

Aus der Abteilung Anaesthesiologie
(Prof. Dr. med. M. Quintel)
im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Analyse der optimalen Stimulationstemperatur zur Messung
der Schmerztoleranz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Stefanie Wehe
aus
Mannheim

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Pavlakovic

II. Berichtstatterin: Prof. Dr. rer. Nat. Antal

III. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Hülsmann

Promotor: Prof. Dr. med. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.08.2013

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Allgemein	1
1.2 Zielsetzung	5
2 Material und Methoden	6
2.1 Primäres Studienziel	6
2.1.1 Probandenrekrutierung	6
2.1.2 Randomisierung	8
2.2 Methoden; Durchführung der Tests	8
2.2.1 Allgemein	8
2.2.2 Messung der Schmerztoleranzschwellenwerte	11
2.2.3 Statistische Datenanalyse	13
3 Ergebnisse	15
3.1 Soziobiographische Daten	15
3.2 Nebenwirkungen der Tests	16
3.3 V1-Test (Eiswassertoleranztest)	17
3.4 V2-Test (Elektrostimulation)	20
3.5 V3-Test (Hot-pressor-Test 45°C)	23
3.6 V4-Test (Hot-pressor-Test 47°C)	26
3.7 V5-Test (Hot-pressor-Test 49°C)	29
3.8 Vergleich von V1 und V5	32
4 Diskussion	36
4.1 Methodische Aspekte der Studie	36
4.2 Hauptergebnisse	36

Inhaltsverzeichnis

4.3 Perspektive der klinischen Tests zur Schmerztoleranz	37
4.4 Nebenwirkungen	43
4.5 Ausblick	44
4.6 Schlussfolgerung	45
5 Zusammenfassung	46
6 Literaturverzeichnis	47
7 Abkürzungsverzeichnis	59
8 Abbildungsverzeichnis	61
9 Tabellenverzeichnis	64

Anhang:

- Danksagung
- Lebenslauf
- Genehmigung der Ethikkommission

1 Einleitung

1.1. Allgemein

Laut der Definition der IASP (International Association for the Study of Pain) ist Schmerz „eine unangenehme Sinnesempfindung, die mit körperlicher Schädigung verbunden ist oder die so beschrieben wird, als wäre sie damit verbunden“ [Merskey und Bogduk 1994].

Die Sinnesempfindung Schmerz wird sowohl über periphere als auch über zentralnervöse Strukturen vermittelt, das nozizeptive System. Während akute Schmerzen durch Noxen entstehen, gibt es bei chronischen Schmerzen oft keine Gewebeschädigung [Schmidt 2002].

Schmerzrezeptoren, die so genannten Nozizeptoren, sind Rezeptoren des Peripheren Nervensystems, die an ihren freien Nervenendigungen Reize wahrnehmen. Diese können unimodal oder polymodal sein, das heißt auf nur einen bestimmten oder auf mehrere Reize reagieren.

Diese Reize werden dann über die Hinterwurzeln im Rückenmark auf das zweite Neuron umgeschaltet und in das Zentrale Nervensystem weitergeleitet [Meßlinger K 2005].

Dort werden sie zum einen bewusst, zum anderen emotional wahrgenommen, und die vegetative und motorische Reflexantwort wird ausgelöst [Marx A 1999].

In der Medizin ist sowohl bei der Analyse der akuten und chronischen Schmerzen, der Nozizeption, der Opioid-induzierten Hyperalgesie sowie der medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung der Schmerzen eine Erfassung der Schmerztoleranzschwellen ein wichtiger Parameter.

Auch nach chirurgischen Eingriffen stellt eine adäquate Schmerztherapie eine medizinische und ethische Verpflichtung dar und ist von großer Bedeutung für schnelle

und erfolgreiche Genesung der Patienten [Vereinbarung ... des Berufsverbandes deutscher Anästhesisten ...1993, Ulsenheimer 1997].

Um dies zu verbessern und die gravierenden Defizite in der Schmerztherapie [Neugebauer et al. 1998] zu optimieren, ist die Erforschung der Schmerzempfindung und Schmerztoleranz von großer Bedeutung.

Es wurden bereits mehrere quantitative sensorische Testungen (QST) erfolgreich durchgeführt, die zeigten, dass durchaus anspruchsvolle Methoden mit klinischer Relevanz vorhanden sind [Arendt-Nielsen 1997, Arezzo et al. 1993, Cruccu et al. 2004, Dworkin et al. 2003, Dyck et al. 1993 a,b, Fields et al. 1998, Gescheider et al. 2001, Gracely et al. 2003, Hansson and Lindbloom 1993, Shy et al. 2003, Tölle und Baron 2002].

Bisher wurden mehrere Methoden zu quantitativer sensorischer Testung (QST) als Messung der Hautempfindlichkeit und der Hautschmerzempfindlichkeit beschrieben [Siao und Cros 2003].

Auch der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) empfiehlt thermische, mechanische- und Vibrationsreize für die Analyse der Schmerzempfindungsschwellen [Rolke et al. 2006a], vernachlässigt Schmerztoleranzmessung aber komplett, da sie nicht für die Untersuchung der neuropathischen Schmerzen relevant ist.

Diese sehr umfangreiche Testbatterie ist klinisch allerdings schwer umsetzbar, da sie insgesamt 13 Tests enthält und damit sehr zeitaufwendig ist.

Im Gegensatz zu bisher sehr oft eingesetzten quantitativen sensorischen Testungen, die sensorische Empfindung und nozizeptive Schwellenwerte analysieren [Fruhstorfer et al. 1976, Granot et al. 2003, Tillman et al. 1995, Yarnitsky et al. 1995], ist die Untersuchung der Schmerztoleranzschwellen bisher relativ schlecht untersucht worden.

Schmerzempfindungstoleranz ist aber ein durchaus relevanter Aspekt im Bezug auf die Analyse der akuten und chronischen Schmerzen, unter denen Patienten leiden und die durch invasive und nicht-invasive Behandlungsmaßnahmen unterdrückt werden sollten. Deshalb besteht die Notwendigkeit, einen geeigneten Test zur Erfassung dieses Parameters zu etablieren.

Bisher wurden mehrere Tests mit sehr unterschiedlichen Schmerztoleranzschwellenwerten und interpersoneller Variabilität dafür eingesetzt [Edwards und Fillingim 2007, Chen et al. 2009].

Unser Ziel war es, in diesem Bereich eine neue Messmethode zu etablieren und mit den aktuell benutzten Methoden zu vergleichen und zu validieren. Dafür haben wir bisher etablierte Tests durchgeführt und mit dem neuen Test der Hitzeschmerztoleranz verglichen.

Die bisher benutzten Schmerztoleranztests, der „cold pressor“-Test [Ho und Dole 1979, Doherty et al. 2001, Chu et al. 2006], bei welchem durch ein Kaltwasserbad die Schmerztoleranzschwelle für Kälte bestimmt wird, und der elektrische Stimulationstest [Wilder Smith et al. 2003] wurden zur Messung der Schmerztoleranz eingesetzt.

Da vor allem bei postoperativen Schmerzen oder nach traumatischen Ereignissen eine Gewebehyperämie stattfindet, und der bisher als Goldstandard verwendete „cold-pressor“-Test [Hay et al. 2009] sogar das Gegenteil bewirkt und er in einigen Fällen ebenfalls zur Schmerzlinderung verwendet wird, erscheint es uns notwendig und sinnvoll, einen der Gewebehyperämie besser angepassten Test herauszuarbeiten, wobei wir uns für den „hot-pressor“-Test (Hitzeschmerztoleranzschwellentest) entschieden haben.

Weiterhin haben wir uns vorgenommen, die Messparameter und äußeren Bedingungen für den Hitzetoleranztest zu standardisieren, da in den wenigen bisher vorliegenden Studien zur Toleranz gegenüber einem wärmeinduzierten Schmerz sehr unterschiedliche Messparameter verwendet wurden [Edwards und Fillingim 2007, Chen et al. 2009], sowie meist nur willkürlich ausgewählte, relativ kleine Probandenzahlen untersucht wurden [Streff et al. 2010].

Darüber hinaus haben wir unterschiedliche Temperaturen zur Analyse der optimalen Stimulationstemperatur zur Messung der Schmerztoleranz verglichen und diese anschließend mit dem ebenfalls standardisiert durchgeführten „cold-pressor“-Test und der elektrischen Schmerzstimulation in Beziehung gesetzt, um Vor- und Nachteile der jeweiligen Tests aufzuzeigen.

Wir wählten für den elektrischen Stimulationstest (V2) eine maximale Stromstärke von 74 mA. Für den „cold-pressor“-Test (V1) wählten wir eine maximale Expositionsdauer

von 300 Sekunden, um schwere Erfrierungen zu vermeiden, und da dies der Goldstandard ist [Hay et al. 2009], mit dem wir den „hot-pressor“-Test vergleichen wollten.

Bei den „hot-pressor“-Tests wählten wir bei V3 45°C und eine maximale Expositionsdauer von 300 Sekunden, bei V4 47°C und eine maximale Expositionsdauer von 240 Sekunden und bei V5 49°C und eine maximale Expositionsdauer von 180 Sekunden, da bei Temperaturen unter 45°C die tolerierte Expositionszeit über 2 Stunden beträgt [Moritz und Henriques 1947], und es bei Temperaturen über 50°C zu schweren Nebenwirkungen kommen kann [Raja et al. 1984, Dahl et al. 1993] (siehe S. 10).

Zusätzlich zur Expositionsdauer, die vorher, auf früheren Studien basierend, festgelegt wurde [Moritz und Henriques 1947, Raja et al. 1984, Dahl et al. 1993], haben wir für die subjektive Erfassung des Schmerzes der Probanden mit der NRS (Numerischen Rating Skala) gearbeitet. Diese geht von 0-10, wobei 0 gar keine Schmerzen bedeutet und 10 der am schlimmsten vorstellbare Schmerz ist.

Wir entschieden uns für die Numerische Rating Skala (NRS), da sie wie auch die Visuelle Analogskala (VAS) eine geeignete Methode zur Schmerzerfassung darstellt [Akinpelu und Olowe 2000].

Allerdings ist die Numerische Rating Skala (NRS) der Visuellen Analogskala (VAS) in der Handhabung überlegen [Aubrun et al. 2003].

Anhand der Darstellung früherer Studien nehmen die Schwellenwerte für Hitze und mechanischen Druck mit steigendem Alter der Probanden zu [Claus et al. 1990, Hilz et al. 1998, Yarnitsky und Sprecher 1994], sodass wir uns entschieden haben, die Altersgrenze der Probanden zwischen 19 und 60 Jahren festzulegen, um durch eine relativ überschaubare Altersspanne eine möglichst genaue Aussagekraft über die Schmerztoleranzschwelle zu erhalten.

1.2 Zielsetzung

Ziel der Studie war es, anhand der Schwellenwerte der Schmerztoleranz der einzelnen Probanden bei den einzelnen Tests die optimale Stimulationstemperatur zur Messung der Schmerztoleranz zu definieren, und die interpersonelle Variabilität der Schmerztoleranzschwellen bei den Tests darzustellen und zu vergleichen, um Basiswerte des optimalen Schmerztoleranztests für statistische Vorbereitung der zukünftigen Studien zu schaffen.

2 Material und Methoden

2.1 Primäres Studienziel

Als primäres Studienziel wurde der "hot-pressor"-Test bei 49°C für die Messung der optimalen Stimulationstemperatur zur Messung der Schmerztoleranz und im Vergleich der "cold-pressor"-Test zur Beurteilung dieses Studienziels herangezogen.

2.1.1 Probandenrekrutierung

Insgesamt wurde die Studie so organisiert, dass 100 gesunde Probanden (50 Frauen und 50 Männer) untersucht werden sollten. Da man allerdings bei jeder Studie damit rechnen muss, dass eine bestimmte Zahl der Probanden wahrscheinlich nicht die ganze Studie komplettieren kann, wurden 120 Probanden rekrutiert, und die Studie wurde durchgeführt, bis wir 100 Probanden hatten, die alle Tests absolviert hatten.

Diese Zahl der Probanden wurde auf der Basis der Ergebnisse einer früheren Studie [Schmidt et al. 2007] ausgerechnet, mit dem Kriterium, dass 25% Änderung in der Schmerztoleranzschwelle für Kälte-induzierten Schmerz als klinisch signifikant gilt und die Datenerhebung eine Signifikanz von 0,5 und eine Aussagekraft von 80 Prozent haben sollte, ebenso wie eine mögliche Ausfallrate von bis zu 20 Prozent.

In die Studie wurden Personen, die in direktem Dienstverhältnis mit den Studienverantwortlichen gewesen sind, nicht rekrutiert. Ebenso nicht einbezogen wurden Probanden mit einer regelmäßigen Einnahme von Antidepressiva, Neuroleptika, Anxiolytika, Analgetika und Antiepileptika.

Des Weiteren waren die Einnahme von Analgetika, Antidepressiva oder Anxiolytika in den letzten 24 Stunden vor der Testung ein Ausschlusskriterium, sodass, sollte ein Proband eines dieser genannten Medikamente eingenommen haben, was jeweils zu

Beginn der Messungen eruiert wurde, er für den jeweiligen Tag aus der Messung ausgeschlossen wurde und ein neuer Termin vereinbart wurde.

Probanden, die an einer peripheren oder zentralen Nervenkrankheit leiden, sowie Probanden, die an einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 erkrankt sind, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Probanden mit einer kardialen Vorerkrankung wie beispielsweise einem medikamentenpflichtigen arteriellen Hypertonus bzw. einem Herzschrittmacher wurden ebenfalls nicht rekrutiert.

Zugelassene Medikamente für die Studie waren orale Kontrazeptiva, L-Thyroxin, sofern der Patient unter der Behandlung euthyreot war, und Jodid sowie Antiallergika bei Bedarf, die allerdings auch in den letzten 24 Stunden vor der Messung nicht eingenommen werden durften.

Bei Verletzung einer (nicht getesteten) Extremität oder Erkältungen wurde die Studie durchgeführt, jedoch wurde ein Mindestabstand der Genesung zur Messung von einer Woche vorausgesetzt.

Die Rekrutierung der Probanden zur Teilnahme an der Studie erfolgte über Handzettel und Aushänge in der Universität. Bei Interesse an der Studie erfolgte zunächst ein ausführliches Gespräch, das eine Anamnese beinhaltete, eine Aufklärung über die Studienziele und die Studiendurchführung. Bestand weiterhin Interesse, und gab es von der Seite des Probanden keine Ausschlusskriterien, wurde erneut mündlich und schriftlich aufgeklärt, wobei auch auf die Anonymisierung der Daten und mögliche Nebenwirkungen bei den einzelnen Messungen hingewiesen wurde. Dass die Möglichkeit besteht, die Teilnahme an der Studie jederzeit zu beenden, ohne dabei einen Nachteil zu haben, wurde ebenfalls in die Aufklärung miteinbezogen, was auch von einigen Probanden genutzt wurde. Daraufhin wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt und im Anschluss ein Termin für die erste Messung verabredet.

Beim ersten Termin erfolgte eine einmalige Datenerhebung von: Geburtsjahr, Geschlecht, Größe, Gewicht und Analgetika-Einnahme vor der Behandlung wie auch die Erfassung weiterer Medikamente.

