

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Systemische Neurowissenschaften

Prof. Dr. med. Christian Büchel

**Ein verbessertes Schmerzmodell für Hyperalgesie – Phasisch-repetitiver
Hitzeschmerz als Auslöser für primäre thermische und
sekundäre mechanische Hyperalgesie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Alexander Sawatzki
aus Stralsund

Hamburg 2016

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 05.04.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:

Prof. Dr. Arne May

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:

PD Dr. Rainer Nitzschke

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Fragestellung	3
3	Methoden	4
3.1	Ethikerklärung	4
3.2	Studiendesign	4
3.3	Probanden	4
3.4	Hitzeschmerzparadima	6
3.5	Quantitative sensorische Testung	6
3.5.1	Schmerzbewertung	7
3.5.2	Erkennungsschwelle für Wärme und Schmerzschwelle für Hitze	7
3.5.3	Überschwellige Hitzestimuli	8
3.5.4	Mechanische Schmerzempfindlichkeit und dynamisch-mechanische Allodynie	8
3.6	Quantifizierung von sekundärer Hyperalgesie und Rötung	9
3.7	Mehrdimensionaler Schmerzfragebogen	10
3.8	Klinische Machbarkeitsstudie zur Paracetamol-Medikation	11
3.9	Datenauswertung und Statistik	12
4	Ergebnisse	15
4.1	Repetitiver Hitzeschmerz	15
4.2	Ausdehnung von sekundärer Hyperalgesie und Rötung	16
4.3	Quantitative sensorische Testung in den Bereichen primärer und sekundärer Hyperalgesie	17
4.3.1	Thermische Testung	19
4.3.2	Mechanische Testung	19
4.4	Modulation der qualitativen Schmerzmerkmale	22
4.5	Zeitverlauf der primären und sekundären Hyperalgesie	23
4.6	Modulation von Hitzeschmerz und hitzeinduzierter Rötung sowie sekundärer Hyperalgesie durch Paracetamol	25
5	Diskussion	30
6	Fazit	39
7	Zusammenfassung / Abstract	40
8	Literatur	43
9	Danksagung	53
10	Eidesstattliche Erklärung	55

1 Einleitung

In vorangegangenen Studien hat die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Arne May ein repetitives, nozizeptives Hitzestimulationsparadigma entwickelt, das sowohl zu einer akuten, in den Stimulationssitzungen auftretenden Sensibilisierung führte, als auch eine in den Phasen zwischen den Stimulationssitzungen beobachtbare ausgeprägte Habituation hervorrief, die über mehrere Wochen andauerte und in Bezug zur Aktivierung der endogenen Schmerzkontrolle stand (Breimhorst et al. 2012; May et al. 2012; Rodriguez-Raecke et al. 2010). Das Stimulationsprotokoll umfasste die Applikation repetitiver, noxischer Hitzestimuli mittels einer Thermode, wobei die Stimulation 10 Blocks mit jeweils 6 kurzen Stimuli mit einer Temperatur von 48 °C umfasste. Dieses standardisierte Protokoll für repetitive Hitzeschmerzreizung (*Repetitive Heat Pain, RHP*) wurde an 8 aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführt. Bisher sind die während der Stimulationssitzungen (*intrasession*) eintretenden peripheren und zentralen Mechanismen der homotopen Sensibilisierung als Antwort auf wiederholte noxische Hitzestimulation noch nicht im Detail beschrieben worden.

Eine durch einen starken Hitzereiz induzierte primäre Hitzehyperalgesie in der stimulierten Hautregion wird überwiegend durch die Sensibilisierung primärer nozizeptiver Afferenzen als hauptsächlich peripheres Phänomen verursacht (Raja et al. 1984). Es ist dabei bekannt, dass tonische Hitzestimulation, die leichte Hautverbrennungen (ersten Grades) verursacht, zusätzlich im angrenzenden Hautbereich der primären Hyperalgesie zu Überempfindlichkeit gegenüber punktförmigen mechanischen Reizungen (Nadelstichhyperalgesie) führt (Pedersen und Kehlet 1998). Die hier zu beobachtenden Reaktionen sind physiologisch etwa mit denen nach intradermaler oder epidermaler Applikation von Capsaicin (LaMotte et al. 1991) oder nach repetitiver intradermaler oder epidermaler elektrischer Stimulation

(Koppert et al. 2001) vergleichbar, jedoch deutlich weniger schmerzhaft. Der gemeinsame molekulare Nenner beider Modelle ist der starke Eingangsreiz für Capsaicin-sensitive Nozizeptoren, die die TRPV1(*transient receptor potential vanilloid type 1*)-Rezeptoren beinhalten. Denn ein starker Eingangsreiz in diesen zumeist peptidergen nozizeptiven primären Afferenzen verursacht eine zentrale Sensibilisierung der Rückenmarksneuronen für Input aus den nicht-Capsaicin-sensitiven nozizeptiven A δ -Fasern (Ziegler et al. 1999; Magerl et al. 2001; Klein et al. 2004; Magerl und Klein 2006).

Der Dynamikbereich der Reizeingänge, die zentrale Sensibilisierung verursachen, ist dabei bemerkenswert groß. Es konnte bereits gezeigt werden, dass es für die Induktion einer sekundären Hyperalgesie bereits genügt, die Nozizeptoren durch Hitzestimulation anhaltend auf einem Level zu aktivieren, das zwar stark genug ist, um Umgebungserythema auszulösen, da dies eine Aktivierung der entsprechenden Afferenzen impliziert, der jedoch nicht notwendigerweise ein bewusstes Schmerzempfinden auslösen muss (Cervero und Tanner 1993; Gustorff et al. 2013).

Da etablierte Schmerzmodelle für Hitzeschmerz mitunter persistierende Gewebeverletzungen verursachen können (Pedersen 2000), was wiederum mechanistische Auswertungen erschwert, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, ein Modell zu entwickeln, welches anstelle der bisher verwendeten anhaltenden starken Hitzestimulation eine Sequenz wiederholter kurzer Hitzestimulationen einsetzt.

2 Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten im Besonderen folgende Ziele erreicht werden:

- Bei zuvor entwickelten Modellen zur Erforschung von primärer und sekundärer Hyperalgesie ist die Dosierung der Hitzestimulationen schwierig und es kann infolgedessen zu Gewebeschädigungen kommen, wie etwa UV-Erythem mit länger anhaltender Hyperpigmentation oder hitzebedingten Verbrennungen zweiten Grades mit Entstehung von Brandblasen, wodurch die Einsetzbarkeit dieser Versuchsmodelle in sensiblen Hautregionen wie dem Gesicht eingeschränkt ist. Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es daher, einerseits das Ausmaß der primären und sekundären Hyperalgesie, die räumliche Ausdehnung sowie den durch unseren Modellaufbau verursachten zeitlichen Verlauf der Hyperalgesie genauer zu beschreiben sowie andererseits das Effizienz-Sicherheits-Verhältnis des modifizierten Versuchsaufbaus zu evaluieren.
- Ein sekundäres Ziel war es, mittels der Infusion von Paracetamol eine möglicherweise stattfindende zentrale Sensitisierung zu verhindern oder signifikant zu vermindern. Sollte dies gelingen, wäre es eine pharmakologische Kontrolle, die eine zentrale Sensitisierung beweist.

3 Methoden

3.1 Ethikerklärung

Die Studie wurde vom örtlichen Ethikkomitee (Protokollnummer PV 3504) der Ärztekammer Hamburg genehmigt und entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Alle Studienteilnehmer sind umfassend informiert worden und haben die schriftliche Einwilligungserklärung unterzeichnet.

3.2 Studiendesign

Es wurde eine kontrollierte prospektive monozentrische Studie durchgeführt, um die Auswirkungen von phasisch-repetitivem Hitzeschmerz auf Hitze- und Berührungshyperalgesie bei gesunden Erwachsenen mittels quantitativer sensorischer Testung (QST, Rolke et al. 2006a) zu untersuchen. Den Versuchsaufbau veranschaulicht Abbildung 1.

3.3 Probanden

Als Versuchsteilnehmer wurden hauptsächlich Medizinstudenten der Universität Hamburg akquiriert, diese erhielten eine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an den Untersuchungen. In die Studie eingeschlossen wurden 18 Versuchspersonen (9 männliche, 9 weibliche, Durchschnittsalter $27,6 \pm 3,4$ Jahre, Spanne 22-36 Jahre). Als Einschlusskriterium galt, dass nur Rechtshänder im Alter von 18 bis 65 Jahren zugelassen wurden. Ausschlusskriterien waren: chronische Schmerzpatienten, akute Schmerzen innerhalb der letzten vier Wochen, jede Art der Langzeitmedikation mit Ausnahme der Einnahme oraler Verhütungsmittel, Einnahme von Analgetika oder hepatotoxischen Medikamenten innerhalb der letzten 72 Stunden, Schwangerschaft oder Stillzeit, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Leber-erkrankungen und relevante psychiatrische, neurologische oder andere Erkrankungen.

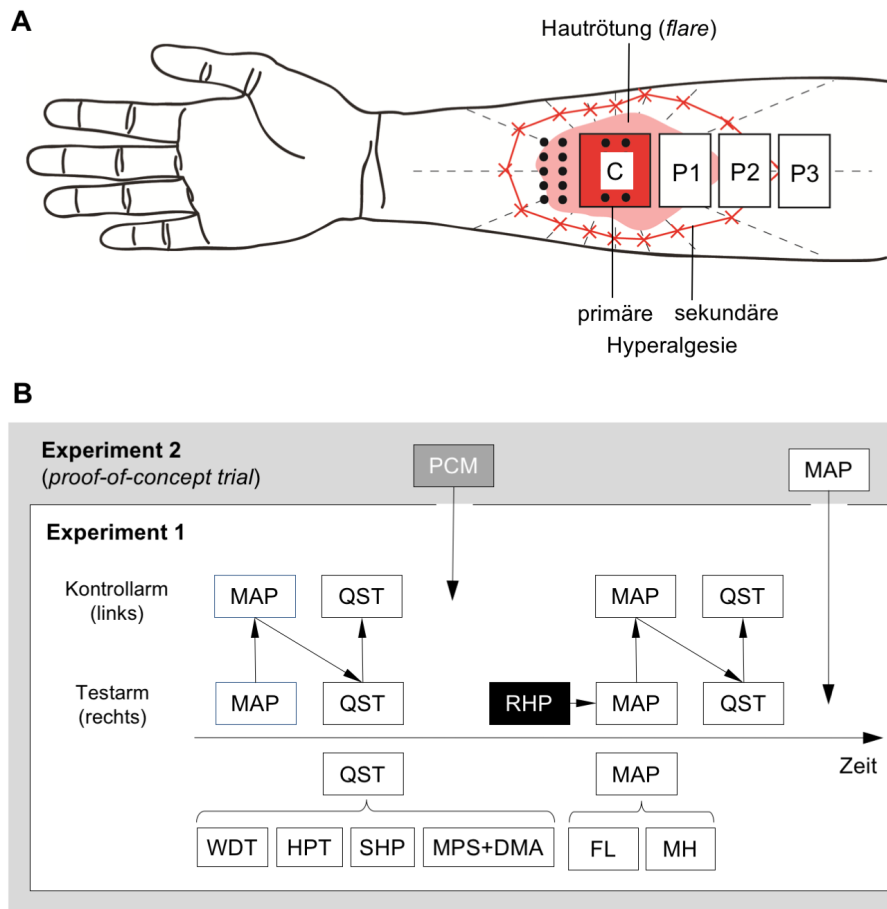


Abbildung 1: Versuchsaufbau

A Schematische Darstellung der getesteten Hautareale im Hauptversuch (Experiment 1): Am rechten und linken volaren Unterarm wurden der zentrale Testbereich und 16 Vektoren (gestrichelte Linien) markiert. Im zentralen Bereich C wurden dem rechten Arm (Testarm) wiederholte Hitzeschmerzen zugefügt, was zu sichtbaren Rötungen sowie primärer und sekundärer Hyperalgesie führten. Die mechanische (punktuelle) Reizung wurde dann im Zentrum und distal davon im Bereich P1 durchgeführt, während die thermische Prüfung neben dem Zentrum auch die peripheren Bereiche (P1, P2 und P3) miteinbezog. Bereiche mit sekundärer Hyperalgesie wurden dann kartiert, indem die Haut entlang der Vektoren über von Frey-Haare einer Kraft von 256 mN ausgesetzt wurde.

B Versuchsablauf: Im Experiment 1 startete die quantitativ sensorische Testung (QST) im zentralen Bereich und wurde dann in den peripheren Bereichen wiederholt. Ein wiederholter Hitzeschmerz (*Repetitive Heat Pain*, RHP) wurde dabei nur dem Testarm zugefügt. Im Zusatzexperiment (Experiment 2, *proof-of-concept trial*) wurden 8 Probanden 40 Minuten vor Applikation des Hitzeschmerzes 800 mg Paracetamol i.v. verabreicht. Die QST erfolgte analog zu Experiment 1, jedoch ausschließlich in der Messzone C und P1.

Abkürzungen: DMA=dynamisch-mechanische Allodynie (Schmerzempfinden bei leichter Berührung), FL=Axonreflex-Erythem (Rötung/Flare), HPT=Hitzeschmerzschwellenwert (*Heat Pain Threshold*), MAP= Kartierung der Zonen mit Rötung und sekundärer Hyperalgesie, MH=mechanische Hyperalgesie, MPS=Bewertung der Schmerzempfindung auf punktuelle Berührung hin (Mechanical Pain Sensitivity; kalibrierte stumpfe Nadelreize/*pinpricks*), PCM=Paracetamol, SHP=Bewertung des überschwelligen Hitzeschmerzes (*Suprathreshold Heat Pain*), WDT=Erkennungsschwelle für Wärme (*Warm Detection Threshold*).

