

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Marianne Dieterich

**Das „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Paradigma: Hat die  
Schmerzintensität des konditionierenden Reizes Einfluss auf die  
Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung?**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der  
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Anna Monika Wach

aus München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Straube

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dominik Irnich  
Prof. Dr. Philip Lang

Mitbetreuung durch die

promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Ruth Ruscheweyh

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Was versteht man unter Schmerz? Die Definition von Schmerz und Nozizeption</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung von chronischen Schmerzen</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3 Anatomie und Physiologie des nozizeptiven Systems</b> .....	<b>8</b>
1.3.1 Peripheres nozizeptives System .....	8
1.3.2 Spinale Nozizeption .....	9
1.3.3 Supraspinale Nozizeption und Schmerzwahrnehmung .....	9
1.3.4 Endogene Schmerzmodulation .....	10
<b>1.4 Das „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Paradigma als Maß für die endogene Schmerzmodulation</b> .....	<b>11</b>
1.4.1 „Schmerz-hemmt-Schmerz“ im Tierversuch: Diffuse noxious inhibitory controls.....	11
1.4.2 „Schmerz-hemmt-Schmerz“ in Humanstudien – Conditioned Pain Modulation.....	12
1.4.3 Bedeutung des CPM-Paradigmas hinsichtlich der Pathophysiologie, Diagnostik und Behandlung chronischer Schmerzen.....	14
<b>2 Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>16</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1 Studiendesign und Probanden</b> .....	<b>18</b>
3.1.1 Studiendesign.....	18
3.1.2 Rekrutierung und Auswahl der Probanden .....	20
3.1.3 Randomisierung .....	21
<b>3.2 Fragebögen</b> .....	<b>22</b>
3.2.1 Beck's Depressionsinventar .....	22
3.2.2 Pain Catastrophizing Scale .....	22
3.2.3 State-Trait-Angstinventar.....	22
<b>3.3 Bewertung der subjektiven Schmerzintensität</b> .....	<b>23</b>
<b>3.4 Applikation des Testreizes sowie Aufnahme und Auswertung des RIII-Reflexes</b> .....	<b>24</b>
<b>3.5 Aufnahme und Auswertung der somatosensibel evozierten Potentiale</b> .....	<b>28</b>
<b>3.6 Der konditionierende Schmerzreiz</b> .....	<b>30</b>
<b>3.7 Gesamtkohorte und Cross-Over-Kohorte</b> .....	<b>31</b>
<b>3.8 Datenverarbeitung und Analyse</b> .....	<b>31</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
<b>4.1 Probanden</b> .....	<b>33</b>
4.1.1 Zuordnung der Probanden zur Cross-Over-Kohorte und Gesamtkohorte .....	34
4.1.2 Probandencharakteristika und Ergebnisse der Fragebögen.....	39
<b>4.2 RIII-Reflexschwelle und Schmerzschwelle</b> .....	<b>40</b>
<b>4.3 Stimulationsparameter von Test- und konditionierendem Reiz und Schmerzintensität des konditionierenden Reizes</b> .....	<b>42</b>
<b>4.4 Cross-Over-Analyse</b> .....	<b>44</b>
4.4.1 Bewertung der Schmerzintensität des Testreizes.....	44

4.4.2	RIII-Reflex.....	46
4.4.3	Somatosensibel evozierte Potentiale .....	47
4.4.4	Korrelationen .....	49
4.4.5	Zusammenfassung.....	52
<b>4.5</b>	<b>Gesamtkohorte .....</b>	<b>53</b>
4.5.1	Bewertung der Schmerzintensität des Testreizes.....	53
4.5.2	RIII-Reflex.....	55
4.5.3	Somatosensibel evozierte Potentiale .....	56
4.5.4	Korrelationen .....	58
<b>4.6</b>	<b>Übersicht über die Ergebnisse von Cross-Over- und Gesamtkohorte .....</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Methoden .....</b>	<b>62</b>
5.1.1	Studiendesign und Probanden .....	62
5.1.2	Erfassung möglicher psychologischer Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse.....	64
5.1.3	Bewertung der subjektiven Schmerzintensität .....	65
5.1.4	Der RIII-Reflex als Parameter der spinalen Nozizeption und der absteigenden Schmerzmodulation .....	65
5.1.5	Somatosensibel evozierte Potentiale als Parameter der supraspinaler nozizeptiver Vorgänge .....	67
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>68</b>
5.2.1	Probandencharakteristika und Stimulationsparameter.....	68
5.2.2	Einfluss des konditionierenden Reizes auf Schmerzbewertung des Testreizes.....	69
5.2.3	Einfluss des konditionierenden Reizes auf die spinale Nozizeption .....	70
5.2.4	Einfluss des konditionierenden Reizes auf somatosensibel evozierte Potentiale .....	73
<b>5.3</b>	<b>Limitationen.....</b>	<b>75</b>
<b>5.4</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>91</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>98</b>
<b>10</b>	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>99</b>
10.1	Tabellen .....	99
10.2	Abbildungen.....	100
<b>11</b>	<b>Dank .....</b>	<b>101</b>
<b>12</b>	<b>Konferenzbeiträge .....</b>	<b>102</b>
<b>13</b>	<b>Curriculum vitae .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>14</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>104</b>

# 1 Einleitung

---

## 1.1 Was versteht man unter Schmerz? Die Definition von Schmerz und Nozizeption

Schmerz ist wohl etwas, das jeder intuitiv versteht, aber nur schwer beschreiben oder definieren kann. Die internationale Schmerzgesellschaft, die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) definiert Schmerz als

*„An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage“* (Loeser et al., 2008).

Ins Deutsche übersetzt ist Schmerz nach dieser Definition eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einem tatsächlichen oder möglichen Gewebsschaden assoziiert, oder mit den Eigenschaften eines solchen Schadens beschrieben wird.

Diese Definition wurde allerdings immer wieder kritisiert, vor allem der letzte Nebensatz, da er eine Verbalisierung der subjektiven Empfindung voraussetzt (Anand et al., 1996; Cohen et al., 2018). Aktuell wird daher eine Abwandlung der Definition diskutiert. Der neue Vorschlag der IASP lautet:

*Pain is “an aversive sensory and emotional experience typically caused by, or resembling that caused by, actual or potential tissue injury”* (Raja et al., 2019).

Wiederum ins Deutsche übersetzt: Schmerz ist eine sensorische und emotionale Erfahrung, die Ablehnung hervorruft und typischerweise von einer tatsächlichen oder möglichen Gewebsverletzung verursacht wird, oder der Erfahrung einer solchen tatsächlichen oder möglichen Gewebsverletzung ähnelt.

Nach heutigem Verständnis ist Schmerz also eine subjektive Erfahrung, die keine objektiv messbaren Veränderungen in irgendeiner Form voraussetzt.

Als Nozizeption bezeichnet man dagegen

*“the neural processes of encoding and processing noxious stimuli”* (Loeser et al., 2008),

also die neuronalen Prozesse, durch die schädliche Reize kodiert und verarbeitet werden und damit etwas prinzipiell objektiv Messbares.

Im Falle eines akuten Schmerzes sind beide Phänomene verknüpft: Ein tatsächlich oder potentiell schädlicher Reiz führt über nozizeptive Prozesse zu einem subjektiv erlebten Schmerz mit der Konsequenz, dass der Schmerz gemieden wird (Rolke et al., 2011). Damit ist der Schmerz ein Warnsignal (Rolke et al., 2011). Ein klassisches Beispiel ist die Hand auf der heißen Herdplatte. Schmerz und Nozizeption können aber auch getrennt voneinander auftreten: So gibt es das Phänomen schwerer Gewebsverletzungen, die mit kaum oder keinen Schmerzen verbunden sind, wie z.B. in der 1946 von Beecher veröffentlichten Studie über Soldaten, die bei vollem Bewusstsein trotz penetrierender Verletzungen, keine oder kaum Schmerzen angaben (Beecher, 1946). Andererseits können Menschen aber auch ohne das Korrelat eines „schädlichen oder potentiell schädlichen Reizes“ Schmerzen empfinden (Loeser et al., 2008). Dabei handelt es sich oft um chronische Schmerzen. Von chronischen Schmerzen spricht man, wenn Schmerzen bestehen bleiben, obwohl die ursprüngliche Gewebsverletzung verheilt ist, aber auch bei Schmerzen, die immer wieder oder dauerhaft über einen längeren Zeitraum (mindestens 3-6 Monate) auftreten (Rolke et al., 2011; Treede et al., 2015; Chapman et al., 2017). Chronische Schmerzen werden mittlerweile von vielen Autoren als eigenständiges Krankheitsbild angesehen und dementsprechend im ICD-11 in einem eigenen Kapitel kodiert (Treede et al., 2015; Raffaelli et al., 2017).

## **1.2 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung von chronischen Schmerzen**

Doch wie häufig sind chronische Schmerzen und was bedeutet eine solche Erkrankung für die Betroffenen und die Gesellschaft?

Auch wenn die geschätzte Prävalenz chronischer Schmerzen zwischen verschiedenen Studien teilweise stark variiert, kann man insgesamt von einer hohen weltweiten Prävalenz chronischer Schmerzen ausgehen. Anhand der Daten des „National Health Interview Survey“ (n = 33028) in den USA veröffentlichte das „Center of Disease Control“ (CDC) für das Jahr 2016 eine geschätzte Prävalenz von 20,4 % für chronische Schmerzen und 8,0% für chronische Schmerzen, die zu funktionalen Einschränkungen führten (Dahlhamer et al., 2018). Eine im Jahr 2014 veröffentlichte, in Indien durchgeführte Telefonumfrage ergab eine Punktprävalenz von 13% (n = 5004) (Dureja et al., 2014). Eine postalische Umfrage in Japan im Jahr 2011 (n = 2628) ergab eine Punktprävalenz für chronische Schmerzen von 39,3%, ähnlich wie eine Telefonumfrage in Brasilien (n = 723) (Inoue et al., 2015; de Souza et al., 2017). Für 15 europäische Staaten und Israel erhoben Breivik und Kollegen in einer Telefonumfrage (n = 46394) im Jahr 2003 eine durchschnittliche Prävalenz chronischer Schmerzen von 19% (17% in Deutschland) (Breivik et al., 2006). Eine Metaanalyse schätzt die Prävalenz chronischer Schmerzen in der Bevölkerung des vereinigten Königreichs auf 35-51% (Fayaz et al., 2016). Für Deutschland erhoben Häuser und Kollegen eine Punktprävalenz chronischer Schmerzen von 32,9 % im Mai-Juni 2012 (n =

2510) (Häuser et al., 2013). Zum Vergleich: Die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus wird in Deutschland auf ca. 9% geschätzt, die des arteriellen Bluthochdrucks auf etwa 30% (Diederichs et al., 2017), die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale auf 5,0 % (Langen et al., 2013). Allerdings lagen in der Studie von Häuser und Kollegen nur bei 5,4% der Befragten chronische Schmerzen mit körperlicher und sozialer Beeinträchtigung (das entspricht 16,3% der Personen mit chronischen Schmerzen) und bei nur 2,3% der Befragten chronische Schmerzen mit körperlicher, sozialer und psychischer Beeinträchtigung vor (6,9% der Personen mit chronischen Schmerzen). Die Autoren der Studie kamen deshalb zu dem Schluss, dass chronische Schmerzen nicht automatisch mit einer Beeinträchtigung verbunden und nicht in jedem Fall behandlungsbedürftig seien (Häuser et al., 2013). In der Umfrage von Breivik und Kollegen gaben allerdings 73% der Befragten mit chronischen Schmerzen an, weniger oder keinen Sport mehr machen zu können, 48% berichteten von weniger oder keinen sozialen Aktivitäten aufgrund ihrer Schmerzen und 21% gaben an, die Diagnose einer Depression erhalten zu haben (Breivik et al., 2006). In derselben Studie gaben 14% der befragten Deutschen mit chronischen Schmerzen an, ihre Arbeitsstelle aufgrund der Schmerzen verloren zu haben (Breivik et al., 2006). Weltweit verursachen Rückenschmerzen und Kopfschmerzen die größte Anzahl an Jahren mit Behinderung („years lived with disability“ YLD) im Vergleich zu allen anderen Krankheitsentitäten (James et al., 2018). Gustavsson und Kollegen schätzten die Jahresausgaben für Patienten mit Diagnosen mit einem Bezug zu chronischen Schmerzen in Schweden auf 32 Milliarden €, was nach Aussage der Autoren etwa 10% des schwedischen Bruttoinlandsprodukt entspricht (Gustavsson et al., 2012). Die Kosten nahmen deutlich zu, wenn die Patienten Analgetika verschrieben bekamen und waren zu 59% indirekte Kosten durch Arbeitsausfälle oder Berentung (Gustavsson et al., 2012). Mayer und Kollegen untersuchten die direkten und indirekten Krankheitskosten von Patienten mit chronischen Schmerzen, die in drei österreichischen Schmerzambulanzen behandelt wurden und schätzten die jährlichen Kosten auf durchschnittlich 10191 € pro Patient im Jahr 2016, davon 16% durch frühzeitige Berentung oder Pension bei Behinderung (Mayer et al., 2019).

Zusammenfassend ist die Prävalenz chronischer Schmerzen mit der Prävalenz sogenannter Volkskrankheiten vergleichbar. Chronische Schmerzen haben Konsequenzen auf die Lebensqualität der Betroffenen und verursachen hohe direkte und indirekte Krankheitskosten für die Gesellschaft.

### **1.3 Anatomie und Physiologie des nozizeptiven Systems**

Im folgenden Kapitel soll ein Überblick über den Aufbau und die Funktionsweise des nozizeptiven Systems gegeben werden.

#### **1.3.1 Peripheres nozizeptives System**

Die Sinneszellen des nozizeptiven Systems heißen Nozizeptoren. Sie bestehen aus frei liegenden Nervenendigungen im innervierten, peripheren Gewebe, einem Axon, einem Zellkörper im Spinalganglion und der präsynaptischen Endigung in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns des Rückenmarks (Woolf et al., 2007). Die freien Nervenendigungen der Nozizeptoren haben im Gegensatz zu nicht-nozizeptiven Sinneszellen eine erhöhte Reizschwelle, sodass sie gezielt potentiell schädliche Reize detektieren können (Woolf et al., 2007). Sie besitzen oft eine Vielzahl an Rezeptoren und Ionenkanälen, so dass sie durch unterschiedliche Reizmodalitäten (z.B. mechanisch, thermisch, chemisch) erregt werden können (Woolf et al., 2007). Die Aktivierung eines Rezeptors durch einen (potentiell) gewebeschädigenden Reiz (zum Beispiel des TRPV1 Rezeptor durch Hitze) führt über die Öffnung von Ionenkanälen zur Depolarisation der Membran der Nervenendigung (Transduktion) (Woolf et al., 2007). Bei Überschreiten einer gewissen Depolarisationsschwelle wird ein Aktionspotential ausgelöst (Transmission) (Woolf et al., 2007). Diese elektrische Information gelangt entlang der Axone der Nozizeptoren zu den Synapsen im Hinterhorn des Rückenmarks (Basbaum et al., 2009). Die Axone oder Fasern des nozizeptiven Systems sind dünn myelinisierte A $\delta$ -Fasern (Geschwindigkeit 12-30 m/s) und nicht myelinisierte C-Fasern (Geschwindigkeit 0,5-2,0 m/s) (Basbaum et al., 2009; West et al., 2015). Die Erregung ersterer führt prinzipiell zu einer schnellen, gut lokalisierbaren, stechenden Schmerzempfindung (erster Schmerz), während die Erregung von C-Fasern zur Wahrnehmung eines langsamen, dumpfen, schlecht lokalisierbaren Schmerzes führt (zweiter Schmerz) (Basbaum et al., 2009). Allerdings sind Nozizeptoren keine einfache, statische Einbahnstraße (Basbaum et al., 2009). Vielmehr reagieren die Nozizeptoren plastisch auf verschiedene Einflüsse sowohl an der peripheren Nervenendigung als auch präsynaptisch im Rückenmark (Woolf et al., 2007; Basbaum et al., 2009). So wird z.B. durch entzündliche Vorgänge die Schwelle der peripheren Rezeptoren herabgesetzt (Woolf et al., 2007). Außerdem bewirkt die Aktivierung der Nozizeptoren eine periphere Freisetzung von Substanzen wie der Substanz P oder „Calcitonin-gene related peptide“ (CGRP), die zu einer lokalen Entzündungsreaktion führen, welche neurogene Entzündung genannt wird (Basbaum et al., 2009). Unter anderem durch diesen Mechanismus interagiert das nozizeptive System mit dem Immun- sowie mit dem Gefäßsystem.

### **1.3.2 Spinale Nozizeption**

Die Fasern der Nozizeptoren enden in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns (A $\delta$ - Fasern hauptsächlich in der Lamina I und V, C-Fasern in den Laminae I und II nach Rexed) (Basbaum et al., 2009; Todd, 2010). Die meisten Fasern übertragen ihre Information nicht direkt an Projektionsneurone, sondern an Interneurone (Todd, 2010). Innerhalb des Hinterhorns wird die Information der Nozizeptoren mit nicht-nozizeptiven primären Afferenzen und absteigender Information aus supraspinalen Zentren in einem komplexen System aus Interneuronen integriert (Cordero-Erausquin et al., 2016). Eine wichtige Rolle spielen dabei sogenannte konvergente oder „wide-dynamic-range“ (WDR) Neurone in Lamina V des Hinterhorns, die ihren Input sowohl von nozizeptiven, aber auch somatosensorischen, propriozeptiven und viszerale Fasern erhalten und unter supraspinaler Kontrolle stehen (Le Bars, 2002; Todd, 2010). Diese sind auch in zentrale Sensitivierungsprozesse und nozizeptive Schutzreflexe wie den nozizeptiven Flexorreflex involviert (Sandrini et al., 2005; Woller et al., 2017). Dieser kann prinzipiell an jeglicher Stelle der Extremitäten durch nozizeptive Stimulation ausgelöst werden und dient physiologischerweise unter anderem dem Wegziehen der Extremität von einer möglichen Gefahrenquelle bei gleichzeitigem Erhalt von Gleichgewicht und Bewegung (Sherrington, 1910; Kugelberg et al., 1960; Sandrini et al., 2005). Im experimentellen Setting wird er verwendet, um die spinale Nozizeption zu quantifizieren (Sandrini et al., 2005).

Ein Großteil der Fasern mit nozizeptiver Information aus dem Rückenmark kreuzt über die Kommissura alba anterior und steigt im Tractus spinothalamicus lateralis auf. Weitere wichtige Bahnen sind der Tractus spinothalamicus anterior, der Tractus spinoreticularis und der Tractus spinotectalis (Drenkhahn et al., 2008). Diese Projektionen aus dem Hinterhorn erreichen Kerngebiete im Hirnstamm, Hypothalamus und Thalamus (Todd, 2010; Cordero-Erausquin et al., 2016). Häufig geben die Projektionsneurone Kollaterale zu verschiedenen supraspinalen Kerngebieten ab (Todd, 2010; Cordero-Erausquin et al., 2016).

### **1.3.3 Supraspinale Nozizeption und Schmerz Wahrnehmung**

Die aus dem Rückenmark aufsteigenden nozizeptiven Fasern enden hauptsächlich in der caudalen ventromedialen Medulla oblongata, dem Nucleus solitarii, dem lateralen Nucleus parabrachialis, dem zentralen Grau, dem Hypothalamus und verschiedenen Kerngebieten des Thalamus, wie unter anderem dem Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) und dem Nucleus posterior triangularis (Todd, 2010; Cordero-Erausquin et al., 2016). Die genannten Hirnstamm- bzw. subkortikalen Zentren sind in der Modulation vegetativer Funktionen durch nozizeptive Reize aber auch absteigende schmerzmodulierende Bahnen involviert (Millan, 2002; Benarroch, 2006; Heinricher et al., 2009; Pavlov et al., 2015). Ein Großteil der spinothalamischen Projektionen erreicht als erste kortikale Stationen die posteriore Insel, das mediale parietale Operkulum

(sekundärer somatosensorischer Kortex SII) und den mittleren cingulären Kortex (Dum et al., 2009; Bastuji et al., 2016). Gleichzeitig erreicht die nozizeptive Information die Amygdala (über den spino-parabrachialen Weg) und den assoziativen Motorkortex (Bastuji et al., 2016). Es werden also gleichzeitig sensorische, motorische und limbischen Zentren aktiviert (Bastuji et al., 2016). Allerdings erklärt eine Aktivierung dieser Zentren noch keine bewusste Schmerzwahrnehmung (Garcia-Larrea et al., 2013). Vielmehr scheint diese durch ein Zusammenspiel verschiedener Hirnzentren zu entstehen (Garcia-Larrea et al., 2013), die von Melzack postulierte „Neuromatrix“ bzw. Pain Matrix (Melzack, 1999; Tracey et al., 2007). Dazu gehören zusätzlich zu den bereits genannten Regionen der primärsensorische Kortex, vordere und mittlere Anteile der Insel, der präfrontale und der hintere parietale Kortex, der anteriore cinguläre Kortex, aber auch der Hippocampus, das Kleinhirn, der Nucleus accumbens, die Area tegmentalis ventralis und das Striatum, wobei das Aktivierungsmuster vermutlich kontextspezifisch ist (Garcia-Larrea et al., 2013).

#### **1.3.4 Endogene Schmerzmodulation**

Nozizeptiver Input ist nicht gleich Schmerz. Wie in den vorangegangenen Kapiteln angedeutet wurde, bestehen auf jeder Ebene des nozizeptiven Systems Möglichkeiten der endogenen Modulation nozizeptiver Information, zum Beispiel durch kognitive und emotionale Einflüsse. Man geht davon aus, dass eine Dysfunktion dieser endogenen Schmerzmodulation in der Entwicklung chronischer Schmerzerkrankungen eine wichtige Rolle spielt (Ossipov et al., 2014). Ein wichtiges endogenes schmerzmodulierendes System ist die absteigende Schmerzmodulation (Ossipov et al., 2014). Diese besteht aus Bahnen, die ihren Ursprung in verschiedenen Kerngebieten des Hirnstamms haben und sowohl fördernde als auch hemmende Wirkung auf die spinale Nozizeption und damit auch die ascendierende nozizeptive Information haben (Ossipov et al., 2014). Eine der am besten untersuchten dieser absteigenden modulierenden Bahnen ist das PAG-RVM-System (periaquäduktales Grau – rostroventrolaterale Medulla oblongata), dessen Aktivierung eine Hemmung nozizeptiver Signale im Hinterhorn des Rückenmarks bewirkt (Heinricher et al., 2009). Die direkte Projektion in das Rückenmark kommt dabei aus der RVM, die auch zu einer Verstärkung nozizeptiver Signale auf spinaler Ebene beitragen kann (Heinricher et al., 2009). Weitere Kerngebiete, die mittels absteigender modulierender Bahnen direkt in das Hinterhorn des Rückenmarks projizieren und dort die Nozizeption modulieren sind der Locus coeruleus, der Hypothalamus, der Nucleus tractus solitarii und der Nucleus reticularis dorsalis (Millan, 2002). Diese Kerngebiete, vor allem aber das PAG, erhalten Input aus höheren Hirnstrukturen wie der Amygdala und dem rostralen anterioren cingulären Kortex (rACC) (Bingel et al., 2008). Ein möglicher Ursprung kognitiver schmerzmodulierender Prozesse ist der dorsolaterale präfrontale Kortex, der dann über die Amygdala und rACC die absteigende Schmerzmodulation aktiviert (Wiech, 2016). Zusätzlich zu diesen „Top-down“-Systemen gibt es

auch „Bottom-up“-Systeme, bei denen die absteigende Schmerzmodulation durch aufsteigende Information aktiviert wird. Ein Beispiel hierfür ist die sogenannte aufsteigende nozizeptive Analgesie, das „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Phänomen.

## **1.4 Das „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Paradigma als Maß für die endogene Schmerzmodulation**

### **1.4.1 „Schmerz-hemmt-Schmerz“-im Tierversuch: Diffuse noxious inhibitory controls**

Der vermutete Mechanismus hinter dem „Schmerz-hemmt-Schmerz“-Paradigma wurde ausführlich an Tieren, vor allem Ratten, erforscht. Le Bars und Kollegen beschrieben als erstes eine Inhibierung der durch nozizeptive und nicht-nozizeptive Stimuli hervorgerufene Aktivität von konvergenten (bzw. WDR-) Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks durch gleichzeitige, heterotope nozizeptive Stimuli und nannten dieses Phänomen „Diffuse noxious inhibitory controls“ (DNIC) (Le Bars et al., 1979a). Die Inhibierung der konvergenten Neurone ließ sich an unterschiedlichen Körperstellen (Ohr, Schnauze, Schwanzspitze, Vorderpfote, intraperitoneal) und von Stimuli unterschiedlicher Modalität (thermisch, mechanisch, elektrisch, viszeral) auslösen, solange diese nozizeptiv waren. Die Inhibierung dauerte auch nach der Beendigung der konditionierenden Stimulation an und zeigte sich abhängig von der Intensität des konditionierenden Reizes. (Le Bars, Chitour, & Clot, 1981). Ein stärkerer konditionierender Reiz führte dabei zu einer stärkeren Inhibierung der konvergenten Neurone. Rein nozizeptive, nicht-nozizeptive und propriozeptive Neurone des Hinterhorns zeigten keine Änderung ihrer Aktivität (Le Bars et al., 1979b). Diese Erkenntnisse ließen sich auch auf das trigeminale System ausweiten (Dickenson et al., 1980). In einer weiteren Studie konnte eine Verminderung der Vokalisationsschwelle für einen schmerzhaften Testreiz durch die Applikation eines viszeralen Schmerzreizes hervorgerufen und damit die Ergebnisse der Studien an konvergenten Hinterhornneuronen auf die Verhaltensebene übertragen werden (Kraus et al., 1981).

Doch durch welche Strukturen wird der Effekt eines weit entfernten nozizeptiven Stimulus auf konvergente Hinterhornneurone vermittelt? Da bei Ratten, deren Rückenmark durchtrennt wurde, DNIC nicht ausgelöst werden konnte, schloss man auf eine Beteiligung supraspinaler Zentren (Le Bars et al., 1979b). Also stellte sich nicht nur die Frage nach den Afferenzen des konditionierenden Reizes und vermittelnder Bahnen im Rückenmark, sondern auch nach den beteiligten supraspinalen Strukturen.

Heute nimmt man an, dass der konditionierende nozizeptive Reiz durch NK1-Rezeptor positive Neurone der Lamina I/III des Hinterhorns in gekreuzten und ungekreuzten Fasern über den anterolateralen Quadranten in den Nucleus parabrachialis projiziert werden (Villanueva et al., 1986; Lapirot et al., 2009). Laut frühen Läsionsstudien spielen Strukturen der kaudalen Medulla

oblongata, vor allem der Nucleus subreticularis dorsalis eine wichtige Rolle in der Vermittlung von DNIC (Bouhassira, Villanueva, Bing, et al., 1992; Bouhassira et al., 1995). Dagegen zeigten das periaquäduktale Höhlengrau (PAG) und die rostrale ventromediale Medulla oblongata (RVM) allenfalls einen indirekten Einfluss auf DNIC (Bouhassira et al., 1990; Bouhassira, Villanueva, & Le Bars, 1992; Bouhassira et al., 1993). Eine neuere Studie weist jedoch auf eine Beteiligung des Nucleus raphe magnus, einem Kerngebiet der RVM, an den deszendierenden Bahnen hin (Chebbi et al., 2014). Die deszendierenden Bahnen der DNIC verlaufen im dorsolateralen Funiculus, wirken postsynaptisch durch Hyperpolarisation der Membran der konvergenten Neurone und sind noradrenerger und serotonerger Natur (Villanueva et al., 1984; Le Bars, 2002; Bannister et al., 2015). Eine mögliche theoretische letzte Relais-Station im Hirnstamm für die noradrenerge Komponente stellt der Nucleus coeruleus dar (Bannister et al., 2017), allerdings spricht eine frühe Läsionsstudie gegen eine Beteiligung des Nucleus coeruleus an DNIC (Bouhassira, Bing, et al., 1992). Weiterhin wird eine zusätzliche absteigende dopaminerge Bahn aus dem Hypothalamus, die indirekt über D2-like Rezeptoren im oberflächlichen Hinterhorn auf konvergente Neurone wirkt, diskutiert (Lapicot et al., 2011). Gear und Kollegen brachten auch eine Beteiligung des mesolimbischen Systems, insbesondere des Nucleus accumbens (Gear et al., 1999; Tobaldini et al., 2019) an der Vermittlung nozizeptiver Analgesie mit in die Diskussion ein.

Neben Noradrenalin, Serotonin und Dopamin wurde auch der Einfluss von Opioiden auf die Vermittlung von DNIC untersucht. Sowohl die systemische Applikation von Morphin, als auch von Naloxon verminderte den Effekt von DNIC, weshalb möglicherweise Opioide an verschiedenen Stellen an der Vermittlung des DNIC Effektes beteiligt sind (Le Bars, Chitour, Kraus, Clot, et al., 1981; Le Bars, Chitour, Kraus, Dickenson, et al., 1981).

Zusammengefasst beschreibt der Begriff „Diffuse Noxious Inhibitory Controls“ einen in Tieren untersuchten inhibierenden Effekt heterotoper noxischer konditionierender Stimuli auf die nozizeptive und nicht-nozizeptive Aktivität konvergenter Neurone im spinalen und trigeminalen nozizeptiven System, die auf Verhaltensebene zu Analgesie führt und durch ein komplexes neuronales Netzwerk über verschiedene Kerngebiete im Hirnstamm vermittelt wird.

#### **1.4.2 „Schmerz-hemmt-Schmerz“ in Humanstudien – Conditioned Pain Modulation**

Auch beim Menschen führt die Applikation eines schmerzhaften, konditionierenden Reizes zur Inhibierung eines schmerzhaften Testreizes (Pud et al., 2009). Da in Humanstudien nicht der direkte Effekt des konditionierenden Reizes auf konvergente Rückenmarksneurone untersucht wird, sondern in der Regel der Effekt auf die subjektive Schmerzintensität des Testreizes, wurde der Begriff „Conditioned Pain Modulation“ (CPM) für die Beschreibung der psychophysiologischen Untersuchung des „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Phänomens am Menschen eingeführt (Yarnitsky et al., 2010). Für die Applikation des konditionierenden

Schmerzreizes zeitgleich zu einem schmerzhaften Testreiz wird auch der Begriff „heterotopic nociceptive conditioning stimulation“ (HNCS) verwendet (Cormier et al., 2013; Torta et al., 2015; Rustamov et al., 2016). Das CPM Paradigma wird in der Regel mit einem kurz andauernden (phasischen) Testreiz und einem lang andauernden (tonischen) konditionierenden Reiz durchgeführt, allerdings variieren die verwendeten Schmerzmodalitäten, vgl. z.B. (Chen et al., 1985; Graven-Nielsen et al., 1998; Goffaux et al., 2007; Moont et al., 2011; Marouf et al., 2014). Da DNIC im Tier auf eine Beteiligung des Hirnstamms angewiesen ist, wurde angenommen, dass auch der am Menschen beschriebene CPM Effekt auf auf- und absteigenden schmerzmodulierenden Bahnen beruht. Dafür spricht, dass CPM in manchen Studien zu einer Suppression des spinalen, nozizeptiven Flexor-Reflexes führt (NFR, RIII-Reflex) (Willer et al., 1984) und das Ausmaß der Suppression in einer Studie auch abhängig war von der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes (Willer et al., 1989). Bei Patienten mit Wallenberg-Syndrom, also eines Infarktes des Hirnstamms, sowie Patienten mit einem hohen Querschnitt kam es dagegen zu keiner Reduktion des NFR während HNCS (Roby-Brami et al., 1987; De Broucker et al., 1990). Es gab allerdings einige Studien, in denen bei gesunden Probanden die konditionierende schmerzhaftige Stimulation nicht zu einer signifikanten Suppression des nozizeptiven Flexor-Reflexes führte, obwohl die Schmerzintensität des Testreizes während HNCS abnahm (Piché et al., 2009; Jurth et al., 2014; Ladouceur et al., 2018). Bisher konnte nicht abschließend geklärt werden, inwiefern das Phänomen der Conditioned Pain Modulation im Menschen analog zu DNIC beim Tier auf auf- und absteigenden spinobulbären Mechanismen beruht oder ob es möglicherweise rein supraspinal vermittelt wird. Denkbar wäre auch eine Kombination aus spinalen und supraspinalen Mechanismen.

Um zu untersuchen, welche Kortex- und Hirnstammareale an der Vermittlung des CPM-Effektes beteiligt sind, wurde eine Reihe an funktionellen Bildgebungs- und elektrophysiologischen Studien durchgeführt. Analog zu den Läsionsstudien zu DNIC scheinen der Nucleus parabrachialis, der Nucleus reticularis dorsalis und der Nucleus coeruleus/subcoeruleus an der Vermittlung von CPM beteiligt zu sein (Piché et al., 2009; Sprenger et al., 2011; Youssef et al., 2016). Während für die Raphe Kerne keine Änderung der Aktivität während HNCS gezeigt werden konnte, gibt es – ähnlich wie in den Tierversuchsstudien – uneinheitliche Ergebnisse im Bezug auf das PAG (Piché et al., 2009; Youssef et al., 2016). Kortexareale, in denen es zu einer Aktivitätsänderung während HNCS kommt, sind unter anderem der anteriore Gyrus cinguli (anterior cingular cortex, ACC), aber auch mittlere und posteriore Anteile des Gyrus cinguli, die Amygdala, die Insel, somatosensorische Areale (SI und SII), der supplementärmotorische Kortex und verschiedene Areale des frontalen Kortex (Piché et al., 2009; Moont et al., 2011; Sprenger et al., 2011).

Es wurde auch untersucht, inwiefern der CPM Effekt durch methodische und biopsychosoziale Faktoren beeinflusst wird. Es konnten Unterschiede im Ausmaß des CPM Effektes bei unterschiedlichen Modalitäten konditionierender Stimuli festgestellt werden (Aparecida da Silva et al., 2018). Während die Dauer der Stimulation keinen Einfluss zu haben scheint, gibt es widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Intensität des konditionierenden Reizes (Granot et al., 2008; Nir et al., 2011; Smith et al., 2018). Zu den biologischen Faktoren, die das Ausmaß des CPM-Effektes beeinflussen, gehören das Alter mit einer Abnahme des Effektes mit zunehmendem Alter, das Geschlecht mit einer Tendenz in Richtung eines stärkeren CPM Effektes bei männlichen Probanden, der weibliche Zyklus mit einem stärkeren Effekt während der Ovulationsphase und einem schwächeren Effekt bei Einnahme hormoneller Kontrazeptiva, sowie die Ausprägung Serotonin-bezogener Gene (5HTTLPR) (Hermans et al., 2016). Allerdings ist die Studienlage vor allem bezüglich der Geschlechtsunterschiede uneinheitlich und konnte in einer Studie mit vergleichsweise großer Probandenanzahl (n = 125) nicht nachgewiesen werden (Popescu et al., 2010; Locke et al., 2014; Hermans et al., 2016).

Während längerfristig bestehende psychologische Faktoren wie Depressivität, Ängstlichkeit und das Katastrophisieren von Schmerzen keinen Einfluss auf den CPM Effekt zu haben scheinen (Nahman-Averbuch et al., 2016), konnte durchaus ein modulierender Einfluss von psychologischen Interventionen während der HNCS festgestellt werden, z.B. durch Erwartungen bezüglich der Effekte von HNCS (Cormier et al., 2013). Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass CPM nicht allein auf psychologischen Faktoren, wie Ablenkung oder Habituation beruht (Moont et al., 2010; Eitner et al., 2018). Immer wieder wird auch ein ausbleibender oder schmerzverstärkender CPM Effekt berichtet, so kam es z.B. in einer Studie an 125 gesunden Probanden bei 7,7% zu keinem CPM Effekt (Locke et al., 2014). Dies konnte nicht durch das Geschlecht, Genetik oder die Intensität des konditionierenden Reizes erklärt werden (Locke et al., 2014).