Bei jeder Messung wurde erneut nach der Einnahme von Medikamenteneinnahme in den letzten 24 Stunden gefragt, sowie nach dem aktuellen Gesundheitszustand (beispielsweise

Erkältungen, die dann auch zum Ausschluss der Messung an diesem Tag führten), und der Verträglichkeit der letzten Messung.

2.1.2 Randomisierung

Die Probanden erhielten vor der ersten Messung eine randomisierte Nummer (zwischen 1 und 120). Das Randomisierungsprogramm auf der Internet-Seite <http://www.randomizer.org> hatte zuvor für jeden der Probanden (Nummer 1-120) eine Reihenfolge festgelegt, in der die Tests erfolgen sollten, sodass die Reihenfolge der Tests, die die Probanden durchliefen, fest vorgeschrieben variierte und nicht beeinflusst werden konnte.

2.2 Methoden

Durchführung der Tests

2.2.1.:Allgemein

Die Bedingungen für alle fünf Tests waren immer gleich, um eine Standardisierung der Messungen zu gewährleisten.

Dafür wurde entsprechend gesorgt, indem man den Probanden darauf hingewiesen hat, sein Mobiltelefon auszuschalten. Prinzipiell durfte die Messung von Dritten nicht gestört werden. Auch nicht sachdienliche Konversationen zwischen Prüfer und Proband waren untersagt, andrenfalls wurde der Test für ungültig befunden.

Sollte es während der Messung seitens des Probanden zur Konversation gekommen sein, die ja auch als Ablenkung zu deuten ist, wurde diese Messung abgebrochen und als ungültig erklärt.

Des Weiteren wurde eine Akklimatisation von 5 Minuten an die Raumtemperatur vorausgesetzt. Beispielsweise beeinflusst die Raumtemperatur die Temperatur- und Schmerzwahrnehmung [Hirosawa et al. 1984, Strigo et al. 2000]. Um dies zu verhindern, betrug unsere Raumtemperatur kontinuierlich $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Darüber hinaus wurden auch die Bedingungen nicht nur für die Tests, sondern auch für die Umgebung, in der die Tests durchgeführt wurden, standardisiert. Es wurde in ein, und demselben ruhigen Raum gemessen, dessen Tür während der Messung verschlossen war. Ebenso waren die Fenster während der Messung permanent verschlossen, sodass auch kein Lärm von außen die Messung beeinflussen konnte, da frühere Studien zeigten, dass unter extremen Lärmeinflüssen ein Effekt auf die Wärmewahrnehmung vorhanden ist [Vernet-Maury et al. 1988]. Alle Untersuchungen wurden von derselben Untersucherin durchgeführt. Auch die Untersucherin war gewissen Standards ausgesetzt. Sie trug immer geschlossenes Schuhwerk und lange Hosen, sowie einen weißen Kittel, bei dem auch immer alle Knöpfe verschlossen waren. Die Haare waren immer zu einem Zopf gebunden und es wurde auf auffallende Accessoires und Schmuck verzichtet.

Insgesamt wurden bei jedem Probanden fünf verschiedene Tests, in unterschiedlicher Reihenfolge randomisiert, zu verschiedenen Zeitpunkten und immer zur gleichen Uhrzeit durchgeführt, was im Folgenden näher erläutert wird.

Da auch bei der Schmerzempfindung eine zirkadiane Rhythmik bestehen könnte, wurden die Tests immer zur selben Uhrzeit durchgeführt. War zum Beispiel ein Proband beim ersten Termin um 14 Uhr da, so wurde für alle weiteren Termine eine maximale Zeitspanne von plus minus einer Stunde toleriert.

Die einzelnen Termine wurden ebenfalls mit Bedacht gewählt. Der Mindestabstand zwischen zwei Messungen betrug fünf Tage, sodass sich der Proband bzw. dessen Arm regenerieren konnte. Schließlich musste sichergestellt sein, dass es nicht durch einen zu kurzen Abstand zwischen den Messungen zur Sensibilisierung und somit zum Verfälschen der darauf folgenden Messung kommt. Denn die Durchführung mehrerer Messungen am gleichen Tag, auch bei Abwarten der Zeitspanne, bis sich die Hauttemperatur wieder normalisiert hat, hat gezeigt, dass Allodynie und Hyperalgesie verstärkt auftraten [Ho. und Dole 1979, Chu et al. 2006].

Darüber hinaus wurde immer der gleiche Arm, und zwar der nicht dominante Arm, benutzt. Alle Messungen wurden im Sitzen durchgeführt.

Die Probanden wurden im Anschluss an die Messung gebeten, ihren maximal empfundenen Schmerz auf einer numerischen Rating Skala (NRS) von 0-10 anzugeben, wobei 0 gar kein Schmerz bedeutet und 10 der am schlimmsten vorstellbare Schmerz.

Nach der Messung wurden nun die Probanden ebenfalls gebeten bis zum nächsten Termin Nebenwirkungen zu beobachten, wie zum Beispiel Rötungen oder Allodynie. Sie sollten notieren, welche Nebenwirkungen auftraten, wie lange sie anhielten und ob dadurch in irgendeiner Weise der Alltag beeinträchtigt war. Nach der letzten Messung, bei der es selbstverständlich keinen Anschlusstermin gab, wurde zu allen Probanden erneut Kontakt aufgenommen, um dennoch sicherzustellen, dass bei jedem Einzelnen auch die Nebenwirkungen der letzten Messung, sollte es zu solchen gekommen sein, dokumentiert wurden.

Bei dem Eiswassertest wurde eine Maximalzeit von 300 sec, bei dem Schmerztoleranztest der elektrischen Stimulation maximal 74mA und bei dem Heißwassertest Maximalzeiten von entweder 300 sec (V3), 240 sec (V4) oder 180 sec (V5) festgelegt. Diese Entscheidung basierte auf den bisherigen Studien, die zeigten, dass eine Wassertemperatur von 45°C eine Hyperämie sowie eine epidermale Nekrose nach mehr als über 2 Stunden der Exposition verursachen kann [Moritz und Henriques 1947], bei einer Temperatur des Wasserbads von 47°C eine Hyperämie sowie eine epidermale Nekrose erst nach mehr als 18 Minuten und bei 49°C selbige Nebenwirkungen nach mehr als 8 Minuten auftreten. Die maximale Temperatur von 49°C wurde ausgewählt, da bereits bei einer 7 Minuten dauernden Exposition der Haut in einem Wasserbad von 50°C und einer Exposition von 30 Sekunden bei einer Temperatur von 53°C bei der Hälfte der Probanden eine Verbrennung 2. Grades resultierte [Raja et al. 1984, Dahl et al. 1993].

Die momentane Empfehlung des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) befürwortet sogar die Testung der Wärmeschmerzschwelle bis zu 52°C [Rolke et al. 2006a]. Da allerdings das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen zu groß, noch dazu die Expositionsdauer zu gering ist, entschieden wir uns für eine maximale Temperatur von 49°C.

Tabellarische Übersicht über die Studie:

Test	Intervention	Zeitaufwand Messung
V1	Eiswasserschmerztoleranztest bei 5°C	max. 5 Min.
V2	Schmerztoleranz auf elektrische Stimulation max.74mA	3-5 Min.
V3	Heißwasserschmerztoleranztest 45°C	max. 6 Min.
V4	Heißwasserschmerztoleranztest 47°C	max. 5 Min.
V5	Heißwasserschmerztoleranztest 49°C	max. 4 Min.

2.2.2 Messung der Schmerztoleranzschwellenwerte

Folgende Tests der Schmerztoleranz wurden untersucht:

1. Test Nummer V1 war der “cold-pressor”-Test. Bei diesem bisher als Goldstandard in der Schmerzforschung geltenden Test wurde der Proband gebeten, seinen nicht dominanten Arm, den er gegebenenfalls vorher von Schmuck befreit hatte, in ein Gefäß aus isolierendem Styropor mit einem Füllungsvermögen von 16 Litern zu tauchen, in dem sich immer die gleiche Menge Eis und Wasser befand, nämlich zwei Drittel Eis und ein Drittel kaltes Wasser, sodass die Temperatur 5 Grad Celsius betrug. Sobald der Proband seinen Arm bis zum Ellenbogen in das Eiswasserbad eintauchte, wurde mittels einer Stoppuhr die Zeit gemessen. Der Proband wurde zuvor nochmal belehrt, den Arm aus dem Wasser zu ziehen, sobald er den Schmerz als unerträglich empfindet oder sogar zögert, ob er es noch aushalten kann oder nicht. Während der Messung wurde bei allen Tests keine Ablenkung geduldet. Dies wurde wie oben bereits beschrieben durchgeführt.

Sollte ein Proband den Arm nicht von alleine aus dem Wasser herausziehen, so wurde eine Zeitgrenze von 300 Sekunden angesetzt, um schwerwiegende Nebenwirkungen wie Erfrierungen zu vermeiden.

2. Bei Test Nummer V2 handelte es sich um die Messung der Schmerztoleranzschwelle bei elektrischer Stimulation. Die Methode verfolgte das Verfahren von Wilder-Smith et al. [Wilder-Smith et al. 1996, Wilder-Smith et al. 2003, Chu et al. 2006]. Bei diesem Test wurde wie bei allen Tests der nicht dominante Arm benutzt. Hierfür wurden zwei ableitende „EKG“- Elektroden so auf die Innenseite des Unterarms im Abstand von 4 cm geklebt, dass der Nervus Ulnaris gereizt wurde. Der Arm wurde locker auf eine nicht Strom-leitende Unterlage abgelegt. Daraufhin wurden die beiden Elektroden an einen Elektrostimulator (MultiStim Vario, Pajunk GmbH, Geisingen), der routinemäßig bei Regionalanästhesie eingesetzt wird, angeschlossen, zunächst bei 0 mA. Nun erfolgte eine Steigerung der Stromstärke um 1 mA pro Sekunde bis zur Toleranzgrenze, wobei der maximal zugeführte Strom 74 mA betrug. Die Probanden wurden im Vorhinein darüber aufgeklärt, dass es durch die Reizung des Nervus Ulnaris zu einer Muskelkontraktion kommen kann. Diese Information war deshalb von Bedeutung, damit die Probanden nicht erschrecken und den Test zu diesem Zeitpunkt womöglich vorzeitig abbrechen, sondern es tatsächlich bis zur Schmerztoleranzschwelle aushielten. Dieser Schwellenwert entspricht der Aktivierung der C-Fasern [Rollmann und Harris 1987]. Danach erfolgte die Bewertung von 0 bis 10 auf der Numerischen Rating Skala.

3. V3 war der „hot-pressor“-Test im Heißwasserbad bei einer Temperatur von 45°C. Hierfür wurde ein Heißwasserbad (HWB-200, Beckmann, München) verwendet, das mit Wasser befüllt und danach auf eine frei wählbare Temperatur erhitzt wurde. Bei diesem Test betrug die Temperatur 45°C. Das Wasserbad verfügte über eine Heizspirale sowie einen Wärmefühler, sodass die Temperatur auch konstant gehalten wurde, wenn die Probanden den Arm im Wasserbad hatten. Darüber hinaus wurde ein Handtuch auf den Boden dieser Wanne gelegt, um akute Verbrennungen und daraus erhebliche Messungenauigkeiten zu vermeiden. sodass die Probanden keine Gefahr liefen, mit dem heißen Metall des Gefäßes in Kontakt zu kommen.

Nun wurden sie gebeten jeglichen Schmuck abzulegen, um Wärmeleitung zu vermeiden, und den nicht dominanten Arm bis zum Ellenbogen in das Wasserbad einzutauchen und dort mit geöffneter Handfläche und gespreizten Fingern zu verharren, bis sie es als gerade nicht mehr erträglich empfanden. Um hierbei Nebenwirkungen wie Verbrennungen zu verhindern, wurde die Maximalzeit auf 300

Sekunden festgelegt. Sobald der Arm aus dem Wasser gezogen wurde, sollten die Probanden, wie bei allen Tests, nun noch eine Bewertung auf der NRS (Numerischen Rating Skala) abgeben.

4. Der vierte Test war ebenfalls ein „hot-pressor“-Test. Im Gegensatz zu Test Nummer drei betrug hier die Temperatur 47°C und die maximale Verweildauer 240 Sekunden. Das Procedere war identisch mit Test Nummer drei.
5. Der letzte Test, Test Nummer fünf, war erneut ein „hot-pressor“-Test. Hier wieder mit einer Temperaturerhöhung um 2°C auf 49°C. Hier betrug die Maximalzeit 180 Sekunden. Der Testablauf sowie die Schmerzintensitätsmessung mittels Numerischer Rating Skala (NRS) am Ende des Tests waren identisch mit Test Nummer 3 und Test Nummer 4.

Beim Erreichen der maximalen Expositionszeit bzw. der maximalen Stromstärke wurde die Stimulation unmittelbar abgebrochen. In diesem Fall wurde der maximale Expositionswert als Schmerztoleranzschwelle notiert.

2.2.3 Statistische Datenanalyse

Die Daten wurden bis zur Analyse auf einem Rechner in Form einer Excel Tabelle gespeichert.

Für alle erhobenen Daten wurden zunächst Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Die statistische Datenanalyse erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung Medizinische Statistik der Universität Göttingen mittels des „Statistica“ Programms Version 7.1 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) sowie mit der Freeware R. (Version 2.8, www.r-project.org)

Alle gemessenen Schwellenwerte wurden zunächst graphisch dargestellt. Die Unterschiede in der interpersonellen Variabilität der gemessenen Toleranzschwellen wurden mittels Varianzanalyse analysiert.

Die Verteilung des Testergebnisses (z.B. erreichte Sekunden) wurde zwischen Männern und Frauen sowie zwischen Frauen mit und ohne Kontrazeptiva mit dem Mann-Whitney-

U-Test verglichen. Der Einfluss des Körpergewichts und der Körpergröße auf das Testergebnis wurde mit Pearson's Korrelationskoeffizienten r ermittelt. Der unabhängige Einfluss, der als signifikant ermittelten Parameter auf das Testergebnis, wurde mittels einer multiplen Regression verifiziert.

Das Testniveau wurde für alle Tests mit $\alpha = 5\%$ festgelegt (d.h. bei $p < 0.05$ wird ein Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet).

3 Ergebnisse

Von insgesamt 120 Probanden haben 100 Probanden alle Tests ordnungsgemäß beendet. Wir entschieden uns die sieben Probanden, die die Tests nicht vollständig durchführten, in die statistische Auswertung nicht einzubeziehen. 13 Probanden mussten aufgrund von Kontraindikationen oder mehrfachem Stören der Messungen von uns aus der Studie ausgeschlossen werden.

3.1 Soziobiographische Daten

Unter den 100 Probanden befanden sich 50 Männer und 50 Frauen im Alter zwischen 19 und 46 Jahren.

Von den Frauen nahmen zufällig genau 25 (50,00%) orale Kontrazeptiva ein. Zwei Probandinnen nahmen L-Thyroxin ein, eine Probandin Jodid, eine Probandin nahm Eisen ein, zwei Probanden Antiallergika bei Bedarf, jedoch nicht innerhalb der letzten 24 Stunden vor der jeweiligen Messung.