3.4 Hitzeschmerzparadigma

Um die subjektiven Einschätzungen des Hitzeschmerzes bewerten zu können, wurde ein repetitives Hitzeschmerzparadigma eingesetzt, das an anderer Stelle bereits publiziert wurde. Zusammenfassend wurde dabei ein Hitzeschmerz mittels Thermode am rechten Unterarm eingesetzt. Die Hitzestimuli wurden dabei durch ein Thermode mit Peltier-Element erzeugt (Kontaktfläche 30 x 30 mm, TSA-II NeuroSensory Analyzer, Medoc Ltd. Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel).

Jeder Stimulationsblock umfasste 6 Hitzestimuli (Ausgangstemperatur 32 °C, Zieltemperatur 48 °C, Dauer 6 s, Temperaturanstieg 10 °C/s). Die Thermode wurde hierfür an den rechten volaren Unterarm geschnallt und die Hitzestimuli wurden dann durch einen externen Computer mithilfe einer für diesen Zweck programmierten Applikation ausgelöst (Präsentation 11, Neurobehavioral Systems Inc., Albany, USA). Nach jedem Testblock (Interstimulusintervall zwischen den einzelnen Blocks: 30 s) wurden die Probanden gebeten, den Mittelwert des gefühlten Schmerzes auf einer visuellen Analogskala (VAS) am Computer einzuordnen, die von 0 (kein Schmerz) bis 100 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) geht. Diese Bewertungen wurden daraufhin für die Offline-Analyse abgespeichert.

3.5 Quantitative sensorische Testung

Die Überprüfung der somatosensorischen Wahrnehmung basierte auf Elementen einer standardisierten Testbatterie für quantitative sensorische Testungen (QST) (Rolke et al. 2006a), die vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) u. a. entwickelt worden ist.

Vor und nach Anwendung des Hitzeschmerzparadigmas wurden sowohl am Testarm als auch am kontralateralen Kontrollarm die Haut- und Raum-

temperatur für jede Zone gemessen. Während der Tests trugen alle Probanden eine dunkle Augenbinde.

3.5.1 Schmerzbewertung

Das Ausmaß des Schmerzes auf die QST-Stimuli wurde von den Probanden mündlich auf einer numerischen Ratingskala (NRS), die von 0 (kein Schmerz) bis 100 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) reichte, eingeordnet.

3.5.2 Erkennungsschwelle für Wärme und Schmerzschwelle für Hitze

Die thermischen Schwellenwerte wurden mithilfe einer computergesteuerten Thermode mit Peltier-Elementen (TSA-II NeuroSensory Analyzer, Medoc Ltd. Advanced Medical Systems, Ramat Yishai, Israel) mit einer Kontaktfläche von 16x16 mm (Ausgangstemperatur 32 °C, gestaffelte Stimuli mit 1 °C/s für die Bestimmung des Erkennungsschwellenwerts für Wärme und 10 °C/s für die Bestimmung der Schmerzschwelle) ermittelt.

Als erstes wurde dabei der Erkennungsschwellenwert für Wärme (*Warm Detection Threshold*, WDT) unter Anwendung der Grenzmethode gemessen, wobei die Probanden bei erstmaliger Wahrnehmung von Wärme oder Kälte einen Knopf drücken sollten. Daran anschließend erfolgte die Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle (*Heat Pain Threshold*, HPT), bei der dieselbe Grenzmethode verwendet wurde. Die Probanden mussten dabei den zunehmenden Hitzestimulus durch Knopfdruck abbrechen, sobald sie zusätzlich zur Wahrnehmung von Wärme oder Hitze ein Brennen, Stechen oder einen bohrenden Schmerz verspürten. Um eine temporale Schmerzsummation zu vermeiden, wurden die Hitzeschmerzschwellentests durch Interstimulusintervalle von 10 Sekunden unterbrochen. Aus drei aufeinanderfolgenden Messungen wurde der Mittelwert für den Hitzeschmerzschwellenwert berechnet.

3.5.3 Überschwellige Hitzestimuli

Überschwellige Hitzeschmerzstimuli (*Suprathreshold Heat Pain Stimuli*, SHP) wurden in den zentralen und peripheren Messzonen (Gebiete P1-3) angewendet, wobei das oben beschriebene Testgerät für Wärmewahrnehmung mit einer Thermode mit einer Kontaktfläche von 16 x 16 mm am Wärmekopf zur Anwendung kam. Unter Beibehaltung einer konstanten Temperatur von 48 °C wurde der Thermodenkopf an jedem Testpunkt für 2 Sekunden aufgelegt, wobei eine Stoppuhr zur Sicherstellung exakter Applikationszeiten verwendet wurde. Nach dieser Kontaktdauer wurde die Thermode entfernt.

Der mittlere Hitzeschmerzwert wurde auch hier aus drei aufeinanderfolgenden Messungen errechnet. Die Anzahl der Hitzestimuli wurde bei diesem Verfahren auf einem absoluten Minimum gehalten und das Interstimulusintervall wurde auf 10 Sekunden gesetzt, um eine zusätzliche Sensibilisierung durch temporale Schmerzsummation zu vermeiden. Für diesen Schmerzschwellentest wurde bewusst ein kleiner Thermodenkopf gewählt, um eine wiederholte Stimulation derselben Bereiche innerhalb der größeren zentralen und peripheren Testzonen und damit eine ungewollte räumliche Reizsummation zu vermeiden.

3.5.4 Mechanische Schmerzempfindlichkeit und dynamisch-mechanische Allodynie

Die mechanische Schmerzempfindlichkeit (*Mechanical Pain Sensitivity*, MPS) wurde mithilfe stumpfer nach Maß verabreichter Nadelstichreize mit fest vorgegebenen Reizintensitäten festgestellt (The Pinprick, MRC Systems, Heidelberg, Deutschland; 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN; flache Kontaktfläche mit einem Durchmesser von 0,25 mm), um so eine Reiz-Reaktionsfunktion zu definieren. Diese punktförmigen Stimuli waren ausreichend, um die in der Haut befindlichen Nozizeptoren zu aktivieren (Greenspan und

McGillis 1991; Slugg et al. 2000). Das Schmerzempfinden bei leichter Berührung (dynamisch-mechanische Allodynie; DMA) wurde durch leichtes Streichen mit einem Baumwolltupfer (3 mN), einem Q-Tip (100 mN) oder einem weichen Pinsel (Somedic SENSE Lab Brush, Schweden; 200-400 mN) getestet. Jede der sieben vorgegebenen Intensitätsstufen für die stumpfen Nadelreize und jede der drei Intensitätsstufen für die Berührungsreize wurde entsprechend dem DFNS-Protokoll fünfmal in einer zufälligen Reihenfolge sowohl im Testzentrum als auch im peripheren Bereich (P1) appliziert.

Die Beschränkung auf nur einen peripheren Bereich war dabei dem zeitlichen Umfang des gesamten Untersuchungsablaufs geschuldet. Die mechanische Schmerzempfindlichkeit wurde als geometrisches Mittel aller Schmerzbewertungen für die stumpfen Nadelstichreize berechnet und die Allodynie als geometrisches Mittel aller Schmerzbewertungen nach leichtem Berührungsreiz.

3.6 Quantifizierung von sekundärer Hyperalgesie und Rötung

Die Bestimmung des Ausmaßes des Hautbereichs mit sekundärer Hyperalgesie, der sich an den mit hitzekonditionierten Bereich anschließt, wurde mithilfe eines von Frey-Haares erfasst (Optihair₂, Marstock Nervtest, Deutschland), das eine kalibrierte Kraft von 256 mN emittiert (stumpfer, punktueller Reiz). Die Kontaktfläche des von Frey-Haares mit der Hautoberfläche ist dabei von einheitlicher Größe (0,5 mm Durchmesser).

Die Tests starteten weit außerhalb des Bereichs mit einer Hyperalgesie und bewegten sich dann in 5 mm-Schritten auf vorgezeichneten Linien (siehe Abbildung 1A) von peripher auf das Zentrum mit primärer Hyperalgesie zu. Die Probanden mussten dabei den Punkt angeben, an dem die Wahrnehmung einer Berührung bzw. das Druckempfinden in eine Schmerzempfindung

umschlug. Dieser Punkt wurde – ebenso wie die Umrisse der sichtbar hervorgerufenen Rötung, die sich rund um den stimulierten Bereich entwickelt hatte – mit einem weichen Filzstift auf der Haut markiert. Die auf der Haut gekennzeichneten Punkte, die die Hyperalgesie markierten, sowie der Bereich der sichtbaren Rötung wurden vor und direkt nach dem Schmerzparadigma auf eine Folie übertragen. Diese wurden im Verhältnis 1:1 gescannt und die Flächen der geröteten Bereiche bzw. Hyperalgesie-Zonen mithilfe eines computergestützten Systems quantifiziert (Adobe Acrobat Professional Version 9, für Windows, San José, USA).

In einem separaten Experiment, welches PD Dr. Walter Magerl und Kollegen (Centrum für Biomedizin und Medizintechnik der Universitätsmedizin Mannheim) mit einer Gruppe von 8 Probanden (6 männliche und 2 weibliche Studienteilnehmer; mittleres Alter 30 ± 7 Jahre, Spanne 19-57 Jahre) durchführte, wurde der Verlauf der hitzeinduzierten primären und sekundären Hyperalgesie direkt nach dem repetitiven Hitzeschmerz (*Repetitive Heat Pain*, RHP) sowie 1, 2, 4, 8, 12 und 24 Stunden nach der Stimulation untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Bereiche mit sekundärer Hyperalgesie kartiert und die Schmerzbewertungen auf stumpfe 256 mN-starke Nadelstichreize in den Bereichen primärer und sekundärer Hyperalgesie verglichen.

3.7 Mehrdimensionaler Schmerzfragebogen

Die Hamburger Schmerz-Adjektiv-Liste (HSAL) ist ein validierter Fragebogen mit einer 37-Punkte-Liste in deutscher Sprache, der zur mehrdimensionalen Erfassung des Schmerzerlebens bei erwachsenen Personen mit akuten oder chronischen Schmerzen entwickelt wurde (Hoppe 1991). Mithilfe dieser Liste werden Probanden gebeten, verschiedene Aspekte der empfundenen Schmerzen auf einer 7-stufigen Likert-Skala einzuordnen.

Der Fragebogen umfasst insgesamt 4 Dimensionen: Schmerzleiden, Schmerzangst, Schmerzscharfe und Schmerzrhythmik. Weiterhin können zwei Zusatzskalen zur affektiven (Schmerzleiden und -angst, 27 Punkte) und sensorischen (Schmerzscharfe und -rhythmik, 17 Punkte) Schmerzqualität gebildet werden, die sich wiederum zu einer Gesamtskala zusammenfassen lassen.

Dieser Fragebogen ist bereits in vorangegangenen Schmerzstudien verwendet worden (Ziegler et al. 1999) und speziell dafür entworfen, Veränderungen im zeitlichen Verlauf festzustellen. Die HSAL wurde von allen 18 Probanden vollständig ausgefüllt. Dabei musste der Fragebogen dreimal ausgefüllt werden, jeweils nach dem ersten, fünften und zehnten (d. h. letzten) Block des Hitzeschmerzparadigmas.

3.8 Klinische Machbarkeitsstudie zur Paracetamol-Medikation

Einem zusätzlichen Einzelsitzungsexperiment (*poof-of-concept trial*) wurden 8 der 18 Versuchsteilnehmer (5 männliche, 3 weibliche Probanden; mittleres Alter $26,5 \pm 2,4$ Jahre, Spanne 22-30 Jahre) unterzogen, in dem die Auswirkungen von Paracetamol (Perfalgan[®] 10 mg/ml-Infusionslösung, Durchstechflasche mit 100 ml, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA München, Zulassungsnummer 1-24349) auf die Ausbildung sekundärer Hyperalgesie untersucht wurden. Diese Versuche fanden etwa 6 Wochen nach dem vorausgegangenen Hauptexperiment statt.

Alle Probanden erhielten dieselben Informationen zum Versuchsaufbau (placebokontrollierte Doppelblindstudie), zu den pharmakologischen Eigenschaften von Paracetamol sowie hinsichtlich der 50%igen Wahrscheinlichkeit, Kochsalzlösung (isotone Natriumchloridlösung 0,9% Injektionslösung, Durchstechflasche mit 100 ml, B. Braun Melsungen AG, Zulassungsnummer 1-18535) verabreicht zu bekommen, um mögliche Placebo-Effekte

zu kontrollieren. Die Durchstechflaschen wurden für die Probanden unkenntlich gemacht. Die Probanden erhielten einen kleinlumigen (für eine schmerzarme und venenschonende Platzierung) peripheren intravenösen Zugang (Vasofix[®] Braunüle[®] 1,1 x 33 mm, 20 Gauge, B. Braun Melsungen AG) in eine Kubitalvene des linken Armes.

Entgegen der Ankündigung gegebenenfalls auch Kochsalzlösung verabreicht zu bekommen, wurde allen Probanden über einen Zeitraum von 10 Minuten 800 mg Paracetamol (80 ml Lösung mit 10 mg/ml) infundiert. Diese Dosierung basierte auf den Ergebnissen von Koppert et al. (2004a), die nachweisen konnten, dass die Wirkung von Paracetamol auf sekundäre Hyperalgesie (also Hemmung der zentralen Sensitisierung) um ein Vielfaches stärker ist als dessen schmerzstillende Wirkung nach elektrisch induzierter Hyperalgesie. Da ergänzend beobachtet worden war, dass die maximale schmerzmindernde Wirkung 40 Minuten nach Infusionsbeginn auftrat (Filitz et al. 2008), wurde der repetitive Hitzeschmerz 30 Minuten nach Ende der Infusion (d. h. 40 Minuten nach Infusionsbeginn) appliziert.

Die Datenerhebung hinsichtlich der Bewertungen des repetitiven Hitzeschmerzes sowie der Bereiche der sekundären Nadelstichhyperalgesie und Allodynie wurde zum einen vor der Verabreichung von Paracetamol und zum anderen im Anschluss an die repetitive Applikation von Hitzeschmerz durchgeführt. Um dieses Experiment so kurz wie möglich zu halten, wurde dabei die Schmerztestung nur im Bereich des Testzentrums sowie in einem der peripheren Testbereiche (P1) durchgeführt.

