

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

UNTERSUCHUNG DES SYMPATHISCH UNTERHALTENEN
SCHMERZES IN EXPERIMENTELLEN MODELLEN DES
KÄLTESCHMERZES

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
TOBIAS MÜHLBACHER
aus Sigmaringen

Kiel, 2009

1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. med. Gunnar Wasner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stephani

Tag der mündlichen Prüfung: 8. September 2009

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 8. September 2009

gez. Prof. Dr. Gerber

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das nozizeptive System	1
1.2	Das sympathische Nervensystem	2
1.3	Der sympathisch unterhaltene Schmerz	3
1.3.1	SMP durch de novo-Expression von α -Rezeptoren	4
1.3.2	SMP durch sympathisch-afferente Kopplung im Spinalganglion	4
1.3.3	SMP durch indirekte Sensibilisierung	6
1.3.4	SMP in klinischen Studien	6
1.4	Der Kälteschmerz	7
1.4.1	Das Menthol-Modell	8
1.4.2	Das Modell der A-Faser-Blockade	8
1.5	Sympathisch unterhaltener Schmerz und neuropathischer Kälteschmerz	9
1.6	Zielsetzungen und Fragestellungen	10
2	Material und Methoden	12
2.1	Probanden	12
2.2	Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf Menthol- induzierte Schmerzen und Kältehyperalgesie	12
2.2.1	Kontrollierte Thermoregulation zur Modulation der sympathischen Aktivität	13
2.2.2	Messung der Hauttemperatur und Hautdurchblutung	15
2.2.3	Kontrolle der lokalen Hauttemperatur	16
2.2.4	Quantitativ sensorische Testung (QST)	16
2.2.5	Mentholapplikation	17
2.2.6	Erfassung des experimentell erzeugten Schmerzes und der mechani- schen Allodynie	17
2.3	Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf den Kälte- schmerz im Versuch der A-Faser-Blockade	18
2.3.1	Induktion der A-Faser-Leitungsblockade	19
2.3.2	Monitoring der A-Faser-Leitungsblockade	21
2.4	Statistische Analysen	22

3	Ergebnisse	23
3.1	Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf Menthol-induzierte Schmerzen	23
3.1.1	Kontrollierte Änderung der sympathischen Aktivität und Hauttemperatur im Bereich der Mentholapplikation auf dem Handrücken . .	23
3.1.2	Einfluss sympathischer Aktivität auf Menthol-induzierten Spontanschmerz	24
3.1.3	Einfluss sympathischer Aktivität auf Menthol-induzierte Allodynie und Hyperalgesie	25
3.1.4	Einfluss sympathischer Aktivität auf Menthol-induzierte Kältehyperalgesie	26
3.1.5	Einfluss sympathischer Aktivität auf Menthol-induzierte Axonreflex-Vasodilatation	27
3.2	Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf den Kälteschmerz im Versuch der A-Faser-Blockade	28
3.2.1	Kontrollierte Änderung der sympathischen Aktivität und Hautdurchblutung im Bereich des Innervationsgebietes des N. radialis superficialis	28
3.2.2	Beurteilung der A-Faser-Blockade mittels Kaltschwelle, Empfindungsschwelle und Reaktionszeit der ersten Schmerzwahrnehmung	29
3.2.3	Einfluss der kontrollierten Thermoregulation und A-Faser-Blockade auf die quantitativ sensorische Testung	30
3.2.4	Kontrolle der quantitativ sensorischen Testung im Kontrollareal ulnar des Innervationsgebiets des N. radialis superficialis	32
4	Diskussion	34
4.1	Die kontrollierte Thermoregulation zur Modulation der Aktivität der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone	34
4.2	Einfluss der lokalen Temperatur auf die Schmerzwahrnehmung	34
4.3	Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf Menthol-induzierte Schmerzen	35

4.3.1	Einfluss der Aktivität der kutanen Vasokonstriktor-Neurone auf Menthol-induzierten Spontanschmerz, mechanische Hyperalgesie und Allodynie	35
4.3.2	Einfluss der Aktivität der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Kältehyperalgesie im Menthol-Modell	37
4.3.3	Einfluss der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Menthol-induzierte Axonreflex-Vasodilatation	38
4.4	Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf den Kälteschmerz bei experimenteller Blockade der A-Faser-Afferenzen	39
4.4.1	Einfluss der Versuchsdauer auf die quantitativ sensorische Testung im Kontrollareal ulnar des Innervationsgebiets des N. radialis superficialis	39
4.4.2	Einfluss der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die mechanischen Schmerzschwellen im Bereich der blockierten A-Faser-Afferenzen	39
4.4.3	Einfluss der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Kältehyperalgesie im Bereich der blockierten A-Faser-Afferenzen	40
4.5	Klinisches Symptom: Sympathisch unterhaltener Schmerz	42
4.6	Eignen sich experimentelle Modelle zum Kälteschmerz zur Untersuchung des sympathisch unterhaltenen Schmerzes?	43
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48
7	Danksagung	58
8	Curriculum Vitae	59

Abkürzungsverzeichnis

AFB-T	A-Faser-Blockade-Testung
AT	Allodynietestung
CGRP	calcitonin-gene-related peptide
CRPS	complex regional pain syndrome (komplexes regionales Schmerzsyndrom)
IASP	International Association for the Study of Pain
NA	Noradrenalin
NGF	nerve growth factor
NRS	numeric rating scale (numerische Analogskala)
PAN	primär afferentes Neuron
PG	Prostaglandin
PU	perfusion units
QST	quantitativ sensorische Testung
SIP	sympathetically independent pain (sympathisch unabhängiger Schmerz)
SMP	sympathetically maintained pain (sympathisch unterhaltener Schmerz)
TNF	tumor necrosis factor
TRPA1-Rezeptor	transient receptor potential A1-Rezeptor
TRPM8-Rezeptor	transient receptor potential M8-Rezeptor
WDR-Neuron	wide-dynamic-range-Neuron

1 Einleitung

1.1 Das nozizeptive System

Das nozizeptive System ist für die Wahrnehmung von Schmerzen zuständig. Es wird physiologischerweise durch potentiell oder tatsächlich gewebeschädigende mechanische, thermische oder chemische Reize aktiviert. Dabei werden durch einen adäquaten Reiz freie Nervenendigungen (Nozizeptoren) erregt und der Impuls über dünnmyelinisierte $A\delta$ -Faser und unmyelinisierte C-Fasern als nozizeptiver Schmerz zum zentralen Nervensystem weitergeleitet. Die Somata der nozizeptiven Neurone liegen im Spinalganglion. Die primären Schmerzafferenzen können nach ihrem adäquaten Reiz in unterschiedliche Subklassen eingeteilt werden: $A\delta$ - und C-Fasern nur für Hitzereize (AH/CH-Fasern), $A\delta$ - und C-Fasern nur für mechanische Reize (AM/CM-Fasern) und $A\delta$ - und C-Fasern für Hitze und mechanische Reize (AMH/CMH-Fasern), die zumeist auch zusätzlich chemosensibel sind. Aus diesem Grund werden letztere Neurone auch als polymodale nozizeptive Fasern bezeichnet (Schmidt et al., 2000; Weidner et al., 1999; Szolcsanyi et al., 1988).

Neuropathische Schmerzen entstehen durch eine direkte Schädigung oder eine andauernde pathologische Erregung des peripheren Nerven bzw. zentralen Nervensystems, ohne dass eine Aktivierung der zugehörigen Nozizeptoren nötig ist. Neben dem Spontanschmerz stellen die Allodynie und Hyperalgesie häufige Symptome bei neuropathischen Schmerzen dar. Die IASP (International Association for the Study of Pain) definiert Allodynie als schmerzhafte Wahrnehmung eines physiologischerweise nicht schmerzhaften Reizes. Sie entsteht durch eine zentrale Sensibilisierung. Dabei werden auf Rückenmarksebene Schmerzempfindung-fortleitende wide-dynamic-range- (WDR-) Neurone durch die nozizeptiven Afferenzen sensibilisiert (Cervero und Laird, 1996; Simone et al., 1991). Diese WDR-Neurone erhalten zudem afferente Informationen über $A\beta$ -Fasern, die eine dynamische Berührungsempfindung, z.B. durch Bestreichen der Haut mit einem Wattebausch, vermitteln (Koltzenburg et al., 1994). Über $A\delta$ -Fasern wird eine statische Berührung, z.B. durch Druck mit einem steifen von Frey Filament, an die WDR-Neurone weitergeleitet (Ziegler et al., 1999). Unter physiologischen Umständen reichen die A-Faser-Afferenzen nicht aus, die WDR-Neurone überschwellig zu erregen. Durch zeitliche Summation der Afferenzen werden die WDR-Neurone überschwellig erregt, so dass die Berührung als schmerzhaft empfunden wird (Torebjörk et al., 1992). Die Symptome werden als mechanische dynamische bzw. punktuelle Allodynie bezeichnet.

Ein weiterer Pathomechanismus wird darin gesehen, dass nach einer Nervenverletzung im Rahmen regenerativer Vorgänge auch A β - und A δ -Fasern mit sekundär nozizeptiven Neuronen im Bereich der Lamina II des Rückenmarks Synapsen ausbilden. Diese pathologische Interaktion würde einen Berührungszreiz als schmerzhaft interpretieren, da nun der Berührungszreiz zentral auf die nozizeptiven Neurone in Lamina II verschaltet wird (Woolf und Mannion, 1999).

Die Hyperalgesie wird nach Definition der IASP als eine verlängerte und/oder verstärkte Schmerzempfindung eines physiologischerweise schmerzhaften Reizes bezeichnet. Pathophysiologisch liegt der Hyperalgesie eine periphere Sensibilisierung der polymodalen Schmerzfasern zugrunde. Hierbei werden (zuvor) nicht aktivierbare nozizeptive Fasern sensibilisiert, die dann bei Erregung durch räumliche Summation im ZNS zu einer Hyperalgesie führen (Serra et al., 2004; Schmelz et al., 1994).

1.2 Das sympathische Nervensystem

Das sympathische Nervensystem ist ein Teil des autonomen Nervensystems. Es handelt sich um ein rein efferentes System, das die Organfunktionen den Erfordernissen der Umwelt anpasst, und unter anderem die zentrale Körpertemperatur reguliert.

Von den Kerngebieten im Seitenhorn des thorakalen und lumbalen Rückenmarks (Segmente Th1 - L3) ziehen die präganglionären dünnmyelinisierten Rami communicantes albi zu den paravertebral gelegenen Grenzstrangganglien oder abdominellen prävertebral gelegenen Ganglien. Die Grenzstränge erstrecken sich dabei beidseits vom Ganglion cervicale superius bis nach sakral.

In den sympathischen Ganglien erfolgt die cholinerge Umschaltung auf postganglionäre Neurone, die als unmyelinisierten Rami communicantes grisei zu den Effektororganen ziehen. Dort bilden die sympathischen postganglionären Neurone Varikositäten aus, in denen die Transmittersubstanzen gespeichert sind, die bei Erregung der Neurone freigesetzt werden. Es handelt sich bei den Varikositäten somit um die synaptische Verbindung zu den Effektororganen. Als Transmittersubstanzen fungieren an den Schweißdrüsen Acetylcholin (Schmelz et al., 1998), an allen anderen Varikositäten wird Noradrenalin ausgeschüttet (Cunnane und Stjarne, 1984).

Die Haut ist das Hauptorgan der Thermoregulation. Der Sympathikus steuert über postganglionäre Sudomotorneurone die Aktivität der Schweißdrüsen, über postganglionäre Vasokonstriktorneurone die kutanen Blutgefäße. So führt eine Erhöhung der Umgebungs-

temperatur im Rahmen der physiologischen Thermoregulation zu einer Aktivierung der Sudomotoren und zu einer Deaktivierung von sympathischen Vasokonstriktorneuronen in der Haut (Wasner et al., 2000). Dadurch kommt es zur Schweißsekretion sowie zu einer Vasodilatation der Hautplexus. Durch die Verdunstung des Schweißes sowie die erhöhte Wärmeleitfähigkeit der Haut durch die gesteigerte Hautdurchblutung kommt es zu einer Senkung der Wärmebelastung des Körpers (Drummond und Lance, 1987). Eine Senkung der Umgebungstemperatur dagegen vermindert die Hautdurchblutung durch Aktivierung der sympathischen Vasokonstriktorneurone. Es kommt dadurch zur geringeren Wärmeabgabe über die Haut und einer Speicherung der Körperkerntemperatur im Sinne eines Schalenmodells mit kalter Oberfläche und warmem Körperkern (Alvarez et al., 2006).

1.3 Der sympathisch unterhaltene Schmerz

Physiologischerweise ist das sympathische Nervensystem nicht an der Ausbildung von Schmerzen beteiligt. Es kommt einzig zu einer Aktivierung des Sympathikus unter Schmerzreizen, z.B. Blutdruckerhöhung, feuchte, kalte Hände durch Aktivierung sympathischer Vasokonstriktor-Neurone und Sudomotorneurone (Baron und Jänig, 1998).

Im Falle von neuropathischen Schmerzen kann es dagegen zum fakultativen Symptom des sympathisch unterhaltenen Schmerzes (sympathetically maintained pain - SMP) kommen, der mit Spontanschmerz, Hitze- und Kältehyperalgesie und einer mechanischen Allodynie einhergehen kann (Schattschneider et al., 2003; Wahren et al., 1991). Er ist klinisch durch eine signifikante Schmerzreduktion >50 % durch Blockade der sympathischen Efferenzen definiert (Raja et al., 1991; Torebjörk et al., 1995; Baron et al., 1996). Besonders Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS I + II, synonym sympathische Reflexdystrophie und Kausalgie) profitieren von der Behandlung mit Sympathikusblockaden. In einer kontrollierten Studie konnten Price et al. 1998 die Überlegenheit der pharmakologischen Sympathikusblockade gegenüber Placebo darstellen. Des Weiteren zeigt sich die Bedeutung des sympathischen Nervensystems im Vorkommen autonomer Störungen wie z.B. Störung der Hautdurchblutung, der Schweißsekretion sowie im Rahmen einer Schwellung der betroffenen Extremität beim CRPS I (Wasner et al., 2001). Im Tiermodell konnten sowohl intakte als auch geschädigte nozizeptive C-Fasern nach partieller und kompletter Nervenläsion durch die Gabe von Noradrenalin sowie auch durch die Stimulation des sympathischen Grenzstranges erregt werden (Blumberg und Jänig, 1984; Häbler

et al., 1987; Shyu et al., 1990; Sato und Perl, 1991; Jänig et al., 1996).

Als pathophysiologisches Korrelat für die sympathisch-afferente Kopplung bei neuropathischen Schmerzen werden drei Mechanismen angenommen (Abb. 1). Zum einen die Expression von α -Rezeptoren, zum anderen das Einsprossen sympathischer postganglionärer Fasern in das Spinalganglion (Woolf und Mannion, 1999). Als dritter Mechanismus wird eine indirekte Sensibilisierung primär afferenter Neurone durch Prostaglandine diskutiert, die von Endigungen sympathischer Fasern freigesetzt werden (Baron et al. 1999; Levine et al., 1986).

1.3.1 SMP durch de novo-Expression von α -Rezeptoren (Abb. 1A)

Nach einer vollständigen oder partiellen Durchtrennung eines peripheren Nerven entwickeln die intakt gebliebenen Neurone sowie auch insbesondere das regenerativ aussprossende Axon eine Katecholaminsensitivität. Es handelt sich um eine Expression von α_1 - und α_2 -Rezeptoren, die vor allem in der Zeit kurz nach der Läsion auftritt (Jänig, 1990; Korenman und Devor, 1981), jedoch über 1 Jahr anhalten kann (Häbler et al., 1987).

Eine weitere durch α_2 -Rezeptoren vermittelte Wirkung kann im Rahmen von chronischen Entzündungen beobachtet werden. Auch hier beeinflusst der Sympathikus im Tiermodell die Schmerzafferenzen über zirkulierende Katecholamine und sezerniertes Noradrenalin aus benachbarten Varikositäten (Sato et al., 1993). Es handelt sich dabei zwar um intakte Neurone, jedoch bauen diese durch die Entzündungsprozesse α_2 -Rezeptoren in ihre Zellmembran ein, so dass die Entladungsfrequenz der sensibilisierten Nozizeptoren unter Grenzstrangstimulation sowie unter Noradrenalingabe zunimmt (Hu und Zhu, 1989; Levine et al., 1986).

1.3.2 SMP durch sympathisch-afferente Kopplung im Spinalganglion (Abb. 1B)

Eine weitere Kopplung findet im Spinalganglion statt. Es konnte das Einsprossen postganglionärer sympathischer Neurone in das Spinalganglion nach mechanischer peripherer Nervenläsion nachgewiesen werden. Dabei traten diese sympathischen Efferenzen als korbbartige Formationen mit den Somata afferenter Neurone in Verbindung (McLachlan et al., 1993; Ramer et al., 1999; Pertin et al., 2007). Ramer und Bisby wiesen 1999 nach, dass es sich bei einer Spinalwurzel-Ligatur um regenerativ aussprossende postganglionäre Fasern des Sympathikus handelt, während bei einer chronischer Kompression die einsprossenden

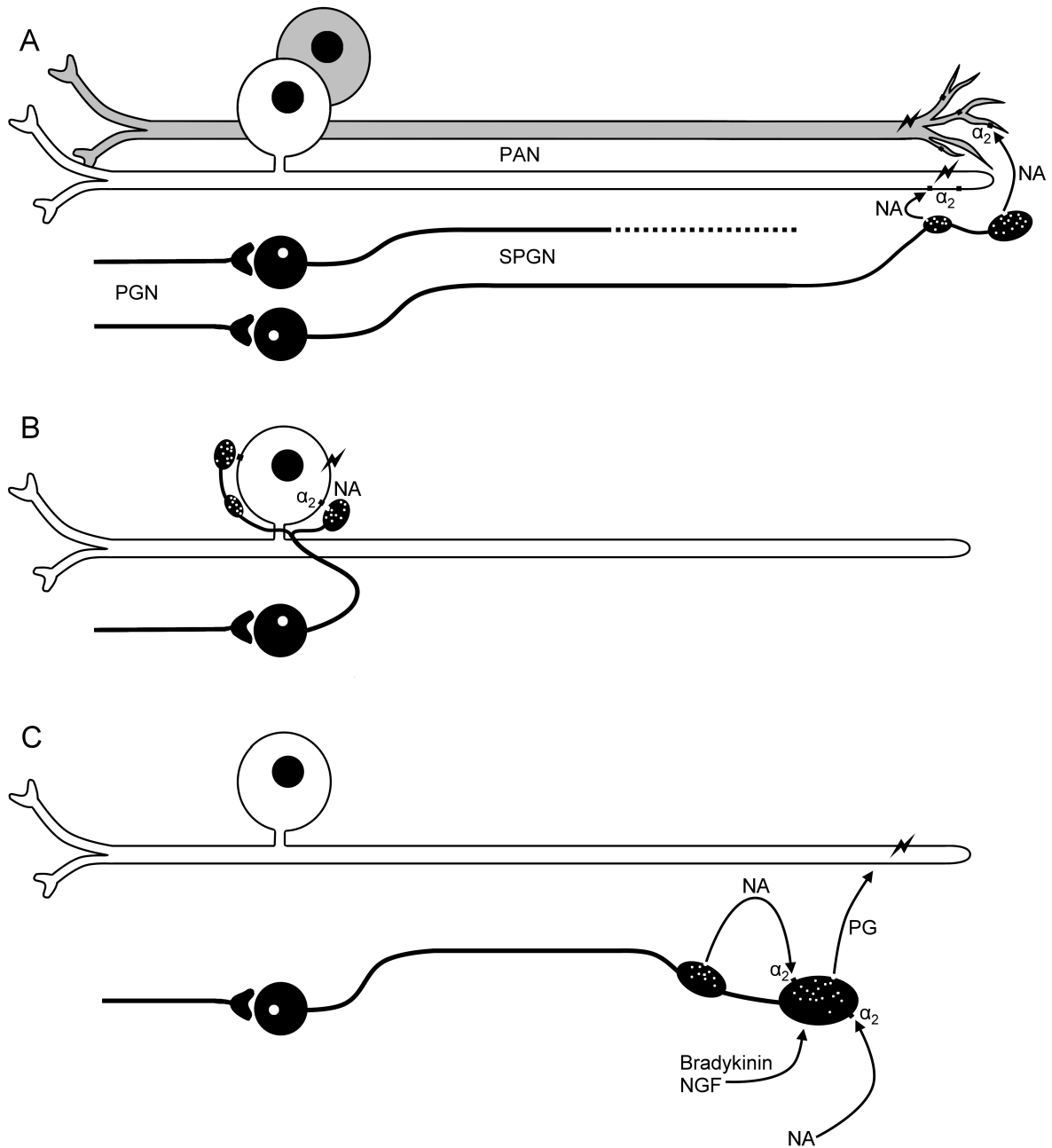


Abbildung 1: Einfluss des Sympathikus auf primär afferente Neurone (PAN). A) Expression von α_2 -Rezeptoren auf PAN nach partieller Nervenläsion oder chronischer Entzündung. Eine sympathische Denervierung des peripheren Nerven führt zu einer Supersensitivität auf zirkulierendes oder von benachbarten Varikositäten ausgeschüttetes Noradrenalin (NA). PGN präganglionäres Neuron. B) Sympathisch-afferente Kopplung im Bereich des Spinalganglions nach Trauma oder Kompression des peripheren Nerves. Durch einsprossende sympathische postganglionäre Fasern (SPGN) als korbartige Formationen um das Spinalganglion werden die Somata von PAN adrenerg über α_2 -Rezeptoren aktiviert. C) Indirekte Sensibilisierung der PAN während eines Entzündungsprozesses durch Prostaglandine (PG). Diese werden von postganglionären Fasern nach Stimulation durch Noradrenalin, Bradykinin und nerve growth factor (NGF) freigesetzt (umgezeichnet nach Baron et al., 1999)

sympathischen Fasern von vaskulären Strukturen ausgehen. Bei Letzterem scheint der nerve growth factor (NGF) eine wichtige Rolle zu spielen (Jones et al., 1999). Für das Ausmaß der sympathisch-afferenten Kopplung scheinen verschiedene Faktoren maßgeblich zu sein: Zum einen der Ort der Läsion in Relation zum Spinalganglion gesehen, zum anderen die Art der Läsion und auch die vergangene Zeit seit der Läsion (Pertin et al., 2007). Ebenfalls scheint die Durchblutung des Spinalganglions Einfluss auf Entstehung eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes zu haben. Häbler et al. wiesen 2000 im Tiermodell nach, dass sich nur wenige axotomierte Neurone mittels intravenös applizierten Noradrenalins bzw. durch Stimulation des Grenzstrangs aktivieren ließen. Jedoch stieg die Anzahl sympathisch aktivierbarer Afferenzen nach pharmakologischer Minderung der Perfusion im Spinalganglion signifikant an.