	Durchschnitt	Standardabweichung	Einheit
Alter gesamt	26,96	4,53	Jahre
Alter Männer	26,84	3,26	Jahre
Alter Frauen	27,08	5,52	Jahre
Größe gesamt	175,56	9,25	cm
Größe Männer	181,68	7,65	cm
Größe Frauen	169,44	6,13	cm
Gewicht gesamt	70,50	11,87	kg
Gewicht Männer	78,16	9,97	kg
Gewicht Frauen	62,84	8,07	kg

Tabelle 1 Übersicht über Alter, Größe und Gewicht der Probanden

3.2 Nebenwirkungen der Tests

Insgesamt wurden verschiedene Nebenwirkungen, unabhängig von der Dauer der Reizexposition, beobachtet, die im Folgenden aufgeführt werden.

1. V1 Test

Beim Eiswassertoleranztest zeigten 20 Probanden (20%) Nebenwirkungen. Diese waren Rötung der Hand bzw. des Unterarms sowie Allodynien von 2 Minuten bis 4 Stunden sowie in 2 Fällen ein stechender Schmerz bis zur Schulter für maximal 2 Tage.

2. V2 Test

Bei der Elektrostimulation hatten im Anschluss an die Messung 11 Probanden Beschwerden, die sich ausschließlich in Kribbeln von 5 Minuten bis zu 6 Stunden äußerten.

3. V3 Test

Bei dem „hot-pressor“-Test bei einer Temperatur von 45°C gab nur ein Proband an, eine 20 Minuten anhaltende Rötung gehabt zu haben.

4. V4 Test

Bei dem „hot-pressor“-Test bei einer Temperatur von 47°C traten erneut Rötungen und Allodynien auf. Neun Probanden gaben Beschwerden zwischen 30 Minuten und 7 Stunden an.

5. V5 Test

Bei dem „hot-pressor“-Test bei einer Temperatur von 49°C zeigten, wie auch beim „cold-pressor“-Test, 20 Probanden (20%) Nebenwirkungen wie Rötungen und Allodynien zwischen 15 Minuten und 6 Stunden, was allerdings insgesamt kürzere Nebenwirkungen sind als beim „cold-pressor“-Test.

Alle Nebenwirkungen verschwanden innerhalb von max. 48 Stunden nach der Testung.

3.3V1-Test (Eiswassertoleranztest = „cold-pressor“-Test))

Die erreichten Sekunden beim V1-Test sind rechtsschief über den Zeitraum von 0 bis 300 Sekunden verteilt (Abb.1)

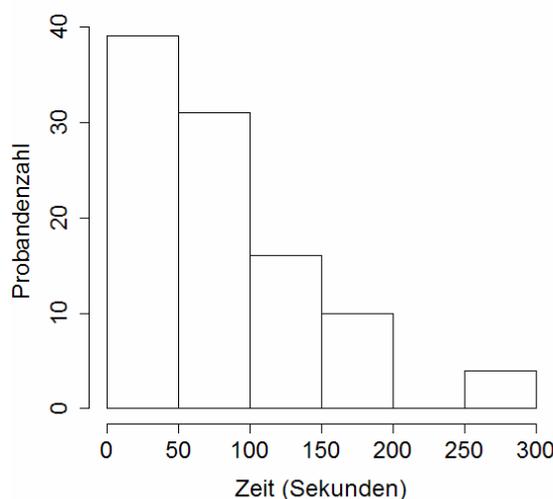


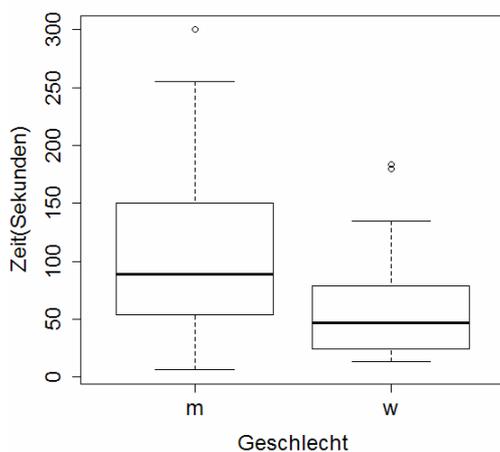
Abbildung 1 Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Kälte-induziertem Schmerz beim Kälteschmerztoleranztest (V1), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.

Mit zunehmender Kälteexposition ertrugen immer weniger Probanden die Temperatur (Abb.1). Wie auch in Tabelle 2 zu sehen ist, hielten 25% aller Probanden die Testprozedur lediglich bis zu 32 Sekunden aus, 50% aller Probanden schafften es bis zu 64 Sekunden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Testergebnis von Männern und Frauen ($p < 0,05$, Abb. 2a).

Parameter	Kennzahlen					p Wert
	Sekunden					
	min.	1. Quartil	Median	3. Quartil	max.	
Gesamt sec.	6,0	32,0	64,0	117,5	300,0	-
Geschlecht						< 0,01
m (n = 50)	6,0	54,0	89,0	150,0	300,0	
w (n = 50)	13,0	24,0	47,0	79,0	184,0	
Kontrazeptiva						0,42
nein (n = 25)	14,0	25,0	53,0	88,0	180,0	
ja (n = 25)	13,0	24,0	39,0	74,0	184,0	

Tabelle 2 Einfluss von Geschlecht, Medikamenten, Größe und Gewicht auf die Kälteschmerztoleranz (V1). n= Probandenzahl , p Wert= Signifikanzwert.

a)



b)

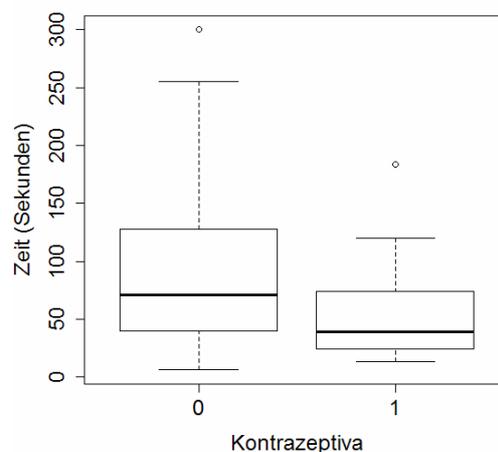
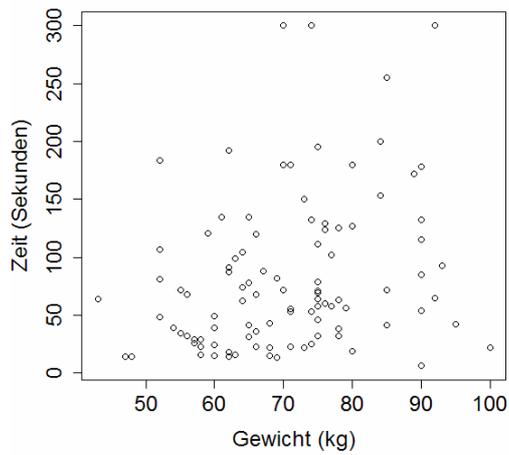


Abbildung 2 Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Kälte-induziertem Schmerz beim Kälteschmerztoleranztest (V1), in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen von der Einnahme der Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.

a)



b)

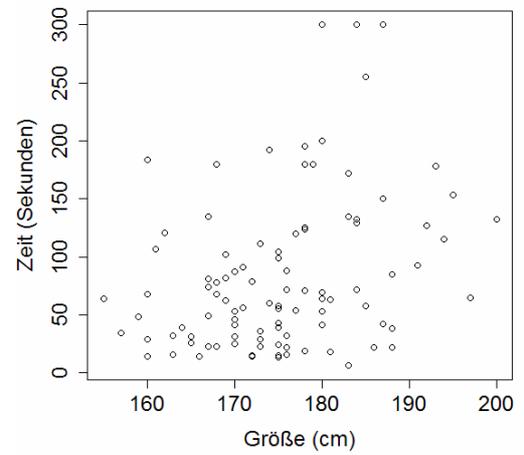


Abbildung 3 Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V1-Tests (Kälteschmerztoleranztest) in Abhängigkeit von Gewicht (a) und Größe (b) der Probanden.

3.4 V2-Test (Elektrostimulation)

Die tolerierte elektrische Stromstimulationsstärke des V2-Tests ist linksschief über die Skala von 0 bis 74 mA verteilt (Abb. 4).

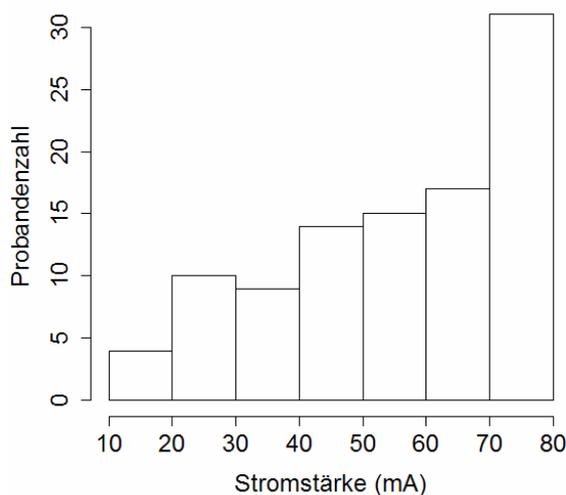


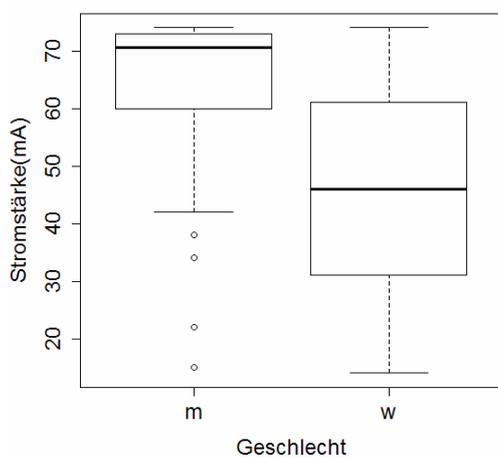
Abbildung 4 Verteilung der Stärke der Exposition gegenüber Strom-induziertem Schmerz (V2), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden

Im Gegensatz zu V1 tolerierten hier sehr viele Probanden die zunehmende Reizexposition (Abb.4). Wie auch in Tabelle 3 zu sehen ist, hielten 25% aller Probanden die Testprozedur lediglich bis zu 41,50mA aus, 50% der Probanden erreichten eine Schmerztoleranzschwelle von 60mA (Tab. 3). Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Testergebnis bei Männern und Frauen ($p < 0,01$, Abb. 5a).

Parameter	Kennzahlen					p Wert
	Stromstärke (mA)					
	min.	1. Quartil	Median	3. Quartil	max.	
Gesamt	14,00	41,50	60,00	72,00	74,00	-
Geschlecht						< 0,01
m (n = 50)	15,0	60,0	70,5	73,0	74,0	
w (n = 50)	14,0	31,0	46,0	61,0	74,0	
Kontrazeptiva						0,70
nein (n = 25)	23,00	32,00	43,00	61,00	74,00	
ja (n = 25)	14,00	31,00	47,00	59,00	74,00	

Tabelle 3 Einfluss einzelner Faktoren wie Geschlecht, Medikamente, Größe und Gewicht auf die erreichte Stromstärke (in Milliampère) beim V2-Test. n=Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.

a)



b)

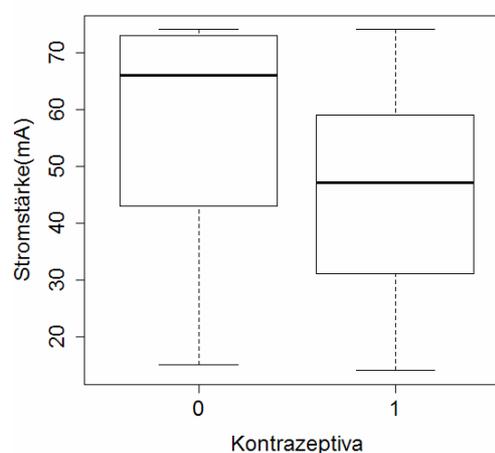
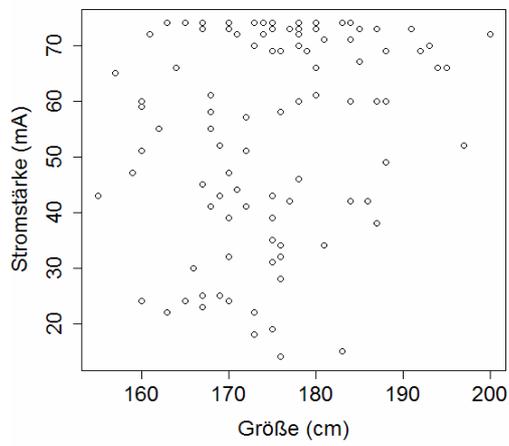


Abbildung 5 Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Exposition gegenüber Strom-induziertem Schmerz bei der Elektrostimulation (V2) in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen mit oder ohne die Einnahme von Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.

a)



b)

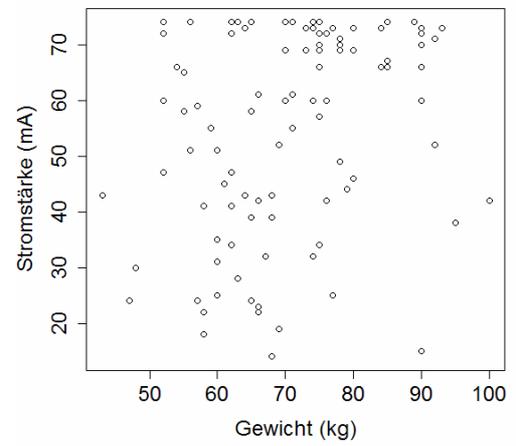


Abbildung 6 Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V2-Tests in Abhängigkeit von Größe (a) und Gewicht (b) der Probanden.

3.5 V3-Test („hot-pressor“-Test)

Die Zeit, in welcher die Probanden den Heißwassertest mit 45°C (die Wärme bzw. den Schmerz) aushalten konnten (Abb. 7).

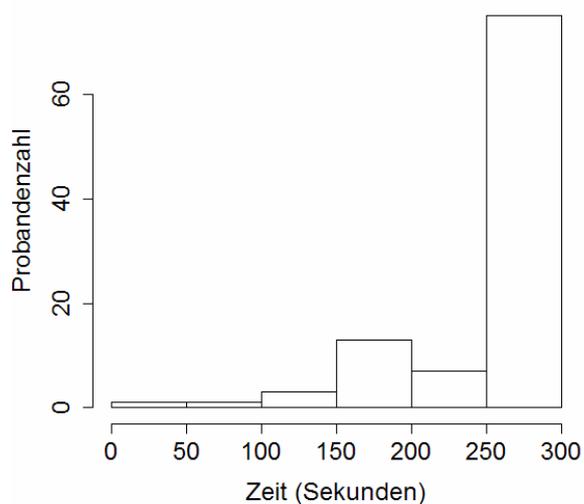


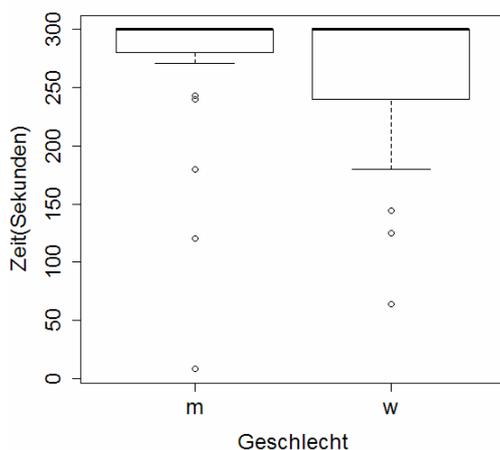
Abbildung 7 Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (45°C, V3), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.