3.9 Datenauswertung und Statistik

Die Hitzeschmerzschwellen, die Schmerzbewertungen für überschwellige Hitzereize, die geröteten Bereiche, die Zonen mit sekundärer Hyperalgesie sowie die Punktezahlen der HSAL-Fragebögen wurden allesamt als Rohdaten

analysiert. Die Erkennungsschwellen für Wärme, die in der Regel keine Normalverteilung aufweisen, wurden in dekadische Logarithmen umgewandelt, um so eine sekundäre Normalverteilung zu erreichen (Rolke et al. 2006b). Ein erheblicher Anteil der Schmerzbewertungen für die stumpfen Nadelstich- und leichten Berührungsreize lieferte dabei Antworten der Kategorie 0 (kein Schmerz). Daher wurde zu allen Schmerzbewertungen (sowohl hinsichtlich mechanischer Schmerzempfindlichkeit als auch dynamisch-mechanischer Allodynie) eine kleine Konstante (0,1) addiert, um den Verlust von Nullwerten bei der Auswertung zu vermeiden. Daraufhin wurden die Werte logarithmisch umgewandelt (zum theoretischen Hintergrund siehe Magerl et al. 1998).

Gruppenunterschiede wurden mithilfe einer Varianzanalyse (ANOVA, *analysis of variance*) für wiederholte Messungen. Dabei wurde der Mauchly-Test verwendet, um eventuelle Verletzungen der Sphärizität aufzudecken. Traten solche zutage, wurde in diesen Fällen die Korrektur nach Greenhouse-Geisser angewendet. Für post-hoc-Tests und paarweise Vergleiche wurden t-Tests verwendet. Ergebnisse mit einem Signifikanzwert kleiner 5% ($p < 0,05$) wurden als signifikant betrachtet und entsprechend angegeben, ebenso nicht signifikante Ergebnisse ($p > 0,05$; n.s.). Für die Berechnung von Zusammenhängen zwischen verschiedenen Variablen erfolgte eine Korrelationsanalyse mit Angabe des Korrelationskoeffizienten (r).

Sofern nicht anders angegeben, erfolgten die Angaben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS Statistics durchgeführt (SPSS Inc. Released 2008. SPSS Statistics für Windows, Version 17.0, Chicago: SPSS Inc.). Die Erstellung der Abbildungen erfolgte mit Adobe

Illustrator (für Macintosh, Version CS , Adobe Systems, San José, USA) und SigmaPlot (für Windows, Version 11.0, Systat Software Inc., Erkrath).

4 Ergebnisse

4.1 Repetitiver Hitzeschmerz

Die Bewertungen repetitiver Hitzeschmerz-Stimuli (RHP) sowie hitzeinduzierter Rötung und sekundärer Hyperalgesie wurden für 18 gesunde Studienteilnehmer erhoben (siehe Abbildung 2). Die mittlere Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala (VAS) betrug dabei im ersten Block $57,4 \pm 4,5$ und nahm danach mit jedem Block bis hin zum zehnten, d. h. letzten Block, konstant zu ($ANOVA: F_{3,3,55,7} = 7,01, p < 0,001$). Im Vergleich zum ersten Block war damit die Schmerzbewertung in jedem Folgeblock höher (alle mindestens $p < 0,05$) und stieg auf einen mittleren Schmerzwert von $72,2 \pm 5,4$ VAS im zehnten Block an. Damit lag am Ende der Versuchsreihe ein 26% höherer Schmerzwert vor als zu Beginn, was eine signifikante Sensibilisierung in der hitzekonditionierten Hautregion erkennen lässt (siehe Abbildung 2A).

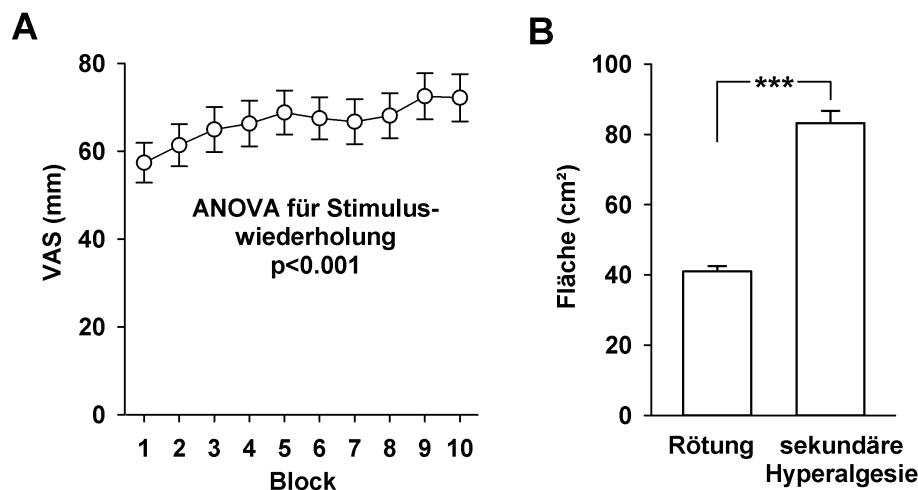


Abbildung 2: Schmerzbewertungen bei repetitiven 48 °C Hitze-Stimuli sowie Gebiete hitzeinduzierter Rötung und sekundärer Hyperalgesie.

A Schmerzbewertungen der 18 Probanden während der repetitiven Hitzeschmerzstimulation (60 Hitzestimuli à 6 Sekunden mit 48 °C; Wiederholungsrate: alle 15 Sekunden). Bewertung auf einer visuellen Analogskala (VAS), die von 0 (kein Schmerz) bis 100 mm (schlimmster vorstellbarer Schmerz) reicht. Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Schmerzbewertungen pro Block, die jeweils 6 aufeinanderfolgende Hitzeschmerzstimuli umfassten.

B Bereiche hitzeinduzierter Erytheme und sekundärer Hyperalgesie, letztere ermittelt durch die Stimulation mit einem von Frey-Haar (256 mN).

4.2 Ausdehnung von sekundärer Hyperalgesie und Rötung

Im Laufe der repetitiven Hitzeschmerzapplikation konnte die Entwicklung einer sichtbaren Rötung beobachtet werden, die sich zudem zunehmend intensivierte, wobei sie sich auch immer weiter über den Kontaktbereich mit dem Thermodenkopf hinaus ausbreitete. Die auf dem Unterarm zu beobachtende, von der Kontaktfläche mit der Thermode ausgehende Ausbreitung der Rötung, war dabei bei allen Versuchsteilnehmern in proximaler Richtung ausgeprägter als in distaler Richtung.

Beim Ausgangstest vor Stimulationsbeginn waren weder sekundäre Hyperalgesie noch eine Rötung vorhanden. Nach Durchführung des Hitzeschmerzparadigmas hingegen konnten signifikante Bereiche mit Rötung (mittlere Ausdehnung $41,0 \pm 1,5 \text{ cm}^2$; *ANOVA*: $p < 0,001$) und sekundärer Hyperalgesie (im Durchschnitt $83,2 \pm 3,5 \text{ cm}^2$; *ANOVA*: $p < 0,001$) nachgewiesen werden, die sich vor allem durch die bemerkenswert geringe interindividuelle Abweichung im Umfang auszeichneten (Variationskoeffizienten von entsprechend 0,19 und 0,17). Das Gebiet mit sekundärer Hyperalgesie war dabei signifikant größer als der Rötungsbereich (mehr als die doppelte Ausdehnung des Rötungsbereiches; $p < 0,0001$; siehe Abbildung 2B).

Die Rötung verschwand innerhalb eines Tages und die Versuchspersonen berichteten nicht von über diesen Tag hinausgehenden Auswirkungen, beispielsweise in Form von Erythemen. Stärkere Gewebeschädigungen (im Sinne von Verbrennungen zweiten Grades mit z. B. Brandblasenbildung) konnten während des gesamten Experiments nicht beobachtet werden.

4.3 Quantitative sensorische Testung in den Bereichen primärer und sekundärer Hyperalgesie

Eine umfangreichere quantitative Erhebung der sensorischen Veränderungen im hitzeschmerz konditionierten (zentralen) Bereich und in den angrenzenden Hautregionen (periphere Bereiche P1-P3; siehe Abbildung 1A) erfolgte mithilfe thermischer (Erkennungsschwelle für Wärme=*Warm Detection Threshold* WDT; Hitzeschmerzschnellenwert=*Heat Pain Threshold* HPT; überschwellige Hitzeschmerzbewertung=*Suprathreshold Heat Pain* SHP) und mechanischer Testungen (Schmerzbewertung bei stumpfem Nadelreiz=*Mechanical Pain Sensation* MPS; Schmerzbewertung bei Berührungstimuli=*Dynamic Mechanical Allodynia* DMA).

Alle QST-Parameter wiesen maßgebliche Reliabilität und eine stabile Seitensymmetrie in der Ausgangstestung vor Stimulationsbeginn auf, wie anhand der Korrelationen ($r=0,64-0,86$; alle mindestens $p<0,005$) und der Abwesenheit von Links-Rechts-Abweichungen (alle n.s) erkennbar ist. Eine umfassende Übersicht über die Ergebnisse der quantitativen sensorischen Testungen liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Ergebnisse der quantitativen sensorischen Testungen

		Testseite				Kontrollseite			
		prae		post		prae		post	
		MW	CI	MW	CI	MW	CI	MW	CI
WDT [°C]	C	35,68	34,81 - 36,58	38,30	37,30 - 39,32	35,65	34,86 - 36,47	36,04	35,07 - 37,03
	P1	35,45	34,82 - 36,08	36,31	35,39 - 37,26	35,03	34,56 - 35,50	35,15	34,75 - 35,55
	P2	35,73	34,87 - 36,62	35,80	34,96 - 36,66	35,08	34,68 - 35,49	35,01	34,53 - 35,50
	P3	35,00	34,53 - 35,48	35,16	34,48 - 35,84	35,10	34,42 - 35,78	34,77	34,24 - 35,32
HPT [°C]	C	45,39	44,24 - 46,54	44,38	43,09 - 45,66	44,95	43,79 - 46,12	44,94	43,95 - 45,92
	P1	44,98	43,61 - 46,34	45,88	44,76 - 46,99	45,43	44,15 - 46,71	44,68	43,51 - 45,85
	P2	45,84	44,98 - 46,71	45,84	44,79 - 46,89	45,03	43,75 - 46,32	45,10	43,86 - 46,34
	P3	44,85	43,52 - 46,17	46,12	45,41 - 46,83	45,32	44,26 - 46,38	45,50	44,37 - 46,63
SHP [VAS]	C	30,88	23,35 - 40,84	51,01	36,47 - 71,32	31,39	22,05 - 44,68	34,83	22,99 - 52,75
	P1	35,32	28,25 - 44,16	40,88	28,70 - 58,20	32,41	22,15 - 47,39	36,92	26,20 - 52,01
	P2	32,20	25,44 - 40,73	36,96	24,96 - 54,69	29,25	18,56 - 46,06	32,67	20,54 - 51,94
	P3	30,01	22,35 - 40,27	35,09	25,76 - 47,79	28,67	19,37 - 42,42	32,53	21,33 - 49,59
MPS [NRS]	C	2,92	1,88 - 4,50	11,55	8,09 - 16,48	2,76	1,78 - 4,24	3,24	2,06 - 5,08
	P1	3,41	2,16 - 5,36	10,94	7,61 - 15,71	3,52	2,31 - 5,35	3,73	2,44 - 5,69
ALL [NRS]	C	0,00	0,00 - 0,00	0,21	0,06 - 0,49	0,00	0,00 - 0,00	0,00	0,00 - 0,01
	P1	0,00	0,00 - 0,00	0,14	0,03 - 0,32	0,00	0,00 - 0,00	0,02	-0,01 - 0,04
Fläche der Rötung [cm²]		0,00	0,00 - 0,00	41,02	38,15 - 43,89	0,00	0,00 - 0,00	0,00	0,00 - 0,00
Fläche der Hyperalgesie [cm²]		0,00	0,00 - 0,00	83,17	76,31 - 90,02	0,00	0,00 - 0,00	0,00	0,00 - 0,00

Angegeben sind jeweils Mittelwert (MW) und 95%-Konfidenzintervall (KI).

Abkürzungen: C=Zentrum des Testbereichs (Kontaktbereich mit dem Thermodenkopf), DMA=dynamisch-mechanische Allodynie, HPT=Hitzeschmerzschwelle (Heat Pain Threshold), MPS=mechanische Schmerzsensibilität (Mechanical Pain Sensitivity), NRS=numerische Ratingskala, P1-P3=periphere Testbereiche, prae/post=vor/nach repetitivem Hitzeschmerz, SHP=Bewertung überschwelliger Reize (Suprathreshold Heat Pain), VAS=visuelle Analogskala, WDT=Erkennungsschwelle für Wärme (Warm Detection Threshold).

4.3.1 Thermische Testung

Nach der Hitzeschmerzconditionierung stieg die Erkennungsschwelle für Wärme im konditionierten Kernbereich (Zentrum) um fast das Doppelte von 3,7 °C auf 6,3 °C ($p < 0,001$) an. Ein deutlich geringerer Temperaturschwellenanstieg konnte demgegenüber im angrenzenden Testbereich (P1, von 3,5 °C auf 4,3 °C, $p < 0,05$) beobachtet werden, jedoch in keinem anderen der Testbereiche, mit einer durchschnittlichen Vorher-Nachher-Veränderung von +0,06 °C (Spanne von -0,33 °C bis +0,39 °C; alle n.s.).