1.3.3 SMP durch indirekte Sensibilisierung (Abb. 1C)

Eine Sensibilisierung primärer Nozizeptoren durch proinflammatorische Mediatoren wie Bradykinin und NGF, z.B. im Rahmen von Entzündungen, ist ebenfalls abhängig vom sympathischen Nervensystem, genauer von den postganglionären Fasern (Andreev et al., 1995). Verschiedene vorhergegangene Studien beschreiben, dass aus den sympathischen postganglionären Terminalen Bradykinin, NGF und Prostaglandine freigesetzt werden, die eine indirekte Sensibilisierung aller primär afferenten Neurone induzieren (Khasar et al., 1993; Levine et al., 1986). Noradrenalin scheint die Freisetzung der Substanzen zu triggern. Hierbei ist eine strukturelle Integrität der postganglionären Fasern von entscheidender Bedeutung, nicht die Aktivität des Sympathikus oder das Ausmaß der Noradrenalin-Freisetzung. Eine operative Sympathektomie der präganglionären Fasern zeigte im Gegensatz zur Sympathektomie der postganglionären Fasern keine Minderung des sensibilisierenden Effekts der oben genannten Substanzen (Kinnman und Levine, 1995).

1.3.4 SMP in klinischen Studien

Auch in humanexperimentellen Untersuchungen zeigen sich neben der klinischen Evidenz Hinweise auf eine sympathisch-afferente Kopplung unter pathophysiologischen Bedingungen. So konnte durch die intrakutane Noradrenalininjektion bei Patienten ein neuropathischer Schmerz hervorgerufen werden, der zuvor durch die Sympathikusblockade inhibiert worden war (Torebjörk et al., 1995). Auch die Applikation von Sympathomimetika sowie die Aktivierung sympathischer Neurone riefen eine Zunahme der Schmerzen bei Patienten

mit neuropathischen Schmerzsyndromen und in entzündlichen Schmerzmodellen hervor (Chabal et al., 1989; Drummond, 1995; Liu et al., 1996; Kinnman et al., 1997; Baron et al., 2002).

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für ein Überwiegen der peripheren adrenergen Mechanismen beim Symptom des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. Sympathische cholinerge Sudomotorneurone hatten zumindest unter experimentellen Bedingungen im Capsaicin-Modell keinen Einfluss auf die Entstehung und Aufrechterhaltung des Schmerzes (Baron et al., 1999), jedoch wurden bisher dazu keine klinischen Studien an Patienten mit neuropathischen Schmerzen durchgeführt. Einzig Nurmikko und Hietaharju untersuchten 1992 die Schmerzdynamik von Patienten mit neuropathischen Schmerzen bei Saunabesuchen. Die dabei entstehende maximale Aktivierung sympathischer Sudomotorneurone hatte jedoch keinen Einfluss auf die Schmerzintensität in der Untersuchungsgruppe.

1.4 Der Kälteschmerz

Auf molekularer Ebene wird Kälte über zwei unspezifische Kationenkanäle der Familie der transient receptor potential-Rezeptoren wahrgenommen. Es handelt sich dabei um TRPM8 und TRPA1, die in unterschiedlichen Temperaturbereichen aktiv sind. Während TRPA1 mit Temperaturen von unter 17°C nur schmerzhaft Kältereize vermittelt (Kwan et al., 2006), kann über TRPM8 in einer Spanne von $8\text{-}28^{\circ}\text{C}$ sowohl ein schmerzhafter als auch ein nicht-schmerzhafter Kältestimulus detektiert werden (McKemy, 2005). Zudem bindet Menthol als natürlicher Ligand an TRPM8 und vermag diesen zu aktivieren. L-Menthol stellt hierbei das aktive Stereoisomer dar (Green, 1985; Swandulla et al., 1987) und wird als natürlicher Inhaltsstoff der Minze aufgrund des kühlenden Effekts häufig in Bonbons und Zahnpasta zugesetzt.

Die Empfindung eines Schmerzreizes, der durch einen Stimulus mit niedriger Temperatur ausgelöst wird, besteht aus zwei Komponenten. Zum einen wird die Empfindung Kälte über kaltspezifische $A\delta$ -Fasern vermittelt, die über den lateralen Tractus spinothalamicus und den ventromedialen posterioren Nucleus des Thalamus in die Inselrinde projizieren (Craig et al., 1996). Die andere über C-Nozizeptoren übertragene Komponente ist der Kälte induzierte Schmerz mit einer brennenden Schmerzqualität (LaMotte und Thalhammer, 1982), der über den medialen Anteil des Tractus spinothalamicus und den mediodorsalen Nucleus thalami auf den anterioren Gyrus cinguli projiziert (Craig, 2000). Die kaltspezifischen $A\delta$ -Fasern interagieren mit nozizeptiven Fasern auf Thalamusebene

mittels hemmenden Interneuronen, so dass eine Kaltwahrnehmung die Schmerzintensität senken oder gar aufheben kann (Fruhstorfer, 1984; Wahren et al., 1989; Yarnitsky und Ochoa, 1990). Kälteschmerz ist daher ein häufiges Symptom bei zentralem Schmerz, beispielsweise nach einem Hirninfarkt im Bereich des Thalamus, insbesondere im ventrocaudalen posterioren Nucleus (Kim et al., 2007). Hierbei zeigt sich mittels funktioneller Bildgebung an Schlaganfall-Patienten, dass abhängig vom Volumen des betroffenen ventrocaudalen posterioren Nucleus zuerst der Kälte-induzierte Schmerz entsteht, bevor bei zunehmender Größe des Insults die Kältewahrnehmung herabgesetzt bis aufgehoben ist. In dieser Studie wurden zwei Kälteschmerzmodelle verwendet: Das Mentholmodell als Modell der peripheren Sensibilisierung (Wasner et al., 2004) und das A-Faser-Blockade-Modell als Modell der zentralen Disinhibition (Yarnitsky und Ochoa, 1990).

1.4.1 Das Menthol-Modell

Nach Applikation von hochkonzentriertem Menthol auf die Haut werden über TRPM8 C-Nozizeptoren aktiviert, was sich in einem brennenden Spontanschmerz äußert. Zugleich entsteht eine Kaltempfindung durch Erregung der kältespezifischen mentholsensiblen A δ -Fasern. Durch eine zentrale Sensibilisierung von WDR-Neuronen kommt es im Gebiet der Menthol-Applikation zur Ausbildung einer punktuellen mechanischen Allodynie. Die periphere Sensibilisierung der nozizeptiven C-Fasern ruft dagegen eine Hyperalgesie auf mechanische Stimuli und Kältereize im Areal der Menthol-Applikation hervor (Wasner et al., 2004).

Zusätzlich kommt es zu einer neurogenen Entzündungsreaktion, die sich in einer Hautrötung äußert, zum Teil auch über das eigentliche Applikationsareal hinaus. Es handelt sich hierbei um eine so genannte Axonreflex-Vasodilatation durch rekurrente Axonkollateralen von C-Nozizeptoren, die an ihren Endigungen Calcitonin-gene-related peptide (CGRP) und Substance P ausschütten, welche für eine neurogene Vasodilatation sorgen (Baron, 1992; Lembeck, 1983). Auch in in vitro Studien konnte eine Untergruppe von mentholsensiblen C-Fasern identifiziert werden, die CGRP enthielten (Beacham et al., 2002).

1.4.2 Das Modell der A-Faser-Blockade

Durch einen konstanten Druck auf einen peripheren Nerven werden initial relativ spezifisch die A-Fasern reversibel blockiert, wie in mikroneurographischen Studien nachgewiesen werden konnte (Torebjörk und Hallin, 1973; Mackenzie et al., 1975). Die Blockade

des rein sensiblen Nervus radialis superficialis führt damit zu einer Ausschaltung der Berührungswahrnehmung ($A\beta$ - und $A\delta$ -Fasern) ebenso wie zum Verlust der Kalttempfindung und des ersten hellen Schmerzes ($A\delta$ -Fasern).

Yarnitsky und Ochoa konnten 1990 zeigen, dass die selektive Ausschaltung myelinisierter Fasern eine Änderung der Schmerzqualität und eine Senkung der Schmerzschwelle auf einen Kältereiz bewirkt. Die Schmerzqualität wird dann als heiß oder brennend bewertet, wie sie sonst durch eine reine C-Nozizeptor Aktivierung im Rahmen einer intraneuralen Mikrostimulation hervorgerufen werden kann (Ochoa und Torebjörk, 1989). Der Grund dafür liegt in der aufgehobenen Leitfähigkeit der kältespezifischen $A\delta$ -Fasern, die unter physiologischen Bedingungen über Interneurone im Thalamus eine Hemmung der durch die Kälte aktivierten C-Nozizeptoren bewirken. Es handelt sich somit um eine zentrale Disinhibition, die zu einer Kältehyperalgesie (verstärkter Schmerz auf Kältereiz) mit einer vergesellschafteten Kältehyposästhesie (verminderte Kalttempfindung auf Kältereiz) führt (Fruhstorfer, 1984; Wahren et al., 1989; Yarnitsky und Ochoa, 1990).

1.5 Sympathisch unterhaltener Schmerz und neuropathischer Kälteschmerz

Bei neuropathischen Schmerzen und insbesondere beim sympathisch unterhaltenen Schmerz tritt häufig als Symptom eine Kältehyperalgesie auf, zum Teil auch mit einer begleitenden Kältehyposästhesie (Ochoa und Yarnitsky, 1994). Wahren et al. beschrieben 1991 das Auftreten einer Kältehyperalgesie als ein mögliches diagnostisches Kriterium zur Differenzierung eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes. Patienten mit gutem Ansprechen auf eine sympathische intravenöse regionale Guanethidin-Blockade litten signifikant häufiger unter einer Kältehyperalgesie als die Patienten, deren Schmerz als sympathisch unabhängig (sympathetically-independent pain SIP) definiert wurde. Zudem stellte sich die Kältehyperalgesie als sympathisch unterhaltenes Symptom dar aufgrund der deutlichen Besserung dieser nach der Sympathikusblockade.

In verschiedenen tierexperimentellen Studien des neuropathischen Schmerzes konnte durch chemische oder chirurgische Sympathektomie ebenfalls eine anhaltende Besserung einer Kältehyperalgesie nachgewiesen werden. Letztere wurde initial ausgelöst durch eine Spinalnerven-Ligatur, chronischer Nervenkompression oder chirurgischer Axotomie peripherer Nerven (Choi et al., 1994; Neil et al., 1991; Desmeules et al., 1995). Das zuletzt genannte Modell ergab sogar als alleiniges sympathisch unterhaltenes Symptom eine

Kältehyperalgesie (Pertin et al., 2007).

Im Rahmen von neuropathischen Schmerzsyndromen treten auch sensorische Phänomene ähnlich denen unter Mentholapplikation auf, d.h. eine Kältehyperalgesie bei ansonsten gleichbleibenden Temperaturdetektions-Schwellen, eine punktuelle Allodynie, Hyperalgesie und ein Anstieg der Hautdurchblutung. Xing et al. wiesen 2007 im Tiermodell mit einer chronischen Nervenkompression einen Kälteschmerz durch die Vermehrung TRPM8-positiver Neurone nach. Diese kam zustande durch die Expression von TRPM8 auf TRPV1-positiven, also Capsaicin-sensiblen Nozizeptoren. Mittels der patch-clamp Methode konnte gezeigt werden, dass diese Neurone sich nun sowohl durch Kälte, Menthol und Capsaicin, dem Stoff der scharfen Chilischote, erregen ließen. Somit könnte die Kälteallodynie und Hyperalgesie durch einen peripheren Mechanismus einer *de novo*-Expression von TRPM8 entstehen, da unter physiologischen Umständen keine Co-Expression von TRPM8 und TRPV1 stattfindet (Kobayashi et al., 2005), bzw. nur in sehr eingeschränktem Ausmaß (Xing et al., 2006).

1.6 Zielsetzungen und Fragestellungen

Die Pathophysiologie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes ist noch immer weitestgehend unbekannt. Da das Krankheitsbild beim Menschen auf der klinischen Evidenz beruht und durch die erfolgreiche Schmerzreduktion um mehr als 50 % durch Sympathikusblockaden definiert ist, stützen sich die meisten bisherigen Erkenntnisse auf tierexperimentelle Studien nach Nervenläsionen. In diesen Experimenten wurde bisher jedoch der Einfluss des Sympathikus auf die Aktivität nozizeptiver Afferenzen und das Schmerzverhalten der Tiere durch direkte Stimulation der sympathischen Efferenzen oder durch Stimulation mit Sympathomimetika untersucht, bzw. durch die vollständige irreversible Ausschaltung des Grenzstrangs. In diesen Studien kristallisierte sich als ein wesentliches sympathisch unterhaltenes Symptom die Kältehyperalgesie heraus. Zumeist konnte sie mit den verschiedenen Methoden der Sympathikolyse reduziert oder gar aufgehoben werden (Wahren et al., 1991).

In dieser Arbeit soll der Einfluss des Sympathikus im Rahmen physiologischer Aktivierung durch kontrollierte Thermoregulation auf experimentelle Kälteschmerzmodelle dargestellt werden, sowie die Eignung dieser Modelle für Studien des Kälteschmerzes bei sympathisch unterhaltenem Schmerz.

Dazu sollen folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. In welchem Maße beeinflusst die Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone experimentell erzeugte Spontanschmerzen, Allodynie und Hyperalgesie?
2. Welchen Einfluss hat die Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Temperaturschwellen und die Axonreflex-Vasodilatation im Kälteschmerzmodell durch periphere Sensibilisierung mit Menthol?
3. Welchen Einfluss hat die Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Schmerzschwellen und Temperaturschwellen im Kälteschmerzmodell durch zentrale Disinhibition mittels A-Faser-Blockade?
4. Eignen sich das Menthol-Modell und/oder das A-Faser-Blockade-Modell zur Untersuchung eines sympathisch unterhaltenen Kälteschmerzes am gesunden Probanden?

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

An den Versuchen nahmen insgesamt 16 gesunde Probanden teil, 9 Frauen und 7 Männer mit durchschnittlichem Alter von $25,6 \pm 2,1$ Jahre (Range 19 - 55). 7 Probanden wurden sowohl im Versuch mit Menthol als auch im Versuch der A-Faser-Blockade getestet.

Die Probanden hatten zum Zeitpunkt der Testung keinerlei kreislaufwirksame oder analgetisch wirksame Medikamente eingenommen. Die Probanden wurden zuvor schriftlich und mündlich über Art und Verlauf des Versuches entsprechend der Deklaration von Helsinki aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den Versuchen. Die Teilnahme war freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen durch die Probanden abgebrochen werden. Das Versuchsprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission der CAU Kiel genehmigt.

2.2 Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf Menthol-induzierte Schmerzen und Kältehyperalgesie (Abb. 2 und 3)

Bei 10 Probanden, 4 Frauen und 6 Männer (Durchschnittsalter $24,4 \pm 0,7$ Jahre), erfolgte in einem zweiteiligen, sowie zweizeitigen Versuch die kontrollierte Thermoregulation mittels Ganzkörper-Wärmung (gehemmte sympathische Aktivität) und Ganzkörper-Kühlung (hohe sympathische Aktivität). Sowohl die Seite der untersuchten Extremität als auch Ganzkörper-Temperaturänderung wurden randomisiert.

Während des gesamten Versuches wurden an der kontralateralen Hand die Hauttemperatur und Hautdurchblutung gemessen. Eine Reduktion dieser beiden Parameter galten dabei als indirektes Maß für eine hohe sympathische Aktivität. Eine warme Haut bei hoher Hautdurchblutung ist dagegen Folge einer niedrigen Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone (Baron und Maier, 1996). Sobald der Mittelwert der an den Fingern gemessenen Hauttemperatur unter 26°C lag, wurde eine quantitativ sensorische Testung (QST) und eine Allodynie-Testung (AT) durchgeführt.

Anschließend wurde ein mit L-Menthol getränkter Wattetupfer auf den ipsilateralen Handrücken gelegt und die Menthol-vermittelten Temperaturempfindung, Spontanschmerz und Axonreflex-Vasodilatation minütlich dokumentiert. Nach 20 Minuten wurde der Tupfer wieder entfernt und die quantitativ sensorische Testung sowie die Allodynie-Testung

wiederholt.

Dieselben Untersuchungen wurden bei Ganzkörper-Wärmung durchgeführt, sobald die Hauttemperatur an der kontralateralen Hand über 35°C betrug.

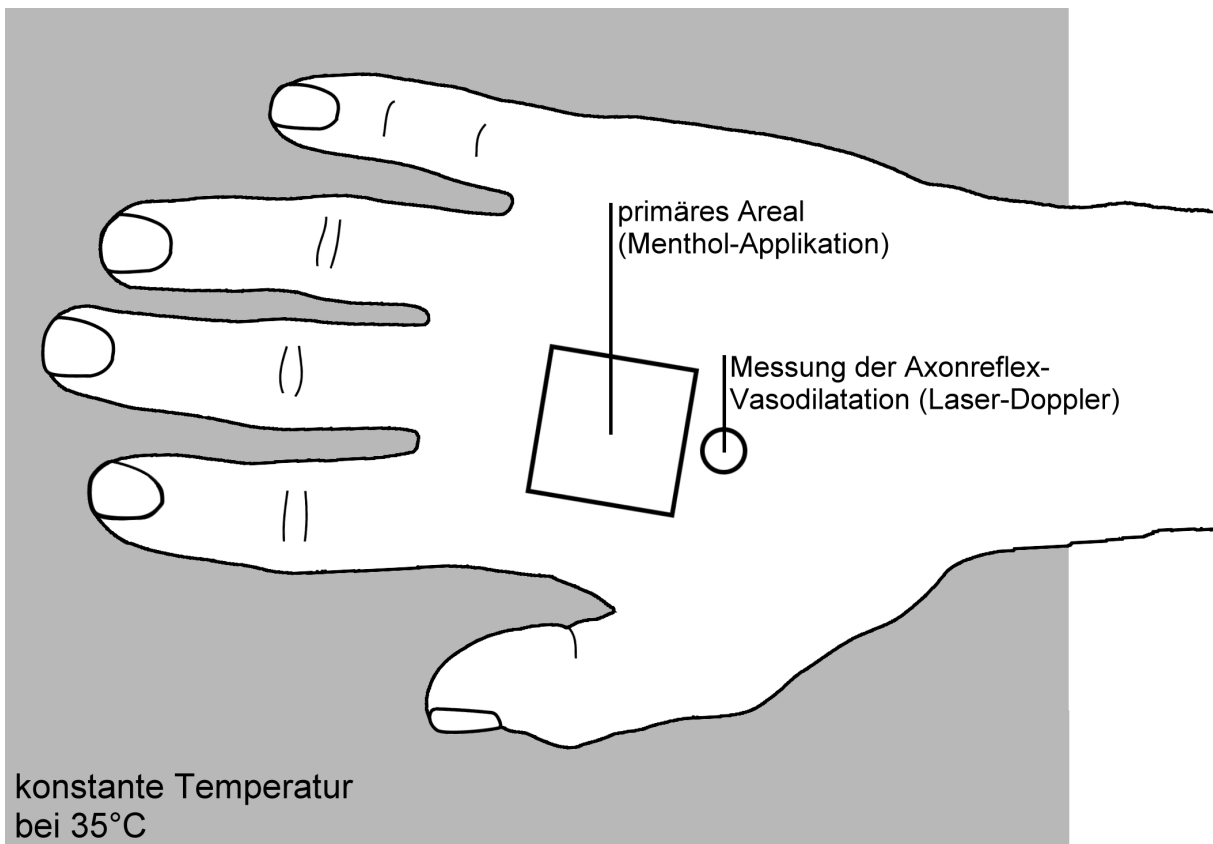


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus des Kälteschmerzmodells mit Menthol. Die topische Applikation von 40% L-Menthol induziert einen Spontanschmerz ebenso wie eine Axonreflex-Vasodilatation, die über den 10 mm proximal des Applikationsareals platzierten Laser-Doppler registriert wurde. Die Temperatur im Untersuchungsgebiet wurde konstant auf 35°C gehalten. Die im Text beschriebenen Untersuchungen wurden sowohl bei hoher Aktivität sympathischer Vasokonstriktor-Neurone als auch bei deren Hemmung durchgeführt. Die Kontrolle der Vasokonstriktor-Aktivität erfolgte mittels Laser-Doppler an der Ringfingerbeere der kontralateralen Hand.