Wie in Abbildung 7 und Tabelle 4 zu sehen ist, hielten 25% aller Probanden die Testprozedur 253,5 Sekunden aus, 69% aller Probanden erreichten sogar 300 Sekunden. Es zeigte sich in diesem Fall kein signifikanter Unterschied zwischen dem Testergebnis von Männern und Frauen (Abb. 8a).

Parameter	Kennzahlen					p Wert
	Sekunden					
	min.	1. Quartil	Median	3. Quartil	max.	
Gesamt	8,0	253,5	300,0	300,0	300,0	-
Geschlecht						0,52
m (n = 50)	8,0	280,0	300,0	300,0	300,0	
w (n = 50)	64,0	240,0	300,0	300,0	300,0	
Kontrazeptiva						0,38
nein (n = 25)	125,0	300,0	300,0	300,0	300,0	
ja (n = 25)	64,0	240,0	300,0	300,0	300,0	

Tabelle 4 Einfluss von Geschlecht, Medikamenten, Größe und Gewicht auf die erreichten Sekunden beim V3-Test (45°C). n=Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.

a)



b)

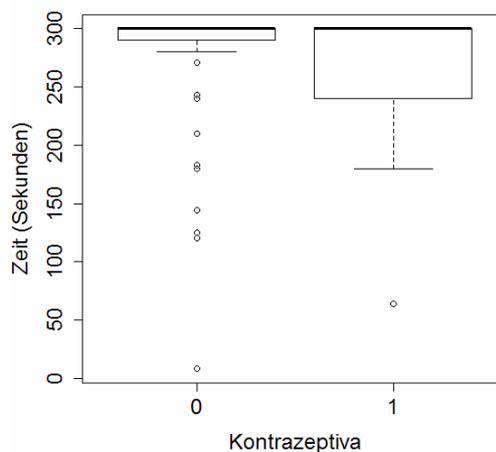
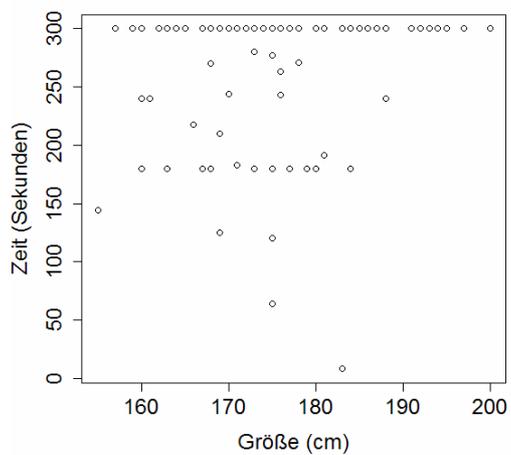


Abbildung 8 Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (45°C, V3), in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen mit oder ohne die Einnahme von Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.

a)



b)

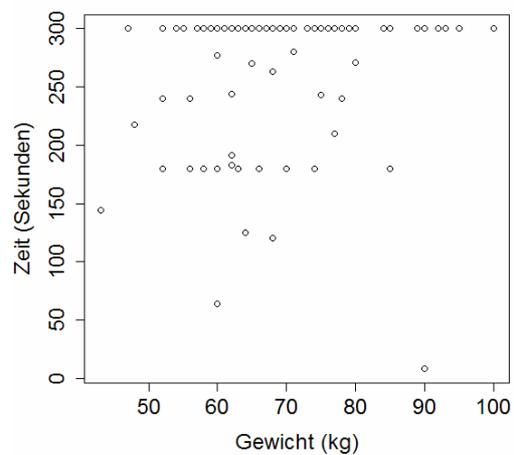


Abbildung 9 Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V3-Tests (Wärmeschmerztoleranztest bei 45°C) in Abhängigkeit von Größe (a) und Gewicht (b) der Probanden.

3.6 V4-Test („hot-pressor“-Test)

Die erreichten Sekunden beim V4-Test sind hier über den Zeitraum von 0 bis 240 Sekunden verteilt (Abb. 10).

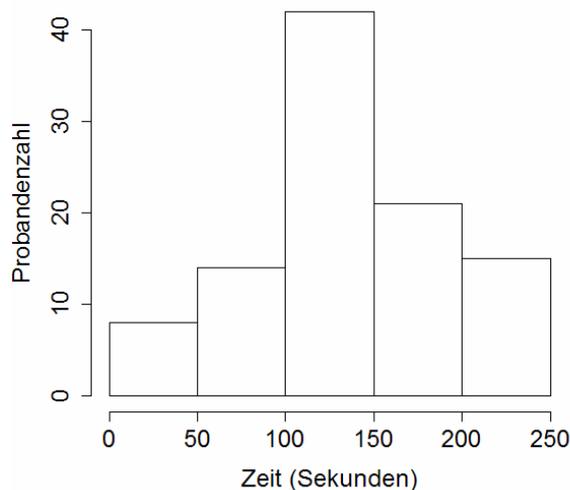


Abbildung 10 Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (47°C, V4), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.

Wie Abbildung 10 und Tabelle 5 zu entnehmen ist, lag hier die mittlere tolerierte Expositionsdauer bei 120 Sekunden. 25% aller Probanden hielten die Testprozedur 102 Sekunden aus. Dennoch wurde der Test im Vergleich zu V3 weniger gut toleriert. Allerdings wurde die maximal erlaubte Expositionsdauer von 8 % aller Probanden toleriert.

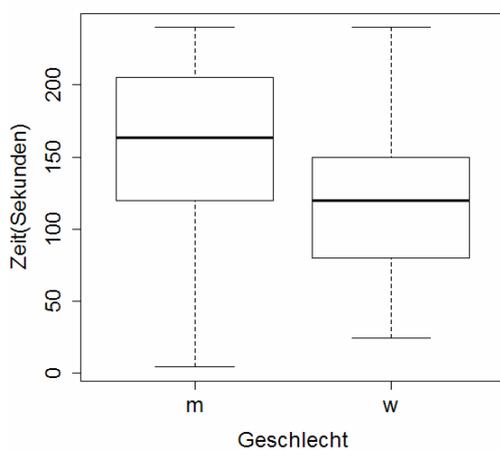
Im Gegensatz zu V3 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Testergebnis von Männern und Frauen ($p < 0,01$, Abb. 11a).

Probandinnen, die Kontrazeptiva einnehmen, zeigten auch hier ein leicht besseres Ergebnis als Probandinnen ohne die Einnahme von Kontrazeptiva. Hierbei war der Unterschied signifikant ($p = 0,03$) (Abb. 11b).

Parameter	Kennzahlen					p Wert
	Sekunden					
	min.	1. Quartil	Median	3. Quartil	max.	
Gesamt	4,0	102,0	120,0	182,5	240,0	-
Geschlecht						< 0,01
m (n = 50)	4,0	120,0	163,5	205,0	240,0	
w (n = 50)	24,0	80,0	120,0	150,0	240,0	
Kontrazeptiva						0,03
nein (n = 25)	24,0	68,0	102,0	120,0	211,0	
ja (n = 25)	35,0	102,0	128,0	150,0	240,0	

Tabelle 5 Einfluss von Geschlecht, Medikamenten, Größe und Gewicht auf die erreichten Sekunden beim V4-Test (47°C). n= Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.

a)



b)

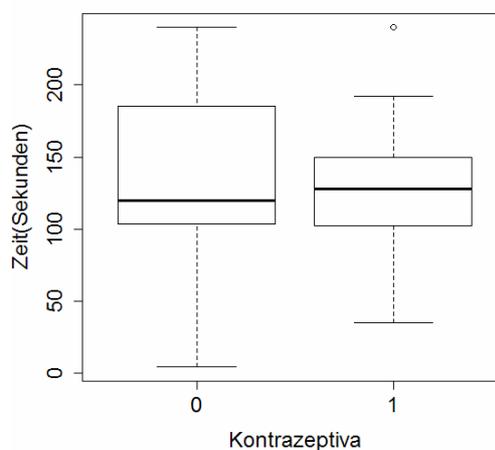
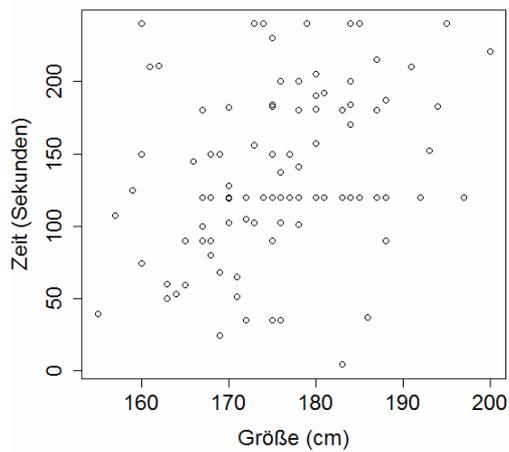


Abbildung 11 Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (47°C, V4), in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen mit oder ohne die Einnahme von Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.

a)



b)

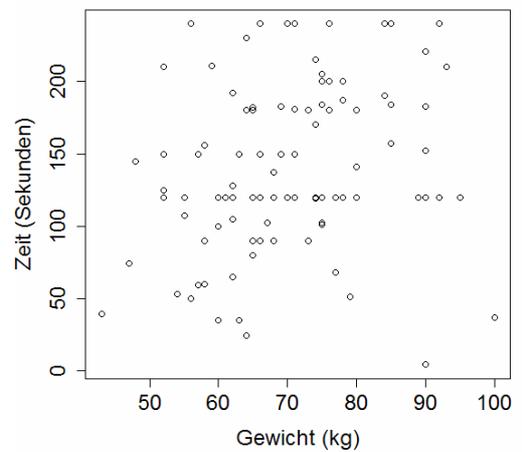


Abbildung 12 Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V4-Tests (Wärmeschmerztest bei 47°C) in Abhängigkeit von Größe (a) und Gewicht (b) der Probanden.

3.7 V5-Test („hot-pressor“-Test)

Die erreichten Sekunden beim V5-Test sind rechtsschief über den Zeitraum von 0 bis 180 Sekunden verteilt (Abb. 13).

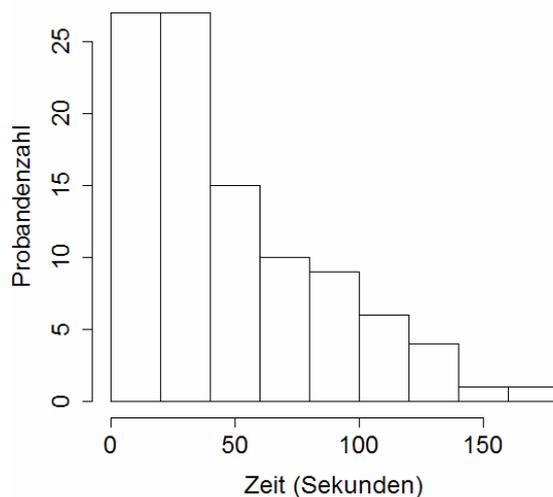


Abbildung 13 Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (49°C, V5), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.

Wie in Abbildung 13 zu sehen ist, ertrugen hier mit zunehmender Reizexposition immer weniger Probanden die Wärme. Die gleichen Beobachtungen konnten wir im Rahmen unserer Studie lediglich bei V1 (vgl. Abb. 1) machen.

25% aller Probanden hielten die Testprozedur lediglich 18,50 Sekunden aus, 50% aller Probanden nur 38 Sekunden (Tab. 6).

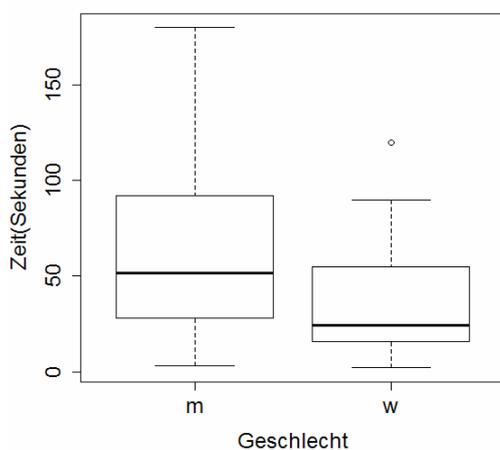
Es zeigte sich ebenso wie bei V1, V2 und V4 ein signifikanter Unterschied zwischen dem Testergebnis von Männern und Frauen ($p < 0,01$, Abb. 14a).

Ebenso war das Testergebnis vom Gewicht und der Größe abhängig, jedoch beim Gewicht nicht signifikant (Abb. 15).

Parameter	Kennzahlen					p Wert
	Sekunden					
	min.	1. Quartil	Median	3. Quartil	max.	
Gesamt	2,00	18,50	38,00	72,50	180,00	-
Geschlecht						< 0,01
m (n = 50)	3,00	28,00	51,50	92,00	180,00	
w (n = 50)	2,00	16,00	24,50	55,00	120,00	
Kontrazeptiva						0,24
nein (n = 25)	2,00	9,00	22,00	40,00	120,00	
ja (n = 25)	3,00	18,00	32,00	55,00	81,00	

Tabelle 6 Einfluss von Geschlecht, Medikamenten, Größe und Gewicht auf die erreichten Sekunden beim V5-Test (49°C). n= Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.

a)



b)

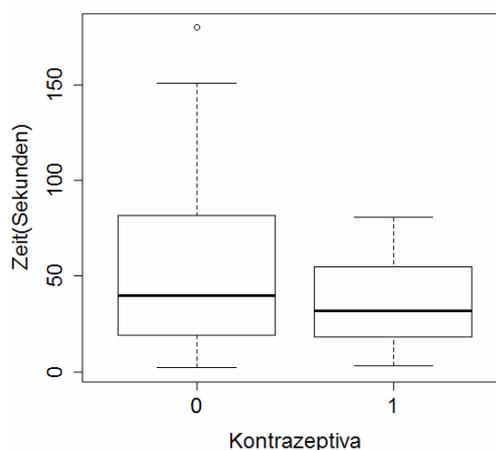
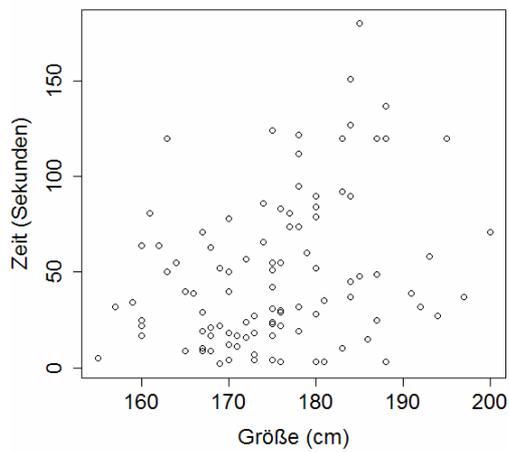


Abbildung 14 Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (49°C, V5), in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen mit oder ohne Einnahme von Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.

a)



b)

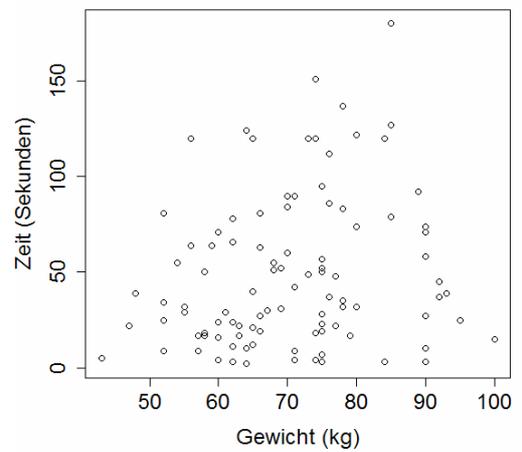


Abbildung 15 Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V5-Tests (Wärmeschmerztest bei 49 °C) in Abhängigkeit von Größe (a) und Gewicht (b) der Probanden.