Im Gegensatz dazu fiel der Schwellenwert für Hitzeschmerz in der zentralen Testregion von $45,4 \pm 0,6$ °C auf $44,4 \pm 0,7$ °C, obwohl dieser Abfall jedoch keine Signifikanz erreichte ($p = 0,16$). Auch in keinem der anderen ipsi- oder kontralateralen Testbereich kam es zu signifikanten Veränderungen des Hitzeschmerzschnellenwertes (im Durchschnitt +0,2 °C, Spanne von -0,7 bis +1,3 °C). Die Schmerzbewertung der kurzen überschwelligten Hitzeschmerzstimuli stieg allerdings von durchschnittlich 31 auf 51 mm auf der 100 mm VAS an (+65%; $p < 0,001$), während die Veränderungen in allen anderen Testbereichen nur marginal waren (Anstieg um durchschnittlich +4mm; Schwankungsbereich: 3-6 mm; alle n.s.).

4.3.2 Mechanische Testung

Die Schmerzempfindung bei durch stumpfe Nadelstiche evoziertem Schmerz (MPS) stieg durch wiederholte Hitzestimulation maßgeblich an, wobei sie in der konditionierten Hautregion (Zentrum) ungefähr 4-mal so hoch war, während in der angrenzenden Hautregion (P1) ein 3,2-facher Wert (beide $p < 0,001$) verzeichnet werden konnte. Im kontralateralen Testbereich hingegen konnte eine solche Veränderung nicht festgestellt werden (1,17-facher bzw. 1,06-facher Anstieg; beide n.s.). Zudem wiesen auf der Testseite sowohl das hitzekonditionierte Zentrum als auch die angrenzende Testregion (P1)

signifikante dynamisch-mechanische Allodynie (DMA) auf (beide $p < 0,01$), während auf der kontralateralen Seite dieser Effekt nicht beobachtet werden konnte. Die vor und nach der repetitiven Hitzereizkonditionierung für das Testzentrum und die peripheren Testzonen dokumentierten detaillierten Schmerzbewertungen bei stumpfen Nadelstichreizen (mit einer Kraft von 8 bis 512 mN) und leichten Berührungsreizen werden sowohl für den zentralen Testbereich (siehe Abbildung 3A) als auch für den angrenzenden Bereich P1 (siehe Abbildung 3B) als Reiz-Reaktions-Funktionen angegeben.

Dadurch wird sichtbar, dass die Sensibilisierung nach Anwendung der Hitzeschmerzstimulation die gesamte Bandbreite der einwirkenden Reize betraf (sichtbar in Form einer Linksverschiebung der Reiz-Reaktions-Funktion. Beachtenswert ist hierbei jedoch, dass das Ausmaß der Nadelstichhyperalgesie nicht signifikant mit dem entsprechenden Ausdehnungsbereich der sekundären Nadelstichhyperalgesie korrelierte ($r=0,18$; n.s.). Auch die primäre Hitzehyperalgesie bewertet anhand des Anstiegs der Schmerzbewertungen während oder nach der repetitiven Überhitzung korrelierte weder mit dem Ausdehnungsgebiet noch dem Ausmaß der Nadelstichhyperalgesie (Gesamtkorrelation $r=-0,07$; Spanne von $-0,27$ bis $+0,17$; alle n.s.).

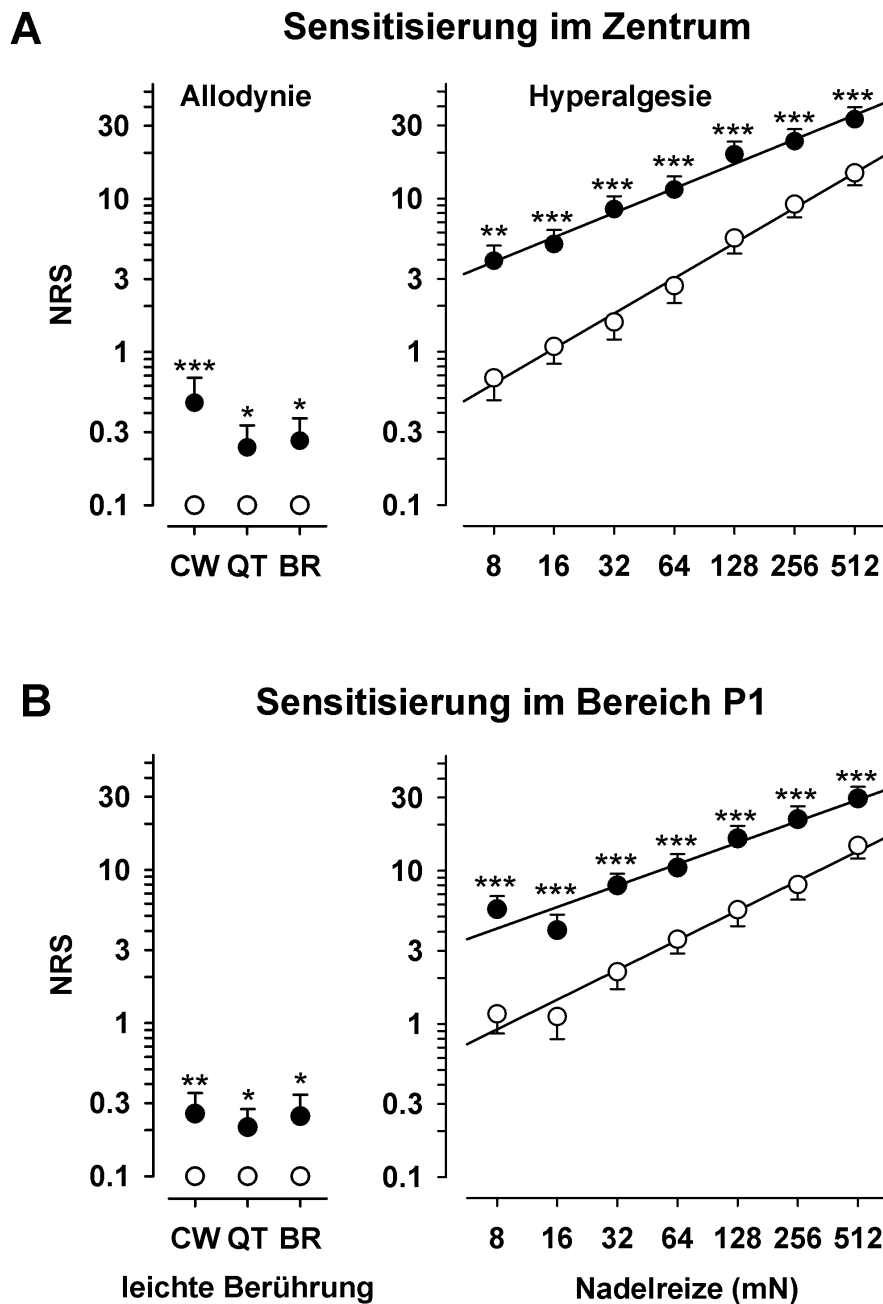


Abbildung 3: Reiz-Reaktions-Funktion für kalibrierte stumpfe Nadelreize und leichte Berührungsreize vor und nach Hitzeschmerzstimulation am Testarm

A hitzekonditionierter Bereich (Zentrum).

B angrenzender Hautbereich (peripherer Bereich P1).

Schmerzbewertungen bei, in ihrer Intensität zunehmenden, stumpfen Nadelreizen (Hyperalgesie-Test) und bei verschiedenen starken Berührungsreizen (Test für dynamisch-mechanische Allodynie) in der Reizstärke 3 mN (Baumwolltupfer=Cotton Wisp CW), 100 mN (Q-Tip=Cotton Wool Tip QT) und 200-400 mN (breiter weicher Pinsel=Wide Soft Brush BR), gemessen sowohl im zentralen Testbereich als auch im peripheren Testbereich. Bewertungen vor (leere Kreise) und nach (schwarze Kreise) repetitivem Hitzeschmerz, aufgetragen auf einer numerischen Ratingskala von 0 (kein Schmerz) bis 100 (schlimmster vorstellbarer Schmerz).

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (t-Test für Werte nach repetitiver Hitzekonditionierung versus Werte des unkonditionierten Kontrollbereichs).

4.4 Modulation der qualitativen Schmerzmerkmale

Eine Analyse der Schmerzeigenschaften, wie sie in der Hamburger Schmerz-Adjektiv-Liste bewertet wurden, offenbarte einen beträchtlichen Gesamtanstieg, der dem Anstieg der Schmerzbewertungen auf der VAS sehr ähnelte (+23,2%, $p < 0,001$). Eine hierarchische Analyse der Unterskalen deckte jedoch auf, dass die Zunahme bei der affektiven Schmerzkomponente ausgeprägter war (+30%, $p < 0,001$) als bei der sensorischen Schmerzkomponente (+15%, $p < 0,02$), obwohl auch hier der Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte (Anstieg affektive versus sensorische Komponente: $p = 0,17$). Dasselbe Phänomen konnte auch bei den beiden affektiven Schmerzkomponenten des Schmerzleidens und der Schmerzangst beobachtet werden. Insbesondere die sensorische Subskala mit den besten Beschreibungen für die Schmerzscharfe wies dabei jedoch nur einen nicht signifikanten Trend (+9%, $p = 0,14$) auf. Alle Veränderungen waren darüber hinaus bereits ab dem fünften Block der Hitzestimuli vollständig vorhanden. Einen Überblick über die Durchschnittswerte des ersten, fünften und zehnten Blocks gibt Abbildung 4.

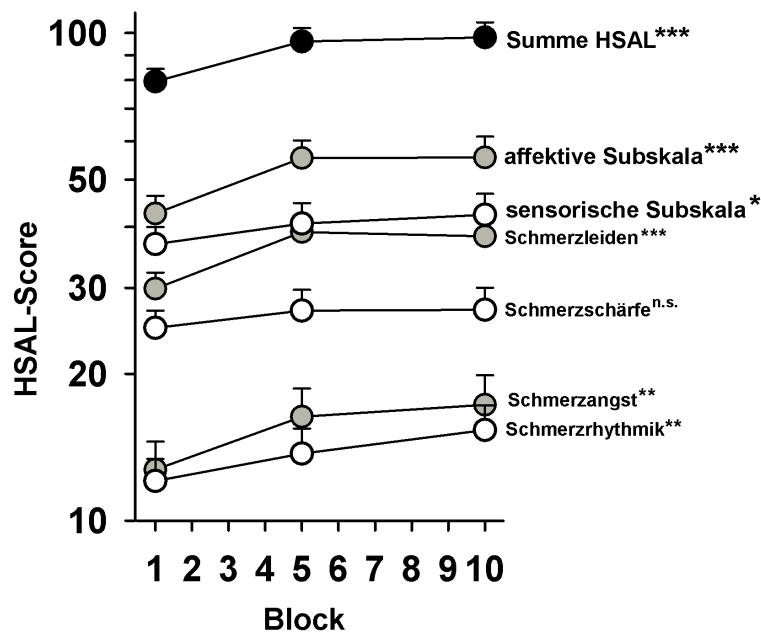


Abbildung 4: Veränderungen der Reizqualitäten durch repetitiven Hitzeschmerz

Schmerz-Scores entsprechend der Hamburger Schmerz-Adjektiv-Liste (HSAL) nach dem ersten, fünften und zehnten Block der experimentellen Hitzeschmerzkonditionierung. Grundsätzlich nahmen die Schmerz-Scores nach Wiederholung der Stimulationen auf der Ebene der affektiven Schmerzempfindung (graue Kreise) stärker zu als auf der Ebene der sensorischen Schmerzempfindung (leere Kreise). Zusammengesetzter HSAL-Score aus allen Subskalen (Summe HSAL; schwarze Kreise). Alle Punktwerte sind logarithmuskaliert, um eine direkte Auswertung des Änderungsverhältnisses über alle HSAL-Unterskalen hinweg zu ermöglichen.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (ANOVA für wiederholte Messungen zum Faktor Stimulus-Wiederholung)

4.5 Zeitverlauf der primären und sekundären Hyperalgesie

Der Verlauf der Hyperalgesie-Parameter zeigte eine maximale Ausprägung eine Stunde nach der repetitiven Hitzeschmerzstimulation (siehe Abbildung 5). Zu diesem Zeitpunkt betrug die maximale Ausdehnung der sekundären Hyperalgesie (siehe Abbildung 5A) $51,0 \pm 3,7$ mm, gemessen ausgehend vom Thermoden-Mittelpunkt (dies entspricht einer durchschnittlichen Ausdehnung von $81,6 \text{ cm}^2$). Dies stimmte genau mit dem Durchschnittsbereich der 18 Testpersonen überein (vergleiche Abbildung 2B). Beachtenswert ist dabei, dass eine signifikante Ausdehnung der Hyperalgesie über den Kontaktbereich der Thermode hinaus zu jedem Zeitpunkt nach der repetitiven

Hitzeschmerzstimulation (RHP) feststellbar war und eine signifikante Reduktion des Ausdehnungsbereichs der sekundären Hyperalgesie auch erst 8 Stunden nach der RHP-Konditionierung eintrat.

Dementsprechend konnte der Höhepunkt der Nadelstichhyperalgesie in den Haupt- und Nebemessbereichen 1 Stunde nach der repetitiven Hitzeschmerzstimulation mit einem im Vergleich zur kontralateralen Kontrollseite mehr als 5-fachen bzw. mehr als 3-fachen Schmerzanstieg beobachtet werden (siehe Abbildung 5B). Nach diesem Zeitpunkt nahm die Hyperalgesie in beiden Bereichen parallel zueinander langsam ab. Trotzdem lag zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Hyperalgesie sowohl für die primäre ($p < 0,001$ bis 13 Stunden und $p < 0,005$ 24 Stunden nach RHP) als auch für die sekundäre Hyperalgesie vor (mindestens $p < 0,005$ bis 13 Stunden und $p < 0,05$ 24 Stunden nach RHP).

Damit hielt die Hyperalgesie in jedem Fall länger als 24 Stunden nach Hitzeschmerzstimulation an. Vor allem das Ausmaß der Nadelstichhyperalgesie in den Haupt- und Nebemessbereichen wies noch bis zu 8 Std. nach RHP eine starke Korrelation auf (mittlere Korrelation: $r = 0,86$; $p < 0,001$, Spanne 0,70-0,93), weshalb davon ausgegangen werden darf, dass hier ähnliche Mechanismen zugrunde liegen.