2.2.1 Kontrollierte Thermoregulation zur Modulation der sympathischen Aktivität

Die kontrollierte Änderung der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone wurde bei allen Probanden durch Änderung der Umgebungstemperatur durchgeführt. Dazu lagen die Patienten in einem speziellen Stoffanzug, dessen Innenseite mit Schläuchen durchnäht war. Dabei waren der Rumpf sowie die proximalen Extremitäten von Thermoanzug bedeckt, während das Untersuchungsareal, die distalen Extremitäten und der Kopf frei lagen. Für die Ganzkörper-Kühlung wurden die Schläuche mit 12°C kaltem Wasser durchspült, was über zentrale thermoregulatorische Mechanismen im Bereich der

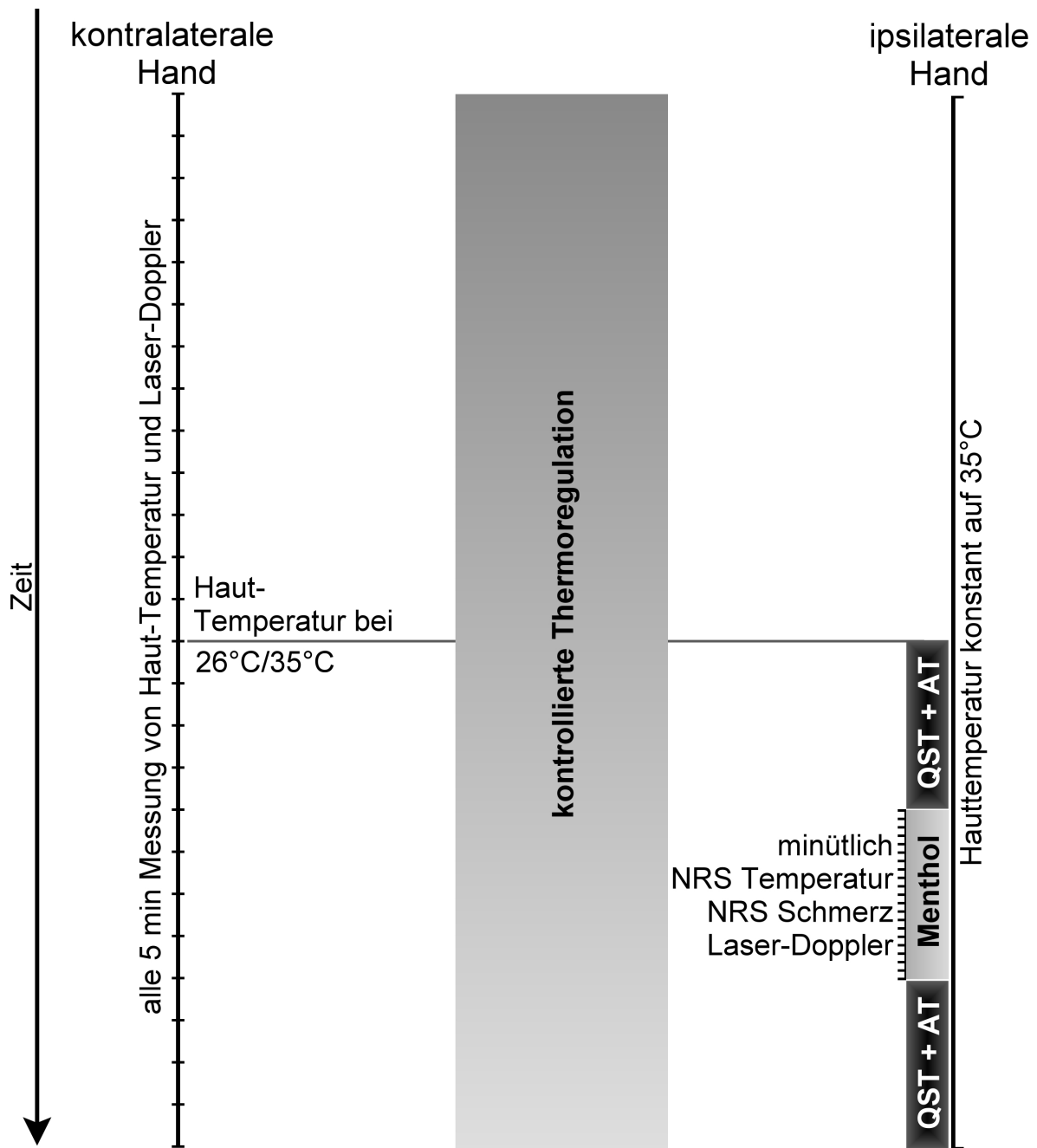


Abbildung 3: Schematisches Verlaufsprotokoll des Kälteschmerzmodells mit Menthol: Während des gesamten Versuches fand eine kontrollierte Thermoregulation zur Modulation der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone statt. Als indirekte Parameter für deren Aktivität galten die an der kontralateralen Hand gemessene Hauttemperatur und Hautdurchblutung. Ab einer an den Fingern gemessenen Temperatur von 26 ° C bei Ganzkörper-Kühlung, bzw. 35 ° C bei Ganzkörper-Wärmung wurde mit der quantitativ sensorischen Testung (QST) und der Allodynie-Testung (AT) begonnen. Die Hauttemperatur in diesem Bereich wurde während der gesamten Versuchsdauer konstant auf 35 ° C gehalten. Anschließend an die QST und AT erfolgte die Mentholapplikation auf dem ipsilateralen Handrücken. Während dieser wurden minütlich die Temperaturempfindung und Schmerzstärke auf einer numerischen Analogskala (NRS) dokumentiert. Gleichzeitig wurde das Ausmaß der Axonreflex-Vasodilatation 10 mm proximal der Applikationsstelle mittels Laser-Doppler bestimmt. Nach Entfernung des Menthol-getränkten Tuffers wurden die QST und AT wiederholt.

Raphé-Kerne zu einer tonischen Aktivierung sympathischer kutaner Vasokonstriktorneurone führt (McAllen et al., 2006). Dagegen bewirkt die Ganzkörper-Wärmung mittels 45 °C warmen Wassers eine vollständige Hemmung sympathischer Vasokonstriktorneurone. Auf diese Weise wurde der Einfluss von Vasokonstriktorneuronen auf experimentelle Schmerzen durch Menthol untersucht.

2.2.2 Messung der Hauttemperatur und Hautdurchblutung

Mittels der indirekten Parameter Hautdurchblutung und Hauttemperatur wurde an der kontralateralen distalen Extremität die Aktivität der sympathischen Vasokonstriktorneurone während der kontrollierten Thermoregulation gemessen.

Zur Bestimmung der Aktivität der kutanen Vasokonstriktorneurone wurde kontinuierlich die Hautdurchblutung mit Hilfe eines Laser-Doppler-Blutflussmessgerätes (Perimed, PF 4001 Master, siebenkanalige Integralsonde PF 413, Wellenlänge 12 kHz, Perimed, Järfälla, Schweden) an der Ringfingerbeere der kontralateralen Hand gemessen.

Das Messprinzip basiert auf dem so genannten Dopplereffekt. Die Messsonden emittieren rotes Laserlicht einer Wellenlänge von 770-790 nm, das 1-2 mm in die Haut eindringt und dort von sich bewegenden Erythrozyten reflektiert wird, wodurch sich die Wellenlänge des Lichtes je nach der relativen Geschwindigkeit der Blutzellen zur Messsonde ändert. Die Menge des reflektierten Lichtes ist abhängig von der Anzahl der im Messfeld befindlichen Blutzellen sowie vom (konstant anzunehmenden) Hämatokrit und damit direkt proportional zur Menge des in den Hautgefäßen zirkulierenden Blutes. Das Gerät berechnet aus der detektierten Menge und Frequenz des reflektierten Lichtes die Hautdurchblutung, die in relativen Durchblutungseinheiten (perfusion units; PU) angegeben wird. Da an den Fingerbeeren zahlreiche arterio-venöse Anastomosen bestehen, die unter der Kontrolle der sympathischen Vasokonstriktorneurone stehen, kann die gemessene Änderung der Hautdurchblutung als Ausdruck der Aktivität der sympathischen Vasokonstriktorneurone gelten (Baron und Maier, 1996).

Zudem wurde alle 5 Minuten die von der Hautdurchblutung abhängige Hauttemperatur an den restlichen vier Fingerbeeren der kontralateralen Hand mit einem Infrarot-Thermometer (C-1600, Linear Laboratories, Fremont, USA) gemessen und ein arithmetischer Mittelwert gebildet.

2.2.3 Kontrolle der lokalen Hauttemperatur

Der durch Aktivierung von peripheren Nozizeptoren hervorgerufene Spontanschmerz ist abhängig von der lokalen Temperatur (Koltzenburg et al., 1992). Um einen Effekt lokaler Temperaturänderungen ausschließen zu können, wurde während des gesamten Versuchslaufs die Hauttemperatur an der Applikationsstelle im Bereich des Nervus radialis superficialis mit einer rückgekoppelten Wärmelampe konstant auf 35 ° C gehalten.

2.2.4 Quantitativ sensorische Testung (QST)

Die Testung der Sensibilität und der Schmerzwahrnehmung wurde im sekundären Areal, d.h. 1 cm radial des primären Areals (definiert als der Hautbereich, auf den der Mentholgetränkte Tupfer später appliziert wurde) geprüft.

Zur Festlegung der Empfindungsschwelle wurde mit standardisierten von Frey-Tasthaaren durchgeführt, wobei bei einem Interstimulusintervall von 1 sec der Reiz in mindestens 50% der Fälle wahrgenommen wurde.

Die Bestimmung der Schmerzschwelle erfolgte mit standardisierten von Frey Haaren und Pin-Pricks, wobei mit einer Frequenz von 1 Hz für 0,5 sec erst unterschwellige Reize bis zur Schmerzschwelle appliziert wurden, dann alternierend über- und unterschwellige Reize zur exakten Bestimmung der Schmerzschwelle.

Anschließend wurde mittels einem Pin-Prick-Stimulus der Stärke 256 mN ein definierter Schmerzreiz gesetzt, der vom Probanden auf einer numerischen Analogskala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) bewertet wurde. Vor Beginn der Temperaturschwellen-Testung gab der Proband die zu diesem Zeitpunkt empfundene Temperatur im primären Areal mittels einer numerischen Analogskala (NRS von -10 (maximale Kälteempfindung) über 0 (indifferente Temperatur) bis +10 (maximale Wärmeempfindung)) sowie den spontan empfundenen Schmerz (NRS 0-10) an.

Die Testung der Temperaturschwellen erfolgte über die Bestimmung der Kalt- und Warmchwelle sowie der Kälteschmerz- und Hitzeschmerzschwelle. Dies erfolgte bei 35 ° C konstant gehaltener Hauttemperatur mit einem Thermotest-Gerät (Somedic, Schweden). Ein im primären Areal aufgelegtes Peltierelement (Thermodesonde 3x3 cm) ermöglicht ab- bzw. aufsteigende Temperaturstimuli zu applizieren. Zur Bestimmung der Kalt- und Warmchwelle wurde ausgehend von einer Baseline von 35 ° C die Thermodesonde-Temperatur um 1 ° C pro Sekunde gesenkt, bzw. erhöht. Der Proband war instruiert eine Stopp-Taste zu drücken, sobald er eine Kalt- bzw. Warmempfindung verspürte. Nach Speicherung des

Wertes ging die Thermoden-Temperatur automatisch wieder mit 3 ° C pro Sekunde auf den Ausgangswert von 35 ° C zurück. Dies wurde jeweils dreimal mit zufälligem Interstimulusintervall (8-12 sec) wiederholt, wobei der arithmetische Mittelwert die Kalt- bzw. Warmschwelle ergab.

Die Kälte- und Hitzeschmerzschwelle wurden nach demselben Prinzip bestimmt, wobei die Probanden die Stopp-Taste drücken sollten, wenn sie erstmals eine schmerzhaft empfundene Temperaturempfindung verspürten. Der Cut-Off-Bereich der thermischen QST lag bei 0 ° C bzw. 50 ° C, d.h. falls das Peltier-Element diese Temperaturen erreichte ohne dass der Proband die Stopp-Taste gedrückt hatte, ging die Temperatur automatisch mit 3 ° C pro Sekunde zurück zur Ausgangstemperatur.

Während der Testung ergaben sich für die Probanden weder akustische noch visuelle Anhaltspunkte für die erreichte Temperatur.

2.2.5 Mentholapplikation

Zur Applikation von Menthol wurde ein 3x3 cm großer Wattetupfer getränkt mit 1 ml 40% L-Menthol gelöst in Ethanol (hergestellt durch die Kieler Hofapotheke) für 20 Minuten auf den ipsilateralen Handrücken im Innervationsgebiet des Nervus radialis superficialis gelegt. Um die Verdunstung des Menthols und Ethanols zu verhindern, wurde der Tupfer mit einem 4,5x4,5 cm großen Folienpflaster (Suprasorb, Rengsdorf) bedeckt und mit einer 2,5 cm breiten Manschette ein konstanter Anpressdruck erzeugt. Die entstehende Temperaturempfindung wurde minütlich auf einer numerischen Analogskala (NRS -10/0/10), ebenso wie der spontane Schmerz (NRS von 0-10) quantifiziert. Zur gleichzeitigen Messung der Axonreflex-Vasodilatation wurde eine weitere Laser-Doppler Sonde 10 mm proximal des Randes des Mentholtupfers platziert und jede Minute die Werte dokumentiert.

2.2.6 Erfassung des experimentell erzeugten Schmerzes und der mechanischen Allodynie

Um die durch das Menthol induzierte Hyperalgesie zu quantifizieren, wurden erneut die Empfindungsschwelle, Schmerzschwellen für von Frey Haare und Pin-Prick-Stimuli, der definierte Schmerzreiz mit einem Pin-Prick-Stimulus der Stärke 256 mN sowie die Temperaturwahrnehmungsschwellen bestimmt.

Zur Erfassung einer möglichen punktuellen Allodynie wurde sternförmig zentripetal auf

das primäre Areal zulaufend mit einem von Frey Haarder Stärke 83 mN und einem Pin-Prick der Stärke 32 mN stimuliert mit einer Frequenz von 1 Hz und einem Abstand von jeweils etwa 5 mm. Eine dynamisch mechanische Allodynie wurde mit einem Wattestäbchen nach demselben Prinzip getestet, wobei die Probanden jede schmerzhaft empfundene Empfindung anzeigen sollten.

2.3 Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf den Kälteschmerz im Versuch der A-Faser-Blockade (Abb. 4 und 5)

An diesem Versuch nahmen 13 Probanden, 8 Frauen und 5 Männer (Durchschnittsalter $25,0 \pm 2,5$ Jahre) teil. Die kontrollierte Thermoregulation mit einem Thermoanzug erfolgte zweizeitig. Die Reihenfolge der Versuche sowie die zu blockende Extremität wurden randomisiert.

Zum Ausschluss eines Effektes lokaler Temperaturänderungen auf die Schmerzempfindung wurde auch in diesem Versuch die Hauttemperatur im Bereich des geblockten Nervus radialis superficialis mit der rückgekoppelten Wärmelampe konstant auf 35°C gehalten.

An der Ringfingerbeere der kontralateralen Hand wurde zur Bestimmung der Aktivität der kutanen Vasokonstriktorneurone kontinuierlich die Hautdurchblutung gemessen. Alle 5 Minuten wurde aus der Messung der Hauttemperatur mittels Infrarotthermometer an den restlichen Fingerbeeren der kontralateralen Hand ein arithmetischer Mittelwert gebildet.

Vor Beginn der A-Faser-Blockade sowie vor Beginn der kontrollierten Thermoregulation wurden sowohl im Gebiet des Nervus radialis superficialis als auch ulnar davon jeweils eine quantitativ sensorische Testung durchgeführt wie im Mentholversuch beschrieben (siehe 2.2.4). Des Weiteren erfolgte eine Sensibilitätsprüfung mit einem Wattestäbchen und die Bestimmung der Reaktionszeit der ersten Schmerzwahrnehmung (siehe 2.3.2).

Der Leitungsblock der A-Fasern wurde durch Druck auf den Nervus radialis superficialis ausgelöst. Sobald die Probanden das erste Taubheitsgefühl angaben, wurde mit der kontrollierten Änderung der sympathischen Aktivität mittels Ganzkörper-Kühlung bzw. Ganzkörper-Wärmung begonnen (siehe 2.2.1). Sobald die Fingertemperatur kontralateral 26°C bei Ganzkörper-Kühlung bzw. 35°C bei Ganzkörper-Wärmung erreichte, wurde das Ausmaß der Nervenblockade untersucht (siehe 2.3.2) und das hypästhetische Areal auf die Haut der Probanden aufgezeichnet. Bei nun erfolgter kontrollierter Thermoregulation und A-Faser-Blockade wurden sowohl im Gebiet des geblockten Nervus radialis

superficialis als auch ulnar davon die quantitativ sensorische Testung wiederholt.

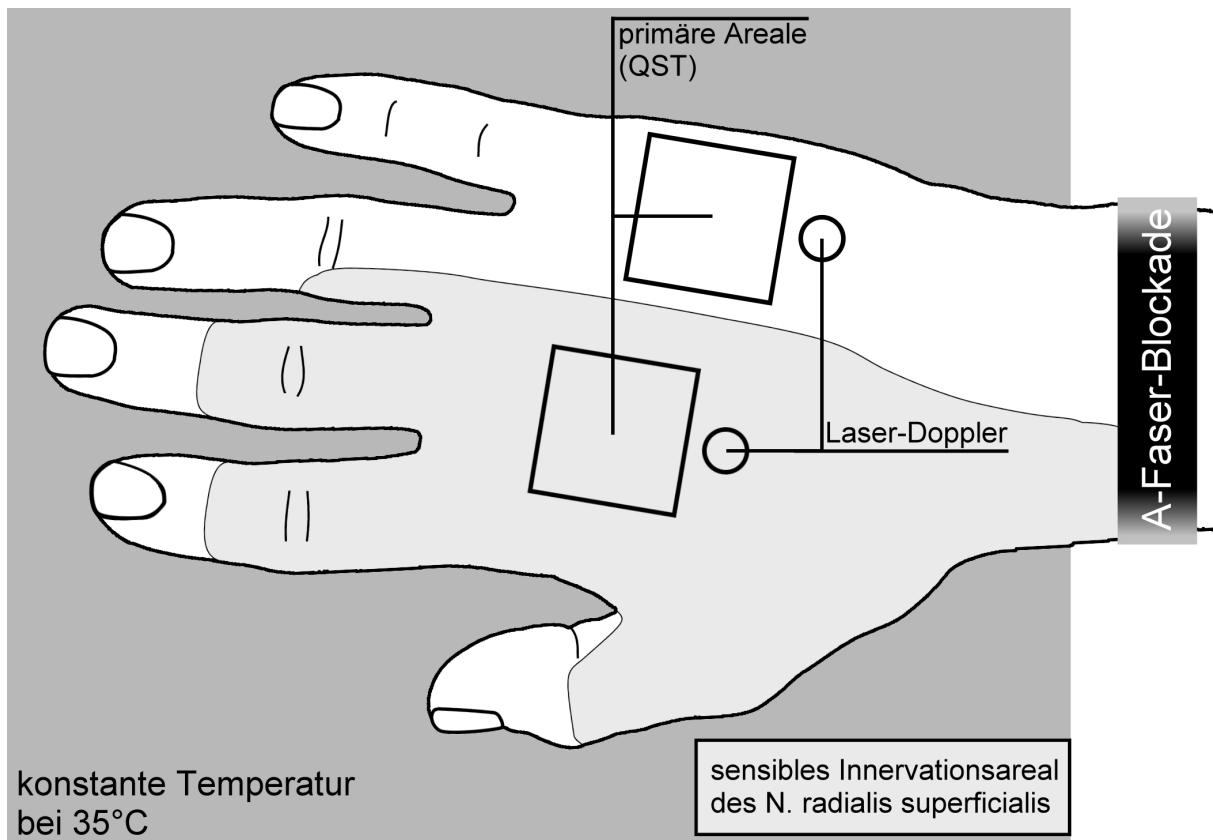


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus des Modells der A-Faser-Blockade: Die Temperatur im Untersuchungsgebiet wurde konstant auf 35 °C gehalten. Durch den konstanten Zug einer 2,5 cm breiten Manschette, die mit einem Gewicht von 1,2 kg beschwert war, wurde ein relativ spezifischer A-Faser-Block des N. radialis superficialis erzeugt. Im Bereich der primären Areale wurde die quantitativ sensorische Testung (QST) durchgeführt, beginnend im Gebiet der Nervenfaserverblockade. Daran anschließend wurde die QST ulnar des Innervationsgebiets des N. radialis superficialis wiederholt. Die Untersuchungen erfolgten sowohl bei hoher Aktivität sympathischer Vasokonstriktorneurone als auch bei deren Hemmung. Die Kontrolle der Hautvasokonstriktor-Aktivität erfolgte mittels Laser-Doppler an der Ringfingerbeere der kontralateralen Hand.

2.3.1 Induktion der A-Faser-Leitungsblockade

Die Hand lag dazu auf Decken gepolstert, so dass es von den Probanden als möglichst komfortabel empfunden wurde, da der Versuch über eine Stunde andauerte. Um einen konstanten Druck auszuüben, wurde eine 2,5 cm breite Manschette im Bereich des distalen Radius in Semipronationsstellung platziert und mit einer Last von 1,2 kg beschwert. In mikroneurographischen Studien an Menschen konnte gezeigt werden, dass diese Art der Nervenkompression vorzugsweise zu einer reversiblen Blockade der A-Fasern führt (Torebjörk und Hallin, 1973; Mackenzie et al. 1975).