3.8 Vergleich

	Kälte 5°C	El. Stimulation	Wärme 45°C	Wärme 47°C	Wärme 49°C
Einheit	(Sek.)	(mA)	(Sek.)	(Sek.)	(Sek.)
MW ± SD	82,32± 66,58	54,98 ± 18,47	304,88 ± 87,07	139,37± 62,26	49,65 ± 41,60
max. Wert (Nr.)	3	16	69	8	1

Tabelle 7 Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der Probanden, die die maximal erlaubte Stimulation tolerierten (max. Wert).

In Tabelle 7 wird deutlich, dass zur optimalen Schmerztoleranzmessung die elektrische Stimulation sowie die Temperaturen 45°C und 47°C nicht in Frage kommen, da zu viele Probanden die maximal erlaubte Expositionsdauer bzw. Stromstärke tolerierten. Lediglich die Kälte- und die höchste Wärmeexposition (49°C) kommen dafür in Frage, wobei bei der Kälteexposition mehr Probanden die maximal erlaubte Expositionsdauer erreicht hatten als bei 49°C.

Korrelationen zwischen dem „hot-pressor“-Test und dem „cold-pressor“-Test

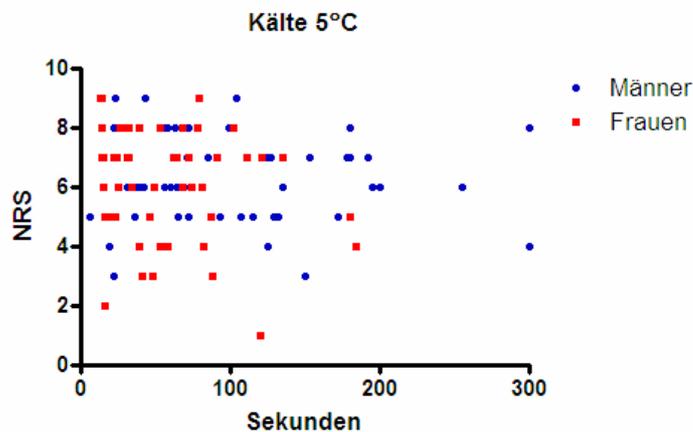


Abbildung 16 Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich von Männern und Frauen bei V1 (Kaltwasserbad = 5°C) im Bezug auf Dauer und Schmerzskala (NRS).

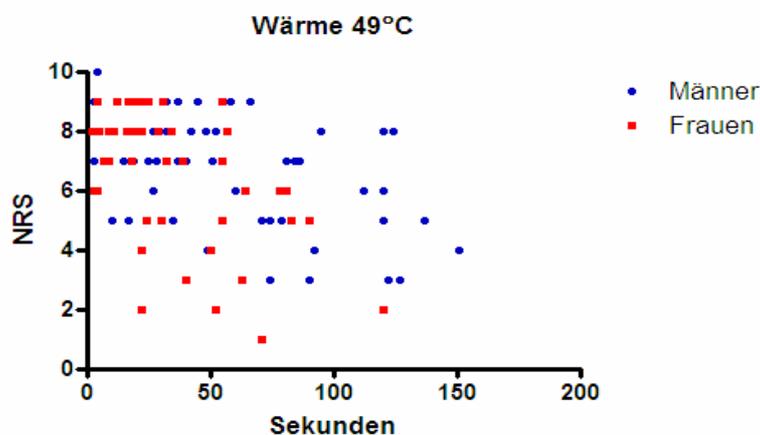


Abbildung 17 Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich von Männern und Frauen bei V5 (49°C) im Bezug auf Dauer und Schmerzskala (NRS).

Hier handelt es sich um eine geschlechtergetrennte Darstellung der Verteilung von Schmerztoleranzwerten für Kälteschmerztoleranz bei V1= 5°C (Abb.16) und Wärmeschmerztoleranz bei V5= 49°C (Abb.17). Jeder Punkt repräsentiert einen Probanden. In Blau sind Männer, in Rot Frauen dargestellt.

Bereits hier ist zu erkennen, dass eine Korrelation zwischen V1 und V5 fehlt. Um dies zu verdeutlichen, wird im folgenden V1 und V5 in einer Grafik vergleichend dargestellt.

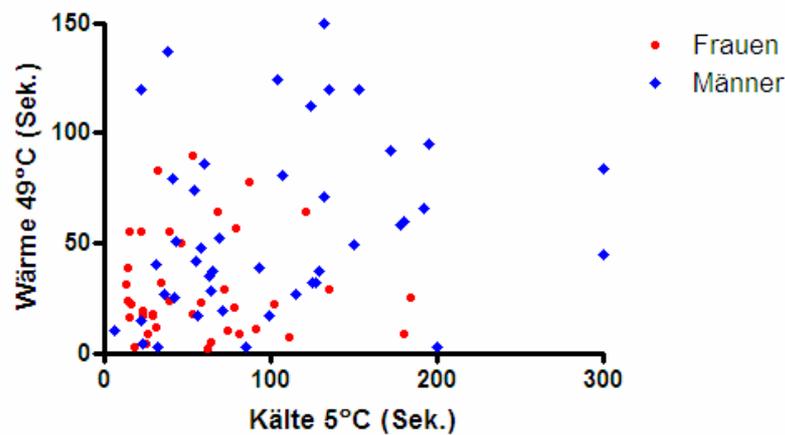


Abbildung 18 Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich von Männern und Frauen im Bezug auf den „hot-pressor“-Test (49°C) und den „cold-pressor“-Test (5°C).

Hier wird deutlich, dass keinerlei Korrelation zwischen V1 und V5 besteht. In anderen Worten, wenn man einzelne Probanden (auch geschlechtsunabhängig) betrachtet, so wird deutlich, dass ein Erreichen einer hohen Schmerztoleranzzeit bei einem der beiden Tests nicht auch eine lange Expositionszeit bei dem anderen Test zur Folge hat.

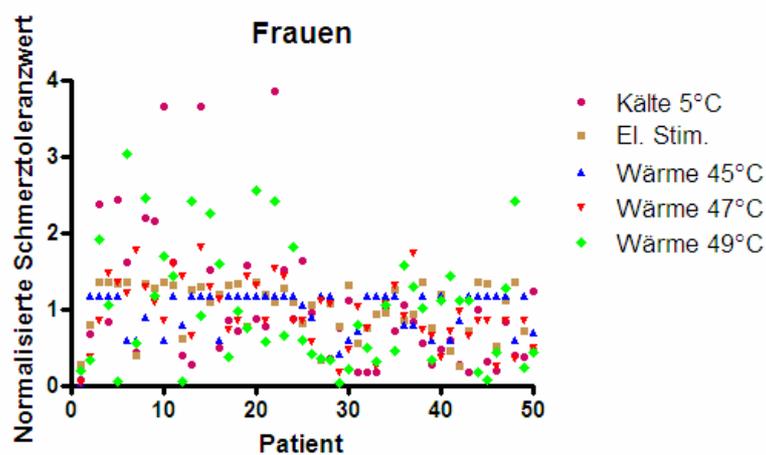


Abbildung 19 Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich aller Tests bei Frauen im Bezug auf die Schmerzskala (NRS).

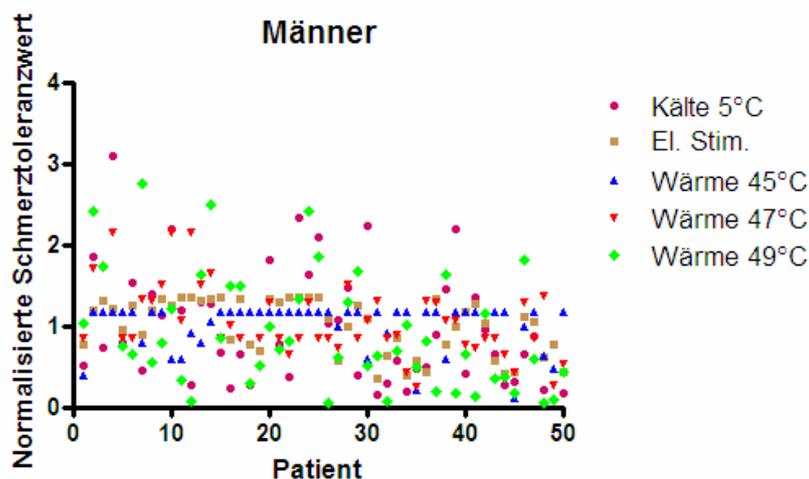


Abbildung 20 Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich aller Tests bei Männern im Bezug auf die Schmerzskala (NRS).

Abbildung 19 und 20 zeigen die Verteilung der normalisierten Schmerztoleranzschwelle bei Frauen (Abb. 19) und Männern (Abb. 20) für die fünf verschiedenen Schmerzstimulationen. Die normalisierten Werte für die einzelnen Probanden wurden als Prozent des Mittelwerts der Schmerztoleranzwerte für den jeweiligen Schmerzreiz definiert (z.B. Kälte oder elektrische Stimulation).

Hier ist die große Variabilität der NRS-Werte zu erkennen, sowohl bei Männern und Frauen, als auch im Bezug auf die unterschiedlichen Tests.

Im Vergleich der fünf Tests zeigt sich insgesamt, dass zur Messung der optimalen Stimulationstemperatur zur Messung der Schmerztoleranz lediglich V1 (5°C) und V5 (49°C) in Frage kommen, da bei den anderen drei Tests sowohl die Interprobandenvariabilität als auch die NRS-Werte zu geringe Differenzen aufweisen.

Bei V1 (5°C) und bei V5 (49°C) waren sowohl eine gute Interprobandenvariabilität als auch eine große Streuung auf der NRS-Skala gegeben. Bei V1 tolerierten 3 Probanden die maximal erlaubte Expositionsdauer, bei V5 war es lediglich ein Proband. Die am wenigsten tolerierte Zeit lag bei V1 bei 6 Sekunden und der Versuch wurde von genau einem Probanden nach dieser Zeit abgebrochen. Bei V5 lag die am wenigsten tolerierte Zeit bei 2 Sekunden bei ebenfalls genau einem Probanden.

4 Diskussion

Ziel der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie war es, die ideale Stimulationstemperatur zur Messung der Schmerztoleranz zu erarbeiten.

Auf Grund der vorhergehenden Studien [Moritz und Henriques 1947, Raja et al. 1984, Dahl et al. 1993] ließ sich eine Maximaltemperatur von 49°C festlegen. Um zu analysieren, ob auch niedrigere Wassertemperaturen reproduzierbare Ergebnisse mit zuverlässiger interpersoneller Variabilität erzeugen könnten, wurden zwei weitere Warmwassertests bei 45°C und 47°C durchgeführt.

Insgesamt war die Probandenakzeptanz und Zufriedenheit gegenüber diesen weitgehend unbekanntem Tests groß.

4.1 Methodische Aspekte der Studie

Die Randomisierung sorgte für eine gleichmäßige Verteilung der Probanden bezüglich der unterschiedlichen Reihenfolge der einzelnen Tests.

Als primäres Studienziel wurde der "hot-pressor"-Test bei 49°C für die Messung der optimalen Stimulationstemperatur zur Messung der Schmerztoleranz und im Vergleich der "cold-pressor"-Test zur Beurteilung dieses Studienziels herangezogen.

In der Fallzahlplanung der Studie wurde eine Dropout-Rate von 10% berücksichtigt. Die tatsächliche Zahl der ausgeschlossenen Probanden lag bei 7, entsprechend 7,54%, was für klinische Studien sehr gut ist.

4.2 Hauptergebnisse

Zunächst lässt sich sagen, dass sowohl der "hot-pressor"-Test bei 45°C als auch der "hot-pressor"-Test bei 47°C eine zu geringe Temperatur aufweisen, um die Schmerztoleranz so

zu messen, ohne dass die Probanden die maximal erlaubte Expositionsdauer in größerer Zahl tolerieren.

Da bei 45°C 69% aller Probanden bis 300 Sekunden durchhielten (siehe Ergebnisse V3: Tab. 4) und bei 47°C 50% aller Probanden 120 Sekunden (siehe Ergebnisse V4: Tab. 5), ist zu schlussfolgern, dass beide Temperaturen zu gering sind, um eine geeignete Streuung und somit eine ausreichende Präzision aufzuzeigen.

Bei der Elektrostimulation sei zunächst gesagt, dass sie zwar klinisch eingesetzt wird, jedoch im Bezug auf die periphere nozizeptive Ebene die Effekte vernachlässigt. Aus den Messungen der Studie geht hervor, dass die Variabilität der Inter-Probanden-Schwellenwerte bei elektrischen Reizen am niedrigsten ist. Leider haben auch hier unsere Probanden in relativ großer Zahl (29%) die maximale Expositionstromstärke (>70 mA) erreicht, was, zumindest in unserer Probandenkohorte, diesen Test nicht sehr praktikabel macht.

Sowohl der „cold-pressor“-Test als auch der "hot-pressor"-Test sind nicht nur klinisch relevant, sondern auch in ihrer Signifikanz verifiziert [Hay et al. 2009, Edwards und Fillingim 2007, Chen et al. 2009].

25% aller Probanden hielten beim „cold-pressor“-Test die Testprozedur lediglich 32 Sekunden aus, 50% aller Probanden schafften 64 Sekunden (vergleiche V1: Tab. 2).

Beim „hot-pressor“-Test mit 49°C (V5) hielten es 25% aller Probanden 18,5 Sekunden aus, 50% aller Probanden 38 Sekunden (siehe V5: Tab. 6).

4.3 Perspektive der klinischen Tests zur Schmerztoleranz

Eine Vielzahl von klinischen Tests zur Diagnostik postoperativer Schmerztoleranz sowie Messungen der Schmerzempfindlichkeitsschwelle ist in der Literatur beschrieben, wie der bereits als Goldstandard eingesetzte "cold-pressor"-Test [Hay et al. 2009] und die mit elektrischer Stimulation der Haut arbeitende Methode [Wilder-Smith et al. 2003]. Neuerdings gibt es auch Studien, die mit Wärme-induzierten Schmerzreizen arbeiten, um z.B. die Schmerzempfindlichkeit zu testen [Edwards und Fillingim 2007, Chen et al. 2009]. Diese arbeiten allerdings mit steigender Hitze und wiederholten thermischen Reizen.