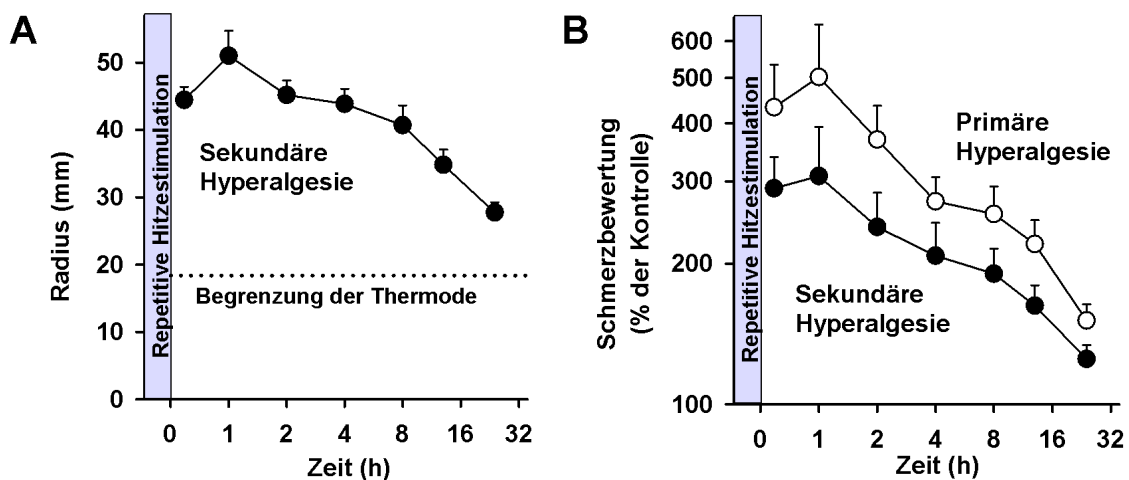


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Hyperalgesie nach Hitzeschmerzstimulation

A Der zeitliche Verlauf für den Bereich sekundärer Hyperalgesie zeigte über 24 Stunden eine signifikante Veränderung.
B Die Schmerzbewertungen stiegen im Vergleich zur Kontrollseite stark an und waren für bis zu 24 Stunden nach Hitzeschmerzstimulation sowohl für primäre (leere Kreise) als auch sekundäre Hyperalgesie (schwarze Kreise) signifikant.

4.6 Modulation von Hitzeschmerz und hitzeinduzierter Rötung sowie sekundärer Hyperalgesie durch Paracetamol

Die Bewertungen des repetitiven Hitzeschmerzes in der Untergruppe der Probanden aus dem Paracetamol-Versuch ($N=8$; siehe Abbildung 6A) waren für die gesamte Kohorte ($N=18$; zum Vergleich siehe Abbildung 2) repräsentativ. So stiegen die Bewertungen ob mit oder ohne Paracetamolgabe über die Zeit deutlich vom ersten bis zum zehnten Block hin an ($ANOVA: F=4,733$, $p=0,011$). Die durchschnittlichen Schmerzbewertungen der repetitiven Hitze-stimuli waren durch die Paracetamolinfusion während des kompletten Hitzeschmerz-Konditionierungsprotokolls zu jedem Zeitpunkt leicht niedriger und die Schmerzreduktion variierte während der 10 Blöcke zwischen 6% und 26%. Die Schmerzreduktion nach der Verabreichung von Paracetamol erreichte jedoch für keinen Einzelblock und auch nicht im Gesamtwert eine statistisch relevante Größe (Gesamtschmerzreduktion: -

11%, t-Test bei verbundenen Stichproben: $p=0,41$). In gleichem Maße blieb auch die während einer Stimulationssitzung zu beobachtende Entwicklung von Hyperalgesie – wie sie anhand des Anstiegs der Schmerzbewertungen vom ersten zum zehnten Block der Hitzestimulation berechnet werden kann – unverändert ($p=0,50$). Überdies gab es auch keine Anzeichen für eine Umkehr der Hitzehyperalgesie nach repetitiver Hitzekonditionierung, da sich in den Hyperalgesie-Bereichen weder die Hitzeschmerzschwellen noch die Schmerzbewertungen auf überschwellige Hitzereize signifikant erniedrigten (beide $p>0,20$).

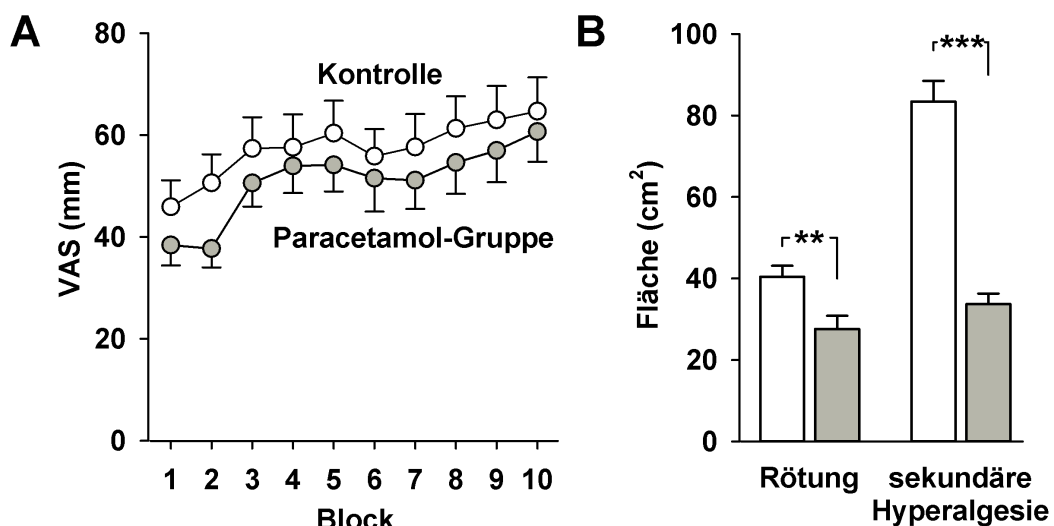


Abbildung 6: Auswirkungen von Paracetamol auf den Hitzeschmerz bei repetitiver Hitzestimulation und Ausbreitung der hitzeinduzierten Rötung bzw. sekundären Hyperalgesie

A Vergleich der von 8 Probanden nach Infusion von 800 mg Paracetamol abgegebenen Schmerzbewertungen (graue Kreise) bei repetitiver Hitzeschmerzstimulation mit jenen unter Kontrollbedingungen (leere Kreise).

B Bereiche mit Rötung (links) und sekundärer Nadelstichhyperalgesie (rechts; kartiert mithilfe eines von Frey-Haars, 256 mN) nach repetitiver Hitzeschmerzstimulation, gemessen ohne (leere Balken) und nach Paracetamol i.v. (graue Balken).

** $p<0,01$, *** $p<0,001$ (t-Test für Stichproben aus Kontrollbereich versus Testbereich unter Paracetamol).

Auch die in der Untergruppe mit Paracetamol zu beobachtende Rötung sowie die Gebiete mit sekundärer Hyperalgesie waren für die gesamte Kohorte

repräsentativ. Im Gegensatz zum Hitzeschmerz oder zur Hitzehyperalgesie konnte der Rötungsbereich jedoch durch Infusion von Paracetamol um 31% von $40,4 \pm 2,7$ auf $27,6 \pm 3,2$ cm² (*ANOVA*: $F=15,63$; $p=0,006$) signifikant reduziert werden. Der durchschnittliche von sekundärer Hyperalgesie betroffene Bereich wurde durch die Medikation um 59% signifikant reduziert, hier verringerte sich die Fläche von $83,4 \pm 5,1$ auf $33,7 \pm 2,6$ cm² (*ANOVA*: $F=318,20$; $p<0,001$; siehe Abbildung 6B). Dementsprechend war die Verringerung des Gebietes mit sekundärer Hyperalgesie deutlich ausgeprägter als die Reduktion des Erythems ($p<0,02$).

Das Ausmaß einer potenziellen Hyp- oder Analgesie durch Paracetamol wurde über die Reduktion des Nadelstichschmerzes getestet. Für eine stabilere Schätzung die Schmerzbewertungen wurden aus allen Kontrollbereichen, d. h. sowohl die Ausgangsschmerzbewertung am Testarm vor Konditionierung als auch die Schmerzbewertungen für den Kontrollarm vor Beginn und nach Abschluss der Hitzeschmerzkonditionierung zusammengekommen.

Auf diese Weise konnte eine durchschnittliche Reduzierung des Nadelstichschmerzes um 8% nachgewiesen werden ($p>0,30$ in jedem Testbereich). Die Tests zu Nadelstichhyperalgesie und dynamisch-mechanischer Allodynie zeigten überdies, dass das Ausmaß von Hyperalgesie und Allodynie in dieser Untergruppe denen der Kohorte ($N=18$) ähnelte. Dabei konnten auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Größenordnung zwischen dem zentralen Testbereich und den peripheren Testbereichen festgestellt werden ($p=0,73$ für Hyperalgesie und $p=0,75$ für Allodynie). Daher wurden auch hier die Werte beider Bereiche für die Analyse zusammengekommen. Auf diese Weise konnten nach der Hitzeschmerzkonditionierung ein 32,2-facher Anstieg der Nadelstichhyperalgesie ($p<0,001$) sowie eine signifikante Allodynie ($p<0,02$) festgestellt werden (siehe Abbildung 7A).

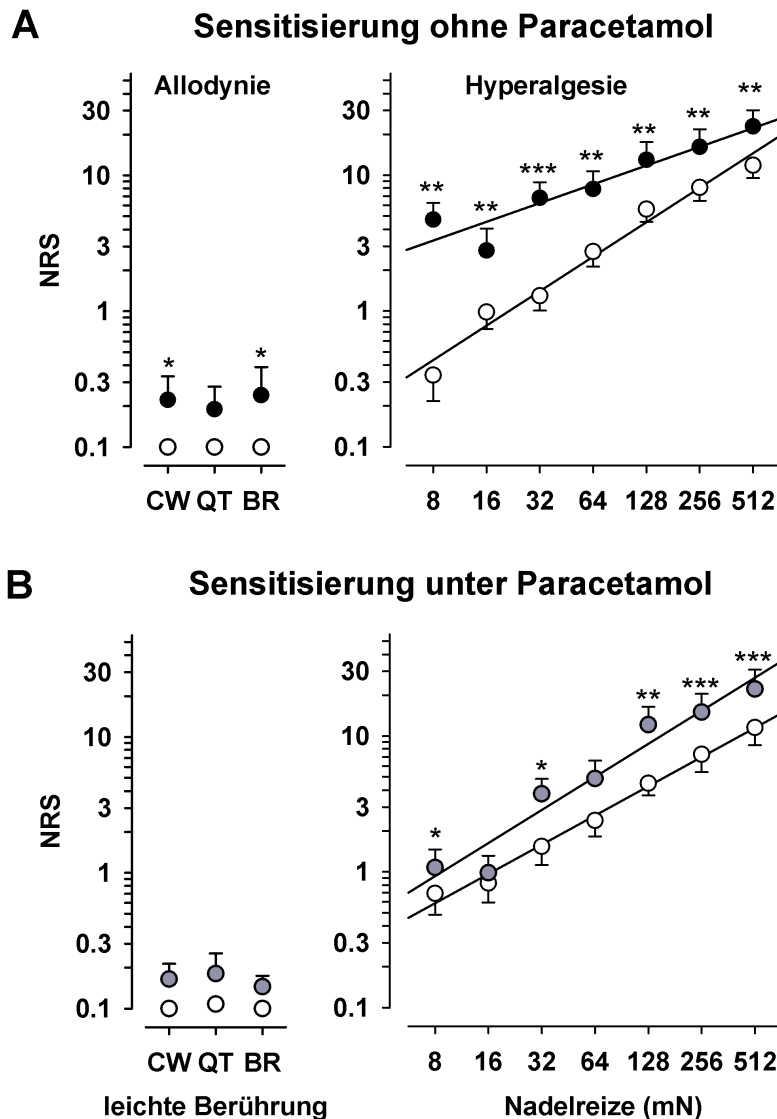


Abbildung 7: Auswirkung von Paracetamol auf die Reiz-Reaktions-Funktion für kalibrierte stumpfe Nadelreize und leichte Berührungsreize vor und nach Hitzeschmerzstimulation

A Schmerzbewertungen bei zunehmender Intensität der stumpfen Nadelstichreize (Test auf Hyperalgesie) und Schmerzbewertungen bei verschiedenen Stufen leichter Berührungsreize (Test auf dynamisch-mechanische Allodynie durch leichte Streichelreize; rechtes Diagramm) vor (leere Kreise) und nach (schwarze Kreise) Hitzeschmerzkonditionierung, gemessen am Kontrollarm.

B Nadelstich- bzw. Berührungshyperalgesie unter intravenöser Paracetamolgabe vor (leere Kreise) und nach (graue Kreise) der Hitzeschmerzstimulation. Die Reduktion der Nadelstichhyperalgesie unter Medikation war besonders ausgeprägt bei stumpfen Nadelstichreizen mit niedriger und mittlerer Kraft.

Sowohl für **A** als auch für **B** wurden die Werte aus dem zentralen hitzekonditionierten und dem angrenzenden Hautbereich (P1) zusammengefasst, da beide Bereiche Veränderungen derselben Größenordnung sowohl hinsichtlich der hitze-induzierten Hyperalgesie und Allodynie als auch hinsichtlich der medikationsbedingten Reduktion von Hyperalgesie und Allodynie aufwiesen.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (t-Test für Werte **nach** repetitiver Hitzekonditionierung versus Werte des unkontrollierten Kontrollbereichs).

Nach intravenöser Gabe von Paracetamol löste die Hitzeschmerzkonditionierung immer noch eine signifikante Nadelstichhyperalgesie aus, die im Vergleich zum Kontrollarm einen 1,92-fachen Wert aufwies ($p < 0,001$; Abbildung 7B). Dieses Ergebnis bedeutet jedoch eine signifikante Schmerzreduktion im Hyperalgesie-Bereich verglichen mit den Kontrollbedingungen (-41%, $p < 0,001$).