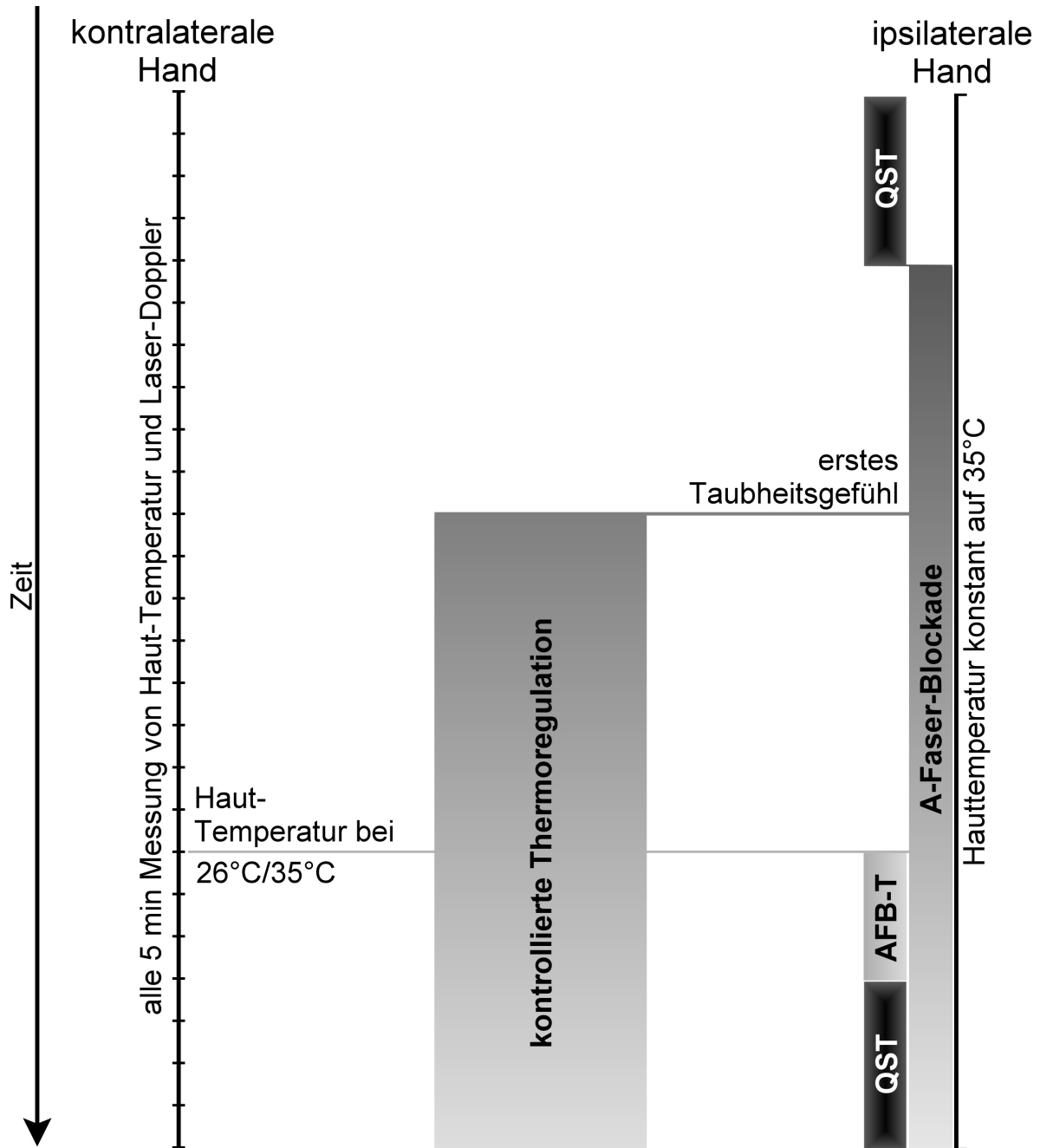


Abbildung 5: Schematisches Verlaufsprotokoll des Kälteschmerzmodells der A-Faser-Blockade: Zu Beginn des Versuches wurde eine quantitativ sensorische Testung (QST) auf dem ipsilateralen Handrücken sowohl im sensiblen Innervationsgebiet des N. radialis superficialis als auch ulnar davon durchgeführt. Die Hauttemperatur in diesem Bereich wurde während der gesamten Versuchsdauer konstant auf 35 °C gehalten. Anschließend wurde mit der A-Faser-Blockade dieses Nerven begonnen durch konstanten Zug einer mit 1,2 kg Gewicht beschwerten Manschette. Sobald die Probanden ein erstes Taubheitsgefühl äußerten, startete die kontrollierte Thermoregulation zur Modulation der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone. Als indirekte Parameter für deren Aktivität galten die an der kontralateralen Hand gemessene Hauttemperatur und Hautdurchblutung. Ab einer an den Fingern gemessenen Temperatur von 26 °C bei Ganzkörper-Kühlung, bzw. 35 °C bei Ganzkörper-Wärmung wurde das Ausmaß der A-Faser-Blockade bestimmt (AFB-T, siehe 2.3.2). Anschließend wurde die QST in beiden oben aufgeführten Arealen wiederholt und abschließend die A-Faser-Blockade beendet.

2.3.2 Monitoring der A-Faser-Leitungsblockade

Das Ausmaß der Blockade der A-Fasern wurde mit verschiedenen Tests überprüft:

Kaltempfindung: Die Bestimmung der Kaltwahrnehmungsschwelle wurde erstmals durchgeführt, wenn die Zieltemperatur der kontrollierten Thermoregulation erreicht worden war, und dann alle 5 Minuten wiederholt. Sobald der Proband einen Temperaturreiz unter 10 ° C nicht mehr als kalt empfand, galt die Blockade als ausreichend.

Reaktionszeit der ersten Schmerzwahrnehmung: Der erste helle Schmerz wird über leicht myelinisierte A- δ -Fasern ins ZNS fortgeleitet. Durch die Blockade der A-Fasern wird ein schmerzhafter Stimulus erst durch den zweiten dumpfen Schmerz wahrgenommen, der über langsamer leitende, unmyelinisierte C-Fasern fortgeleitet wird. Zur Bestimmung der Reaktionszeit wurde mit einem Pin-Prick-Stimulus in den zu testenden Arealen ein schmerzhafter Reiz erzeugt. Sobald die Probanden die erste Schmerzsensation hatten, gaben sie diese akustisch an. Die Zeit vom Berühren des Pin-Pricks bis zur Äußerung der Schmerzwahrnehmung wurde mit einer Stoppuhr gemessen (Ziegler et al., 1999; Wasner et al., 2004). Die von der Blockade evozierte signifikante Verlängerung der Reaktionszeit der ersten Schmerzwahrnehmung wurde als Kriterium einer erfolgreichen A-Faser-Blockade angenommen. Nach zwei Übungsversuchen, um die Probanden mit der Methode vertraut zu machen, wurde der Versuch dreimal wiederholt und daraus der Mittelwert gebildet.

Zunahme der Hypästhesie: Die Blockade der mechanosensiblen A β - und A δ -Fasern wurde durch die Testung der Empfindungsschwelle vor und nach der Blockade nachgewiesen.

Die Ausdehnung der A-Faser-Blockade wurde über den Ausfall der mechanosensiblen dynamisch-aktivierten A β -Fasern bestimmt. Dazu wurde mit einem Wattestäbchen leicht über die Haut gestrichen und das hypästhetische Areal mit Kugelschreiber auf die Haut des Patienten aufgezeichnet. Nach Beendigung des Versuchs wurde dieses Gebiet auf eine transparente Plastikfolie übertragen und die Größe mit einem digitalen Planimeter bestimmt.

2.4 Statistische Analysen

Es wurden die Mittelwerte sowie die Standardfehler der Mittelwerte (\pm SEM) berechnet. Zur Analyse der gepaarten Daten wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Die Korrelationen wurden nach Spearman berechnet. P-Werte $< 0,05$ galten als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf Menthol-induzierte Schmerzen

3.1.1 Kontrollierte Änderung der sympathischen Aktivität und Hauttemperatur im Bereich der Mentholapplikation auf dem Handrücken (Abb. 6)

Die Messung von Hauttemperatur und Durchblutung an der kontralateralen Hand zeigt, dass eine Ganzkörper-Kühlung zu einer maximalen Aktivierung der sympathischen Vasokonstriktor-Neurone führt (Temperatur an den Fingern der kontralateralen Hand $25,1 \pm 0,3^\circ\text{C}$; Durchblutung $33,4 \pm 4,0\text{ PU}$), sowie eine Ganzkörper-Wärmung eine Hemmung der Vasokonstriktor-Neurone bewirkt (Temperatur an den Fingern der kontralateralen Hand $35,5 \pm 0,1^\circ\text{C}$ ($p = 0,005$); Durchblutung $444,2 \pm 47,1\text{ PU}$ ($p = 0,005$)). Um lokale Temperatureffekte auszuschließen wurde die Haut im Bereich der Mentholapplikation am Handrücken mit einer rückgekoppelten Wärmelampe konstant auf 35°C gehalten. Die Durchblutung der Haut 10 mm proximal der Menthol-Applikationsstelle betrug vor Mentholapplikation bei Ganzkörper-Kühlung $25,2 \pm 2,7\text{ PU}$, bei Ganzkörper-Wärmung $53,5 \pm 6,7\text{ PU}$ ($p = 0,005$).

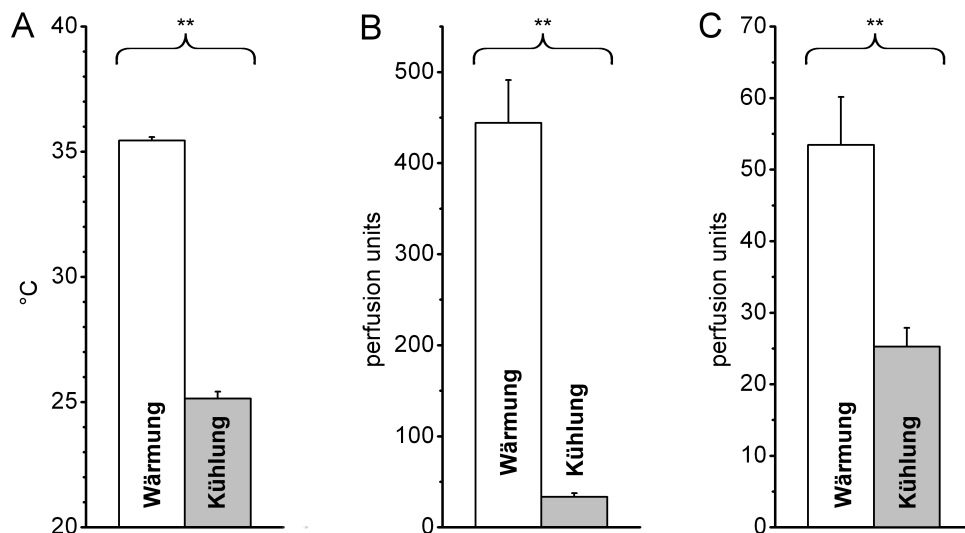


Abbildung 6: Zur Bestimmung der Aktivität der sympathischen Vasokonstriktor-Neurone Messung der indirekten Parameter A) Hauttemperatur an den Fingern der kontralateralen Hand, B) Hautdurchblutung an den Fingern der kontralateralen Hand, C) Hautdurchblutung auf dem ipsilateralen Handrücken 10 mm proximal der Menthol-Applikationsstelle; weißer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hellgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung) sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone. Die signifikante Änderung aller gemessenen indirekten Parameter beweist die Wirksamkeit der kontrollierten Thermoregulation. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

3.1.2 Einfluss sympathischer Aktivität auf Menthol-induzierten Spontanschmerz

Sowohl unter Aktivierung sympathischer Vasokonstriktor-Neurone als auch unter Hemmung Vasokonstriktor-Neurone trat bereits kurz nach der topischen Applikation von 40 % L-Menthol ein brennender Spontanschmerz auf, der etwa 30-40 Minuten lang anhielt. Nach 10 Minuten wurde das durchschnittliche Schmerzmaximum von NRS 2,3 erreicht, um einige Minuten später ein relativ konstantes Schmerzniveau von NRS 1,7 zu halten.

Der Versuch wurde sowohl bei maximaler Aktivierung sympathischer Vasokonstriktor-Neurone mittels Ganzkörper-Kühlung, als auch Hemmung des Sympathikus durch Ganzkörper-Wärmung durchgeführt. Die Schmerzempfindung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Bedingungen, weder in Verlauf und Dauer, noch in der Schmerzintensität (Abb. 7).

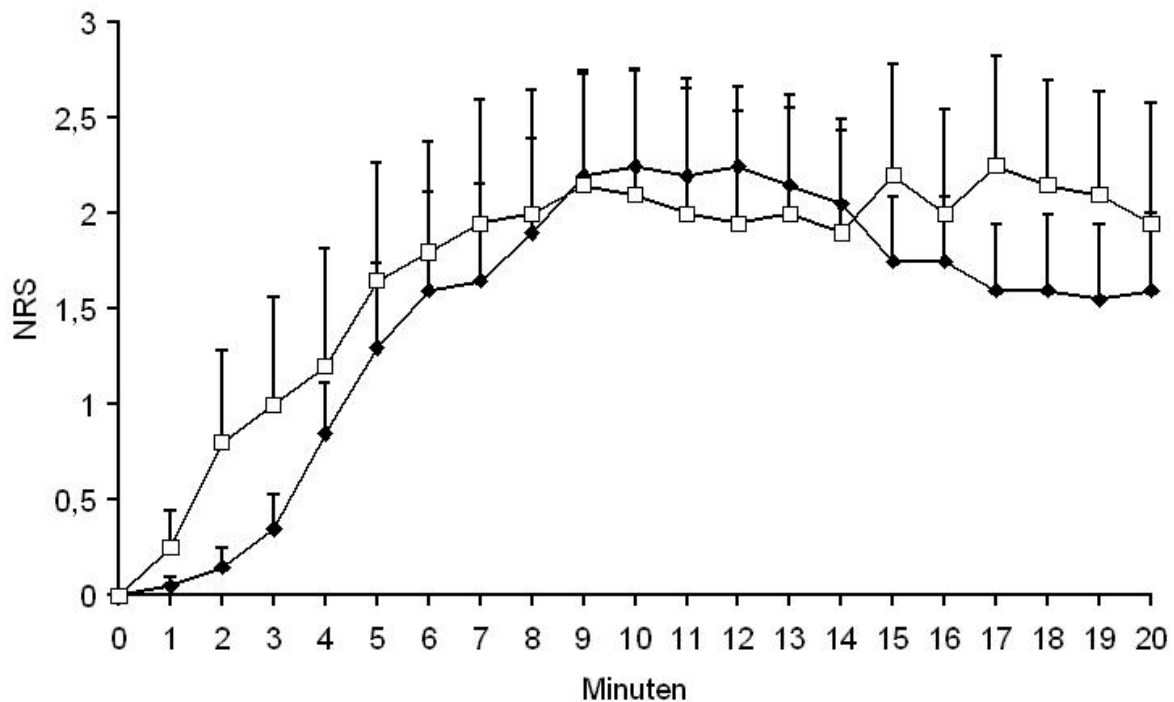


Abbildung 7: Verlauf des Spontanschmerzes bei Hemmung (Ganzkörper-Wärmung (□)) und Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung (◆)) sympathischer Vasokonstriktorneurone nach Applikation von topischem 40 % L-Menthol. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzdynamik und Intensität bei niedriger Aktivität im Vergleich zu hoher Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone.

3.1.3 Einfluss sympathischer Aktivität auf Menthol-induzierte Allodynie und Hyperalgesie

Nach 20 Minuten wurde die Mentholapplikation beendet und der Tupfer entfernt. Im Anschluss wurde untersucht, ob eine relevante Allodynie vorlag und die Schmerzschwellen bestimmt. Es konnte weder mit einem steifen von Frey Haar der Stärke 83 mN eine punktuelle Allodynie ausgelöst werden, noch eine dynamische Allodynie mittels Wattestäbchen. Es zeichnete sich ein nicht signifikanter Trend zu einer Menthol-induzierten Senkung der Schmerzschwelle auf punktuelle Reize im Sinne einer Sensibilisierung ab. Signifikant war dagegen die Zunahme der Schmerzintensität auf einen definierten Schmerzreiz mittels eines Pin-Prick-Stimulus der Stärke 256 mN im Sinne einer Hyperalgesie (Abb. 8).

Der Vergleich von Aktivierung und Hemmung der sympathischen Vasokonstriktor-Neurone ergab keinen relevanten Unterschied in der Schmerzempfindung.

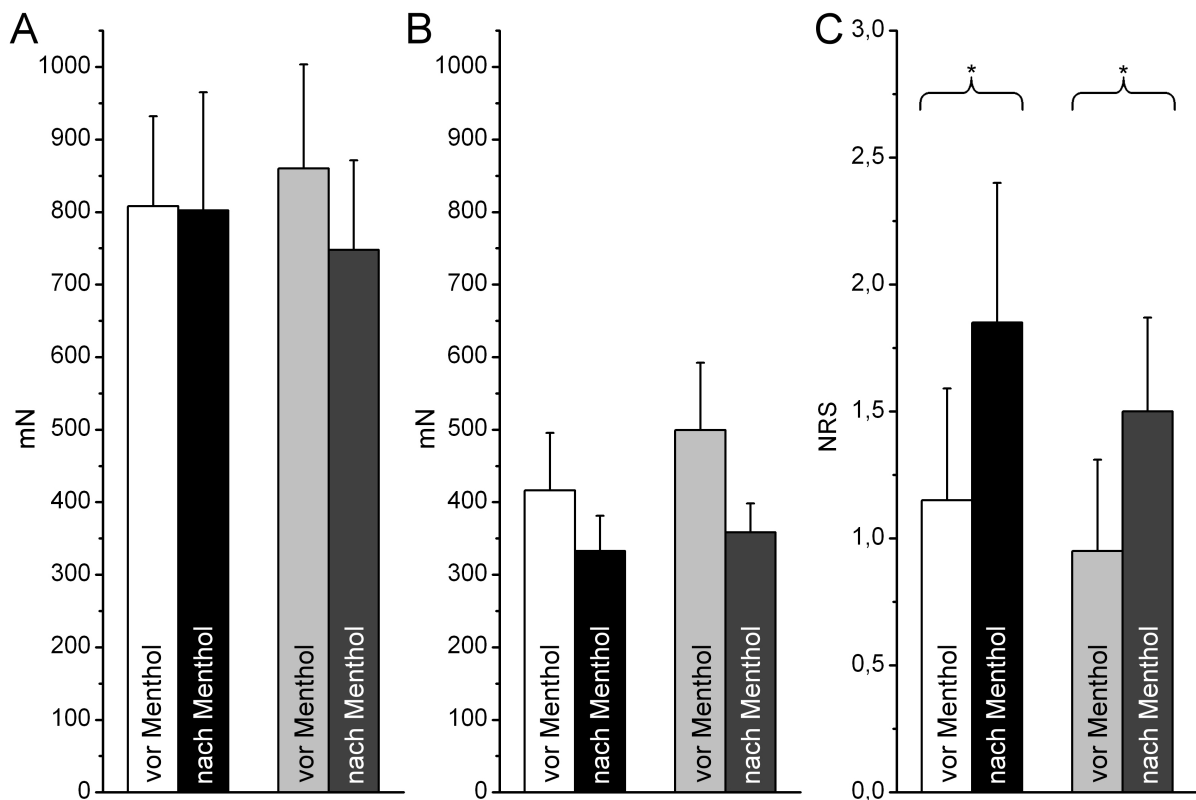


Abbildung 8: Testung der A) Schmerzschwelle mittels von Frey-Haar, B) Schmerzschwelle mittels Pin-Prick-Stimulus, C) NRS auf definierten Schmerzreiz mit einem Pin-Prick-Stimulus der Stärke 256 mN; weißer und schwarzer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hell- und dunkelgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung); Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der quantitativ sensorischen Testung bei niedriger Aktivität im Vergleich zu hoher Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone, in beiden Untersuchungen ließ sich eine signifikante Menthol-induzierte Hyperalgesie nachweisen. * $p < 0,05$

3.1.4 Einfluss sympathischer Aktivität auf Menthol-induzierte Kältehyperalgesie

Anschließend an die quantitativ sensorische Testung wurde der Einfluss von Menthol auf die Temperaturempfindung untersucht. Es zeigte sich kein Einfluss des Menthols auf die Temperatur-Empfindungsschwellen und Hitzeschmerzschwelle, jedoch war die Kälteschmerzschwelle signifikant erniedrigt nach Menthol im Sinne einer Kältehyperalgesie.

Die Modulation der Aktivität des Sympathikus zeigte weder bei den Temperatur-Wahrnehmungsschwellen noch bei Kälte- oder Hitze-Schmerzschwelle einen signifikanten Effekt (Abb. 9).

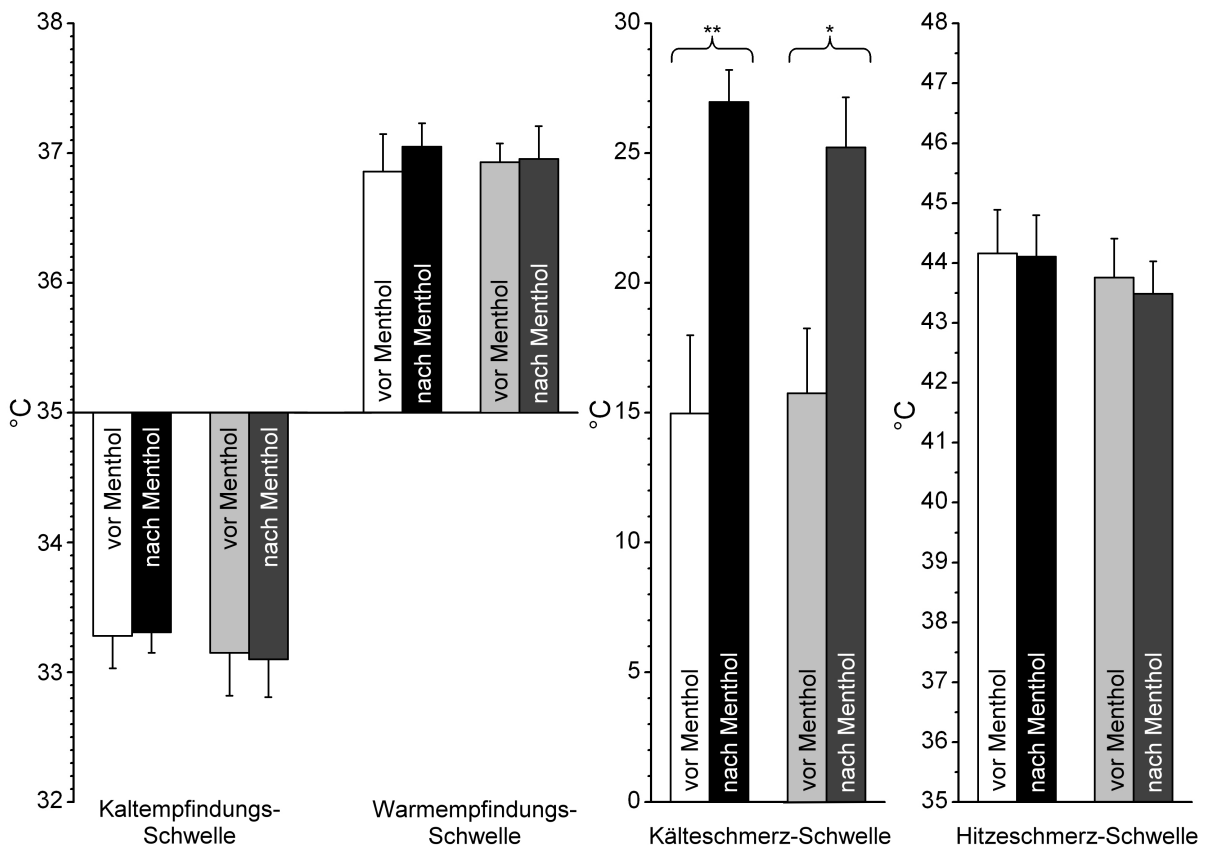


Abbildung 9: Untersuchung der Temperatur-Empfindungsschwellen und Temperatur-Schmerzschwellen; weißer und schwarzer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hell- und dunkelgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung); Die Temperatur-Empfindungsschwellen und Hitzeschmerzschwelle blieben unbeeinflusst von der Mentholapplikation, während sich eine signifikante Senkung der Kälteschmerzschwelle abzeichnete im Sinne einer Menthol-induzierten Kältehyperalgesie. Die thermische quantitativ sensorische Testung zeigte keine Unterschiede im Bezug auf die kontrollierte Modulation der sympathischen Aktivität. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

3.1.5 Einfluss sympathischer Aktivität auf Menthol-induzierte Axonreflex-Vasodilatation

Um den Einfluss sympathischer Vasokonstriktor-Aktivität auf Menthol-induzierte Axonreflex-Vasodilatation zu bestimmen wurde kontinuierlich mittels eines Laser-Dopplers 1 cm proximal der Menthol-Applikationsstelle die Hautdurchblutung registriert.