Trotz aller Untersuchungen bleiben die Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung eines internationalen Standards bisher unbefriedigend, da meist zu wenige Probanden sowie mangelhafte Analysen zu den Bedingungen, wie zum Beispiel willkürliche Temperaturen [Edwards und Fillingim 2007, Chen et al. 2009], eingesetzt worden sind.

Die Hypothese aus dem Jahre 1941, dass Schmerz und Blutdruckerhöhung mit peripherer Vasokonstriktion zusammenhängen [Wolf und Hardy 1941], wurde in jüngster Zeit bestätigt [Lowery et al. 2003]. Lowery et al. fanden ebenso heraus, dass beim „cold-pressor“-Test durch zunehmende periphere Vasokonstriktion der Blutdruck steigt.

Es wurde auch schon früher belegt, dass eine lokale Kühlung der Finger eine starke, schmerzhaft Vasokonstriktion verursacht [Kreh et al. 1984].

In einer Studie zeigten Zimmermann et al., dass ein spezieller Natriumkanal in Nozizeptoren, der $Na(v)1$, für dieses Warnsignal (den Kälteschmerz) verantwortlich sein könnte [Zimmermann et al. 2007].

Denn die Kühlung einer Extremität führt zu einer Verengung der Gefäße über die glatte Gefäßmuskulatur [Gaehtgens P und Ehmke H 2005].

Außerdem hat der „cold-pressor“-Test im Gegensatz zum „hot-pressor“-Test einen Anstieg von sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz zur Folge. Dies ist auf die periphere Vasokonstriktion zurückzuführen [Lowery et al. 2003].

Bei Kälteexposition einer Extremität kommt es zu einer peripheren sympathikusvermittelten Vasokonstriktion [Gekle et al. 2005].

Darüber hinaus gibt es Studien, die zeigen, dass der "cold-pressor"-Test im Gegensatz zum "hot-pressor"-Test durch periphere Vasokonstriktion sowohl einen signifikant höheren Blutdruckanstieg als auch einen Herzfrequenzanstieg zur Folge hat [de Marchi et al. 2001, Lowery et al. 2003, Streff et al. 2010].

Auch eine neue Studie hat den "cold-pressor"-Test und den "hot-pressor"-Test verglichen und einen signifikant höheren Herzfrequenzanstieg beim "cold-pressor"-Test festgestellt [Deuter et al. 2012], was wiederum belegt, dass der "cold-pressor"-Test Stress für den Körper bedeutet.

Perioperativ oder auch durch Vorerkrankungen befindet sich der menschliche Körper bereits häufig in einer Stresssituation, weshalb man versuchen sollte, einen Test zu etablieren, bei dem zusätzlicher Stress vermieden wird.

Es gibt einen weiteren Indikator dafür, dass der "cold-pressor"-Test nicht nur, wie der "hot-pressor"-Test auch, Schmerz verursacht, sondern auch Stress für den Körper ist. Denn Cortisol, ein Biomarker für Stress, steigt deutlich beim "cold-pressor"-Test an, nicht jedoch beim "hot-pressor"-Test [Cruz-Almeida et al. 2012].

Des Weiteren wurden in früheren Studien die physiologischen Effekte bei Schmerz beim „cold-pressor“-Test wie auch beim „hot-pressor“-Test untersucht, mit dem Ergebnis, dass es beim „hot-pressor“-Test weniger sympathische Aktivität gibt [Appenzeller 2000] und beim Eiswassertoleranztest ein signifikant höherer Anstieg von Blutdruck, sowie eine generelle höhere sympathische Aktivität zu finden ist als beim „hot-pressor“-Test [de Marchi et al. 2001, Streff et al. 2010].

Die starke Erhöhung des Blutdrucks beim „cold-pressor“-Test resultiert aus der Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes [Viktor et al 1987].

Da in der Bevölkerung kardiovaskuläre Krankheiten sehr oft vorkommen, wäre ein Test, der weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorruft, besser geeignet, um die Risiken der Schmerztoleranztestung zu minimieren.

Wie auch in anderen Studien gezeigt wurde, gibt es unterschiedliche physiologische Effekte bei Schmerztestungen sowohl bei heißem als auch bei kaltem Wasser [Streff et al. 2010].

Streff et al. zeigten 2010 hier, dass der „cold-pressor“-Test deutlich mehr thermoregulatorische Baroreflexaktivität hervorzurufen scheint als der „hot-pressor“-Test, was eine wesentlich stärkere Kreislaufbelastung für die Patienten bedeutet.

Beim „cold-pressor“-Test ist der noxische Stimulus verantwortlich für den Anstieg der Sympathikusaktivität [Fagius et al. 1989, Kregel et al. 1992], das heißt beim „cold-pressor“-Test führt eine Aktivierung von efferenten vasomotorischen Fasern zum Blutdruckanstieg und zu einer arteriolen reflektorischen Vasokonstriktion [Mosqueda-Garcia 1995].

Auffällig in unserer Studie ist ebenfalls, dass, wie in einer früheren Studie bereits gezeigt wurde, sich die Schmerztoleranzschwelle der Probanden zwischen Männern und Frauen deutlich unterscheidet [Riley et al. 1998].

Es ist bekannt, dass es beim „cold-pressor“-Test individuelle Unterschiede gibt [Dixon et al. 2004, Thorn et al. 2004, George et al. 2006], das heißt auch neuere Studien belegen,

dass Männer beim „cold-pressor“-Test eine längere Toleranzzeit aufweisen als Frauen [Lee et al. 2010].

Auch frühere Quantitative Sensorische Testungen haben gezeigt, dass Männer generell eine größere Schmerzempfindungs- und Schmerztoleranzschwelle aufweisen [Chesterton et al. 2003, Rollmann und Lautenbacher 2001].

Auch im Jahre 2003 gab es eine Studie, allerdings lediglich im Bezug auf den „cold-pressor“-Test, die belegt, dass die Schmerztoleranzschwelle von Männern gegenüber Frauen deutlich erhöht ist [Lowery et al. 2003]. Bei allen unserer fünf Tests tolerierten Männer die Schmerzen durchschnittlich besser als Frauen.

Interessanterweise lässt sich eine Korrelation zwischen dem „cold-pressor“-Test und dem „hot-pressor“-Test dennoch nicht nachweisen, was auf unterschiedlich klinische Signifikanz der beiden Tests hindeuten könnte. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die afferenten Fasern der peripheren Kälterezeptoren zum Typ C und A δ gehören, wohingegen die afferenten Fasern der peripheren Wärmerezeptoren lediglich vom Typ C sind. A δ -Fasern sind relativ dicke Axone (ca. 3-5 μ m), die von einer Myelinscheide umhüllt sind und daher schnell leiten können (5 - 50 m/s). C-Fasern sind dünn (ca. 1 μ m) und nicht myelinisiert. Sie zeigen Reizleitungsgeschwindigkeiten von unter 1 m/s.

Andere Erklärungsansätze sind beispielsweise auch interpersonelle Unterschiede bei der Schmerzwahrnehmung und der Schmerzverarbeitung, wie zum Beispiel die Angst vor dem Schmerz oder unterschiedliche Verarbeitungsansätze [Bradshaw et al. 2011]. Bradshaw et al. fanden z.B. heraus, dass Musik helfen kann Schmerzen besser zu ertragen.

Auch Menschen, die besser mit negativen Bildern bzw. Ereignissen umgehen können, können Schmerz besser ertragen [Lapate et al. 2012]. Lapate et al. zeigen damit, dass auch das emotionale Verarbeiten von Schmerzen bei den individuellen Unterschieden der Schmerztoleranz eine Rolle spielt.

Außerdem belegt eine neue Studie, dass es interpersonelle Unterschiede im Bezug auf die Sensibilität gegenüber Schmerz, genauer gesagt, im Bezug auf unterschiedliche Schmerzreize gibt [Erpelding et al. 2012]. Erpelding et al. konnten in dieser Studie mittels Schädel-MRT zeigen, dass jeder Mensch anders auf Kälte oder Hitze reagiert, je nachdem

welcher Bereich der grauen Substanz des Gehirns bei der jeweiligen Person besonders ausgebildet ist.

Dieser Ansatz spiegelt sich auch in unserer Studie wider. Denn auch in unserer Studie tolerierte jeder Proband einen anderen Schmerzreiz am besten (siehe S.34/35 Abb.18-20). Es gab dabei allerdings keine Korrelation zwischen der Schmerztoleranz bei einem Test im Bezug auf den anderen (siehe Abbildung 18).

Des Weiteren gibt es nicht nur individuelle und geschlechtergetrennte Unterschiede im Bezug auf die Schmerzwahrnehmung, sondern auch im Bezug auf die Herkunft [Edwards et al. 1999, Campbell et al. 2005, Rahim-Williams et al. 2007, Sibille et al. 2011]. Dies sollte grundsätzlich bei den Auswertungen von Studien beachtet werden, spielte jedoch bei unserer Studie keine Rolle.

Interessanterweise konnten wir, obwohl es nicht das primäre Ziel der Studie war, auch eine Tendenz beobachten, dass bei dem Elektrostimulationstest die Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, höhere Schmerztoleranzschwellen aufwiesen, d.h. sie brachen den Versuch bei höherer Stromintensität ab als Frauen, die keine Kontrazeptiva einnehmen.

Das gleiche gilt für den „hot-pressor“-Test bei 47°C. Allerdings war das Ergebnis beim Vergleich von Probandinnen, die Kontrazeptiva einnehmen, mit Probandinnen, die keine Kontrazeptiva einnehmen, lediglich für V4 (47°C) statistisch signifikant.

Ähnliches wurde auch im Jahr 2006 festgestellt, bei einer Studie mit schwangeren Frauen im Vergleich mit einer nicht schwangeren Kontrollgruppe [Carvalho et al. 2006]. Cavallo et al. stellten dabei eine höhere Schmerztoleranzschwelle schwangerer Probandinnen im Bezug auf Hitze fest.

Da sowohl bei Schwangerschaft als auch bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva die weiblichen Sexualhormone erhöht sind, bedeutet das einen Einfluss des Progesterons oder der Estrogene auf die Schmerztoleranz. Die pathophysiologischen Mechanismen dieses Einflusses sind allerdings noch nicht bekannt.

Dass nicht nur Schmerz auf kortikaler Ebene von jedem anders empfunden wird [Erpelding et al. 2012], sondern auch der gleiche Schmerz, sofern er auftritt, von Person zu Person variiert, beruht auf TRP-Kanälen (transient receptor potential-channels) an

Nervenendigungen von Neuronen und deren unterschiedlicher genetischer Variation [Binder et al. 2011].

TRP-Kanäle sind Kationenkanäle, die unterschiedliche Stimuli in elektrische Signale umwandeln [Montell et al. 2002, Clapham et al. 2005, Voets et al. 2005].

Es ist inzwischen bekannt, dass die TRP- Kanäle bei jedem Menschen unterschiedlich exprimiert werden [Facer et al. 2007].

Die Tatsache, dass die unterschiedliche Expression eine Rolle in der Schmerzwahrnehmung und eventuell neue Therapieansätze bietet, unterstützte eine weitere Studie kürzlich [Binder et al. 2011].

Es gibt sieben Subtypen von TRP- Rezeptoren [Montell 2005].

Die, die bei unseren Tests eine Rolle spielen, sind der TRP- V1, der TRP- M8 und der TRP- A1, die einmal auf Hitze reagieren (TRP- V1 auf Temperaturen über 43°C), sowie auf Kältereiz (TRP- M8 auf Temperaturen unter 25°C und TRP- A1 auf Temperaturen unter 17°C) [Caterina et al. 1997, Mc Kemy et al. 2002, Peier et al. 2002].

Dass unterschiedliche TRP-Kanäle bzw. deren Subtypen dabei eine Rolle spielen könnten, wurde bereits früher herausgefunden [Tominaga 2007]. Dies war zu diesem Zeitpunkt allerdings noch kaum erforscht und gewinnt nun im Laufe der letzten Jahre erst zunehmend an Bedeutung.

Die meisten Schwellenwerte für Hitzeempfindung und Hitzeschmerzempfindung sowie mechanischen Druck, die bisher getestet wurden, nehmen mit steigendem Alter zu, wie ältere Studien gezeigt haben [Claus et al. 1990, Yarnitsky und Sprecher 1994, Hilz et al. 1998].

Dies konnten wir in unserer Studie allerdings nicht bestätigen. Die Schwellenwerte korrelierten in unserer Studie nicht mit dem Alter, wie es auch Lautenbacher et al. 2005 nicht bestätigen konnten.

Weitere Studien, die auch Schmerztoleranzschwellen bei unterschiedlichen Altersgruppen vergleichen würden, sind notwendig, um die Nutzungsparameter dieser Methode bei verschiedenen Altersgruppen präziser zu definieren.

Die Tatsache, dass bei unseren Tests einige Probanden vor der maximalen Expositionszeit abbrechen, und im Anschluss dennoch auf der Numerischen Rating Skala (NRS) eine Zahl zwischen 0 und 3 angaben, könnte entweder bedeuten, dass sie die Expositionsdauer

als zu lange empfunden haben und den Test deshalb abgebrochen haben, oder im Nachhinein, als die Messung bereits vorüber war, die Probanden den Test reflektierten, und die Messung als doch nicht so schlimm empfanden.

Obwohl in unserer Studie immer dieselbe Person den Test durchgeführt hat, ist ihre Wirkung auf die einzelnen Probanden möglicherweise unterschiedlich, was auch die inter-personelle Variabilität der Testergebnisse beeinflussen könnte.

4.4 Nebenwirkungen

Schwerwiegende systemische Komplikationen durch einen der fünf Tests wurden nicht beobachtet, vor allem lokale Rötungen und Allodynien wurden beschrieben.

Die Nebenwirkungen des Elektrostimulationstests sowie des „hot-pressor“-Tests bei 45°C und bei 47°C traten stets lokal auf und wurden von den Probanden seltener angegeben und als weniger „schlimm empfunden“ als bei dem „cold-pressor“-Test und dem „hot-pressor“-Test bei einer Temperatur von 49°C.

Erwiesen ist, dass die Reaktionen bei der Elektrischen Stimulation insgesamt geringer ausfielen als bei dem „cold-pressor“-Test [Doverty et al. 2001]. Dies konnte auch bei uns im Bezug auf alle Tests nachgewiesen werden.

Insgesamt lässt sich sagen, dass, wie wir in unserer Studie zeigen konnten (siehe 3.2 (S.16)), die Nebenwirkungen bei dem bisher als Goldstandard geltenden „cold-pressor“-Test [Hay et al. 2009] nicht weniger gravierend waren als bei dem „hot-pressor“-Test.

Bei beiden Tests waren es 20 Probanden (18,7%), die Nebenwirkungen angaben. Diese unterschieden sich in ihrer Dauer und Art dennoch erheblich.

Beim „hot-pressor“-Test bei einer Temperatur von 49°C traten Rötungen und Allodynien von bis zu sechs Stunden auf.