Da dies bedeutet, dass eine kombiniert schmerzlindernde und antihyperalgetische Wirkung vorliegt, wurde auf Basis der mittleren Verschiebung der Reiz-Reaktions-Funktion im Verhältnis zu den entsprechenden kontralateralen Kontrollbereichen auch die Reduktion der Hyperalgesie berechnet, um eine potenziell analgetische Wirkung abziehen zu können, wodurch eine noch viel markantere Reduktion der Hyperalgesie-Komponente erkennbar wurde (-59%, $p < 0,001$). Besonders der Rückgang der Nadelstichhyperalgesie (genauer: der Größenordnung des Phänomens) korrelierte dabei jedoch nicht signifikant mit der Reduzierung der von sekundärer Hyperalgesie betroffenen Bereiche ($r = 0,18$; $p = 0,66$). Passend zu diesen Ergebnissen war nach der Hitzekonditionierung auch eine signifikante dynamisch-mechanische Allodynie sowohl am Kontrollarm ($p = 0,012$) als auch am Testarm unter Paracetamol ($p = 0,028$; siehe Abbildung 7A) nachweisbar.

Paracetamol reduzierte damit auch die dynamisch-mechanische Allodynie um etwa ein Drittel (siehe Abbildung 7B), auch wenn diese Ergebnisse letztlich keine Signifikanz ($p = 0,13$) erreichten, da die Allodynie überhaupt nur bei 40% der getesteten Flächen auftrat.

5 Diskussion

Die Erregung von TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) enthaltenden primär-afferenten Neuronen ist grundlegend für die Auslösung von Zuständen zentraler Sensibilisierung beim Menschen (LaMotte et al. 1991; Treede et al. 1992; Ziegler et al. 1999; Magerl et al. 2001; Magerl und Klein 2006). Diese afferenten Nervenzellen können durch verschiedene Agonisten – wie Capsaicin oder noxischer Hitze – selektiv erregt werden. Dementsprechend wurden zur Auslösung zentraler Sensibilisierung in der Vergangenheit verschiedene Hitzeschmerzmodelle mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt (Pedersen und Kehlet 1998; Pedersen 2000; Dirks et al. 2003; Werner et al. 2013b).

In der vorliegenden Studie wurde daher die Methode der Hitzeübertragung modifiziert, um die Zuverlässigkeit zentraler und peripherer Sensibilisierung und das Effizienz-Sicherheits-Verhältnis zu verbessern.

Nach Durchführung der repetitiven Hitzeschmerzstimulation konnte eine starke Wärmehyperalgesie im zentralen Stimulationsbereich unter dem Thermodenkopf beobachtet werden, was den Ergebnissen früherer Studien entspricht, die bereits primäre Hitzehyperalgesie nach Brandverletzungen nachwiesen (Raja et al. 1984; Pedersen und Kehlet 1998).

Es konnte jedoch auch ein signifikanter gradueller Anstieg des Hitzeschmerzes als Reaktion auf wiederholte Hitzereizkonditionierung festgestellt werden, der bereits beim zweiten Stimulationsblock mit Hitzereizen in Erscheinung trat. Dieses Ergebnis könnte jedoch auch von Störfaktoren beeinflusst worden sein, wie etwa dem langsamen Anstieg der Stimuluseffizienz durch schnelle Stimuluswiederholung (Magerl und Treede 1996; Greffrath et al. 2007), eine ausgeprägte Ermüdung der primär-afferenten Neurone durch die Wiederholung des Hitzestimulus (Bessou et al. 1969; 1971;

Greffrath et al. 2007; Kuhtz-Buschbeck et al. 2010) oder einen gewissen Grad an zentral vermittelter Anpassung bzw. Habituation (Greffrath et al. 2007; Hashmi und Davis 2010).

Passend zur Annahme einer ausgeprägten Ermüdung der primär-afferenten Neuronen konnte ein auffälliger Verlust an Wärmeempfindlichkeit in der konditionierten Hautregion beobachtet werden. Die Hitzehyperalgesie entwickelte sich dementsprechend im hier vorgestellten Versuch bereits sehr früh und stieg dann langsam bis zum Ende der repetitiven Hitzestimulation weiter an. Die volle Entfaltung des Phänomens konnte jedoch erst später, nämlich nach etwa einer Stunde durch Austesten des Hitzeschmerzes bei kurzen Hitzestimuli beobachtet werden.

Da hitzeempfindliche Nozizeptoren nicht nur eine Sensibilisierung durchlaufen, sondern bei anhaltender oder wiederholter Hitzestimulation auch eine ausgeprägte Ermüdung der Entladungsfrequenz der Aktionspotenziale aufweisen, die mindestens zehn Minuten zur vollen Regeneration benötigt (Treede 1995; Greffrath et al. 2007; Schepers und Ringkamp 2010), wurde der Schluss gezogen, dass die volle Hitzesensibilisierung erst sichtbar wird, wenn die Ermüdung der Nozizeptoren voll abgeklungen ist, so dass dann die Sensibilisierung vorherrscht. Eine graduelle Entwicklung der primär-afferenten Sensibilisierung (Campbell et al. 1979; Thalhammer und LaMotte 1982; Perl 2007), die sich auf den stimulierten Bereich beschränkt, ist daher der wahrscheinlichste Faktor, der als Ursache für die beobachtete homotope Sensibilisierung angenommen werden kann (Doganci et al. 2011; Jürgens et al. 2012; May et al. 2012a).

In Übereinstimmung mit den meisten vorangegangenen Studien (Raja et al. 1984; LaMotte et al. 1991; Ali et al. 1996; Lang et al. 2007a; Klein et al. 2008) konnten in den an das konditionierte Zentrum angrenzenden Hautbereichen

keine nennenswerten Veränderungen der Hitzeschmerzschwellen oder Hitzeschmerzbewertungen nach überschwelliger Hitzestimulation nachgewiesen werden, was ausdrücklich gegen eine Induktion sekundärer Hitzehyperalgesie durch unser Modell spricht.

Es ist darüber hinaus bemerkenswert, dass für die Feststellung von Sensibilisierung die Schmerzbewertungen auf überschwellige Hitzereize empfindlichere Indikatoren waren als die tatsächlichen Hitzeschmerzschwellenwerte. Dies stimmt wiederum mit den Ergebnissen aus der QST-Datenbank des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS) überein, die besagen, dass die Schmerzbewertungen bei überschwelligen Hitzereizen eine geringere Variabilität aufweisen als die Schmerzschwellen der jeweils zugehörigen Stimulusdimension – ermittelt durch stumpfe Nadelstichreize (Rolke und Baron 2006). Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei Patienten mit Nadelstichhyperalgesie gemacht werden (Stiasny-Kolster et al. 2013).

Dies legt nahe, dass die Schmerzpsychophysik, die die Grenzmethode anwendet, unangemessene methodische Einschränkungen (wie z. B. fehlende Reizempfindlichkeit) macht. Psychophysische Studien beim Menschen sollten sich daher nicht nur auf einfache Schwellenwertermittlung verlassen, sondern versuchen zu verstehen, wie überschwellige Stimuli verarbeitet werden.

Ein signifikanter Anstieg der Empfindlichkeit gegenüber mechanischem Schmerz sowie des Schmerzempfindens bei leichter Berührung (dynamisch-mechanische Allodynie) wurde sowohl im konditionierten Testzentrum als auch im angrenzenden Hautbereich in annähernd derselben Größenordnung beobachtet werden, was vermutlich auf zeitliche und räumliche Summation des Inputs aus den hitzeempfindlichen Nozizeptoren zurückzuführen ist. Die

Kartierung der Schmerzempfindlichkeit gegenüber mechanischen Reizen machte dabei große Bereiche sekundärer Nadelstichhyperalgesie sichtbar, was sich mit den Ergebnissen anderer Studien deckt, die mit unterschiedlichen Indikationsmethoden zum Nachweis von Hyperalgesie gearbeitet haben (Raja et al. 1984; Ali et al. 1996; Pedersen und Kehlet 1998; Klede et al. 2003; Klein et al. 2004).

Bei den Untersuchungen in dieser Arbeit waren sowohl die Sensibilität gegenüber mechanischer Reizung (gemessen anhand der Schmerzbewertungen auf Nadelstichreize unterschiedlicher Intensität) als auch die Ausdehnung der sekundären Hyperalgesie deutlich erhöht. Es fiel jedoch auf, dass diese beiden Phänomene nicht wie in früheren Studien beschrieben (Fimer et al. 2011) miteinander korrelierten, was den Schluss nahelegt, dass es sich dabei um zwei voneinander unabhängige Phänomene handeln könnte, auch wenn beide mit demselben zugrundeliegenden Vorgang der zentralen Sensibilisierung ursächlich zusammenhängen (für eine detaillierte Auseinandersetzung siehe Sandkühler 2009).

Dies wiederum deutet darauf hin, dass die Applikation von repetitivem Hitzeschmerz in Form des hier angewandten Paradigmas mit anderen starken Auslösern für experimentell induzierte primäre und sekundäre Hyperalgesie wie Verbrennungsschmerz oder Capsaicin vergleichbar ist. Außerdem konnte im Anschluss an repetitiven Hitzeschmerz sowohl im zentralen als auch im peripheren Testbereich eine Allodynie beobachtet werden, die durch heterosynaptische Sensibilisierung gegenüber dem zentralen Input von A β -Fasern hervorgerufen wird (Magerl et al. 2001).

Verschiedene Methoden hitzeinduzierter zentraler Sensibilisierung sind dabei in letzter Zeit bereits meta-analysiert worden und haben zu folgenden Schlussfolgerungen geführt: Erstens gibt es mehrere Hitzeschmerzmodelle,

die zuverlässig eine zentrale Sensibilisierung herbeiführen, und zweitens konnten die verlässlichsten Ergebnisse bisher nur bei Einsatz starker, anhaltender Hitzestimuli, z.B. 47 °C über 7 Minuten, beobachtet werden (Werner et al. 2013a), die allerdings bis zur Brandblasenbildung führten. Unser Modell liefert damit zwar eine ähnliche thermische Stimulation (48 °C für 60 x 6 Sekunden = 6 Minuten Gesamtstimulationszeit), aber wahrscheinlich stärkere Reizeingänge aus den hitzeempfindlichen Nozizeptoren als Ergebnis der phasischen Entladung durch Impulsstimulation (Lautenbacher et al. 1995).

Gleichzeitig verhindert bei unserem Modell die temporäre Abkühlung der Haut zwischen den einzelnen Stimulationsblöcken eine Kumulation der Wärmeenergie, die andernfalls ein gewebeschädigendes Ausmaß annehmen und folglich Verbrennungswunden auslösen würde, wodurch der Sicherheitsraum für diese Art der Stimulation erhöht wird. Beachtenswert ist auch, dass das hier getestete Modell für repetitive Hitzeschmerzstimulation deutlich länger anhaltende Formen von Hyperalgesie induzierte als andere zuvor publizierte Varianten der Hitzekonditionierung (Henriques und Moritz 1947; Moritz und Henriques 1947; Baldwin et al. 2012).

So weist das in der vorliegenden Arbeit getestete verbesserte Schmerzmodell vielmehr den anhaltenden Verlauf der Sensibilisierung auf, der sonst nur mit Hyperalgesie-Modellen erreicht werden kann, die beispielsweise mit hochdosierten intrakutanen Capsaicin-Injektionen, elektrischer Hochfrequenzstimulation oder Hautinzisionen arbeiten (Henriques und Moritz 1947; Moritz und Henriques 1947; Klein et al. 2006; Pfau et al. 2011; Baldwin et al. 2012). Das deutet darauf hin, dass die in dieser Studie getestete Stimulationsmethode eine langfristige, zentrale Sensibilisierung auslösen könnte (May et al. 2012b).

Ein weiterer Vorteil dieses Modells besteht darin, dass eine lange andauernde primäre Hitzehyperalgesie induziert werden kann, wodurch Mechanismen der primären und sekundären Hyperalgesie im Rahmen desselben Versuchsmodells untersucht werden können.

Die wiederholte Applikation noxischer Hitzestimuli rief einen überproportionalen signifikanten Anstieg aller primären und sekundären Hyperalgesie-Modalitäten – mit Ausnahme der Schmerzschärfe – hervor. Die Schmerzschärfe, die sich in Bewertungsattributen wie “schneidend”, “ziehend”, “brennend”, “scharf” und “stechend” widerspiegelt, bildet dabei die wahrnehmungsseitige Entsprechung der Aktivierung der A β -Fasern, die mit Phänomenen wie dem reflexhaften Zurückziehen verbunden ist. Die Schmerzrhythmik hingegen, die Charakterisierungen wie “bohrend”, “heiß”, “ausstrahlend” und “pulsierend” umfasst, hängt mit der C-Faser-Aktivierung zusammen (Sinclair 1967; Hansen et al. 2007). Letztgenannter Aspekt könnte dabei unmittelbar mit der höheren affektiven Belastung in Verbindung stehen, auch wenn komplexere zentrale Mechanismen als Erklärungsansätze nicht ausgeschlossen werden können.

Wie bereits frühere Studien am Menschen prognostiziert haben (Koppert et al. 2001; 2004b), führte die präemptive Gabe von Paracetamol in der Machbarkeitsstudie, die hier in einer kleinen Kohorte von 8 Studienteilnehmern durchgeführt wurde, nur zu einer marginalen Veränderung der Schmerzbewertungen für repetitive Hitzestimuli und schmerzhaftes Nadelstiche, was erwartungsgemäß auf eine schwache analgetische Wirkung hindeutet.