Während der Hemmung der sympathischen Vasokonstriktorneurone durch Ganzkörper-Wärmung erfolgte nach wenigen Sekunden ein kontinuierlicher Anstieg der Hautdurchblutung bis zu einem Maximum von 251 % nach 20 Minuten im Vergleich zum Ausgangswert (100 %) direkt vor der Mentholapplikation.

Bei der tonischen Aktivierung der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone durch Ganzkörper-Kühlung setzte die Axonreflex-Vasodilatation erst nach 5 Minuten ein, um dann nach 15 Minuten ein maximales Plateau von 164 % im Vergleich zum Ausgangswert zu erreichen. Die Unterschiede waren statistisch signifikant (Abb. 10).

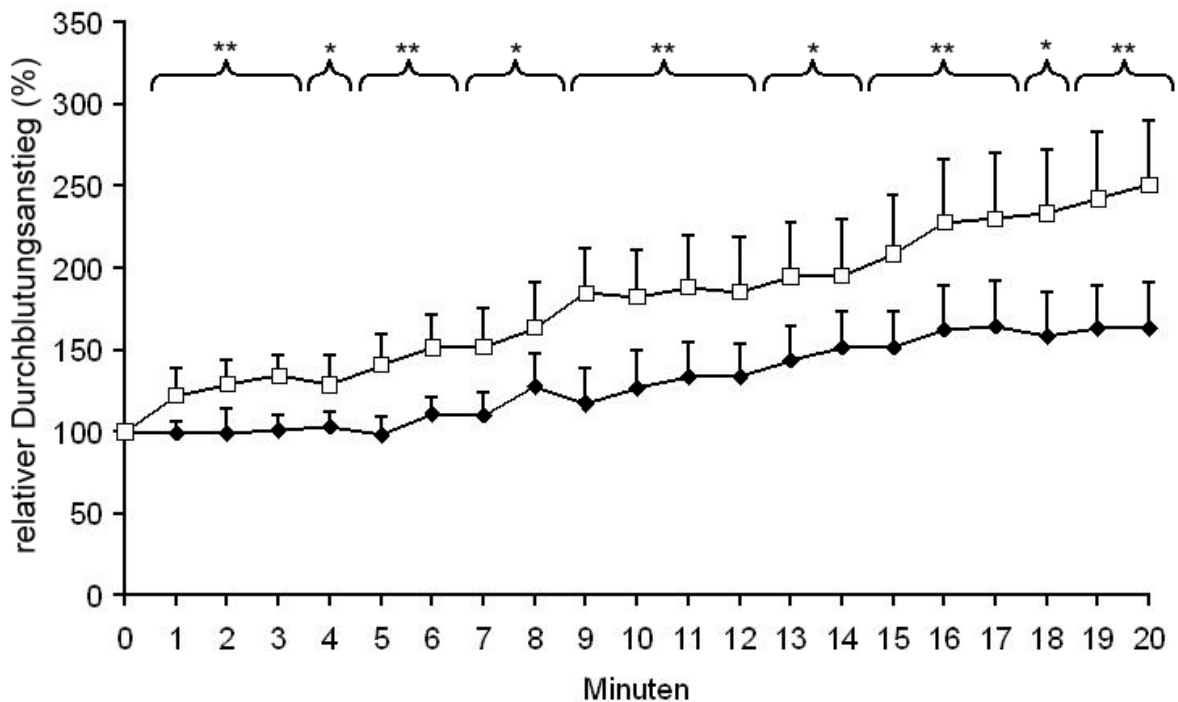


Abbildung 10: Axonreflex-Vasodilatation: Hautdurchblutung 10 mm proximal der Menthol-Applikationsstelle relativ zum Wert direkt vor Menthol-Applikation bei Hemmung (Ganzkörper-Wärmung (□)) und Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung (◆)) sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Axonreflex-Vasodilatation bei hoher Aktivität sympathischer Vasokonstriktor-Neurone. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

3.2 Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf den Kälteschmerz im Versuch der A-Faser-Blockade

4 von 13 Probanden hatten eine Kälteschmerzschwelle bei Temperaturen von $>20^{\circ}\text{C}$ und zeigten während der A-Faser-Blockade keine Kältehyperalgesie. Deshalb wurden sie vom weiteren Versuch ausgeschlossen.

3.2.1 Kontrollierte Änderung der sympathischen Aktivität und Hautdurchblutung im Bereich des Innervationsgebietes des N. radialis superficialis (Abb. 11)

Auch in diesem Versuch wurde die sympathische Aktivität mittels kontrollierter Thermoregulation verändert und die Modulation mittels der indirekten Parameter Hautdurchblutung und Hauttemperatur an den Fingern der kontralateralen Hand überwacht (Ganzkörper-Wärmung (Temp. $35,1 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$; Durchblutung $323,3 \pm 28,1\text{ PU}$) vs. Ganzkörper-Kühlung (Temp. $25,8 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,008$); Durchblutung $30,0 \pm 4,1 \text{ PU}$ ($p = 0,008$)).

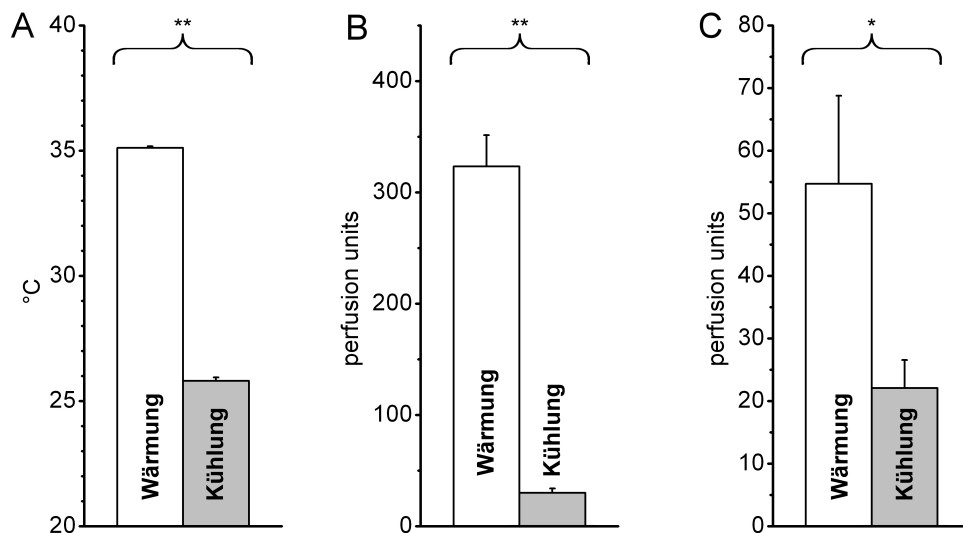


Abbildung 11: Zur Bestimmung der Aktivität der sympathischen Vasokonstriktor-Neurone Messung der indirekten Parameter A) Hauttemperatur an den Fingern der kontralateralen Hand, B) Hautdurchblutung an den Fingern der kontralateralen Hand, C) Hautdurchblutung auf dem ipsilateralen Handrücken im Bereich der A-Faser-Blockade; weißer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hellgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung) sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone. Die signifikante Änderung aller gemessenen indirekten Parameter beweist die Wirksamkeit der kontrollierten Thermoregulation. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Die Hautdurchblutung auf dem ipsilateralen Handrücken im Gebiet der Nervenfaserverblockade betrug zum Zeitpunkt der Bestimmung des Ausmaßes der A-Faser-Blockade bei Aktivierung der sympathischen Vasokonstriktor-Neuronen $38,8\text{ PU}$. Bei Hemmung des

Sympathikus betrug die Hautdurchblutung im Bereich der Nervenfaserblockade 54,7 PU ($p = 0,04$).

Die Haut im Bereich der A-Faser-Blockade wurde mittels einer rückgekoppelten Wärmelampe konstant auf 35 ° C gehalten.

3.2.2 Beurteilung der A-Faser-Blockade mittels Kaltschwelle, Empfindungsschwelle und Reaktionszeit der ersten Schmerzwahrnehmung

Die durchschnittliche Dauer der A-Faser-Blockade betrug 1 Stunde 11 Minuten bei Aktivierung des Sympathikus, 1 Stunde 10 Minuten bei dessen Hemmung. Mit der Untersuchung zum Ausmaß der Nervenfaserblockade wurde begonnen, sobald die Probanden keine Kaltempfindung durch eine auf unter 10 ° C gekühlte Thermode verspürten.

Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Empfindungsschwelle im Bereich der A-Faser-Blockade. Dasselbe traf auf die Reaktionszeit der ersten Schmerzwahrnehmung mit einem Pin-Prick-Stimulus der Stärke 512 mN zu. Es ergab sich weder in der Dauer bis zum Einsetzen der A-Faser-Blockade noch in deren Intensität ein Unterschied zwischen Aktivierung und Hemmung des Sympathikus (Abb. 12).

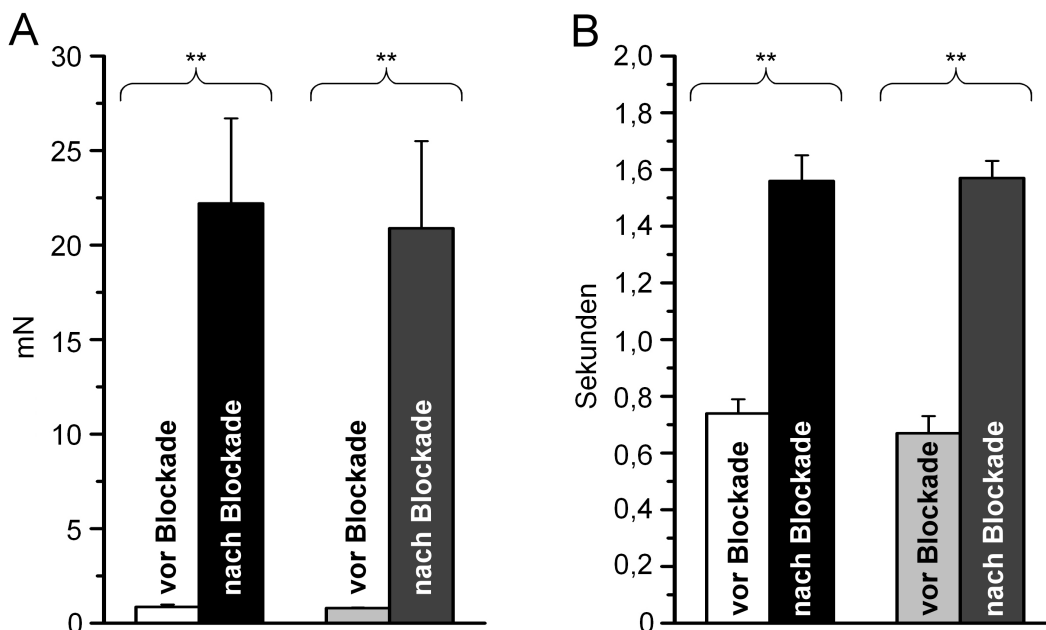


Abbildung 12: Testung der A) Empfindungsschwelle mittels von Frey-Filament; B) Reaktionszeit der ersten Schmerzwahrnehmung jeweils vor und nach A-Faser-Blockade im Bereich des N. radialis superficialis auf dem Handrücken; weißer und schwarzer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hell- und dunkelgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung) von sympathischen Hautvasokonstriktor-Neuronen. Es zeigt sich eine signifikante Hypästhesie und Verlängerung der Reaktionszeit der ersten Schmerzwahrnehmung durch die A-Faser-Blockade. Im Bezug auf die kontrollierte Modulation der sympathischen Aktivität ließ sich in beiden Untersuchungen kein Unterschied feststellen; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

3.2.3 Einfluss der kontrollierten Thermoregulation und A-Faser-Blockade auf die quantitativ sensorische Testung

Der Vergleich der Schwellen im Innervationsgebiet des N. radialis superficialis vor und nach der A-Faser-Blockade und kontrollierten Thermoregulation ergab eine signifikante Senkung der Schmerzschwelle durch von Frey-Filamente, sowie eine tendenzielle Senkung der Schmerzschwelle durch Pin-Prick-Stimuli ohne dabei Signifikanzniveau zu erreichen. Die Werte unter niedriger und hoher Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone unterschieden sich nicht signifikant (Abb. 13).

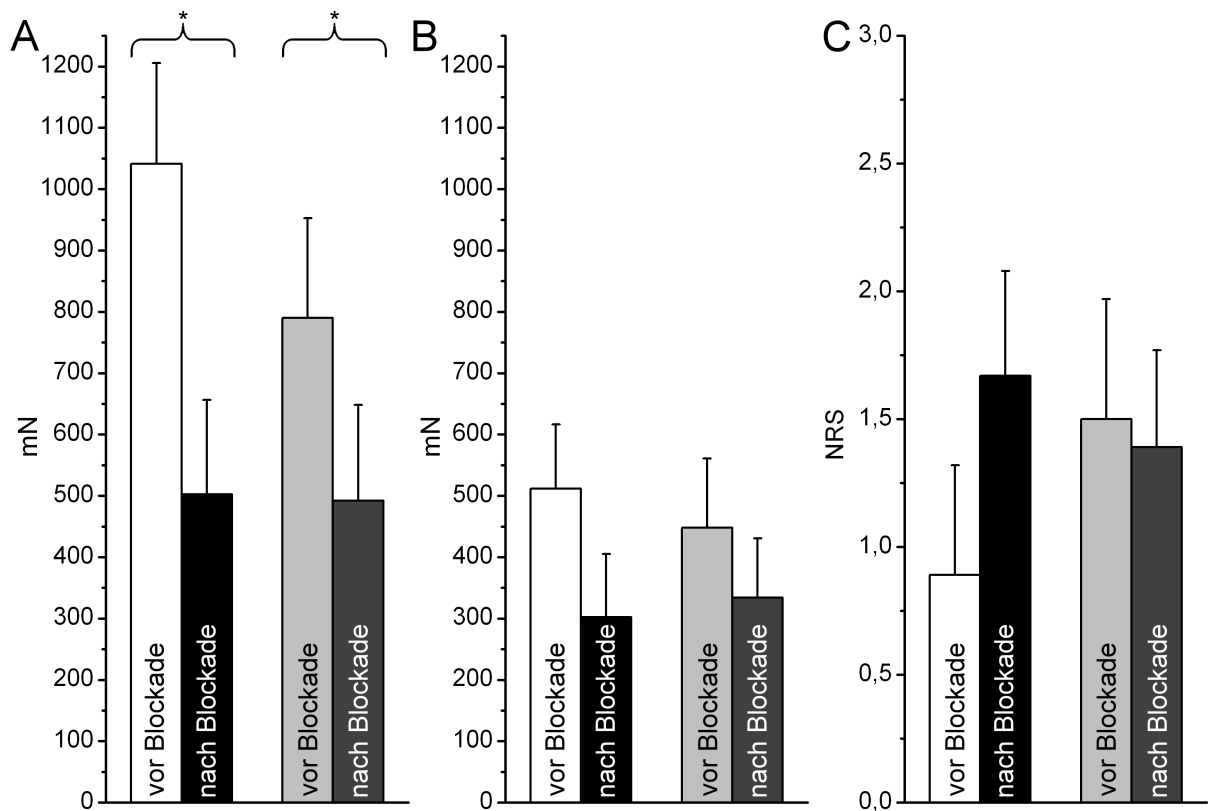


Abbildung 13: Quantitativ sensorische Testung im Innervationsareal des N. radialis superficialis: A) Schmerzschwelle mittels von Frey-Haar, B) Schmerzschwelle mittels Pin-Prick-Stimulus, C) NRS auf definierten Schmerzreiz mit einem Pin-Prick-Stimulus der Stärke 256 mN; weißer und schwarzer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hell- und dunkelgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung) sympathischer Vasokonstriktorneurone. Es fand sich eine signifikante Senkung der Schmerzschwelle auf punktuelle Schmerzreize durch Frey-Filamente, sowie ein Trend zur Senkung der Schmerzschwelle auf Pin-Prick-Stimuli. Eine solche Sensibilisierung konnte auch im ulnar der A-Faser-Blockade gelegenen Kontrollareal beobachtet werden (Abb. 15). Die kontrollierte Thermoregulation zeigte keinen Effekt auf die QST im Areal der Nervenfasernblockade; * $p < 0,05$.

Die Warmschwelle war sowohl nach der Ganzkörper-Wärmung als auch nach der Ganzkörper-Kühlung unter der A-Faser-Blockade erhöht.

Die Blockade ging mit einer Senkung der Kälteschmerzschwelle einher, d.h. die Probanden empfanden schon deutlich früher einen Kälte induzierten Schmerz mit brennendem Charakter im Sinne einer Kältehyperalgesie bei Kältehypöästhesie. Die Hitzeschmerzschwelle blieb nahezu unverändert (Abb. 14).

Der Vergleich von Hemmung und Aktivierung der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone ergab keinen signifikanten Unterschied in der quantitativ sensorischen Testung.

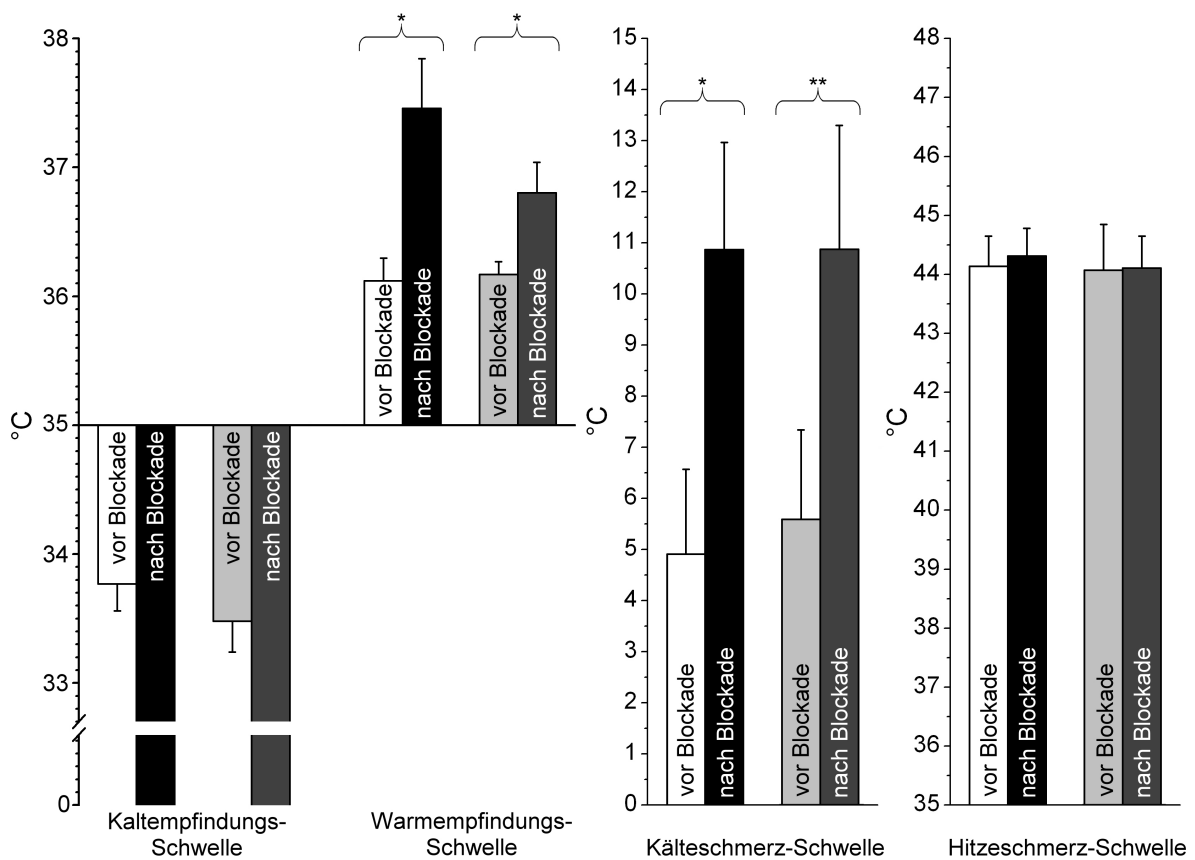


Abbildung 14: Thermische quantitativ sensorische Testung im Innervationsareal des N. radialis superficialis: Die Kaltempfindung war unter der A-Faser-Blockade aufgehoben, der Cut-Off des Peltier-Elements lag bei 0 °C; weißer und schwarzer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hell- und dunkelgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung) sympathischer Vasokonstriktorneurone. Signifikante Erhöhung der Warmschwelle unter beiden Bedingungen. Ebenfalls signifikant war die Senkung Kälteschmerzschwelle unter A-Faser-Blockade im Sinne einer Kältehyperalgesie mit begleitender Kältehypöästhesie. Die Modulation der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone hatte keinen Einfluss auf die thermische QST; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

3.2.4 Kontrolle der quantitativ sensorischen Testung im Kontrollareal ulnar des Innervationsgebiets des N. radialis superficialis

Um den Einfluss der langen Liegedauer bei vorgegebener Haltung des Armes abschätzen zu können, wurde die Schmerzempfindung und Temperaturwahrnehmung im Kontrollareal auf dem ipsilateralen Handrücken untersucht.