### **1.4.3 Bedeutung des CPM-Paradigmas hinsichtlich der Pathophysiologie, Diagnostik und Behandlung chronischer Schmerzen**

Neben der Bedeutung des „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Paradigmas zur Erforschung der endogenen Schmerzmodulation, wurde auch ein Bezug zwischen Conditioned Pain Modulation und der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen hergestellt. So gibt es Hinweise darauf, dass der CPM Effekt bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen geringer ausfällt (Yarnitsky, 2015). Dies trifft insbesondere auf Patienten mit idiopathischen Schmerzerkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom (Albusoda et al., 2018) und der Fibromyalgie (O'Brien et al., 2018) zu; Hinweise für eine veränderte Conditioned Pain Modulation gibt es auch für primären Kopfschmerzen (Sandrini et al., 2006), Arthroseschmerzen (Kosek et al., 2000) und neuropathischen Schmerzen (Granovsky, 2013). Bei

der Bewertung dieser Ergebnisse kommen laut Yarnitsky allerdings unterschiedliche Interpretationen in Betracht: 1) Eine defizitäre endogene Schmerzmodulation führt zu Entwicklung chronischer Schmerzerkrankungen. 2) Im Verlauf einer chronischen Schmerzerkrankung kommt es zu zentralen Veränderungen und einem Verlust endogener schmerzhemmender Mechanismen. 3) Die chronische Schmerzerkrankung beansprucht die schmerzhemmende Komponente der endogenen Schmerzmodulation, so dass im experimentellen Setting kein CPM Effekt messbar ist (Yarnitsky, 2015). Für einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen einer defizitären endogenen Schmerzmodulation, die sich durch einen geringen CPM Effekt ausdrückt, und der Entwicklung chronischer Schmerzen spricht, dass sich in prospektiven Studien eine negative Korrelation zwischen der prä-operativen Größe des CPM Effektes und der Entwicklung postoperativer akuter und chronischer Schmerzen zeigt (Yarnitsky et al., 2008; Wilder-Smith et al., 2010). Daher liegt der potentielle Nutzen der Durchführung von CPM Paradigmen nicht nur in der Erforschung der Pathophysiologie chronischer Schmerzen, sondern auch als Screening-Methode für Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung chronischer Schmerzen.

Darüber hinaus kann das Testen der CPM auch für die Therapieentscheidung eine Rolle spielen. In einer Studie an Patienten mit neuropathischen Schmerzen infolge eines Diabetes mellitus ließ sich durch die Messung des CPM Effektes vor Therapiebeginn der Effekt von Duloxetin, eines „Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitors“ (SNRI), auf die subjektive Schmerzempfindung vorhersagen (Yarnitsky et al., 2012). Gleichzeitig ist es ein einfach umsetzbares, nicht-invasives, nebenwirkungsarmes diagnostisches Tool, das neben weiteren Tests zur Untersuchung der endogenen Schmerzmodulation in Forschung und Patientenversorgung eingesetzt werden kann (Landau et al., 2010).

## 2 Fragestellung und Zielsetzung

---

Conditioned Pain Modulation ist eine sowohl in der Forschung als auch – zumindest experimentell - in der Patientenversorgung verwendete Möglichkeit, die endogene Schmerzmodulation eines Probanden oder Patienten zu testen (Yarnitsky, 2010). Aufgrund von Tier- und Humanstudien geht man davon aus, dass der CPM eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung zu Grunde liegt, die anhand einer Reduktion des spinalen nozizeptiven Flexor-Reflexes messbar ist (Le Bars et al., 1979a, 1979b; Willer et al., 1984; Roby-Brami et al., 1987). Allerdings ist die Studienlage diesbezüglich inkonsistent, ohne dass bisher eine Erklärung dafür gefunden werden konnte. In einer unveröffentlichten Pilotstudie in unserer Arbeitsgruppe zeigte ein leicht schmerzhafter konditionierender Schmerzreiz keinen Effekt auf die RIII-Reflexfläche (Schiffer, M., Weinges, F., Ruscheweyh, R., unveröffentlichte Daten). Nachdem einige Studien gezeigt hatten, dass bei einem zwar eindeutig, aber immer noch leicht schmerzhaften konditionierenden Reiz (etwa 3/10 auf einer Skala von 0-10) eine weitere Intensitätssteigerung keinen Effekt auf das Ausmaß der Testschmerzreduktion (also den CPM Effekt) hat, wurde angenommen, dass ein leicht schmerzhafter konditionierender Reiz ausreichend für die Untersuchung der CPM sei (Granot et al., 2008; Pud et al., 2009). Allerdings wurde bisher keine Studie veröffentlicht, die systematisch gleichzeitig den Einfluss der Intensität des konditionierenden Schmerzreizes auf die Schmerzintensität des Testreizes und den RIII-Reflex untersucht. Diese Lücke sollte durch die vorliegende Studie geschlossen werden.

Die Fragestellung lautete:

Ist die Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung im CPM Paradigma abhängig von der Intensität des konditionierenden Schmerzreizes?

Um diese Frage zu beantworten, wurde der Einfluss unterschiedlich stark schmerzhafter konditionierender Reize in Form eines Kaltwasserbades der linken Hand auf

- 1) die Schmerzintensität des Testreizes (elektrische, schmerzhafte Stimulation der Haut unterhalb des rechten Außenknöchels),
- 2) die Reflexfläche des durch den Testreiz hervorgerufenen RIII-Reflexes als Maß der spinalen Nozizeption und absteigenden Schmerzmodulation, und
- 3) die durch den Testreiz evozierten somatosensiblen Potentiale untersucht.

Der konditionierende Schmerzreiz wurde in drei Schmerzstufen, nämlich leicht, moderat und stark, entsprechend einer Intensität von 3/10 (pain-3), 5/10 (pain-5) und 7/10 (pain-7) auf einer

numerischen Rating Skala von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= der stärkste vorstellbare Schmerz) appliziert.

Ziel der Arbeit ist es, einen weiteren Baustein zum Verständnis der Mechanismen der endogenen Schmerzmodulation im Conditioned Pain Modulation Paradigma beizutragen. Dies ist insofern relevant, als das Conditioned Pain Modulation Paradigma häufig verwendet wird, um die endogene Schmerzmodulation von Probanden und Patienten zu quantifizieren. Zudem gibt es Ansätze für den Einsatz von CPM als Screening-Tool für Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung chronischer Schmerzen und für den Nutzen bestimmter therapeutischer Interventionen (Yarnitsky, 2015).

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign und Probanden

##### 3.1.1 Studiendesign

Die Studie bestand für jeden Probanden aus zwei Terminen (T0, T1) zu je 3-4 Stunden. Während des Vorbereitungstermins (T0) wurden die Probanden über den Ablauf der Studie aufgeklärt und mit den verwendeten Methoden vertraut gemacht. Außerdem wurden die Einschlusskriterien geprüft. Während des Versuchstermins (T1) fanden die Conditioned Pain Modulation (CPM) Experimente statt. Der Ablauf der CPM Experimente ist in Abbildung 3.1 schematisch dargestellt.

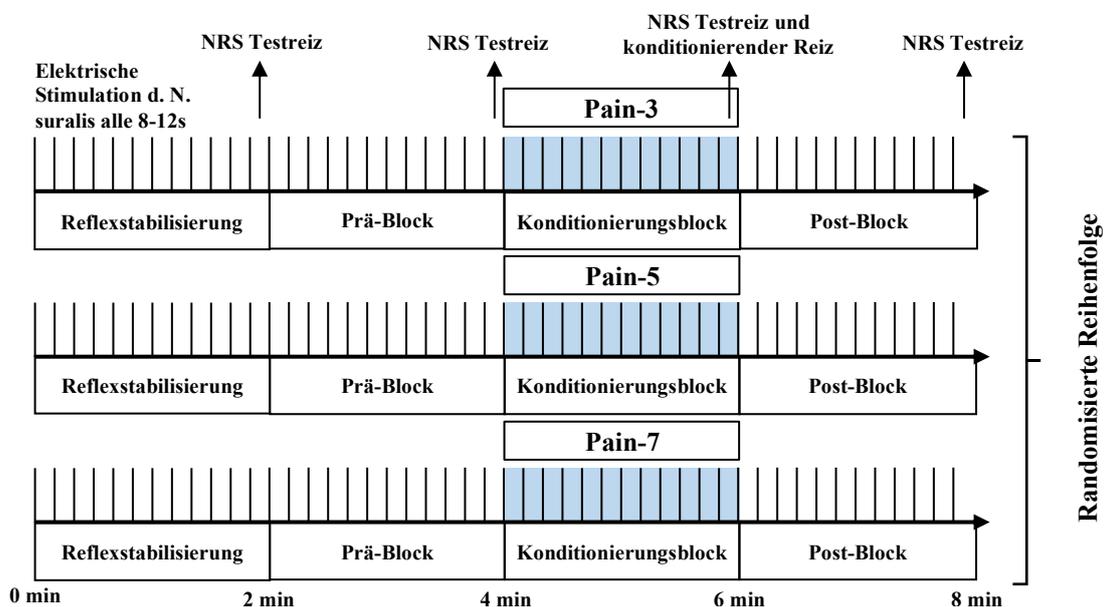


Abbildung 3.1: Das Conditioned Pain Modulation Experiment. N.: Nervus. NRS: Numerische Rating Skala. min: Minute.

Ein CPM Experiment dauerte 8 Minuten. Während dieser Zeit wurde alle 8-12 Sekunden der Testreiz, eine schmerzhafte, elektrische Stimulation unterhalb des rechten Außenknöchels im Innervationsgebiet des Nervus suralis, appliziert. Für jeden Testreiz wurde der nozizeptive Flexorreflex (RIII-Reflex) als Maß der spinalen Nozizeption und das evozierte somatosensorische Potential (SEP) als Maß der supraspinalen Reizantwort aufgezeichnet. Die Minuten eins und zwei dienten der Reflexstabilisierung und wurden nicht in die Auswertung mit einbezogen. Die Minuten drei und vier dienten als Baseline-Messung (Prä-Block). Während der Minuten fünf und sechs (Konditionierungsblock) tauchten die Probanden ihre linke (kontralaterale) Hand in einen mit Wasser und Eis befüllten Styroporbehälter (Kaltwassertest). Diese schmerzhafte Stimulation mit kaltem Wasser diente als konditionierender Schmerzreiz. Nach Ablauf von Minute sechs nahmen die Probanden ihre Hand aus dem Wasser heraus. Es erfolgte wieder eine alleinige

Testreizapplikation in Minute sieben und acht (Post-Block). Die Probanden bewerteten die Schmerzintensität des Testreizes nach jeweils 12 Reizen (= zwei Minuten) als Mittel über die letzten 5 Reize und die Schmerzintensität des konditionierenden Reizes nach dem Herausziehen der Hand aus dem Wasser als Mittel über die vorhergehende Minute auf einer numerischen Ratingskala (NRS 0-10, mit 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Das Experiment wurde bei jedem Probanden drei Mal durchgeführt. Dabei wurde einmal ein leicht schmerzhafter (pain-3, NRS 1,0 – 4,0), einmal ein moderat schmerzhafter (pain-5, 4,0 – 6,0) und einmal ein stark schmerzhafter (pain-7, NRS mindestens 6,0) konditionierender Reiz verwendet. Die Reihenfolge der Versuche wurde randomisiert durchgeführt und die Probanden wurden gegenüber der Reihenfolge und der Wassertemperatur verblindet. Zwischen den Versuchen wurde eine 15-minütige Pause eingehalten, um das Erwärmen der Hand zu erreichen und mögliche Nacheffekte des konditionierenden Reizes zu vermeiden.

Für einen möglichst reibungslosen Ablauf der Experimente wurden diese wie folgt vorbereitet:

Am T0 Termin erfolgte zuerst die Aufklärung der Probanden sowohl schriftlich mit Hilfe eines Aufklärungsbogens, als auch mündlich. Die Fragen der Probanden wurden ausführlich beantwortet und die Probanden wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine Beendigung der Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Nachteile für den Probanden möglich war. Es wurde dabei und auch während der gesamten Versuchsdauer darauf geachtet, die Probanden ausreichend über die Abläufe zu informieren und trotzdem keine Erwartungen vor allem im Hinblick auf die Interaktion der beiden Schmerzreize zu induzieren. Nachdem sie ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, füllten die Probanden Fragebögen zu den Themen Katastrophisieren von Schmerzen, Depression und Ängstlichkeit aus (vgl. Kapitel 3.2).

Weiterhin wurden die Applikation des Testreizes (elektrische Stimulation des Nervus suralis), sowie die Ableitung des RIII-Reflexes und der SEPs demonstriert. Dabei wurde den Probanden auch die Verwendung der numerischen Ratingskala erklärt. Um sich mit dieser Art der Schmerzbewertung vertraut zu machen, wurden die Probanden gebeten, die applizierten Testreize zu bewerten. Es wurde zudem getestet, ob bei einer für den Probanden akzeptablen Testreizintensität eine RIII-Reflexableitung mit ausreichender Aufnahmequalität und RIII-Reflexstabilität möglich war. Dazu wurden drei Reizantwortkurven zur RIII-Reflexschwellenbestimmung und dann zwei achtminütige Testreizapplikationen mit einer Reizintensität von ca. 150% der Reflexschwelle durchgeführt. Zu jedem Reiz wurden EMG und SEP abgeleitet.

Um für jeden Probanden die individuelle Temperatur zu ermitteln, die einen konditionierenden Schmerzreiz von schwacher, moderater und starker Intensität hervorrufen würde, wurde am Ende des Vorbereitungstermins der Kaltwassertest bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt.

Zu Beginn des Versuchstermins T1 wurde ausgehend von der im Vorbereitungstermins verwendeten Temperaturen und dadurch hervorgerufenen Schmerzintensitäten der Kaltwassertest erneut ein bis dreimal durchgeführt. Zudem wurde erneut die RIII-Reflexschwelle bestimmt und eine achtminütige Testreizapplikation mit RIII-Reflexableitung durchgeführt um den Reflex zu stabilisieren. Danach erfolgten die CPM-Experimente wie oben beschrieben. Zum Schluss wurde noch einmal die RIII-Reflexschwelle bestimmt. Der Ablauf beider Studientermine ist in Tabelle 3.1 dargestellt.

**Tabelle 3.1 Ablauf der Versuchstermine**

<b>Vorbereitungstermin (T0)</b>	<b>Experimentermin (T1)</b>
Mündliche und schriftliche Aufklärung	3x Kaltwassertest
Schriftliches Einverständnis	3x RIII-Reflexschwellenbestimmung
Mündliches Abfragen der Einschlusskriterien	1x Probedurchlauf zur Reflexstabilisierung
Ausfüllen der Fragebögen	3x CPM Experiment (pain-3/-5/-7)
3x RIII-Reflexschwellenbestimmung	3x RIII-Reflexschwellenbestimmung
2x Probedurchlauf Testreiz allein	
3x RIII-Reflexschwellenbestimmung	
3x Kaltwassertest	

### **3.1.2 Rekrutierung und Auswahl der Probanden**

Die Studie wurde durch das Ethik-Komitee der Ludwig-Maximilians-Universität bewilligt (Referenznummer 720-15) und nach den Richtlinien der Erklärung von Helsinki durchgeführt (WMA, 2013). Die Rekrutierung der Probanden wurde auf dem Campus der LMU München und des Klinikums der LMU durch Aushänge, sowie über soziale Medien im Umfeld der medizinischen Fakultät durchgeführt. Für die Teilnahme an dieser Studie war die Erfüllung der Einschlusskriterien (vgl. Tabelle 3.2) Voraussetzung. Die Kriterien 1) -7) wurden am Vorbereitungstermin T0 mündlich erfragt, Kriterium 8) an beiden Versuchsterminen. Die Kriterien 9-11) wurden am T0-Termin getestet. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 10€/Stunde.

**Tabelle 3.2: Einschlusskriterien.**

1) Alter > 18 Jahre
2) Ausreichende Deutschkenntnisse
3) Keine internistischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen
4) Keine chronische Schmerzerkrankung
5) Kein Alkohol, Nikotin oder Drogenmissbrauch
6) Keine regelmäßige Medikamenteneinnahme abgesehen von hormoneller Kontrazeption und Schilddrüsenhormonen
7) Keine Schwangerschaft, kein Stillen
8) Keine akuten Schmerzen an den Versuchstagen und keine Einnahme von Schmerzmedikation in den letzten 48 Stunden
9) Beck's Depressionsinventar mit Score <13
10) Kontinuierliches Auslösen eines RIII-Reflexes mit einer Fläche >100 $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ während einer achtminütigen Aufzeichnung mit elektrischer Stimulation alle 8-12 s bei für den Probanden tolerierbarer Schmerzintensität
11) Schmerzintensität von $\geq 3/10$ auf einer numerischen Bewertungsskala [0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz] während der zweiten Minute des Kaltwassertests (bei einer minimalen Temperatur von 0°C)

$\mu\text{V}$ : Mikrovolt. ms: Millisekunden. S: Sekunden. °C: Grad Celsius.

### 3.1.3 Randomisierung

Um den Erwartungseffekt und einen Einfluss des zeitlichen Ablaufs auf die getesteten Parameter zu minimieren, wurde die Reihenfolge der Versuchsbedingungen (also der angestrebten Schmerzintensität des konditionierenden Reizes, pain-3, pain-5, pain-7) randomisiert und gegenüber dem Probanden verblindet. Eine Verblindung des Versuchsleiters war nicht möglich. Die Randomisierung erfolgte nach dem in Tabelle 3.3 dargestellten Schema, mit identischer Wiederholung nach je 6 Probanden.

**Tabelle 3.3: Randomisierungsschema**

Probandennummer	Zeitliche Abfolge der Experimente		
	1	2	3
1	Pain-3	Pain-5	Pain-7
2	Pain-3	Pain-7	Pain-5
3	Pain-5	Pain-3	Pain-7
4	Pain-5	Pain-7	Pain-3
5	Pain-7	Pain-3	Pain-5
6	Pain-7	Pain-5	Pain-3
...	...	...	...

## **3.2 Fragebögen**

### **3.2.1 Beck's Depressionsinventar**

Das Beck's Depressionsinventar (Beck et al., 1961; Beck et al., 1996) ist ein häufig angewandter Fragebogen zum Screening auf depressive Symptome. Er wurde in der vorliegenden Studie einmalig am Vorbereitungsstermin von den Probanden ausgefüllt, um Probanden mit depressiven Symptomen ausschließen zu können und einen Vergleich mit anderen Studienpopulationen zu ermöglichen. Die hier verwendete deutsche Version der zweiten Fassung (Hautzinger et al., 2006) besteht aus 21 Items mit möglichen Depressionssymptomen. Für jedes Item gibt es vier Antwortmöglichkeiten, die den Schweregrad der Symptomatik abbilden (0 = nicht, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = stark). Es wird ein Summenscore gebildet, der zwischen 0 und 63 Punkten liegen kann. Anhand des Summenscores kann der Schweregrad einer Depression eingeschätzt werden. Ein Score <13 Punkte gilt als klinisch unauffällig (DGPPN et al., 2015).

### **3.2.2 Pain Catastrophizing Scale**

Die „Pain Catastrophizing Scale“ wurde 1995 von Sullivan und Kollegen als Selbsteinschätzungsbogen der Katastrophisierungsneigung in Bezug auf Schmerzen entwickelt (Sullivan et al., 1995). Er besteht aus 13 Items mit Aussagen in den Kategorien Grübeln, Magnifikation und Hilflosigkeit. Jede Aussage kann mit 0 (= nicht vorhanden) bis 4 (= immer vorhanden) bewertet werden. Die Punkte jedes Items werden zu einem Gesamtscore addiert. Der Score kann einen Wert zwischen 0 und 52 annehmen. Ein Score von 20 entspricht der 50ten Perzentile einer Gruppe von über 800 verletzten Arbeitern in Nova Scotia, die für das Fragebogen Manual als Referenzgruppe untersucht wurden (Sullivan, 2009). Ein Score von 30 entspricht der 75. Perzentile derselben Gruppe und war mit Arbeitsunfähigkeit durch die Schmerzen assoziiert. Auch wenn die Übertragung auf eine gesunde Vergleichsgruppe mit Vorsicht zu genießen ist, schlagen die Autoren 30 Punkte als Cut off für pathologisches Katastrophisieren vor (Sullivan, 2009). In der vorliegenden Studie wurde er von den Probanden einmalig am Vorbereitungsstermin in der deutschen Fassung (Meyer et al., 2008) ausgefüllt, um Probanden mit einer starken Katastrophisierungsneigung zu erfassen und ggf. den Einfluss des Katastrophisierens auf die Testvariablen untersuchen zu können.

### **3.2.3 State-Trait-Angstinventar**

Das State-Trait-Angstinventar (Spielberger et al., 1970) ist ein Selbsteinschätzungsbogen hinsichtlich der Zustandsangst und der habituellen Ängstlichkeit. Es besteht aus zwei getrennten Skalen mit jeweils 20 Items entsprechend Zustands- und habitueller Angst, die verschiedene Aspekte von Angst beinhalten. Zu jeder Aussage ist eine von 4 Ausprägungen (1 = überhaupt nicht, 2 = ein wenig, 3 = ziemlich, 4 = sehr für die Zustandsangst und 1 = fast nie, 2 = manchmal,

3 = oft, 4 = fast immer für die habituelle Angst) auszuwählen. Die Punkte der beiden Skalen werden getrennt addiert und ergeben zwischen 20 und 80 Punkte. Der Fragebogen wurde in der deutschen Übersetzung (Laux et al., 1981) ebenfalls am Vorbereitungstermin T0 einmalig von den Probanden ausgefüllt, um ggf. den Einfluss von Angst auf die Testvariablen untersuchen zu können und Probanden mit starker habitueller Angstneigung zu erfassen.

### **3.3 Bewertung der subjektiven Schmerzintensität**

Die Probanden bewerteten sowohl den Testreiz als auch den konditionierenden Schmerzreiz mittels einer 11 Punkte umfassenden numerischen Ratingskala (NRS), die als valide und reliable Methode zur Quantifizierung des subjektiven Schmerzempfindens gilt (Williamson et al., 2005; Hawker et al., 2011). Diese reichte von 0 bis 10, wobei 0 für keinen Schmerz und 10 für den stärksten vorstellbaren Schmerz stand. Um eine genauere Differenzierung zu ermöglichen, wurden die Probanden gebeten, eine Nachkommastelle zu verwenden. Die Schmerzschwelle für den Testreiz wurde an beiden Versuchstagen zu Beginn und Ende des Experiments gemeinsam mit der Reflexschwelle erhoben (für eine Beschreibung des exakten Vorgehens siehe Kapitel 3.4). Sie wurde definiert als der erste Reiz, der auf der NRS als  $\geq 0,1$  bewertet wurde, wenn der nächsthöhere Reiz ebenfalls als  $\geq 0,1$  bewertet wurde. Generell wurden die Probanden ermuntert, die Schmerzintensität möglichst spontan „aus dem Bauch heraus“ zu bewerten. Der Vorbereitungstermin (T0) diente unter anderem auch als Training der Anwendung der numerischen Ratingskala.

Die Bewertung des Testreizes erfolgte während der Reizantwortkurven nach jedem Reiz, während der Probedurchläufe und der CPM Experimente nach jedem Block (= nach 12 Reizen, bzw. 2 min) als gemittelte Schmerzintensität der letzten 5 Testreize. Die Bewertung des konditionierenden Reizes erfolgte während der Vorversuche alle 10 s und während der CPM Experimente nach dem Herausziehen der Hand aus dem Kaltwasserbad als Mittel über die letzte Minute des Konditionierungsblocks. Die Probanden waren verblindet gegenüber der Reizintensität bzw. Wassertemperatur des Test- bzw. konditionierenden Reizes.

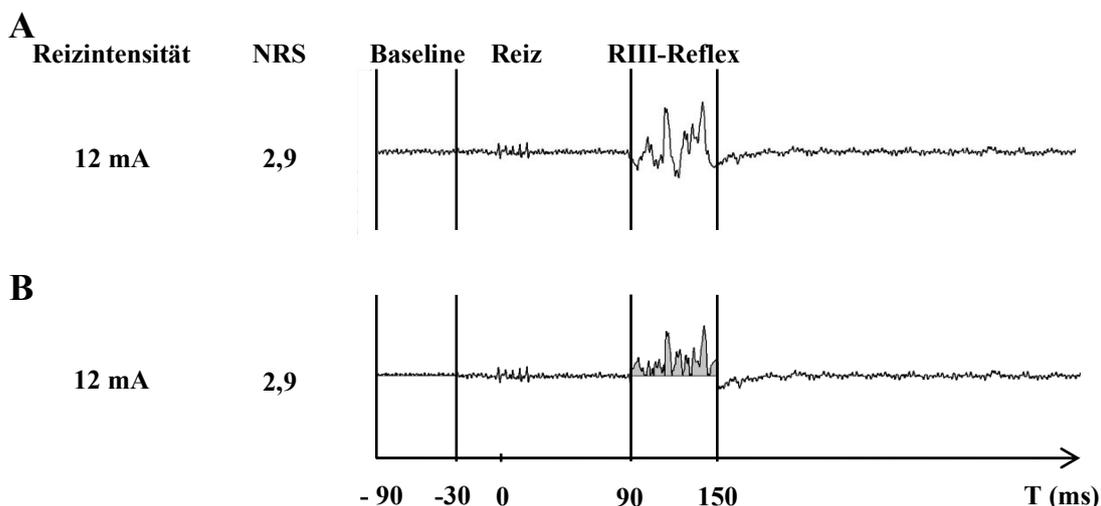
### 3.4 Applikation des Testreizes sowie Aufnahme und Auswertung des RIII-Reflexes

Der RIII-Reflex ist die späte, nozizeptive Komponente des nozizeptiven Flexorreflexes, der physiologisch vermutlich dem Wegziehen einer Extremität von einem potentiell schädigenden Stimulus dient (Sandrini et al., 2005). Der RIII-Reflex gilt als Methode der Quantifizierung der spinalen Nozizeption und indirekt der absteigenden Schmerzmodulation (Dowman, 1991; Sandrini et al., 2005; Goffaux et al., 2007; Roy et al., 2012; Krafft et al., 2017). In der vorliegenden Studie erfolgte die Ableitung und Auswertung nach vorgeschriebenen Standardmethoden (Willer, 1977; Bouhassira et al., 2003; Sandrini et al., 2005; Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015; Krafft et al., 2017). Dazu saßen die Probanden möglichst bequem auf einer Untersuchungsfläche mit um etwa 45° reclinierter Rückenlehne. Um eine Anspannung des rechten (abgeleiteten) Beins zu vermeiden, wurde das rechte Knie mithilfe eines gerollten Handtuchs um 150° gebeugt abgelegt. Vor Anlage der Elektroden wurde die Haut an den Stimulations- und Ableitestellen mit Hilfe eines Peelings (One Step® Abrasiv Plus, H+H Medical Devices GbR, Münster, Germany) gereinigt und entfettet (Ethanol, 97 Vol.-%). Die Stimulation erfolgte mittels Gleichstrom unter Anwendung einer Oberflächenelektrode (23 mm Polabstand, Alpine Biomed GmbH, Planegg, Deutschland) im Verlauf des Nervus suralis hinter oder unterhalb des rechten lateralen Knöchels. Jeder Reiz bestand aus fünf Pulsen mit einer Dauer jedes Einzelpulses von einer Millisekunde mit einem Abstand von vier Millisekunden zwischen den Pulsen, so dass jeder Reiz insgesamt 21 Millisekunden andauerte. Diese elektrische Stimulation des Nervus suralis diente im CPM Paradigma als Testreiz. Für die Ableitung wurden zwei zuvor mit einer Elektrodencreme (Electrode cream, GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland) versehenen Ag-AgCl Oberflächenelektroden (Adhesive Disposable Surface Electrode, Alpine bioMed ApS, Skovlunde, Dänemark) über dem M. biceps femoris caput brevis proximal der ipsilateralen Kniekehle aufgeklebt. Eine wiederverwendbare, bandförmige, in Wasser getränkte Erdungselektrode (Wraparound- Electrode/Feltpad, GVB geliMED E.Kfm, Bad Segeberg, Deutschland) wurde um die Patella des rechten Beines angebracht.



**Abbildung 3.2 Platzierung der Stimulations-, Mess- und Erdungselektrode für die Ableitung des RIII-Reflexes.** Zur besseren Sichtbarkeit der Elektroden wurde für die Aufnahme auf die Lagerung des Beins auf ein Handtuch verzichtet. Mit freundlicher Genehmigung durch Stefanie Krafft.

Die Stimulation und Aufnahme erfolgte mit dem Keypoint Portable® (Natus, Planegg, Deutschland), einem tragbaren EMG/EP-Gerät. Die eingehenden Signale wurden bis zu 10 000-fach verstärkt und mit einem Bandbreitenfilter gefiltert (20-1000 Hz). Gekoppelt an jeden Stimulus wurde eine Aufnahme von 90 ms vor bis 410 ms nach dem Stimulus auf dem Bildschirm angezeigt, was eine stetige Kontrolle der Aufnahmequalität ermöglichte. Die Aufnahmen wurden digitalisiert und gespeichert, um offline ausgewertet zu werden. Der RIII-Reflex wurde als polyphasische Muskelantwort mit einer Latenz von 90-130 ms (Willer, 1977) identifiziert. Das Auswertungsfenster wurde von 90 bis 150 ms nach der Stimulation gesetzt (Ruscheweyh et al., 2011; Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015; Krafft et al., 2017). Um die Reflexfläche zu quantifizieren, wurde das Signal innerhalb des Auswertungsfensters rektifiziert, integriert und von diesem Wert die Baseline-Aktivität (rektifiziertes, integriertes Signal 90 bis 30 ms vor Stimulation) subtrahiert. Ein Beispiel für eine RIII Reflexdarstellung vor und nach Rektifizierung ist in Abbildung 3.3 dargestellt.



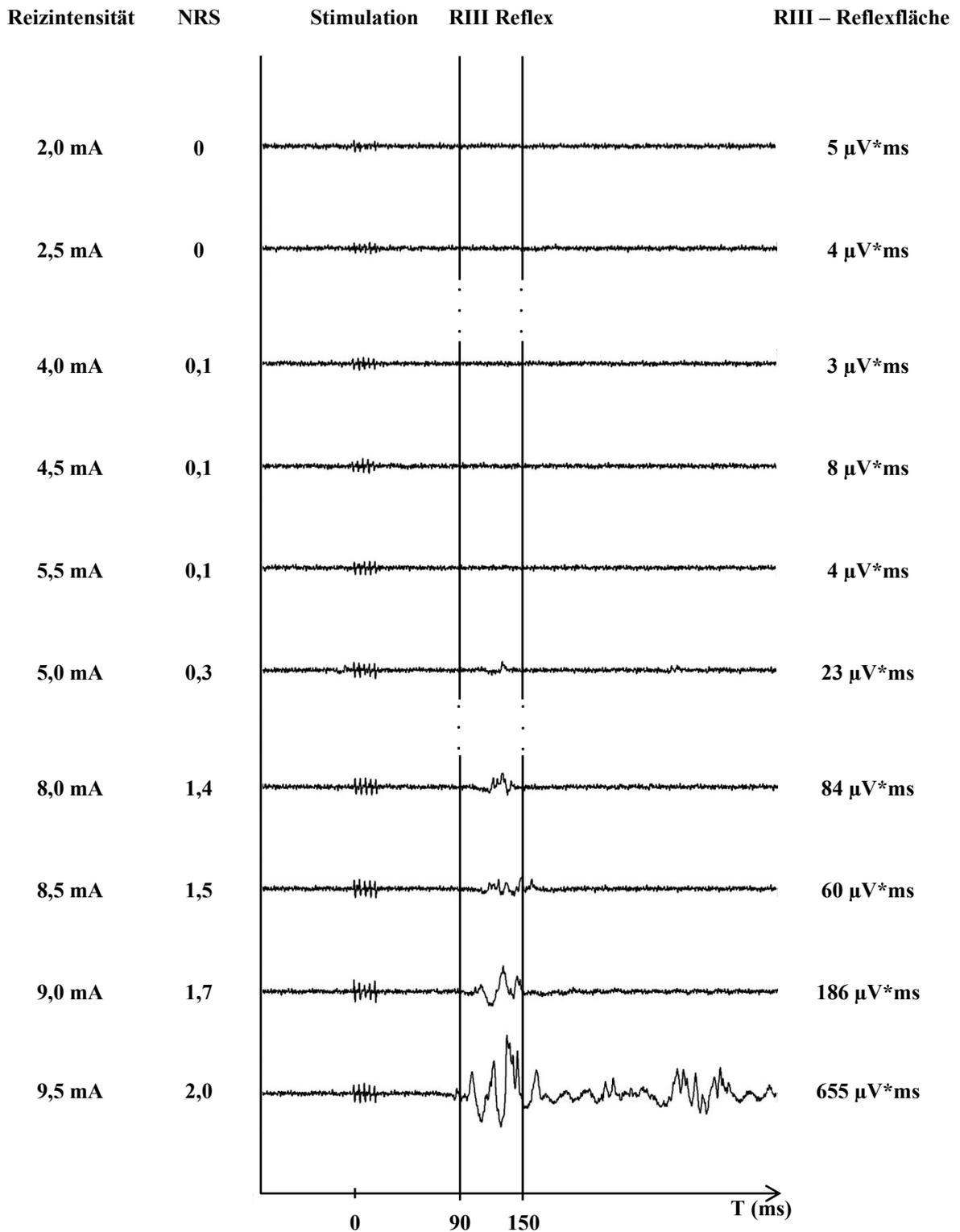
**Abbildung 3.3. Reflexanalyse, ausgewähltes Beispiel.** Die vertikalen Linien zeigen die Auswertungsfenster an. Der RIII Reflex wurde in einem Fenster von 90 ms bis 150 ms nach Reizapplikation analysiert. Für den Baseline Wert wurde das Zeitfenster 90 bis 30 ms vor Reizapplikation ausgewertet. A) unbearbeitete einzelne Reflexspur. B) Rektifizierte Auswertungsbereiche. Die Fläche unter der Kurve ist grau hinterlegt.

Für die graphische Darstellung wurden die Flächen von 3 aufeinanderfolgenden RIII-Reflexen gemittelt, für die statistische Auswertung alle Reflexantworten eines Blocks (12 RIII-Reflexflächen).

Zu Beginn und Ende jedes Versuchstages wurde jeweils die RIII-Reflexschwelle erhoben. Beginnend bei 2,0 mA wurde alle 5s ein um 0,5 mA stärkerer Reiz appliziert, bis zwei konsekutive RIII-Reflexe mit einer Fläche  $> 100 \mu\text{V}\cdot\text{s}$  messbar waren. Diese Reizantwortkurve wurde zweimal wiederholt. Die Reflexschwelle wurde definiert als der Mittelwert der Stimulationsintensität dreier solcher Reizantwortkurven, die zur Auslösung des ersten RIII-Reflexes mit einer Fläche  $> 100 \mu\text{V}\cdot\text{s}$  führte. Ein Beispiel für eine Reflexschwellenbestimmung

ist in Abbildung 3.4 dargestellt. Mit dem gleichen Verfahren wurde auch die Schmerzschwelle bestimmt. Diese wurde definiert als die Reizintensität des ersten von mindestens zwei aufeinanderfolgenden Reizen, die auf der NRS als  $> 0$  bewertet wurden.