Der Bereich sekundärer Nadelstichhyperalgesie hingegen reduzierte sich signifikant in der Paracetamol-Gruppe. Diese Ergebnisse stützen die Überlegung, dass Paracetamol nur ein verhältnismäßig schwaches Analgetikum aus der Gruppe der NSAID (*non steroidal antiinflammatory drugs*) mit

gewisser, allerdings beschränkter peripherer Wirkung auf primäre Afferenzen ist. Im Gegensatz hierzu kann Paracetamol hingegen ein sehr wirkungsvoller Hemmer der sekundären Hyperalgesie sein, was wiederum mit einem heterosynaptischen Mechanismus der zentralen Sensibilisierung im Rückenmark zusammenhängt. Dies bekräftigt frühere Ergebnisse eines mit intrakutanen elektrischen Reizen arbeitenden Hyperalgesie-Modells (Koppert et al. 2004b; Filitz et al. 2008) sowie von Berichten zur Wirksamkeit von Paracetamol zur Reduktion laser-evozierter Schmerzen bei panretinaler Photokoagulation (Vaideanu et al. 2006) oder mittels mechanischer Reizung experimentell erzeugter Schmerzen bei Druckhyperalgesie (Forster et al. 1992).

Übereinstimmend mit früheren Ergebnissen war auch das Gebiet der Rötung signifikant kleiner als der Bereich mit sekundärer Nadelstichhyperalgesie (LaMotte et al. 1991; Magerl und Treede 2004). Der dem Erythem zugrundeliegende Axonreflex hat seinen Ursprung in einer peripheren Nervenstimulation, mediiert durch die Ausschüttung vasoaktiver Peptide aus den peripheren nozizeptiven C-Faser-Afferenzen, und führt zu neurogenen Entzündungen (kapilläre Vasodilatation, optisch identifizierbar als Hautrötung; Magerl et al. 1987; Schmelz et al. 2000).

Ebenfalls in Übereinstimmung mit früheren Studien reduzierte Paracetamol neurogene Entzündungen nur mäßig (Forster et al. 1992; Koppert et al. 2004b). Dies weist auf eine nur untergeordnete Rolle der antiinflammatorischen Wirkung von Paracetamol hin und betont hingegen seine mögliche Rolle als zentral, d. h. spinal wirkendes Analgetikum. Genauer gesagt, als Anti-Hyperalgetikum, das auf die Input-gesteuerte Faszilitation abzielt, die sich auf die Bahnung der Signalwege für eine bestimmte Gruppe primärer Afferenzen (genauer der mechanosensitiven A δ -Nozizeptoren) beschränkt (LaMotte et al. 1991; Ziegler et al. 1999; Magerl et al. 2001; Magerl und Klein 2006; Lang et al. 2007b; Klein et al. 2008).

Die Selektivität dieser Erregungseingänge wird durch die Tatsache unterstrichen, dass in der vorliegenden Studie keine Aspekte der Hitzeschmerz-sensibilisierung oder Hitzehyperalgesie verändert wurden. Darüber hinaus zeigte Paracetamol keinerlei bemerkenswerte Auswirkung auf irgendeinen Faktor der akuten Schmerzsensibilisierung, womit erklärt werden kann, warum es bei anhaltendem nozizeptiven Schmerz auch nur marginale bis gar keine Wirkung entfaltet (Bjorkman 1995; Elia et al. 2005; Ong et al. 2010). Demgegenüber liegen mit diesen Untersuchungen Beweise dafür vor, dass Paracetamol supraspinale serotonerge schmerzhemmende Signalwege bahnt (Tjølsen et al. 1991; Pini et al. 1996; Koppert et al. 2004b; Mallet et al. 2008; Pickering et al. 2008; Bandschapp et al. 2010).

Zusätzlich inhibiert die Metabolisierung von Paracetamol in N-arachidonoyl-aminophenol (AM404), als ein FAAH (*fatty acid amide hydrolase*)-Hemmer, die Wiederaufnahme cannabinoider Peptide, wodurch der cannabinoiden Tonus erhöht und eine anti-hyperalgetische Wirkung an den Cannabinoid-Rezeptoren 1 (CB1 bzw. CNR1) peripherer und zentraler Zielbereiche erzielt wird (Bertolini et al. 2006; Agarwal et al. 2007; Mallet et al. 2008; 2010; Barriere et al. 2013). Dazu gehört die Dämpfung der aktivierten Ionenkanäle TRPV1 und TRPA1 (*transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1*), die an den zentralen Enden der primär-afferenten Neurone liegen (Mallet et al. 2010; Barriere et al. 2013).

Des Weiteren liefern diese Mechanismen eine in sich schlüssige Erklärung für die Selektivität der Paracetamol-Wirkung, da sich gezeigt hat, dass das Nachlassen der Kontrollmechanismen die Expression spinaler Plastizität einschränken kann (Liu und Sandkühler 1998; Vo und Drummond 2013a; 2013b). Dies erklärt wiederum sehr einfach die beobachtete Rangordnung der verschiedenen Wirksamkeiten: Es gab keine oder nur marginale Hemmung akuter nozizeptiver Schmerzen (sowohl bei Hitze als auch bei mechanischer

Einwirkung), eine gewisse Hemmung der Rötungsreaktion, aber vor allem eine deutliche Suppression der Hyperalgesie, die auf zentrale Sensibilisierung zurückzuführen ist.

Wie in einer vorausgegangenen Studie (May et al. 2012c) gezeigt werden konnte, induzierte das hier getestete verbesserte Schmerzmodell für Hitze-hyperalgesie wiederholt eine relevante, in den Stimulationssitzungen eintretende periphere und zentrale Sensibilisierung, wenn die Stimulation täglich über einen Zeitraum von mehr als einer Woche durchgeführt wurde. Interessanterweise konnte jedoch gleichzeitig anhand der Bewertungen für repetitiven Hitzeschmerz auch eine relevante zwischen den Stimulations-sitzungen auftretende Habituation beobachtet werden. Diese wird – zumindest teilweise – durch den rostralen Teil des anterioren cingulären Kortex (ACC) zentral vermittelt (Bingel et al. 2007; Rennefeld et al. 2010; Rodriguez-Raecke et al. 2010). Damit liegt die Vermutung nahe, dass die innerhalb der Stimulationssitzungen eintretende Sensibilisierung die zwischen den Sitzungen zu beobachtende Gewöhnung moduliert.

Weitere Studien, die mit funktioneller Bildgebung auf spinaler und kortikaler Ebene arbeiten und gegebenenfalls eine funktionelle Konnektivitätsanalyse durchführen, müssten diesbezüglich in der Lage sein, Licht in diese duale Prozessinteraktion zu bringen.

6 Fazit

Abschließend lässt sich festhalten, dass das hier geprüfte Modell für repetitiven Hitzeschmerz eine sinnvolle Methode bietet, um eine ausgeprägte periphere Sensibilisierung (primäre Hitzehyperalgesie) sowie zentral vermittelte Sensibilisierung (sekundäre Berührungshyperalgesie) mit anhaltendem Verlauf zu induzieren, die so in bisherigen Hitzesensibilisierungsmodellen nicht erreicht werden konnten.

Die sensorischen und affektiven Modalitäten des Schmerzes wurden dabei signifikant hin zu stärkeren Bewertungen verändert. Damit verbessert das vorliegende Modell nicht nur das Effizienz-Sicherheits-Verhältnis vorheriger Hitzesensibilisierungsmodelle. Für künftige Studien ist vielmehr ebenfalls von Relevanz, dass hiermit ein geeignetes Modell für kombinierte pharmakologische Testungen von Analgesie- und Anti-Hyperalgesie-Mechanismen im Zusammenhang mit thermischen und mechanischen Reizen vorliegt.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat ein modifiziertes Versuchsmodell für Hitzehyperalgesie untersucht, welches eine Sensibilisierung während der Versuchssitzung bei gleichzeitiger Habituation während wiederholter Anwendung verbindet. Diese *intersession*-Habituation erfolgt per definitionem zentral, d. h. auf spinaler oder sogar zerebraler Ebene. Die *intrasession*-Sensibilisierung kann peripher oder zentral vermittelt sein – dies sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Methodisch wurde bei 18 gesunden Probanden jeweils vor und nach standardisierter wiederholter Hitzeschmerzstimulation (60 Stimulationen mit einer Temperatur von 48 °C für je 6 Sekunden) eine quantitative sensorische Testung (QST) durchgeführt, um so die Auswirkungen von repetitiver Hitzeeinwirkung auf die somatosensorischen Funktionen der konditionierten Haut (Gebiete primärer Hyperalgesie) und der angrenzenden Hautflächen (Gebiete sekundärer Hyperalgesie) im Vergleich zu den unkonditionierten Hautflächen beurteilen zu können. Ergänzend wurden Gebiete mit sekundärer Hyperalgesie und Umgebungserytheme kartiert und die Zeitverläufe der Hyperalgesien dokumentiert.

Nach wiederholter Hitzeschmerzkonditionierung konnte ein signifikanter Nachweis für primäre Hitzehyperalgesie sowie primäre und sekundäre Nadelstich- und Berührungshyperalgesie (dynamisch-mechanische Allodynie) erbracht werden. Intravenös appliziertes Paracetamol (800 mg) konnte in einem Zusatzexperiment das Schmerzempfinden bei Hitzereiz und stumpfen Nadelstichen (*pinpricks*) mit je 11% und 8% nur unmaßgeblich verringern und zeigte keinerlei Auswirkungen auf die Hitzehyperalgesie.

Demgegenüber zeigten sich signifikante Verringerungen (alle $p < 0,001$) für das Ausmaß der Gebiete mit Umgebungserythemem (-31%) und insbesondere

der Gebiete mit sekundärer Hyperalgesie (-59%). Somit verursacht der wiederholte Hitzeschmerz im verwendeten Paradigma neben einer signifikanten peripheren Sensibilisierung (primäre thermische Hyperalgesie) auch eine zentrale Sensibilisierung (mechanische Hyperalgesie und dynamisch-mechanische Allodynie).

Diese Ergebnisse sind relevant für weitere Studien, die mit diesem Schmerzmodell für Hitzehyperalgesie arbeiten wollen, da nachgewiesen werden konnte, dass bei dem hier getesteten Verfahren eine ausgeprägte periphere und zentrale Sensibilisierung miteinander verbunden werden. Damit handelt es sich um ein Modell, das sich gut für kombinierte pharmakologische Testversuche zu Analgesie und Anti-Hyperalgesie-Mechanismen im Zusammenhang mit thermischer oder mechanischer Einwirkung eignet.

Abstract

This study tested a modified experimental model of heat-induced hyperalgesia which combines an intrasession sensitisation with an intrasession habituation when applied repetitively. By definition this kind of habituation is effected by central levels of the nervous system (i.e. spinal or cerebral). This study was about to examine whether the sensitisation is mediated by central or peripheral mechanisms.

Quantitative sensory testing was done in eighteen healthy volunteers before and after repetitive heat pain stimuli (60 stimuli of 48°C for 6 s) to assess the impact of repetitive heat on somatosensory function in conditioned skin (primary hyperalgesia area) and in adjacent skin (secondary hyperalgesia area) as compared to an unconditioned mirror image control site. Additionally, areas of flare and secondary hyperalgesia were mapped, and time course of hyperalgesia determined.

After repetitive heat pain conditioning we found significant primary hyperalgesia to heat, and primary and secondary hyperalgesia to pinprick and to light touch (dynamic mechanical allodynia). Acetaminophen (800 mg) reduced pain to heat or pinpricks only marginally by 11% and 8%, respectively (n.s.), and had no effect on heat hyperalgesia. In contrast, the areas of flare (−31%) and in particular of secondary hyperalgesia (−59%) as well as the magnitude of hyperalgesia (−59%) were significantly reduced (all $p < 0.001$).

Thus, repetitive heat pain induces significant peripheral sensitization (primary hyperalgesia to heat) and central sensitization (punctate hyperalgesia and dynamic mechanical allodynia). These findings are relevant to further studies using this model of experimental heat pain as it combines pronounced peripheral and central sensitization, which makes a convenient model for combined pharmacological testing of analgesia and anti-hyperalgesia mechanisms related to thermal and mechanical input.

8 Literatur

- Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci.* 2007 Jul; 10(7):870–9.
- Ali Z, Meyer RA, Campbell JN. Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain.* 1996; 68:401–11.
- Baldwin A, Xu J, Attinger D. How to Cool a Burn: A Heat Transfer Point of View. *Journal of Burn Care & Research.* 2012; 33(2):176–87.
- Bandschapp O, Filitz J, Ihmsen H, Berset A, Urwyler A, Koppert W et al. Analgesic und antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology.* 2010; 113:421–8.
- Barriere DA, Mallet C, Blomgren A, Simonsen C, Daulhac L, Libert F et al. Fatty acid amide hydrolase-dependent generation of antinociceptive drug metabolites acting on TRPV1 in the brain. *PLoS ONE.* 2013; 8(8):e70690.
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *Cns Drug Reviews.* 2006; 12(3-4):250–75.
- Bessou P, Burgess PR, Perl ER, Taylor CB. Dynamic properties of mechanoreceptors with unmyelinated (C) fibers. *Journal of Neurophysiology.* 1971 Jan; 34(1):116–31.
- Bessou P, Perl ER, LA S. Response of Cutaneous Sensory Units with Unmyelinated Fibers to Noxious Stimuli. *Journal of Neurophysiology.* 1969; 32(6):1025–&.

- Bingel U, Schoell E, Herken W, Büchel C, May A. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain*. 2007; 131:21–30.
- Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs und paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. Blackwell Publishing Ltd; 1995; 103(s103):1–44.
- Campbell JN, Meyer RA, LaMotte RH. Sensitization of myelinated nociceptive afferents that innervate monkey hand. *Journal of Neurophysiology*. American Physiological Society; 1979 Nov 1; 42(6):1669–79.
- Cervero F, Tanner J. Development of secondary hyperalgesia following non-painful thermal stimulation of the skin: a psychophysical study in man. *Pain*. 1993; 54:181–9.
- Dirks J, Petersen KL, Dahl JORB. The heat/capsaicin sensitization model: A methodologic study. *The Journal of Pain*. 2003 Apr; 4(3):122–8.
- Doganci B, Breimhorst M, Hondrich M, Rodriguez-Raecke R, May A, Birklein F. Expectations modulate long-term heat pain habituation. *Eur J Pain*. 2011 Apr; 15(4):384–8.
- Elia N, Lysakowski C, Tramer MR, Phil D. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors und patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005 Dec; 103(6):1296–304.
- Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, Troster A, Schwilden H, Schuttler J et al. Supra-additive effects of tramadol und acetaminophen in a human pain model. *Pain*. 2008; 136:262–70.