Es kam im Kontrollareal ohne Nervenfasernblockade im Verlauf zu einer tendenziellen Sen-

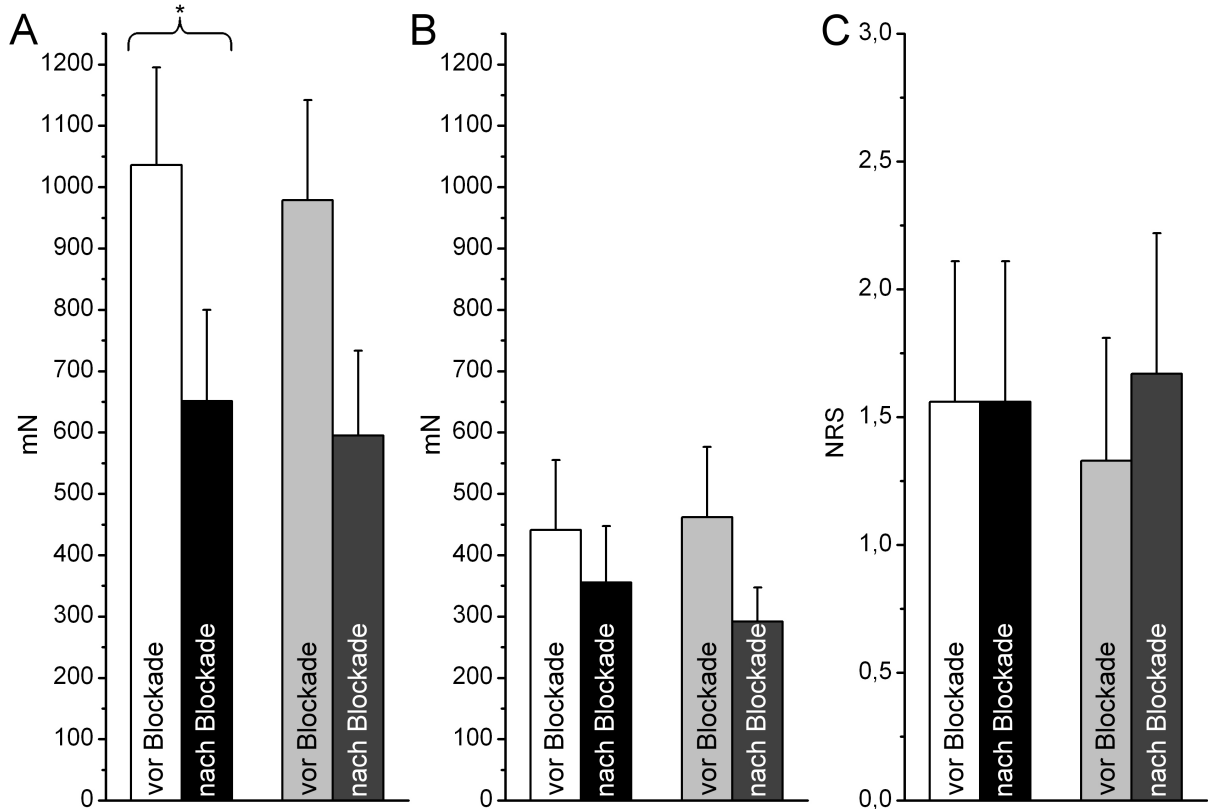


Abbildung 15: Quantitativ sensorische Testung im Kontrollareal ulnar der Nervenfasernblockade: Bestimmung des Einflusses der langen Liegedauer während des Versuchs auf die A) Schmerzschwelle mittels von Frey-Haar, B) Schmerzschwelle mittels Pin-Prick-Stimulus, C) NRS auf definierten Schmerzreiz mit einem Pin-Prick-Stimulus der Stärke 256 mN; weißer und schwarzer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hell- und dunkelgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung) sympathischer Vasokonstriktorneurone. Es fand sich ein Trend zur Senkung der Schmerzschwelle auf punktuelle Schmerzreize durch Frey-Filamente und Pin-Prick-Stimuli, signifikant war nur die Senkung der Schmerzschwelle auf von Frey-Haar unter Ganzkörper-Wärmung. Die kontrollierte Thermoregulation zeigte keinen Effekt auf die QST im Kontrollareal; * $p < 0,05$.

kung der Schmerzschwellen auf punktuelle Reize mit von Frey-Filamenten und Pin-Prick-Stimuli. Signifikanzniveau erreichte dabei nur die Senkung der Schmerzschwelle mit von Frey-Haaren unter Hemmung der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone (Ganzkörper-Wärmung). Die Schmerzintensität auf den definierten Schmerzreiz mittels Pin-Prick-Stimulus von 256 mN war dabei nicht signifikant erhöht. Auch zeichnete sich

bei der Untersuchung der Schmerzschwellen kein Unterschied durch die unterschiedliche Aktivität der sympathischen Vasokonstriktor-Neurone ab (Abb. 15).

Während der thermischen QST war die Warmschwelle unter Hemmung der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone (Ganzkörper-Wärmung) sowohl gegenüber der Warmschwelle bei Aktivierung sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone (Ganzkörper-Kühlung), als auch gegenüber der Warmschwelle bei nicht-moduliertem Grundzustand bei Versuchsbeginn vor Nervenfasernblockade signifikant erhöht. Die restliche thermische QST wies keinen Effekt der kontrollierten Modulation der sympathischen Aktivität auf (Abb. 16).

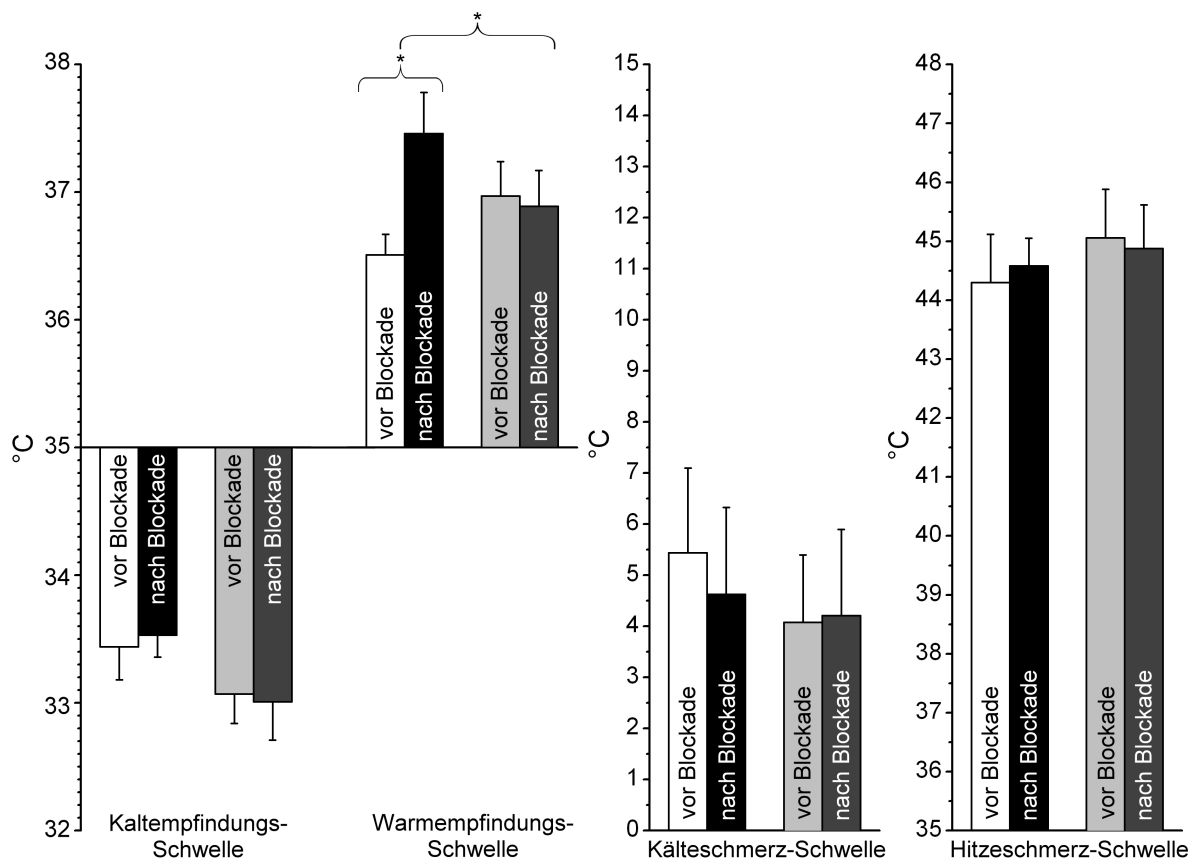


Abbildung 16: Thermische quantitativ sensorische Testung im Kontrollareal ulnar der Nervenfasernblockade: Bestimmung des Einflusses der langen Liegedauer während des Versuchs; weißer und schwarzer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hell- und dunkelgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung) sympathischer Vasokonstriktorneurone. Signifikante Erhöhung der Warmschwelle unter Hemmung der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone (Ganzkörper-Wärmung) im Vergleich zum nicht-modulierten Grundzustand bei Versuchsbeginn und auch im Vergleich zur Aktivierung der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone (Ganzkörper-Kühlung). Die übrige thermische QST zeigte keinen Einfluss der kontrollierten Thermoregulation; * $p < 0,05$.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf spontane und evozierte Schmerzen, sowie Temperaturschwellen in verschiedenen Modellen zum Kälteschmerz.

4.1 Die kontrollierte Thermoregulation zur Modulation der Aktivität der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone

Durch die Änderung der Umgebungstemperatur wurde die sympathische Aktivität der Probanden beeinflusst. Die Ganzkörper-Kühlung sowie die Ganzkörper-Wärmung ermöglichen die kontrollierte Aktivierung bzw. Hemmung der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone, wie es in mikroneurographischen Untersuchungen gezeigt werden konnte (Bini et al., 1980).

Mit einem ähnlichen Versuchsaufbau wie in dieser Studie konnte bei der Untersuchung mehrerer Patienten mit sympathisch unterhaltenem Schmerz im Rahmen eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) eine signifikante Zunahme des Spontanschmerzes sowie eine Vergrößerung des Allodynieareals in Abhängigkeit einer erhöhten sympathischen Aktivität gezeigt werden (Baron et al., 2002). Somit kann angenommen werden, dass auch bei gesunden Probanden die kontrollierte Thermoregulation verwendet werden kann, um den Einfluss der Aktivität des sympathischen Nervensystems auf experimentelle Schmerzen zu untersuchen. Entsprechend der Änderung der sympathischen Aktivität fand sich in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Änderung der Hautdurchblutung und Hauttemperatur, die als indirekte Parameter die Wirksamkeit der kontrollierten Thermoregulation bestätigen (Baron et al., 1999).

4.2 Einfluss der lokalen Temperatur auf die Schmerzwahrnehmung

In verschiedenen Studien experimenteller Schmerzen wurde eine Abhängigkeit der Schmerzintensität von der lokalen Temperatur festgestellt. Die Intensität eines Capsaicin-induzierten Spontanschmerzes sowie die evozierten Schmerzen nahmen bei Kühlung der Applikationsstelle ab. Bei anschließender Wärmung der Applikationsstelle wurden sie wiederum verstärkt (Koltzenburg et al. 1992, LaMotte et al. 1992). Durch die Verwendung einer A-Faser-Blockade konnte gezeigt werden, dass es sich dabei nicht um eine zentrale Maskierung des Schmerzes über kaltspezifische A δ -Fasern, sondern um einen direkten lo-

kalen Effekt handelt.

In früheren Studien wurde unter einer Ganzkörper-Wärmung eine verstärkte Schmerzwahrnehmung registriert, was initial als Deaktivierung von zentralnervösen deszendierenden inhibitorischen Bahnen gedeutet wurde. Jedoch ließ sich dieser Effekt in späteren Studien ebenso wie in dieser Arbeit nicht nachweisen, solange die Temperatur des untersuchten Areals konstant blieb (Baron et al., 1999; Baron et al., 2002). Möglicherweise beeinflusst aber eine Abnahme der Hauttemperatur über sympathische Vasokonstriktion die Schmerzwahrnehmung. Um dies zu vermeiden, wurde der Bereich um die Menthol-Applikationsstelle sowie der Bereich der A-Faser-Blockade konstant auf 35 ° C gehalten.

4.3 Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf Menthol-induzierte Schmerzen

4.3.1 Einfluss der Aktivität der kutanen Vasokonstriktor-Neurone auf Menthol-induzierten Spontanschmerz, mechanische Hyperalgesie und Allodynie

Das Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses der Aktivität der sympathischen Vasokonstriktor-Neurone und damit der Freisetzung von Noradrenalin in physiologischen Dosen auf experimentell induzierte Schmerzen und Kältehyperalgesie im Menthol-Modell durch periphere Sensibilisierung.

Zusammenfassend konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse gezeigt werden, dass bei gesunden Probanden eine Modulation der sympathischen Aktivität durch kontrollierte Thermoregulation keinen Einfluss auf den experimentell erzeugten Spontanschmerz durch topisches Menthol hatte. Dabei waren weder der Schmerzverlauf noch die Intensität signifikant geändert, und es ergab sich kein Unterschied in der Ausbildung einer mechanischen Allodynie auf punktuelle Schmerzreize.

Dies lässt darauf schließen, dass in physiologischen Dosen aus den postganglionären Varikositäten freigesetztes Noradrenalin keinen Einfluss auf chemisch sensibilisierte C-Nozizeptoren hat. Dass eine Sensibilisierung der Schmerzfasern stattgefunden hatte, ließ sich durch den Menthol-induzierten Spontanschmerz und die tendenzielle Senkung der mechanischen Schmerzschwellen zeigen (Abb. 7 und 8). Ebenso spricht die Ausbildung einer signifikanten Hyperalgesie auf punktuelle Schmerzreize für die Sensibilisierung von mechano- und kältesensiblen C-Nozizeptoren durch die Bindung von L-Menthol an spezifische transient receptor potential- (TRPM8-) Rezeptoren.

Entgegen früheren Studien über die Wirkung von topischem Menthol (Wasner et al.,

2004) konnte in der vorliegenden Studie keine Ausbildung einer sekundären mechanischen Allodynie auf punktuelle Reize beobachtet werden und somit der Einfluss der Aktivität sympathischer Vasokonstriktorneurone auf die Ausbildung und Ausbreitung der punktuellen mechanischen Allodynie nicht hinreichend beurteilt werden. Als möglicher Grund für die fehlende Allodynie könnte die Verwendung eines definierten von Frey Filaments der Stärke 83 mN bzw. Pin-Prick-Stimulus von 32 mN angeführt werden, anstatt die Ausbreitung der Allodynie mit jeweils dem ersten als schmerzhaft empfundenen von Frey Filament zu bestimmen (Wasner et al., 2004).

Diese Ergebnisse sind kongruent zu den Ergebnissen bisheriger Studien mit anderen experimentellen Schmerzmodellen, z.B. mit Capsaicin-induzierten Schmerzen (Baron et al., 1999). Ebenso ließ sich nach Auslösung sympathischer Reflexe mikroneurographisch keine Aktivierung von experimentell sensibilisierten C-Fasern zeigen (Elam et al., 1996; Elam et al., 1999). Erst durch eine Iontophorese von Noradrenalin konnten ausreichend hohe Dosen erreicht werden, um im Capsaicin-Modell eine Verstärkung des experimentell erzeugten Spontanschmerzes, der Allodynie und Hyperalgesie hervorzurufen (Drummond, 1995).

Im Gegensatz zu diesen Studien konnten im Tierexperiment chemisch sensibilisierte C-Nozizeptoren durch die elektrische Stimulation des Grenzstranges bzw. intraarterielle Katecholamingabe erregt werden (Hu und Zhu, 1989; Sato et al., 1993). Auch konnte durch die Injektion von Noradrenalin in eine chronisch entzündete Rattenpfote ein verstärktes Schmerzverhalten hervorgerufen werden. Hierbei scheinen α_2 -Rezeptoren eine wesentliche Rolle zu spielen (Levine et al., 1986).

Die Unterschiede zwischen den human- und tierexperimentellen Ergebnissen können methodisch begründet sein. In den Tierexperimenten wurde eine schmerzhafte Substanz (Hu und Zhu, 1989) bzw. Freund's Adjuvans (Sato et al., 1993) direkt in die Haut injiziert oder die chronische Entzündungsreaktion mittels wiederholten Chloroformgaben hervorgerufen (Levine et al., 1986). Ein wesentliches Element könnte dabei die Dauer und Chronifizierung der Entzündung darstellen, d.h. dass erst bei länger bestehender Entzündung eine Zytokin-vermittelte Expression von α_2 -Rezeptoren auf nozizeptiven C-Fasern stattfindet. Des Weiteren wäre vorstellbar, dass es sich nicht oder nicht alleine um eine direkte α_2 -vermittelte Stimulation von C-Nozizeptoren handelt, sondern um eine indirekte Reaktion, bei der α_1 -Rezeptoren auf Leukozyten exprimiert werden (Heijnen et al., 1996). Auch der Mechanismus einer indirekten Sensibilisierung der Nozizeptoren über eine α_2 -vermittelte

Freisetzung von Prostaglandin E2 und I2 aus postganglionären sympathischen Neuronen ist in Betracht zu ziehen (Gonzales et al., 1989; White et al., 1991; Levine et al., 1986).

4.3.2 Einfluss der Aktivität der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Kältehyperalgesie im Menthol-Modell

In neuropathischen Schmerzsyndromen kann es zur Ausbildung einer Kältehyperalgesie ohne Veränderung der Schwellen für Temperaturwahrnehmung und Hitzeschmerz kommen (Verdugo und Ochoa, 1992). In vorangegangenen Studien wie auch in dieser konnten durch topisches Menthol genau solche Symptome erzielt werden. Die Modulation der Hautvasokonstriktor-Aktivität hatte weder auf die Ausbildung der Kältehyperalgesie, noch auf die anderen Temperaturschwellen einen Einfluss.

In Studien mit Patienten, bei denen ein sympathisch unterhaltener Schmerz diagnostiziert wurde, konnte die Kältehyperalgesie durch einen intravenösen regionalen Guanethidin-Block ebenso aufgehoben werden wie die begleitende dynamische Allodynie (Wahren et al., 1991). Als Mechanismus für die Kältehyperalgesie könnte ebenso wie bei der mechanischen Hyperalgesie eine α_2 -vermittelte Prostaglandinfreisetzung aus den postganglionären sympathischen Neuronen ursächlich sein. Für diese Überlegung spricht, dass die Patienten mit sympathisch unterhaltenem Schmerz sowohl unter einer Kältehyperalgesie als auch unter einer Hitzehyperalgesie und mechanischen Allodynie litten (Wahren et al., 1991), also dass die freigesetzten Prostaglandine alle polymodalen nozizeptiven Neurone sensibilisieren.

Einen weiteren Mechanismus für eine Kältehyperalgesie wiesen Xing et al. 2007 im Tierversuch nach. Bei diesem Versuch zeigte sich eine neu aufgetretene Rezeptor-Koexpression von TRPM8 und TRPV1 auf nozizeptiven Fasern nach einer chronischen Nervenkompression. Diese Rekrutierung von nozizeptiven Capsaicin-/Menthol-/Kälte-sensiblen Fasern führt ebenfalls zu einer Kältehyperalgesie, jedoch ohne Beeinflussung der sonstigen Modalitäten. Obwohl es sich bei letzterem Versuch um denselben Symptomkomplex wie beim Kälteschmerz-Modell durch periphere Sensibilisierung mit Menthol handelt, gibt es Unterschiede in der Entstehung der Kältehyperalgesie. Im Modell wird im Gegensatz zur Pathophysiologie nur die Subgruppe von TRPM8-exprimierenden Nozizeptoren sensibilisiert, d.h. im Menthol-Modell ist die Anzahl der sensibilisierbaren TRPM8-positiven Neurone geringer als nach chronischer Nervenkompression. Die Kältehyperalgesie nach Mentholapplikation beruht auf einer zeitlichen Summation, während der im Tiermodell nach

chronischer Nervenkompression entstandenen Kältehyperalgesie zusätzlich eine räumliche Summation zugrunde liegt.

Um einen direkten oder indirekten Einfluss des sympathischen Nervensystems auszubilden, sind auch bei der thermischen Nozizeption andere Mechanismen als eine alleinige Sensibilisierung von Menthol-sensiblen Schmerzfasern für die Beeinflussung einer Hyperalgesie auf starke Temperaturreize anzunehmen, bzw. vermutlich eine längere chronische Entzündung erforderlich.

4.3.3 Einfluss der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Menthol-induzierte Axonreflex-Vasodilatation

Trotz des fehlenden Einflusses der Aktivität der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone auf den Spontanschmerz, die Hyperalgesie und Allodynie sowie auf die Kältehyperalgesie, zeigte sich eine deutliche Reduktion der Menthol-induzierten antidromen Axonreflex-Vasodilatation bei hoher sympathischer Aktivität. Der Grund dafür liegt in der kompetitiven Interaktion an den Kapillaren der Haut (Häbler et al., 1997). Hierbei findet eine Noradrenalin vermittelte sympathische Vasokonstriktion statt, die der Menthol-induzierten antidromen Vasodilatation durch freigesetzte Neuropeptide wie Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) und Substance P entgegenwirkt.

Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, in denen unter anderem der Effekt der sympathischen Aktivität auf Capsaicin-induzierte Vasodilatation untersucht wurde (Baron et al., 1999). Vergleichbare Ergebnisse lieferten auch Studien, die durch transkutane elektrische Stimulation nozizeptiver Endigungen einen Axonreflex hervorriefen und die sympathische Aktivität durch kontrollierte Thermoregulation modulierten (Hornyak et al., 1990). Ochoa et al. zeigten 1993 die Reduktion einer durch intraneurale elektrische Stimulation hervorgerufene Axonreflex-Vasodilatation durch die elektrische Stimulation des Sympathikus.