Beim Eiswassertoleranztest beobachteten die Probanden die gleichen Nebenwirkungen, jedoch mit dem Unterschied, dass diese bis zu zwei Tagen anhielten, und, nicht wie beim „hot-pressor“-Test, ausschließlich lokal auftraten, sondern auch ein stechender Schmerz bis hin zum Körperstamm beobachtet wurde. Interessant ist, dass diese Nebenwirkungen bei dem „cold-pressor“-Test bisher nicht berichtet wurden, was darauf hindeutet, dass die

Untersucher nur nach den Nebenwirkungen direkt nach der Untersuchung nachgefragt und nicht später auftretende Nebenwirkungen erfasst haben.

4.5 Ausblick

Es gibt bereits Quantitative Sensorische Testungen im Bezug auf Stichhaltigkeit, Verlässlichkeit und die beliebige Wiederholbarkeit in definierten Zeitintervallen für mechanismusbasierte Diagnosen bei Patienten mit chronischen Schmerzen [Woolf et al. 1998, Hansson et al. 2001, Jensen und Baron 2003,].

Unsere Studie zeigte, dass bei den zukünftigen Studien der Schmerztoleranz man wahrscheinlich den „hot-pressor“-Test mit 45°C oder 47°C nicht benutzen muss, sondern das man neben dem „cold-pressor“-Test auch den „hot-pressor“-Test mit Heißwasser mit 49°C ohne wesentliche Nebenwirkungsgefahr benutzen kann.

Damit ist eine neue Methode der Schmerztoleranzmessung für Studien der Schmerztoleranz verfügbar, die der Pathophysiologie bei Gewebeerletzung, sowie septischer oder aseptischer Inflammationsreaktion mit Gewebehyperämie und erhöhter Temperatur des betroffenen Organs viel ähnlicher ist.

Bei den Quantitativen Sensorischen Testungen (QST) an chronischen Schmerzpatienten wurde praktikable Reproduzierbarkeit im klinischen Alltag festgestellt [Chen et al. 2009, Shy et al. 2003] und die QST- Testung gilt als klinisch validierte Methode zur Analyse der neuropathischen Schmerzen und insbesondere der Neuropathie der kleinen Fasern („small fiber neuropathy“).

Unsere Studie kann eine Basis für weitere Studien sein, die Schmerztoleranz der gesunden Probanden und der Schmerzpatienten unter verschiedenen Bedingungen ermöglichen könnte. Der Vorteil des „hot-pressor“-Tests ist gegenüber dem „cold-pressor“-Test die einmalige Testung, die eine mindestens gleiche oder bessere interpersonelle Variabilität hat, als der zeitaufwändigere „cold-pressor“-Test, in dem laut aktuellen Richtlinien bei jeder Testung drei Wiederholungen der Messung mit einer Pause zwischen den Wiederholungen notwendig ist, was auch mehr Zeitaufwand seitens der Probanden verlangt und deren „compliance“ reduziert.

Obwohl eine andere Studie zeigte, dass die Schmerztoleranzschwellen von „hot-pressor“-test und „cold-pressor“-Test korrelieren [Streff et al. 2010], konnte das in unserer Studie nicht bestätigt werden. Streff et al. testeten 30 gesunde Probanden, im Schnitt 24 Jahre alt, zum einen bei einer Kaltwassertemperatur von 4°C, zum anderen bei einer Warmwassertemperatur von 47°C. Die maximale Expositionszeit betrug bei beiden Tests 300 Sekunden.

Obwohl der Grund dafür nicht eindeutig klar ist, könnte diese Diskrepanz durch unterschiedliche Messmethoden bzw. Durchführung der einzelnen Schritte der Testung verursacht worden sein.

Im Allgemeinen war die maximale Expositionsdauer beim „hot-pressor“-Test mit 49°C in unserer Studie geringer als bei dem „cold-pressor“-Test.

Die Tatsache, dass der „hot-pressor“-Test bei 45°C klinisch nicht relevant sein kann, beruht auf der Tatsache, dass sowohl die meisten Männer als auch Frauen, aufgrund der zu niedrig gewählten Temperatur, die Expositionszeit bis zum Maximum aushielten.

4.6 Schlussfolgerung

Die Analyse der optimalen Stimulationstemperatur zur Messung der Schmerztoleranz ist in unseren Augen gelungen, ohne schwerwiegende Nebenwirkungen hervorzurufen.

Die bereits oben erwähnten Defizite sollten bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Zu empfehlen wäre in weiteren Studien eine genauere Eingrenzung der Probanden im Bezug auf ihr Alter, sowie eine Kontrollgruppe, die beide Tests an einem Tag durchführt, und eine anschließende Überprüfung an Patienten.

Dies wäre im Rahmen von großen randomisierten klinischen Studien unter Nutzung von dem „cold-pressor“-Test und dem „hot-pressor“-Test bei 49°C wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Vor allem in der Schmerzforschung spielt eine Erfassung der Schmerztoleranzschwellen eine große Rolle. Ziel unserer Studie war es, die ideale Stimulationstemperatur zur Messung der Schmerztoleranz zu erarbeiten. In älteren Studien wurden diese Methoden bereits untersucht, entsprachen aber nicht den Kriterien evidenzbasierter Forschung.

Zu diesem Zweck wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie an 100 Probanden durchgeführt. Eine Verblindung fand nicht statt. Zum Einsatz kamen fünf Tests, zum einen der „cold-pressor“-Test, der Elektrostimulationstest, sowie drei „hot-pressor“-Tests bei 45°C, 47°C und 49°C. Die Studie fand bei standardisierten Testbedingungen im Rahmen von insgesamt fünf Sitzungen statt, in denen je einer der oben genannten Tests durchgeführt wurde. Potentielle Beeinflussung der nicht-gewünschten Umgebungsfaktoren auf die Studienergebnisse wurde durch standardisierte Testbedingungen so weit wie möglich minimiert. Insgesamt gab es bei keinem der Probanden unter den oben genannten maximalen Schmerzstimulationsexpositionen lang anhaltende unerwünschte Nebenwirkungen oder sensorische Störungen.

Im Vergleich zu früheren Studien konnten bei einer deutlich höheren Probandenzahl die Kälteschmerztoleranzschwellenwerte bestätigt werden. Zu erkennen ist, dass die Variabilität der Inter-Probanden-Schwellenwerte bei elektrischen Reizen am niedrigsten ist, wahrscheinlich aber bedingt durch die Tatsache, dass viele Probanden maximal erlaubte Stromstärke tolerierten. Eine Heißwasserbadtemperatur von 45°C wird auch bei mehr als 60% der Probanden bis zu unserer gemessenen Maximaldauer von 300 Sekunden toleriert und bei einer Temperatur von 47°C von fast 10% der Probanden problemlos toleriert. Eine Wärmestimulation („hot-pressor“-Test) des Unterarmes im Heißwasserbad mit 49°C wird bei nur einem von 100 Probanden in der maximal erlaubten Zeit der Stimulation toleriert. Die Inter-Probanden-Variabilität ist vergleichbar zur Kaltwassertoleranz, jedoch ohne Korrelation der beiden Tests zueinander. Die gefundene hohe Variabilität der NRS-Werte bei allen Schmerzstimulationen hebt die Notwendigkeit einer detaillierten Definition der „tolerierten Schmerzintensität“ bei diesen Studien hervor.

6 Literaturverzeichnis

Akinpelu A, Olowe O (2002): Correlative study of 3 pain rating scales among obstetric patients. *Afr J Med Med Sci*, 31, 123-126

Appenzeller O: Part II. Dysfunctions. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook Clin Neurol* 2000, 1–52

Arendt-Nielsen L: Induction and assessment of experimental pain from human skin, muscle and viscera. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Proceedings of the 8th world congress on pain, progress in pain research and management IASP Press Seattle 1997*, 393–425

Arezzo JC, Bolton CF, Boulton A, Casey KL, Dyck PJ, Cornblath D (1993): Quantitative sensory testing: a consensus report from the peripheral neuropathy association. *Neurology* 43, 1050–1052

Aubrun F, Paqueron X, Langeron O, Coriat P, Riou B (2003): What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit?. *Eur J Anaesthesiol* 20, 745-749

Binder A, May D, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Berthele A, Faltraco F, Flor H, Gierthmühlen J (2011): Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One* 6, e17387

Bradshaw DH, Donaldson GW, Jacobson RC, Nakamura Y, Chapman CR (2011): Individual differences in the effects of music engagement on responses to painful stimulation. *J Pain* 12, 1262-1273

Bruehl S, Chung OY (2004): Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 395–414

Campbell CM, Edwards RR, Fillingim RB (2005): Ethnic differences in responses to multiple experimental pain stimuli. *Pain* 113, 20–26

Carvalho B, Angst MS, Fuller AJ, Lin E, Mathusamy AD, Riley ET (2006): Experimental heat pain for detecting pregnancy-induced analgesia in humans. *Anesth Analg* 103, 1283-1287

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997): The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816-824

Chen L, Malarick C, Seefeld L, Wang S, Houghton M, Mao J. (2009): Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *Pain* 143, 65-70

Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC (2003): Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 101, 259–266

Chu LF, Clark DJ, Angst MS (2006): Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 7, 43-48

Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G (2005): International Union of Pharmacology. XLIX. Nomenclature and structure-function relationships of transient receptor potential channels. *Pharmacol Rev* 57, 427-450

Claus D, Hilz MJ, Neundörfer B (1990): Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods. *Acta Neurol Scand* 81, 533–540

Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jørum E, Serra J, Jensen TS (2004): EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 11, 153–162

Cruz-Almeida Y, King CD, Wallet SM, Riley JL 3rd (2012): Immune Biomarker Response Depends on Choice of Experimental Pain Stimulus in Healthy Adults: A Preliminary Study. *Pain Res Treat* 2012, 538739

Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS, Kehlet H (1993): The effect of pre-versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain* 53, 43-51

De Marchi SF, Schwerzmann M, Billinger M, Windecker S, Meier B, Seiler C (2001): Sympathetic stimulation using the cold pressor test increases coronary collateral flow. *Swiss Med Wkly* 131, 351-356

Deuter CE, Kuehl LK, Blumenthal TD, Schulz A, Oitzl MS, Schachinger H (2012): Effects of cold pressor stress on the human startle response. *PLoS One* 7, e49866

Dixon KE, Thorn BE, Ward LC (2004): An evaluation of sex differences in psychological and physiological responses to experimentally-induced pain: A path analytic description. *Pain* 112, 188–196

Doverly M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W (2001): Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 90, 91-96

Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA (2003): Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 60, 1524–1534

Dyck PJ, O’Brain PC, Kosanke JL, Gillen DA, Karnes JL (1993a): A 4, 2, and 1 stepping algorithm for quick and accurate estimation of cutaneous sensation threshold. *Neurology* 43, 1508–1512

Dyck PJ, Zimmerman I, Gillen DA, Johnson D, Karnes JL, O’Brien PC (1993b): Cool, warm, and heat-pain detection thresholds – testing methods and inferences about anatomic distribution of receptors. *Neurology* 43, 1500–1508

Edwards RR, Fillingim RB (2007): Self-reported pain sensitivity: lack of correlation with pain threshold and tolerance. *Eur J Pain* 11, 594-598

Erpelding N, Moayed M, Davis KD (2012): Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *Pain* 153, 1602-1609

Facer P, Casula MA, Smith GD, Benham CD, Chessell IP, Bountra C, Sinisi M, Birch R, Anand P (2007): Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy. *BMC Neurol* 7, 11

Fagius J, Karhuvaara S, Sundlof G (1989): The cold pressor test: effects on sympathetic nerve activity in human muscle and skin nerve fascicles. *Acta Physiol Scand* 137, 325–334

Fields HL, Rowbotham M, Baron R (1998): Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 5, 209–227

Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC (1976): Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39, 1071-1075

Gahtgens P, Ehmke H: Das Kreislaufsystem; in: *Physiologie*; hrsg. Klinke R, Papa HC, Silbernagel S unter Mitarbeit namhafter Autoren; Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 175-222

Gekle M, Singer D, Jenssen C: Temperaturregulation und Wärmehaushalt; in: Physiologie; hrsg. Klinke R, Papa HC, Silbernagel S unter Mitarbeit namhafter Autoren; Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 493-508

George SZ, Dannecker EA, Robinson ME (2006): Fear of pain, not pain catastrophizing, predicts acute pain intensity, but neither factor predicts tolerance or blood pressure reactivity: An experimental investigation in pain-free individuals. *Eur J Pain* 10, 457–465

Gescheider GA, Bolanowski SJ, Hardick KR (2001): The frequency selectivity of information-processing channels in the tactile sensory system. *Somatosens Mot Res* 18, 191–201

Gracely RH, Grant MA, Giesecke T (2003): Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 17, 593–609

Granot M, Sprecher E, Yarnitsky D (2003): Psychophysics of phasic and tonic heat pain stimuli by quantitative sensory testing in healthy subjects. *Eur J Pain* 7, 139–143

Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E, Yarnitsky D (2008): Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control mechanism (DNIC): do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain* 136, 142–149

Haanpää ML, Laippala PA, Nurmikko TJ (1999): Thermal and tactile perception thresholds in acute herpes zoster. *Eur J Pain* 3, 375–386

Hansson P, Lindblom U: Quantitative evaluation of sensory disturbances accompanying focal or referred nociceptive pain. In: Vecchiet L, Albe-Fessard D, Lindblom U, Giamberardino MA, editors. *New trends in referred pain and hyperalgesia*. Elsevier, Amsterdam 1993, 251–258

Hansson P, Lacerenza M, Marchettini P: Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. In: Hansson P, Fields HL, Hill RG, Marchettini P, editors. Neuropathic pain, pathophysiology and treatment, IASP Press, Seattle 2001, 1–18

Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B (2009): Hyperalgesia in Opioid-Managed Chronic Pain and Opioid-Dependent Patients. *J Pain* 10, 316-322

Hilz MJ, Axelrod FB, Hermann K, Haertl U, Duetsch M, Neundörfer B (1998): Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3–79 years. *J Neurol Sci* 159, 219–225

Hirosawa I, Dodo H, Hosokawa M, Watanabe S, Nishiyama K, Fukuchi Y (1984): Physiological variations of warm and cool sense with shift of environmental temperature. *Int J Neurosci* 24, 281–288

Ho A, Dole VP (1979): Pain perception in drug-free and in methadone-maintained human ex-addicts. *Proc Soc Exp Biol Med* 162, 392-395

Jensen TS, Baron R (2003): Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 102, 1–8

Kregel KC, Seals DR, Callister R (1992): Sympathetic nervous system activity during skin cooling in humans: relationship to stimulus intensity and pain sensation. *J Physiol* 454, 359–371

Kreh A, Anton F, Gilly H, Handwerker HO (1984): Vascular reactions correlated with pain due to cold. *Exp Neurol* 85, 533–546

Lapate RC, Lee H, Salomons TV, van Reekum CM, Greischar LL, Davidson RJ (2012): Amygdalar function reflects common individual differences in emotion and pain regulation success. *J Cogn Neurosci* 24, 148-158

Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L (2005): Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 115, 410–418

Lee JE, Watson D, Frey Law LA (2010): Lower-Order Pain-Related Constructs are More Predictive of Cold Pressor Pain Ratings than Higher-Order Personality Traits. *J Pain* 11, 681–691

Lovallo W (1975): The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology* 12, 268–282

Lovallo WR, Wilson MF, Pincomb GA, Edwards GL, Tompkins P, Brackett DJ (1985): Activation patterns to aversive stimulation in man: passive exposure versus effort to control. *Psychophysiology* 22, 283–291