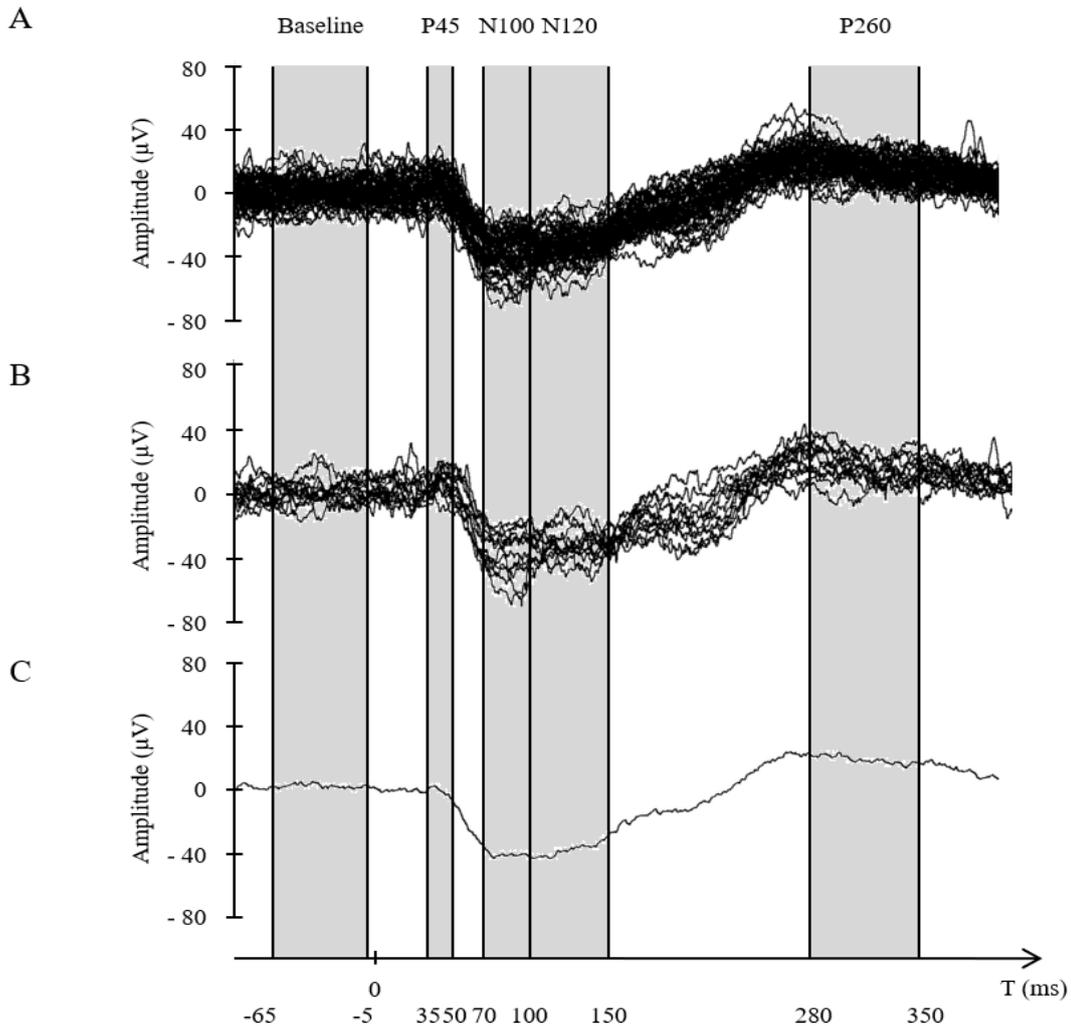
Die Stimulation während der Reflexstabilisierungsphase und während der CPM Experimente erfolgte bei  $\sim 150\%$  der Reflexschwelle alle 8-12 s über einen Zeitraum von 8 Minuten. Die Intervalle zwischen den Testreizen wurden im Bereich zwischen 8 und 12 s randomisiert verändert, um Gewöhnungseffekte zu minimieren. Die Randomisierung war voreingestellt und erfolgte automatisiert.



**Abbildung 3.4 Reflex- und Schmerzschwellenbestimmung, ausgewähltes Beispiel.** In diesem Falle ist die Schmerzschwelle bei 4,0 mA und die Reflexschwelle bei 9,0 mA anzusetzen. Die RIII-Reflexfläche berechnet sich aus dem Integral des Auswertungsfensters abzüglich des Intergrals des Baseline-Fensters. NRS: Numerische Ratingskala [0-10]. mA: Milliampere. T: Zeit. ms: Millisekunden.  $\mu\text{V}$ : Microvolt.



Potential mit Ursprung im parietalen Operkulum (inklusive SII) und dem Inselkortex entspricht und (4) ein breiter positiver Peak bei etwa 260 ms nach Reiz, entsprechend dem P2 Potential, von dem man annimmt, dass es aus verschiedenen Hirnregionen stammt. Dazu gehören der anteriore cinguläre Kortex, der präfrontale Kortex, der supplementäre somatosensorische Kortex im medialen parietalen Kortex und der inferiore parietale Kortex (Dowman et al., 2007). Dementsprechend wurden folgende Auswertungsfenster gesetzt, innerhalb derer die mittlere Amplitude berechnet wurde: 35-50 (P45), 70-100 (N100/CN70-100), 100-150 (N120/CTN 100-180) und 280-350 (P260/P2) ms nach Reizapplikation (vgl. Abbildung 3.6).



**Abbildung 3.6: Beispiel für die SEP Aufzeichnung eines 8-minütigen Experiments.** Analysefenster der Baseline und der Potentiale P45 (35-50 ms), N100 (70-100 ms), N120 (100-150 ms) und P260 (280-350 ms) sind grau hinterlegt. A) Alle 48 Spuren sichtbar. B) Spur 25-36 sichtbar (entspricht Minute 5 und 6). C) Gemittelte Kurve der Spuren 25-36. T: Zeit. ms: Millisekunden. µV: Mikrovolt. SEP: somatosensibel evoziertes Potential.

### 3.6 Der konditionierende Schmerzreiz

Das Kaltwasserbad einer Extremität kontralateral zum Applikationsort des Testreizes ist eine häufig angewandte Form des konditionieren Schmerzreizes in CPM Paradigmen (Pud et al., 2009). In der vorliegenden Studie legten die Probanden während der Konditionierungsphase ihre linke geöffnete Hand für zwei Minuten in einen mit kaltem Wasser und, falls notwendig, zusätzlich Eis befüllten isolierten Behälter, so dass die komplette Hand bis zum Handgelenk mit Wasser bedeckt war. Um bei jedem der drei Experimente eine Schmerzintensität entsprechend der verschiedenen Versuchsbedingungen (leichter, moderater und starker konditionierender Schmerzreiz, bzw. pain-3, pain-5, pain-7) hervorzurufen, wurden unterschiedliche Wassertemperaturen (minimal 0°C) mit Hilfe eines elektrischen Thermometers (Digitales Einstichthermometer, TFA Dostmann GmbH & Co. KG, Wertheim, Germany) vorab eingestellt. Da das subjektive Schmerzempfinden für Kältereize große interindividuelle Unterschiede aufweist (Moss et al., 2016), wurde der Kaltwassertest zum Ende des Vorbereitungstermins und zu Beginn des experimentellen Termins jeweils ein bis dreimal Mal durchgeführt, um die individuell benötigte Temperatur für pain-3, pain-5 und pain-7 vorab zu bestimmen. Der erste Versuch wurde mit ca. 5° C durchgeführt. Bei allen anschließenden Versuchen wurde die Temperatur um etwa 1,5°C pro gewünschter Veränderung um einen Punkt auf der NRS angepasst. Ein Beispiel für einen einzelnen Probanden ist in Tabelle 3.4 dargestellt.

**Tabelle 3.4 Festlegung der individuell benötigten Temperatur des konditionierenden Reizes: Beispiel für die ausgewählten Temperaturen und Schmerzbewertung für einen individuellen Probanden.**

T(°C)	Bewertung der Schmerzintensität zu verschiedenen Zeitpunkten (in s) auf der NRS (0-10)												
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	Durchschnitt Minute 2
<b>Vorbereitung T0</b>													
<b>5,0</b>	1,0	2,0	2,5	3,0	3,5	4,2	4,8	5,3	5,5	5,8	6,0	6,0	5,6
<b>10,3</b>	1,0	1,5	1,8	2,0	2,2	2,5	2,7	3,9	3,3	3,5	3,8	4,2	3,4
<b>8,0</b>	1,5	2,0	2,5	2,8	3,5	4,0	4,5	5,0	5,3	6,0	6,5	6,8	5,7
<b>Vorbereitung T1</b>													
<b>6,5</b>	1,0	1,5	1,8	2,5	3,0	3,5	4,5	6,0	6,5	5,8	7,0	7,0	6,1
<b>10,0</b>	0,5	0,8	1,0	1,3	1,8	2,5	3,0	3,5	4,5	5,0	5,5	6,0	4,6
<b>14,2</b>	0,5	0,8	1,0	1,2	1,5	1,8	2,0	2,2	2,4	2,8	3,0	3,0	2,6
<b>CPM Experimente</b>													
<b>14,2</b>													3,0
<b>4,9</b>													7,0
<b>10,0</b>													5,0

T: Temperatur. °C: Grad Celsius. s: Sekunden. NRS: numerische Rating Skala. T0: Vorbereitungstermin. T1: Experimentaltermin. CPM: Conditioned Pain Modulation.

### **3.7 Gesamtkohorte und Cross-Over-Kohorte**

Die Studie war ursprünglich als reine „Cross-Over“-Studie konzipiert, mit dem Ziel für jeden Probanden je ein Experiment pro Versuchsbedingung (leichter, moderater, starker schmerzhafter konditionierender Reiz, entsprechend pain-3/5/7) zu erhalten. Allerdings war es trotz der ausführlichen Prüfung der Schmerzempfindlichkeit gegenüber dem konditionierenden Reiz (Kaltwassertest) am Ende von T0 und zu Beginn von T1 nicht möglich, in den CPM Experimenten die entsprechenden Temperaturen, die leichte, moderate oder starke Schmerzen hervorrufen würden, bei allen Probanden korrekt vorherzusagen. Einige Probanden stellten sich als nicht schmerzempfindlich genug heraus, während bei anderen die Schmerzempfindlichkeit zwischen Prä-Test und CPM Experiment stark variierte. Deshalb gab es neben Probanden mit je einem validen Experiment in jeder Versuchsbedingung (pain-3/5/7), Probanden, die nur in 1-2 Versuchsbedingungen ein valides Experiment aufwiesen. Um eine Verzerrung der Ergebnisse in Richtung schmerzempfindlicherer Probanden bzw. Probanden mit geringerer Variabilität in ihrem Schmerzempfinden zu vermeiden, wurde zusätzlich zu der ursprünglich geplanten Cross-Over-Analyse der Probanden mit 3 validen Versuchen eine weitere Analyse durchgeführt. Dazu wurden zusätzlich die 1-2 validen Experimente der restlichen Probanden aufgenommen. Wenn mehr als ein Experiment eines Probanden in die gleiche Kategorie fielen, wurde systematisch das zeitlich zuerst durchgeführte Experiment ausgewählt.

### **3.8 Datenverarbeitung und Analyse**

Alle analog erfassten Daten (Ergebnisse der Fragebögen, Schmerzbewertung, Stimulationsparameter) wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel® 2016, Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) eingegeben und zusammen mit den schon digital vorliegenden Daten (RIII-Reflexflächen und SEP Amplituden) für die statistische Analyse vorbereitet. Für die Testvariablen RIII-Reflexfläche und SEP Amplitude wurde für jeden Probanden ein gemittelter Wert für jeden Block (Prä-Block, Konditionierungsblock und Post-Block) für jede Versuchsbedingung (pain-3, pain-5, pain-7) ermittelt. Für jeden Probanden wurden die Schmerzschwelle des elektrischen Reizes und die RIII-Reflexschwelle zu Beginn und Ende des Experimentalters aus drei Schwellenwertbestimmungen gemittelt.

Die statistische Auswertung wurde mit „SPSS“ („Statistical Package for Social Sciences“) Version 25 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Deskriptive Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ausgedrückt, wenn nicht anders angegeben.  $P < 0,05$  galt als statistisch signifikant. Alle Variablen wurden auf Ausreißer hin überprüft.

Die Probanden mit drei validen Versuchen (Cross-Over-Kohorte) und die Probanden mit einem bis zwei validen Versuchen wurden mittels T-Tests auf statistisch signifikante Unterschiede

bezüglich des Alters, der Ergebnisse der Fragebögen und der Reizintensität des Testreizes untersucht. Um statistische Unterschiede in der Geschlechtsverteilung zu detektieren, wurde ein  $\chi^2$  - Test durchgeführt. Um auf Unterschiede in den Reflexschwellen und Schmerzschwellen des Testreizes, sowie der benötigten Wassertemperatur für den konditionierenden Reiz zu testen, wurden Varianzanalysen („Analysis of Variance“, ANOVA) durchgeführt.

Um den Einfluss des konditionierenden Reizes auf die RIII-Reflex-Fläche, Schmerzbewertung des Testreizes und SEP Amplituden zu untersuchen, wurde für die Cross-Over-Gruppe jeweils eine gemischte Varianzanalyse mit den Intrasubjektfaktoren Block (Prä, Konditionierung, Post) und Bedingung (pain-3, pain-5, pain-7) und dem Intersubjektfaktor Reihenfolge (3-5-7, 3-7-5, 5-3-7, 5-7-3, 7-3-5, 7-5-3) durchgeführt. Um dieselben Variablen in der Gesamtkohorte zu testen, wurde eine gemischte Varianzanalyse mit dem Intrasubjektfaktor Block (Prä, Konditionierung, Post) und den Intersubjektfaktoren Bedingung (pain-3, pain-5, pain-7) und Reihenfolge Versuchsdurchführung (1, 2, 3) durchgeführt. In dem Fall, dass sich für die Randomisierung bzw. Reihenfolge kein statistisch signifikanter Effekt zeigte, wurde das Modell ohne diesen Faktor erneut berechnet, um eine unnötige Reduktion der Power zu vermeiden. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurden geeignete nachgeordneten Varianzanalysen bzw. T-Tests unter Anwendung der Bonferroni Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt.

Zwischen Variablen des konditionierenden Schmerzreizes (Temperatur, Schmerzintensität), sowie Variablen des Testreizes, die sich durch den konditionierenden Schmerzreiz signifikant veränderten, wurden Korrelationsanalysen mittels Pearson's Korrelationskoeffizient durchgeführt. Dabei wurden immer alle in die Analyse eingeschlossenen Experimente gemeinsam betrachtet und es wurde nicht nach den Versuchsbedingungen (pain-3, pain-5, pain-7) aufgetrennt.

## 4 Ergebnisse

---

### 4.1 Probanden

Insgesamt zeigten sich 46 Personen an der Studie interessiert und nahmen am Vorbereitungstermin T0 teil. 11 Interessierte konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, da entweder 1) der RIII-Reflex bei tolerierbarer Schmerzintensität des Testreizes nicht adäquat ausgelöst oder aufgenommen werden konnte ( $n = 5$ ), oder 2) nur eine unzureichende Schmerzempfindlichkeit gegenüber dem konditionierenden Reiz (Bewertung der Schmerzintensität  $< 3$  auf der NRS während der zweiten Minute bei einer Wassertemperatur von  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $n = 4$ ) vorlag, oder 3) im Beck'schen Depressionsinventar ein Wert  $> 13$  erreicht wurde ( $n = 2$ ). Einem Probanden war es aus persönlichen Gründen nicht möglich, weiter an der Studie teilzunehmen. Von den 34 Probanden, die am T1 Termin teilnahmen, mussten nochmals 4 ausgeschlossen werden. In einem Fall zeigte sich in den Kaltwassertest zu Beginn von T1 eine Reizhabituation an den konditionierenden Schmerzreiz mit einer mittleren Schmerzintensität von 3,2/10 im ersten und 0,9/10 im zweiten Durchgang bei Wassertemperaturen von 0,5 bzw.  $0,9^{\circ}\text{C}$ , sodass selbst die Durchführung eines CPM-Experimentes, das für die Aufnahme in die pain-3 Kategorie geeignet gewesen wäre, unwahrscheinlich erschien. In einem Fall verhinderte das Auftreten der inkonstanten, frühen, nicht nozizeptiven Komponente des nozizeptiven Flexorreflexes (RII-Reflex) die Auswertung des RIII-Reflexes und in zwei Fällen nahm die Reflexgröße während der Versuche kontinuierlich ab („run-down“).

Eine Auflistung der ausgeschlossenen Probanden mit Zeitpunkt und Ursache des Ausschlusses findet sich in Tabelle 4.1.

**Tabelle 4.1: Zeitpunkt und Ursachen des Ausschlusses von Probanden.**

Probandencode	m/w/d	Datum T0	Datum T1	Zeitpunkt Ausschluss	Ursache Ausschluss
910	w	17.11.2016	24.11.2016	Nach T1	Abnahme des RIII-Reflexes im Verlauf des Versuchs
912	m	21.11.2016	-	Nach T0	BDI 16
914	m	22.11.2016	-	Nach T0	RIII-Reflex nicht zuverlässig auslösbar
923	w	02.12.2016	-	Nach T0	BDI 23
924	m	05.12.2016	-	Nach T0	Proband konnte T1 aus persönlichen Gründen nicht wahrnehmen
934	m	17.01.2016	-	Nach T0	NRS im Kaltwassertest < 3 in der zweiten Minute
941	m	07.02.2016	-	Nach T0	NRS im Kaltwassertest < 3 in der zweiten Minute
916	m	24.11.2016	28.11.2016	Zu Beginn T1	Habituation im Kaltwassertest mit NRS < 1 in der zweiten Minute
931	m	20.12.2016	21.12.2016	Nach T1	Abnahme des RIII-Reflexes im Verlauf des Versuchs
943	m	13.02.2017	-	Nach T0	NRS im Kaltwassertest < 3 in der zweiten Minute
945	m	14.02.2017	-	Nach T0	RIII-Reflex nicht zuverlässig auslösbar
948	w	20.02.2017	-	Nach T0	NRS im Kaltwassertest < 3 in der zweiten Minute
956	m	28.03.2017	-	Nach T0	RIII-Reflex nicht zuverlässig auslösbar
957	w	30.03.2017	-	Nach T0	RIII-Reflex nicht bei tolerierbarer Reizstärke auslösbar
960	w	05.04.2017	-	Nach T0	RIII-Reflex nicht zuverlässig auslösbar
968	m	19.04.2017	27.04.2017	Nach T1	Kontamination durch RII-Reflex

m: männlich, w: weiblich, d: divers. T0: Vorbereitungsstermin. T1: Experimentaltermin. RIII-Reflex: später, nozizeptiver Anteil des nozizeptiven Flexorreflexes. NSR: Numerische Ratingskala. BDI: Beck's Depressioninventar. RII-Reflex: inkonstanter, früher, nicht nozizeptiver Anteil des Flexorreflexes.

#### 4.1.1 Zuordnung der Probanden zur Cross-Over-Kohorte und Gesamtkohorte

Von den 30 in die Studie eingeschlossenen Probanden konnte nur bei 16 Probanden die Wassertemperatur des konditionierenden Reizes derart eingestellt werden, dass jeweils ein valider Versuch in jeder Versuchsbedingung (pain-3,-5,-7) resultierte. Diese 16 Probanden wurden in die Cross-Over-Analyse aufgenommen. 9 Probanden stellten sich während der CPM-Experimente als nicht schmerzempfindlich genug heraus (kein Erreichen einer Schmerzintensität von 7 bzw. 5/10 bei einer Temperatur von 0°C), bei 5 wick die Schmerzempfindlichkeit während der CPM-Experimente deutlich von der während der Vorversuche ermittelten Schmerzempfindlichkeit ab. Es wurde daher eine weitere statistische Analyse der Gesamtkohorte mit den 1-3 validen Versuchen aller 30 eingeschlossenen Probanden durchgeführt, wobei die Schmerzintensität des konditionierenden Reizes nicht als Intrasubjektfaktor, sondern als Intersubjektfaktor verwendet

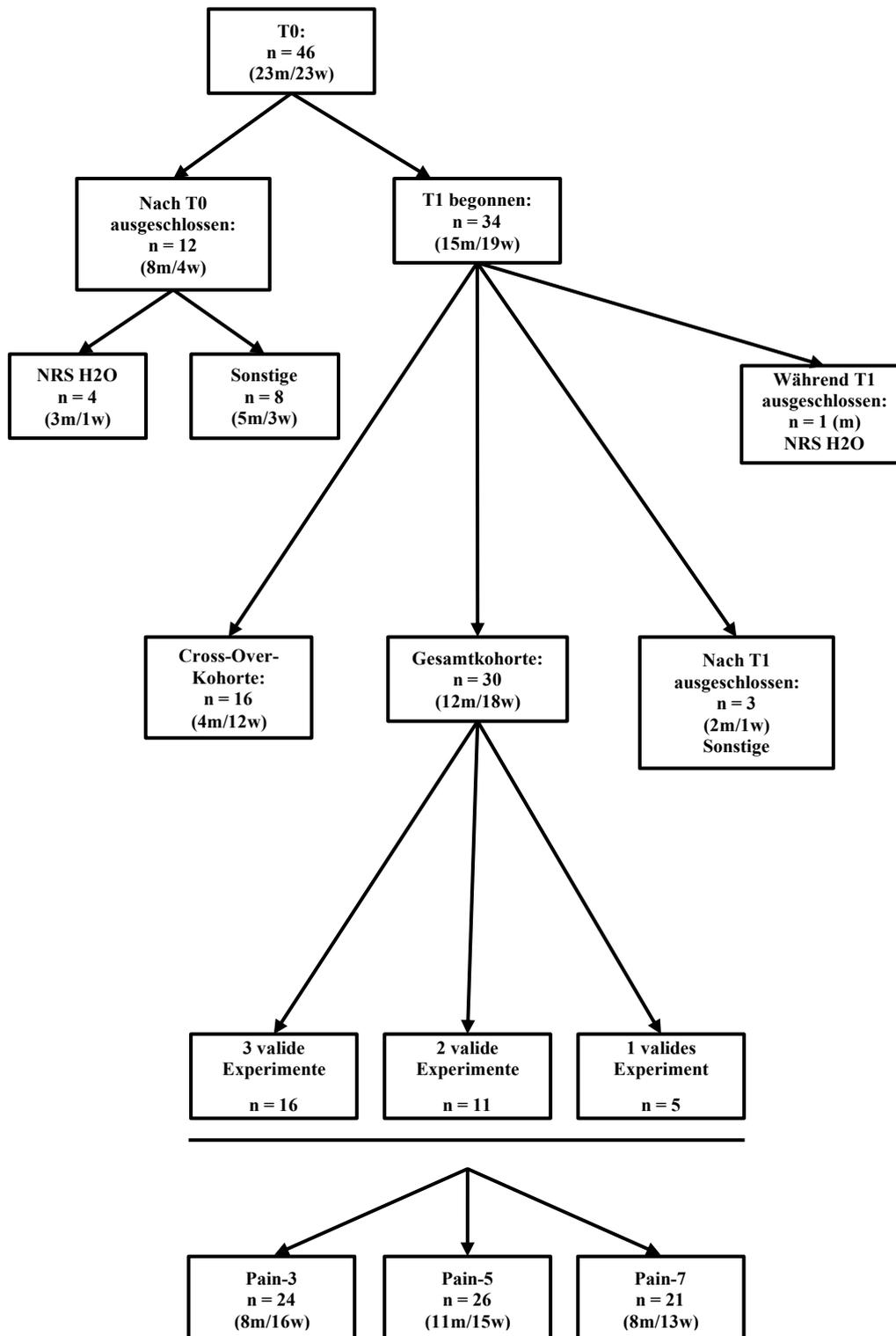
wurde (vgl. auch Kapitel 3.7, 3.8 und 4.5). Tabelle 4.2 zeigt, welche Experimente der Probanden in welche Auswertung aufgenommen wurden.

**Tabelle 4.2 Eingeschlossene Experimente.**

Probandencode	Cross-Over-Kohorte (n = 16)	Gesamtkohorte		
		Pain-3 (n = 24)	Pain-5 (n = 26)	Pain-7 (n = 21)
872			X	X
874		X	X	
875		X		
877	X	X	X	X
881	X	X	X	X
883	X	X	X	X
889			X	X
896	X	X	X	X
899			X	
902			X	X
904		X		
906	X	X	X	X
907	X	X	X	X
908	X	X	X	X
911		X	X	
919			X	X
921	X	X	X	X
933	X	X	X	X
935	X	X	X	X
938	X	X	X	X
939		X		
940		X	X	
949	X	X	X	X
954	X	X	X	X
955		X	X	
959	X	X	X	X
963				X
965	X	X	X	X
966	X	X	X	X
970		X	X	

Die Tabelle zeigt, welcher Proband mit welchen Experimenten in den beiden Analysen vertreten ist. n: Anzahl.

Abbildung 4.1 zeigt eine Übersicht über die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Probanden, die Zuordnung in die beiden Kohorten und die Anzahl der Probanden mit 1, 2 und 3 validen Versuchen in der Gesamtkohorte bzw. die Anzahl der Versuche zu pain-3, pain-5, und pain-7 in der Gesamtkohorte.



**Abbildung 4.1: Probandenbaum.** Die Graphik zeigt, welche der ursprünglich 46 an der Teilnahme Interessierten wann ausgeschlossen wurden, bzw. in welchen Analysegruppen sie eingeschlossen wurden. Zudem ist auch jeweils die Geschlechtsverteilung und die Gründe für den Ausschluss angegeben. Es wurde allerdings nur unterschieden zwischen Ausschluss bei mangelnder Schmerzempfindlichkeit im Kaltwasserbad (NRS H2O) und anderen Ausschlussursachen (Sonstige). Die Versuche der 30 Probanden der Gesamtkohorte sind einmal nach Anzahl der validen Experimente für jeden Probanden und einmal nach der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes aufgetrennt. T0: Vorbereitungstermin. T1: Experimentaltermin. n: Anzahl. Pain-3,-5,-7: Versuchsbedingungen (leicht, moderat, stark schmerzhafter konditionierender Reiz). m: männlich. w: weiblich.

Aus Abbildung 4.1. ist ersichtlich, dass zum T0 Termin gleich viele männliche und weibliche Proband\*innen erschienen (eine nicht-binäre Geschlechtszugehörigkeit wurde von keiner interessierten Person angegeben), jedoch die Geschlechtsverteilung in der Gesamtkohorte 1:1,5 zugunsten der Probandinnen und in der Cross-Over-Kohorte 1:3 zugunsten der Probandinnen war.

Ein Chi<sup>2</sup>-Test zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Einschluss in die Cross-Over-Kohorte ( $\chi^2(1) = 6,133; p = 0,013; \phi = 0,365$ ), nicht jedoch zwischen Geschlecht und Einschluss in die Gesamtkohorte ( $\chi^2(1) = 3,45; p = 0,063$ ).

Dies legt nahe, dass die Geschlechtszugehörigkeit einen Einfluss auf die Selektion der eingeschlossenen Probanden hatte. Wie zu Beginn des Kapitels aufgeführt, gab es 4 Gründe, aus denen Probanden nicht in die Studie aufgenommen wurden: Am häufigsten traten Schwierigkeiten beim Auslösen oder Ableiten des RIII-Reflexes ( $n = 8$ , davon  $m = 5$ ,  $w = 3$ ) auf, am zweit häufigsten eine zu geringe Schmerzempfindlichkeit im Kaltwasserbad ( $n = 5$ , davon  $m = 4$ ,  $w = 1$ ). In zwei Fällen war der Grund ein auffälliger Wert im BDI (1 m, 1 w) und in einem Falle konnte aus terminlichen Gründen kein Experimentaltermin durchgeführt werden ( $n = 1$ , m). Aus der Gesamtkohorte nicht in die Cross-Over-Kohorte aufgenommen wurden 14 Probanden, davon 9, weil sie nicht schmerzempfindlich genug waren ( $m = 4$ ,  $w = 5$ , definiert durch das Fehlen des pain-7 Experiments) und 5 ( $m = 4$ ,  $w = 1$ ), die zwar schmerzempfindlich genug waren, deren Schmerzempfinden aber nicht ausreichend gut reproduziert werden konnte (pain-7 Experiment vorhanden, Fehlen eines oder beider anderer Experimente).

Es stellt sich die Frage, ob 1) die männlichen Probanden weniger schmerzempfindlich im Kaltwasserbad waren, als die weiblichen Probandinnen und 2) ob dies dazu führte, dass von den ursprünglich interessierten Proband\*innen signifikant weniger Männer als Frauen in der Cross-Over-Kohorte vertreten waren. Da die Studie nicht darauf ausgelegt war, die Schmerzempfindlichkeit im Kaltwassertest zwischen Individuen oder Gruppen zu vergleichen, wurde keine Messung durchgeführt, anhand derer Schmerzempfindlichkeit verglichen werden könnte. Deshalb kann die erste Teilfrage nicht gut beantwortet werden.

Damit kann auch die zweite Teilfrage nicht direkt beantwortet werden. Es wurde sich ihr auf zwei Arten angenähert.

Zum einen wurde die erfolgreiche Durchführung eines pain-7 Experimentes als Surrogatparameter für eine hohe Schmerzempfindlichkeit verwendet. Wenn obige Hypothese wahr ist, müssten signifikant mehr Frauen als Männer aus der Gesamtheit der interessierten Personen ( $N = 46$ ) ein valides pain-7 Experiment aufweisen. Ein Chi<sup>2</sup>-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden im Erreichen eines validen pain-7 Experimentes ( $\chi^2(1) = 2,19; p = 0,139$ ).

Zudem wurde überprüft, ob, ausgehend von allen interessierten Personen (N =46), zwischen Männern und Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied in der Ursache nicht in die Cross-Over-Analyse aufgenommen zu werden, besteht. Hierfür wurde ebenfalls ein Chi<sup>2</sup>-Test durchgeführt, in dem die Grundgesamtheit (N = 46) sowie alle Probanden, die nicht in die Cross-Over-Analyse aufgenommen wurden (also ausgeschlossene Probanden und nicht in die Cross-Over-Analyse aufgenommene Probanden der Gesamtkohorte, N = 30) auf ihre Geschlechtszugehörigkeit und die Ursache für die Nichtaufnahme in die Cross-Over-Cohorte untersucht wurden. Zur Vereinfachung wurde dabei nur zwischen „nicht schmerzempfindlich genug“ und „anderen Ursachen“ unterschieden. Auch hier zeigte ein Chi<sup>2</sup>-Test keinen signifikanten Unterschied ( $\chi^2(1) = 0,433; p = 0,51$ ).

Es gibt also keinen Anhalt dafür, dass ein Unterschied in der Schmerzempfindlichkeit zwischen beiden Geschlechtern zur ungleichen Geschlechtsverteilung in der Cross-Over-Analyse beigetragen hat. Allerdings ist zu beachten, dass die erhobenen Daten nicht dafür ausgelegt sind, diese Fragen zu beantworten und es sich zudem um eine kleine Stichprobe handelt und vor allem die Ausschlussursache „RIII Reflex unzureichend auslös- oder ableitbar“ einen relevanten Confounder darstellen könnte.

## 4.1.2 Probandencharakteristika und Ergebnisse der Fragebögen

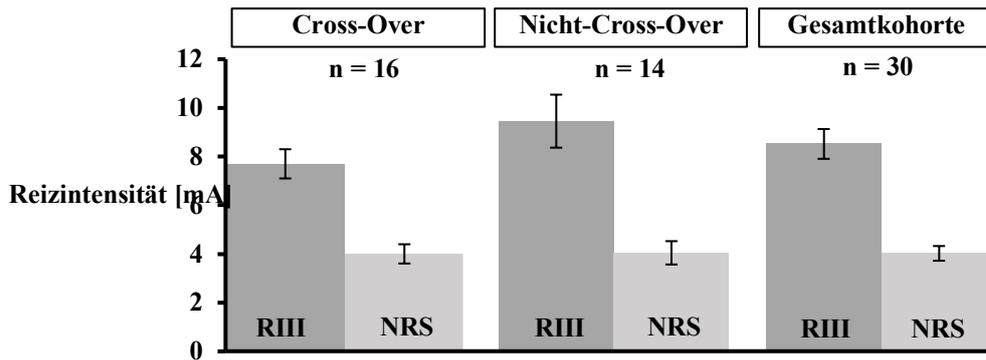
Tabelle 4.3 zeigt die Charakteristika der Probanden, sowie die Ergebnisse der Fragebögen. Dabei sind zum einen die Werte der Gesamtkohorte dargestellt, und zum anderen die Werte der Probanden der Cross-Over-Kohorte, sowie der Probanden, die zwar in die Gesamtkohorte aber nicht in die Cross-Over-Kohorte aufgenommen wurden („Nicht-Cross-Over“). Die Gruppen unterschieden sich statistisch nicht bezüglich des Alters, der Geschlechtsverteilung und der Ergebnisse der Fragebögen (für die Statistik vgl. ebenfalls Tabelle 4.3).

**Tabelle 4.3: Probandencharakteristik und Ergebnisse der Fragebögen.**

	Cross-Over	Nicht-Cross-Over	Gesamtkohorte	Cross-Over vs. Nicht-Cross-Over	
				Welch's T/ $\chi^2$	P
<b>Anzahl</b>	16	14	30		
<b>Alter [Jahre]</b>	26 ± 8 (20-51)	25 ± 4 (21-34)	25 ± 6 (20-51)	t(25) = 0,321	0,751
<b>Geschlecht</b>	4 m, 12 w	8 m, 6 w	12 m, 18 w	$\chi^2[1] = 0,073$ $\phi = -0,327$	0,073
<b>Beck's Depressionsinventar [0-63]</b>	3 ± 3 (0-8)	1 ± 2 (0-5)	2 ± 2 (0-8)	t(28) = 2,065	0,049*
<b>Pain Catastrophizing Scale [0-52]</b>	15 ± 7 (0-24)	11 ± 9 (0-28)	13 ± 8 (0-28)	t(25) = 1,433	0,164
<b>State-Trait Angstinventar - Zustand [20-80]</b>	32 ± 5 (23-40)	29 ± 6 (21-42)	31 ± 6 (21-42)	t(23) = 1,161	0,257
<b>State-Trait Angstinventar - Eigenschaft [20-80]</b>	35 ± 8 (24-50)	30 ± 4 (21-52)	33 ± 9 (21-52)	t(27) = 1,581	0,126

Das Geschlecht ist als Anzahl der Probanden jedes Geschlechts angegeben, alle übrigen Werte als Mittelwert ± Standardabweichung. Minimum und Maximum sind in Klammern angegeben. Die Gruppen wurden statistisch mittels Chi<sup>2</sup>-Test (Geschlechtsverteilung) und Welch's T-Test verglichen. \*Hier besteht zwar eine statistisch signifikante Differenz, die jedoch bei Werten unterhalb des Cut-offs für Hinweise auf eine depressive Symptomatik in beiden Gruppen keine Relevanz hat. P: Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art.

## 4.2 RIII-Reflexschwelle und Schmerzschwelle



**Abbildung 4.2 RIII-Reflex- und Schmerzschwelle des Testreizes.** n: Anzahl. mA: Milliampere. RIII: RIII-Reflex. NRS: Numerische Ratingskala.

Es wurden jeweils zu Beginn und am Ende des Versuchstermins die Schmerzschwelle für den Testreiz, sowie die RIII-Reflexschwelle bestimmt. Die Schwellenbestimmung wurde jeweils drei Mal durchgeführt und der Schwellenwert über alle 6 Werte gemittelt (vgl. Kapitel 3.4). Die Schwellenwerte der Cross-Over- und der Gesamtkohorte, sowie der Probanden, die zwar in der Gesamtkohorte, aber nicht in der Cross-Over-Kohorte eingeschlossen wurden, sind in Tabelle 4.4 aufgeführt und in Abbildung 4.2 dargestellt.