Auch in tierexperimentellen Studien gelang es mittels elektrischer Stimulation des Grenzstranges und der Hinterwurzel, eine eindeutige kompetitive Interaktion zwischen sympathischen Hautvasokonstriktor-Neuronen und einer Axonreflex-Vasodilatation darzustellen (Häbler et al., 1997).

4.4 Untersuchung des Einflusses der sympathischen Aktivität auf den Kälteschmerz bei experimenteller Blockade der A-Faser-Afferenzen

4.4.1 Einfluss der Versuchsdauer auf die quantitativ sensorische Testung im Kontrollareal ulnar des Innervationsgebiets des N. radialis superficialis

Bei einer durchschnittlichen Liegedauer von 70 Minuten in vorgegebener Haltung des Unterarmes in Semipronationsstellung, durch den Zug des Gewichts der A-Faser-Blockade und die kontrollierte Thermoregulation war zu erwarten, dass es zu einer Beeinflussung der Gesamtbefindens der Probanden kommen würde. Aus diesem Grund untersuchten wir in der vorliegenden Studie die mechanischen Schmerzschwellen und die Temperaturwahrnehmung in einem Kontrollareal ulnar des Innervationsareals des N. radialis superficialis auf dem ipsilateralen Handrücken.

Die Ergebnisse der QST im Kontrollareal (tendenzielle Senkung der mechanischen Schmerzschwellen ohne Ausbildung einer Hyperalgesie, normale thermische Schmerzschwellen) sprechen für einen unspezifischen Effekt durch das beeinflusste Gesamtbefinden aufgrund des Versuchsaufbaus und der Dauer, insbesondere unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse des Areals der A-Faser-Blockade (siehe 4.4.2).

Die signifikante Erhöhung der Warmschwelle bei Ganzkörper-Wärmung auch im Vergleich zur Warmschwelle bei Ganzkörper-Kühlung ist vermutlich begründet in einer Adaptation der wärmespezifischen C-Fasern im Rahmen der Ganzkörper-Wärmung, wodurch eine vor der Ganzkörper-Wärmung wahrnehmbare Temperaturerhöhung nicht mehr diskriminiert werden konnte.

4.4.2 Einfluss der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die mechanischen Schmerzschwellen im Bereich der blockierten A-Faser-Afferenzen

In diesem Teil der Studie sollte der Einfluss der Aktivität der sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone auf die mechanischen Schmerzschwellen untersucht werden.

Die Ergebnisse der QST im Gebiet der Nervenfasernblockade lassen den Schluss zu, dass die Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone bei lokal konstanter Temperatur keinen Einfluss auf die Schmerzempfindung im Kälteschmerzmodell der A-Faser-Blockade hatte.

Es konnte in bisherigen Studien gezeigt werden, dass die Schmerzschwelle für punktuelle

Schmerzreize während der A-Faser-Blockade deutlich reduziert ist. Die Weiterleitung dieser Schmerzqualität erfolgt über nozizeptive A δ -Fasern (Koltzenburg et al., 1994; Ziegler et al., 1999; Magerl et al., 2001).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigte sich in der vorliegenden Studie eine Sensibilisierung auf Schmerzreize ausgelöst durch von Frey-Haare und Pin-Prick-Stimuli, sowohl im Gebiet der Nervenfasernblockade als auch ulnar davon. Im Gebiet der blockierten A-Faser-Afferenzen gaben die Probanden den Schmerz zeitlich verzögert und mit dumpfen Charakter an. Es kann daraus geschlossen werden, dass die Schmerzwahrnehmung hier über C-Faser weitergeleitet wurde. Als wahrscheinlichster Grund der festgestellten Sensibilisierung ist auch hier wieder die Beeinflussung des Gesamtbefindens durch die Versuchsdauer anzuführen. Für diese Annahme spricht, dass in beiden Versuchsteilen und sowohl im Kontrollareal als auch dem Areal der A-Faser-Blockade eine Verringerung der Schmerzschwelle erfolgte. Im Vergleich der beiden Areale trat keine signifikante Änderung der mechanischen Schmerzschwellen auf (Abb. 17).

4.4.3 Einfluss der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Kältehyperalgesie im Bereich der blockierten A-Faser-Afferenzen

Die Symptome der Kältehyperalgesie und der Kältehypöästhesie treten immer wieder gemeinsam bei Patienten mit neuropathischen, insbesondere zentralen Schmerzsyndromen auf (Wahren und Torebjörk, 1992; Woolf und Mannion, 1999; Baron, 2000; Kim et al., 2007). Die gängigste Hypothese der Entstehung des Kälte-induzierten Schmerzes ist der funktionelle oder strukturelle Ausfall von kältespezifischen A δ -Fasern. So demaskiert eine Blockade der A-Faser-Afferenzen den Kälte-induzierten Schmerz. Es handelt sich also um eine zentrale Disinhibition (Wahren et al., 1989; Yarnitsky und Ochoa, 1990; Kim et al., 2007).

In diesem Abschnitt der Studie wurde untersucht, ob sich eine A-Faser-Blockade-induzierte Kältehyperalgesie durch eine Modulation der Aktivität des sympathischen Nervensystems verstärken lässt. Eine solche Zunahme des Kälteschmerzes kann häufig bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom CRPS I beobachtet werden (Kemler et al., 2000), ebenso wie Wahren et al. 1991 die Kältehyperalgesie als sympathisch unterhaltenes Symptom beim SMP beschrieben.

Die Modulation der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone hatte keinen Einfluss auf die experimentell erzeugte Kältehyperalgesie im Modell der A-Faser-Blockade.

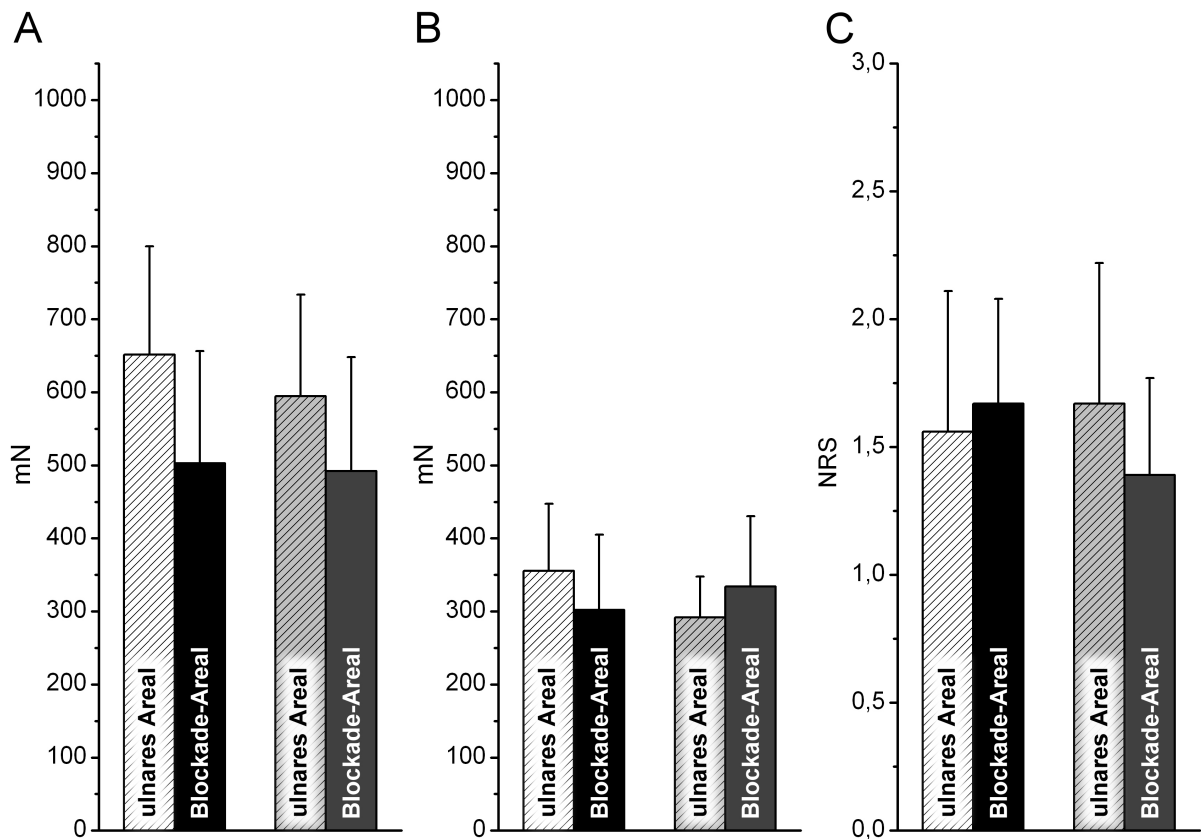


Abbildung 17: Nach erfolgter Blockade der A-Faser-Afferenzen und kontrollierter Thermo-regulation: Vergleich des ulnaren Kontroll-Areals ohne Nervenfasernblockade mit dem Gebiet der A-Faser-Blockade bezüglich der quantitativ sensorischen Testung: A) Schmerzschwelle mittels von Frey-Haar, B) Schmerzschwelle mittels Pin-Prick-Stimulus, C) NRS auf definierten Schmerzreiz mit einem Pin-Prick-Stimulus der Stärke 256 mN; weiß-schraffierter und schwarzer Balken während Hemmung (Ganzkörper-Wärmung), hellgrau-schraffierter und dunkelgrauer Balken während Aktivierung (Ganzkörper-Kühlung) sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone. Die kontrollierte Modulation der sympathischen Aktivität hatte keinen Einfluss auf die QST. Außerdem besteht kein signifikanter Unterschied der mechanischen Schmerzschwellen und Schmerzintensität zwischen Blockade-Areal und Kontrollareal, so dass die Senkung der mechanischen Schmerzschwellen im Vergleich zum Versuchsbeginn (Abb. 13 und 15) als Folge der Beeinträchtigung des Gesamtbefindens aufgrund der langen Versuchsdauer angenommen werden können.

Dieser Unterschied zu den klinischen Ergebnissen bei Patienten mit sympathisch unterhaltenem Kälteschmerz lässt den Schluss zu, dass beim neuropathischen Kälteschmerz andere Mechanismen zugrunde liegen als ein Ausfall der A-Faser-Afferenzen.

Im Gebiet der Nervenfasernblockade kam es unter beiden Versuchsbedingungen zu einer geringfügigen, aber signifikanten Erhöhung der Warmschwelle. Am ehesten ist dies in einer partiellen Wirkung der Leitungsblockade auf C-Fasern begründet. So führte eine ischämische Nervenblockade zu erhöhten Warmempfindungsschwellen bei noch erhaltener Hitzeschmerzschwelle (Yarnitsky und Ochoa, 1991).

4.5 Klinisches Symptom: Sympathisch unterhaltener Schmerz

Das Symptom des sympathisch unterhaltenen Schmerzes ist für neuropathische Schmerzsyndrome klinisch evident, wobei die zugrunde liegende Pathophysiologie noch immer nicht vollständig geklärt ist. Da die meisten Erkenntnisse bezüglich des sympathisch unterhaltenen Schmerzes bisher auf tierexperimentellen Studien basieren, wird die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Aufrechterhaltung von Schmerzen weiterhin diskutiert (Baron et al., 1999; Schattschneider et al., 2007(b)). Weitere klinische Studien mit verschiedenen Verfahren der Sympathikus-Modulation sind für den Beweis einer Beteiligung des sympathischen Nervensystems an der Generierung und Aufrechterhaltung von Schmerzen wichtig.

Der Effekt einer kontrollierten Thermoregulation auf die Schmerzreduktion ist bei Patienten mit SMP geringer als der Effekt einer Sympathikus-Blockade (Schattschneider et al., 2006). Erklärbar ist dieser Unterschied durch die Hemmung der verschiedenen efferenten Anteile des sympathischen Nervensystems. Durch die kontrollierte Thermoregulation wurden die sympathischen Hautvasokonstriktor-Neurone gehemmt, während eine Blockade zusätzlich die Funktion weiterer sympathischer Fasern außer Kraft setzt, wie beispielsweise die sympathische Innervation der tiefen Gewebe (Muskel, Gelenke, Knochen, u.a.). Bei einer sympathisch afferenten Kopplung im Bereich des Spinalganglions ist ebenfalls wahrscheinlich, dass die sympathischen Efferenzen auch mit primär afferenten Neuronen aus verschiedenen Geweben synaptische Verbindungen eingehen. Patienten mit CRPS leiden auch unter Schmerzen in den tiefen Geweben, die durch eine Sympathikusblockade erfolgreich vermindert werden können (Baron und Wasner, 2001; Veldman et al., 1993).

Der Mechanismus der indirekten sympathisch vermittelten Sensibilisierung nozizeptiver Afferenzen ist von besonderer klinischer Bedeutung, da er unabhängig von der Aktivität des Sympathikus, allein durch die strukturelle anatomische Integrität, einen Entzündungsschmerz verstärken kann. Die Synthese von Prostaglandinen in den postganglionären sympathischen Fasern ist für die Ausbildung der sekundären Allodynie verantwortlich. Letztere entsteht durch die PG-vermittelte Sensibilisierung aller afferenten Fasern (Kinnman und Levine, 1995). Eine Sympathikusblockade, die die Aktivität des Sympathikus hemmt, kann also im Vergleich zu einer postganglionären Sympathektomie nur einen geringeren Effekt erbringen (Baron et al., 1999).

Eine aktuelle Studie von Schattschneider et al. stellt die Hypothese einer indirekten Sensi-

bilisierung durch Prostaglandine aus sympathischen postganglionären Terminalen in Frage (Schattschneider et al., 2007(a)). An gesunden Probanden, bei denen nozizeptive C-Fasern durch Capsaicin sensibilisiert wurden, konnte gezeigt werden, dass eine Hemmung der Prostaglandinsynthese mittels Acetylsalicylsäure-Injektion die Noradrenalin-vermittelte Verstärkung der experimentellen Schmerzen nicht verhindern konnte. Somit scheint es sich im Capsaicin-Modell um eine direkte Aktivierung von Nozizeptoren durch iontophorisiertes Noradrenalin zu handeln. Möglicherweise sind auch andere proinflammatorische Mediatoren an einer indirekten Sensibilisierung beteiligt, wie z.B. tumor necrosis factor (TNF) oder nerve growth factor (NGF) (Sorkin et al., 1997; Woolf et al., 1996). Prinzipiell ist auch zu bedenken, dass Capsaicin die Nozizeptoren über TRPV1 aktiviert, während einer Entzündungsreaktion ein komplexes Zusammenspiel aus Mediatoren und Zellen zugrunde liegt, das mit einem Modell nur schwer zu simulieren ist.

Diese kontroversen Studien zeigen zusammenfassend, dass der genaue Pathomechanismus des Einflusses des sympathischen Nervensystems auf die Verstärkung von Schmerzen noch immer nicht ausreichend verstanden ist und es weiterer Untersuchungen bedarf, den sympathisch unterhaltenen Schmerz zu analysieren.

4.6 Eignen sich experimentelle Modelle zum Kälteschmerz zur Untersuchung des sympathisch unterhaltenen Schmerzes?

Generell haben Modelle zum Kälteschmerz eine wichtige Bedeutung zur Erforschung der Pathophysiologie chronischer Schmerzen. Die periphere Sensibilisierung von Nozizeptoren über TRPM8, wie sie auch im Menthol-Modell auftritt, konnte in aktuellen Studien als ein beteiligter Pathomechanismus der Kältehyperalgesie bestätigt werden. Hierbei steht die Expression von TRPM8 auf chronisch geschädigten Neuronen im Vordergrund (Xing et al., 2007; Frederick et al., 2007). Somit kann das Symptom Kältehyperalgesie durch einen peripheren Mechanismus ohne zentrale Disinhibition erklärt werden. Aktuelle Studien mit TRPM8-knock-out Mäusen beweisen auch die essentielle Rolle der TRPM8-Rezeptoren für die Kaltwahrnehmung. Während die Bedeutung des Menthol-insensiblen Rezeptors TRPA1 für den Kälteschmerz widersprüchlich diskutiert wird, gibt es zusätzliche Evidenz, dass TRPM8 an der Entstehung für Kälteschmerz beteiligt ist, wenn nicht sogar als wesentlicher Rezeptor der Wahrnehmung eines nozizeptiven Kältereizes fungiert (Bautista et al., 2007; Zurborg et al., 2007; Kwan et al., 2006; Story et al., 2003).

Patienten mit komplexem regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) und anderen neuropathi-

schen Schmerzen leiden häufig unter dem Symptom der Kältehyperalgesie. So fanden Verdugo und Ochoa 1992 bei der Untersuchung von 465 Patienten mit verschiedenen Neuropathien heraus, dass bei 2 % eine Kältehyperalgesie mit begleitender Kältehypöästhesie und sogar bei 9 % eine Kältehyperalgesie ohne Beeinträchtigung der Kalttempfindungsschwelle auftraten. Beim CRPS I weisen sogar bis zu 80 % der Patienten eine Kältehyperalgesie auf (Kemler et al., 2000). Sowohl in human- als auch tierexperimentellen Studien stellt die sympathisch unterhaltene Kältehyperalgesie ein häufiges und (zur Abgrenzung gegenüber dem SIP) wichtiges Symptom des sympathisch unterhaltenen Schmerzes dar (Wahren et al. 1991, Pertin et al., 2007).

Die Häufigkeit des Auftretens zeigt die Bedeutung der Erforschung des Kälteschmerzes und insbesondere der Kopplung zwischen Kälteschmerz mit dem sympathisch unterhaltenen Schmerz. Es gilt dabei, geeignete experimentelle Modelle zu entwickeln, um die Pathophysiologie und mögliche Therapieverfahren auch an gesunden Probanden untersuchen zu können.

Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob die Kälteschmerzmodelle mit chemischer Sensibilisierung peripherer Nozizeptoren durch Menthol bzw. die zentrale Demaskierung des Kälteschmerzes durch A-Faser-Blockade geeignet sind, den Einfluss der Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf die Kältehyperalgesie darzustellen.

Entgegen der Ergebnisse von Studien mit Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom und sympathisch unterhaltenem Schmerz (Baron et al., 2002) konnte in der vorliegenden Studie kein Einfluss der Aktivität des Sympathikus auf die Entstehung und/oder Verstärkung experimentell erzeugter Kälteschmerzen gefunden werden. Möglicherweise könnte bei höheren Konzentrationen durch Noradrenalininjektion ein Kälteschmerz ausgelöst oder verstärkt werden, nicht jedoch im Rahmen der physiologischen Möglichkeiten durch die kontrollierte Thermoregulation. Ähnlich negative Ergebnisse fanden sich auch in Studien, die den Einfluss sympathischer Vasokonstriktor- und Sudomotor-Neurone auf den Capsaicin-induzierten Spontanschmerz und mechanische Allodynie untersucht haben (Baron et al., 1999; Wasner et al., 2000). Dagegen hatte die direkte Iontophorese von Noradrenalin im Capsaicinmodell eine Verstärkung der Schmerzen zur Folge (Drummond, 1995), vermutlich aufgrund der unphysiologisch hohen Noradrenalin-Konzentration am Ort der Sensibilisierung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ließen keine Interaktion sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone mit den sensibilisierten Kälteschmerzafferenzen erkennen. Dem

experimentellen Kälteschmerz durch periphere Sensibilisierung von Nozizeptoren bzw. durch zentrale Disinhibition liegen vermutlich andere Mechanismen zugrunde als der Kältehyperalgesie bei Patienten mit SMP.

Ein grundlegender Unterschied besteht darin, dass dem Kälteschmerz der Patienten und auch im Tiermodell eine Läsion zugrunde liegt, die zumeist mit einer sehr viel länger dauernden Sensibilisierung und einer Entzündungsreaktion einhergeht. Die größere Zeitspanne ermöglicht beispielsweise eine Mediator-vermittelte de novo-Expression von u.a. α -Rezeptoren, eine NGF-gesteuerte Aussprossung von Axonkollateralen und auch Umbauvorgänge mit Ausbildung neuer synaptischer Verschaltungen im Spinalganglion und im ZNS. Um diese möglichen Mechanismen der Einflussnahme des sympathischen Nervensystems auf die Entstehung von Schmerzen zu erforschen, sind weitere Studien nötig, sowohl tierexperimentell, als auch an Patienten und mit anderen etablierten Schmerzmodellen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen leiden regelmäßig unter dem Symptom des sympathisch unterhaltenen Schmerzes. Bei diesem ist das sympathische Nervensystem an der Generierung und Unterhaltung von Spontanschmerzen und evozierten Schmerzen beteiligt. Häufig geht der sympathisch unterhaltene Schmerz mit einer Kältehyperalgesie einher, die sich zumeist durch eine Sympathikusblockade aufheben lässt (Wahren et al., 1991). Die dabei zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bisher noch immer nicht vollständig untersucht.

Experimentell lässt sich eine Kältehyperalgesie im Wesentlichen durch zwei verschiedene Methoden hervorrufen: Zum einen durch eine chemische Sensibilisierung peripherer C-Nozizeptoren durch Menthol über einen Kationenkanal (TRPM8). Hierbei kommt es zu einer Kältehyperalgesie, einer mechanischen Hyperalgesie und einer Neuropeptidvermittelten Vasodilatation über rekurrente Axonkollateralen.

Das zweite Modell zur Auslösung einer Kältehyperalgesie ist die selektive Deaktivierung von A-Faser-Afferenzen durch einen Kompressionsblock. Bei dieser Methode kommt es durch den Ausfall der kaltspezifischen $A\delta$ -Fasern neben der Kältehyperalgesie zu einer begleitenden Kältehypöästhesie. Es handelt sich hierbei um eine zentrale Demaskierung und Disinhibition des Kälteschmerzes durch das Fehlen der inhibitorisch wirkenden $A\delta$ -Kaltfasern.

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf experimentell erzeugten Kälteschmerz.