- Fimer I, Klein T, Magerl W, Treede R-D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Modality-specific somatosensory changes in a human surrogate model of postoperative pain. *Anesthesiology*. 2011 Aug; 115(2):387–97.
- Forster C, Magerl W, Beck A, Geisslinger G, Gall T, Brune K et al. Differential effects of dipyrrone, ibuprofen, und paracetamol on experimentally induced pain in man. *Agents Actions*. 1992; 35:112–21.
- Greenspan JD, McGillis SLB. Stimulus features relevant to the perception of sharpness und mechanically evoked cutaneous pain. *Somatosens Motor Res*. 1991; 8:137–47.
- Greffrath W, Baumgärtner U, Treede R-D. Peripheral und central components of habituation of heat pain perception und evoked potentials in humans. *Pain*. 2007 Dec; 132(3):301–11.
- Gustorff B, Sycha T, Lieba-Samal D, Rolke R, Treede R-D, Magerl W. The pattern und time course of somatosensory changes in the human UVB sunburn model reveal the presence of peripheral und central sensitization. *Pain*. 2013 Apr; 154(4):586–97.
- Hansen N, Klein T, Magerl W, Treede RD. Psychophysical Evidence for Long-Term Potentiation of C-Fiber und A -Fiber Pathways in Humans by Analysis of Pain Descriptors. *Journal of Neurophysiology*. 2007 Jan; 97(3):2559–63.
- Hashmi JA, Davis KD. Effects of temperature on heat pain adaptation und habituation in men und women. *Pain*. 2010 Dec; 151(3):737–43.
- Henriques FC, Moritz AR. Studies of Thermal Injury: I. The Conduction of Heat to und through Skin und the Temperatures Attained Therein. A Theoretical und an Experimental Investigation. *Am J Pathol*. 1947 Jul; 23(4):530–49.

- Hoppe F. Hamburger Schmerz-Adjektiv-Liste (HSAL). Weinheim; 1991.
- Jürgens TP, Schulte A, Klein T, May A. Transcranial direct current stimulation does neither modulate results of a quantitative sensory testing protocol nor ratings of suprathreshold heat stimuli in healthy volunteers. *Eur J Pain*. 2012 Oct; 16(9):1251–63.
- Klede M, Handwerker HO, Schmelz M. Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. *J Neurophysiol*. 2003; 90:353–9.
- Klein T, Magerl W, Hopf HC, Sandkühler J, Treede RD. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation und long-term depression in humans. *J Neurosci*. 2004; 24:964–71.
- Klein T, Magerl W, Treede RD. Perceptual correlate of nociceptive long-term potentiation (LTP) in humans shares the time course of early-LTP. *J Neurophysiol*. 2006; 96:3551–5.
- Klein T, Stahn S, Magerl W, Treede R-D. The role of heterosynaptic facilitation in long-term potentiation (LTP) of human pain sensation. *Pain*. 2008 Oct; 139(3):507–19.
- Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. A new model of electrically evoked pain und hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, und lidocaine. *Anesthesiology*. 2001 Aug; 95(2):395–402.
- Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J et al. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib und paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain*. 2004a Mar; 108(1-2):148–53.
- Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J et al. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib und paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain*. 2004b Mar; 108(1):148–53.

- Kuhtz-Buschbeck JP, Andresen W, Göbel S, Gilster R, Stick C. Thermoreception und nociception of the skin: a classic paper of Bessou und Perl und analyses of thermal sensitivity during a student laboratory exercise. *Adv Physiol Educ.* 2010 Jun; 34(2):25–34.
- LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *Journal of Neurophysiology.* 1991 Jul; 66(1):190–211.
- Lang S, Klein T, Magerl W, Treede R-D. Modality-specific sensory changes in humans after the induction of long-term potentiation (LTP) in cutaneous nociceptive pathways. *Pain.* 2007a Apr; 128(3):254–63.
- Lang S, Klein T, Magerl W, Treede RD. Modality-specific sensory changes in humans after the induction of long-term potentiation (LTP) in cutaneous nociceptive pathways. *Pain.* 2007b; 128:254–63.
- Lautenbacher S, Roscher S, Strian F. Tonic pain evoked by pulsating heat: temporal summation mechanisms und perceptual qualities. *Somatosens Mot Res.* 1995; 12(1):59–70.
- Liu XG, Sandkühler J. Activation of spinal N-methyl-D-aspartate or neurokinin receptors induces long-term potentiation of spinal C-fibre-evoked potentials. *Neuroscience.* 1998 Oct; 86(4):1209–16.
- Magerl W, Fuchs PN, Meyer RA, Treede RD. Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain und secondary hyperalgesia. *Brain.* 2001; 124:1754–64.
- Magerl W, Klein T. Chapter 33 Experimental human models of neuropathic pain. *Handb Clin Neurol.* 2006; 81:503–16.
- Magerl W, Szolcsanyi J, Westerman RA, Handwerker HO. Laser Doppler measurements of skin vasodilation elicited by percutaneous electrical

- stimulation of nociceptors in humans. *Neurosci Lett*. 1987; 82:349–54.
- Magerl W, Treede RD. Heat-evoked vasodilatation in human hairy skin: Axon reflexes due to low-level activity of nociceptive afferents. *J Physiol (Lond)*. 1996; 497(3):837–48.
- Magerl W, Treede RD. Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neurosci Lett*. 2004; 361:136–9.
- Magerl W, Wilk SH, Treede RD. Secondary hyperalgesia und perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*. 1998; 74:257–68.
- Mallet C, Barriere DA, Ermund A, Jonsson BAG, Eschalier A, Zygmunt PM et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS ONE*. 2010; 5(9).
- Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E et al. Endocannabinoid und serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain*. 2008; 139(1):190–200.
- May A, Rodriguez-Raecke R, Schulte A, Ihle K, Breimhorst M, Birklein F et al. Within-session sensitization und between-session habituation: a robust physiological response to repetitive painful heat stimulation. *Eur J Pain*. 2012a Mar; 16(3):401–9.
- May A, Rodriguez-Raecke R, Schulte A, Ihle K, Breimhorst M, Birklein F et al. Within-session sensitization und between-session habituation: a robust physiological response to repetitive painful heat stimulation. *Eur J Pain*. 2012b Mar; 16(3):401–9.

- May A, Rodriguez-Raecke R, Schulte A, Ihle K, Breimhorst M, Birklein F et al. Within-session sensitization und between-session habituation: a robust physiological response to repetitive painful heat stimulation. *Eur J Pain*. 2012c Mar; 16(3):401–9.
- Moritz AR, Henriques FC. Studies of Thermal Injury: II. the Relative Importance of Time und Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns. *Am J Pathol*. 1947; 23(5):695–720.
- Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010 Apr; 110(4):1170–9.
- Pedersen JL. Inflammatory pain in experimental burns in man. *Dan Med Bull*. 2000 Jun; 47(3):168–95.
- Pedersen JL, Kehlet H. Secondary hyperalgesia to heat stimuli after burn injury in man. *Pain*. 1998; 76:377–84.
- Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jan; 8(1):71–80.
- Pfau DB, Klein T, Putzer D, Pogatzki-Zahn EM, Treede R-D, Magerl W. Analysis of hyperalgesia time courses in humans after painful electrical high-frequency stimulation identifies a possible transition from early to late LTP-like pain plasticity. *Pain*. 2011 Jul; 152(7):1532–9.
- Pickering G, Estève V, Lorient MA, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Jul; 84(1):47–51.

- Pini LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*. 1996 Jul 11; 308(1):31–40.
- Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Evidence for different mechanisms of primary und secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain*. 1984; 107:1179–88.
- Rennefeld C, Wiech K, Schoell ED, Lorenz J, Bingel U. Habituation to pain: further support for a central component. *Pain*. 2010 Mar; 148(3):503–8.
- Rodriguez-Raecke R, Doganci B, Breimhorst M, Stankewitz A, Büchel C, Birklein F et al. Insular cortex activity is associated with effects of negative expectation on nociceptive long-term habituation. *J Neurosci*. 2010; 30:11363–8.
- Rolke R, Baron R. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol und reference values. *Pain*. 2006; 123:231–43.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol und reference values. *Pain*. 2006a Aug; 123(3):231–43.
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*. 2006b; 10:77–88.
- Sandkühler J. Models und Mechanisms of Hyperalgesia und Allodynia. *Physiological Reviews*. 2009 Apr 1; 89(2):707–58.

- Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Feb; 34(2):177–84.
- Schmelz M, Michael K, Weidner C, Schmidt R, Torebjörk HE, Handwerker HO. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *NeuroReport*. 2000; 11:645–8.
- Sinclair DC. Cutaneous sensation Sinclair DC. Cutaneous Sensation. London: Oxford, 1967. London: Oxford University Press; 1967.
- Slugg RM, Meyer RA, Campbell JN. Response of cutaneous A- und C-fiber nociceptors in the monkey to controlled-force stimuli. *J Neurophysiol*. 2000; 83:2179–91.
- Stiasny-Kolster K, Pfau DB, Oertel WH, Treede R-D, Magerl W. Hyperalgesia und functional sensory loss in restless legs syndrome. *Pain*. 2013 Aug; 154(8):1457–63.
- Thalhammer JG, LaMotte RH. Spatial properties of nociceptor sensitization following heat injury of the skin. *Brain Research*. 1982 Jan; 231(2):257–65.
- Tjølsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *European Journal of Pharmacology*. 1991 Feb; 193(2):193–201.
- Treede RD. Peripheral acute pain mechanisms. *Ann Med*. 1995 Apr; 27(2):213–6.
- Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral und central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 1992; 38(4):397–421.
- Vaideanu D, Taylor P, McAndrew P, Hildreth A, Deady JP, Steel DH. Double masked randomised controlled trial to assess the effectiveness of

- paracetamol in reducing pain in panretinal photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. BMJ Publishing Group Ltd; 2006 Jun; 90(6):713–7.
- Vo L, Drummond PD. Coexistence of ipsilateral pain-inhibitory and facilitatory processes after high-frequency electrical stimulation. *Eur J Pain*. 2013a Jul; 18(3):376–85.
- Vo L, Drummond PD. High frequency electrical stimulation concurrently induces central sensitization und ipsilateral inhibitory pain modulation. *Eur J Pain*. 2013b Mar; 17(3):357–68.
- Werner MU, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Healthy volunteers can be phenotyped using cutaneous sensitization pain models. Price TJ, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2013a; 8(5):e62733.
- Werner MU, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Healthy volunteers can be phenotyped using cutaneous sensitization pain models. *PLoS ONE*. 2013b; 8(5):e62733.
- Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*. 1999; 122 (Pt 12):2245–57.

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Arne May und Prof. Dr. Christian Büchel, als Leiter des Instituts für Systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die diese Arbeit möglich gemacht haben, gilt an erster Stelle mein allerherzlichster Dank

Vor allem aber Herrn Prof. Dr. Arne May als herausragenden Doktorvater danke ich für die Aufnahme in ein tolles Team, die Entwicklung, die stets kompetente Betreuung und Bereitschaft Hilfestellung zu leisten und natürlich für den Abschluss dieser Arbeit.

Ganz besonderer Dank richtet sich selbstverständlich an Herrn PD Dr. Tim Jürgens, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Rostock, für seine fortwährende fachliche Anleitung im wissenschaftlichen Arbeiten, zahlreichen Anregungen, Geduld sowie seine motivierende Unterstützung als Betreuer bei der Planung, Durchführung, Erstellung und Korrektur dieser Arbeit.

Besonders Herrn PD Dr. Walter Magerl und Herrn Florian Henrich, Centrum für Biomedizin und Medizintechnik der Universitätsmedizin Mannheim, möchte ich für die Durchführung des zusätzlichen Experiments (siehe Abschnitt 5.6 und 6.5) danken, welche diese Arbeit für die Veröffentlichung wesentlich ergänzt hat, ebenso für die Unterstützung bei der Überarbeitung des Manuskripts.

Ein großes Dankeschön auch an Herrn PD Dr. Thomas Klein, Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, für seine Expertise bei zahlreichen telefonischen Konferenzen und seine Ideen bei der Konzeption der Versuche.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen Mitstreiterinnen Frau Dr. Kristin Ihle, Frau Amelie Schulte, Frau Dr. Rea Rodriguez-Raecke und Dr. Kerstin Lüdtke für die grandiose Zusammenarbeit bei der Einführung in die Abläufe

des Instituts und die Methodik sowie die immer präsenste und amüsante Unterstützung.

Allen tätigen Mitarbeitern des Instituts für Systemische Neurowissenschaften der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf gilt mein Dank für deren Kooperation und fachliche Hilfestellung, insbesondere den Kollegen in der neurowissenschaftlichen Bildgebung für die Nutzung der Räumlichkeiten bei der Durchführung der Untersuchungen.

Natürlich auch ein großes Dankeschön den Probandinnen und Probanden, die sich zur Teilnahme an den Untersuchungen bereit erklärt haben.

Meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, möchte ich ganz herzlich für ihre fortwährende Unterstützung und die Ermöglichung meines Werdegangs danken.

Durch konstruktive Kritik haben meine Freunde mir beigestanden und diese Arbeit vorangetrieben, auch an sie richte ich großen Dank, insbesondere an Herrn Marco Landberg für zahlreiche Anregungen beim Abschluss dieser Arbeit.

„Ich bin dankbar, nicht, weil es vorteilhaft ist, sondern weil es Freude macht.“

Lucius Annaeus Seneca (ca. 4 v. Chr - 65 n. Chr.): römischer Politiker, Rhetor, Philosoph und Schriftsteller

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: