigt (*Abbildung 2*). Durch diese Goldelektroden wurden sinusförmige Stromreize gegeben, die mit einer Geschwindigkeit von 0,2 mA/s von 0 auf bis zu 20 mA an Stromstärke zunahmen. Der Proband hatte während der Testung einen Knopf in der anderen Hand, mit dem er sich selbst die

Stromreize verabreichen konnte. Dazu musste er den Knopf betätigen und so lange gedrückt lassen, bis er einen Schmerz verspürte. Sodann stoppte er das Gerät sofort durch Loslassen des Knopfes, wobei der zu diesem Zeitpunkt erreichte Wert automatisch aufgezeichnet wurde. Zur Ermittlung der Schmerzschwelle wurden bei jedem Studienteilnehmer im Abstand von 30 s fünf Messungen durchgeführt und wieder der Median dieser fünf Einzelmessungen für die statistischen Berechnungen herangezogen.

2.2.4 Stumpfer Druck

Bei der Anwendung von stumpfem Druck wurde ein Druckalgometer (Commander Algometer, JTECH Medical, Midvale, Utah, USA) mit einer flachen, kreisförmigen Drucksonde von 1 cm Durchmesser verwendet. Es wurde in einer Vorrichtung fixiert, in der es durch den Untersucher manuell mittels eines Hebels senkrecht nach unten gedrückt werden konnte. Der Proband legte seinen rechten Mittelfinger unter das Gerät, so dass die Sonde senkrecht auf der Dorsalseite der Phalanx media des rechten Mittelfingers zum Liegen kam (*Abbildung 2*). Daraufhin begann der Untersucher mit einer Geschwindigkeit von ca. 9 N/cm^2 in der Sekunde manuell Druck an der Teststelle aufzubauen. Sobald der Proband einen Schmerz verspürte, gab er dies verbal an den Untersucher weiter, welcher sofort den Finger vollständig entlastete. Dabei wurde der zu diesem Zeitpunkt erreichte maximale Druck automatisch durch das Algometer registriert. Die Messung wurde bei jedem Probanden insgesamt fünfmal in Abständen von je 30 s durchgeführt. Der Median dieser fünf Werte wurde als Schmerzschwelle des Studienteilnehmers für Druck verwendet.

2.2.5 Spitzer Druck (von Frey-Haare)

Bei der Ermittlung der Schmerzschwelle für spitzen Druck kamen von Frey-Haare (North Coast Medical Inc., Morgan Hill, CA, USA), wie sie in der

neurologischen Diagnostik verwendet werden, zum Einsatz. Dabei wurden 20 verschiedene Stärken benutzt: 0,008; 0,02; 0,04; 0,07; 0,16; 0,40; 0,60; 1,00; 1,40; 2,00; 4,00; 6,00; 8,00; 10,00; 15,00; 26,00; 60,00; 100,00; 180,00; 300,00 g. Die von Frey-Haare wurden einzeln nacheinander in zufälliger Reihenfolge benutzt. Während der Untersuchung musste der Proband die Augen schließen, um die Stärke des von Frey-Haares nicht visuell abschätzen zu können. Die einzelnen Haare wurden jeweils senkrecht auf der Innenseite des linken Unterarmes auf halbem Wege zwischen Ellbogen- und Handgelenk vom Untersucher manuell aufgesetzt (*Abbildung 2*). Daraufhin verstärkte der Untersucher den manuellen Druck auf das Haar, so dass sich dessen Spitze immer fester auf die Haut drückte. Wenn das Haar sich unter dem Druck durchzubiegen begann, bzw. sobald der Proband Schmerzen angab, wurde es wieder entfernt. Der Proband gab nach jedem einzelnen Versuch an, ob er Schmerzen verspürt hatte oder nicht. Daraus entstand für jeden Probanden eine Liste mit Ja/Nein-Antworten, die den verschiedenen Haarstärken zugeordnet sind. Die Schmerzschwelle wurde durch logistische Regression dieser Antwort-Schemata ermittelt. Aufgrund der logarithmischen Intervalle zwischen den einzelnen Haar-Stärken wurden die Ergebnisse für die spätere statistische Analyse log-transformiert.

Die genannte von Frey-Haar-Testung wurde wie bereits gesagt vor dem Hitze-Schmerzmodell an derselben Stelle durchgeführt. Nach Abschluss des Hitze-Capsaicin-Tests wurde die von Frey-Haar-Untersuchung ebenfalls auf dem mit Capsaicin sensibilisierten Hautareal wiederholt. Dies ist mit guter Aussagekraft der Ergebnisse möglich, da die Sensibilisierungswirkung des Capsaicins, vorhergehenden Studien zufolge, für mindestens zwei Stunden nach der 20-minütigen Einwirkzeit konstant bleibt.

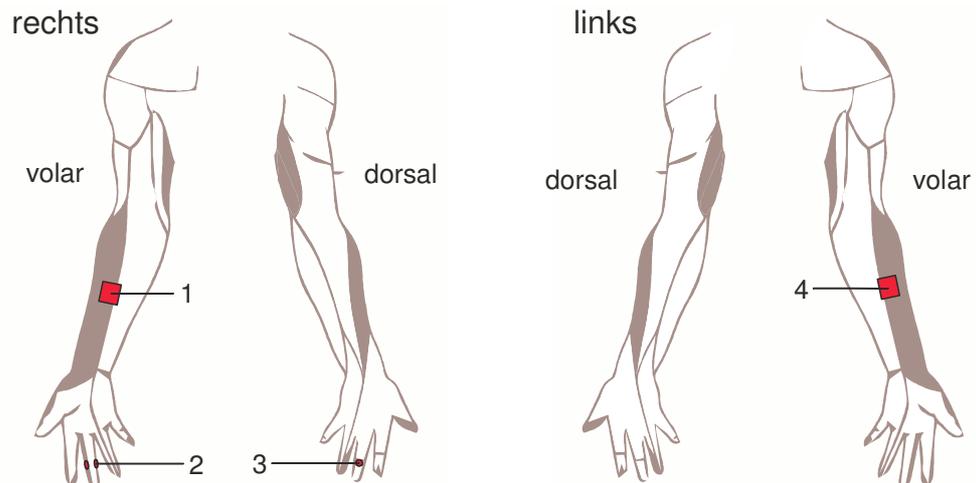


Abbildung 2:
Testlokalisationen an denen die Schmerzmodelle durchgeführt wurden

- 1: Schmerzmodelle Kälte und Kälte + Menthol
- 2: Schmerzmodell Elektrischer Strom
- 3: Schmerzmodell Stumpfer Druck
- 4: Schmerzmodelle Hitze, Hitze + Capsaicin, von Frey-Haare und von Frey-Haare + Capsaicin

2.3 Statistische Methoden und Datenanalyse

2.3.1 Analyse hinsichtlich gemeinsamer Varianzquellen

In diesem Abschnitt werden die Schmerzschwellen hinsichtlich gemeinsamer Varianzquellen untersucht.

Für die folgenden Berechnungen wurden die Daten des ersten Probandenkollektivs mit insgesamt 77 eingeschlossenen Studienteilnehmern verwendet.

Bei den Messwerten der Schmerzmodelle Hitze, Hitze + Capsaicin, Kälte, Kälte + Menthol, stumpfer Druck und elektrischer Strom wurde der Median aus den jeweils fünf gemessenen Einzelwerten ermittelt und direkt der weiteren statistischen Analyse zugeführt. Es wurde der Median und nicht das arithmetische Mittel verwendet, um die Auswirkung von „Ausreißern“ auf den verwendeten Wert möglichst gering zu halten. Bei den Schmerzmodellen von

Frey-Haare und von Frey-Haare + Capsaicin war es zunächst notwendig, die Ergebnisse einer logistischen Regression zu unterziehen, um einen Wert für die Schmerzschwelle zu ermitteln. Wie bereits in 2.2.5 beschrieben, wurden zur Testung der Probanden von Frey-Haare mit großen Unterschieden in ihrer Stärke verwendet. In manchen Fällen war die Trennung zwischen schmerzhaft und nicht schmerzhaft scharf, d.h. der Proband empfand alle Haare ab einer gewissen Stärke als schmerzhaft und alle Haare unter dieser Stärke als nicht schmerzhaft. Es traten jedoch auch Fälle mit unscharfen Trennungen auf, bei denen der Proband ein Haar geringerer Stärke als schmerzhaft empfand als eines größerer Stärke, das bei ihm keine Schmerzen verursachte. Die wahre Schmerzschwelle liegt bei Probanden mit scharfer Trennung zwischen dem schmerzhaften Haar mit der geringsten und dem nicht schmerzhaften Haar mit der höchsten Stärke. Unscharfe Trennungen vergrößern hingegen den Bereich, in dem die wahre Schmerzschwelle liegt, noch weiter. Um in diesem Bereich einen Wert in guter Näherung zur realen Schmerzschwelle zu berechnen, wurde ein statistisches Instrument, die logistische Regression, verwendet. Insbesondere barg dieses Verfahren auch die Möglichkeit bei einem unscharfen Übergang eine Schmerzschwelle in guter Näherung zu ermitteln. Als Schmerzschwelle definiert wurde hierbei jeweils der Wendepunkt der logistischen Regressionsfunktion. Für eine genauere Erläuterung des Verfahrens sei auf die Anwendungsbeispiele in Anhang A verwiesen.