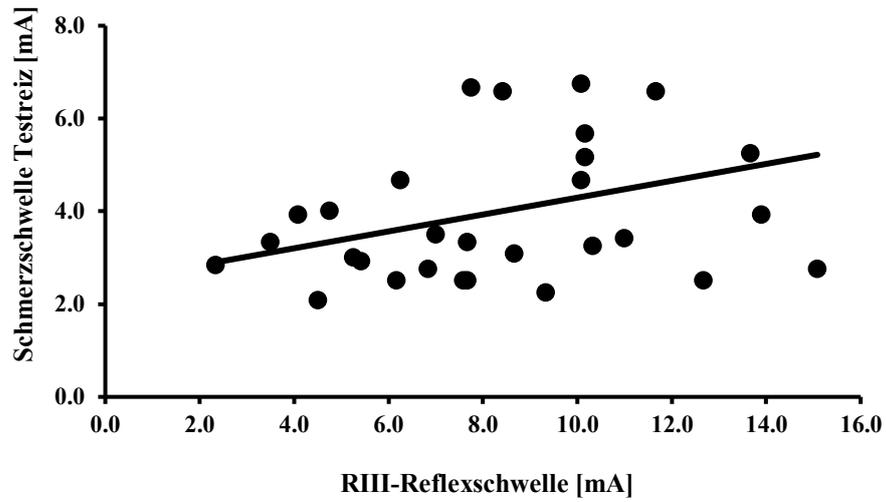
**Tabelle 4.4: RIII-Reflex- und Schmerzschwelle des Testreizes.**

	Cross-Over (N = 16)	Nicht-Cross-Over (N = 14)	Gesamtkohorte (N = 30)	Cross-Over vs. Nicht-Cross-Over	
				Welch's T	P-Wert
Schmerzschwelle Testreiz [mA]	4,0 ± 1,6	4,0 ± 1,8	4,0 ± 1,7	t(26) = 0,068	0,946
RIII-Reflexschwelle [mA]	7,7 ± 2,4	9,5 ± 4,1	8,5 ± 3,3	t(21) = 1,411	0,173

Alle Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. mA: Milliampere. T1: Experimentaltermin. Cross-Over: alle Probanden, die in die Cross-Over-Analyse aufgenommen wurden. Nicht-Cross-Over: Alle Probanden, die nicht in die Cross-Over-Analyse aufgenommen wurden, aber von denen ein oder zwei Experimente in der Gesamtkohorte enthalten sind.

Die Schmerz- und RIII-Reflexschwellen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Probanden der Cross-Over-Kohorte (3 valide Experimente) und den Probanden mit < 3 validen Experimenten (für die Statistik vgl. Tabelle 4.4). Die RIII-Reflexschwelle lag signifikant über der Schmerzschwelle (Gesamtkohorte:  $T[29] = 7,839$ ,  $p < 0.001$ ).

Die über den gesamten Versuchstermin gemittelten Werte der Schmerz- und Reflexschwelle korrelierten positiv miteinander ( $r = 0,368$ ,  $p = 0,045$ . vgl. Abbildung 4.3).



**Abbildung 4.3: Korrelation der RIII-Reflexschwelle mit der Schmerzschwelle des Testreizes in mA.**  
mA: Milliampere.

### 4.3 Stimulationsparameter von Test- und konditionierendem Reiz und Schmerzintensität des konditionierenden Reizes

Die Stimulationsparameter im Conditioned Pain Modulation Paradigma, sowie die Schmerzintensität des konditionierenden Reizes sind in Tabelle 4.5 aufgeführt. Es wurde untersucht, ob sich die Probanden der Cross-Over-Kohorte in den verwendeten Stimulationsparametern signifikant von den Probanden, die in die Gesamtkohorte aber nicht in die Cross-Over-Kohorte eingeschlossen werden konnten, unterschieden. Zudem wurde untersucht, ob sich die Wassertemperatur und Schmerzintensität des konditionierenden Reizes zwischen den Versuchsbedingungen (pain-3, pain-5, pain-7) signifikant unterschieden.

**Tabelle 4.5. Stimulationsparameter und Schmerzintensität des konditionierenden Reizes.**

	<b>Cross-Over (N = 16)</b>	<b>Nicht-Cross-Over (N = 14)</b>	<b>Gesamtkohorte (N = 30)</b>
<b>Stimulationsintensität Testreiz [mA]</b>	12,9 ± 3,4	13,7 ± 4,2	13,3 ± 3,7
<b>Wassertemperatur konditionierender Reiz [°C]</b>			
Pain-3	11,3 ± 2,8	4,4 ± 3,7 (N = 8)	9,0 ± 4,5 (N = 24)
Pain-5	8,1 ± 3,6	3,8 ± 4,0 (N = 10)	6,4 ± 4,3 (N = 26)
Pain-7	3,7 ± 3,2	3,2 ± 2,5 (N = 5)	3,6 ± 3,0 (N = 21)
<b>Schmerzintensität konditionierender Reiz [NRS]</b>			
Pain-3	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,6 (N = 8)	3,0 ± 0,7 (N = 24)
Pain-5	5,0 ± 0,7	5,0 ± 0,4 (N = 10)	5,0 ± 0,6 (N = 26)
Pain-7	7,0 ± 0,8	7,0 ± 0,2 (N = 5)	7,0 ± 0,7 (N = 21)

Alle Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. T1: Experimentaltermin. Cross-Over: alle Probanden, die in die Cross-Over-Analyse aufgenommen wurden. Nicht-Cross-Over: Alle Probanden, die nicht in die Cross-Over-Analyse aufgenommen wurden, aber in der Gesamtkohorte enthalten sind. mA: Milliampere. N: Anzahl. °C: Grad Celsius. NRS: Numerische Rating Skala. Pain-3/-5/-7: Versuchsbedingungen (leicht, moderat, stark schmerzhafter konditionierender Reiz).

Die Reizintensität des Testreizes lag während der drei Hauptexperimente bei  $13,3 \pm 3,7$  mA (zwischen 7,0 und 20,5 mA) und unterschied sich nicht signifikant zwischen Cross-Over- und Nicht-Cross-Over-Kohorte (Welch's  $t(25) = -0,603$ ,  $p = 0,552$ ).

Mittels einer Varianzanalyse (ANOVA), sowie nachgeordneten Varianzanalysen und T-Tests wurde untersucht, ob sich die zum Erreichen der Versuchsbedingung (pain-3, pain-5, pain-7) benötigten Wassertemperaturen zwischen den Versuchsbedingungen (Intersubjektfaktor) und den Gruppen (Cross-Over-Kohorte vs. Nicht-Cross-Over-Kohorte, Intersubjektfaktor) unterschieden. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 4.6 aufgeführt.

**Tabelle 4.6 Statistik Temperatur Kaltwasserbad.**

	Statistische Verteilung	<i>P</i>
<b>ANOVA Versuchsbedingung; Gruppe</b>		
Haupteffekt Versuchsbedingung	F[2,65] = 7,609	0,001
Haupteffekt Gruppe	F[1,65] = 19,848	< 0,001
Interaktion Versuchsbedingung*Gruppe	F[2,65] = 4,058	0,022
<b>ANOVA Versuchsbedingung in Nicht-Cross-Over-Kohorte</b>		
	F[2,20] = 0,170	> 0,8
<b>ANOVA Versuchsbedingung in Cross-Over-Kohorte</b>		
	F[2,45] = 22,431	< 0,001
<b>T-Tests Gruppenvergleich</b>		
Pain-3	Welch's t(11,1) = 4,659	0,002
Pain-5	Welch's t(17,9) = 2,775	0,039
Pain-7	Welch's t(8,3) = 0,312	> 0,9

*P*: Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art. ANOVA: Varianzanalyse. Gruppe: Cross-Over-Kohorte vs. Probanden, die ausschließlich in die Gesamtkohorte eingeschlossen wurden. Welch's T: T-Test nach Welch. Versuchsbedingung: pain-3, pain-5, pain-7.

Insgesamt wurden für die drei Versuchsbedingungen signifikant unterschiedliche Temperaturen verwendet (je kälter die Temperatur, desto schmerzhafter der Kaltwassertest). Bei genauerer Betrachtung stellte sich heraus, dass sich nur in der Cross-Over-Analyse die verwendeten Wassertemperaturen zwischen den Versuchsbedingungen signifikant unterschieden. Bei den Probanden, die nicht in die Cross-Over-Analyse eingeschlossen wurden, gab es keinen signifikanten Unterschied in den verwendeten Wassertemperaturen zwischen pain-3, pain-5 und pain-7. Es zeigte sich auch, dass bei Probanden, die nicht in die Cross-Over-Analyse aufgenommen werden konnten, in der Bedingung pain-3 und pain-5 signifikant niedrigere Temperaturen verwendet wurden, als bei den Probanden der Cross-Over-Analyse. Dies war zu erwarten, da diese Probanden zum Großteil deshalb nicht in die Cross-Over-Analyse aufgenommen werden konnten, weil für sie kein valides Experiment in der Versuchsbedingung pain-7 durchgeführt werden konnte, da sie nicht schmerzempfindlich genug waren.

Zudem wurde auch die Schmerzintensität des konditionierenden Reizes während der Experimente mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Versuchsbedingung und Gruppe als Intersubjektfaktoren untersucht. Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Cross-Over und Nicht-Cross-Over-Probanden ( $F[1,63] = 0,008$ ,  $p = 0,931$ ). Wie erwartet, unterschied sich die Schmerzbewertung signifikant zwischen den Versuchsbedingungen ( $F[2,63] = 192,729$ ,  $p < 0,001$ ), auch im nachgeordneten Direktvergleich (nachgeordnete Bonferroni korrigierte T-Tests: pain-3 vs. pain-5: Welch's  $t(47) = -11,566$ ,  $p < 0,001$ ; pain-5 vs. pain-7: Welch's  $t(43) = -12,012$ ,  $p < 0,001$ ; pain-3 vs pain-7: Welch's  $t(42) = -21,158$ ,  $p < 0,001$ ).

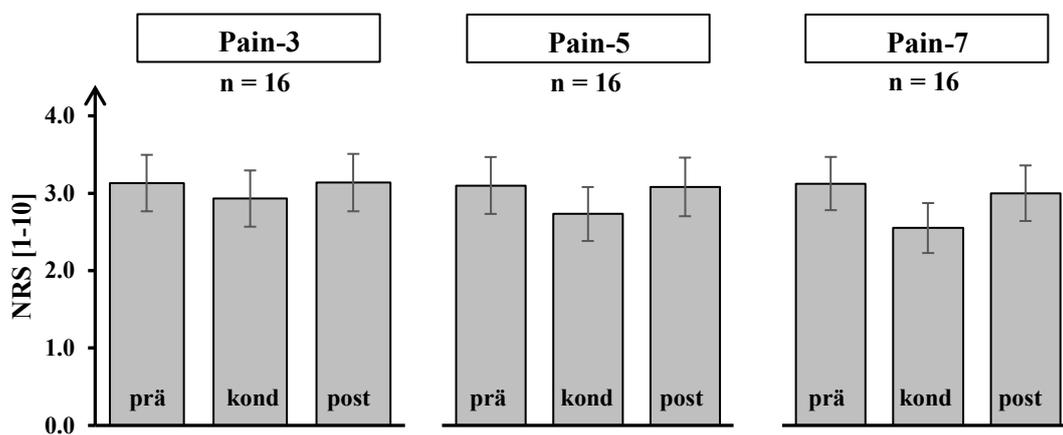
#### 4.4 Cross-Over-Analyse

In die Cross-Over-Analyse wurden 16 Probanden mit jeweils einem validen Experiment pro Versuchsbedingung (Intensität des konditionierenden Reizes = leicht (pain-3), moderat (pain-5) oder stark (pain-7) schmerzhaft) eingeschlossen. Die Reihenfolge der Durchführung der drei Versuchsbedingungen zeigte für keine der untersuchten Variablen einen statistisch signifikanten Effekt (alle  $P > 0.05$  für Haupteffekte und Interaktion mit dem Faktor Reihenfolge, vgl. Anhang Seite 95) weshalb sie in die endgültige statistische Auswertung und in die Darstellung der Ergebnisse nicht aufgenommen wurde.

##### 4.4.1 Bewertung der Schmerzintensität des Testreizes

In allen 3 Versuchsbedingungen wurde der Testreiz während des Prä-Blocks (vor Applikation des konditionierenden Reizes) mit etwa 3,1/10 auf der NRS bewertet. Während des Konditionierungsblocks nahm die Schmerzintensität in allen Versuchsbedingungen auf zwischen  $2,9 \pm 1,5$  und  $2,6 \pm 1,3$  ab, wobei die Reduktion der Schmerzintensität des Testreizes mit zunehmender Schmerzintensität des konditionierenden Reizes stärker ausgeprägt war. Während des Post-Blocks (nach Applikation des konditionierenden Reizes) kehrte die Bewertung des Testreizes annähernd auf die Werte des Prä-Blocks zurück.

Die Bewertung der Schmerzintensität des Testreizes auf der numerischen Ratingskala (NRS) ist in Abbildung 4.5 als Mittelwert pro Versuchsbedingung und Block  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts und in Tabelle 4.7 als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und als Prozentwert des Prä-Blocks  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.



**Abbildung 4.4.: Schmerzintensität des Testreizes in der Cross-Over-Kohorte für jede Versuchsbedingung und Block.** Werte dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler. Prä: Prä Block. Kond: Konditionierungsblock. Post: Post-Block. NRS: numerische Ratingskala.

**Tabelle 4.7: Schmerzintensität des Testreizes in der Cross-Over-Kohorte.**

n = 16		Prä-Block	Konditionierungsblock	Post-Block
<b>Pain-3</b>	<b>NRS [0-10]</b>	3,1 ± 1,5	2,9 ± 1,5	3,1 ± 1,5
	<b>% von Prä-Block</b>	100 ± 0%	92 ± 12%	100 ± 16%
<b>Pain-5</b>	<b>NRS [0-10]</b>	3,1 ± 1,5	2,7 ± 1,4	3,1 ± 1,5
	<b>% von Prä-Block</b>	100 ± 0%	86 ± 15%	97 ± 14%
<b>Pain-7</b>	<b>NRS [0-10]</b>	3,2 ± 1,4	2,6 ± 1,3	3,0 ± 1,4
	<b>% von Prä-Block</b>	100 ± 0%	81 ± 19%	94 ± 14%

Die Schmerzbewertung des Testreizes wurde jeweils am Ende jedes Blocks als Mittelwert der letzten 5 Stimuli abgefragt. Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Prozentwert des Wertes des Prä-Blocks ± Standardabweichung. NRS: Numerische Ratingskala.

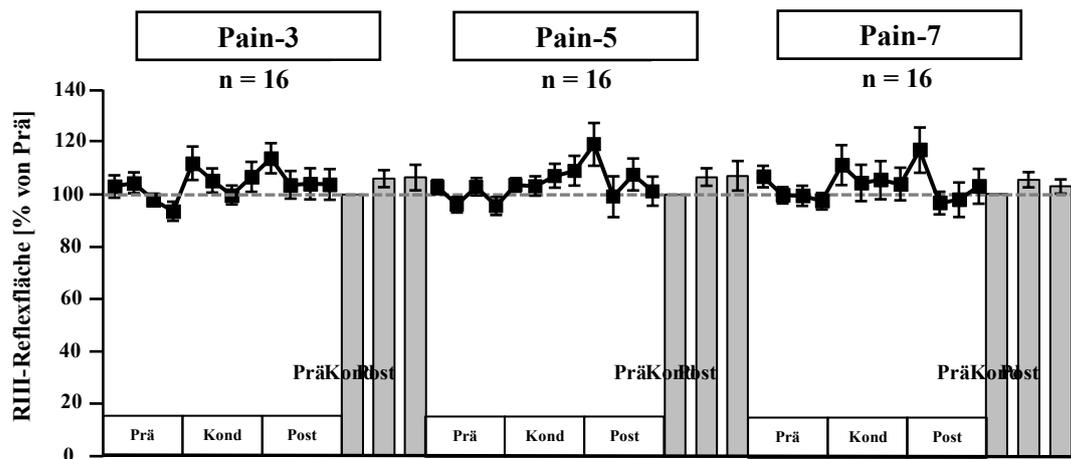
In einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Intrasubjektfaktoren Versuchsbedingung (pain-3/-5/-7) und Block (Prä, Konditionierung, Post), zeigte sich ein signifikanter Effekt von Block ( $F[2,30] = 10,105$ ,  $p < 0,001$ ) und eine signifikante Interaktion zwischen Block und Versuchsbedingung ( $F[4,60] = 3,503$ ,  $p = 0,012$ ), aber kein signifikanter Haupteffekt der Versuchsbedingung ( $F[2,30] = 2,858$ ,  $p = 0,073$ ).

Nachgeordnete Varianzanalysen zeigten eine signifikante Schmerzreduktion zwischen Prä- und Konditionierungsblock ( $F[1,15] = 19,357$ ,  $p = 0,003$ ) und eine signifikante Schmerzzunahme zwischen Konditionierungs- und Post-Block ( $F[1,15] = 10,054$ ,  $p = 0,018$ ). Es gab keinen Unterschied zwischen Prä- und Post-Block ( $F[1,15] = 0,299$ ,  $p > 0,8$ ).

Die prozentuale Schmerzintensität während des Konditionierungsblocks war  $92 \pm 12\%$  (pain-3),  $86 \pm 15\%$  (pain-5) and  $81 \pm 19\%$  (pain-7, vgl. Tabelle 4.7), dies war im Vergleich aller drei Versuchsbedingungen signifikant unterschiedlich ( $F[2,30] = 6,050$ ,  $p = 0,006$ ). In nachgeordneten, Bonferroni korrigierten, abhängigen T-Tests wurde der Unterschied allerdings nur zwischen pain-3 und pain-7 signifikant (pain-3 vs. pain-7:  $t(15) = 3,375$ ,  $p = 0,012$ ; pain-3 vs. pain-5:  $t(15) = 1,574$ ,  $p = 0,408$ ); pain-5 vs. pain-7:  $t(15) = 1,953$ ,  $p = 0,210$ ).

#### 4.4.2 RIII-Reflex

Die RIII-Reflexfläche betrug in allen drei Versuchsbedingungen während des Prä-Blocks gerundet  $700 \pm 300 \mu\text{V} \cdot \text{ms}$ . Im Gegensatz zur Hypothese dieser Studie kam es während des Konditionierungsblocks in allen drei Bedingungen nicht zu einer Abnahme, sondern zu einer leichten, nicht signifikanten Zunahme der RIII-Reflexflächen. Diese ist durch eine Zunahme zu Beginn und Ende des Konditionierungsblocks zu erklären. Die Flächen des RIII-Reflexes während der Versuchsblöcke der drei Versuchsbedingungen sind in Abbildung 4.6 als Prozentwerte des Prä-Blocks  $\pm$  Standardfehler und in Tabelle 4.8 sowohl als Rohwerte  $\pm$  Standardabweichung als auch als Prozentwerte  $\pm$  Standardabweichung des Prä-Blocks dargestellt.



**Abbildung 4.5 RIII-Reflexflächen der Cross-Over-Analyse.** Alle Werte sind angegeben als Prozentwert des gemittelten Wertes des Prä-Blocks  $\pm$  Standardfehler. In den Liniendiagrammen stellt jeder Datenpunkt die gemittelte RIII-Reflexantwort dreier konsekutiver Reize (ca. 30 sec) dar. Jeweils vier Datenpunkte ergeben einen Block (2 min). Die Säulendiagramme zeigen jeweils den Mittelwert der Reflexflächen eines Blocks. Prä: Prä-Block. Kond: Konditionierungsblock. Post: Post-Block.

**Tabelle 4.8. Absolute Werte der RIII-Reflexflächen in  $\mu\text{V} \cdot \text{ms}$  und Prozentwerte in % von Prä-Block für Prä-, Konditionierungs- und Post-Block für pain-3/-5/-7 der Cross-Over-Kohorte.**

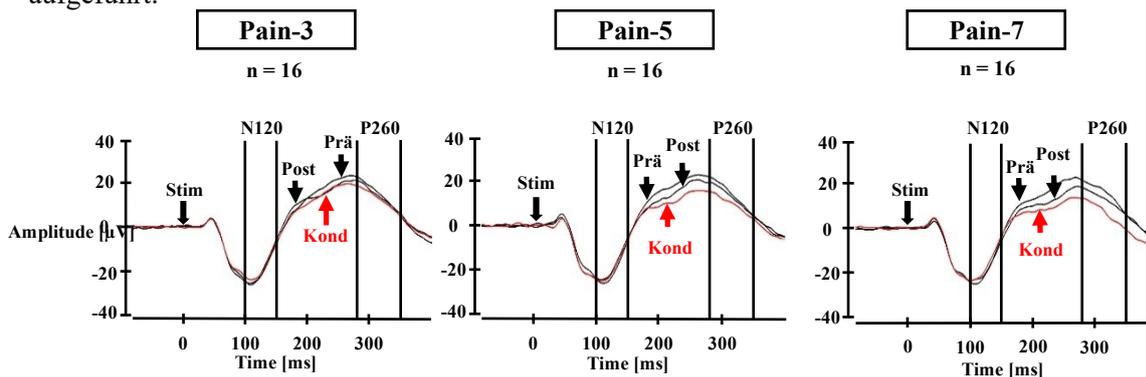
n = 16		Prä-Block	Konditionierungsblock	Post-Block
Pain-3	[ $\mu\text{V} \cdot \text{ms}$ ]	$692 \pm 263$	$723 \pm 253$	$727 \pm 273$
	% von Prä-Block	$100 \pm 0$	$106 \pm 13$	$107 \pm 20$
Pain-5	[ $\mu\text{V} \cdot \text{ms}$ ]	$729 \pm 273$	$774 \pm 296$	$769 \pm 292$
	% von Prä-Block	$100 \pm 0$	$107 \pm 13$	$107 \pm 23$
Pain-7	[ $\mu\text{V} \cdot \text{ms}$ ]	$737 \pm 295$	$778 \pm 324$	$749 \pm 283$
	% von Prä-Block	$100 \pm 0$	$105 \pm 12$	$103 \pm 11$

Alle Werte angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.  $\mu\text{V}$ : Mikrovolt. ms: Millisekunden.

Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte weder einen signifikanten Haupteffekt des Intrasubjektfaktors Block ( $F[2,30] = 2,437$ ,  $p = 0,105$ ), noch einen Haupteffekt des Intrasubjektfaktors Versuchsbedingung ( $F[2,30] = 0,333$ ,  $p = 0,650$ ), noch eine signifikante Interaktion zwischen beiden Faktoren ( $F[4,60] = 0,414$ ,  $p = 0,798$ ).

### 4.4.3 Somatosensibel evozierte Potentiale

Die somatosensibel evozierten Potentiale zeigten durchgehend die erwarteten Komponenten (vgl. Kapitel 4.5). Während die Amplituden der frühen P45 und N100 Potentiale, sowie des N120 Potentials konstant blieben, kam es zu einer reversiblen Reduktion der Amplitude des P260 Potentials während des Konditionierungsblocks. Auch wenn sich beim Betrachten der Abbildung eine stärkere Reduktion der Amplitude mit stärkerer Schmerzintensität des konditionierenden Reizes andeutet, wurde dies statistisch nicht signifikant. Die SEP Kurven sind in Abbildung 4.7 dargestellt. Die Mittelwerte der Amplituden während der Analysefenster sind in Tabelle 4.9 aufgeführt.



**Abbildung 4.6. Somatosensibel evozierte Potentiale während der Versuchsblöcke unter den verschiedenen Versuchsbedingungen für die Cross-Over-Kohorte.** Für jede Versuchsbedingung ist die gemittelte Kurve jedes Blocks dargestellt. Die vertikalen Linien grenzen die Analysezeitfenster des N120 und P260 Potentials ein. Die Analysefenster der ebenfalls analysierten P45 und N100 Potentiale sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet. n: Anzahl. Stim: Zeitpunkt der elektrischen Stimulation des rechten Nervus suralis. Prä: Prä-Block. Kond = Konditionierungsblock. Post = Post-Block.

**Tabelle 4.9 Gemittelte SEP Amplituden der Versuchsblöcke für die Versuchsbedingungen Pain-3/-5/-7 der Cross-Over-Analyse.**

	Prä-Block	Konditionierungsblock	Post-Block
<b>P 45 [µV]</b>			
Pain-3	3,7 ± 2,3	3,4 ± 3,9	3,6 ± 2,2
Pain-5	5,0 ± 3,3	2,8 ± 2,7	3,4 ± 3,7
Pain-7	2,9 ± 3,3	4,5 ± 3,1	4,2 ± 4,0
<b>N 100 [µV]</b>			
Pain-3	-18,7 ± 13,6	-17,7 ± 11,4	-19,9 ± 13,5
Pain-5	-19,7 ± 10,9	-21,7 ± 9,9	-21,7 ± 10,6
Pain-7	-20,3 ± 12,2	-20,8 ± 10,7	-20,8 ± 11,3
<b>N 120 [µV]</b>			
Pain-3	-19,7 ± 7,7	-18,4 ± 8,9	-18,5 ± 8,0
Pain-5	-20,1 ± 11,3	-19,0 ± 9,9	-18,0 ± 8,9
Pain-7	-18,6 ± 9,0	-16,6 ± 9,5	-18,0 ± 8,8
<b>P 260 [µV]</b>			
Pain-3	14,2 ± 9,5	12,2 ± 8,8	13,4 ± 9,7
Pain-5	13,9 ± 9,1	9,7 ± 3,5	12,5 ± 8,0
Pain-7	15,5 ± 6,7	8,4 ± 7,2	13,4 ± 8,5

P45 (35-50 ms), N100 (70-100 ms), N120 (100-150 ms), P260 (280-350 ms post Stimulus). Alle Werte als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. µV: Mikrovolt.

Analog zur Analyse der Schmerzbewertung des Testreizes und des RIII-Reflexes wurde für jedes analysierte Auswertungsfenster der SEPs eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Faktoren Block (Prä-Block, Konditionierungsblock, Post-Block) und Versuchsbedingung (pain-3, pain-5, pain-7) durchgeführt. Die statistische Verteilung und P-Werte dieser Varianzanalysen sind in Tabelle 4.10 aufgeführt.

Zusammengefasst ergab die statistische Analyse der P45, N100 und N120 Potentiale keine signifikante Veränderung der Potentiale während des Konditionierungsblocks in keiner der drei Versuchsbedingungen. Für die P260 Amplituden zeigte sich eine reversible Reduktion während der Konditionierungsphase. Diese war zwischen Prä- und Konditionierungsblock signifikant. Zwischen Konditionierungs- und Post-Block zeigte sich ein Trend eines Wiederanstiegs der Amplitude. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Prä- und Post-Block.

**Tabelle 4.10 Statistische Analyse der somatosensibel evozierten Potentiale der Cross-Over-Kohorte.**

	Statistische Verteilung	<i>P</i>
<b>P45: Varianzanalyse mit Messwiederholung (Faktoren: Bedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block	F[2,30] = 0,108	0,898
Haupteffekt Bedingung	F [2,30] = 0,080	0,923
Interaktion Block*Bedingung	F[4,60] = 2,006	0,105
<b>N100: Varianzanalyse mit Messwiederholung (Faktoren: Bedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block	F[2,30] = 1,257	0,299
Haupteffekt Bedingung	F[2,30] = 1,231	0,299
Interaktion Block*Bedingung	F[4,60] = 1,052	0,388
<b>N120: Varianzanalyse mit Messwiederholung (Faktoren: Bedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block	F[2,30] = 1,760	0,199
Haupteffekt Bedingung	F[2,30] = 1,384	0,264
Interaktion Block*Bedingung	F[4,60] = 0,476	0,753
<b>P260: Varianzanalyse mit Messwiederholung (Faktoren: Bedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block	F[2,30] = 5,951	0,007
Haupteffekt Bedingung	F[2,30] = 0,492	0,616
Interaktion Block*Bedingung	F[4,60] = 1,126	0,353
<b>P260: nachgeordnete Varianzanalyse mit Messwiederholung (Faktoren: Bedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block: Prä vs. Kond	F[1,15] = 8,390	0,033
Haupteffekt Block: Kond vs. Post	F[1,15] = 5,601	0,096
Haupteffekt Block: Prä vs. Post	F[1,15] = 1,650	0,654

*P*: Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art. Block: Prä, Kond, Post. Prä: Prä-Block. Kond: Konditionierungsblock. Post: Post-Block. Bedingung: pain-3, pain-5, pain-7. P45 (35-50 ms), N100 (70-100 ms), N120 (100-150 ms), P260 (280-350 ms post Stimulus). *P* = Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art.

#### 4.4.4 Korrelationen

Für die Experimente der Cross-Over-Analyse wurden zwischen folgenden Variablen Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt: Temperatur des Kaltwasserbades, Schmerzintensität des konditionierenden Reizes (HNCS), Schmerzintensität des Testreizes während HNCS, RIII-Reflexfläche während HNCS und die mittleren Amplituden des N120- und des P260-Potentials. Die Schmerzintensität des Testreizes und die RIII-Reflexfläche während HNCS wurden dazu als Prozentwert des Prä-Blocks und die mittleren Amplituden der SEPs als Differenz zum Prä-Wert ausgedrückt. Es wurden alle 3 Versuchsbedingungen zusammen betrachtet. Für eine Übersicht über alle durchgeführten Analysen siehe Tabelle 4.11.

**Tabelle 4.11. Korrelationsanalysen Cross-Over-Kohorte.**

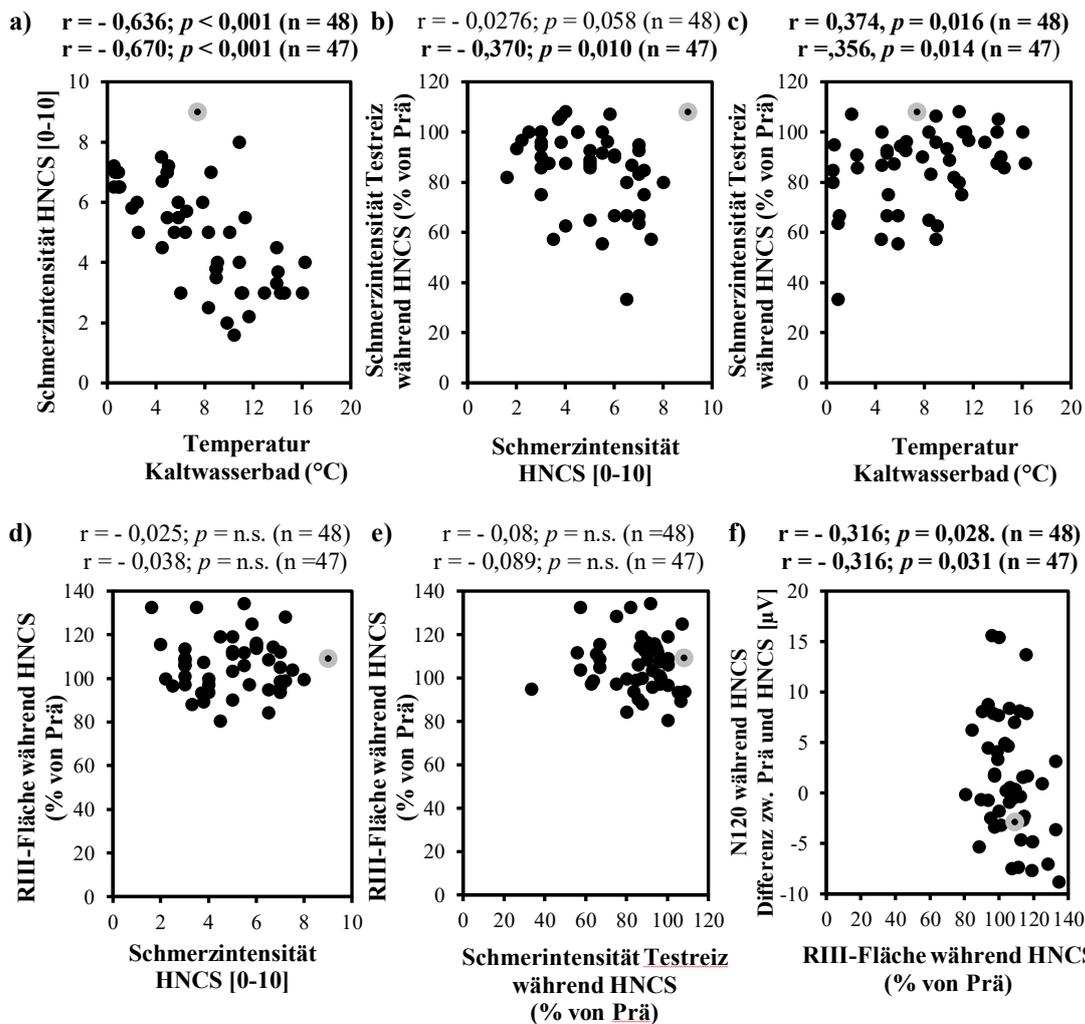
n = 48	Temperatur HNCS	Schmerzintensität Testreiz während HNCS (% von Prä)	RIII- Reflexfläche während HNCS (% von Prä)	N120 mittlere Amplitude während HNCS (Differenz zu Prä)	P260 mittlere Amplitude während HNCS (Differenz zu Prä)
n = 47					
Schmerzintensität HNCS	- <b>0,636</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	- 0,0276 <i>p</i> = 0,058	- 0,025 <i>p</i> = 0,868	- 0,014 <i>p</i> = 0,926	- 0,241 <i>p</i> = 0,1
	- <b>0,670</b> <i>p</i> < <b>0,001</b>	- <b>0,370</b> <i>p</i> = <b>0,010</b>	- 0,038 <i>p</i> = 0,798	0,052 <i>p</i> = 0,728	0,247 <i>p</i> = 0,094
Temperatur HNCS	-	<b>0,347</b> <i>p</i> = <b>0,016</b>	- 0,166 <i>p</i> = 0,259	- 0,062 <i>p</i> = 0,674	0,088 <i>p</i> = 0,551
	-	<b>0,356</b> <i>p</i> = <b>0,014</b>	- 0,166 <i>p</i> = 0,265	- 0,064 <i>p</i> = 0,670	0,088 <i>p</i> = 0,556
Schmerzintensität Testreiz während HNCS (% von Prä)	-	-	- 0,08 <i>p</i> = 0,589	0,025 <i>p</i> = 0,866	0,071 <i>p</i> = 0,629
	-	-	-0,089 <i>p</i> = 0,552	0,048 <i>p</i> = 0,749	0,078 <i>p</i> = 0,604
RIII-Reflexfläche während HNCS (% von Prä)	-	-	-	- <b>0,317</b> <i>p</i> = <b>0,028</b>	- 0,09 <i>p</i> = 0,538
	-	-	-	- <b>0,316</b> <i>p</i> = <b>0,031</b>	- 0,090 <i>p</i> = 0,545
N120 mittlere Amplitude während HNCS (Differenz zu Prä)	-	-	-	-	0,092 <i>p</i> = 0,535
	-	-	-	-	- 0,095 <i>p</i> = 0,526

Angegeben ist Pearsons *r*. Die Analysen wurden einmal für alle in der Cross-Over-Analyse eingeschlossenen Experimente durchgeführt (*n* = 48), sowie nach Ausschluss eines Ausreißers (Schmerzintensität HNCS = 9,0, Schmerzintensität Testreiz während HNCS (% von Prä) = 108%), dann *n* = 47. Vergleiche hierfür auch Abbildung 4.8. Signifikante Korrelationen sind fett markiert. *n* = Anzahl. HNCS: heterope nozizeptive konditionierende Stimulation. Prä: Prä-Block.

Erwartungsgemäß zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der für das Kaltwasserbad verwendeten Temperatur und der Schmerzintensität des Kaltwasserbades. Je niedriger die Temperatur, als desto schmerzhafter wurde die HNCS empfunden. Zudem führte eine kältere Temperatur signifikant zu einem stärkeren Effekt der HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes. Die Korrelation zwischen der Schmerzintensität der HNCS und des Effektes auf die Schmerzintensität des Testreizes wurde jedoch erst nach Ausschluss eines Ausreißers signifikant (Proband 933 Versuchsbedingung pain-7 mit einer Schmerzintensität der HNCS von 9 auf der NRS [0-10] und einer relativen Schmerzintensität des Testreizes während der HNCS von 108 % im Vergleich zum Prä-Block).

Analog zu den Varianzanalysen zwischen den verschiedenen Versuchsbedingungen (pain-3, pain-5, pain-7) gab es keine signifikanten Korrelationen zwischen Parametern der HNCS (Temperatur und Schmerzbewertung) und dem RIII-Reflex. Auch korrelierten die Veränderungen des N120 und des P260 Potentials weder mit der Temperatur noch mit der Schmerzintensität der HNCS.

Interessanterweise bestand eine Korrelation zwischen der Veränderung der RIII-Reflexfläche und der mittleren Amplitude des N120 Potentials während HNCS. Für die Darstellung ausgewählter Korrelationsanalysen vergleiche auch Abbildung 4.8.