Methoden: Bei 10 Probanden wurde durch Sensibilisierung von kältesensiblen C-Nozizeptoren mittels topischer Applikation von Menthol ein spontaner Kälteschmerz und eine Kältehyperalgesie ausgelöst (Wasner et al., 2004). Bei 13 Probanden wurde eine Kältehyperalgesie aufgrund einer zentralen Disinhibition durch eine mechanische Blockade von A-Faser-Afferenzen induziert (Ziegler et al., 1999). In beiden Modellen wurde die Aktivität sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone über eine kontrollierte Thermoregulation mit einem Thermoanzug moduliert und der Einfluss auf den experimentellen Kälteschmerz bestimmt.

Ergebnisse: Es ließ sich in beiden Modellen kein signifikanter Einfluss sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone auf den experimentell erzeugten Kälteschmerz feststellen.

Diskussion: Es gibt keinen Hinweis auf eine Interaktion sympathischer Hautvasokonstriktor-Neurone mit durch Menthol sensibilisierten nozizeptiven Afferenzen. Ebenfalls hat die Modulation der sympathischen Aktivität keinen Einfluss auf die experimentelle Kältehyperalgesie durch eine zentrale Disinhibition. Der experimentell erzeugte Kälteschmerz unterscheidet sich im Pathomechanismus von der sympathisch unterhaltenen Kältehyperalgesie bei Patienten. Um das Symptom sympathisch unterhaltener Schmerz mit seiner Pathophysiologie erklären zu können bedarf es weiterer Studien mit Patienten und auch anderen Schmerz-Modellen.

6 Literaturverzeichnis

- Alvarez, G.E., Zhao, K., Kosiba, W.A., Johnson, J.M.: Relative roles of local and reflex components in cutaneous vasoconstriction during skin cooling in humans. *J Appl Physiol.*, 100 (2006) 2083-2088.
- Andreev, N., Dimitrieva, N., Koltzenburg, M., McMahon, S.B.: Peripheral administration of nerve growth factor in the adult rat produces a thermal hyperalgesia that requires the presence of sympathetic post-ganglionic neurones. *Pain*, 63 (1995) 109-115.
- Baron, R., Schattschneider, J., Binder, A., Siebrecht, D., Wasner, G.: Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet*, 359 (2002) 1655-1660.
- Baron, R., Wasner, G.: Complex regional pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep*, 5 (2001) 114-123.
- Baron, R.: Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*, 16 (2000) 12-20.
- Baron, R., Wasner, G., Borgstedt, R., Hastedt, E., Schulte, H., Binder, A., Kopper, F., Rowbotham, M., Levine, J.D., Fields, H.L.: Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia, and vasodilatation. *Neurology*, 52 (1999) 923-932.
- Baron, R., Levine, J.D., Fields, H.L.: Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle & Nerve*, 22 (1999), 678-695.
- Baron, R., Jänig, W.: Pain syndromes with causal participation of the sympathetic nervous system. *Anaesthesist*, 47 (1998) 4-23.
- Baron, R., Maier, C.: Reflex sympathetic dystrophy: skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain*, 67 (1996) 317-326.
- Baron, R.: Funktionstests sympathischer und sensibler Leitungsbahnen bei peripheren Nervenläsionen. *Nervenheilkunde*, 11 (1992) 375-380.

- Bautista, D.M., Siemens, J., Glazer, J.M., Tsuruda, P.R., Basbaum, A.I., Stucky, C.L., Jordt, S.E., Julius, D.: The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature*, 448 (2007) 204-208.
- Beacham, D.W., Parkinson, M.K., Beggs, S.A., Huerta, J.J., Koltzenburg, M.: Cold and menthol responsive sensory neurons from mouse dorsal root ganglia. In: Abstracts of the 10th World Congress on Pain, San Diego: IASP Press (2002) 127-128.
- Bini, G., Hagbarth, K.E., Hynninen, P., Wallin, B.G.: Thermoregulatory and rhythm-generating mechanisms governing the sudomotor and vasoconstrictor outflow in human cutaneous nerves. *J Physiol*, 306 (1980) 537-552.
- Blumberg, H., Jänig, W.: Discharge pattern of afferent fibers from a neuroma. *Pain*, 20 (1984) 335-353.
- Cervero, F., Laird J.M.: Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain*, 72 (1997) 288-289.
- Cervero, F., Meyer, R.A., Campbell, J.N.: A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input from nociceptors. *Pain*, 58 (1994) 21-28.
- Chabal, C., Jacobson, L., Russell, L.C., Burchiel, K.J.: Pain responses to perineuromal injection of normal saline, gallamine, and lidocaine in humans. *Pain*, 36 (1989) 321-325.
- Choi, Y., Yoon, Y.W., Na, H.S., Kim, S.H., Chung, J.M.: Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain*, 59 (1994) 369-376.
- Craig, A.D.: The functional anatomy of lamina I and its role in poststroke pain. *Nervous system plasticity and chronic pain*, (2000) 137-151.
- Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A., Bushnell, M.C.: Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384 (1996) 258-260.
- Cunnane, T.C., Stjarne, L.: Transmitter secretion from individual varicosities of guinea-pig and mouse vas deferens: highly intermittent and monoquantal. *Neuroscience*, 13 (1984) 1-20.

- Desmeules, J.A., Kayser, V., Weil-Fuggaza, J., Bertrand, A., Guilbaud, G.: Influence of the sympathetic nervous system in the development of abnormal pain-related behaviours in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci*, 67 (1995) 941-951.
- Drummond, P.D.: Noradrenaline increases hyperalgesia to heat in skin sensitized by capsaicin. *Pain*, 60 (1995) 311-315.
- Drummond, P.R., Lance, J.W.: Facial flushing and sweating mediated by the sympathetic nervous system. *Brain*, 110 (1987) 793-803.
- Elam, M., Olausson, B., Skarphedinsson, J.O., Wallin, B.G.: Does sympathetic nerve discharge affect the firing of polymodal C-fibre afferents in humans? *Brain*, 122 (1999) 2237-2244.
- Elam, M., Skarphedinsson, J.O., Olhasson, B., Wallin, B.G.: No apparent sympathetic modulation of single C-fiber afferent transmission in human volunteers. In: Abstracts of the 8th world congress on pain, IASP Press, Vancouver (1996) 398.
- Frederick, J., Buck, M.E., Matson, D.J., Cortright, D.N.: Increased TRPA1, TRPM8, and TRPV2 expression in dorsal root ganglia by nerve injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 358 (2007) 1058-1064.
- Fruhstorfer, H.: Thermal sensibility changes during ischemic nerve block. *Pain*, 20 (1984) 355-361.
- Gonzales, R., Goldyne, M.E., Taiwo, Y.O., Levine, J.D.: Production of hyperalgesic prostaglandins by sympathetic postganglionic neurons. *J Neurochem*, 53 (1989) 1595-1598.
- Green, B.G.: Menthol modulates oral sensations of warmth and cold. *Physiol Behav*, 35 (1985) 427-434.
- Häbler, H.J., Eschenfelder, S., Liu, X.G., Jänig, W.: Sympathetic-sensory coupling after L5 spinal nerve lesion in the rat and its relation to changes in dorsal root ganglion blood flow. *Pain*, 87 (2000) 335-45.
- Häbler, H.J., Wasner, G., Jänig, W.: Interaction of sympathetic vasoconstriction and antidromic vasodilatation in the control of skin blood flow. *Exp Brain Res*, 113 (1997) 402-410.

- Häbler, H.J., Jänig, W., Koltzenburg, M.: Activation of unmyelinated afferents in chronically lesioned nerves by adrenaline and excitation of sympathetic efferents in the cat. *Neurosci Lett*, 82 (1987) 35-40.
- Heijnen, C.J., Rouppe van der Voort, C., Wulffraat, N., van der Net, J., Kuis, W., Kavelaars, A.: Functional alpha 1-adrenergic receptors on leukocytes of patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Neuroimmunol*, 71 (1996) 223-226.
- Hornyak, M.E., Naver, H.K., Rydenhag, B., Wallin, B.G.: Sympathetic activity influences the vascular axon reflex in the skin. *Acta Physiol Scand*, 139 (1990) 77-84.
- Hu, S.J., Zhu, J.: Sympathetic facilitation of sustained discharges of polymodal nociceptors. *Pain*, 38 (1989) 85-90.
- Jänig, W., Levine, J.D., Michaelis, M.: Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res*, 113 (1996) 161-184.
- Jänig, W.: Activation of afferent fibers ending in an old neuroma by sympathetic stimulation in the rat. *Neurosci Lett*, 111 (1990) 309-314.
- Jones, M.G., Munson, J.B., Thompson, S.W.: A role for nerve growth factor in sympathetic sprouting in rat dorsal root ganglia. *Pain*, 79 (1999) 21-29.
- Kemler, M.A., Schouten, H.J., Gracely, R.H.: Diagnosing sensory abnormalities with either normal values or values from contralateral skin: comparison of two approaches in complex regional pain syndrome I. *Anesthesiology*, 93 (2000) 718-727.
- Khasar, S.G., Green, P.G., Levine, J.D.: Comparison of intradermal and subcutaneous hyperalgesic effects of inflammatory mediators in the rat. *Neurosci Lett*, 153 (1993) 215-218.
- Kim, J.H., Greenspan, J.D., Coghill, R.C., Ohara, S., Lenz, F.A.: Lesions Limited to the Human Thalamic Principal Somatosensory Nucleus (Ventral Caudal) Are Associated with Loss of Cold Sensations and Central Pain. *J Neurosci*, 27 (2007) 4995-5005.
- Kinnman, E., Nygard, E.B., Hansson, P.: Peripheral alpha-adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans. *Pain*, 69 (1997) 79-85.

- Kinnman, E., Levine, J.D.: Involvement of the sympathetic postganglionic neuron in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in the rat. *Neuroscience*, 65 (1995) 283-291.
- Koltzenburg, M., Torebjörk, H.E., Wahren, L.K.: Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain*, 117 (1994) 579-591.
- Koltzenburg, M., Lundberg, L.E., Torebjörk, H.E.: Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain*, 51 (1992) 207-219.
- Korenman, E.M., Devor, M.: Ectopic adrenergic sensitivity in damaged peripheral nerve axons in the rat. *Exp Neurol*, 72 (1981) 63-81.
- Kwan, K.Y., Allchorne, A.J., Vollrath, M.A., Christensen, A.P., Zhang, D.S., Woolf, C.J., Corey, D.P.: TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron*, 50 (2006) 177-180.
- LaMotte, R.H., Lundberg, L.E., Torebjörk, H.E.: Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J Physiol (Lond)*, 448 (1992) 749-764.
- LaMotte, R.H., Thalhammer, J.G.: Response properties of high-threshold cutaneous cold receptors in the primate. *Brain Research*, 244 (1982) 279-287.
- Lembeck, F.: Mediators of vasodilatation in the skin. *Br J Dermatol.*, 109 Suppl 25 (1983) 1-9.
- Levine, J.D., Taiwo, Y.O., Collins, S.D., Tam, J.K.: Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature*, 323 (1986) 158-160.
- Liu, M., Max, M.B., Parada, S., Rowan, J.S., Bennett, G.J.: The sympathetic nervous system contributes to capsaicin-evoked mechanical allodynia but not pinprick hyperalgesia in humans. *J Neurosci*, 16 (1996) 7331-7335.
- Mackenzie, R.A., Burke, D., Skuse, N.F., Lethlean, A.K.: Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *Proc Aust Assoc Neurol*, 12 (1975) 65-73.

- Magerl, W., Fuchs, P.N., Meyer, R.A., Treede, R.D.: Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. *Brain*, 124 (2001) 1754-1764.
- McAllen, R.M., Farrell, M., Johnson, J.M., Trevaks, D., Cole, L., McKinley, M.J., Jackson, G., Denton, D.A., Egan, G.F.: Human medullary responses to cooling and rewarming the skin: a functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103 (2006) 809-813.
- McLachlan, E.M., Jänig, W., Devor, M., Michaelis, M.: Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 363 (1993) 543-546.
- McKemy, D.D.: How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Mol Pain*, 2005 Apr 22;1:16.
- Neil, A., Attal, N., Guilbaud, G.: Effects of guanethidine on sensitization to natural stimuli and self-mutilating behaviour in rats with a peripheral neuropathy. *Brain Res*, 565 (1991) 237-246.
- Nurmikko, T., Hietaharju, A.: Effect of exposure to sauna heat on neuropathic and rheumatoid pain. *Pain*, 49 (1992) 43-51.
- Ochoa, J.L., Yarnitsky, D.: The triple cold syndrome. Cold hyperalgesia, cold hypoesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. *Brain*, 117 (1994) 185-197.
- Ochoa, J.L., Yarnitsky, D., Marchettini, P., Dotson, R., Cline, M.: Interactions between sympathetic vasoconstrictor outflow and C nociceptor-induced antidromic vasodilatation. *Pain*, 54 (1993) 191-196.
- Ochoa, J., Torebjörk, E.: Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *J Physiol*, 415 (1989) 583-599.
- Pertin, M., Allchorne, A.J., Beggah, A.T., Woolf, C.J., Decosterd, I.: Delayed sympathetic dependence in the spared nerve injury (SNI) model of neuropathic pain, *Mol Pain*, 2007 Jul 31;3:21.
- Price, D.D., Long, S., Wilsey, B., Rafii, A.: Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain*, 14 (1998) 216-226.

- Raja, S.N., Treede, R.D., Davis, K.D., Campbell, J.N.: Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology*, 74 (1991) 691-698.
- Ramer, M.S., Thompson, S.W., McMahon, S.B.: Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain*, 82 (1999) 110-120.
- Ramer, M.S., Bisby, M.A.: Adrenergic innervation of rat sensory ganglia following proximal or distal painful sciatic neuropathy: distinct mechanisms revealed by anti-NGF treatment. *Eur J Neurosci*, 11 (1999), 837-846.
- Sato, J., Suzuki, S., Iseki, T., Kumazawa, T.: Adrenergic excitation of cutaneous nociceptors in chronically inflamed rats. *Neurosci Lett*, 164 (1993) 225-228.
- Sato, J., Perl, E.R.: Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science*, 251 (1991) 1608-1610.
- Schattschneider, J., Scarano, M., Binder, A., Wasner, G., Baron, R.: Modulation of sensitized C-fibers by adrenergic stimulation in human neuropathic pain. *Eur J Pain* (2007b), doi:10.1016/j.ejpain.2007.08.004.
- Schattschneider, J., Zum Buttel, I., Binder, A., Wasner, G., Hedderich, J., Baron, R.: Mechanisms of adenosensitivity in capsaicin induces hyperalgesia. *Eur J Pain*, 11 (2007a) 756-763.
- Schattschneider, J., Binder, A., Siebrecht, D., Wasner, G., Baron, R.: Complex regional pain syndromes: the influence of cutaneous and deep somatic sympathetic innervation on pain. *Clin J Pain*, 22 (2006) 240-244.
- Schattschneider, J., Wasner, G., Binder, A., Siebrecht, D., Baron, R.: Das Symptom sympathisch unterhaltener Schmerz. *Schmerz*, 17 (2003) 317-324.
- Schmelz, M., Schmidt, R., Bickel, A., Torebjörk, H.E., Handwerker, H.O.: Innervation territories of single sympathetic C fibers in human skin. *J. Neurophysiol.*, 79 (1998) 1653-1660.
- Schmelz, M., Schmidt, R., Ringkamp, M., Handwerker, H.O., Torebjörk, H.E.: Sensitization of insensitive branches of C nociceptors in human skin. *J Physiol*, 480 (1994) 389-394.

- Schmidt, R., Schmelz, M., Torebjörk, H.E., Handwerker, H.O.: Mechano-insensitive nociceptors encode pain evoked by tonic pressure to human skin. *Neuroscience*, 98 (2000) 793-800.
- Serra, J., Campero, M., Bostock, H., Ochoa, J.: Two types of C nociceptors in human skin and their behavior in areas of capsaicin-induced secondary hyperalgesia. *J Neurophysiol* 91 (2004) 2401-2403.
- Shyu, B.C., Danielsen, N., Andersson, S.A., Dahlin, L.B. Effects of sympathetic stimulation on C-fibre response after peripheral nerve compression: an experimental study in the rabbit common peroneal nerve. *Acta Physiol Scand*, 140 (1990) 237-243.
- Simone, D.A., Sorkin, L.S., Oh, U., Chung, J.M., Owens, C., LaMotte, R.H., Willis, W.D.: Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 66 (1991) 228-246.
- Sorkin, L.S., Xiao, W.-H., Wagner, R., Myers, R.R.: Tumor necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neurosci*, 81 (1997) 255-262.
- Story, G.M., Peier, A.M., Reeve, A.J., Eid, S.R., Mosbacher, J., Hricik, T.R., Earley, T.J., Hergarden, A.C., Andersson, D.A., Hwang, S.W., McIntyre, P., Jegla, T., Bevan, S., Patapoutian, A.: ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell*, 112 (2003) 819-829.
- Swandulla, D., Carbone, E., Schafer, K., Lux, H.D.: Effect of menthol on two types of Ca currents in cultured sensory neurons of vertebrates. *Pflugers Arch*, 409 (1987) 52-59.
- Szolcsanyi, J., Anton, F., Reeh, P.W., Handwerker, H.O.: Selective excitation by capsaicin of mechano-heat sensitive nociceptors in rat skin. *Brain Res.* 446 (1988) 262-268.
- Torebjörk, H.E., Wahren, L., Wallin, G., Hallin, R., Koltzenburg, M.: Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain*, 63 (1995) 11-20.
- Torebjörk, H.E., Lundberg, L.E., LaMotte, R.H.: Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol (Lond)*, 448 (1992) 765-780.

- Torebjörk, H.E., Hallin, R.G.: Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp Brain Res.*, 16 (1973) 321-332.
- Veldman, P.H., Reyen, H.M., Arntz, I.E., Goris, R.J.: Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*, 342 (1993) 1012-1016.
- Verdugo R., Ochoa J.L.: Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain*, 115 (1992) 893-913.
- Wahren, L.K., Torebjörk, E.: Quantitative sensory tests in patients with neuralgia 11 to 25 years after injury. *Pain*, 48 (1992) 237-244.
- Wahren, L.K., Torebjörk, E., Nystrom, B.: Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain*, 46 (1991) 23-30.
- Wahren, L.K., Torebjörk, E., Jorum, E.: Central suppression of cold-induced C-fibre pain by myelinated fibre input. *Pain*, 38 (1989) 313-319.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A., Baron, R.: Topical menthol a human model for cold pain by activation and sensitization of C-nociceptors. *Brain*, 127 (2004) 1159-1171.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Heckmann, K., Maier, C., Baron, R.: Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*, 124 (2001) 587-599.
- Wasner, G., Binder, A., Kopper, F., Baron, R.: No effect of sympathetic sudomotor activity on capsaicin-evoked ongoing pain and hyperalgesia. *Pain*, 84 (2000), 331-338.
- Weidner, C., Schmelz, M., Schmidt, R., Hansson, B., Handwerker, H.O., Torebjörk, H.E.: Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*, 19 (1999) 10184-10190.
- White, D.M., Taiwo, Y.O., Coderre, T.J., Levine, J.D.: Delayed activation of nociceptors: correlation with delayed pain sensations induced by sustained stimuli. *J Neurophysiol.*, 66 (1991) 729-734.

- Woolf, C.J., Mannion, R.J.: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353 (1999) 1959-64.
- Woolf, C.J., Ma, P.Q., Allchorne, A., Poole, S.: Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. *J Neurosci*, 16 (1996) 2716-2723.
- Xing, H., Chen, M., Ling, J., Tan, W., Gu, J.G.: TRPM8 mechanism of cold allodynia after chronic nerve injury. *J Neurosci*, 27 (2007) 13680-13690.
- Xing, H., Ling, J., Chen, M., Gu, J.G.: Chemical and cold sensitivity of two distinct populations of TRPM8-expressing somatosensory neurons. *J Neurophysiol*, 95 (2006) 1221-1230.
- Yarnitsky, D., Ochoa, J.L.: Differential effect of compression-ischaemia block on warm sensation and heat-induced pain. *Brain*, 114 (1991) 907-913.
- Yarnitsky, D., Ochoa, J.L.: Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain*, 113 (1990) 893-902.
- Ziegler, E.A., Magerl, W., Meyer, R.A., Treede, R.D.: Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*, 122 (1999) 2245-2257.
- Zurborg, S., Yurgionas, B., Jira, J.A., Caspani, O., Heppenstall, P.A.: Direct activation of the ion channel TRPA1 by Ca^{2+} . *Nat Neurosci*, 2007 Mar;10(3):277-279.

7 Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Gunnar Wasner richten, der mir diese Promotionsarbeit ermöglicht hat und mich die gesamte Zeit auch aus Australien, in die Schweiz und nach Berlin unterstützt hat.

Auch den Mitarbeitern des neurovegetativen Labors der neurologischen Klinik des UK SH Campus Kiel gebührt ein Dank für die Bereitstellung des Labors während der Arbeitszeiten und für die uneingeschränkte Bereitschaft, mir bei allen Fragen zur Verfügung zu stehen.

Die Unterstützung seitens Software-Problemen, die Einführung in das Textverarbeitungsprogramm LaTeX und nicht zuletzt die seelisch-moralische Unterstützung in der Endphase meiner Dissertation verdanke ich meiner Freundin Daniela Rupp.

Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für die stetige Motivation und meinem Vater zusätzlich für die fachliche Diskussion während der Entstehungsphase der Arbeit.

Allen Probanden, die sich für meine Arbeit Zeit genommen haben, um an der Untersuchung von experimentell erzeugten Schmerzen teilzunehmen, möchte ich ganz herzlich danken, denn ohne sie hätte diese Dissertation nicht stattfinden können.

Last but not least möchte ich Herrn (Dr.) Robert Amschler danken. Er stand mir während der gesamten Zeit meiner Promotion motivierend und mit guten Ratschlägen zur Seite.

8 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Tobias Mühlbacher
geboren	am 23.06.1980 in Sigmaringen
wohnhaft	Lindenstraße 27B 10969 Berlin

Studium

09.11.2007	Approbation als Arzt
10/2001 - 11/2007	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

Zivildienst

10/2000 - 08/2001	Rettungsdienst des Deutsche Roten Kreuzes, Freudenstadt
-------------------	---

Schulausbildung

09/1991 - 06/2000	Kepler-Gymnasium Freudenstadt Abschluss: Abitur
09/1987 - 07/1991	Grundschule Wittlensweiler