Lowery D, Fillingim RB, Wright RA (2003): Sex differences and incentive effects on perceptual and cardiovascular responses to cold pressor pain. *Psychosom Med* 65, 284-291

Marx A.: Grundlagen der Schmerztherapie; in: Spezielle Schmerztherapie- Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer; hrsg. Schockenhoff B. unter Mitarbeit namhafter Autoren; Urban und Fischer Verlag, München/Jena 1999, 1-14

McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D (2002): Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416, 52-58

Merskey H, Bogduk N: Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage; in: Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press, Seattle 1994, 210

Meßlinger K.: Somatoviszzerale Sensibilität; in: Physiologie; hrsg. Klinke R, Papa HC, Silbernagel S unter Mitarbeit namhafter Autoren; Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 627-656

Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V (2002): The TRP channels, a remarkably functional family. *Cell* 108, 595-598

Montell C (2005): The TRP superfamily of cation channels. *Sci STKE* 272, 3

Moritz, AR ,Henriques FC (1947): Studies of Thermal Injury: II. The Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns. *Am J Pathol* 23, 695-720

Mosqueda-Garcia R (1995): Evaluation of Autonomic Failure. Disorders of the Autonomic Nervous System. In: Robertson D, Biaggioni I, editors. Harwood Academic Publishers GmbH, 25-59

Neugebauer E, Hempel K, Sauerland S, Lempa M, Koch G (1998): The status of perioperative pain therapy in Germany. Results of a representative, anonymous survey of 1,000 surgical clinic. Pain Study Group. *Chirurg* 69, 461-466

Pavlaković G, Züchner K, Zapf A, Bachmann CG, Graf BM, Crozier TA, Pavlaković H (2009): Influence of intrinsic noise generated by a thermotesting device on thermal sensory detection and thermal pain detection thresholds. *Muscle Nerve* 40, 257-263

Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S (2002): A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 108, 705-715

Rahim-Williams FB, Riley JL 3rd, Herrera D, Campbell CM, Hastie BA, Fillingim RB (2007): Ethnic identity predicts experimental pain sensitivity in African Americans and Hispanics. *Pain* 129, 177–184

Raja SN, Campbell JN, Meyer RA (1984): Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain* 107, 1179–1188

Randich A, Maixner W (1984): Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neurosci Biobehav Rev* 8, 343–367

Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB (1998): Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain* 74, 181–187

Ring C, Edwards L, Kavussanu M (2008): Effects of isometric exercise on pain are mediated by blood pressure. *Biol Psychol* 78, 123–128

Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC (2006a): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231–243

Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD (2006b): Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10, 77–88

Rollman GB, Harris G (1987): The detectability, discriminability, and perceived magnitude of painful electrical shock. *Percept Psychophys* 42, 257–268

Rollman GB, Lautenbacher S (2001): Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain* 17, 20–24

Schmidt RF: Die physiologie des Schmerzes (2002): Analgesie-Algesie. Pharm unserer Zeit 31, 23-30

Schmidt S, Bethge C, Förster MH, Schäfer M (2007): Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanyl in patients without significant surgical site pain. Clin J Pain 23, 605-611

Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, Kincaid JC, Ochoa JL, Parry GJ, Weimer LH (2003): Therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. Quantitative sensory testing: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. Neurology 60, 898–904

Siao P, Cros DP (2003): Quantitative sensory testing. Phys Med Rehabil Clin N Am 14, 261-286

Sibille KT, Kindler LL, Glover TL, Gonzalez RD, Staud R, Riley JL 3rd, Fillingim RB (2011): individual differences in morphine and butorphanol analgesia: a laboratory pain study. Pain Med 12, 1076-1085

Streff A, Kuehl LK, Michaux G, Anton F (2010): Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water. Eur J Pain 14, 266-272

Strigo IA, Carli F, Bushnell MC (2000): Effect of ambient temperature on human pain and temperature perception. Anesthesiology 92, 699 –707

Thorn BE, Clements KL, Ward LC, Dixon KE, Kersh BC, Boothby JL, Chaplin WF (2004): Personality factors in the explanation of sex differences in pain catastrophizing and response to experimental pain. Clin J Pain 20, 275–282

Tillman DB, Treede R-D, Meyer RA, Campbell JN (1995): Response of C fibre nociceptors in the anaesthetized monkey to heat stimuli: correlation with pain threshold in humans. *J Physiol* 485, 767–774

Tölle TR, Baron R (2002): Neuropathic pain. Basic principles for successful therapy. *MMW Fortschr Med* 144, 41–44

Tominaga M (2007): Nociception and TRP channels. *Handb Exp Pharmacol* 179, 489-505

Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S (2005): Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect. *J Pain* 6, 341–347

Ulsenheimer K (1997): Ethical-judicial aspects of perioperative patient care. *Anaesthesist* 46, 114-119

Vereinbarung zur Organisation der postoperativen Schmerztherapie des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten und des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen (1993): *Anästh Intensivmed* 34, 28-30

Vernet-Maury E, Robin O, Vinard H (1988): Analgesic property of white noise: an experimental study. *Funct Neurol* 3, 157–166

Victor RG, Leimbach WN Jr, Seals DR, Wallin BG, Mark AL (1987): Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 9, 429–436

Voets T, Talavera K, Owsianik G, Nilius B (2005): Sensing with TRP channels. *Nat Chem Biol* 1, 85-92

Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Senly C, Otten P, Arendt-Nielsen L (1996): Surgical pain is followed not only by spinal sensitization but also by supraspinal antinociception. *Br J Anaesth* 76, 816-821

Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Crul BJ, Arendt-Nielsen L (2003): Quantitative sensory testing and human surgery: effects of analgesic management on postoperative neuroplasticity. *Anesthesiology* 98, 1214-1222

Wolf S, Hardy JD (1941): Studies on pain. Observations on pain due to local cooling and on factors involved in the “cold pressor” effect. *J Clin Invest* 20, 521–33

Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, Torebjork E (1998): Towards a mechanism-based classification of pain?. *Pain* 77, 227–229

Yarnitsky D, Sprecher E (1994): Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 125, 39–45

Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA (1995): Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 60, 329–332

Zimmermann K, Leffler A, Babes A, Cendan CM, Carr RW, Kobayashi J, Nau C, Wood JN, Reeh PW (2007): Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature* 447, 855-858

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celcius
ca.	circa
cm	Zentimeter
CPT	„cold-pressor“-Test
DFNS	Deutscher Forschungsverband Neuropathischer Schmerz
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
El.	Elektrisch(e)
et al.	et alii
HPT	„hot-pressor“-Test
HWB	Heißwasserbad
IASP	International Association for the Study of Pain
kg	Kilogramm
m	männlich
mA	Milliampère
max.	maximal
min.	minimal
Min.	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
m/s	Meter pro Sekunde
MW	Mittelwert
Nr.	Nummer
NRS	Numerische Rating Skala
QST	Quantitative sensorische Testungen
S.	Seite
sec.	Sekunden

SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TRP	Transient receptor potential
TRP-A1	Transient receptor potential channel- Ankyringekoppelt 1
TRP-M8	Transient receptor potential channel- Melastatin 8
TRP-V1	Transient receptor potential channel- Vannilloid 1
V1	Versuch 1
V2	Versuch 2
V3	Versuch 3
V4	Versuch 4
V5	Versuch 5
VAS	Visuelle Analogskala
vgl.	vergleiche
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer

8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Kälte-induziertem Schmerz beim Kälteschmerztest (V1), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.....17
- Abbildung 2** Boxplot (Kastengrafik):Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Kälte-induziertem Schmerz beim Kälteschmerztest (V1), in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen von der Einnahme der Kontrazeptiva (b).m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.....18
- Abbildung 3** Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V1-Tests (Kälteschmerztest) in Abhängigkeit von Gewicht (a) und Größe (b) der Probanden.....19
- Abbildung 4** Verteilung der Stärke der Exposition gegenüber Strom-induziertem Schmerz (V2), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.....20
- Abbildung 5** Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Exposition gegenüber Strom-induziertem Schmerz bei der Elektrostimulation (V2) in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen mit oder ohne die Einnahme von Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.....21
- Abbildung 6** Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V2-Tests in Abhängigkeit von Größe (a) und Gewicht (b) der Probanden.....22
- Abbildung 7** Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztest (45°C, V3), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.....23
- Abbildung 8** Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztest (45°C, V3), in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen mit oder ohne die Einnahme von Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.....24

- Abbildung 9** Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V3-Tests (Wärmeschmerztoleranztest bei 45°C) in Abhängigkeit von Größe (a) und Gewicht (b) der Probanden.....25
- Abbildung 10** Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (47°C, V4), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.....26
- Abbildung 11** Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (47°C, V4), in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen mit oder ohne die Einnahme von Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.....27
- Abbildung 12** Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V4-Tests (Wärmeschmerztoleranztest bei 47°C) in Abhängigkeit von Größe (a) und Gewicht (b) der Probanden.....28
- Abbildung 13** Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (49°C, V5), in Abhängigkeit zu den einzelnen Probanden.....29
- Abbildung 14** Boxplot (Kastengrafik): Verteilung der Länge der Exposition gegenüber Wärme-induziertem Schmerz beim Wärmeschmerztoleranztest (49°C, V5), in Abhängigkeit vom Geschlecht (a) bzw. bei Frauen mit oder ohne Einnahme von Kontrazeptiva (b). m= männliche Probanden, w= weibliche Probanden; 0= keine Kontrazeptivaeinnahme, 1= Kontrazeptivaeinnahme.....30
- Abbildung 15** Scatterplot (Streudiagramm): Die Ergebnisse des V5-Tests (Wärmeschmerztoleranztest bei 49 °C) in Abhängigkeit von Größe (a) und Gewicht (b) der Probanden.....31
- Abbildung 16** Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich von Männern und Frauen bei V1 (Kaltwasserbad = 5°C) im Bezug auf Dauer und Schmerzskala (NRS).....33
- Abbildung 17** Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich von Männern und Frauen bei V5 (49°C) im Bezug auf Dauer und Schmerzskala (NRS).....33

Abbildung 18 Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich von Männern und Frauen im Bezug auf den „hot-pressor“-Test (49°C) und den „cold-pressor“-Test (5°C).....	34
Abbildung 19 Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich aller Tests bei Frauen im Bezug auf die Schmerzskala (NRS).....	34
Abbildung 20 Scatterplot (Streudiagramm): Vergleich aller Tests bei Männern im Bezug auf d Schmerzskala (NRS).....	35

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über Alter, Größe und Gewicht der Proband.....	15
Tabelle 2	Einfluss von Geschlecht, Medikamenten, Größe und Gewicht auf die Kälteschmerztoleranz (V1). n= Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.....	18
Tabelle 3	Einfluss einzelner Faktoren wie Geschlecht, Medikamente, Größe und Gewicht auf die erreichte Stromstärke (in Milliampère) beim V2-Test. n=Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.....	21
Tabelle 4	Einfluss von Geschlecht, Medikamenten, Größe und Gewicht auf die erreichten Sekunden beim V3-Test (45°C). n=Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.....	24
Tabelle 5	Einfluss von Geschlecht, Medikamenten, Größe und Gewicht auf die erreichten Sekunden beim V4-Test (47°C). n= Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.....	27
Tabelle 6	Einfluss von Geschlecht, Medikamenten, Größe und Gewicht auf die erreichten Sekunden beim V5-Test (49°C).n= Probandenzahl, p Wert= Signifikanzwert.....	30
Tabelle 7	Mittelwerte, Standardabweichungen und Anzahl der Probanden, die die maximal erlaubte Stimulation tolerierten (max. Wert).....	32

Danksagung

Besonders danke ich PD Ph.D. Dr. Goran Pavlakovic für den Entwurf, die Hilfe bei der Durchführung der Arbeit und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Promotionsschrift.

Ich danke Herrn Dr. Klaus Jung sowie seinen Hilfswissenschaftlern aus der Abteilung für Medizinstatistik, die mich bei der Erstellung der Graphen unterstützten.

Und vor allem danke ich meinen zahlreichen Probanden, ohne deren Mitarbeit diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Am 17.02.1986 wurde ich als Kind von Sonja Wehe, geborene Wojdaowski, und Gerhard Wehe in Mannheim geboren.

Von 1992 bis 1996 besuchte ich die Gustav-Wiederkehr Grundschule in Mannheim Sandhofen.

Nach dem Abitur am Peter-Petersen Gymnasium in Mannheim Schönau im Sommer 2005 begann ich zunächst ein FSJ und leistete das Pflegepraktikum im Uniklinikum Mannheim ab.

Seit dem Sommersemester 2006 studiere ich Humanmedizin an der Universität Göttingen. Den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung schloss ich im April 2008 ab.

Nach dem Studium der klinischen Fächer erfolgte seit August 2011 das Praktische Jahr, das ich in der Universitätsmedizin Göttingen und den Lehrkrankenhäusern der Universität Göttingen in Weende, sowie in Neu Maria Hilf in den Fächern Allgemein- und Unfallchirurgie, Radiologie und Innere Medizin absolvierte.

Nach dem Praktischen Jahr beendete ich erfolgreich das Studium der Humanmedizin am 23. November 2012.

Seit Dezember 2009 promoviere ich an der Abteilung Anaesthesiologie im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen bei Dr. Goran Pavlakovic.

Ethikkommission der Med. Fakultät, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

Herrn
PD Dr. med. G. Pavlakovic
Abt. Anaesthesiologie, Rettungs-
und Intensivmedizin

- im Hause -

Medizinische Fakultät
Ethikkommission
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmüller
Referentin
Regierungsrätin Doris Wettschereck
0551 / 39-8644 Telefon

37099 Göttingen **Briefpost**
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen
Adresse

0551 / 39-6629 Telefon
0551 / 39-9536 Fax
ethik@med.uni-goettingen.de **E-Mail**
www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

23.04.2012 we - schn - gö Datum

Antragsnummer: DOK_12_2012 (bitte stets angeben)
Studientitel: Analyse der optimalen Stimulationstemperatur zur Messung der
Schmerztoleranz
Antragsteller: PD Dr. med. G. Pavlakovic, Abt. Anaesthesiologie, Rettungs- und
Intensivmedizin, UMG
Doktorandin: Stefanie Wehe

Folgende Unterlagen lagen vor:

- DOK-Prüfbogen vom 20.03.2012

Sehr geehrter Herr PD Dr. Pavlakovic, sehr geehrte Damen und Herren,

wir bestätigen den Eingang Ihres Schreibens vom 20.03.2012 zur o.g. Studie.

Soweit wir dies gegenwärtig aus allen von Ihnen vorgelegten Informationen ersehen können, hat die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen das hier relevante Forschungsvorhaben bereits im Ethik-Votum zur Antragsnummer 25/07/09 beraten und positiv beschieden.

Bitte kontaktieren Sie uns, wenn im Laufe der Untersuchung bei Betreuer, Doktorand, Patienten oder anderen Beteiligten an der Studie doch der Eindruck gewonnen wird, dass eine Beratungspflicht durch die Ethik-Kommission besteht.

Vorsorglich weisen wir darauf hin, dass sich bei nachträglichen Änderungen und Ergänzungen der Studie eine Beratungspflicht ergeben kann.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. J. Brockmüller
Vorsitzender der Ethik-Kommission