**Abbildung 4.7. Ausgewählte Korrelationen der Ergebnisse aller 48 in der Cross-Over-Kohorte durchgeführten Experimente.** a) Verhältnis zwischen der Temperatur des Kaltwasserbades und der Schmerzintensität der HNCS. b) Verhältnis zwischen der Schmerzintensität der HNCS und des Effekts von HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes c) Verhältnis zwischen der Temperatur des Kaltwasserbades und des Effekts der HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes. d) Verhältnis zwischen der Schmerzintensität des HNCS und des Effekts von HNCS auf die RIII-Reflexfläche. e) Verhältnis des Effekts von HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes und auf die RIII-Reflexfläche. f) Verhältnis des Effekts der HNCS auf die RIII-Reflexfläche und auf die mittlere Amplitude des N120 Potentials. Ein Ausreißer ist mit einer grauen Umrandung markiert. Über jedem Diagramm ist der Korrelationskoeffizient  $r$  für die Cross-Over-Kohorte und nach dem Ausschluss des Ausreißers angegeben. Für alle durchgeführten Korrelationsanalysen siehe Tabelle 4.11.

HNCS: heterotope nozizeptive konditionierende Stimulation. °C: Grad Celsius. Prä: Prä-Block. Kond: Konditionierungsblock.

#### **4.4.5 Zusammenfassung**

Die Ergebnisse der Cross-Over-Analyse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Während der HNCS kam es zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzintensität des Testreizes, wobei das Ausmaß der Reduktion sowohl im Vergleich der Versuchsbedingungen als auch in der Korrelationsanalyse signifikant von der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes abhing. Die prozentuale Änderung der Schmerzintensität des Testreizes während HNCS korrelierte auch mit der Temperatur des für die HNCS verwendeten Kaltwasserbades. Zudem kam es zu einer reversiblen Reduktion der mittleren Amplitude des P260 Potentials ohne Einfluss der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes. Bei den weiteren analysierten Potentialen (P45, N100, N120) kam es zu keiner signifikanten Veränderung.

Bei der RIII-Reflexfläche kam es zu keiner signifikanten Änderung in keiner der drei Versuchsbedingungen. Die prozentuale Änderung der RIII-Reflexfläche während HNCS korrelierte signifikant mit der Differenz des N120 Potentials zwischen Prä- und Konditionierungsblock.

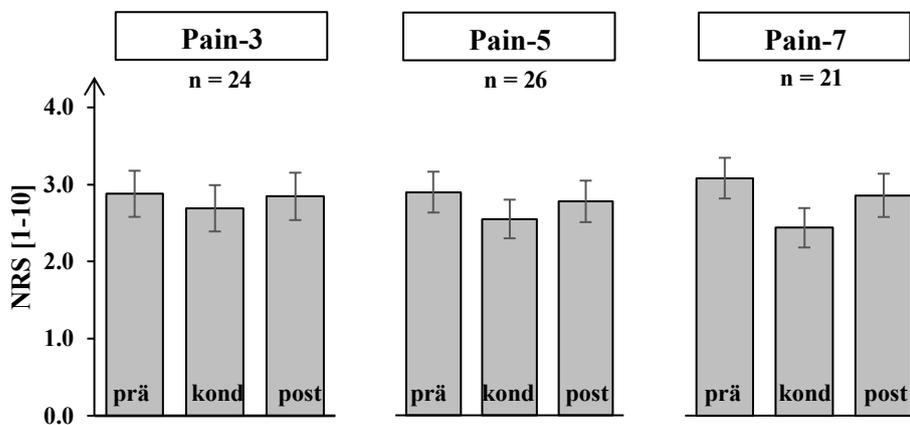
## 4.5 Gesamtkohorte

Es wurden 71 Experimente von 30 Probanden in die Analyse eingeschlossen, davon 24 Experimente in der Versuchsbedingung pain-3, 26 Experimente in pain-5 und 21 Experimente in pain-7. Die Reihenfolge der Durchführung der Versuchsbedingungen zeigte für keine der untersuchten Variablen einen statistisch signifikanten Effekt (alle  $P > 0,05$ , vgl. Anhang) weshalb sie nicht in die endgültige statistische Auswertung und in die Darstellung der Ergebnisse aufgenommen wurde.

### 4.5.1 Bewertung der Schmerzintensität des Testreizes

Die Schmerzbewertung des Testreizes in der Gesamtkohorte lag während des Prä-Blocks bei etwa 2,9-3,0 in allen Versuchsbedingungen, ähnlich wie in der Cross-Over-Kohorte. Auch hier kam es zu einer reversiblen Reduktion der Schmerzintensität des Testreizes während des Konditionierungsblocks auf zwischen  $2,5 \pm 1,2$  bis  $2,7 \pm 1,5$ . Im Gegensatz zur Cross-Over-Kohorte war der Unterschied in der Reduktion des Testschmerzes nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Versuchsbedingungen.

Die Bewertung der Schmerzintensität des Testreizes auf der numerischen Ratingskala (NRS) sind in Abbildung 4.9 als Mittelwert pro Versuchsbedingung und Block  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts und in Tabelle 4.12 als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und als Prozentwert des Prä-Blocks  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.



**Abbildung 4.8 Schmerzintensität des Testreizes in der Gesamtkohorte für jede Versuchsbedingung und Block.** Werte dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler. Prä: Prä-Block. Kond: Konditionierungsblock. Post: Post-Block. NRS: numerische Ratingskala.

**Tabelle 4.12 Schmerzintensität des Testreizes in der Gesamtkohorte**

		<b>Prä Block</b>	<b>Konditionierungsblock</b>	<b>Post Block</b>
<b>Pain-3</b>	<b>NRS [0-10]</b>	2,9 ± 1,5	2,7 ± 1,5	2,8 ± 1,5
<b>(n = 24)</b>	<b>% von Prä Block</b>	100 ± 0	88 ± 22	97 ± 16
<b>Pain-5</b>	<b>NRS [0-10]</b>	2,9 ± 1,3	2,5 ± 1,2	2,8 ± 1,3
<b>(n = 26)</b>	<b>% von Prä Block</b>	100 ± 0	87 ± 14	95 ± 13
<b>Pain-7</b>	<b>NRS [0-10]</b>	3,0 ± 1,2	2,5 ± 1,2	2,8 ± 1,3
<b>(n = 21)</b>	<b>% von Prä Block</b>	100 ± 0	80 ± 19	94 ± 12

Die Schmerzbewertung des Testreizes wurde jeweils am Ende jedes Blocks als Mittelwert der letzten 5 Stimuli abgefragt. Werte sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Prozentwert des Wertes des Prä-Blocks ± Standardabweichung. NRS: Numerische Ratingskala.

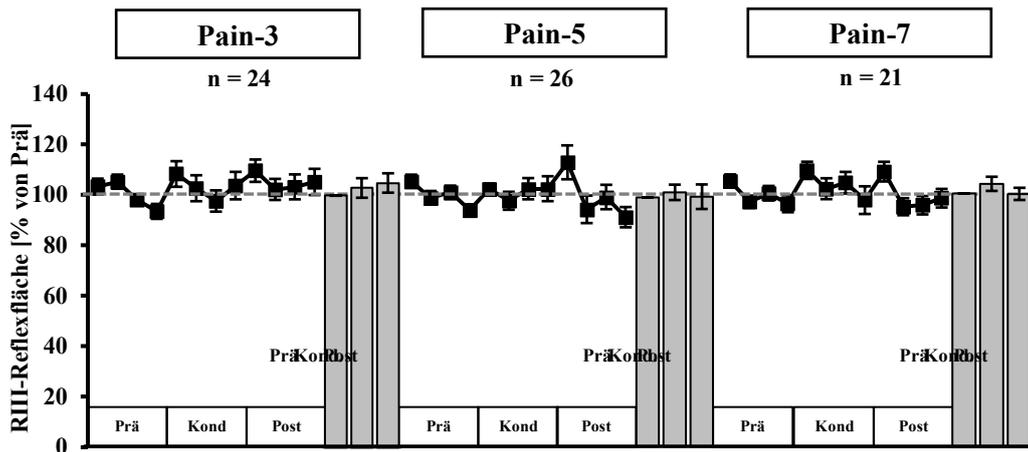
Eine gemischte Varianzanalyse mit dem Intersubjektfaktor Versuchsbedingung (pain-3/-5/-7) und dem Intrasubjektfaktor Block zeigte einen signifikanten Haupteffekt von Block ( $F[2,136] = 27,377$ ,  $p < 0,001$ ), aber weder eine signifikante Interaktion zwischen Block und Versuchsbedingung ( $F[4,136] = 1,947$ ,  $p = 0,106$ ), noch einen signifikanten Haupteffekt der Versuchsbedingung ( $F[2,68] = 0,017$ ,  $p = 0,983$ ).

Nachgeordnete Varianzanalysen zeigten sowohl eine signifikante Schmerzreduktion von Prä- zu Konditionierungsblock ( $F[1,68] = 54,958$ ,  $p < 0,001$ ), als auch eine Schmerzzunahme von Konditionierungs- zu Post-Block ( $F[1,68] = 22,064$ ,  $p < 0,001$ ), aber keinen Unterschied in der Schmerzintensität zwischen Prä- und Post-Block ( $F[1,68] = 4,122$ ,  $p = 0,138$ ).

Die Prozentwerte der Schmerzintensität bezogen auf den Wert des Prä-Blocks waren während des Konditionierungsblocks  $88 \pm 22\%$  (pain-3),  $87 \pm 14\%$  (pain-5) und  $80 \pm 19\%$  (pain-7, vergleiche auch Tabelle 4.11). Im Gegensatz zur Cross-Over-Analyse zeigte sich bei einem Vergleich der Prozentwerte des Konditionierungsblocks in einer einfaktoriellen Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen ( $F[2,68] = 1,059$ ,  $p = 0,352$ ).

## 4.5.2 RIII-Reflex

Wie in der Cross-Over-Kohorte lagen die Ausgangswerte für die RIII-Reflexfläche bei etwa  $700 \pm 300 \mu\text{V} \cdot \text{ms}$ . Es zeigt sich auch hier eine geringe, nicht signifikante Zunahme des RIII-Reflexes zu Beginn und Ende des Konditionierungsblocks. Die Flächen des RIII-Reflexes sind in Abbildung 4.10 als Prozentwerte des Prä-Blocks  $\pm$  Standardfehler und in Tabelle 4.13 sowohl als Rohwerte  $\pm$  Standardabweichung als auch als Prozentwerte  $\pm$  Standardabweichung des Prä-Blocks dargestellt.



**Abbildung 4.9. RIII-Reflexflächen der Gesamtkohorte.** Alle Werte sind angegeben als Prozentwert des gemittelten Wertes des Prä-Blocks  $\pm$  Standardfehler. In den Liniendiagrammen stellt jeder Datenpunkt die gemittelte RIII-Reflexantwort dreier konsekutiver Reize (ca. 30 sec) dar. Jeweils vier Datenpunkte ergeben einen Block (2 min). Die Säulendiagramme zeigen jeweils den Mittelwert der Reflexflächen eines Blocks. Prä: Prä-Block. Kond: Konditionierungsblock. Post: Post-Block.

**Tabelle 4.13 Absolute Werte der RIII-Reflexflächen in  $\mu\text{V} \cdot \text{ms}$  und Prozentwerte in % von Prä-Block für Prä-, Konditionierungs- und Post-Block für pain-3/-5/-7 der Gesamtkohorte.**

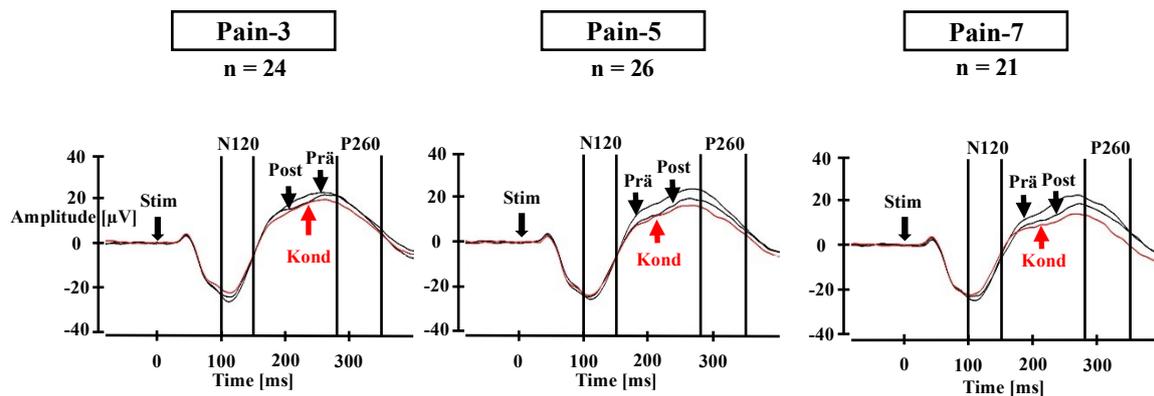
		Prä Block	Konditionierungsblock	Post Block
Pain-3	$[\mu\text{V} \cdot \text{ms}]$	$690 \pm 349$	$707 \pm 378$	$708 \pm 333$
	% von Prä Block	$100 \pm 0$	$103 \pm 19$	$105 \pm 19$
Pain-5	$[\mu\text{V} \cdot \text{ms}]$	$770 \pm 347$	$798 \pm 402$	$783 \pm 396$
	% von Prä Block	$100 \pm 0$	$103 \pm 15$	$101 \pm 22$
Pain-7	$[\mu\text{V} \cdot \text{ms}]$	$756 \pm 279$	$797 \pm 321$	$753 \pm 258$
	% von Prä Block	$100 \pm 0$	$105 \pm 13$	$101 \pm 12$

Alle Werte angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.  $\mu\text{V}$ : Mikrovolt. ms: Millisekunden.

Eine gemischte Varianzanalyse mit Intersubjektfaktor Versuchsbedingung und Intrasubjektfaktor Block zeigte weder einen signifikanten Haupteffekt des Blocks ( $F[2,136] = 2,222, p = 0,112$ ), noch eine Interaktion ( $F[4,136] = 0,444, p = 0,777$ ), noch einen Haupteffekt der Versuchsbedingung ( $F[2,68] = 0,403, p = 0,670$ ).

### 4.5.3 Somatosensibel evozierte Potentiale

Die somatosensibel evozierten Potentiale zeigten die erwarteten Komponenten (vgl. Kapitel 4.5 und Abbildung 4.10). Wie in der Cross-Over-Kohorte blieben die Amplituden der frühen P45 und N100 Potentiale während der CPM Experimente konstant und es kam zu einer reversiblen Reduktion der Amplitude des P260 Potentials. Im Gegensatz zur Analyse der Cross-Over-Kohorte zeigte sich auch eine nicht-reversible Reduktion der Amplitude des N120 Potentials während des Konditionierungsblocks ohne Einfluss der Intensität des konditionierenden Schmerzreizes. Die SEP Kurven sind in Abbildung 4.11 dargestellt. Die Mittelwerte der Amplituden während der Analysefenster sind in Tabelle 4.14 aufgeführt.



**Abbildung 4.10 Somatosensibel evozierte Potentiale während der Versuchsblöcke unter den verschiedenen Versuchsbedingungen für die Gesamtkohorte.** Für jede Versuchsbedingung ist die gemittelte Kurve jedes Blocks dargestellt. Die vertikalen Linien grenzen die Analysezeitfenster des N120 und P260 Potentials ein. Die Analysefenster der ebenfalls analysierten P45 und N100 Potentiale sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet. N: Anzahl. Stim: Zeitpunkt der elektrischen Stimulation des rechten Nervus suralis. Prä: Prä-Block. Kond = Konditionierungsblock. Post = Post-Block.

**Tabelle 4.14 Gemittelte SEP Amplituden der Versuchsblöcke für die Versuchsbedingungen Pain-3/-5/-7 der Gesamtkohorte.**

	Prä Block	Konditionierungsblock	Post Block
<b>P 45 [µV]</b>			
Pain-3 (n = 24)	3,3 ± 2,9	3,3 ± 3,8	3,3 ± 2,3
Pain-5 (n = 26)	3,6 ± 3,9	2,4 ± 3,0	3,0 ± 3,2
Pain-7 (n = 21)	2,0 ± 3,5	3,5 ± 3,6	2,9 ± 4,5
<b>N 100 [µV]</b>			
Pain-3 (n = 24)	-18,2 ± 11,7	-16,8 ± 9,9	-18,4 ± 11,5
Pain-5 (n = 26)	-18,6 ± 9,0	-19,5 ± 8,9	-20,4 ± 9,6
Pain-7 (n = 21)	-19,9 ± 11,2	-19,8 ± 9,6	-20,3 ± 10,0
<b>N 120 [µV]</b>			
Pain-3 (n = 24)	-20,1 ± 8,5	-18,1 ± 8,5	-18,4 ± 8,2
Pain-5 (n = 26)	-19,7 ± 9,3	-18,3 ± 9,0	-18,2 ± 8,0
Pain-7 (n = 21)	-19,0 ± 8,4	-16,1 ± 8,7	-18,2 ± 7,8
<b>P 260 [µV]</b>			
Pain-3 (n = 24)	13,6 ± 8,3	11,2 ± 8,4	13,6 ± 8,8
Pain-5 (n = 26)	15,2 ± 8,3	9,7 ± 5,0	12,6 ± 7,2
Pain-7 (n = 21)	15,0 ± 6,7	8,3 ± 7,3	13,0 ± 8,0

P 45 (35-50 ms), N 100 (70-100 ms), N 120 (100-150 ms), P 260 (280-350 ms post Stimulus). Alle Werte als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. µV: Mikrovolt.

Die Amplituden der SEP Potentiale wurden mittels gemischter Varianzanalysen mit dem Intrasubjektfaktor Block (Prä-Block, Konditionierungsblock, Post-Block) und dem Intersubjektfaktor Versuchsbedingung (pain-3/-5/-7) analysiert. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4.15 aufgeführt.

Zusammengefasst ergab die Analyse der P45 und N100 Potentiale keine signifikante Veränderung der Potentiale während des Konditionierungsblocks in keiner der drei Versuchsbedingungen. Die N120 Amplitude nahm zwischen Prä- und Konditionierungsblock in allen Versuchsbedingungen signifikant ab, ohne dass der Post-Block sich statistisch signifikant vom Prä- und Konditionierungsblock unterschied. Es zeigte sich kein Einfluss der Versuchsbedingung auf die Größe der Reduktion der Amplitude während des Konditionierungsblocks. Die P260 Amplitude nahmen während des Konditionierungsblocks in allen Versuchsbedingungen reversibel ab. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Amplitude von Prä- zu Konditionierungsblock und eine signifikante Zunahme von Konditionierungs- zu Post-Block. Zwischen Prä- und Post-Block gab es keinen signifikanten Unterschied. Es zeigte sich kein Einfluss der Versuchsbedingung auf das Ausmaß der Reduktion der P260 Amplitude.

**Tabelle 4.15 Statistische Analyse der somatosensibel evozierten Potentiale der Gesamtkohorte.**

	Statistische Verteilung	P
<b>P45: gemischte Varianzanalyse (Faktoren: Versuchsbedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block	F[2,136] = 0,044	0,957
Haupteffekt Bedingung	F[2,68] = 0,225	0,799
Interaktion Block*Bedingung	F[4,136] = 1,277	0,282
<b>N100: gemischte Varianzanalyse (Faktoren: Versuchsbedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block	F[2,136] = 1,650	0,196
Haupteffekt Bedingung	F[2,68] = 0,314	0,732
Interaktion Block*Bedingung	F[4,136] = 0,864	0,488
<b>N120: gemischte Varianzanalyse (Faktoren: Versuchsbedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block	F[2,136] = 5,261	0,008
Haupteffekt Bedingung	F[2,68] = 0,134	0,874
Interaktion Block*Bedingung	F[4,136] = 0,555	0,681
<b>N120: nachgeordnete gemischte Varianzanalyse (Faktoren: Versuchsbedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block: Prä vs. Kond	F[1,68] = 8,131	0,018
Haupteffekt Block: Kond vs. Post	F[1,68] = 1,776	0,561
Haupteffekt Block: Prä vs. Post	F[1,68] = 4,208	0,132
<b>P260: gemischte Varianzanalyse (Faktoren: Versuchsbedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block	F[2,136] = 15,603	< 0,001
Haupteffekt Bedingung	F[2,68] = 0,070	0,933
Interaktion Block*Bedingung	F[4,136] = 1,109	0,355
<b>P260: gemischte Varianzanalyse (Faktoren: Versuchsbedingung, Block)</b>		
Haupteffekt Block: Prä vs. Kond	F[1,68] = 29,018	< 0,001
Haupteffekt Block: Kond vs. Post	F[1,68] = 11,761	0,003
Haupteffekt Block: Prä vs. Post	F[1,68] = 3,824	0,165

P: Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art. Block: Prä, Kond, Post. Prä: Prä-Block. Kond: Konditionierungsblock. Post: Post-Block. Bedingung: pain-3, pain-5, pain-7. P45 (35-50 ms), N100 (70-100 ms), N120 (100-150 ms), P260 (280-350 ms post Stimulus).

#### 4.5.4 Korrelationen

Es wurden für die Ergebnisse der Gesamtkohorte analog zur Cross-Over-Analyse Korrelationsanalysen nach Pearson durchgeführt. Dazu wurden auch hier alle durchgeführten Experimente zusammengenommen. Für eine Übersicht über alle durchgeführten Analysen siehe Tabelle 4.16.

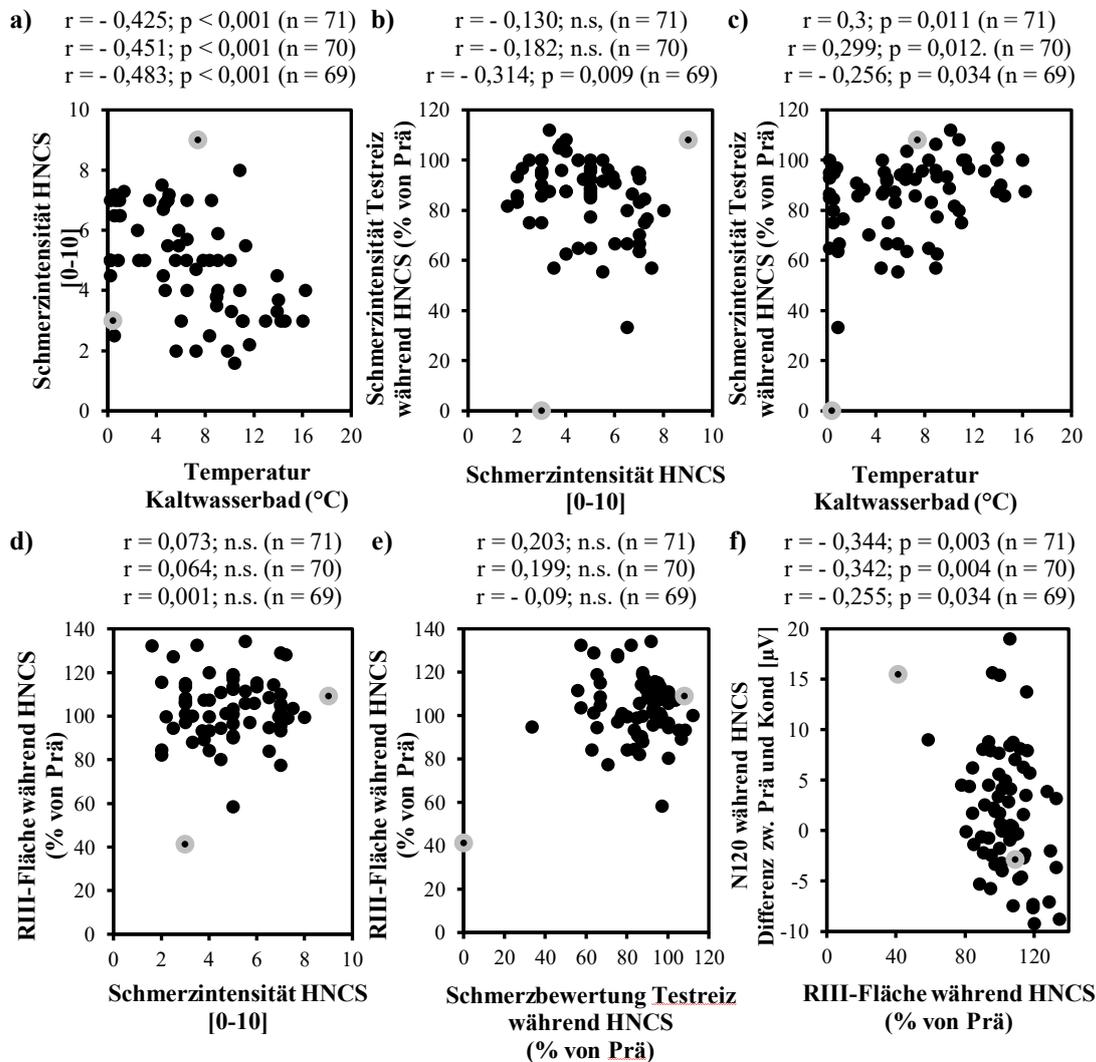
Tabelle 4.16. Korrelationsanalysen der Ergebnisse der Gesamtkohorte.

n = 71	Temperatur HNCS	Schmerzintensität Testreiz während HNCS (% von Prä)	RIII- Reflexfläche während HNCS (% von Prä)	N120 mittlere Amplitude während HNCS (Differenz zu Prä)	P260 mittlere Amplitude während HNCS (Differenz zu Prä)
n = 70					
n = 69					
Schmerzintensität HNCS	- 0,425 <i>p</i> < 0,001	- 0,130 <i>p</i> = 0,281	0,073 <i>p</i> = 0,544	0,039 <i>p</i> = 0,747	- 0,206 <i>p</i> = 0,085
	- 0,451 <i>p</i> < 0,001	- 0,182 <i>p</i> = 0,132	0,064 <i>p</i> = 0,601	0,068 <i>p</i> = 0,569	- 0,21 <i>p</i> = 0,08
	- 0,483 <i>p</i> < 0,001	- 0,314 <i>p</i> = 0,009	0,001 <i>p</i> = 0,996	0,11 <i>p</i> = 0,368	- 0,215 <i>p</i> = 0,076
Temperatur HNCS	-	0,3 <i>p</i> = 0,011	0,078 <i>p</i> = 0,519	-0,158 <i>p</i> = 0,187	0,092 <i>p</i> = 0,433
	-	0,299 <i>p</i> = 0,012	0,077 <i>p</i> = 0,528	- 0,157 <i>p</i> = 0,195	0,093 <i>p</i> = 0,445
	-	0,256 <i>p</i> = 0,034	0,001 <i>p</i> = 0,992	- 0,120 <i>p</i> = 0,328	0,091 <i>p</i> = 0,456
Schmerzintensität Testreiz während HNCS (% von Prä)	-	-	0,203 <i>p</i> = 0,089	- 0,083 <i>p</i> = 0,493	0,043 <i>p</i> = 0,723
	-	-	0,199 <i>p</i> = 0,099	- 0,069 <i>p</i> = 0,568	0,046 <i>p</i> = 0,708
	-	-	- 0,09 <i>p</i> = 0,464	0,101 <i>p</i> = 0,409	0,043 <i>p</i> = 0,728
RIII-Reflexfläche während HNCS (% von Prä)	-	-	-	-0,344 <i>p</i> = 0,003	0,047 <i>p</i> = 0,695
	-	-	-	-0,342 <i>p</i> = 0,004	0,048 <i>p</i> = 0,693
	-	-	-	- 0,255 <i>p</i> = 0,034	0,045 <i>p</i> = 0,715
N120 mittlere Amplitude während HNCS (Differenz zu Prä)	-	-	-	-	- 0,045 <i>p</i> = 0,711
	-	-	-	-	-0,046 <i>p</i> = 0,703
	-	-	-	-	- 0,043 <i>p</i> = 0,726

Angegeben ist Pearsons *r*. Die Analysen wurden einmal für alle durchgeführten Experimente durchgeführt (*n* = 71), sowie nach Ausschluss des Ausreißers, der auch in den Korrelationsanalysen der Cross-Over-Kohorte ausgeschlossen wurde (*n* = 70), und nach Ausschluss eines weiteren Ausreißers (*n* = 69). Vergleiche hierfür auch Abbildung 4.11 bzw. Kapitel 4.4.4. Signifikante Korrelationen sind fett markiert. *n* = Anzahl. HNCS: heteropoe nozizeptive konditionierende Stimulation. Prä: Prä-Block.

Erwartungsgemäß gab es eine signifikante Korrelation zwischen der Temperatur und der Schmerzintensität des Kaltwasserbades: Je kälter das Wasser, desto höher die Bewertung der Schmerzintensität auf der numerischen Ratingskala. Auch korrelierte die Schmerzreduktion des Testreizes signifikant mit der Wassertemperatur: Je kälter das Wasser, desto größer der Effekt der HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes. Die Korrelation zwischen der Schmerzintensität der HNCS und der Schmerzreduktion des Testreizes durch die HNCs wurde allerdings erst nach dem Ausschluss zweier Ausreißer signifikant (vgl. Abbildung 4.11).

Analog zu den Ergebnissen der Gruppenvergleiche gab es weder eine signifikante Korrelation zwischen der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes und dem Effekt der HNCS auf den RIII-Reflex noch zwischen dem CPM-Effekt auf die Schmerzbewertung des Testreizes und auf den RIII-Reflex. Interessanterweise korrelierten auch hier der Effekt der HNCS auf den RIII-Reflex und auf das N120 SEP-Potential.



**Abbildung 4.11** Ausgewählte Korrelationen der Ergebnisse aller 71 in der Gesamtkohorte durchgeführten Experimente. a) Verhältnis zwischen der Temperatur des Kaltwasserbades und der Schmerzintensität der HNCS. b) Verhältnis zwischen der Schmerzintensität der HNCS und des Effekts von HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes c) Verhältnis zwischen der Temperatur des Kaltwasserbades und des Effekts der HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes. d) Verhältnis zwischen der Schmerzintensität des HNCS und des Effekts von HNCS auf die RIII-Reflexfläche. e) Verhältnis des Effekts von HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes und auf die RIII-Reflexfläche. f) Verhältnis des Effekts der HNCS auf die RIII-Reflexfläche und auf die mittlere Amplitude des N120 Potentials. Zwei Ausreißer sind mit einer grauen Umrandung markiert. Über jedem Diagramm ist der Korrelationskoeffizient r für die Gesamtkohorte und nach dem Ausschluss eines und beider Ausreißer angegeben. Für alle durchgeführten Korrelationsanalysen siehe Tabelle 4.16. HNCS: heterotope nozizeptive konditionierende Stimulation. °C: Grad Celsius. Prä: Prä-Block. Kond: Konditionierungsblock.

## 4.6 Übersicht über die Ergebnisse von Cross-Over- und Gesamtkohorte

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 30 gesunde, erwachsene Probanden mit jeweils 1-3 validen Experimenten (insgesamt 71 Experimente). Neben der Analyse dieser Gesamtkohorte wurde eine Kohorte von 16 Probanden untersucht, für die pro Versuchsbedingung jeweils ein valides Experiment vorlag (insgesamt 48 Experimente, Cross-Over-Kohorte). Für einen Überblick über die Unterschiede in Probandencharakteristika und Stimulationsparametern vergleiche Tabelle 4.17.

**Tabelle 4.17. Vergleich der Probandencharakteristika und Stimulationsparameter in Cross-Over- und Gesamtkohorte.**

	<b>Cross-Over-Kohorte</b>	<b>Gesamtkohorte</b>
<b>Anzahl Probanden</b>	16	30
<b>Anzahl Experimente</b>	48	69
<b>Alter</b>	Kein signifikanter Unterschied, keine auffälligen Werte	
<b>Geschlecht</b>		
<b>PCS</b>		
<b>STAI state</b>		
<b>STAI trait</b>		
<b>BDI</b>	unauffällige Werte	
<b>RIII-Reflexschwelle und Schmerzschwelle Testreiz</b>	Korrelieren miteinander, kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen	
<b>Reizintensität Testreiz</b>	kein signifikanter Unterschied	
<b>Temperatur Kaltwasserbad</b>		
Unterschied zwischen Gruppen	für pain-3 und pain-5 signifikant niedrigere Temperaturen in nicht Cross-Over-Probanden	
Unterschied zwischen Versuchsbedingungen	signifikant	nicht signifikant
<b>Schmerzintensität HNCS</b>		
Unterschied zwischen Versuchsbedingungen	signifikant	
Korrelationsanalysen	signifikante Korrelation mit Temperatur Kaltwassertest und der Reduktion der Schmerzintensität des Testreizes nach	

PCS: Pain Catastrophizing Scale. STAI: State-Trait Angstindex. BDI: Beck's Depressionsinventar. HNCS: Heterotope nozizeptive konditionierende Stimulation. Nicht-Cross-Over-Probanden: Probanden, deren Experiment nur in die Gesamtkohorte und nicht in die Cross-Over-Kohorte eingeschlossen wurden.

Die Analyse beider Kohorten hinsichtlich des Effekts der HNCS auf die Schmerzintensität des Testreizes, die RIII-Reflexfläche und die Amplituden der somatosensiblen Potentiale kommt zu weitestgehend übereinstimmenden Ergebnissen. Für einen Überblick und einen Vergleich der Ergebnisse beider Analysen siehe Tabelle 4.18.

Tabelle 4.18. Vergleich der Ergebnisse von Cross-Over- und Gesamtkohorte.

	Cross-Over-Kohorte	Gesamtkohorte
<b>Schmerzintensität des Testreizes während HNCS</b>		
Varianzanalysen/T-Tests	<b>reversible Reduktion</b>	
	<b>Ausmaß abhängig von Schmerzintensität HNCS</b>	Ausmaß nicht abhängig von Schmerzintensität HNCS
Korrelationsanalysen	<b>signifikante Korrelation mit Temperatur HNCS</b>	
	<b>signifikante Korrelation mit Schmerzintensität HNCS...</b>	
	...nach Ausschluss eines Ausreißers	...nach Ausschluss dreier Ausreißer
<b>RIII-Reflexfläche während HNCS</b>		
Varianzanalysen/T-Tests	keine signifikante Änderung	
Korrelationsanalysen	<b>signifikante Korrelation mit Änderung des N120 Potentials während HNCS</b>	
<b>Mittlere Amplituden der SEPs während HNCS</b>		
<b>P45</b>	keine signifikante Änderung	
<b>N100</b>	keine signifikante Änderung	
<b>N120</b>		
Varianzanalysen/T-Tests	keine signifikante Änderung	<b>nicht reversible Reduktion ohne Einfluss der Intensität des HNCS</b>
Korrelationsanalysen	<b>signifikante Korrelation mit RIII-Reduktion während HNCS</b>	
<b>P260</b>		
Varianzanalysen/T-Tests	<b>reversible Reduktion ohne Einfluss der Intensität des HNCS</b>	
Korrelationsanalysen	nicht signifikant	

Signifikante Veränderungen von Variablen während der HNCS und signifikante Korrelationen sind fett markiert. HNCS: Heterotope nozizeptive konditionierende Stimulation. SEP: somatosensibel evoziertes Potential.

## 5 Diskussion

---

Die zentralen Ergebnisse der vorliegenden Studie zum Einfluss der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes auf die Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung im Conditioned Pain Paradigma waren: Bei insgesamt 30 gesunden Probanden konnte bei Anwendung eines konditionierenden Schmerzreizes in drei unterschiedlichen Schmerzintensitäten (pain-3, pain-5, pain-7) eine Reduktion der Schmerzintensität des Testreizes festgestellt werden. Die Reduktion der Testreizintensität zeigte sich zumindest in der Untergruppe der Probanden mit einem validen Versuch für alle Versuchsbedingungen (Cross-Over-Kohorte, N = 16) abhängig von der Intensität des konditionierenden Reizes. Auch kam es durch den konditionierenden Schmerzreiz zu einer Reduktion später somatosensibel evozierter Potentiale. Entgegen der Hypothese dieser Arbeit kam es nicht zu einer Inhibierung der spinalen Nozizeption in Form einer Reduktion der RIII-Reflexflächen. Es konnte also ein psychophysischer CPM-Effekt ausgelöst, aber keine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung im Sinne einer Reduktion der RIII-Reflexflächen gezeigt werden.