Von den errechneten Schmerzschwellen der ersten 77 Probanden bei allen 8 Schmerzmodellen wurde der Korrelationskoeffizient (nach Pearson) gebildet und in einer Korrelationsmatrix aufgetragen (*Tabelle 1*). Mit den Korrelationskoeffizienten aus dieser Matrix wurde eine Hauptkomponentenanalyse [Pearson 1901] durchgeführt, um nach einer gemeinsamen Varianzquelle zu suchen. Weiter Berücksichtigung erfuhren daraufhin diejenigen Hauptkomponenten mit Eigenwerten > 1 [Kaiser 1974].

Zusätzlich wurden die Schmerzschwellen orthogonal transformiert und Z-transformiert sowie daraufhin einer Two-Step-Cluster Analyse zugeführt [Zhang et al. 1996] (SPSS 12.0.2, SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Diese Analyse benutzt einen Algorithmus zur Identifikation von Gruppen, sog. Clusters, in die sich die Daten anhand von statistischen Kriterien einteilen lassen. Dies geschah

um eine mögliche Einteilbarkeit der Schmerzschwellen in unterschiedliche Gruppen zu erkennen, was zur Evaluation des Ergebnisses der Hauptkomponentenanalyse nützlich ist.

Desweiteren wurden die Komponenten, welche aus den Z-transformierten Schmerzschwellen berechnet worden waren, mit der „minimum norm quadratic unbiased estimator method“ innerhalb der „VARCOMP“ SPSS-Prozedur und den Parametern „Proband“ ($n = 77$) und „Schmerzmodell“ ($m = 8$) analysiert. Diese Methode nutzt Elemente der Varianzanalyse um, in diesem Fall, den Einfluss der interindividuellen bzw. intraindividuellen Unterschiede bei den einzelnen Schmerzmodellen auf die Gesamtvarianz der Schmerzschwellen zu untersuchen. Dies hatte zum Ziel, das Ergebnis der Clusteranalyse zu überprüfen, indem die Unterschiede welche zur Gruppeneinteilung in verschiedenen Cluster führen können, den Probanden bzw. den Schmerzmodellen zugeordnet wurden.

2.3.2 Analyse hinsichtlich des Sensibilisierungseffektes

Nach der Durchführung der Datenanalyse der ersten 77 Probanden stellte sich die Frage, inwiefern die Ergebnisse durch die Sensibilisierung mit Capsaicin und Menthol beeinflusst wurden. Im folgenden Abschnitt dieser Arbeit wird die Analysetechnik hinsichtlich dieser Frage beschrieben.

Neben der Frage nach der Stärke und Signifikanz des Sensibilisierungseffektes ist dabei vor allem von Interesse, ob der Sensibilisierungseffekt ausschließlich eine quantitative Verstärkung derselben Schmerzqualität (Kälte, Hitze, spitzer Druck) bewirkt, oder ob die Verstärkung der Schmerzempfindung zusätzlich auf einer Änderung der Schmerzqualität beruht.

Zur Klärung dieser Fragen konnte auf die zusätzlichen 48 Probanden aus dem inzwischen erweiterten Kollektiv, im Sinne einer Stichprobenvergrößerung, zurückgegriffen werden. Darum standen hierfür die ermittelten Schmerzschwellen von insgesamt 125 Testpersonen zur Verfügung. In die Auswertung einbezogen wurden hier selbstverständlich nur die Schmerzschwellen derjenigen Modellversuche, bei welchen eine

Sensibilisierung erfolgte: Hitze, Hitze + Capsaicin, von Frey-Haare, von Frey-Haare + Capsaicin, Kälte sowie Kälte + Menthol.

Zur Feststellung von Quantitätsänderungen der Schmerzempfindung durch Sensibilisierung wurde der Anteil an Extremwerten in den Datensätzen der Schmerzschwellen für jeden einzelnen Modellversuch ermittelt. Der Terminus „Extremwert“ bezeichnet hierbei diejenigen Schmerzschwellen, die jenseits des technisch möglichen Limits von 300g von Frey (von Frey-Haare / von Frey-Haare + Capsaicin), 52,5°C (Hitze / Hitze + Capsaicin) bzw. 0°C (Kälte / Kälte + Menthol) lagen. Der Anteil an Extremwerten unter nicht-sensibilisierten (von Frey-Haare, Hitze, Kälte) und sensibilisierten Bedingungen (je + Capsaicin bzw. Menthol) wurde bei jedem einzelnen Schmerzmodell mittels Vierfelder- χ^2 -Tests verglichen. Bei diesem Test wird eine zweidimensionale Kontingenztafel mit zwei Merkmalen in zwei Ausprägungen gebildet (hier: sensibilisiert, nicht-sensibilisiert sowie Extremwert, Nicht-Extremwert) und überprüft, ob diese Merkmale stochastisch unabhängig voneinander sind.

Von der weiteren statistischen Analyse wurden alle Probanden, bei denen mindestens ein Extremwert in irgendeinem der sechs Modellversuche als Schmerzschwelle ermittelt wurde, ausgeschlossen. Dies war notwendig um aussagekräftige gepaarte Stichproben zu erhalten, was bei Extremwerten nicht möglich ist, da der Absolutwert der gemessenen Schmerzschwelle falsch niedrig durch das technische Maximum fixiert ist.

Anhand des t-Tests für gepaarte Stichproben wurden sodann die übrigen Schmerzschwellen unter sensibilisierten und nicht sensibilisierten Bedingungen verglichen [Pearson 1909], mit dem Ziel einen signifikanten Effekt im Sinne einer Senkung der Schmerzschwellen durch Sensibilisierung nachzuweisen. Desweiteren wurden die Korrelationskoeffizienten (nach Pearson) sowie die Bestimmtheitsmaße (R^2) der Schmerzschwellen errechnet. Auf qualitative Schwellenänderungen wurden die Daten untersucht, indem die Korrelationsmatrix von sensibilisierten und nicht sensibilisierten Schmerzschwellen einer Hauptkomponentenanalyse zugeführt wurde [Pearson 1901]. Dies geschah einzeln für jeden der sechs Schmerzstimuli.

Weitere Verwendung fanden wieder alle Ergebnisse mit Eigenwerten >1 .

Zur Berechnung der beschriebenen Statistik wurde das Statistikprogramm SPSS (SPSS 16.0.1 for Linux, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) verwendet. Die ermittelten Werte werden im Folgenden in arithmetischen Mittelwerten \pm Standardabweichung ausgedrückt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Analyse hinsichtlich gemeinsamer Varianzquellen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse hinsichtlich gemeinsamer Varianzquellen der Schmerzschwellen, welche in 2.3.1 beschrieben wurde, präsentiert.

Zur Auswertung der Daten der ersten 77 Probanden wurden deren Schmerzschwellen Z-transformiert und eine Korrelationsmatrix damit gebildet (*Tabelle 1*). Es ist deutlich ersichtlich, dass die Schmerzschwellen für die verschiedenen Reize auf hohen Signifikanz-Stufen miteinander korrelieren.

	Hitze	Hitze + Caps.	Kälte	Kälte + Menthol	Strom	Druck	von Frey	von Frey + Caps.
Hitze	1							
Hitze + Caps.	0,417	1						
Kälte	-0,472	-0,384	1					
Kälte + Menthol	-0,435	-0,376	0,888	1				
Strom	0,399	0,389	-0,278	-0,26	1			
Druck	0,329	0,247	-0,343	-0,221	0,529	1		
von Frey	0,582*	0,245	-0,459	-0,332	0,286	0,36	1	
von Frey + Caps.	0,476*	0,266	-0,447	-0,368	0,291	0,318	0,771	1

Tabelle 1:
Korrelationsmatix der Z-transformierten Schmerzschwellen (n = 77)

*von Frey-Haar-Schmerzschwellen sind log-transformiert

Signifikanz der Korrelation

	p = 0,001 Stufe
	p = 0,01 Stufe
	p = 0,05 Stufe
	p = 0,053

Die Hauptkomponentenanalyse der Korrelationsmatrix ergab drei Komponenten mit Eigenwerten >1 (Tabelle 2). Insgesamt erklären die 3 ermittelten Komponenten 75% der Gesamtvarianz. Sämtliche Schmerzmodelle haben hohe Ladungen auf der ersten Komponente, welche 48% der Gesamtvarianz erklärt. Da die Ladungen bei der Hauptkomponentenanalyse Korrelationen zwischen den Schmerzmodellen und der jeweiligen Hauptkomponente darstellen, deutet dieses Ergebnis auf eine gemeinsame Varianzquelle für die Schmerzschwellen aller Schmerzmodelle hin.

Schmerzmodell	Komponente							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Hitze	0.76	0.06	-0.10	0.29	-0.53	0.20	-0.11	-0.01
Hitze + Capsaicin	0.58	0.01	0.43	0.60	0.32	0.13	0.03	0.00
Kälte *	0.80	-0.49	0.14	-0.24	0.03	0.01	0.07	-0.22
Kälte + Menthol*	0.72	-0.58	0.23	-0.19	-0.03	-0.09	-0.04	0.20
Strom	0.59	0.52	0.40	-0.05	-0.13	-0.45	0.05	-0.02
Druck	0.58	0.52	0.21	-0.45	0.13	0.36	-0.05	0.03
Von Frey	0.75	0.13	-0.56	0.04	0.05	0.02	0.33	0.05
Von Frey + Capsaicin	0.73	0.08	-0.53	0.03	0.26	-0.18	-0.28	-0.02
Eigenwerte	3.834	1.142	1.061	0.740	0.491	0.432	0.208	0.092
Erklärte % der Varianz	48	14	13	9	6	5	3	1

Tabelle 2:

Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse der Korrelationsmatrix für die Schmerzschwellen der acht verschiedenen Schmerzmodelle (n = 77) Diejenigen Komponenten mit Eigenwerten <1 wurden nicht weiter verwendet und sind deshalb hier grau unterlegt.

**Die Schmerzschwellen für Kälte wurden invertiert (mit -1 multipliziert), um sicherzustellen, dass niedrigere Werte bei allen Schmerzmodellen jeweils für höhere Schmerzempfindlichkeit stehen.*

Die zweite Komponente, welche 14% der Varianz erklärt, beinhaltet hohe positive Ladungen von den Schmerzmodellen elektrischer Strom und stumpfer Druck. Außerdem wirken sich die Modelle Kälte und Kälte + Menthol mit einer stark negativen Ladung darauf aus.

Die dritte Komponente erklärt lediglich 13% der Varianz und beinhaltet ausgeprägt negative Ladungen vom von Frey-Haar Schmerzmodell mit und ohne Capsaicin.

In *Abbildung 3* sind die Ladungen der einzelnen Schmerzstimuli auf die drei verwendeten Hauptkomponenten gegeneinander aufgetragen.

Dabei fällt auf, dass die Schwellen für von Frey-Haar-Schmerz mit und ohne Capsaicin immer dicht beieinander liegen. Ebenso verhalten sich die Schwellen für Kälte und Kälte + Menthol. Dies deutet darauf hin, dass diese Schwellen eine gemeinsame Ursache der Varianz repräsentieren, wenn die beiden kleineren Hauptkomponenten Berücksichtigung finden.

Betrachtet man allerdings das Verhalten der Schwellenwerte der von Frey-Haar-Reize und stumpfem Druck bzw. elektrischem Strom (Hauptkomponenten 1 vs. 3) zeigt sich ein orthogonaler Verlauf der beiden Vektoren, was wiederum für die Unabhängigkeit beider Schmerzstimuli voneinander spricht. Eine solche Beobachtung lässt sich jedoch nicht in der ersten und mit Abstand größten Hauptkomponente machen, welche 48% der Varianz erklärt. Somit kann die erste Hauptkomponente, da sie hohe Ladungen von allen Schmerzmodellen hat, als allgemeine Schmerzempfindlichkeit für alle verwendeten Reize bezeichnet werden.

Die Two-Step-Cluster-Analyse der Z-transformierten Schmerzschwellen ergab, passend zum Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse, nur eine einzige Gruppe von Schmerzschwellen.

Außerdem zeigte die Auswertung nach der „minimum norm quadratic unbiased estimator method“ mit SPSS, dass die Varianz der Schmerzschwellen wesentlich mehr von den Unterschieden zwischen den Probanden (variance estimate: 0.393) als vom Unterschied zwischen den Schmerzmodellen innerhalb eines Individuums abhängig ist (variance estimate: -0,008).

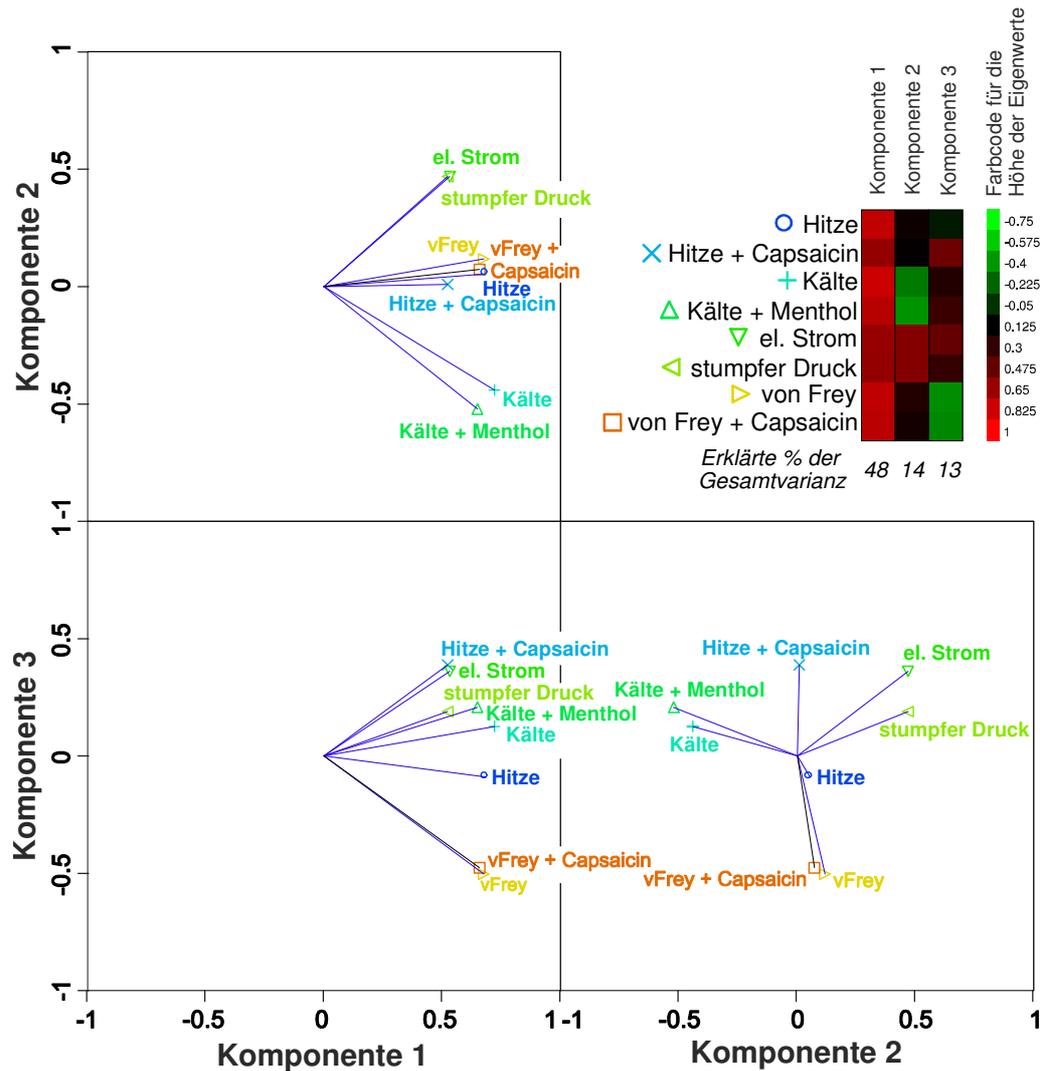


Abbildung 3:

Oberer linker und untere beiden Quadranten: Graphische Darstellung der Ladungen der Schmerzschwellen auf die Hauptkomponenten mit Eigenwerten > 1 (component loading plots).

Oberer rechter Quadrant: Die Komponentenladungen sind als Zellarstellung (cell plot) aufgetragen. Die vertikalen Spalten repräsentieren je eine Hauptkomponente, während die horizontalen Zeilen je für die Schwellen eines Schmerzmodells stehen. Die daraus resultierenden Zellen sind je nach Höhe des Eigenwertes eingefärbt. Hierbei repräsentieren rot und grün hohe positive bzw. negative Werte, während kleine Werte nahe null schwarz sind. Diese Farben sind völlig unabhängig von den in den drei restlichen Quadranten verwendeten.

3.2 Ergebnisse der Analyse des Sensibilisierungseffektes

Zur Analyse hinsichtlich des Sensibilisierungseffektes standen, wie bereits erwähnt, die Daten von 125 Probanden zur Verfügung, da das Kollektiv zum Zeitpunkt dieser Berechnungen bereits um 48 Probanden erweitert worden war. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich daher auf diese vergrößerte Stichprobe.

Die Sensibilisierung der Probanden durch Capsaicin bzw. Menthol bewirkte in 1,6% (Hitze + Capsaicin), 27% (von Frey-Haare + Capsaicin), bzw. 29,4% (Kälte + Menthol) der Fälle keine Senkung der Schmerzschwelle. Dies trat vor allem in der Gruppe der Probanden mit Extremwerten, also Schmerzschwellen jenseits des technisch erreichbaren Maximums auf (χ^2 -Test: $P < 0,001$). Nichtsdestotrotz senkte die Sensibilisierung die Anzahl der Probanden, die Extremwerte erreichten (*Abbildung 4*) von 38 auf 21 beim von Frey-Haar-Versuch (χ^2 -Test: $P < 0,001$) und von 30 auf 19 bei Kälte-Schmerz (χ^2 -Test: $P < 0,001$). Beim Hitze-Schmerzmodell wurde das technische Maximum von 52,5°C zu keinem Zeitpunkt von irgendeinem Studienteilnehmer erreicht.

Die Senkung der Schmerzschwelle, d.h. die Stärke des Sensibilisierungseffektes ließ sich, wie in Kapitel 2.3.2. erläutert nur bei Probanden ohne Extremwerte sinnvoll quantifizieren. Nach Ausschluss aller Probanden mit Extremwerten bei den Schmerzschwellen für mindestens ein Schmerzmodell verblieb eine Restgruppe von 75 Probanden.

In dieser Probandengruppe ohne Extremwerte ($n = 75$) führte die Sensibilisierung mit Capsaicin zu einer Senkung der Schmerzschwellen von $44,7 \pm 2,1^\circ\text{C}$ auf $36,8 \pm 3,3^\circ\text{C}$ beim Hitze-Schmerz und von $78,2 \pm 74\text{g}$ auf $33,9 \pm 37,8\text{g}$ (log-Werte: $1,66 \pm 0,5$ bzw. $1,32 \pm 0,44$). Die Menthol-Sensibilisierung bewirkte eine Senkung der Schmerzschwelle von $13 \pm 8,4^\circ\text{C}$ auf $19,3 \pm 9,2^\circ\text{C}$ (gepaarte t-Tests: durchgehend $p < 0,001$).

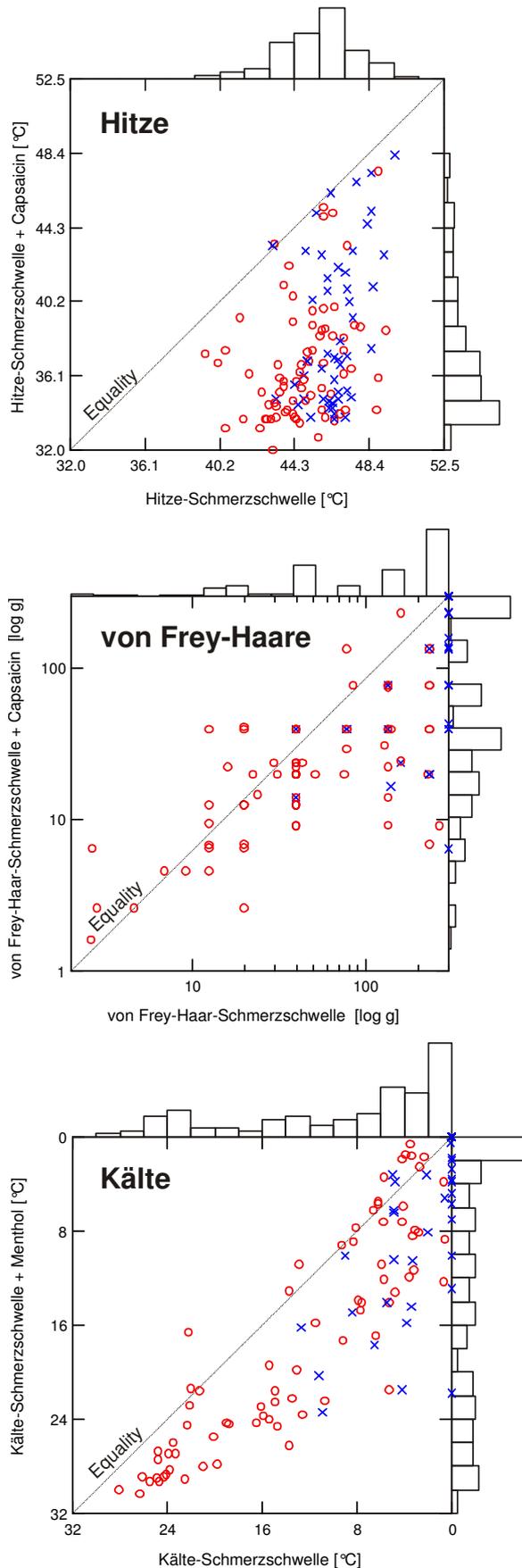


Abbildung 4: Punktwolkendarstellung der ermittelten Schmerzschwellen ($n = 125$) für Hitze, von Frey-Haare und Kälte ohne (Abszissen) bzw. mit (Ordinaten) vorheriger Applikation einer sensibilisierenden Substanz (Capsaicin bzw. Menthol). Die verschiedenen Symbole stehen hierbei für Probanden ohne Extremwerte (rote Kreise) und mit Extremwerten (blaue Kreuze). Die höchsten Schmerzschwellen befinden sich jeweils in der oberen rechten und die niedrigsten Schmerzschwellen in der unteren linken Ecke der Darstellungen. Die gepunktete schräge Linie ist die Äquivalenzlinie, auf der die Schmerzschwellen unter sensibilisierten und nicht sensibilisierten Bedingungen gleich sind. Je größer die Entfernung eines Punktes in der unteren rechten Hälfte des Diagramms von der Äquivalenzlinie ist, desto größer ist der Sensibilisierungseffekt beim betreffenden Probanden.

Die Schmerzschwellen für sensibilisierte und nicht-sensibilisierte Reize waren signifikant miteinander korreliert (*Tabelle 3*).

Korrelierte Schmerzmodelle	Bestimmtheitsmaß (R ²)
Hitze / Hitze + Capsaicin	0,08
Kälte / Kälte + Menthol	0,89
von Frey-Haare / von Frey-Haare + Capsaicin	0,42

Tabelle 3:

Korrelation zwischen sensibilisierten und nicht sensibilisierten Schmerzschwellen der Probandengruppe ohne Extremwerte (n=75) anhand von Bestimmtheitsmaßen

Signifikanz der Korrelation

- p ≤ 0,001 Stufe*
- p ≤ 0,01 Stufe*

Für jeden der drei Stimuli ergab die Hauptkomponentenanalyse nur jeweils eine einzige Komponente mit einem Eigenwert > 1 zur Erklärung der Varianz zwischen den Schmerzschwellen mit und ohne Sensibilisierung (*Tabelle 4*).

Hauptkomponentenanalyse der Schmerzschwellen	<u>Hitze-Reize</u>		<u>Druck- Reize</u>		<u>Kälte-Reize</u>	
	<u>Komponente</u>		<u>Komponente</u>		<u>Komponente</u>	
	1	2	1	2	1	2
Eigenwert	1,296	0,704	1,695	0,305	1,888	0,112
Ladung auf die Komponente						
nicht-sensibilisiert	0,805	0,593	0,921	0,390	0,972	0,236
Sensibilisiert	0,805	-0,593	0,921	-0,390	-0,972	-0,236
Erklärter Anteil der Varianz in %	64,813	35,187	84,765	15,235	94,408	5,592

Tabelle 4:

Eigenwerte, Komponentenladungen und Anteile der erklärten Varianz als Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse der Korrelationsmatrix der Schmerzschwellen für die verschiedenen Reize unter sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Bedingungen (n = 75, erweitertes Probandenkollektiv ohne Probanden mit Extremwerten)

Komponenten mit einem Eigenwert > 1 wurden verwendet, während die übrigen verworfen wurden (grau hinterlegt).

Die jeweils zugehörige Komponente erklärte bei Hitze 64,8%, bei von Frey-Haaren 84,8% und bei Kälte 94,4% der Varianz ($n = 75$). Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass für die Schmerzschwellen bei den sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Reizen nur eine Hauptquelle der Varianz existiert.

4. Diskussion

Die Hauptkomponentenanalyse der Korrelationsmatrix der einzelnen Schmerzschwellen resultierte in einem eindrucklichen Ergebnis.

Beinahe die Hälfte der Varianz der Schmerzschwellen für die verschiedenen Reize wurde durch eine einzige Hauptkomponente erklärt, welche hohe Ladungen von allen verwendeten Schmerzmodellen enthält. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass bei den hier durchgeführten Messungen der Schmerzschwellen eine gemeinsame Quelle der Varianz zum Ausdruck kommt, was wiederum bedeutet, dass ein generelles Schmerzempfinden für alle Stimuli zumindest für einen wesentlichen Teil der Ergebnisse verantwortlich ist. Dies steht im Widerspruch zu vorhergegangenen Untersuchungen, die nahelegen, dass eine Person nicht als generell schmerzempfindlich oder schmerzunempfindlich charakterisiert werden kann [Janal et al. 1994]. Das Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse weist jedoch nach, dass ein solcher Zusammenhang durchaus möglich ist und sich mit einiger Berechtigung vermuten lässt.

Um dieses Ergebnis weiter zu untermauern, wurde überprüft, ob sich tatsächlich zwei Gruppen von Probanden, mit verschieden stark ausgeprägtem generellen Schmerzempfinden, bilden ließen. Hierzu wurde mit den Z-transformierten Schmerzschwellen für sämtliche Stimuli aller 77 für diese Untersuchung verfügbaren Probanden eine Two-Step-Cluster-Analyse [Zhang et al. 1996] durchgeführt. Anders als bei der unter 2.3.1 aufgeführten Two-Step-Cluster-Analyse sollten diesmal Cluster von Probanden anhand ihrer Empfindlichkeit gegenüber den Schmerzmodellen gebildet werden. Tatsächlich

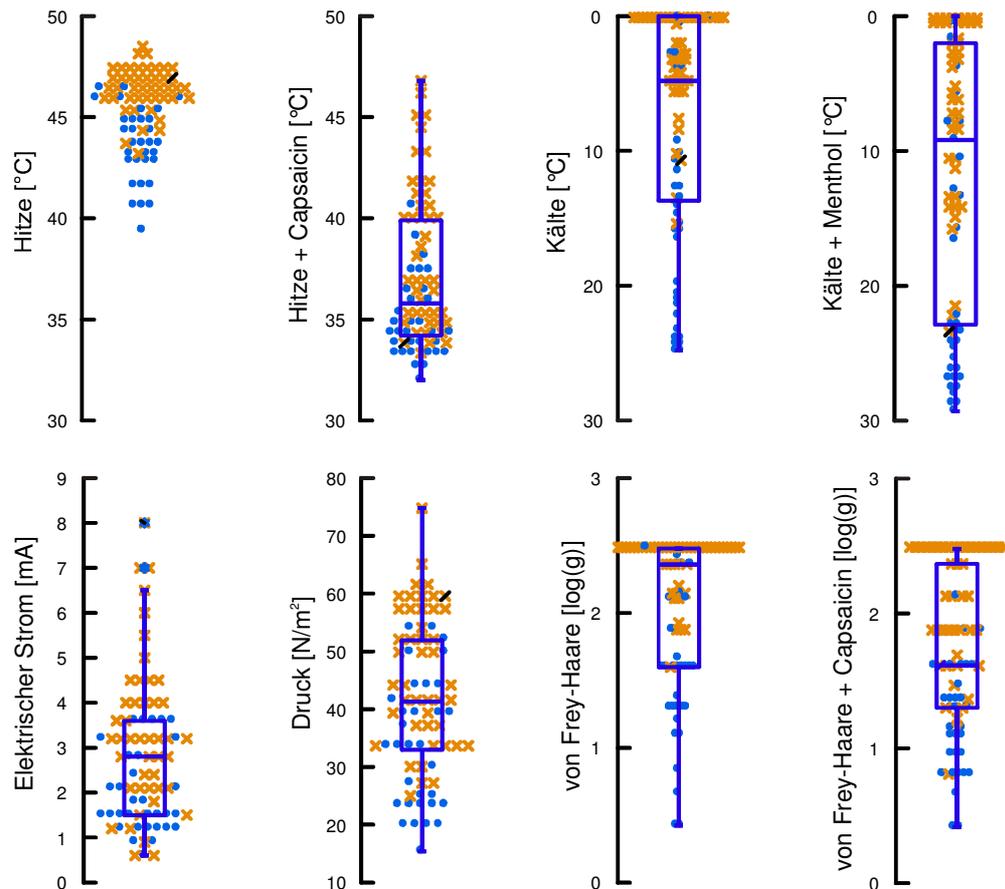


Abbildung 5:

Schmerzschwellen für die verschiedenen Reize ($n=77$). Die Punkte und Kreuze stehen für Einzelwerte, die blauen Boxplots repräsentieren Ergebnisse statistischer Analysen. Die Schmerzempfindlichkeit nimmt in den Diagrammen von unten nach oben ab (die Schmerzschwelle wird höher), was hier eine inverse Skalierung bei den Daten für Kälteschmerz (mit und ohne Menthol) erfordert. Die Kästen umfassen den Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile, während der Median als blaue Linie innerhalb des Kastens dargestellt ist. Die Whiskers erstrecken sich über Werte innerhalb des 1,5-fachen des Interquartilabstandes. Der Farben/Symbol-Code zeigt die Zugehörigkeit der getesteten Probanden zu den beiden Gruppen mit unterschiedlich hoher Schmerzempfindlichkeit, welche durch die Two-Step-Cluster-Analyse [Zhang et al. 1996] mit allen Schmerzschwellen von allen Modellen gebildet wurden. Dabei stehen die orangenen Kreuze für hohe Schmerzschwellen (schmerzunempfindliche Probanden) und die blauen Punkte für niedrige Schmerzschwellen (schmerzempfindliche Probanden), wie in der Diskussion beschrieben. Durch die technisch bedingte Beschränkung der Reizintensität bei den thermischen Schmerzmodellen auf die Spanne zwischen 0°C – $52,5^{\circ}\text{C}$ sowie bei den von Frey-Haaren auf eine maximale Stärke entsprechend 300g kamen bei einigen Probanden Extremwerte (siehe Kapitel 2.3.2.) für die Modelle Kälte (+Menthol) und von Frey-Haare (+Capsaicin) zustande. Auch in diesem Datensatz mit 77 Probanden senkte die Sensibilisierung mit Capsaicin und Menthol den Anteil der Extremwerte bei Kälte von 20 auf 14 bzw. bei den von Frey-Haaren von 31 auf 15 Probanden.

konnten so zwei Gruppen identifiziert werden, eine mit niedrigen ($n = 32$) und eine mit hohen ($n = 45$) Schmerzschwellen (*Abbildung 5*).

Vergleicht man die hier vorliegenden Ergebnisse, die das Vorhandensein einer bedeutenden Quelle der Varianz für Schmerzschwellen suggerieren mit anderen Untersuchungen, bei denen nicht nur Schmerzschwellen sondern auch Reizstärken oberhalb der Schmerzschwelle analysiert wurden, so zeigen sich einige Unterschiede [Hastie et al. 2005]. Zunächst erklärte die stärkste Hauptkomponente in letzterem Fall nur 39% der Varianz, während die restlichen Hauptkomponenten mit Eigenwerten > 1 entsprechend aussagekräftiger waren als die in der jetzigen Untersuchung (*Tabelle 2*).

Wieder andere Studien kommen gar zu dem Ergebnis, es gäbe gar keine oder nur eine sehr schwache Korrelation zwischen den Schmerzschwellen für verschiedene Reize [Janal et al. 1994; Lautenbacher et al. 1994].

Im Gegensatz hierzu lässt sich in den hier vorliegenden Daten eine Korrelation zwischen den Schmerzschwellen auf hohem statistischen Signifikanzniveau erkennen, wobei allerdings nur Bestimmtheitsmaße (Quadrate der Pearson'schen Korrelationskoeffizienten aus *Tabelle 1*) moderater Höhe bestehen (Siehe Anhang B).

Betrachtet man die beiden kleineren Komponenten der Hauptkomponentenanalyse mit Eigenwerten > 1 , welche jeweils weniger als 1/7 der Gesamtvarianz erklären, zeigen sich jedoch gewisse Unterschiede zwischen den verschiedenen Schmerzmodellen. Das sich dabei abzeichnende Muster stimmt gut mit bereits bekannten physiologischen Mechanismen der Nozizeption überein. Die erste der beiden kleineren Hauptkomponenten spricht für eine gemeinsame Varianzquelle für stumpfen Druck und elektrischen Strom (5Hz – Sinuswellen), welche von einer Dominanz von C-Fasern für diese beiden Schmerzmodalitäten herrühren könnte [Cline et al. 1989; Culp et al. 1989; Kilo et al. 1994; Kiso et al. 2001; Koltzenburg et al. 1992; Liu et al. 1995; Masson et al. 1989; Pitei et al. 1994; Veves et al. 1994; Wallace et al. 1996].

Wie in *Abbildung 3* gut ersichtlich, verhalten sich die von Frey-Haar-Schmerzschwellen mit und ohne Capsaicin bei der Hauptkomponentenanalyse etwa orthogonal zu denen von elektrischem Strom und stumpfem Druck, was

wiederum für eine gewisse Unabhängigkeit dieser Schmerzschwellen voneinander spricht und durch die Übertragung der von Frey-Haar-Reize über kleine myelinisierte A δ -Nervenfasern erklärbar ist [LaMotte et al. 1991; McAllister et al. 1995; Schady et al. 1983; Ziegler et al. 1999; Ziegler et al. 1999].

Trotz verschiedener Rezeptoren, die zur Wahrnehmung von Kälte- und Hitzeschmerzreizen dienen, blieb der Unterschied in der Hauptkomponentenanalyse weniger deutlich. Kälte zwischen 8°C und 28°C und Menthol erregen TRPM8-Rezeptoren [Colburn et al. 2007; McKemy et al. 2002; Peier et al. 2002], während Kälte unter 15°C TRPA1 (ANKTM1)-Rezeptoren erregt [Story et al. 2003], bei denen auch kürzlich eine dosisabhängige Erregbarkeit durch Mentholapplikation nachgewiesen werden konnte [Xiao et al. 2008]. Hitzereize über 43°C hingegen erregen TRPV1-Rezeptoren [Caterina et al. 1997; Davis et al. 2000]. Die schlechtere Trennbarkeit von Hitze- und Kältereizen bei den Ergebnissen der Hauptkomponentenanalyse lässt sich möglicherweise auf die Mitwirkung von C-Fasern und kleinen myelinisierten A δ -Fasern sowohl bei der Kälte- als auch bei der Hitzereizleitung [Davis et al. 2000; Kobayashi et al. 2005; Ma 2002] zurückführen. Zusätzlich von Relevanz dafür, wie neuere Erkenntnisse zeigen, ist die Verwicklung von TRPV1-Rezeptoren in der Kältereiz-Wahrnehmung [Kim et al. 2004]. Somit lassen sich die Übertragungswege für Hitze- und Kältereize morphologisch nicht vollständig trennen, was mit der unschärferen rechnerischen Trennung in der Hauptkomponentenanalyse übereinstimmt.

Die hier vorgenommene Analyse widmet sich vornehmlich den Unterschieden bzw. Ähnlichkeiten zwischen den Schmerzmodellen und weniger denen zwischen den Probanden. Folglich werden die Daten unter einem anderen Blickwinkel beleuchtet als bei Untersuchungen, die mit verschiedenen Probandengruppen mit ähnlicher Schmerzsensibilität innerhalb der jeweiligen Gruppe, aber unterschiedlicher Sensibilität zwischen den Gruppen, arbeiten [Hastie et al. 2005]. Daher bildet diese Arbeit keinen Widerspruch zu Studien mit einer personalisierten Herangehensweise an Schmerzen [Hastie et al. 2005; Lötsch et al. 2007].

Sie ist allerdings ein deutlicher Hinweis darauf, dass die verschiedenen Schmerzmodelle in einem erheblichen Maß austauschbar sind. Analysen mit der Zielsetzung einer Gruppeneinteilung (*Abbildung 5*) lassen sich mit mehreren verschiedenen Schmerzmodellen durchführen. Dadurch erhält auch die Berechnung von gemischten Schmerz-Scores, welche anderen Studienergebnissen zufolge kritisiert wurde [Kim et al. 2007], einige Berechtigung, ohne jedoch die Validität von genetischen Analysen hinsichtlich der Schmerzempfindung anzufechten [Diatchenko et al. 2005; Tegeder et al. 2006].

Nichtsdestotrotz sind diese Ergebnisse nur sicher für Schmerzschwellen-Tests gültig, möglicherweise sogar nur bei den hier verwendeten Modellen, weshalb sie weiterer Bestätigung unter anderen Versuchsbedingungen bedürfen und eine Übertragung der Resultate auf andere Schmerzformen und Reize über der Schmerzschwelle nicht ohne weiteres möglich ist.

Nach der Diskussion der Varianzanalyse des ersten Probandenkollektivs (n = 77) widmen wir uns nun dem Sensibilisierungseffekt.

Bei der hier durchgeführten Auswertung wurde davon ausgegangen dass der Sensibilisierungseffekt, der bei drei der Schmerzmodelle mit Capsaicin bzw. Menthol ausgelöst wurde, die Schmerzschwelle senkt, ohne die Qualität des zugefügten Schmerzreizes (Hitze, Kälte, von Frey-Haare) zu verändern. Bei der statistischen Analyse zum Beweis dieser Annahme bzw. zur Quantifizierung des Sensibilisierungseffektes (erweitertes Probandenkollektiv: n= 125) stellte sich zunächst heraus, dass die Applikation von Capsaicin bzw. Menthol nicht nur die Schmerzschwelle signifikant senkte, sondern auch den Anteil der Probanden mit Extremwerten reduzierte (Schmerzschwellen oberhalb des, durch den Versuchsaufbau bedingten, technisch erreichbaren Maximums. Hier: 52,5°C für Hitze, 0°C für Kälte, 300g beim stärksten von Frey-Haar) (siehe auch *Abbildung 5*). Dies steigert die Bedeutung dieser Schmerzmodelle für die Messung von analgetischen Effekten, da diese kaum zu messen sind, wenn die Schmerzschwelle des Probanden knapp unter oder sogar über dem technisch erreichbaren Maximum liegt, bzw. durch den analgetischen Effekt über das technische Maximum hinaus gesteigert wird. Die

hier durchgeführten Untersuchungen mit von Frey-Haaren bestätigen die Erkenntnis, dass sie bei einigen Probanden ohne vorhergehende Sensibilisierung nicht schmerzhaft sind [Lötsch et al. 2003].

Im Gegensatz zu den festgestellten deutlichen quantitativen Änderungen der Schmerzschwellen unter Sensibilisierung ließ sich kein qualitativer Unterschied zu den nativen Schmerzmodellen feststellen [McQuay et al. 1997]. Durch die Sensibilisierung ist also keine weitere Schmerzqualität hinzugekommen, die nicht auch schon unter nicht-sensibilisierten Bedingungen vorhanden gewesen wäre. Daher kann geschlussfolgert werden, dass die Messung des gleichen Schmerzmodells unter sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Bedingungen redundant ist und dass beide Versionen ausschließlich denselben Aspekt der Nozizeption messen. Diese Schlussfolgerung deckt sich mit der oben beschriebenen Erkenntnis, dass nahezu die Hälfte der Varianz aller Schmerzschwellen, zu denen auch sensibilisierte und nicht-sensibilisierte gehörten, eine gemeinsame Varianz-Quelle aufweisen.

Die statistisch ermittelte Ähnlichkeit zwischen dem Hitze-Schmerzmodell mit und ohne Capsaicin-Sensibilisierung findet ihre molekularbiologische Entsprechung im TRPV1-Rezeptor, der sowohl durch Capsaicin als auch durch Hitze ($>43^{\circ}\text{C}$) erregt wird [Caterina et al. 1997; Davis et al. 2000]. Ebenso verhält es sich bei den rechnerisch ähnlichen Ergebnissen für Kälte und Kälte + Menthol. In diesem Fall ist es der TRPM8-Rezeptor, welcher durch Kältereize ($8^{\circ}\text{C} - 28^{\circ}\text{C}$) gleichwohl wie durch Menthol-Stimulation erregt wird [Colburn et al. 2007; McKemy et al. 2002; Peier et al. 2002]. Hinzu kommt die Aktivierung von menschlichen TRPA1-Kanälen durch Kälte $<17^{\circ}\text{C}$, sowie deren dosisabhängige Erregbarkeit durch Menthol. [Story et al. 2003; Xiao et al. 2008]. Somit lässt sich aus den statistischen und molekularen Zusammenhängen zwischen den Schmerzmodellen schließen, dass die Sensibilisierung durch Capsaicin bzw. Menthol lediglich eine Verstärkung der Nozizeption bewirkt und keine anderen Schmerzkomponenten hinzukommen. Als direkte Konsequenz dieses Resultats muss also angenommen werden, dass eine Unterscheidung zwischen sensibilisiertem und nicht sensibilisiertem Schmerz unnötig ist. Die Tatsache ausnutzend, dass bei sensibilisierten

Schmerzmodellen weniger Extremwerte auftreten, können also Studien bezüglich analgesierenden Effekten anhand von sensibilisierten Schmerzmodellen durchgeführt werden ohne eine weitere, redundante Testung der Probanden bzw. Patienten mit nicht-sensibilisierten Schmerzmodellen vornehmen zu müssen. Die nun mögliche Vereinfachung des Studiendesigns bei derartigen Untersuchungen mag von großem Vorteil für die zukünftige Schmerzforschung in diesem Bereich sein.

Diese Schlussfolgerung trifft allerdings nur für die genannten Sensibilisierungen mit Menthol und Capsaicin zu. Studien, die Sensibilisierungen mittels lokalen inflammatorischen Reaktionen verwenden, müssen gesondert davon betrachtet werden, da dabei eine Veränderung der Schmerzqualität auftreten kann [Kilo et al. 1994; Schmidtko et al. 2007].

Desweiteren müssen diese Ergebnisse bei Studien mit Vorsicht verwendet werden, die die Untersuchung interindividueller Unterschiede zum Ziel haben. Bei einer solchen Arbeit könnten die kleineren Komponenten der vorgenommenen Hauptkomponentenanalyse (*Tabelle 3*) an Wichtigkeit gewinnen. Insbesondere, wenn die Grenze zum Beibehalt einer Eigenkomponente von 1,0 auf 0,5 gesenkt wird [Kaiser 1974], fügt die Sensibilisierung mit Capsaicin den Schmerzschwellen eine weitere Komponente hinzu. Diese Komponente mag an Bedeutung zunehmen, wenn einzelne Individuen untersucht werden, die möglicherweise in ihrer Reaktion auf die Sensibilisierung differieren. Dieser Effekt wurde bei Trägern einer schmerzmindernden Mutation des Enzyms Guanosintriphosphatase 1 (GCH1) beobachtet, welches den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Tetrahydrobiopterinsynthese katalysiert und damit unter anderem einen Kofaktor für die Synthese von pronozizeptiv wirksamen Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) bereitstellt [Werner-Felmayer et al. 2002]. Unter nicht-sensibilisierten Versuchsbedingungen unterschieden sich die Träger der Mutation in ihren Schmerzschwellen nicht von den Nicht-Trägern. Allerdings zeigte sich nach Applikation von Capsaicin ein deutlich schwächerer Sensibilisierungseffekt bei den Mutationsträgern als bei den Trägern des Wildtyps.

Anhand dieses Beispiels wird deutlich, dass die praktische Anwendbarkeit der hier vorliegenden Ergebnisse stark vom Kontext abhängt. Insbesondere bei Studien zur quantitativen Wirkung von analgetischen Substanzen bzw. Effekten bei einem zufällig ausgewählten Probandenkollektiv kann davon ausgegangen werden, dass Messungen der sensibilisierten und zusätzlich der nicht-sensibilisierten Schmerzschwelle redundant sind. Daraus kann die Berechtigung dafür abgeleitet werden, in solchen Studien auf die Messung der nicht-sensibilisierten Schmerzschwelle zu verzichten.

Liegt der Fokus einer Studie allerdings auf interindividuellen Unterschieden, wie sie z.B. durch genetische Polymorphismen hervorgerufen werden [Lötsch and Geisslinger 2007], können gerade die kleineren Hauptkomponenten die entscheidende Information zur Erklärung dieser Unterschiede enthalten.

Zusammenfassend können zwei wichtige Kernaussagen dieser Arbeit festgehalten werden:

Zum einen haben die Schmerzschwellen aller verwendeten Modelle eine gemeinsame bedeutende Varianzquelle, was darauf schließen lässt dass die so gemessenen Schmerzen als einheitliches Phänomen aufzufassen sind.

Zum anderen wurde bewiesen, dass die Sensibilisierung mit Menthol und Capsaicin eine Senkung der Schmerzschwelle zur Folge hat, die auf einer rein quantitativen Verstärkung des applizierten Reizes beruht, ohne dass eine Änderung der Schmerzqualität erfolgt.

Erstere Erkenntnis liefert eine neue Diskussionsgrundlage für die Frage, ob stimulusunabhängig generell schmerzempfindliche bzw. generell schmerzunempfindliche Individuen existieren [Janal et al. 1994]. Schlussfolgert man, wie in dieser Arbeit, dass eine solche Gruppeneinteilung in empfindliche und unempfindliche Menschen tatsächlich möglich ist, wirft dies die Frage auf, ob sich diese Kategorisierung gleichartig auf andere sensorische Reize ausweiten lässt. So könnte man vermuten, dass beispielsweise ein generell schmerzunempfindlicher Proband ebenso unempfindlich auf andere

sensorische Reize wie Geschmack oder Geruch reagiert. Wenngleich sich letztere Vermutung in einer kürzlich durchgeführten Studie nicht bestätigen ließ, konnte dabei jedoch erneut, unabhängig von den hier vorliegenden Ergebnissen nachgewiesen werden, dass eine Einteilung in generell schmerzempfindliche und schmerzunempfindliche Probanden auf Schmerzschwellenebene möglich ist [Hummel et al.].

Ein anderes wichtiges Ziel für weiterführende Forschungsprojekte wäre der Nachweis einer Korrelation der Empfindlichkeiten für verschiedene Schmerzreize bei Versuchsabläufen, die Reize oberhalb der Schmerzschwelle verwenden.

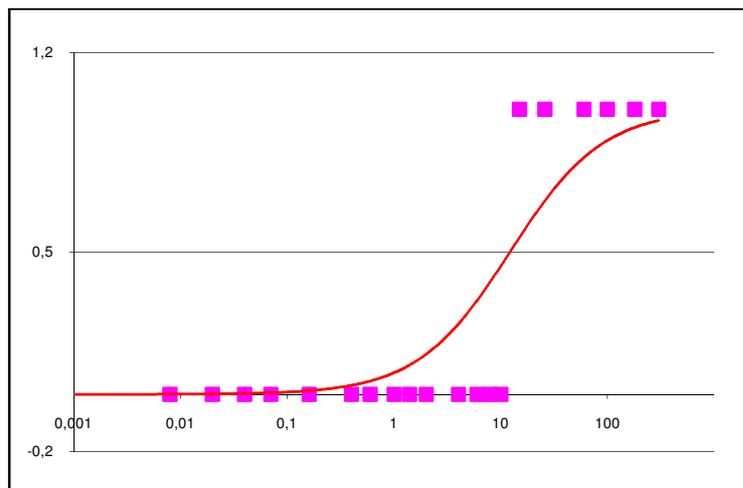
Abschließend kann also gesagt werden, dass die hier vorliegenden Ergebnisse einen weiteren Mosaikstein liefern, der notwendig für das Verstehen der menschlichen Schmerzwahrnehmung ist, wenngleich noch viel weitere Forschung notwendig sein wird, um das Bild vollends zusammenzusetzen.

Anhang

Anhang A: Logistische Regression zur Schwellenbestimmung

Beispiel 1: Scharfe Trennung

Nehmen wir an, Proband Nr. 1 habe beim von Frey-Haar-Schmerzmodell alle Haarstärken bis einschließlich 10,00 g als nicht schmerzhaft empfunden. Ab der Haarstärke 15,00 g, welche das nächst stärkere Haar repräsentiert, bereitet ihm die Anwendung aller größeren Haarstärken Schmerzen. Die Trennung zwischen schmerzhaft und nicht schmerzhaft ist somit scharf, die tatsächliche Schmerzschwelle muss zwischen 10,00 g und 15,00 g liegen. Zum herausfinden der wahren Schmerzschwelle wird die logistische Regression angewandt.



Stärke[g]	Schmerz
0,008	0
0,02	0
0,04	0
0,07	0
0,16	0
0,4	0
0,6	0
1	0
1,4	0
2	0
4	0
6	0
8	1
10	1
15	1
26	1
60	1
100	1
180	1
300	1

Logistische Regressionsfunktion

Y-Achse: Schmerzhaftigkeit. 0 = kein Schmerz

1 = Schmerz

X-Achse: logarithmische Auftragung der von Frey-Haar-Stärke in g

Die Punkte in rosa stellen die einzelnen getesteten Haarstärken dar.

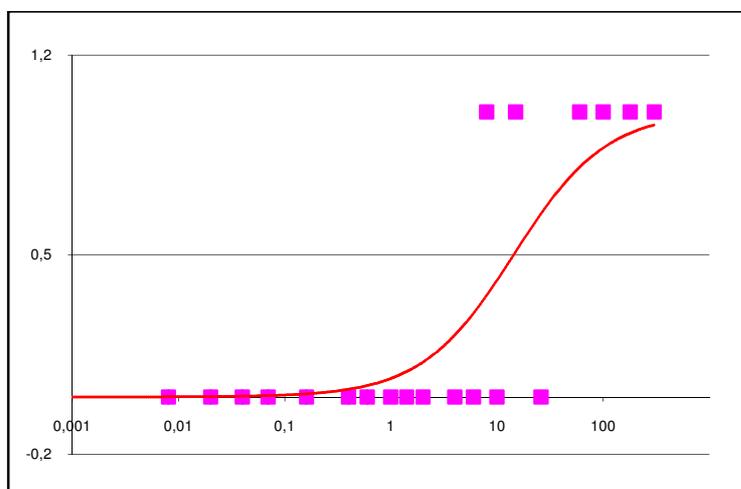
Die Tabelle rechts zeigt, welche Stärke der von Frey-Haare jeweils vom Probanden als schmerzhaft (1) oder nicht schmerzhaft (0) empfunden wurde.

Der Wendepunkt der logistischen Regressionsfunktion ist als Schmerzschwelle definiert und liegt in diesem Fall bei 12,25 g.

Beispiel 2: Unscharfe Trennung

Nehmen wir an, Proband Nr. 2 empfinde alle Haarstärken ab 60,00 g als schmerzhaft. Alle Haarstärken darunter empfindet er als nicht schmerzhaft, mit Ausnahme der Haarstärke 8,00 g, und 15,00 g, bei denen er Schmerzen angibt. Die Trennung zwischen schmerzhaft und nicht schmerzhaft ist somit unscharf. Die wahre Schmerzschwelle muss zwischen den Haarstärken 6,00 g (nächst schwächere Stärke unter 8,00 g) und 60,00 g liegen. In diesem Fall ist die Anwendung der logistischen Regression von besonderer Wichtigkeit, da die Schmerzschwelle sich durch kein einfacheres Verfahren in guter Näherung herausfinden lässt.

Die logistische Regression wird angewandt, um die Schmerzschwelle zu ermitteln.



Stärke[g]	Schmerz
0,008	0
0,02	0
0,04	0
0,07	0
0,16	0
0,4	0
0,6	0
1	0
1,4	0
2	0
4	0
6	0
8	1
10	0
15	1
26	0
60	1
100	1
180	1
300	1

Logistische Regressionsfunktion

Y-Achse: Schmerzhaftigkeit. 0 = kein Schmerz

1 = Schmerz

X-Achse: logarithmische Auftragung der von Frey-Haar-Stärke in g

Die Punkte in rosa stellen die einzelnen getesteten Haarstärken dar.

Die Tabelle rechts zeigt, welche Stärke der von Frey-Haare jeweils vom Probanden als schmerzhaft (1) oder nicht schmerzhaft (0) empfunden wurde.

Der Wendepunkt der logistischen Regressionsfunktion ist als Schmerzschwelle definiert und liegt in diesem Fall bei 14,42 g.

Anhang B: Bestimmtheitsmaße

	Hitze	Hitze + Caps.	Kälte	Kälte + Menth.	Strom	Druck	von Frey	von Frey + Caps.
Hitze	1							
Hitze + C.	0,174	1						
Kälte	0,223	0,147	1					
Kälte + M.	0,189	0,141	0,789	1				
Strom	0,159	0,151	0,077	0,068	1			
Druck	0,108	0,061	0,118	0,049	0,28	1		
von Frey	0,339	0,06	0,211	0,11	0,082	0,13	1	
von Frey + C.	0,227	0,071	0,12	0,135	0,085	0,101	0,594	1

Bestimmtheitsmaße für die ersten 77 Probanden und alle 8 Schmerzmodelle, errechnet aus der Korrelationsmatrix (Tabelle 1)

Literaturverzeichnis

- Caterina, M. J., M. A. Schumacher, et al. (1997). "The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway." Nature **389**(6653): 816-24.
- Cline, M. A., J. Ochoa, et al. (1989). "Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors." Brain **112** (Pt 3): 621-47.
- Colburn, R. W., M. L. Lubin, et al. (2007). "Attenuated cold sensitivity in TRPM8 null mice." Neuron **54**(3): 379-86.
- Culp, W. J., J. Ochoa, et al. (1989). "Heat and mechanical hyperalgesia induced by capsaicin. Cross modality threshold modulation in human C nociceptors." Brain **112**(Pt 5): 1317-1331.
- Davis, J. B., J. Gray, et al. (2000). "Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia." Nature **405**(6783): 183-187.
- Diatchenko, L., G. D. Slade, et al. (2005). "Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition." Hum Mol Genet **14**(1): 135-43.
- Flühr, K., T. J. Neddermeyer, et al. (2008). "Capsaicin or menthol sensitization induces quantitative but no qualitative changes to thermal and mechanical pain thresholds." Clin J Pain **25**(2): 128-31.
- Hastie, B. A., J. L. Riley, 3rd, et al. (2005). "Cluster analysis of multiple experimental pain modalities." Pain **116**(3): 227-37.
- Hummel, T., et. al. "Are highly pain sensitive people generally highly susceptible to sensory input?" Manuskript noch nicht veröffentlicht.
- Janal, M. N., M. Glusman, et al. (1994). "On the absence of correlation between responses to noxious heat, cold, electrical and ischemic stimulation." Pain **58**(3): 403-11.
- Kaiser, H. F. (1974). "Analysis of factorial simplicity." Psychometrika **39**: 31-36.
- Kilo, S., M. Schmelz, et al. (1994). "Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin." Brain **117**(Pt 2): 385-396.

- Kim, H. and R. A. Dionne (2007). "Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (GCH1) variations on pain sensitivity in humans." Mol Pain **3**: 6.
- Kim, H., J. K. Neubert, et al. (2004). "Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament." Pain **109**(3): 488-96.
- Kiso, T., Y. Nagakura, et al. (2001). "Neurometer measurement of current stimulus threshold in rats." J Pharmacol Exp Ther **297**(1): 352-6.
- Kobayashi, K., T. Fukuoka, et al. (2005). "Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with adelta/c-fibers and colocalization with trk receptors." J Comp Neurol **493**(4): 596-606.
- Koltzenburg, M., L. E. Lundberg, et al. (1992). "Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin [published erratum appears in Pain 1993 Jun;53(3):363]." Pain **51**(2): 207-219.
- LaMotte, R. H., C. N. Shain, et al. (1991). "Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms." J Neurophysiol. **66**(1): 190-211.
- Lautenbacher, S., G. B. Rollman, et al. (1994). "Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia." Pain **59**(1): 45-53.
- Liu, S., D. J. Kopacz, et al. (1995). "Quantitative assessment of differential sensory nerve block after lidocaine spinal anesthesia." Anesthesiology **82**(1): 60-63.
- Lötsch, J. and M. S. Angst (2003). "The mu-opioid agonist remifentanyl attenuates hyperalgesia evoked by blunt and punctuated stimuli with different potency: a pharmacological evaluation of the freeze lesion in humans." Pain **102**(1-2): 151-61.
- Lötsch, J. and G. Geisslinger (2007). "Current evidence for a modulation of nociception by human genetic polymorphisms." Pain **132**(1-2): 18-22.
- Ma, Q. P. (2002). "Expression of capsaicin receptor (VR1) by myelinated primary afferent neurons in rats." Neurosci Lett **319**(2): 87-90.

- Masson, E. A., A. Veves, et al. (1989). "Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus." Diabetologia **32**(10): 724-728.
- McAllister, R. M., L. A. Urban, et al. (1995). "Comparison of the sensory threshold in healthy human volunteers with the sensory nerve response of the rat in vitro hindlimb skin and saphenous nerve preparation on cutaneous electrical stimulation." J Hand Surg [Br] **20**(4): 437-43.
- McKemy, D. D., W. M. Neuhauser, et al. (2002). "Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation." Nature **416**(6876): 52-8.
- McQuay, H. J. (1997). "Opioid use in chronic pain." Acta Anaesthesiol Scand **41**(1 Pt 2): 175-83.
- McQuay, H. J., R. A. Moore, et al. (1997). "Systematic review of outpatient services for chronic pain control." Health Technol.Assess. **1**(6): 1-135.
- Neddermeyer, T. J., K. Fluhr, et al. (2008). "Principal components analysis of pain thresholds to thermal, electrical, and mechanical stimuli suggests a predominant common source of variance." Pain **138**(2): 286-91.
- Pearson, K. (1901). "On lines and planes of closest fit to a system of points in space." The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science **6**: 559-772.
- Pearson, K. (1909). "On a new method of determining the correlation between a measured character A and a character B, of which only the percentage of cases wherein B exceeds (or falls short of) a given intensity is recorded for each grade of A." Biometrika **7**: 96-105.
- Peier, A. M., A. Moqrich, et al. (2002). "A TRP channel that senses cold stimuli and menthol." Cell **108**(5): 705-15.
- Petersen, K. L. and M. C. Rowbotham (1999). "A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model." Neuroreport **10**(7): 1511-6.
- Pitei, D. L., P. J. Watkins, et al. (1994). "The value of the Neurometer in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold." Diabet.Med. **11**(9): 872-876.

- Schady, W. J., H. E. Torebjork, et al. (1983). "Peripheral projections of nerve fibres in the human median nerve." Brain Res **277**(2): 249-61.
- Schaible, H. G. and F. Richter (2004). "Pathophysiology of pain." Langenbecks Arch Surg **389**(4): 237-43.
- Schmidtko, A., M. Burian, et al. (2007). "Pharmacological and histopathological characterization of a hyperalgesia model induced by freeze lesion." Pain **127**(3): 287-95.
- Story, G. M., A. M. Peier, et al. (2003). "ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures." Cell **112**(6): 819-29.
- Tegeder, I., M. Costigan, et al. (2006). "GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence." Nat Med **12**(11): 1269-1277.
- Tegeder, I., S. Meier, et al. (2003). "Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models." Brain **126**(5): 1092-1102.
- Veves, A., M. J. Young, et al. (1994). "Differences in peripheral and autonomic nerve function measurements in painful and painless neuropathy. A clinical study." Diabetes Care **17**(10): 1200-1202.
- Wallace, M. S., J. B. Dyck, et al. (1996). "Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury." Pain **66**(1): 69-77.
- Wasner, G., J. Schattschneider, et al. (2004). "Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors." Brain **127**(Pt 5): 1159-71.
- Werner-Felmayer, G., G. Golderer, et al. (2002). "Tetrahydrobiopterin biosynthesis, utilization and pharmacological effects." Curr Drug Metab **3**(2): 159-73.
- Xiao, B., A. E. Dubin, et al. (2008). "Identification of transmembrane domain 5 as a critical molecular determinant of menthol sensitivity in mammalian TRPA1 channels." J Neurosci **28**(39): 9640-51.
- Zhang, T., R. Ramakrishnan, et al. (1996). BIRCH: An Efficient Data Clustering Method for Very Large Databases. ACM SIGMOD Conference on Management of Data, Montreal, Canada.

Ziegler, A., J. Hebebrand, et al. (1999). "Further lack of association between the 5-HT_{2A} gene promoter polymorphism and susceptibility to eating disorders and a meta-analysis pertaining to anorexia nervosa." Mol Psychiatry **4**(5): 410-2.

Ziegler, E. A., W. Magerl, et al. (1999). "Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input." Brain **122**(Pt 12): 2245-2257.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Prospektiv experimentelle Korrelationsanalyse von Schmerzschwellen für verschiedene Reize

im Institut für klinische Pharmakologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Jörn Lötsch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt (die Datenerhebung, wie in 2.1 und 2.2 beschrieben, habe ich gemeinsam mit Karin Flühr durchgeführt, welche einvernehmlich die gesammelten Daten für ihre eigene Dissertation "Influence of Genetics and Gender on the Experimental Pain Threshold" an der Goethe-Universität Frankfurt am Main verwendet hat) und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

- Till J. Neddermeyer, Karin Flühr, Jörn Lötsch (2008). "Principal components analysis of pain thresholds to thermal, electrical and mechanical stimuli suggests a predominant common source of variance" Pain 138(2): 286-91

- Karin Flühr, Till J. Neddermeyer, Jörn Lötsch (2008). "Capsaicin or menthol sensitization induces quantitative but no qualitative changes to thermal and mechanical pain thresholds" The Clinical Journal of Pain 125(2): 128-31

Frankfurt a.M. 15.07.2011

Ort, Datum



Till J. Neddermeyer