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1 Studiendesign und Probanden

Das in der vorliegenden Studie verwendete Design ist angelehnt an bisherige Studien, die die Auswirkung verschiedener Faktoren auf die spinale Nozizeption und die Aktivierung der absteigenden Schmerzmodulation untersuchten (Ruscheweyh et al., 2011; Ruscheweyh et al., 2013; Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Krafft et al., 2017), sowie an übliche Methoden des Conditioned Pain Modulation Paradigmas (Goffaux et al., 2007; Piché et al., 2009; Pud et al., 2009). Während bereits publizierte Studien entweder den Einfluss der Intensität des konditionierenden Reizes auf den psychophysischen CPM-Effekt untersuchten (Granot et al., 2008; Nir et al., 2011; Nir et al., 2012; Smith et al., 2018), oder auf den RIII-Reflex als Maß für die spinale Nozizeption (Willer et al., 1984; Willer et al., 1989), untersuchte die vorliegende Studie beide Parameter gleichzeitig. Dies war möglich durch Verwendung der elektrischen Stimulation des Innervationsgebietes des rechten Nervus suralis als Testreiz. Zudem wurden somatosensibel evozierte Potentiale als Maß für die durch den Testreiz hervorgerufene supraspinale Aktivität aufgezeichnet und ausgewertet. Die Verwendung eines transkutanen elektrischen Testreizes ist allerdings auch kritisch zu sehen. So handelt es sich um keinen „natürlich“ vorkommenden Schmerzreiz, bei dem neben nozizeptiver A $\delta$ - und C-Fasern auch nicht nozizeptive Fasern aktiviert werden (Sandrini et al., 2005; Baumgärtner et al., 2012). Alternativen für einen Testreiz, welcher die Ableitung des RIII-Reflexes und von SEPs erlaubt und gleichzeitig selektiv nozizeptive Fasern reizt, sind Laserhitzestimuli und die elektrische

Stimulation mittels Elektroden, die spezifisch die kleinen (nozizeptiven) Nervenfasern der Epidermis aktivieren sollen (Kaube et al., 2000; Morch et al., 2007). Diese jedoch werden bisher noch nicht standardmäßig zur gleichzeitigen Ableitung von RIII-Reflex und SEPs eingesetzt, während die Verwendung der elektrischen Stimulation des Nervus suralis in Verbindung mit der Ableitung des RIII-Reflexes eine etablierte Methode zur Quantifizierung der spinalen Nozizeption darstellt (Sandrini et al., 2005). Andere häufig verwendete Testreize im CPM Paradigma sind schmerzhafte Hitzereize, sowie chemische und mechanische Schmerzreize (Pud et al., 2009). Bei diesen Schmerzmodalitäten müsste für die Quantifizierung der spinalen Nozizeption auf funktionelle Bildgebung zurückgegriffen werden. Diese ist zum einen aufwändig und kostenintensiv und zudem im Vergleich zur Ableitung des RIII-Reflexes wenig erprobt (Sandrini et al., 2005; Kolesar et al., 2015).

Um die Hypothese zu testen, ob die Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung im CPM-Paradigma von der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes abhängt, war es wichtig, die Auswirkung von Schmerzreizen nahe der Schmerztoleranzgrenze zu testen. Da es in der subjektiv empfundenen Schmerzintensität große interindividuelle Unterschiede gibt (Coghill et al., 2003; Moss et al., 2016), wurden nicht wie in bisherigen Publikation (Willer et al., 1989; Granot et al., 2008; Nir et al., 2011) unterschiedliche physikalische Intensitäten des konditionierenden Reizes als Versuchsbedingungen verwendet, sondern die tatsächlich empfundene Schmerzintensität. Der für den konditionierenden Schmerzreiz verwendete Kaltwassertest ist ein einfach zu applizierendes Modell für tonischen Schmerz und ein häufig genutzter konditionierenden Schmerzreize im CPM Paradigma (Pud et al., 2009). Allerdings variieren Schmerzschwelle, Schmerztoleranz und Bewertung der Schmerzintensität für Kältereize stark zwischen unterschiedlichen Individuen (Chen et al., 1989; Moss et al., 2016). Deshalb wurde die Wassertemperatur, die in der zweiten Minute des Kaltwassertests einen Schmerz von etwa 3, 5 und 7/10 hervorrufen würde, vorab individuell getestet und es wurden Probanden, die bei  $\sim 0^{\circ}\text{C}$  eine Schmerzintensität  $<3$  angaben, ausgeschlossen. Auch wenn in der Literatur für den Kaltwassertest eine gute Test-Re-Test-Reliabilität berichtet wurde (Koenig et al., 2014), konnten in der vorliegenden Studie trotz individueller Testung am Ende des Vorbereitungsstermins und zu Beginn des Versuchstermins die Wassertemperaturen für die Versuchsbedingungen (pain-3, pain-5, pain-7) nicht immer korrekt eingestellt werden. Dies hatte zur Folge, dass einige Probanden nicht in jeder Versuchsbedingung ein valides Experiment aufwiesen und somit nicht in die Cross-Over-Analyse aufgenommen werden konnten. Mögliche Ursachen könnten kognitive und emotionale Einflüsse, aber auch ein „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Phänomen des Testreizes auf den konditionierenden Reiz sein.

Eine Alternative für den konditionierenden Schmerzreiz mit ähnlich unkomplizierter Applikation, stellt die Verwendung eines schmerzhaften Heißwasserbades dar. Zumindest die interindividuelle

Varianz der Schmerzschwelle ist deutlich geringer als bei Kälteschmerz (Wasner et al., 2008), wodurch die Einstellung der entsprechenden Temperaturen weniger schwierig sein dürfte. Allerdings ist die Untersuchung des Kaltwassertests als einer der am häufigsten eingesetzten konditionierenden Reize (Pud et al., 2009), von besonderem Interesse.

Da es das Ziel der Studie war zu untersuchen, ob es physiologischerweise zu einer Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung in Abhängigkeit der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes kommt, wurde die Studie an gesunden Probanden durchgeführt. Ausgeschlossen wurden insbesondere Probanden mit möglicher Einschränkung der endogenen Schmerzmodulation durch internistische, neurologische, psychiatrische und Schmerzerkrankungen und Probanden mit möglichen Kontraindikationen für den Kaltwassertest (Herz-Kreislauf-Erkrankungen).

### **5.1.2 Erfassung möglicher psychologischer Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse**

Zu Beginn des Vorbereitungstermins T0 wurden die Probanden gebeten jeweils einen Fragebogen zu Depressionssymptomen (Beck et al., 1996; Hautzinger et al., 2006), Ängstlichkeit (Laux et al., 1981; Spielberger et al., 1983) und Katastrophisieren von Schmerzen (Meyer et al., 2008; Sullivan, 2009) auszufüllen. Alle drei Fragebögen finden eine breite Anwendung in Patientenversorgung und Forschung, was einen Vergleich mit anderen Studienpopulationen zulässt.

Das vordergründige Ziel dabei war es, Patienten mit depressiver Verstimmung, einer Neigung zum starken Katastrophisieren und einer starken Angstneigung zu erkennen und ggf. auszuschließen, denn auch wenn eine Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen Depressivität, Ängstlichkeit und Katastrophisieren von Schmerzen und der Größe des Conditioned Pain Modulation Effekts zeigte (Nahman-Averbuch et al., 2016), ist ein Einfluss dieser Faktoren auf die Schmerzempfindung und Modulation nicht ausgeschlossen. So besteht eine hohe Komorbidität zwischen Depressionen und chronischen Schmerzerkrankung, wobei eine mögliche gemeinsame Pathophysiologie diskutiert wird (Sheng et al., 2017). Für Ängstlichkeit und das Katastrophisieren besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit der Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen (Theunissen et al., 2012). Der Unterschied in Schmerzschwelle und Bewertung elektrischer Testreize zwischen weiblichen und männlichen Probanden lässt sich zum Teil durch Unterschiede in habitueller Ängstlichkeit erklären (Goffaux et al., 2011) und aktives Katastrophisieren während der Applikation schmerzhafter elektrischer Stimuli führt zu einer verstärkten subjektiven Schmerzwahrnehmung und Fazilitation des RIII-Reflexes (Ruscheweyh et al., 2013).

Die Berechnung eines Regressionsmodells mit den Ergebnissen der Fragebögen als mögliche Einflussfaktoren auf den CPM-Effekt für Testreizintensität, RIII-Reflexflächen und SEP Komponenten ist interessant, aufgrund der geringen Stichprobenzahl aber wenig aussagekräftig, weshalb auf eine solche Berechnung verzichtet wurde, zumal die vorliegende Studie nicht für die Untersuchung des Einflusses psychologischer Faktoren auf die Schmerzmodulation ausgelegt wurde.

Neben der Erfassung länger andauernder Merkmale durch die genannten Fragebögen, ist es auch möglich, kognitive und emotionale Zustände während der Durchführung der Versuche abzufragen. Dass diese - vor allem die erwartete Wirkung des konditionierenden Reizes auf die Testreizvariablen - nicht abgefragt wurden, zählt sicherlich zu den Limitationen der hier vorgestellten Studie.

### **5.1.3 Bewertung der subjektiven Schmerzintensität**

Für die Messung der subjektiven Schmerzintensität wurde in der vorliegenden Studie eine 11-stufige Numerische Rating Skala (NRS) verwendet. Zwar scheint es erst einmal kontraintuitiv eine subjektive Größe zu messen und zu vergleichen, doch ist „Schmerz“ an sich als subjektive Empfindung definiert (Loeser et al., 2008). Die Reduktion der empfundenen Schmerzintensität ist auch eines der wichtigsten Behandlungsziele chronischer Schmerzpatienten (Henry et al., 2017). Der Effekt der Conditioned Pain Modulation wird in der Regel durch die Veränderung der subjektiv empfundenen Testschmerzintensität oder der subjektiven Schmerzschwellen gemessen (Pud et al., 2009). Die numerische Ratingskala stellt eine sensitive, valide und einfach anwendbare Möglichkeit der Messung der subjektiven Schmerzintensität dar (Ferreira-Valente et al., 2011). In Studien häufig verwendet wird auch die visuelle Analogskala (VAS) z.B. in (Piché et al., 2009; Sprenger et al., 2011; Aparecida da Silva et al., 2018). Die Ergebnisse beide Skalen korrelieren miteinander, was einen Vergleich zwischen Studien mit unterschiedlichen Schmerzintensitätsskalen möglich macht (Ferreira-Valente et al., 2011).

### **5.1.4 Der RIII-Reflex als Parameter der spinalen Nozizeption und der absteigenden Schmerzmodulation**

In der vorliegenden Studie wurde der RIII-Reflex als Methode zur Quantifizierung der spinalen Nozizeption und indirekt der absteigenden Schmerzmodulation verwendet. Das Auslösen, Ableiten und Quantifizieren des RIII-Reflexes wurde analog zu bisherigen Publikationen durchgeführt (Willer, 1977; Bouhassira et al., 2003; Sandrini et al., 2005; Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015; Krafft et al., 2017). Auch wenn der RIII-Reflex ein anerkanntes und häufig verwendetes Maß zur Quantifizierung der spinalen Nozizeption ist, gibt es einige methodische Einschränkungen. So ist es bisher nicht flächendeckend gelungen, den RIII-Reflex im experimentellen Setting durch einen „natürlichen“ nozizeptiven Stimulus auszulösen. Dies stellt

in Frage, ob der RIII-Reflex tatsächlich ein nozizeptiver Reflex ist, oder nur eine Reaktion auf die elektrische Stimulation, die nicht selektiv nozizeptive Fasern reizt. Für die Einordnung des RIII-Reflexes als nozizeptiver Reflex spricht, dass er in der Regel erst oberhalb der Schmerzschwelle auftritt (Willer, 1977; Dowman, 1991), auch in der vorliegenden Studie, und die Latenz mit der Leitungsgeschwindigkeit nozizeptiver A $\delta$ -Fasern liegt (Ertekin et al., 1975). Zudem korreliert die RIII-Reflexschwelle mit der Schmerzschwelle und die RIII-Reflexfläche mit der subjektiven Schmerzintensität des applizierten Reizes (Willer, 1977; Dowman, 1991; Micalos et al., 2009).

Weiterhin ist fraglich, ob eine Schmerzmodulation durch bulbo-spinale Bahnen zuverlässig durch eine Veränderung des RIII-Reflexes abgebildet wird. Dazu müsste er durch dieselben Bahnen inhibiert werden, durch die auch aufsteigende nozizeptive Bahnen inhibiert werden. Untersuchungen an Tieren und Menschen mit Rückenmarksläsionen legen nahe, dass der RIII-Reflex beim Gesunden unter ständiger supraspinaler Kontrolle steht (Andersen et al., 2004; Sandrini et al., 2005). Es konnte auch gezeigt werden, dass psychologische Interventionen wie das Hervorrufen von Emotionen und Aufmerksamkeit, Entspannungsverfahren, Hypnose unter anderen die RIII-Reflexschwelle und -fläche beeinflussen können (Kiernan et al., 1995; Rhudy et al., 2005; Emery et al., 2008; Ruscheweyh et al., 2011). Allerdings war die Veränderung des RIII-Reflexes nicht immer gleichsinnig mit der Veränderung der subjektiven Schmerzempfindung (Rhudy et al., 2006; Roy et al., 2011). Diese Dissoziation kann auf unterschiedliche Art und Weise interpretiert werden: Es besteht die Möglichkeit von zusätzlicher supraspinaler Schmerzmodulation, die nur auf die subjektive Schmerzempfindung wirkt, aber nicht auf den spinalen RIII-Reflex. Oder aber es kommt zu einer Aktivierung der absteigenden Schmerzmodulation, die sich nicht in den Parametern des RIII-Reflexes niederschlägt. Sehr schlüssig ist das Bild hingegen in Studien zur Feedback-gesteuerten willentlichen Suppression des RIII-Reflexes. Sowohl gesunden Probanden, als auch Patienten mit Rückenschmerzen ist es möglich, unter Feedback zur Reflexgröße ihren RIII-Reflex willentlich durch Anwendung kognitiver und emotionaler Strategien zu unterdrücken (Ruscheweyh, Bäuml, et al., 2015; Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015; Krafft et al., 2017). Dies geht einher mit einer Reduktion der subjektiven Schmerzintensität und der mittleren Amplitude somatosensibler Potentiale 100-150 ms nach Reizapplikation (N 120) (Ruscheweyh, Bäuml, et al., 2015), was für eine verminderte Aktivität im Inselkortex und der SII-Region spricht, die beide als Projektionsorte aufsteigender nozizeptiver Bahnen gelten (Dowman et al., 2007; Dum et al., 2009). Es kam also zu einer psychisch vermittelten (also supraspinal entstandenen) Suppression der spinalen Nozizeption mit konsekutiver verminderter aufsteigender nozizeptiver Aktivität und verminderter Schmerzempfindung.

Eine weitere Möglichkeit, die spinale Nozizeption im Menschen zu untersuchen, stellt die funktionelle Magnetresonanztomographie dar. Dieses Verfahren ist allerdings kostenintensiv, technisch aufwändig und wird noch nicht lange in der Erforschung der spinalen Nozizeption eingesetzt (Kolesar et al., 2015).

### **5.1.5 Somatosensibel evozierte Potentiale als Parameter der supraspinaler nozizeptiver Vorgänge**

Um testreizbezogene supraspinale nozizeptive Veränderungen zu quantifizieren wurden in der vorliegenden Studie somatosensibel evozierte Potentiale analog zu vorhergehenden Studien (Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Krafft et al., 2017) eingesetzt. Die Kombination aus RIII-Reflex-Messung und somatosensorisch evozierten Potentialen wird verwendet, um die spinale und supraspinale nozizeptive Aktivität nach einem Reiz gleichzeitig erfassen zu können (Dowman, 1991; Goffaux et al., 2007; Ladouceur et al., 2018). Um die Projektionsorte nozizeptiver ascendierender Bahnen (v.a. parietales Operkulum mit SII und Inselkortex) (Dum et al., 2009) besser darstellen zu können, wurden wie in bisherigen Studien unserer Arbeitsgruppe (Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Krafft et al., 2017) die Montage mit Cz als Messpunkt und Fpz als Referenzpunkt eingesetzt. Dementsprechend wiesen die abgeleiteten Potentiale in der vorliegenden Studie und in den bisherigen Studien unserer Arbeitsgruppe einen negativen Peak bei ca. 120 ms nach Reiz auf (Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Krafft et al., 2017), der auf eine Veränderung der Aktivität in parietalem Operkulum und Insel zurückgeführt werden kann (Dowman et al., 2007). Dieser kann in Studien, die eine Montage mit Cz als Messpunkt und die verbundenen Ohrläppchen als Referenz verwenden, jedoch nicht nachgewiesen werden (Goffaux et al., 2007; Ladouceur et al., 2012; Rustamov et al., 2016). Dafür findet sich in diesen Studien ein negativer Peak bei ca. 150 ms nach Reiz, der vermutlich in schmerzmodulierenden Zentren wie dem anterioren cingulären Kortex und dem medialen präfrontalen Kortex entsteht (Dowman et al., 2007). Dieser Peak ist in den Arbeiten mit der Montage Cz vs. Fpz nicht nachweisbar (Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015; Krafft et al., 2017).

Üblicherweise wird gleichzeitig zur Ableitung somatosensibel evozierter Potentiale auch ein Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet, um für Augenbewegungen, insbesondere Schreckreaktionen, zu kontrollieren, die zu Artefakten in den SEP-Aufnahmen führen können (Dowman, 1991; Goffaux et al., 2011; Torta et al., 2015). Da das Keypoint Portable® jedoch nur zwei Eingänge hat, war neben der Aufzeichnung des RIII-Reflexes und der SEPs keine zusätzliche Aufnahme möglich. Um Artefakte durch Augenbewegungen zu vermeiden, wurden die Probanden angeleitet, während der Aufnahmen einen Punkt vor ihnen zu fixieren und den Kopf und die Augen nicht zu bewegen. Zudem wurden alle SEP Aufnahmen visuell auf Artefakte geprüft und einzelne Spuren ggf. von der Analyse ausgeschlossen. In einer Studie mit einem ähnlichen Setting wie dem der vorliegenden Studie lagen bei weniger als 5% der reizgebundenen

Aufnahmen EOG Artefakte vor (Goffaux et al., 2011). Zudem konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass Schreckreaktionen nachlassen, wenn die Probanden durch häufigen Reizstimulation an den Reiz gewöhnt werden, z.B. durch Reizantwortkurven wie zur Reflexschwellenbestimmung durchgeführt (Dowman, 1992). Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass in der vorliegenden Studie trotz mangelnder Kontrolle für Augenbewegungen nur eine geringe Anzahl von SEP Aufnahmen Artefakte aufgrund von Augenbewegungen aufwies.

Die Aufnahme von somatosensibel evozierten Potentialen ist eine günstige, unkomplizierte und häufig angewandte Möglichkeit zur Quantifizierung der supraspinaler reizgebundener nozizeptiver Aktivität (Goffaux et al., 2007; Höffken et al., 2017). Sie hat jedoch auch einige Limitationen. Zuerst einmal spiegeln SEPs nicht allein die Aktivität nozizeptiver Fasern wider, selbst wenn Reize verwendet werden, die ausschließlich nozizeptiver Fasern reizen (Mouraux et al., 2009). Zudem stammen die Informationen zu den Kortextarealen, die die SEPs in bestimmten Zeitfenstern generieren, aus Analysen von Potentialen der Kopfhaut und den Analysen von intrakortikalen Potentialen weniger Probanden, die zudem in der Regel eine neurologische Erkrankung, wie z.B. eine Epilepsie aufwies (Dowman et al., 1994; Dowman et al., 2007). Eine alternative Möglichkeit der Erfassung supraspinaler nozizeptiver Vorgänge ist die funktionelle MRT, die im Vergleich zu elektrophysiologischen Messungen einer höhere örtliche aber eine geringere zeitliche Auflösung aufweist (Moont et al., 2011).

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Probandencharakteristika und Stimulationsparameter**

Die Probandenpopulation bestand zum Großteil aus Teilnehmer\*innen zwischen 20 und 30 Jahren. Unter den Probanden zeigte sich keine starke Neigung zum Katastrophisieren von Schmerz, Depressivität oder Ängstlichkeit. Die häufigsten Gründe für den Ausschluss von Probanden waren, dass der RIII-Reflex bei tolerierbarer Schmerzintensität des Testreizes nicht konstant ausgelöst und/oder aufgenommen werden konnte oder die Probanden im Kaltwassertest nicht ausreichend schmerzempfindlich waren.

Ähnlich wie in der Studienpopulation von Chen und Kollegen (Chen et al., 1989), zeichnete sich in der vorliegenden Studie eine Gruppe schmerzempfindlicher und eine Gruppe schmerztoleranter Probanden hinsichtlich der Kältereize ab. Selbst bei den nach den Vorversuchen eingeschlossenen Probanden wurde bei etwa 50% eine exakte Voreinstellung der Temperatur für die CPM Experimente nicht erreicht. Dabei war bei einem Großteil der Probanden eine hohe Schmerztoleranz der minimalen Wassertemperatur (0°C), also eine niedrige Bewertung der Schmerzintensität des Kaltwasserbades die Ursache, während bei anderen die Schmerzbewertung

zu stark variierte. Nachvollziehbarerweise benötigten diese, zum Großteil schmerztoleranten Probanden, für die Experimente pain-3 und pain-5 signifikant niedrigere Temperaturen, als die schmerzempfindlicheren Probanden der Cross-Over-Kohorte. Für die schmerzhafteste Versuchsbedingung pain-7 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Probanden der Cross-Over-Kohorte und den schmerztoleranten Probanden. Dies lag daran, dass die Temperatur in Richtung kälter bei 0°C begrenzt war und deshalb die schmerztoleranten Probanden kein valides Experiment in der Versuchsbedingung pain-7 aufwiesen. Bei den Probanden der Cross-Over-Kohorte korrelierte die Wassertemperatur erwartungsgemäß mit der Schmerzbewertung des Kaltwassertests und die Wassertemperaturen für die verschiedenen Versuchsbedingungen unterschieden sich signifikant. Dass dies bei den Probanden mit < 3 validen Experimenten nicht der Fall war, ist wahrscheinlich auf die Heterogenität der Gruppe zurückzuführen. Diese bestand zu 64% (N = 9) aus im Bezug auf Kälte schmerzunempfindlichen Probanden und zu 36% (N = 5) aus schmerzempfindlichen Probanden, deren Bewertungen des Kaltwassertests nicht reliabel waren.

Die Unterschiede in der Schmerzempfindlichkeit im Kaltwassertest ließen sich allerdings nicht auf die elektrischen Schmerzreize übertragen. Cross-Over-Kohorte und Nicht-Cross-Over Probanden unterschieden sich nicht hinsichtlich der elektrischen Schmerzschwellen, RIII-Reflexschwellen und Stimulationsintensität des elektrischen Testreizes während der CPM-Experimente. Das stimmt mit bisherigen Beobachtungen überein, dass sich die Schmerztoleranz und -empfindlichkeit nicht von einer Reizmodalität auf eine andere übertragen lässt (Janal et al., 1994). Wie in vorhergehenden Studien (Willer, 1977; Dowman, 1991; Bäumlner, 2019) lag die RIII-Reflexschwelle über der Schmerzschwelle und beide Schwellen korrelierten miteinander.

Hinsichtlich der untersuchten psychologische Einflussfaktoren gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des Alters, der Geschlechtsverteilung, der Depressivität, der Ängstlichkeit und des Katastrophisierens von Schmerzen.

### **5.2.2 Einfluss des konditionierenden Reizes auf Schmerzbewertung des Testreizes**

Die Applikation des konditionierenden Reizes führte in allen drei Versuchsbedingungen zu einer reversiblen Reduktion der Schmerzintensität des Testreizes. Es kam also zu einem signifikanten psychophysischen CPM Effekt, der in der Cross-Over-Kohorte  $8 \pm 12\%$  (pain-3),  $14 \pm 15\%$  (pain-5),  $19 \pm 19\%$  (pain-7) und in der Gesamtkohorte  $12 \pm 22\%$  (pain-3),  $13 \pm 14\%$  (pain-5),  $20 \pm 19\%$  (pain-7) betrug. Die Größe des CPM Effekts (also der Reduktion der Schmerzintensität des Testreizes) entspricht in etwa den Effekten bisheriger Studien (Moont et al., 2010; Sprenger et al., 2011), wobei aber auch größere CPM Effekte berichtet wurden (Goffaux et al., 2007; Piché et al., 2009). Mögliche Erklärungsansätze für die Heterogenität der Größe des CPM Effektes könnten die Verwendung unterschiedlicher Test- und konditionierender Reize sein (Aparecida da

Silva et al., 2018), die Geschlechtsverteilung der Probanden (Granot et al., 2008; Popescu et al., 2010), sowie Effekte von Ablenkung (Moont et al., 2010) und Erwartung (Goffaux et al., 2009). Zudem spielt gerade bei prozentualen Angaben die als Bezugsgröße verwendete Schmerzintensität des Testreizes eine Rolle.

In der Cross-Over-Analyse war der CPM Effekt in pain-7 signifikant stärker ausgeprägt als in pain-3 und es zeigte sich eine Korrelation zwischen der subjektiven Schmerzintensität des konditionierenden Reizes und der prozentualen Reduktion des Testreizes. In der Gesamtkohorte zeigte sich zwar eine signifikante Korrelation zwischen beiden Größen, aber im Vergleich zwischen den verschiedenen Versuchsbedingungen gab es keinen statistischen Unterschied. Während einige Studien ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Schmerzintensität des konditionierenden Reizes und CPM Effekt beobachteten (Willer et al., 1989; Sprenger et al., 2011; Smith et al., 2018), zeigte sich in anderen Studien keine weitere Zunahme des CPM Effektes bei höherer Intensität des konditionierenden Reizes, solange dieser eindeutig schmerzhaft war ( $> 3/10$  auf der NRS [0-10]) (Granot et al., 2008; Nir et al., 2011). Deshalb wurde die Hypothese aufgestellt, dass es sich bei der Conditioned Pain Modulation ein erschöpfbares Phänomen mit einem sogenannten „Ceiling Effekt“ handelt (Granot et al., 2008; Pud et al., 2009). Dabei muss allerdings beachtet werden, dass der Effekt der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes auf das Ausmaß des CPM Effekts möglicherweise nur durch ein Intrasubjekt-Design und nur bei einer großen Differenz der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes messbar ist. So konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Effekt der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes nur in der Cross-Over-Analyse und auch nur zwischen pain-3 und pain-7, nicht jedoch zwischen pain-5 und einer der beiden anderen Versuchsbedingungen gezeigt werden und auch nicht in der Gesamtkohorte, die in einem „Between-Subjekt“-Design analysiert wurde.

### **5.2.3 Einfluss des konditionierenden Reizes auf die spinale Nozizeption**

Laut unserer Hypothese erwarteten wir eine Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung und dadurch eine RIII-Reflex-Reduktion während der stark schmerzhaften, aber nicht während der leicht oder moderat schmerzhaften konditionierenden Stimulation. Obwohl in der vorliegenden Studie ein Effekt des konditionierenden Schmerzreizes auf die Schmerzbewertung des Testreizes vorlag - also ein psychophysischer CPM Effekt ausgelöst werden konnte -, zeigte sich in keiner der Versuchsbedingungen ein Einfluss des konditionierenden Schmerzreizes auf die RIII-Reflexfläche. Das widerspricht den Ergebnissen von Willer und Kollegen (Willer et al., 1984; Willer et al., 1989), die in ihren Studien eine signifikante Reduktion der RIII-Reflexflächen zeigen konnten, die mit der Intensität des konditionierenden Schmerzreizes korrelierte. Auch in

weiteren Studien zeigte sich eine RIII-Reflexreduktion durch konditionierende schmerzhafte Stimulation (Serrao et al., 2004; Marouf et al., 2014). In einigen anderen Studien konnte jedoch kein signifikanter Effekt der heterotopen nozizeptiven konditionierenden Stimulation gezeigt werden, es kam zu einer Dissoziation zwischen dem Effekt auf die Schmerzbewertung des Testreizes und dem Effekt auf den RIII-Reflex (Piché et al., 2009; Jurth et al., 2014; Piché et al., 2014; Lie et al., 2019). Passend dazu wurde beschrieben, dass der Effekt der heterotopen konditionierenden Stimulation auf die Schmerzintensität des Testreizes und den RIII-Reflex von unterschiedliche Hirnregionen vermittelt wird (Piché et al., 2009). Während der psychophysische CPM-Effekt mit einer starken Aktivierung des medialen präfrontalen Kortex und des orbitofrontalen Kortex korrelierte, zeigte sich eine Reduktion der RIII-Reflexfläche eher bei stärkerer Aktivierung des PAG, des primären somatosensorischen Kortex (SI), des somatomotorischen Assoziationskortex und des posterioren cingulären Kortex (Piché et al., 2009).

Es gibt einige mögliche Erklärungen für die widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich des CPM Effektes auf den RIII-Reflex.

Ein kürzlich erschienenes Review von Dhondt und Kollegen führt methodische Gründe für das Ausbleiben einer statistisch signifikanten RIII-Reflexreduktion in CPM Paradigmen an (Dhondt et al., 2019). Es sei vor allem auf die kleine Stichprobenzahl und damit geringe Power der Studien zurückzuführen und in einem Falle auf eine abweichende Methodik der Testreizapplikation mit festen und vergleichsweise großen Intervallen zwischen den einzelnen Reizen (Dhondt et al., 2019). Letzteres ist in der vorliegenden Studie nicht der Fall, da die Testreize randomisiert in Intervallen von 8-12 Sekunden appliziert wurden. Dies liegt innerhalb der Zeitintervalle, die auch von Dhondt und Kollegen empfohlen werden, auch wenn die Dauer der Experimente in der vorliegenden Studie etwas länger war (Dhondt et al., 2019). Bezüglich des Kritikpunktes der Stichprobenzahl, wurden tatsächlich einige der Studien, in denen HNCS zu keiner signifikanten RIII-Reflexreduktion führte mit zwischen 8 und 14 gesunden Probanden durchgeführt, also einer eher kleinen Gruppe (Drewes et al., 2003; Piché et al., 2009; Piché et al., 2014; Palit et al., 2016). Die Studie von Willer wurde jedoch mit 25 Probanden durchgeführt und eine weitere Studie von Jurth und Kollegen, in der die RIII-Reflexreduktion während HNCS ebenfalls nicht signifikant wurde, wurde mit 40 Probanden, von denen 36 in die Analyse eingeschlossen werden konnten, durchgeführt (Willer et al., 1979; Jurth et al., 2014). Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie beinhaltet Daten zum Einfluss von HNCS auf die RIII-Reflexgröße von 30 Probanden. In einer Studie unserer Arbeitsgruppe, bei der gesunde Probanden teils mit und teils ohne Feedback versuchten, mit Hilfe von Entspannungsmethoden aktiv ihren RIII-Reflex zu verkleinern, konnte in allen drei Gruppen mit jeweils 15 Probanden eine signifikante Reduktion der RIII-Reflexfläche gezeigt werden (Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015). Die zwei von Dhondt und Kollegen

angebrachten methodischen Ursachen für Studien ohne signifikanten Einfluss von HNCS auf die RIII-Reflexgröße scheinen auf die vorliegende Studie also eher nicht zuzutreffen.

Doch wie können die widersprüchlichen Ergebnisse anderweitig erklärt werden?

Eine Möglichkeit ist, dass der CPM Effekt im Menschen vor allem supraspinal vermittelt wird, im Gegensatz zum DNIC Effekt bei Tieren, von dem gezeigt werden konnte, dass er von absteigenden schmerzmodulierenden Bahnen vermittelt wird (Le Bars et al., 1979b). Warum jedoch konnte in einigen Studien ein signifikanter Effekt auf den RIII-Reflex gezeigt werden? Möglicherweise beruht dies darauf, dass durch die heterotope schmerzhafte konditionierende Stimulation psychologische Faktoren ausgelöst werden, wie zum Beispiel Erwartungen. Goffaux und Kollegen manipulierten in einer Studie die Erwartungen der Teilnehmer hinsichtlich des Effektes der schmerzhaften konditionierenden Stimulation auf die Schmerzintensität des Testreizes (Goffaux et al., 2007). Bei Probanden, die in Richtung eines analgetischen Effektes manipuliert worden waren, kam es zu einer signifikanten Reduktion der RIII-Reflexfläche während der konditionierenden Schmerzstimulation. Bei Probanden, die in Richtung eines hyperalgetischen Effektes manipuliert worden waren, nahm die RIII-Reflexfläche zu (Goffaux et al., 2007). Das weist auf eine Veränderung der Balance zwischen absteigender Schmerzhemmung und -aktivierung durch Erwartungen hin. Die Ergebnisse zum Effekt spontaner Erwartungen konnten in einer weiteren Studie (Cormier et al., 2013) reproduziert werden. Weiterhin war die Reduktion der RIII-Reflexflächen noch starker ausgeprägt, wenn die Erwartung der Probanden in Richtung Analgesie manipuliert wurde, während bei Probanden, deren Erwartung hinsichtlich des Effektes der HNCS in Richtung Hyperalgesie manipuliert wurde, die RIII-Reflexfläche zunahm (Cormier et al., 2013). Auch in der Placebo Analgesie spielen Erwartungen eine Rolle, wobei gezeigt werden konnte, dass Placebo Analgesie einen hemmenden Einfluss auf die spinale Nozizeption hat (Eippert et al., 2009), auch wenn der Einfluss auf den RIII-Reflex nicht eindeutig klar ist (Rhudy et al., 2018). In den meisten Studien zu CPM (wie auch in der vorliegenden) wurden Erwartungen nicht erfasst. Es ist also möglich, dass die widersprüchlichen Effekte von HNCS auf den RIII-Reflex durch unterschiedliche Erwartungen hinsichtlich des Effektes von HNCS in den Studienpopulationen erklärt werden können. Eine Reduktion der RIII-Reflexfläche während einer schmerzhaften konditionierenden Stimulation wäre dann durch die Erwartung, die die Stimulation auslöst, erklärt und nicht durch die HNCS selbst.

Neben der Möglichkeit einer rein supraspinalen Vermittlung des CPM Effektes mit gleichzeitiger Inhibition des RIII-Reflexes durch Erwartungseffekte, könnte es auch sein, dass durch HNCS auch im Menschen absteigende schmerzmodulierende Bahnen aktiviert werden, diese Aktivierung sich aber nicht in einer Veränderung der RIII-Reflexaktivität widerspiegelt. Neben nozizeptiven Afferenzen wird der RIII-Reflex durch ein komplexes Netzwerk von Interneuronen

und motorische Komponenten beeinflusst. Zudem stellt er hauptsächlich durch A $\delta$ -Fasern und nicht durch C-Fasern ausgelöste Nozizeption dar (Skljarevski et al., 2002; Sandrini et al., 2005). Allerdings lässt sich die Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung durch psychologische Faktoren zuverlässig durch den RIII-Reflex darstellen (Kiernan et al., 1995; Rhudy et al., 2005; Roy et al., 2012), auch in unserer Arbeitsgruppe und mit vergleichbaren Gruppengrößen (Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015; Krafft et al., 2017).

Möglicherweise werden durch psychologische Interventionen andere absteigende schmerzmodulierende Bahnen aktiviert, als durch HNCS. Es konnte gezeigt werden, dass das PAG maßgeblich an der Vermittlung der Effekte psychologischer Interventionen auf die absteigende Schmerzhemmung beteiligt ist, so zum Beispiel in der Placeboanalgesie (Bingel et al., 2008), bei Aufmerksamkeits- bzw. Ablenkungseffekten (Tracey et al., 2002) und emotionalen Faktoren wie z.B. angenehmer Musik (Dobek et al., 2014). DNIC bei Tieren dagegen wird nicht primär durch das PAG, sondern durch absteigende Bahnen aus dem Subnucleus reticularis dorsalis (SRD) vermittelt (Bouhassira et al., 1990; Bouhassira, Villanueva, Bing, et al., 1992), und möglicherweise durch weitere Bahnen aus dem Hypothalamus und Locus coeruleus unterstützt (Lapirot et al., 2011; Bannister et al., 2017). Es ist nicht eindeutig geklärt, ob dies auch auf Menschen zutrifft, da während CPM nicht nur Effekte im SRD (Youssef et al., 2016) sondern auch Aktivierung des PAG beschrieben wurden (Piché et al., 2009; Sprenger et al., 2011). Trotzdem könnte man spekulieren, dass psychologische Interventionen und HNCS unterschiedliche absteigende schmerzmodulierende Bahnen aktivieren und deshalb unterschiedliche Effekte auf den RIII-Reflex zeigen.

#### **5.2.4 Einfluss des konditionierenden Reizes auf somatosensibel evozierte Potentiale**

Die Aufnahme später somatosensibel evozierter Potentiale diente der Erfassung Testreiz-bezogener nozizeptiver supraspinaler Aktivität während der CPM Experimente. Während des Konditionierungsblocks kam es zu einer signifikanten reversiblen Reduktion der P260 Amplitude. Bei der visuellen Inspektion der SEP Kurven schien die Reduktion stärker ausgeprägt, je schmerzhafter der konditionierende Reiz, doch erreichte dieser Effekt keine statistische Signifikanz. Zusätzlich zeigte sich eine kleine, nicht-reversible Reduktion der N120 Amplitude während des Konditionierungsblocks, allerdings nur in der Gesamtkohorte.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen bereits veröffentlichter Studien überein, in denen eine Reduktion der Amplitude des P260 Potentials und zu einem geringeren Grad auch im Bereich N100-N150 während einer heterotopen nozizeptiven konditionierenden Stimulation berichtet wurde (Chen et al., 1985; Goffaux et al., 2007; Piché et al., 2014). Basierend auf intrakraniellen elektrophysiologischen Messungen wird angenommen, dass das P260 Potential im anterioren Gyrus cinguli (anterior cingulate cortex, ACC), im präfrontalen Kortex (prefrontal cortex, PFC),

inferioren parietalen Kortex und im somatosensorischen Supplementärkortex entsteht (Dowman et al., 2007). Sowohl elektrophysiologische als auch Bildgebungsstudien deuten auf eine Funktion des ACC und PFC bei der Vermittlung des CPM Effektes hin (Piché et al., 2009; Moont et al., 2011; Sprenger et al., 2011).

Das N120 Potential entspricht wahrscheinlich dem CTN100-180 (Dowman et al., 2007), das im parietalen Operkulum (SII) und im Inselkortex entsteht. Sowohl in Bildgebungs- als auch in elektrophysiologischen Studien kam es zu einer Inhibierung von SII und Inselkortex während heterotoper nozizeptiver konditionierender Stimulation (Piché et al., 2009; Moont et al., 2011; Sprenger et al., 2011). Beide Regionen sind Projektionsorte des Tractus spinothalamicus (Dum et al., 2009), so dass eine verminderte Aktivität in diesen Regionen für verminderten aufsteigenden nozizeptiven Input spricht. In einer früheren Studie zeigte sich zudem eine Korrelation zwischen einer Reduktion der spinalen Nozizeption (quantifiziert durch den RIII-Reflex) und einer Reduktion der N120 Amplitude, wenn Probanden willentlich ihren RIII-Reflex unterdrückten (Ruscheweyh, Bäumlner, et al., 2015). In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Korrelation zwischen der Veränderung des RIII-Reflexes und des N120 Potentials während der Applikation des konditionierenden Schmerzreizes. Allerdings zeigte sich jedoch kein Einfluss von heterotoper nozizeptiver Stimulation auf den RIII-Reflex, vereinbar mit dem kleinen und inkonstanten Effekt des konditionierenden Schmerzreizes auf die N120 Amplitude.

Interessanterweise gab es keine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der Schmerzintensität des Testreizes und der P260 bzw. N120 Amplitude während des Konditionierungsblocks. Es scheint also kein direkter Zusammenhang zwischen der mit Hilfe der SEPs quantifizierten supraspinalen Nozizeption und der Größe des CPM Effektes auf die Schmerzintensität des Testreizes zu bestehen.

### 5.3 Limitationen

Bei den Einschränkungen der Aussagekraft der vorliegenden Studie ist zuerst einmal zu nennen, dass nur etwas über 50% der eingeschlossenen Probanden in die Cross-Over-Analyse eingeschlossen werden konnten, da nur bei diesen Probanden in jeder Schmerzstufe ein valides Experiment vorlag. Dadurch wurde die Cross-Over-Analyse mit einer relativ kleinen Stichprobe von 16 Probanden durchgeführt. Allerdings konnte ein signifikanter Effekt kognitiver Einflüsse auf die RIII-Reflexfläche schon mehrfach bei Stichproben ähnlicher Größe demonstriert werden (Ruscheweyh et al., 2011; Ruscheweyh, Weinges, et al., 2015; Krafft et al., 2017). Zudem stimmen die Ergebnisse der Cross-Over-Kohorte und der Gesamtkohorte mit 30 eingeschlossenen Probanden und 71 eingeschlossenen Experimenten überwiegend überein, insbesondere im Bezug auf das Hauptergebnis, das Ausbleiben eines Effektes von HNCS auf die RIII-Reflexflächen unabhängig von der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes.

Eine weitere Einschränkung des Versuchsdesigns ist, dass – wie in den meisten Studien zur Conditioned Pain Modulation – die Erwartungen der Probanden im Bezug auf den CPM Effekt nicht erfasst wurden. Hinsichtlich des möglicherweise ausschlaggebenden Effekts von Erwartungen auf die Modulation des RIII-Reflexes während HNCS, wäre dies bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse hilfreich gewesen. Es wurde allerdings darauf geachtet, möglichst keine Erwartungen zu induzieren.

Weiterhin haben sowohl der RIII-Reflex als auch die somatosensibel evozierten Potentiale ihre Einschränkungen als Messinstrumente der spinalen Nozizeption bzw. reizgebundenen kortikalen neuronalen Aktivität. So wird der RIII-Reflex nicht nur durch nozizeptive Afferenzen, sondern auch durch motorische Komponenten und Interneurone vermittelt (Skljarevski et al., 2002; Sandrini et al., 2005). Da allerdings gezeigt werden konnte, dass die Reflexlatenz mit einer Vermittlung durch nozizeptive A $\delta$ -Fasern vereinbar ist (Ertekin et al., 1975) und sowohl Reflex mit Schmerzschwellen (Willer, 1977), als auch Reflexflächen mit Schmerzintensitäten korrelieren (Dowman, 1991), gilt der RIII-Reflex als Korrelat der spinalen Nozizeption. Dafür spricht auch, dass für eine Vielzahl psychologischer schmerzmodulierender Interventionen ein Effekt auf den RIII-Reflex gezeigt werden konnte (Kiernan et al., 1995; Rhudy et al., 2005; Emery et al., 2008; Ruscheweyh et al., 2011). Trotzdem ist natürlich eine Aktivierung absteigender schmerzmodulierender Bahnen ohne Einfluss auf die RIII-Reflexfläche denkbar.

Auch für somatosensibel evozierte Potentiale gilt, dass sie keine rein nozizeptive Aktivität widerspiegeln (Dowman, 1991; Dowman et al., 2007). Zudem basiert die Zuordnung der Kurvenveränderungen zu den verursachenden supraspinalen Zentren auf der Analyse von Dipolen oder von intrakraniellen evozierten Potentialen weniger meist neurologisch erkrankter Patienten (Dowman et al., 1994; Dowman et al., 2007).

Zuletzt muss erwähnt werden, dass es kein standardisiertes Conditioned Pain Modulation Paradigma gibt, sondern die Untersuchung des „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Phänomens mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Test- und konditionierenden Reizen durchgeführt wird (Pud et al., 2009). Es ist nicht ausgeschlossen, dass abhängig von der Modalität und Dauer beider Reize verschiedene neuronale Bahnen aktiviert werden.

#### **5.4 Schlussfolgerung**

Die heterotope nozizeptive konditionierende Stimulation führte zu einem dosisabhängigen psychophysischen CPM Effekt und den erwarteten Veränderungen später somatosensibel evozierter Potentiale. Entgegen unserer Hypothese kam es unabhängig von der Intensität des konditionierenden Reizes nicht zu einer Reduktion der Fläche des RIII-Reflexes. Dies bedeutet, dass die Diskrepanz in den Studien zum Effekt heterotoper nozizeptiver konditionierender Stimulation auf den RIII-Reflex eher nicht durch Unterschiede in der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes erklärt werden kann. Mögliche Erklärungsansätze sind unter anderem eine rein supraspinale Vermittlung des CPM Effektes oder aber eine Vermittlung des CPM Effektes über absteigende schmerzmodulierende Bahnen ohne Effekt auf den RIII-Reflex. In beiden Fällen könnte es durch psychologische Effekte, z.B. durch die konditionierende Stimulation ausgelöste Erwartungen, zu einer Modulation des RIII-Reflexes kommen.

## 6 Zusammenfassung

---

Chronische Schmerzen sind eine häufige Erkrankung mit großem Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und nicht zu unterschätzenden sozioökonomischen Folgen (Breivik et al., 2006; Gustavsson et al., 2012; James et al., 2018). Der Veränderung endogener schmerzmodulierender Vorgänge wird eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen zugesprochen, insbesondere der absteigenden Schmerzmodulation (Ossipov et al., 2014). Dabei handelt es sich um schmerzmodulierende Bahnen, die ihren Ursprung in Kerngebieten des Hirnstamms haben und die Nozizeption auf spinaler Ebene hemmen oder verstärken können (Heinricher et al., 2009). Der inhibierende Effekt eines schmerzhaften konditionierenden Stimulus auf die Schmerzintensität eines Teststimulus beim Menschen wird „Conditioned Pain Modulation“ genannt und ist eine häufig genutzte Möglichkeit die endogene Schmerzmodulation zu messen (Pud et al., 2009; Yarnitsky et al., 2010). In Ratten wurde das „Diffuse Noxious Inhibitory Controls“ (DNIC) Phänomen beschrieben (Le Bars et al., 1979a). Die durch C-Faserstimulation hervorgerufene Aktivität konvergenter Neurone des Rückenmarks wird dabei durch einen heterotopen ebenfalls nozizeptiven Stimulus gehemmt (Le Bars et al., 1979a). Es konnte gezeigt werden, dass dieser Mechanismus auf der Aktivierung absteigender schmerzmodulierender Bahnen beruht (Le Bars et al., 1979b). Analog zu DNIC in Tieren geht man davon aus, dass die Conditioned Pain Modulation durch die absteigende Schmerzmodulation vermittelt wird (Yarnitsky, 2015). Diese Annahme wird durch Studien gestützt, die bei gesunden menschlichen Probanden eine Inhibierung des nozizeptiven Flexorreflexes durch heterotope nozizeptive konditionierende Stimulation zeigen (Willer et al., 1984; Willer et al., 1989; Rustamov et al., 2016). Allerdings gibt es auch einige Studien, die diese Ergebnisse nicht replizieren konnten (Piché et al., 2009; Jurth et al., 2014; Lie et al., 2019). Da das Ausmaß des DNIC Effektes im Tierversuch abhängig war von der Intensität des konditionierenden Reizes (Le Bars, Chitour, & Clot, 1981), ist eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Studienergebnisse, dass der psychophysische CPM Effekt beim Menschen vorrangig supraspinal vermittelt wird und erst bei starken konditionierenden Reizen ein Effekt durch absteigende schmerzmodulierende Bahnen hinzukommt. Diese Hypothese untersuchte die vorliegende Studie mittels eines balancierten, randomisierten, einfach verblindeten Cross-Over-Designs an gesunden Probanden. Es wurde getestet, inwiefern sich die Applikation unterschiedlich schmerzhafter konditionierender Reize (Kaltwassertest mit einer Schmerzintensität von 3, 5, und 7 auf der numerischen Ratingskala [1-10]) auf die Intensität des Testreizes und den RIII-Reflex als Korrelat der spinalen Nozizeption auswirkt. Zudem wurde der Einfluss auf späte somatosensibel evozierte Potentiale als Korrelat supraspinaler reizbezogener nozizeptiver Aktivität gemessen. Bei 16 gesunden Probanden konnte eine Reduktion der subjektiven Schmerzintensität des Testreizes während der heterotopen nozizeptiven konditionierenden Stimulation festgestellt werden, deren

Ausmaß abhängig war von der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes, aber – entgegen der Hypothese – kein Effekt auf den RIII-Reflex als Maß der spinalen Nozizeption. Bei den SEPs kam es zu einer Reduktion später, schmerzbezogener Potentiale, ohne Einfluss der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes auf die Größe des Effekts. Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse einer Intersubjektanalyse mit 14 weiteren Probanden mit 1-2 validen Experimenten gestützt. Sie legen nahe, dass die Diskrepanz der bisherigen Studien zum Einfluss der CPM auf den RIII-Reflex nicht durch unterschiedlich intensive konditionierende Reize erklärt werden kann. Mögliche Erklärungsansätze sind unter anderem, dass der CPM Effekt beim Menschen rein supraspinal vermittelt wird, oder aber durch absteigende Bahnen, die sich nicht in einer Veränderung des RIII-Reflexes niederschlagen. In beiden Fällen könnte eine Veränderung des RIII-Reflexes durch gleichzeitige psychologische Faktoren, wie zum Beispiel Erwartungen hervorgerufen werden. Die vorliegende Studie schließt eine Lücke zum mechanistischen Verständnis einer Methode zur Quantifizierung der endogener Schmerzmodulation im Menschen, die sowohl in der Forschung als auch in der Patientenversorgung vielfach angewendet wird und trägt so zu einer verbesserten Interpretation der aus dieser Methode gewonnenen Information bei.

## 7 Literaturverzeichnis

---

- Albusoda, A., Ruffle, J. K., Friis, K. A., Gysan, M. R., Drewes, A. M., Aziz, Q., & Farmer, A. D. (2018). Systematic review with meta-analysis: conditioned pain modulation in patients with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 48(8), 797-806. doi:10.1111/apt.14965
- Allison, T., McCarthy, G., Luby, M., Puce, A., & Spencer, D. D. (1996). Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100(2), 126-140. doi:[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00226-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00226-X)
- Anand, K. J., & Craig, K. D. (1996). New perspectives on the definition of pain. *Pain*, 67(1), 3-6; discussion 209-211. doi:10.1016/0304-3959(96)03135-1
- Andersen, O. K., Finnerup, N. B., Spaich, E. G., Jensen, T. S., & Arendt-Nielsen, L. (2004). Expansion of nociceptive withdrawal reflex receptive fields in spinal cord injured humans. *Clinical Neurophysiology*, 115(12), 2798-2810. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.07.003>
- Aparecida da Silva, V., Galhardoni, R., Teixeira, M. J., & Ciampi de Andrade, D. (2018). Not just a matter of pain intensity: Effects of three different conditioning stimuli on conditioned pain modulation effects. *Neurophysiologie Clinique*, 48(5), 287-293. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.06.078>
- Bannister, K., & Dickenson, A. H. (2017). The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol*, 595(13), 4159-4166. doi:10.1113/jp274165
- Bannister, K., Patel, R., Goncalves, L., Townson, L., & Dickenson, A. H. (2015). Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain*, 156(9), 1803-1811. doi:10.1097/j.pain.0000000000000240
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 139(2), 267-284. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2016). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception. *Hum Brain Mapp*, 37(12), 4301-4315. doi:10.1002/hbm.23310
- Baumgärtner, U., Greffrath, W., & Treede, R. D. (2012). Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: Merits and limitations for basic science and clinical use. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 42(5), 267-280. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.06.002>
- Bäumler, M. (2019). *Der Einfluss von Entspannungsverfahren auf die willentliche Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung*. (Dr. med.), Ludwig-Maximilians-Universität München, München. Retrieved from <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bvb:19-235525> (ediss:23552)
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *BDI-II, Beck depression inventory : manual*.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Beecher, H. K. (1946). Pain in Men Wounded in Battle. *Annals of surgery*, 123(1), 96-105.
- Benarroch, E. E. (2006). Pain-autonomic interactions. *Neurological Sciences*, 27(2), s130-s133. doi:10.1007/s10072-006-0587-x

- Bingel, U., & Tracey, I. (2008). Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)*, 23, 371-380. doi:10.1152/physiol.00024.2008
- Bouhassira, D., Bing, Z., & Le Bars, D. (1990). Studies of the brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls: the mesencephalon. *J Neurophysiol*, 64(6), 1712-1723. doi:10.1152/jn.1990.64.6.1712
- Bouhassira, D., Bing, Z., & Le Bars, D. (1992). Effects of lesions of locus coeruleus/subcoeruleus on diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Brain Res*, 571(1), 140-144. doi:[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90520-J](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90520-J)
- Bouhassira, D., Bing, Z., & Le Bars, D. (1993). Studies of brain structures involved in diffuse noxious inhibitory controls in the rat: the rostral ventromedial medulla. *J Physiol*, 463, 667-687. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019616
- Bouhassira, D., Chitour, D., Villaneuva, L., & Le Bars, D. (1995). The spinal transmission of nociceptive information: modulation by the caudal medulla. *Neuroscience*, 69(3), 931-938. doi:10.1016/0306-4522(95)00269-o
- Bouhassira, D., Danziger, N., Atta, N., & Guirimand, F. (2003). Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain*, 126(5), 1068-1078. doi:10.1093/brain/awg106
- Bouhassira, D., Villanueva, L., Bing, Z., & Le Bars, D. (1992). Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Brain Res*, 595(2), 353-357. doi:[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91071-L](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91071-L)
- Bouhassira, D., Villanueva, L., & Le Bars, D. (1992). Effects of systematic morphine on diffuse noxious inhibitory controls: Role of the periaqueductal grey. *European Journal of Pharmacology*, 216(2), 149-156. doi:[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90355-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90355-8)
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10(4), 287-333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009
- Buchner, H. (2015). Evozierte Potenziale. *Das Neurophysiologie-Labor*, 37(1), 40-46. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neulab.2014.10.010>
- Chapman, C. R., & Vierck, C. J. (2017). The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The Journal of Pain*, 18(4), 359.e351-359.e338. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.004>
- Chebbi, R., Boyer, N., Monconduit, L., Artola, A., Luccarini, P., & Dallel, R. (2014). The nucleus raphe magnus OFF-cells are involved in diffuse noxious inhibitory controls. *Experimental Neurology*, 256, 39-45. doi:<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.03.006>
- Chen, A. C. N., Dworkin, S. F., Haug, J., & Gehrig, J. (1989). Human pain responsivity in a tonic pain model: Psychological determinants. *Pain*, 37(2), 143-160. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90126-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90126-7)
- Chen, A. C. N., Treede, R.-D., & Bromm, B. (1985). Tonic pain inhibits phasic pain: Evoked cerebral potential correlates in man. *Psychiatry Res*, 14(4), 343-351. doi:[https://doi.org/10.1016/0165-1781\(85\)90102-7](https://doi.org/10.1016/0165-1781(85)90102-7)
- Coghill, R. C., McHaffie, J. G., & Yen, Y. F. (2003). Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(14), 8538-8542. doi:10.1073/pnas.1430684100
- Cohen, M., Quintner, J., & van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep*, 3(2), e634. doi:10.1097/pr9.0000000000000634

- Cordero-Erausquin, M., Inquimbert, P., Schlichter, R., & Hugel, S. (2016). Neuronal networks and nociceptive processing in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuroscience*, 338, 230-247. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.048>
- Cormier, S., Piche, M., & Rainville, P. (2013). Expectations modulate heterotopic noxious counter-stimulation analgesia. *J Pain*, 14(2), 114-125. doi:10.1016/j.jpain.2012.10.006
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., . . . Helmick, C. (2018). Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 67(36), 1001-1006. doi:10.15585/mmwr.mm6736a2
- De Broucker, T., Cesaro, P., Willer, J. C., & Le Bars, D. (1990). Diffuse Noxious Inhibitory Controls in man: Involvement of the spinoreticular tract. *Brain*, 113(4), 1223-1234. doi:10.1093/brain/113.4.1223
- de Souza, J. B., Grossmann, E., Perissinotti, D. M. N., de Oliveira Junior, J. O., da Fonseca, P. R. B., & Posso, I. P. (2017). Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey. *Pain Res Manag*, 2017, 4643830. doi:10.1155/2017/4643830
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2. Auflage. Version 5. 2015. cited 2019-06-13. doi:10.6101/AZQ/000364. [www.depression.versorgungsleitlinie.de](http://www.depression.versorgungsleitlinie.de)
- Dhondt, E., Van Oosterwijck, S., Coppieters, I., Danneels, L., & Van Oosterwijck, J. (2019). Effects of Conditioned Pain Modulation on the Nociceptive Flexion Reflex in Healthy People: A Systematic Review. *Clin J Pain*, 35(9), 794-807. doi:10.1097/ajp.0000000000000724
- Dickenson, A. H., Le Bars, D., & Besson, J. M. (1980). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). Effects on trigeminal nucleus caudalis neurones in the rat. *Brain Res*, 200(2), 293-305. doi:10.1016/0006-8993(80)90921-x
- Diederichs, C., Neuhauser, H., Kroll, L., Lange, C., Mensink, G., Dornquast, C., . . . Busch, M. (2017). Regionale Unterschiede in der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern und Frauen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 60(2), 151-162. doi:10.1007/s00103-016-2493-6
- Dobek, C. E., Beynon, M. E., Bosma, R. L., & Stroman, P. W. (2014). Music Modulation of Pain Perception and Pain-Related Activity in the Brain, Brain Stem, and Spinal Cord: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Pain*, 15(10), 1057-1068. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.07.006>
- Dowman, R. (1991). Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain*, 45(3), 269-281. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90051-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90051-X)
- Dowman, R. (1992). Possible startle response contamination of the spinal nociceptive withdrawal reflex. *Pain*, 49(2), 187-197. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90142-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90142-X)
- Dowman, R. (2004). Distraction produces an increase in pain-evoked anterior cingulate activity. *Psychophysiology*, 41(4), 613-624. doi:10.1111/j.1469-8986.2004.00186.x
- Dowman, R., Darcey, T., Barkan, H., Thadani, V., & Roberts, D. (2007). Human intracranially-recorded cortical responses evoked by painful electrical stimulation of the sural nerve. *NeuroImage*, 34(2), 743-763. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.021>
- Dowman, R., & Darcey, T. M. (1994). SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. III. Dipole source localization analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92(5), 373-391. doi:[https://doi.org/10.1016/0168-5597\(94\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90014-0)

- Drenkhahn, D., & Waschke, J. (2008). Somatosensorisches System. In D. Drenkhahn & J. Waschke (Eds.), *Taschenbuch Anatomie / Benninghoff/Drenckhahn. Hrsg. von Detlev Drenckhahn und Jens Waschke* (1 ed., pp. 485-488). München;Jena: Elsevier, Urban & Fischer
- Drewes, A. M., Schipper, K.-P., Dimcevski, G., Petersen, P., Andersen, O. K., Gregersen, H., & Arendt-Nielsen, L. (2003). Multi-modal induction and assessment of allodynia and hyperalgesia in the human oesophagus. *European Journal of Pain*, 7(6), 539-549. doi:10.1016/s1090-3801(03)00053-3
- Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2009). The Spinothalamic System Targets Motor and Sensory Areas in the Cerebral Cortex of Monkeys. *J Neurosci*, 29(45), 14223-14235. doi:10.1523/JNEUROSCI.3398-09.2009
- Dureja, G. P., Jain, P. N., Shetty, N., Mandal, S. P., Prabhoo, R., Joshi, M., . . . Phansalkar, A. A. (2014). Prevalence of chronic pain, impact on daily life, and treatment practices in India. *Pain Pract*, 14(2), E51-62. doi:10.1111/papr.12132
- Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., & Büchel, C. (2009). Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science*, 326(5951), 404. doi:10.1126/science.1180142
- Eitner, L., Özgül, Ö. S., Enax-Krumova, E. K., Vollert, J., Maier, C., & Höffken, O. (2018). Conditioned pain modulation using painful cutaneous electrical stimulation or simply habituation? *European Journal of Pain*, 22(7), 1281-1290. doi:10.1002/ejp.1215
- Emery, C. F., France, C. R., Harris, J., Norman, G., & VanArsdalen, C. (2008). Effects of progressive muscle relaxation training on nociceptive flexion reflex threshold in healthy young adults: A randomized trial. *Pain*, 138(2), 375-379. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.01.015>
- Ertekin, C., Ertekin, N., & Karcioglu, M. (1975). Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 38(10), 959-965. doi:10.1136/jnnp.38.10.959
- Fayaz, A., Croft, P., Langford, R. M., Donaldson, L. J., & Jones, G. T. (2016). Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*, 6(6), e010364. doi:10.1136/bmjopen-2015-010364
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L., & Jensen, M. P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*, 152(10), 2399-2404. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.005>
- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *Pain*, 154, S29-S43. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.001>
- Gear, R. W., Aley, K. O., & Levine, J. D. (1999). Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *J Neurosci*, 19(16), 7175-7181.
- Goffaux, P., de Souza, J. B., Potvin, S., & Marchand, S. (2009). Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients. *Pain*, 145(1), 18-23. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.008>
- Goffaux, P., Michaud, K., Gaudreau, J., Chalaye, P., Rainville, P., & Marchand, S. (2011). Sex differences in perceived pain are affected by an anxious brain. *Pain*, 152(9), 2065-2073. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.05.002>
- Goffaux, P., Redmond, W. J., Rainville, P., & Marchand, S. (2007). Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects. *Pain*, 130(1), 137-143. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.11.011>
- 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 (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and

- personality variables matter? *Pain*, 136(1), 142-149. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.029>
- Granovsky, Y. (2013). Conditioned Pain Modulation: A Predictor for Development and Treatment of Neuropathic Pain. *Current Pain and Headache Reports*, 17(9), 361. doi:10.1007/s11916-013-0361-8
- Graven-Nielsen, T., Babenko, V., Svensson, P., & Arendt-Nielsen, L. (1998). Experimentally induced muscle pain induces hypoalgesia in heterotopic deep tissues, but not in homotopic deep tissues. *Brain Res*, 787(2), 203-210. doi:[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01480-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01480-7)
- Gustavsson, A., Bjorkman, J., Ljungcrantz, C., Rhodin, A., Rivano-Fischer, M., Sjolund, K. F., & Mannheimer, C. (2012). Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain – Register data of 840,000 Swedish patients. *European Journal of Pain*, 16(2), 289-299. doi:10.1016/j.ejpain.2011.07.006
- Häuser, W., Schmutzer, G., Hinz, A., Hilbert, A., & Brähler, E. (2013). Prävalenz chronischer Schmerzen in Deutschland. *Der Schmerz*, 27(1), 46-55. doi:10.1007/s00482-012-1280-z
- Hautzinger, M., Keller, F., & Kühner, C. (2006). *Das Beck Depressionsinventar II. Deutsche Bearbeitung und Handbuch zum BDI II*. Frankfurt a. M.: Harcourt Test Services.
- Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*, 63(S11), S240-S252. doi:10.1002/acr.20543
- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., & Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*, 60(1), 214-225. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.009>
- Henry, S. G., Bell, R. A., Fenton, J. J., & Kravitz, R. L. (2017). Goals of Chronic Pain Management: Do Patients and Primary Care Physicians Agree and Does it Matter? *Clin J Pain*, 33(11), 955-961. doi:10.1097/ajp.0000000000000488
- Hermans, L., Van Oosterwijck, J., Goubert, D., Goudman, L., Crombez, G., Calders, P., & Meeus, M. (2016). Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. *Pain Practice*, 16(6), 758-769. doi:10.1111/papr.12305
- Höffken, O., Özgül, Ö. S., Enax-Krumova, E. K., Tegenthoff, M., & Maier, C. (2017). Evoked potentials after painful cutaneous electrical stimulation depict pain relief during a conditioned pain modulation. *BMC Neurol*, 17(1), 167. doi:10.1186/s12883-017-0946-7
- Inoue, S., Kobayashi, F., Nishihara, M., Arai, Y. C., Ikemoto, T., Kawai, T., . . . Ushida, T. (2015). Chronic Pain in the Japanese Community--Prevalence, Characteristics and Impact on Quality of Life. *PLOS ONE*, 10(6), e0129262. doi:10.1371/journal.pone.0129262
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., . . . Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Janal, M. N., Glusman, M., Kuhl, J. P., & Clark, W. C. (1994). On the absence of correlation between responses to noxious heat, cold, electrical and ischemic stimulation. *Pain*, 58(3), 403-411. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90135-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90135-X)

- Jurth, C., Rehberg, B., & von Dincklage, F. (2014). Reliability of Subjective Pain Ratings and Nociceptive Flexion Reflex Responses as Measures of Conditioned Pain Modulation. *Pain Res Manag*, 19(2), 93-96. doi:10.1155/2014/698246
- Kaube, H., Katsarava, Z., Käufer, T., Diener, H. C., & Ellrich, J. (2000). A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clinical Neurophysiology*, 111(3), 413-416. doi:[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00295-3](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00295-3)
- Kiernan, B. D., Dane, J. R., Phillips, L. H., & Price, D. D. (1995). Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. *Pain*, 60(1), 39-47. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00134-Z](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00134-Z)
- Koenig, J., Jarczok, M. N., Ellis, R. J., Bach, C., Thayer, J. F., & Hillecke, T. K. (2014). Two-Week Test-Retest Stability of the Cold Pressor Task Procedure at two different Temperatures as a Measure of Pain Threshold and Tolerance. *Pain Practice*, 14(3), E126-E135. doi:10.1111/papr.12142
- Kolesar, T. A., Fiest, K. M., Smith, S. D., & Kornelsen, J. (2015). Assessing Nociception by fMRI of the Human Spinal Cord: A Systematic Review. *Magn Reson Insights*, 8(Suppl 1), 31-39. doi:10.4137/mri.S23556
- Kosek, E., & Ordeberg, G. (2000). Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*, 88(1), 69-78. doi:[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00310-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00310-9)
- Krafft, S., Göhmann, H. D., Sommer, J., Straube, A., & Ruscheweyh, R. (2017). Learned control over spinal nociception in patients with chronic back pain. *Eur J Pain (London, UK)*, 21(9), 1538-1549. doi:10.1002/ejp.1055
- Kraus, E., Le Bars, D., & Besson, J. M. (1981). Behavioral confirmation of "diffuse noxious inhibitory controls" (DNIC) and evidence for a role of endogenous opiates. *Brain Res*, 206(2), 495-499. doi:10.1016/0006-8993(81)90554-0
- Kugelberg, E., Eklund, K., & Grimby, L. (1960). An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain*, 83, 394-410. doi:10.1093/brain/83.3.394
- Ladouceur, A., Rustamov, N., Dubois, J.-D., Tessier, J., Lehmann, A., Descarreaux, M., . . . Piché, M. (2018). Inhibition of Pain and Pain-Related Brain Activity by Heterotopic Noxious Counter-Stimulation and Selective Attention in Chronic Non-Specific Low Back Pain. *Neuroscience*, 387, 201-213. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.054>
- Ladouceur, A., Tessier, J., Provencher, B., Rainville, P., & Piche, M. (2012). Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain*, 153(8), 1755-1762. doi:10.1016/j.pain.2012.05.019
- Landau, R., Kraft, J. C., Flint, L. Y., Carvalho, B., Richebé, P., Cardoso, M., . . . Cahana, A. (2010). An Experimental Paradigm for the Prediction of Post-Operative Pain (PPOP). *Journal of visualized experiments*(35), e1671. doi:doi:10.3791/1671
- Langen, U., Schmitz, R., & Steppuhn, H. (2013). Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*, 56(5), 698-706. doi:10.1007/s00103-012-1652-7
- Lapirot, O., Chebbi, R., Monconduit, L., Artola, A., Dallel, R., & Luccarini, P. (2009). NK1 receptor-expressing spinoparabrachial neurons trigger diffuse noxious inhibitory controls through lateral parabrachial activation in the male rat. *Pain*, 142(3), 245-254. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.01.015>
- Lapirot, O., Melin, C., Modolo, A., Nicolas, C., Messaoudi, Y., Monconduit, L., . . . Dallel, R. (2011). Tonic and phasic descending dopaminergic controls of nociceptive transmission

- in the medullary dorsal horn. *Pain*, 152(8), 1821-1831. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.030>
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (STAI): Theoretische Grundlagen und Handanweisungen* (1 ed.). Weinheim: Beltz.
- Le Bars, D. (2002). The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Rev*, 40(1-3), 29-44.
- Le Bars, D., Chitour, D., & Clot, A. M. (1981). The encoding of thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res*, 230(1), 394-399. doi:[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90422-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90422-4)
- Le Bars, D., Chitour, D., Kraus, E., Clot, A. M., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1981). The effect of systemic morphine upon diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in the rat: evidence for a lifting of certain descending inhibitory controls of dorsal horn convergent neurones. *Brain Res*, 215(1-2), 257-274. doi:10.1016/0006-8993(81)90506-0
- Le Bars, D., Chitour, D., Kraus, E., Dickenson, A. H., & Besson, J. M. (1981). Effect of naloxone upon diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in the rat. *Brain Res*, 204(2), 387-402. doi:10.1016/0006-8993(81)90597-7
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J.-M. (1979a). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3), 283-304. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6)
- Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J.-M. (1979b). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6(3), 305-327. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90050-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90050-2)
- Lie, M. U., Petriu, E., Matre, D., Hansson, P., Andersen, O. K., Zwart, J. A., & Nilsen, K. B. (2019). Psychophysical or spinal reflex measures when assessing conditioned pain modulation? *Eur J Pain*, 23(10), 1879-1889. doi:10.1002/ejp.1462
- Locke, D., Gibson, W., Moss, P., Munyard, K., Mamotte, C., & Wright, A. (2014). Analysis of Meaningful Conditioned Pain Modulation Effect in a Pain-Free Adult Population. *The Journal of Pain*, 15(11), 1190-1198. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.001>
- Loeser, J. D., & Treede, R.-D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137(3), 473-477. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.025>
- Marouf, R., Caron, S., Lussier, M., Bherer, L., Piche, M., & Rainville, P. (2014). Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging. *Pain*, 155(3), 494-502. doi:10.1016/j.pain.2013.11.011
- Mayer, S., Spickschen, J., Stein, K. V., Crevenna, R., Dorner, T. E., & Simon, J. (2019). The societal costs of chronic pain and its determinants: The case of Austria. *PLOS ONE*, 14(3), e0213889. doi:10.1371/journal.pone.0213889
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain*, 82(Supplement 6), S121-S126. doi:[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Meyer, K., Sprott, H., & Mannion, A. F. (2008). Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res*, 64(5), 469-478. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.12.004
- Micalos, P. S., Drinkwater, E. J., Cannon, J., Arendt-Nielsen, L., & Marino, F. E. (2009). Reliability of the nociceptive flexor reflex (RIII) threshold and association with Pain threshold. *European Journal of Applied Physiology*, 105(1), 55-62. doi:10.1007/s00421-008-0872-x

- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 66(6), 355-474. doi:[https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6)
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D., & Yarnitsky, D. (2011). Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain*, 152(7), 1469-1477. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.036>
- Moont, R., Pud, D., Sprecher, E., Sharvit, G., & Yarnitsky, D. (2010). 'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain*, 150(1), 113-120. doi:10.1016/j.pain.2010.04.009
- Morch, C. D., Andersen, O. K., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2007). Nociceptive withdrawal reflexes evoked by uniform-temperature laser heat stimulation of large skin areas in humans. *J Neurosci Methods*, 160(1), 85-92. doi:10.1016/j.jneumeth.2006.08.014
- Moss, P., Whitnell, J., & Wright, A. (2016). Quantitative and Qualitative Responses to Topical Cold in Healthy Caucasians Show Variance between Individuals but High Test-Retest Reliability. *PLOS ONE*, 11(3), e0151972. doi:10.1371/journal.pone.0151972
- Mouraux, A., & Iannetti, G. D. (2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol*, 101(6), 3258-3269. doi:10.1152/jn.91181.2008
- Nahman-Averbuch, H., Nir, R. R., Sprecher, E., & Yarnitsky, D. (2016). Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *Clin J Pain*, 32(6), 541-554. doi:10.1097/ajp.0000000000000296
- Nir, R.-R., Yarnitsky, D., Honigman, L., & Granot, M. (2012). Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain*, 153(1), 170-176. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.010>
- Nir, R. R., Granovsky, Y., Yarnitsky, D., Sprecher, E., & Granot, M. (2011). A psychophysical study of endogenous analgesia: the role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *Eur J Pain*, 15(5), 491-497. doi:10.1016/j.ejpain.2010.10.001
- O'Brien, A. T., Deitos, A., Triñanes Pego, Y., Fregni, F., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J Pain*, 19(8), 819-836. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.010>
- Ossipov, M. H., Morimura, K., & Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*, 8(2), 143-151. doi:10.1097/spc.0000000000000055
- Oxley, B. C. (2017). International 10-20 system for EEG electrode placement, showing modified combinatorial nomenclature. Retrieved from [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6e/International\\_10-20\\_system\\_for\\_EEG-MCN.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6e/International_10-20_system_for_EEG-MCN.svg). Last Access Date 01.06.2020.
- Palit, S., Bartley, E. J., Kuhn, B. L., Kerr, K. L., DelVentura, J. L., Terry, E. L., & Rhudy, J. L. (2016). Endogenous inhibition of pain and spinal nociception in women with premenstrual dysphoric disorder. *J Pain Res*, 9, 57-66. doi:10.2147/jpr.S97109
- Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2015). Neural circuitry and immunity. *Immunol Res*, 63(1-3), 38-57. doi:10.1007/s12026-015-8718-1
- Piché, M., Arsenault, M., & Rainville, P. (2009). Cerebral and Cerebrospinal Processes Underlying Counterirritation Analgesia. *J Neurosci*, 29(45), 14236-14246. doi:10.1523/JNEUROSCI.2341-09.2009
- Piché, M., Watanabe, N., Sakata, M., Oda, K., Toyohara, J., Ishii, K., . . . Hotta, H. (2014). Basal  $\mu$ -opioid receptor availability in the amygdala predicts the inhibition of pain-related brain

- activity during heterotopic noxious counter-stimulation. *Neurosci Res*, 81-82, 78-84. doi:10.1016/j.neures.2014.02.006
- Popescu, A., LeResche, L., Truelove, E. L., & Drangsholt, M. T. (2010). Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review. *Pain*, 150(2), 309-318. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.013>
- Pud, D., Granovsky, Y., & Yarnitsky, D. (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, 144(1), 16-19. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.02.015>
- Raffaelli, W., & Arnaudo, E. (2017). Pain as a disease: an overview. *J Pain Res*, 10, 2003-2008. doi:10.2147/jpr.S138864
- Raja, S., Carr, D., Cohen, M., Finnerup, N., Flor, H., Gibson, S., . . . Ushida, T. (2019). IASP's Proposed New Definition of Pain Released for Comment. Retrieved from <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>. Last Access Date 09.10.2019.
- Rhudy, J. L., Güereca, Y. M., Kuhn, B. L., Palit, S., & Flaten, M. A. (2018). The Influence of Placebo Analgesia Manipulations on Pain Report, the Nociceptive Flexion Reflex, and Autonomic Responses to Pain. *J Pain*, 19(11), 1257-1274. doi:10.1016/j.jpain.2018.04.012
- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Nguyen, M. A. T. V., & Rambo, P. (2005). Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology*, 42(5), 579-587. doi:10.1111/j.1469-8986.2005.00313.x
- Rhudy, J. L., Williams, A. E., McCabe, K. M., Rambo, P. L., & Russell, J. L. (2006). Emotional modulation of spinal nociception and pain: The impact of predictable noxious stimulation. *Pain*, 126(1-3), 221-233. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.027>
- Roby-Brami, A., Bussel, B., Willer, J. C., & Le Bars, D. (1987). An electrophysiological investigation into the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli: Probable involvement of a supraspinal loop. *Brain*, 110(6), 1497-1508. doi:10.1093/brain/110.6.1497
- Rolke, R., & Nobis, H.-G. (2011). Akute und chronische Schmerzen. Retrieved from <https://www.schmerzgesellschaft.de/topnavi/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/akute-und-chronische-schmerzen>. Last Access Date 09.10.2019.
- Roy, M., Lebus, A., Hugueville, L., Peretz, I., & Rainville, P. (2012). Spinal modulation of nociception by music. *Eur J Pain (London, UK)*, 16(6), 870-877. doi:10.1002/j.1532-2149.2011.00030.x
- Roy, M., Lebus, A., Peretz, I., & Rainville, P. (2011). The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. *Eur J Pain (London, UK)*, 15(6), 641.e641-610. doi:10.1016/j.ejpain.2010.11.013
- Ruscheweyh, R., Albers, C., Kreuzsch, A., Sommer, J., & Marziniak, M. (2013). The effect of catastrophizing self-statements on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Clin J Pain*, 29(8), 725-732. doi:10.1097/AJP.0b013e318272ec0c
- Ruscheweyh, R., Bäuml, M., Feller, M., Krafft, S., Sommer, J., & Straube, A. (2015). Learned control over spinal nociception reduces supraspinal nociception as quantified by late somatosensory evoked potentials. *Pain*, 156(12), 2505-2513. doi:10.1097/j.pain.0000000000000327
- Ruscheweyh, R., Kreuzsch, A., Albers, C., Sommer, J., & Marziniak, M. (2011). The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Pain*, 152(11), 2662-2671. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.016>
- Ruscheweyh, R., Weinges, F., Schiffer, M., Bäuml, M., Feller, M., Krafft, S., . . . Marziniak, M. (2015). Control over spinal nociception as quantified by the nociceptive flexor reflex

- (RIII reflex) can be achieved under feedback of the RIII reflex. *Eur J Pain (London, UK)*, 19(4), 480-489. doi:10.1002/ejp.570
- Rustamov, N., Tessier, J., Provencher, B., Lehmann, A., & Piché, M. (2016). Inhibitory effects of heterotopic noxious counter-stimulation on perception and brain activity related to A $\beta$ -fibre activation. *Eur J Neurosci*, 44(1), 1771-1778. doi:10.1111/ejn.13258
- Sandrini, G., Rossi, P., Milanov, I., Serrao, M., Cecchini, A. P., & Nappi, G. (2006). Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia*, 26(7), 782-789. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01130.x
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., & Willer, J. C. (2005). The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*, 77(6), 353-395. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.11.003>
- Serrao, M., Rossi, P., Sandrini, G., Parisi, L., Amabile, G. A., Nappi, G., & Pierelli, F. (2004). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 112(3), 353-360. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.018>
- Sheng, J., Liu, S., Wang, Y., Cui, R., & Zhang, X. (2017). The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*, 2017, 9724371. doi:10.1155/2017/9724371
- Sherrington, C. S. (1910). Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. *J Physiol*, 40(1-2), 28-121. doi:10.1113/jphysiol.1910.sp001362
- Skljarevski, V., & Ramadan, N. M. (2002). The nociceptive flexion reflex in humans – review article. *Pain*, 96(1), 3-8. doi:[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00018-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00018-0)
- Smith, A., & Pedler, A. (2018). Conditioned pain modulation is affected by occlusion cuff conditioning stimulus intensity, but not duration. *Eur J Pain (London, UK)*, 22(1), 94-102. doi:doi:10.1002/ejp.1093
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & A Jacobs, G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2)* (Vol. IV).
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *State-Trait Anxiety Inventory, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.
- Sprenger, C., Bingel, U., & Büchel, C. (2011). Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation. *Pain*, 152(2), 428-439. doi:10.1016/j.pain.2010.11.018
- Sullivan, M. J. L. (2009). The Pain Catastrophizing Scale. User manual. Retrieved from [http://sullivan-painresearch.mcgill.ca/pdf/pcs/PCSEManual\\_English.pdf](http://sullivan-painresearch.mcgill.ca/pdf/pcs/PCSEManual_English.pdf)Last Access Date 01.06.2020.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess*, 7(4), 524-532. doi:10.1037/1040-3590.7.4.524
- Theunissen, M., Peters, M. L., Bruce, J., Gramke, H. F., & Marcus, M. A. (2012). Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain*, 28(9), 819-841. doi:10.1097/AJP.0b013e31824549d6
- Tobaldini, G., Sardi, N. F., Guilhen, V. A., & Fischer, L. (2019). Pain Inhibits Pain: an Ascending-Descending Pain Modulation Pathway Linking Mesolimbic and Classical Descending Mechanisms. *Mol Neurobiol*, 56(2), 1000-1013. doi:10.1007/s12035-018-1116-7
- Todd, A. J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(12), 823-836. doi:10.1038/nrn2947

- Torta, D. M., Churyukanov, M. V., Plaghki, L., Mouraux, A., & Barrot, M. (2015). The effect of heterotopic noxious conditioning stimulation on A $\delta$ -, C- and A $\beta$ -fibre brain responses in humans. *European Journal of Neuroscience*, 42(9), 2707-2715. doi:10.1111/ejn.13071
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>
- Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J. S., Clare, S., Smith, S., Menon, R. S., & Matthews, P. M. (2002). Imaging Attentional Modulation of Pain in the Periaqueductal Gray in Humans. *J Neurosci*, 22(7), 2748-2752. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-07-02748.2002
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . Wang, S. J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003-1007. doi:10.1097/j.pain.0000000000000160
- Villanueva, L., Cadden, S. W., & Le Bars, D. (1984). Evidence that diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) are mediated by a final post-synaptic inhibitory mechanism. *Brain Res*, 298(1), 67-74. doi:10.1016/0006-8993(84)91147-8
- Villanueva, L., Peschanski, M., Calvino, B., & Le Bars, D. (1986). Ascending pathways in the spinal cord involved in triggering of diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *J Neurophysiol*, 55(1), 34-55. doi:10.1152/jn.1986.55.1.34
- Wasner, G. L., & Brock, J. A. (2008). Determinants of thermal pain thresholds in normal subjects. *Clinical Neurophysiology*, 119(10), 2389-2395. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.07.223>
- West, S. J., Bannister, K., Dickenson, A. H., & Bennett, D. L. (2015). Circuitry and plasticity of the dorsal horn – Toward a better understanding of neuropathic pain. *Neuroscience*, 300, 254-275. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.020>
- Wiech, K. (2016). Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*, 354(6312), 584-587. doi:10.1126/science.aaf8934
- Wilder-Smith, O. H., Schreyer, T., Scheffer, G. J., & Arendt-Nielsen, L. (2010). Patients with Chronic Pain After Abdominal Surgery Show Less Preoperative Endogenous Pain Inhibition and More Postoperative Hyperalgesia: A Pilot Study. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 24(2), 119-128. doi:10.3109/15360281003706069
- Willer, J. C. (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 3(1), 69-80. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(77\)90036-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(77)90036-7)
- Willer, J. C., Boureau, F., & Albe-Fessard, D. (1979). Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res*, 179(1), 61-68.
- Willer, J. C., De Broucker, T., & Le Bars, D. (1989). Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol*, 62(5), 1028-1038. doi:10.1152/jn.1989.62.5.1028
- Willer, J. C., Roby, A., & Le Bars, D. (1984). Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain*, 107 (Pt 4), 1095-1112.
- Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing*, 14(7), 798-804. doi:10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x
- WMA. (2013). *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Paper presented at the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Last Access Date 01.06.2020.
- Woller, S. A., Eddinger, K. A., Corr, M., & Yaksh, T. L. (2017). An overview of pathways encoding nociception. *Clin Exp Rheumatol*, 35 Suppl 107(5), 40-46.

- Woolf, C. J., & Ma, Q. (2007). Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors. *Neuron*, *55*(3), 353-364. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.016>
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *23*(5), 611-615.
- Yarnitsky, D. (2015). Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*, *156 Suppl 1*, S24-31. doi:10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., . . . Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain (London, UK)*, *14*(4), 339. doi:10.1016/j.ejpain.2010.02.004
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., . . . Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, *138*(1), 22-28. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.033>
- Yarnitsky, D., Granot, M., Nahman-Averbuch, H., Khamaisi, M., & Granovsky, Y. (2012). Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*, *153*(6), 1193-1198. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.021>
- Youssef, A. M., Macefield, V. G., & Henderson, L. A. (2016). Pain inhibits pain; human brainstem mechanisms. *NeuroImage*, *124*(Pt A), 54-62. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.08.060

## 8 Anhang

**Tabelle 8.1** Statistische Analyse der Testvariablen der Cross-Over-Kohorte mit den Faktoren Block, Versuchsbedingung und Randomisierungsreihenfolge

	Statistische Verteilung	P
<b>Schmerzintensität Testreiz</b>		
Haupteffekt Block	F[2,20] = 8,818	0,002
Haupteffekt Bedingung	F[2,20] = 2,099	0,149
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[5,10] = 0,338	0,878
Interaktion Block*Bedingung	F[4,40] = 3,218	0,049
Interaktion Block* Randomisierung	F[10,20] = 0,700	0,714
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[10,20] = 0,673	0,736
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[20,40] = 1,341	0,258
<b>RIII Reflex</b>		
Haupteffekt Block	F[2,20] = 2,492	0,108
Haupteffekt Bedingung	F[2,20] = 0,507	0,610
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[5,10] = 0,616	0,691
Interaktion Block*Bedingung	F[4,40] = 0,464	0,762
Interaktion Block* Randomisierung	F[10,20] = 0,665	0,743
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[10,20] = 0,863	0,580
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[20,40] = 0,612	0,880
<b>SEP P45</b>		
Haupteffekt Block	F[2,20] = 0,131	0,878
Haupteffekt Bedingung	F[2,20] = 0,259	0,774
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[5,10] = 1,611	0,243
Interaktion Block*Bedingung	F[4,40] = 1,665	0,177
Interaktion Block* Randomisierung	F[10,20] = 1,065	0,431
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[10,20] = 1,648	0,164
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[20,40] = 0,462	0,967
<b>SEP N100</b>		
Haupteffekt Block	F[2,20] = 1,808	0,190
Haupteffekt Bedingung	F[2,20] = 2,378	0,118
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[5,10] = 1,411	0,300
Interaktion Block*Bedingung	F[4,40] = 1,141	0,351
Interaktion Block* Randomisierung	F[10,20] = 1,515	0,376
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[10,20] = 1,848	0,116
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[20,40] = 1,070	0,414
<b>SEP N120</b>		
Haupteffekt Block	F[2,20] = 0,880	0,430
Haupteffekt Bedingung	F[2,20] = 1,186	0,326
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[5,10] = 1,770	0,207
Interaktion Block*Bedingung	F[4,40] = 0,963	0,438
Interaktion Block* Randomisierung	F[10,20] = 0,817	0,617
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[10,20] = 2,372	0,048
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[20,40] = 0,991	0,492
<b>SEP P260</b>		
Haupteffekt Block	F[2,20] = 7,414	0,004
Haupteffekt Bedingung	F[2,20] = 0,451	0,643
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[5,10] = 0,948	0,491
Interaktion Block*Bedingung	F[4,40] = 0,833	0,512
Interaktion Block* Randomisierung	F[10,20] = 1,463	0,225
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[10,20] = 0,764	0,660
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[20,40] = 0,765	0,736

P: Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art. SEP: somatosensibel evoziertes Potential.

**Tabelle 8.2 Statistische Analyse der Testvariablen der Gesamtkohorte mit den Faktoren Block, Versuchsbedingung und Randomisierungsreihenfolge**

	Statistische Verteilung	P
<b>Schmerzintensität Testreiz</b>		
Haupteffekt Block	F[2,124] = 24,318	< 0,001
Haupteffekt Bedingung	F[2,62] = 0,048	0,953
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[2,62] = 0,242	0,786
Interaktion Block*Bedingung	F[4,124] = 1,925	0,118
Interaktion Block* Randomisierung	F[4,124] = 0,644	0,617
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[4,62] = 0,642	0,634
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[8,124] = 0,485	0,849
<b>RIII-Reflex</b>		
Haupteffekt Block	F[2,124] = 2,466	0,089
Haupteffekt Bedingung	F[2,62] = 0,513	0,601
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[2,62] = 2,137	0,127
Interaktion Block*Bedingung	F[4,124] = 0,508	0,730
Interaktion Block* Randomisierung	F[4,124] = 0,726	0,576
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[4,62] = 0,496	0,739
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[8,124] = 1,095	0,371
<b>SEP P45</b>		
Haupteffekt Block	F[2,124] = 0,077	0,926
Haupteffekt Bedingung	F[2,62] = 0,055	0,947
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[2,62] = 0,623	0,539
Interaktion Block*Bedingung	F[4,124] = 1,326	0,264
Interaktion Block* Randomisierung	F[4,124] = 0,452	0,770
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[4,62] = 1,103	0,363
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[8,124] = 0,372	0,934
<b>SEP N100</b>		
Haupteffekt Block	F[2,124] = 1,396	0,252
Haupteffekt Bedingung	F[2,62] = 0,103	0,903
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[2,62] = 0,046	0,955
Interaktion Block*Bedingung	F[4,124] = 1,232	0,301
Interaktion Block* Randomisierung	F[4,124] = 0,989	0,416
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[4,62] = 1,241	0,303
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[8,124] = 1,055	0,399
<b>SEP N120</b>		
Haupteffekt Block	F[2,124] = 3,806	0,025
Haupteffekt Bedingung	F[2,62] = 0,156	0,856
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[2,62] = 0,193	0,825
Interaktion Block*Bedingung	F[4,124] = 0,698	0,594
Interaktion Block* Randomisierung	F[4,124] = 1,157	0,333
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[4,62] = 0,991	0,419
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[8,124] = 0,857	0,555
<b>SEP P260</b>		
Haupteffekt Block	F[2,124] = 14,943	< 0.001
Haupteffekt Bedingung	F[2,62] = 0,008	0,992
Haupteffekt Randomisierungsreihenfolge	F[2,62] = 0,090	0,914
Interaktion Block*Bedingung	F[4,124] = 1,121	0,350
Interaktion Block* Randomisierung	F[4,124] = 0,917	0,456
Interaktion Bedingung*Randomisierung	F[4,62] = 2,354	0,064
Interaktion Bedingung*Block*Randomisierung	F[8,124] = 0,757	0,641

P: Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art. SEP: somatosensibel evoziertes Potential.

**Tabelle 8.3. Probandenliste.** n = 46.

Probandencode	m/w/d	T0	T1	Cross-Over-Kohorte	Gesamtkohorte		
					Pain-3	Pain-5	Pain-7
872	m	21.07.2016	22.07.2016			X	X
874	m	25.07.2016	28.07.2016		X	X	
875	m	26.07.2016	27.07.2016		X		
877	m	27.07.2016	01.08.2016	X	X	X	X
881	w	07.09.2016	16.09.2016	X	X	X	X
883	w	12.09.2016	15.09.2016	X	X	X	X
889	m	19.09.2016	21.09.2016			X	X
896	w	04.10.2016	18.10.2016	X	X	X	X
899	w	12.10.2016	24.10.2016			X	
902	m	24.10.2016	02.11.2016			X	X
904	w	03.11.2016	07.11.2016		X		
906	w	08.11.2016	17.11.2016	X	X	X	X
907	w	09.11.2016	23.11.2016	X	X	X	X
908	w	14.11.2016	21.11.2016	X	X	X	X
910	w	17.11.2016	24.11.2016				
911	w	18.11.2016	29.11.2016		X	X	
912	m	21.11.2016	-				
914	m	22.11.2016	-				
916	m	24.11.2016	28.11.2016				
919	m	28.11.2016	07.12.2016			X	X
921	m	30.11.2016	14.12.2016	X	X	X	X
923	w	02.12.2016	-				
924	m	05.12.2016	-				
931	m	20.12.2016	21.12.2016				
933	w	10.01.2017	02.02.2017	X	X	X	X
934	m	17.01.2016	-				
935	m	30.01.2017	31.01.2017	X	X	X	X
938	w	02.02.2017	10.02.2017	X	X	X	X
939	w	06.02.2017	16.02.2017		X		
940	m	06.02.2017	13.02.2017		X	X	
941	m	07.02.2016	-				
943	m	13.02.2017	-				
945	m	14.02.2017	-				
948	w	20.02.2017	-				
949	m	21.02.2017	24.02.2017	X	X	X	X
954	w	27.03.2017	03.04.2017	X	X	X	X
955	w	27.03.2017	06.04.2017		X	X	
956	m	28.03.2017	-				
957	w	30.03.2017	-				
959	w	03.04.2017	06.04.2017	X	X	X	X
960	w	05.04.2017	-				
963	w	11.04.2017	05.05.2017				X
965	w	12.04.2017	18.04.2017	X	X	X	X
966	w	13.04.2017	20.04.2017		X	X	X
968	m	19.04.2017	27.04.2017				
970	m	21.04.2017	27.04.2017		X	X	

Auflistung aller Probanden, die an der Studienteilnahme interessiert waren und mindestens am T0-Termin teilnahmen. n: Anzahl. m: männlich. w: weiblich. d = divers. T0: Vorbereitungstermin. T1: Experimentaltermin.

**T\_ - Dokumentationsbogen**

Probandi: \_\_\_\_\_ Versuchsnr.: \_\_\_\_\_  
 Probandennummer: \_\_\_\_\_

Datum:		Uhrzeit:		Probandennummer:	
RAK01 Serie:	RAK02 Serie:	RAK03 Serie:	RAK04 Serie:	RAK05 Serie:	RAK06 Serie:
mA Schmerz	RIII	mA Schmerz	RIII	mA Schmerz	RIII
2.0		2.0		2.0	
2.5		2.5		2.5	
3.0		3.0		3.0	
3.5		3.5		3.5	
4.0		4.0		4.0	
4.5		4.5		4.5	
5.0		5.0		5.0	
5.5		5.5		5.5	
6.0		6.0		6.0	
6.5		6.5		6.5	
7.0		7.0		7.0	
7.5		7.5		7.5	
8.0		8.0		8.0	
8.5		8.5		8.5	
9.0		9.0		9.0	
9.5		9.5		9.5	
10.0		10.0		10.0	
10.5		10.5		10.5	
11.0		11.0		11.0	
11.5		11.5		11.5	
12.0		12.0		12.0	
12.5		12.5		12.5	
13.0		13.0		13.0	
13.5		13.5		13.5	
14.0		14.0		14.0	
14.5		14.5		14.5	
15.0		15.0		15.0	
15.5		15.5		15.5	
16.0		16.0		16.0	
<b>Kommentar:</b>		<b>Kommentar:</b>		<b>Kommentar:</b>	

**Serien** \_\_\_\_\_ **nach 12 Reizen** \_\_\_\_\_ **nach 24 Reizen** \_\_\_\_\_ **nach 36 Reizen** \_\_\_\_\_ **nach 48 Reizen** \_\_\_\_\_  
**Rand01** \_\_\_\_\_ **Schmerz** \_\_\_\_\_ **Schmerz** \_\_\_\_\_ **Schmerz** \_\_\_\_\_ **Schmerz** \_\_\_\_\_  
**Rand03** \_\_\_\_\_ **Reizstärke** \_\_\_\_\_ **Schmerz** \_\_\_\_\_ **Schmerz** \_\_\_\_\_ **Schmerz** \_\_\_\_\_

Abbildung 8.1. Dokumentationsbogen T0-Termin. RAK: Reizantwortkurve. mA: Milliampere. RIII: RIII-Reflex. Rand: randomisiert. Der Testreiz wurde randomisiert mit einem Intervall von 8-12 Sekunden appliziert. pain H2O: Versuchsbedingung (pain-3/5/7).

Versuchsnummer: \_\_\_\_\_  
 Probandennummer: \_\_\_\_\_

**T\_ - Dokumentationsbogen**

Proband: \_\_\_\_\_

RAK01 Serie:	RAK02 Serie:	RAK03 Serie:	RAK04 Serie:	RAK05 Serie:	RAK06 Serie:
mA Schmerz RIII					
2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5
10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
10.5	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5
11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5
12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
13.5	13.5	13.5	13.5	13.5	13.5
14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
14.5	14.5	14.5	14.5	14.5	14.5
15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
15.5	15.5	15.5	15.5	15.5	15.5
16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0

Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Reizstärke pain H2O

Serien	Ausgangstemp.
Rand01	
Rand02	
Rand03	
Rand04	
Rand05	

nach 12 Reizen  
Schmerz

nach 24 Reizen  
Schmerz

nach 36 Reizen  
Schmerz

nach 48 Reizen  
Schmerz

Kommentar:

**Abbildung 8.2. Dokumentationsbogen T1-Termin.** RAK: Reizantwortkurve. mA: Milliampere. RIII: RIII-Reflex. Rand: randomisiert. Der Testreiz wurde randomisiert mit einem Intervall von 8-12 Sekunden appliziert. pain H2O: Versuchsbedingung (pain-3/5/7).



Wasser - Schmerzhaftigkeit [NRS 0-10] T1

Versuchsnummer: \_\_\_\_\_

Probandnummer: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Proband: \_\_\_\_\_

P- Temp. (°C) \_\_\_\_\_

durchschnittliche Schmerzbewertung 2. Minute

P- Temp. (°C) \_\_\_\_\_

durchschnittliche Schmerzbewertung 2. Minute

P- Temp. (°C) \_\_\_\_\_

durchschnittliche Schmerzbewertung 2. Minute

Kommentare:

**Abbildung 8.4. Dokumentationsbogen Temperatur und Schmerzintensität HCNS während der CPM Experimente.** T1: Experimentaltermin. NRS: Numerische Rating Skala. Temp.: Temperatur. °C: Grad Celsius.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

---

°C	Grad Celsius
ACC	anteriöer cingulärer Kortex
ANOVA	Varianzanalyse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
bzw.	beziehungsweise
CPM	Conditioned Pain Modulation
CGRP	“Calcitonin-gene related peptide”
d	divers
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DNIC	„Diffuse noxious inhibitory controls“
DSG	Deutsche Schmerzgesellschaft
EMG	Elektromyogramm/Elektromyographie
EOG	Elektrookulogramm
EP	evoziertes Potential
ggf.	gegebenenfalls
HNCS	„heterotopic nociceptive conditioning stimulation“ heterotope nozizeptive konditionierende Stimulation
Hz	Hertz
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Kond	Konditionierungsblock
m	männlich
mA	Milliampere
min	Minute
ms	Millisekunden
n	Anzahl
N.	Nervus
NFR	nozizeptiver Flexorreflex
NK1	Neurokinin 1
NRS	numerische Ratingskala
<i>p</i>	Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art
PAG	periaquäduktales Grau
PFC	präfrontaler Kortex
Prä	Prä-Block
Post	Post-Block
rACC	anteriöer cingulärer Kortex
RVM	rostroventrolaterale Medulla oblongata
s	Sekunde(n)
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sekundärer somatosensorischer Kortex
SEP	somatosensibel evoziertes Potential
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
Stim	Stimulation
T	Zeit
T0	Vorbereitungstermin
T1	Experimentaltermin
vgl.	vergleiche
w	weiblich
WDR	“wide dynamic range”
WMA	World Medical Association/Weltärzdebund
μV	Mikrovolt
YLD	„years lived with disability“ in Behinderung gelebte Jahre
z.B.	Zum Beispiel

# 10 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

---

## 10.1 Tabellen

Tabelle 3.1 Ablauf der Versuchstermine.....	20
Tabelle 3.2: Einschlusskriterien.....	21
Tabelle 3.3: Randomisierungsschema.....	21
Tabelle 3.4 Festlegung der individuell benötigten Temperatur des konditionierenden Reizes: Beispiel für die ausgewählten Temperaturen und Schmerzbewertung für einen individuellen Probanden.....	30
Tabelle 4.1: Zeitpunkt und Ursachen des Ausschlusses von Probanden.....	34
Tabelle 4.2 Eingeschlossene Experimente. ....	35
Tabelle 4.3: Probandencharakteristik und Ergebnisse der Fragebögen.....	39
Tabelle 4.4: RIII-Reflex- und Schmerzschwelle des Testreizes. ....	40
Tabelle 4.5. Stimulationsparameter und Schmerzintensität des konditionierenden Reizes.....	42
Tabelle 4.6 Statistik Temperatur Kaltwasserbad. ....	43
Tabelle 4.7: Schmerzintensität des Testreizes in der Cross-Over-Kohorte. ....	45
Tabelle 4.8. Absolute Werte der RIII-Reflexflächen in $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ und Prozentwerte in % von Prä-Block für Prä-, Konditionierungs- und Post-Block für pain-3/-5/-7 der Cross-Over-Kohorte. ...	46
Tabelle 4.9 Gemittelte SEP Amplituden der Versuchsblöcke für die Versuchsbedingungen Pain-3/-5/-7 der Cross-Over-Analyse.....	47
Tabelle 4.10 Statistische Analyse der somatosensibel evozierten Potentiale der Cross-Over-Kohorte.....	48
Tabelle 4.11. Korrelationsanalysen Cross-Over-Kohorte. ....	49
Tabelle 4.12 Schmerzintensität des Testreizes in der Gesamtkohorte ....	54
Tabelle 4.13 Absolute Werte der RIII-Reflexflächen in $\mu\text{V}\cdot\text{ms}$ und Prozentwerte in % von Prä-Block für Prä-, Konditionierungs- und Post-Block für pain-3/-5/-7 der Gesamtkohorte.....	55
Tabelle 4.14 Gemittelte SEP Amplituden der Versuchsblöcke für die Versuchsbedingungen Pain-3/-5/-7 der Gesamtkohorte.....	56
Tabelle 4.15 Statistische Analyse der somatosensibel evozierten Potentiale der Gesamtkohorte. ....	57
Tabelle 4.16. Korrelationsanalysen der Ergebnisse der Gesamtkohorte. ....	58
Tabelle 4.17. Vergleich der Probandencharakteristika und Stimulationsparameter in Cross-Over- und Gesamtkohorte.....	60
Tabelle 4.18. Vergleich der Ergebnisse von Cross-Over- und Gesamtkohorte. ....	61
Tabelle 8.1 Statistische Analyse der Testvariablen der Cross-Over-Kohorte mit den Faktoren Block, Versuchsbedingung und Randomisierungsreihenfolge.....	91

Tabelle 8.2 Statistische Analyse der Testvariablen der Gesamtkohorte mit den Faktoren Block, Versuchsbedingung und Randomisierungsreihenfolge.....	92
Tabelle 8.3. Probandenliste. ....	93

## 10.2 Abbildungen

Abbildung 3.1: Das Conditioned Pain Modulation Experiment. ....	18
Abbildung 3.2 Platzierung der Stimulations-, Mess- und Erdungselektrode für die Ableitung des RIII-Reflexes. ....	24
Abbildung 3.3. Reflexanalyse, ausgewähltes Beispiel.....	25
Abbildung 3.4 Reflex- und Schmerzschwellenbestimmung, ausgewähltes Beispiel. ....	27
Abbildung 3.5: Das internationale 10-10 Elektrodensystem modifiziert nach (Oxley, 2017). ...	28
Abbildung 3.6: Beispiel für die SEP Aufzeichnung eines 8-minütigen Experiments. ....	29
Abbildung 4.1: Probandenbaum. ....	36
Abbildung 4.2 RIII-Reflex- und Schmerzschwelle des Testreizes. ....	40
Abbildung 4.3: Korrelation der RIII-Reflexschwelle mit der Schmerzschwelle des Testreizes in mA. ....	41
Abbildung 4.4.: Schmerzintensität des Testreizes in der Cross-Over-Kohorte für jede Versuchsbedingung und Block.....	44
Abbildung 4.5 RIII-Reflexflächen der Cross-Over-Analyse.....	46
Abbildung 4.6. Somatosensibel evozierte Potentiale während der Versuchsblöcke unter den verschiedenen Versuchsbedingungen für die Cross-Over-Kohorte. ....	47
Abbildung 4.7. Ausgewählte Korrelationen der Ergebnisse aller 48 in der Cross-Over-Kohorte durchgeführten Experimente. ....	51
Abbildung 4.8 Schmerzintensität des Testreizes in der Gesamtkohorte für jede Versuchsbedingung und Block.....	53
Abbildung 4.9. RIII-Reflexflächen der Gesamtkohorte. ....	55
Abbildung 4.10 Somatosensibel evozierte Potentiale während der Versuchsblöcke unter den verschiedenen Versuchsbedingungen für die Gesamtkohorte. ....	56
Abbildung 4.11 Ausgewählte Korrelationen der Ergebnisse aller 71 in der Gesamtkohorte durchgeführten Experimente. ....	59
Abbildung 8.1. Dokumentationsbogen T0-Termin.....	94
Abbildung 8.2. Dokumentationsbogen T1-Termin.....	95
Abbildung 8.3. Dokumentationsbogen Determinierung Wassertemperatur.....	96
Abbildung 8.4. Dokumentationsbogen Temperatur und Schmerzintensität HNCS während der CPM Experimente.....	97

# 11 Dank

---

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. Andreas Straube. Danke, dass Sie mir die Gelegenheit gaben, mich anhand dieses Themas fachlich und persönlich weiterzubilden.

Ein großer Dank geht an PD Dr. med. Ruth Ruscheweyh: Liebe Ruth, vielen Dank für all die Zeit, in der Du mich ausgebildet, unterstützt und motiviert hast und vor allem auch für Deine unglaubliche Geduld.

An nächster Stelle möchte ich allen danken, die sich für die Studie als Proband\*innen zur Verfügung gestellt haben. Ohne Sie wäre diese Studie nicht durchführbar gewesen.

Danke auch für all die Unterstützung, die ich in der Arbeitsgruppe und rundherum im „Neurologischen Forschungshaus“ erfahren durfte. Allen voran danke ich Stefanie Krafft für die engagierte und lückenlose Einarbeitung, aber danke vor allem auch für Dein vor positiver Energie strotzendes Wesen und Deine kollegiale Art. Danke an Laura Alt und Regina Stacheneder für unsere Kaffee-Treffs während meiner Schreibphase und alle aufmunternden Nachrichten und Worte im Schreibprozess. Liebe Menschen im Forschungshaus, danke, dass Ihr mich in Eurer Mitte willkommen geheißen habt und die unzähligen gemeinsamen Mittagessen mit oder ohne Kaffeerunde, Geburtstagskuchen, Eispausen etc.

Ich danke auch denen, die wohl am meisten leiden mussten, wenn es mal zäh und schwierig war und trotzdem immer an mich glauben und für mich da sind: Danke Mama, danke Papa, danke Alexander, Ophelia, Ariane! Danke auch an meine unglaublich unterstützenden und treuen Freunde und Freundinnen: Jan Vollert, Du bist wie ein Mentor für mich, danke für Deinen fachlichen und persönlichen Input und für's Zuhören, wenn es nötig war. Sabine Winkler, geb. Binder, danke, dass Du keine Ausreden für's Aufschieben gelten lässt. Anna Krandick, danke für die Einführung in die Pomodoro Methode, sonst wäre die Arbeit wohl nie fertig geworden. Helena Meyer-Berg, Melanie Hierweger, Catharina Koke, Johanna Lolov, Isabel Ernst, Ann-Katrin Krämer und Christina Kormann, danke für Eure Freundschaft, danke, dass ihr Eure Erfahrungen mit mir teilt, das inspiriert und motiviert mich so sehr!

Und zuletzt danke ich Catch Me „Mimi“: Du forderst und förderst meine Konzentration und Geduld und hast mir gezeigt, dass man manchmal einfach ruhig und „dran bleiben“ muss.

## 12 Konferenzbeiträge

---

Wach K., Krafft S., Straube A., Ruscheweyh R. (2018): Conditioned Pain Modulation: Ist die Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung abhängig von der Schmerzintensität des konditionierenden Reizes? *Kongressprogramm des Deutschen Schmerzkongresses 2018*, Seite 156. Posterpräsentation.

Anmerkung: Eine nicht diskriminierende Sprache ist mir persönlich ein großes Anliegen. Da in dieser Arbeit und in der Regel auch in den zitierten Texten die Geschlechtszugehörigkeit der teilnehmenden Personen dargestellt ist, habe ich mich trotzdem an einigen Stellen aus Gründen des Leseflusses für die Benutzung des generischen Maskulins entschieden. Ich hoffe, dass sich trotzdem Menschen jeglichen Geschlechts angesprochen und gesehen fühlen.

## 13 Eidesstattliche Versicherung

---

### Eidesstattliche Versicherung

Wach, Katharina Anna Monika

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Das „Schmerz-hemmt-Schmerz“ Paradigma: Hat die Schmerzintensität des konditionierenden Reizes Einfluss auf die Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung?

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 09.12.2021

Katharina Anna Monika Wach