

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

**FUNKTION THERMOSENSIBLER AFFERENZEN BEI PATIENTEN  
MIT NEUROPATHISCHEN SCHMERZEN VOR UND NACH  
TOPISCHER APPLIKATION VON CAPSAICIN UND MENTHOL**

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

vorgelegt von

DENNIS NALESCHINSKI

aus Preetz

Kiel, 2009

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. G. Wasner

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. T. Herdegen

Tag der mündlichen Prüfung:

29.12.2009

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

29.12.2009

gez.

Prof. Dr. med. J. Volkmann

*meiner Familie gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1 Neuropathische Schmerzen   | 1         |
| 1.2 Symptome bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen   | 3         |
| 1.3 Mechanismen neuropathischer Schmerzen  | 3         |
| 1.4 Kältehyperalgesie  | 5         |
| 1.5 Mentholmodell  | 5         |
| 1.6 Symptom der Hitzehypalgesie  | 6         |
| 1.7 Capsaicinmodell  | 7         |
| 1.8 Zielsetzung  | 8         |
| <b>2. Material und Methoden</b>  | <b>10</b> |
| 2.1 Patienten und Probanden  | 10        |
| 2.2 Untersuchungen mit Menthol   | 10        |
| 2.2.1 Mentholapplikation   | 11        |
| 2.3 Untersuchungen mit Capsaicin   | 12        |
| 2.3.1 Capsaicinapplikation   | 14        |
| 2.4 Erfassung der Empfindungsschwelle für Temperaturreize  | 14        |
| 2.5 Statistische Analysen  | 15        |
| <b>3. Ergebnisse</b>   | <b>17</b> |
| 3.1 Einfluss der Mentholapplikation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dem Leitsymptom einer Kältehyperalgesie  | 17        |
| 3.2 Einfluss der Capsaicinapplikation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und schmerzloser Neuropathie   | 19        |
| 3.2.1 Einfluss von Capsaicin auf die Hitzeschmerzschwelle  | 20        |
| 3.2.2 Einfluss auf die Warmschwelle  | 23        |
| 3.2.3 Einfluss auf die Kälteschmerzschwelle  | 24        |
| 3.2.4 Einfluss auf die Kaltschwelle  | 29        |
| 3.3 Capsaicin-induzierter „Flare“ im Areal der Hitzehypalgesie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und Patienten mit schmerzfreier Neuropathie im Vergleich zum Areal gesunder Probanden | 31        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4. Diskussion</b>  | <b>33</b> |
| 4.1 Einfluss der Mentholapplikation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dem Leitsymptom einer Kältehyperalgesie | 33        |
| 4.1.1 Der analgetische Effekt vom Menthol   | 34        |
| 4.2 Einfluss der Capsaicinapplikation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und schmerzloser Neuropathie              | 37        |
| 4.2.1 Was bestimmt die Hitzeschmerzschwelle?  | 37        |
| 4.2.2 Sind die intakten C-Fasern Capsaicin-sensibel?  | 39        |
| 4.2.3 Modell zum Verständnis der Pathophysiologie der Schmerzentstehung   | 40        |
| 4.2.4 Der Einfluss von Capsaicin auf weitere thermische Empfindungsschwellen  | 44        |
| <b>5. Zusammenfassung</b>   | <b>46</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis</b>  | <b>48</b> |
| <b>7. Danksagung</b>  | <b>56</b> |
| <b>8. Curriculum Vitae</b>  | <b>57</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                         |  |
|-------------------------|--|
| CGRP                    | calcitonin-gene-related peptide  |
| CM-Fasern               | Mechanisch sensible C-Faser-Afferenzen   |
| CMH-Fasern              | Mechanisch und Hitze sensible C-Faser-Afferenzen, polymodale C-Fasern, Untergruppe der CM-Faser-Afferenzen |
| CM <sub>i</sub> -Fasern | Mechanisch nicht erregbare C-Faser-Afferenzen, „Silent Nociceptors“  |
| FDA                     | US Food and Drug Administration  |
| HSS                     | Hitzeschmerzschwelle   |
| IASP                    | International Association for the Study of Pain  |
| KS                      | Kaltschwelle   |
| KSS                     | Kälteschmerzschwelle   |
| NA-Kanal                | Natrium-Kanal  |
| NGF                     | nerve growth factor  |
| PHN                     | Postherpetische Neuralgie  |
| PNP                     | Polyneuropathie  |
| PTN                     | Posttraumatische Neuralgie   |
| RM                      | Rückenmark   |
| TRPA1-Rezeptor          | transient receptor potential A1-Rezeptor   |
| TRPM8-Rezeptor          | transient receptor potential M8-Rezeptor   |
| TRPV1-Rezeptor          | transient receptor potential V1-Rezeptor   |
| TRPV2-Rezeptor          | transient receptor potential V2-Rezeptor   |
| TRPV3-Rezeptor          | transient receptor potential V3-Rezeptor   |
| TRPV4-Rezeptor          | transient receptor potential V4-Rezeptor   |
| TST                     | Traktus Spinothalamikus  |
| WDR                     | wide-dynamic-range-Neuron  |
| WS                      | Warmschwelle   |

# 1. Einleitung

## 1.1 Neuropathische Schmerzen

Das nozizeptive System ist für die Wahrnehmung von Schmerzen zuständig. Die „International Association for the Study of Pain“ (ISAP) beschreibt den Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung einhergeht, oder die Sinnesempfindung wird von betroffenen Personen so beschrieben, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache (1986).

Im Akutstadium sind Schmerzen eine protektive Reaktion des Körpers, um sich vor Verletzungen zu schützen. Damit sind Akutschmerzen häufig von vorübergehender Natur und lassen sich einer Ursache zuordnen, womit sie kausal oder symptomatisch behandelt werden können (Niv und Devor, 2007, Treede et al., 2008).

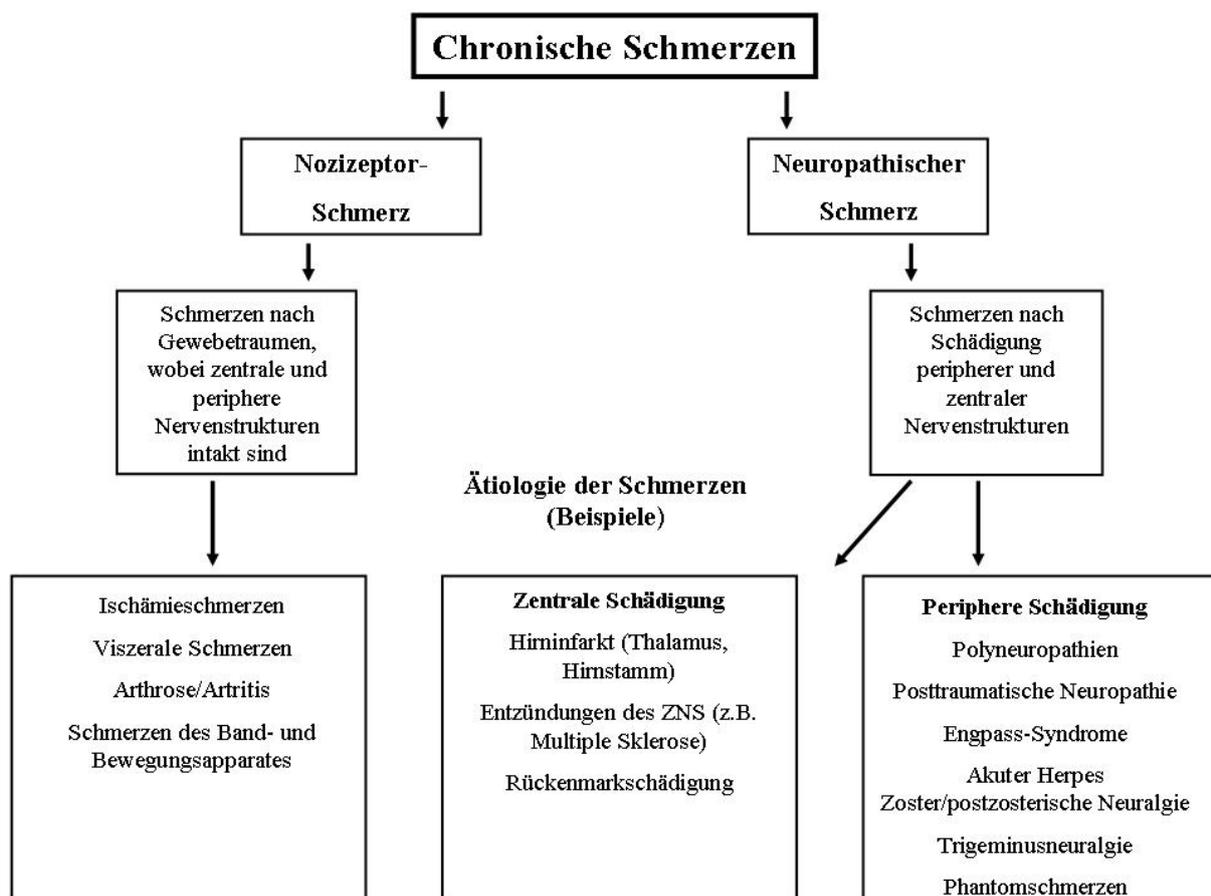
Von den akuten Schmerzen muss die chronische Schmerzerkrankung unterschieden werden. Allgemein wird von chronischen Schmerzen gesprochen, wenn die Beschwerden länger als sechs Monate anhalten (Merskey und Bogduk, 1995). Es werden zwei Kategorien chronischer Schmerzen unterschieden (Abbildung 1).

Zur ersten Kategorie gehören die chronischen Nozizeptorschmerzen, die sich nach Gewebetraumen entwickeln und bei denen die peripheren und zentralen nozizeptiven Strukturen intakt sind. Hierzu gehören beispielsweise der Arthroseschmerz, Ischämieschmerzen, Schmerzen bei chronischen Entzündungen (Gelenkrheuma) und viszerale Schmerzen (Winfield, 2007).

Als weitere chronische Schmerzerkrankung ist der neuropathische Schmerz zu nennen. Entscheidend für die Entstehung eines neuropathischen Schmerzsyndroms ist eine vorangegangene Schädigung somatosensorischer Nervenstrukturen. Diese Läsion kann sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) auftreten. Als Folge verändern sich die afferenten Neurone biochemisch, physiologisch und morphologisch. Die plastischen Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem können sich verselbstständigen und mit der Zeit irreversibel werden. Damit bestehen typischerweise die Schmerzen trotz einer Gewebeheilung fort (Hong und Wiley, 2005, Loeser, 1986). Beispiele für neuropathische Schmerzen sind die postzosterische Neuralgie, Schmerzen bei Polyneuropathien, insbesondere der diabetischen Polyneuropathie, Schmerzen nach mechanischen Nervenläsionen (posttraumatische Neuropathie), Schmerzen nach Amputationen (Phantom- oder Stumpfschmerzen) und zentrale Schmerzsyndrome, die

beispielsweise nach ischämischen Hirninfarkten (insbesondere Hirnstamm oder Thalamus), Rückenmarksverletzungen oder Encephalomyelitis disseminata auftreten (Said, 2007, Oaklander, 2008, Birklein, 2002, Baron, 2000, Baron, 2006).

Die Abgrenzung der neuropathischen Schmerzen von anderen Schmerzformen ist von entscheidender Bedeutung, da die Schmerzen einer spezifischen Therapie bedürfen, weil die klassischen Analgetika bei dieser Schmerzform nicht wirksam sind (Attal, 2008, Attal et al., 2006). Ein Grund für die Therapieresistenz ist, dass derzeit die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung von neuropathischen Schmerzen noch nicht ausreichend verstanden sind (Gehling und Niebergall, 1998, Baron und Tölle, 2008).



**Abbildung 1:** Formen chronischer Schmerzen können unterteilt werden in Nozizeptorschmerzen, bei denen die zentralen und peripheren Nervenstrukturen intakt sind, und neuropathische Schmerzen, die nach Schädigung peripherer und zentraler Nervenstrukturen auftreten. Die Abbildung stellt die Ätiologie der zwei Arten der chronischen Schmerzen dar.

## **1.2 Symptome bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen**

Neuropathische Schmerzen sind durch Schmerzen in Ruhe (Spontanschmerzen, d.h. ständig vorhandene, häufig brennende Schmerzen und/oder einschließende Schmerzattacken) charakterisiert. Neben den Ruheschmerzen stellen die evozierten Schmerzen (Hyperalgesie und/oder Allodynie), d.h. Schmerzen ausgelöst durch äußere Reize, häufige Symptome bei neuropathischen Schmerzen dar (Haanpaa et al., 2000).

Die Allodynie ist definiert als schmerzhaft empfundene Wahrnehmung eines physiologischerweise nicht schmerzhaften Reizes. Die Hyperalgesie wird als ein reizinadäquates, intensiveres Schmerzempfinden auf einen physiologisch schmerzhaften Reiz definiert. Handelt es sich um einen thermischen Reiz, der zu einer inadäquaten Schmerzempfindung führt, wird prinzipiell der Begriff Hyperalgesie verwandt. Ein Beispiel ist die Kältehyperalgesie, die nach Nervenläsionen auftritt, und bei der die Patienten bereits leichte Kühlung auf der Haut als schmerzhaft empfinden (Fields et al., 1998, Ochoa und Yarnitsky, 1994).

Neben diesen sogenannten positiven Symptomen finden sich auch negative sensorische Befunde (Said, 2007). Sie beschreiben ein vermindertes Empfinden im Sinne eines Funktionsverlustes oder einer Funktionsminderung. Beispiele dafür sind eine Hypästhesie oder eine Thermhypästhesie, das heißt eine Verminderung des Berührungsempfindens bzw. des Empfindens auf thermische Reize. Selbst das Schmerzempfinden auf noxische Reize kann vermindert sein, was als Hypalgesie bezeichnet wird (Baron, 2000, Fields et al., 1998, Wasner et al., 2004, Said, 2007). Gerade bei schmerzhaften Polyneuropathiepatienten ist das Vorliegen einer Hitzehypalgesie – eine reduzierte Wahrnehmung normalerweise schmerzhafter Hitzereize – ein typischer Befund (Baron und Wasner, 1998).

## **1.3 Mechanismen neuropathischer Schmerzen**

Die sensorischen Symptome bei neuropathischen Schmerzen, wie etwa eine Kältehyperalgesie, sind Ausdruck pathophysiologischer Mechanismen, die sich nach Reizung oder Schädigung neuronaler Strukturen abspielen. Hierbei sind insbesondere zwei Phänomene, die so genannte „periphere“ und „zentrale“ Sensibilisierung, zu unterscheiden. Physiologisch werden durch einen adäquaten Reiz freie Nervenendigungen (Nozizeptoren) erregt und der Impuls über dünnmyelinisierte A $\delta$ -Fasern und unmyelinisierte C-Fasern als

nozizeptiver Reiz zum zentralen Nervensystem weitergeleitet (Zhuo, 2007, Lumpkin und Caterina, 2007).

Unter pathologischen Bedingungen kann es zur peripheren chronischen Sensibilisierung von Nozizeptoren (C- und A $\delta$ -Fasern) kommen. Charakteristische Merkmale sensibilisierter Nozizeptoren sind die Ausbildung einer Ruheaktivität, erniedrigter Erregungsschwellen für mechanische und/oder thermische Stimuli und einer gesteigerten Entladung auf überschwellige Reize. Eine de-novo Expression von verschiedenen rezeptiven Strukturen auf der Membran (z.B. TRPV1-Kanal, TRPM8-Kanal; siehe unten) ist entscheidend an der Nozizeptorsensibilisierung beteiligt. Als klinisches Korrelat dieser Veränderungen im peripheren Nervensystem werden brennende Dauerschmerzen und Hyperalgesien angenommen (Baron, 2006).

Eine fortdauernde Aktivität in peripheren nozizeptiven C-Fasern (periphere Sensibilisierung) kann dynamische neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem induzieren, die dazu führen, dass die zentralen nozizeptiven Neurone (u.a. wide dynamic range neurons, WDR-Neurone) verstärkt auf C-Faser-Aktivität antworten. Unter diesen Bedingungen können die zentralen nozizeptiven Neurone auch durch niedrig-schwellige Mechanorezeptoren oder möglicherweise auch durch niederschwellige Kaltrezeptoren (A $\delta$ -Fasern) erregt werden (Baron et al., 2000, Woolf und Mannion, 1999, Koltzenburg et al., 1994). Klinisch äußert sich das in verschiedenen Formen der Allodynie. Dieses Phänomen wird zentrale Sensibilisierung genannt. Der entscheidende Faktor, der die zentrale Sensibilisierung initiiert, ist ein akuter intensiver und fortdauernder noxischer Reiz. Im weiteren Verlauf kann sich der zentrale Prozess verselbstständigen und unabhängig von nozizeptiven Impulsen aus der Peripherie fortbestehen, so dass der eigentliche Auslöser (Aktivität in nozizeptiven C-Fasern) nicht mehr erforderlich ist.

Diese unterschiedlichen Mechanismen, wie eine periphere oder eine zentrale Sensibilisierung, können bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen parallel und in unterschiedlichem Ausmaß vorliegen. Es wird postuliert, dass die klinischen Symptomkonstellationen, an denen die jeweiligen Patienten dann leiden, Ausdruck unterschiedlicher zugrunde liegender pathophysiologischer Mechanismen sind (Baron und Tölle, 2008).

## 1.4 Kältehyperalgesie

Die pathophysiologischen Mechanismen der Kältehyperalgesie als ein häufiges Symptom bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen sind noch unzureichend verstanden. Physiologisch wird Kälte auf molekularer Ebene über zwei periphere Thermorezeptoren, dem TRPM8-Kanal und TRPA1-Kanal wahrgenommen. Beide Kanäle gehören zur Familie der Transient-Rezeptor-Potential Kanäle und sind auf den A $\delta$ - und C-Faser-Afferenzen lokalisiert (McKemy et al., 2002, Lumpkin und Caterina, 2007).

Während der TRPA1-Kanal von Temperaturen unter 17°C aktiviert wird und somit schmerzhafte Kaltreize vermittelt, können Temperaturen zwischen 8-25°C den TRPM8-Kanal aktivieren, dabei kann sowohl ein schmerzhafter wie nicht-schmerzhafter Kältereiz wahrgenommen werden (McKemy, 2005). Interessanterweise ist Menthol ein natürlicher Ligand vom TRPM8-Kanal, so dass dieser Kanal nicht nur durch Kälte, sondern auch durch Menthol aktiviert werden kann.

Die Empfindung von noxischen Kaltreizen, d.h. solchen, die zu einer Kälteschmerzempfindung bei Gesunden führen, besteht aus zwei Komponenten. Zum einen führen die noxischen Kaltreize zu einer Aktivierung der schmerzleitenden C-Fasern, zum anderen zu einer Aktivierung kälteleitender nicht noxischer A $\delta$ -Fasern (Craig et al., 1996, Craig et al., 2000, Craig et al., 1994).

Es gibt Hinweise, dass ein möglicher Pathomechanismus der Kältehyperalgesie eine periphere Sensibilisierung ist. Hierbei scheint eine vermehrte Expression von verschiedenen rezeptiven Strukturen auf der Membran (TRPA1-Rezeptor und TRPM8-Rezeptor) entscheidend zu sein. So wurde in tierexperimentellen Modellen eine verstärkte Expression von TRPA1-Kanälen in den entsprechenden Spinalganglienzellen nach Nervenläsionen nachgewiesen (Obata et al., 2005). Weiterhin konnten Wasner et. al zeigen, dass der TRPM8-Rezeptor nicht nur auf Kaltfasern, sondern auch auf schmerzleitenden C-Fasern lokalisiert ist. Somit könnte eine vermehrte Expression von TRPM8-Kanälen auf Nozizeptoren zu einer Kältehyperalgesie führen (Wasner et al., 2004).

## 1.5 Mentholmodell

Menthol ist Hauptinhaltsstoff des ätherischen Öls der Pfefferminze. Nach Applikation von hochkonzentriertem Menthol auf die Haut werden über den TRPM8-Rezeptor C-

Nozizeptoren aktiviert, was sich in einem brennenden Spontanschmerz äußert. Zugleich entsteht eine Kaltempfindung durch Erregung der kältespezifischen A $\delta$ -Fasern. Die periphere Sensibilisierung der nozizeptiven C-Fasern führt zur Hyperalgesie auf Kältereize im Areal der Mentholapplikation (Wasner et al., 2004). Durch eine zentrale Sensibilisierung von WDR-Neuronen kommt es im Gebiet der Menthol-Applikation zur Ausbildung einer mechanischen Allodynie (siehe 1.3).

Die durch Menthol ausgelösten sensorischen Phänomene gleichen klinisch Symptomen, wie sie beim neuropathischen Schmerz vorkommen. Jedoch sind im Gegensatz zu den Symptomen, die aufgrund einer Nervenschädigung auftreten, die durch Mentholapplikation ausgelösten Symptome reversibel. Die Applikation von Menthol wird daher als experimentelles Modell zur Untersuchung von Kälteschmerzsyndromen am Menschen eingesetzt.

## **1.6 Symptom der Hitzehypalgesie**

In klinischen Beobachtungen zeigte sich, dass neuropathische Schmerzpatienten, die unter den typischen brennenden Spontanschmerzen leiden, häufig gleichzeitig eine Hitzehypalgesie haben. Die Hitzehypalgesie zählt zu den negativen sensorischen Phänomenen und ist durch eine Funktionsminderung oder einen Funktionsverlust der unmyelinisierten C-Fasern gekennzeichnet, die an der Vermittlung von Warmreizen sowie Hitzereizen beteiligt sind. Die Pathophysiologie dieser Symptomkonstellation ist bislang weitgehend unbekannt, da sie mit den Mechanismen einer peripheren oder zentralen Sensibilisierung nicht erklärt werden kann. Bei diesen Patienten mit Hinweis einer Deafferenzierung kann der Spontanschmerz nur im ZNS bzw. am Läsionsort eines peripheren Nerven entstehen.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass der komplette afferente Verlust eines spinalen Segmentes zu einer Spontanaktivität von Hinterhornneuronen führt (Lombard und Larabi, 1983, Fields et al., 1998). Eine Spontanaktivität spinaler Neurone konnte auch bei einem Patienten mit Verletzung der Cauda equina nachgewiesen werden, der über Schmerzen im anästhetischen Bereich klagte (Loeser, 1986).

Die Symptomkonstellation aus brennenden Spontanschmerzen plus Hitzehypalgesie tritt häufig bei Patienten mit einer Polyneuropathie auf. Interessanterweise hat nur ein Teil der Polyneuropathiepatienten mit einer Hitzehypalgesie brennende Spontanschmerzen bzw. neuropathische Schmerzen. Bei Patienten ohne neuropathische Schmerzen ist die

Hitzehypalgesie Zeichen einer Schädigung der Nervenfaserafferenzen im Rahmen der Polyneuropathie. Warum einige Patienten mit einer Polyneuropathie und dem Symptom Hitzehypalgesie zusätzlich an neuropathischen Schmerzen leiden, andere aber nicht, ist bislang nicht geklärt.

## 1.7 Capsaicinmodell

Capsaicin ist Inhaltsstoff der scharfen Paprika. Die kutane Applikation von Capsaicin führt zu einer Aktivierung und Sensibilisierung von unmyelinisierten C-Fasern. Der Capsaicinrezeptor ist der TRPV1-Rezeptor, der auch durch Temperaturen von über 42°C aktiviert wird und auf den C-Fasern lokalisiert ist. Die Applikation von Capsaicin führt zu spontanen Brennschmerzen und einer mechanischen Allodynie in der Umgebung der Applikationsstelle. Der zugrunde liegende Mechanismus der Allodynie ist eine durch Capsaicin ausgelöste vorübergehende zentrale Sensibilisierung von WDR-Neuronen. Somit entwickelt sich eine Schmerzwahrnehmung auf einen ursprünglich nicht schmerzhaften Reiz. Die periphere Sensibilisierung der nozizeptiven C-Fasern führt zu einer Hitzehyperalgesie im Areal der Capsaicin-Applikation, also eine verstärkte Schmerzempfindung auf Hitze- und auch Warmreize. Weiteres Symptom der Capsaicinapplikation ist eine Hautrötung, auch „Flare“ genannt, die sich über den Applikationsort hinaus ausbreitet. Diese so genannte neurogene Entzündung entsteht durch Freisetzung von vasoaktiven Substanzen aus Axonkollateralen der afferenten Nervenfasern, wie Substanz P und Calcitonin-gene-related-peptide (Baron et al., 1999). Die Größe des „Flares“ reflektiert das Ausmaß der aktivierten Schmerzfasern.

Die sensorischen Phänomene des Capsaicin-Modells gleichen klinisch Symptomen wie sie beim neuropathischen Schmerz vorkommen. Es wird postuliert, dass bei der Schmerzentstehung der Patienten ähnliche Mechanismen eine Rolle spielen wie im Capsaicin-Modell. Zusätzlich eignet sich das Capsaicin-Modell zur Demonstration einer vorübergehenden peripheren und zentralen Sensibilisierung. Die Applikation von Capsaicin wird daher als experimentelles Modell zur Untersuchung von Schmerzsyndromen am Menschen eingesetzt.

## 1.8 Zielsetzung

Patienten mit neuropathischen Schmerzen leiden häufig an einer klassischen Trias aus brennenden Spontanschmerzen, einschließenden Schmerzattacken und evozierten Schmerzen. Zusätzlich begleitende Befunde sind positive oder negative Symptome, wie eine Kältehyperalgesie oder eine Hitzehypalgesie.

Bislang sind die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der Schmerzentstehung nicht ausreichend geklärt. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Pathophysiologie zur Entstehung der neuropathischen Schmerzen. Dabei soll folgenden Hypothesen nachgegangen werden.

1. Wenn bei Patienten, die unter dem Symptom der Kältehyperalgesie leiden eine periphere Sensibilisierung der kalt-spezifischen Nozizeptoren vorliegt, dann führt die topische Applikation von Menthol zu einer Schmerzverstärkung.
2. Wenn das Symptom der Brennschmerzen im Zusammenhang mit der Degeneration der hitzesensiblen Nozizeptoren steht, dann führt die topische Applikation von Capsaicin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und einer Hitzehypalgesie zu einer stärkeren Sensibilisierung als bei Patienten mit einer Neuropathie, die ebenfalls das Symptom der Hitzehypalgesie haben, aber nicht unter neuropathischen Schmerzen leiden.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen wurden vier verschiedene Probanden- bzw. Patientengruppen untersucht.

Dazu sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Welchen Einfluss auf die Empfindungsschwellen für Temperaturreize hat die Applikation von Menthol bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, die unter dem Symptom der Kältehyperalgesie leiden?
2. In welchem Maße beeinflusst die topische Applikation von Capsaicin die Empfindungsschwellen für Temperaturreize bei neuropathischen Schmerzpatienten und dem Symptom einer Hitzehypalgesie?
3. Hat Capsaicin unterschiedliche Effekte auf die Empfindungsschwellen für Temperaturreize, wenn es bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dem Symptom der Hitzehypalgesie topisch appliziert wird im Gegensatz zu schmerzlosen Neuropathiepatienten, die auch eine Hitzehypalgesie haben?

4. In welchem Maße beeinflussen die neuropathischen Schmerzen die Ausbildung und Größe eines „Flares“ nach topischer Applikation von Capsaicin bei Neuropathiepatienten und dem Symptom der Hitzehypalgesie?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten und Probanden**

An den Versuchen nahmen insgesamt 18 gesunde Probanden (4 Frauen, 14 Männer, Durchschnittsalter  $40,2 \pm 4$  Jahre) und 26 Patienten (10 Frauen, 16 Männer, Durchschnittsalter  $63,1 \pm 1,7$  Jahre) teil. Alle Probanden und Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis, nachdem sie vorher schriftlich und mündlich über die Art und den Verlauf der Untersuchung entsprechend des von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigten Studienprotokolls aufgeklärt worden waren. Alle Untersuchungen wurden im Einklang mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Bei allen gesunden Kontrollprobanden wurden die Effekte von Menthol als auch von Capsaicin untersucht. Dabei war das Testareal der Fußrücken. Die erhobenen Daten dienten als Kontrolldaten für Patienten mit bilateralen Nervenschädigungen im Fußareal. Bei den Patienten erfolgte der Versuch in Abhängigkeit der Fragestellung entweder mit Menthol oder mit Capsaicin.

### **2.2 Untersuchungen mit Menthol**

An diesem Versuch nahmen 8 Patienten teil (2 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter  $60,5 \pm 4,6$  Jahre) (Tabelle 1). Alle Patienten litten seit mehreren Jahren unter neuropathischen Schmerzen (6 an einer peripheren und 2 an einer zentralen Schädigung) mit dem Leitsymptom einer Kältehyperalgesie.

Als Testareal wurde ein Hautareal im Gebiet der Kältehyperalgesie ausgewählt und das dazu kontralaterale Hautareal als Kontrollgebiet definiert. Da vier Patienten unter bilateralen Nervenläsionen im Bereich der Füße litten, wurde als Kontrolle der Untersuchung die Daten von 9 gesunden altersgepaarten Normalprobanden herangezogen.

Während des gesamten Versuches wurde zum Ausschluss eines Effektes lokaler Temperaturveränderungen auf die Schmerzempfindung die Hauttemperatur im Untersuchungsareal mit einer rückgekoppelten Wärmelampe konstant auf  $32^{\circ}\text{C}$  gehalten (Abbildung 2 und 3). Nach Erreichen der konstanten Hauttemperatur wurden im Gebiet der späteren Mentholapplikation die Empfindungsschwellen für Temperaturreize mit der quantitativen Thermoestung (siehe 2.4) gemessen. Anschließend wurde ein mit L-Menthol getränkter Tupfer auf das getestete Hautareal gelegt. Nach 15 Minuten wurde der Tupfer

entfernt und erneut die Empfindungsschwellen für Temperaturreize in diesem Areal gemessen (Abbildung 2 und 3).

| Nummer | Alter(Jahre)/<br>Geschlecht | Ätiologie vom Schmerz  | Lokalisation der<br>Kälteallodynie | Testareal               |
|--------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| 1      | 49/m                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Bilateral, Füße                    | Linker Fuß              |
| 2      | 59/m                        | PNP (Diabetes)         | Bilateral, Hände                   | Linke Hand              |
| 3      | 78/f                        | PNP (Diabetes)         | Bilateral, Füße                    | Rechter Fuß             |
| 4      | 63/m                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Bilateral, Füße                    | Linker Fuß              |
| 5      | 36/m                        | PTN                    | Linker Unterschenkel               | Linker<br>Unterschenkel |
| 6      | 69/m                        | PHN                    | Links Thorakal                     | Links Thorakal          |
| 7      | 67/m                        | Zentraler Schmerz      | Linke Hand                         | Linke Hand              |
| 8      | 63/f                        | Zentraler Schmerz      | Linker Fuß                         | Linker Fuß              |

**Tabelle 1:** Patienten mit neuropathischen Schmerzen und einer Kältehyperalgesie. PNP: Polyneuropathie; PTN: Posttraumatische Neuralgie; PHN: Postherpetische Neuralgie; f: weiblich; m: männlich

### 2.2.1 Mentholapplikation

Zur Applikation von Menthol wurde ein Tupfer (3 X 3 cm) mit 1 ml 40% L-Menthol gelöst in 90% Alkohol (hergestellt durch die Kieler Hofapotheke) getränkt. Der Tupfer wurde anschließend für 15 min bei Patienten im Areal der Kältehyperalgesie und bei den gesunden Probanden auf den Fußrücken gelegt. Um die Verdunstung des Ethanol zu verhindern, wurde der Tupfer mit einem Folienpflaster (Suprasorp F, Lohmann & Rauscher, Rengsdorf, Deutschland) abgedeckt. Nachdem der Tupfer entfernt worden war, wurden die Mentholreste von der Haut durch feuchtes Abreiben entfernt.

## Zeit

|                            |                                     |                            |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Quantitative Thermotestung | Menthol- bzw. Capsaicin-Applikation | Quantitative Thermotestung |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|

**Hauttemperatur konstant auf 32°C**

**Abbildung 2:** Schematisches Verlaufsprotokoll der Menthol bzw. Capsaicingabe. Zu Beginn des Versuches wurde eine quantitative Thermotestung im jeweiligen Untersuchungsareal durchgeführt. Die Hauttemperatur wurde in diesem Bereich während der gesamten Versuchsdauer konstant auf 32°C gehalten. Anschließend erfolgte die Menthol bzw. Capsaicinapplikation in diesem Areal. Nach Entfernung des Menthol- bzw. Capsaicin-getränkten Tupfers wurde die quantitative Thermotestung im Untersuchungsareal wiederholt.

### 2.3 Untersuchungen mit Capsaicin

Bei diesem Versuch wurden zwei Patientengruppen untersucht, die seit mehreren Jahren an einer peripheren Nervenläsion litten: Erstens, 11 Patienten mit neuropathischen Schmerzen, mit dem Leitsymptom von brennenden Spontanschmerzen sowie den Befund einer Hitzehypalgesie (5 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter  $62,8 \pm 3,6$  Jahre) (Tabelle 2). Zweitens, 9 schmerzfreie Neuropathiepatienten, die ebenfalls den Befund einer Hitzehypalgesie hatten (3 Frauen, 6 Männer, Durchschnittsalter  $62,8 \pm 2,9$  Jahre, ns) (Tabelle 3). Das Durchschnittsalter beider Patientengruppen unterschied sich nicht signifikant.

Als Testareale wurden ein Hautareal im Gebiet der Hitzehypalgesie und der Spontanschmerzen ausgewählt und das dazu kontralaterale Hautareal als Kontrollareal definiert. Bei Patienten, die unter bilateralen Nervenläsionen im Bereich der Füße litten, wurde als Kontrolle der Untersuchung die Daten von neun gesunden altersgepaarten Normalprobanden herangezogen.

Zum Ausschluss eines Effektes lokaler Temperaturveränderungen auf die Schmerzempfindung wurde in diesem Versuch die Hauttemperatur im Untersuchungsareal

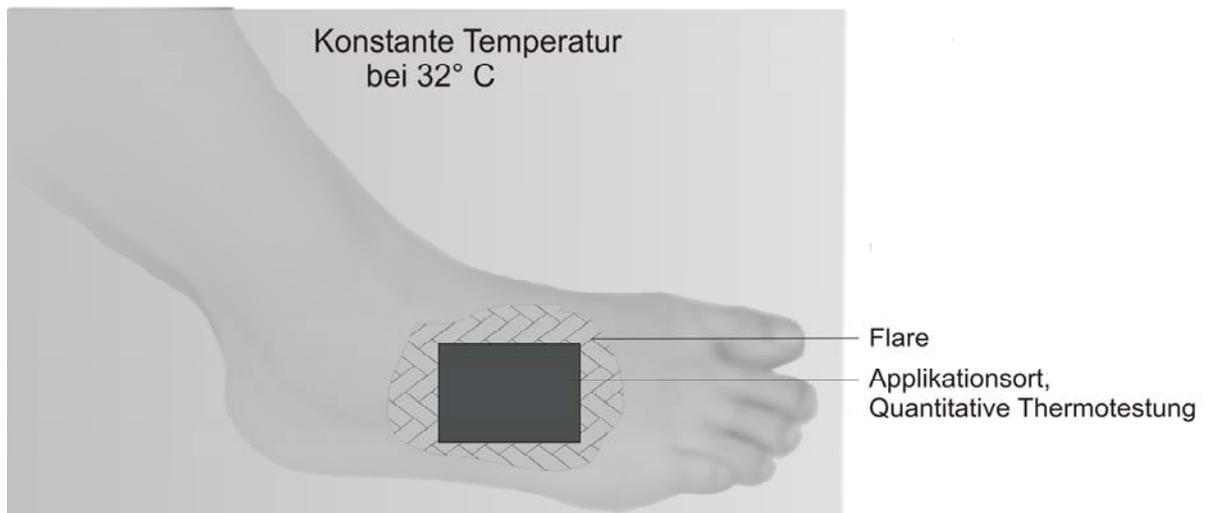
mit der rückgekoppelten Wärmelampe konstant ebenfalls auf 32°C gehalten (Abbildung 2 und 3). Nach Erreichen der konstanten Hauttemperatur wurden im Gebiet der späteren Capsaicinapplikation die Empfindungsschwellen für Temperaturreize mit der Quantitativen Thermotestung gemessen (siehe 2.4). Anschließend wurde ein mit Capsaicin getränkter Tupfer auf das getestete Hautareal gelegt. Nach 15 Minuten wurde der Tupfer entfernt und erneut die Empfindungsschwellen für Temperaturreize in diesem Areal gemessen (Abbildung 2 und 3). Anschließend wurde die Fläche der infolge der Capsaicinapplikation entstandenen sichtbaren Flare-Reaktion auf eine durchsichtige Plastikfolie übertragen und auf einem digitalen Planimeter (SummaSketch II Plus, Summagraphics, USA) quantifiziert (cm<sup>2</sup>).

| Nummer | Alter(Jahre)/<br>Geschlecht | Ätiologie vom Schmerz  | Lokalisation des<br>Hitzeschmerzdefizits | Testareal                       |
|--------|-----------------------------|------------------------|--|---------------------------------|
| 1      | 71/f                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Bilateral, Füße                          | Rechter Fuß                     |
| 2      | 36/m                        | PTN                    | Linker Unterschenkel                     | Linker US                       |
| 3      | 70/f                        | PHN                    | Links Thorakal                           | Links Thorakal                  |
| 4      | 66/m                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Linke Hand                               | Linke Hand                      |
| 5      | 66/m                        | PNP (Diabetes)         | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß                      |
| 6      | 77/m                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß                      |
| 7      | 63/m                        | PNP (Vit. B12-Mangel)  | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß<br>Linker<br>Oberarm |
| 8      | 55/f                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Linker Oberarm                           | Linker<br>Oberarm               |
| 9      | 59/f                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Bilateral, Füße                          | Rechter Fuß                     |
| 10     | 50/m                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Bilateral, Füße                          | Rechter Fuß                     |
| 11     | 78/f                        | PNP (unbek. Ätiologie) | Bilateral, Füße                          | Rechter Fuß                     |

**Tabelle 2:** Patienten mit neuropathischen Spontanschmerzen und einer Hitzehypalgesie. PNP: Polyneuropathie; PTN: Posttraumatische Neuralgie; PHN: Postherpetische Neuralgie; f: weiblich; m: männlich; US: Unterschenkel.

### 2.3.1 Capsaicinapplikation

Zur Capsaicinapplikation wurde ein Tupfer (3 X 3 cm) mit 0,3 ml 0,6%igen Capsaicin getränkt, das in Ethanol gelöst war (hergestellt durch die Kieler Hofapotheke), entsprechend 1,8 mg Capsaicin. Der Tupfer wurde anschließend für 15 min bei Patienten im Hitzehypalgesieareal bzw. bei den gesunden Probanden auf den Fußrücken gelegt. Um die Verdunstung des Ethanols zu verhindern, wurde der Tupfer mit einem Folienpflaster (Suprasorp F, Lohmann & Rauscher, Rengsdorf, Deutschland) abgedeckt. Nachdem der Tupfer entfernt worden war, wurden die Capsaicinreste von der Haut durch feuchtes Abreiben entfernt.



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Die Temperatur des Untersuchungsareals wurde bei 32° C konstant gehalten. Im Bereich des späteren Applikationsortes für Menthol bzw. Capsaicin wurde eine quantitative Thermotestung durchgeführt. Durch die Capsaicinapplikation wurde ein Axonreflex induziert, so dass eine Rötung (Flare) im Gebiet der Applikation und der Umgebung dieses Areals sichtbar wurde.

### 2.4 Erfassung der Empfindungsschwelle für Temperaturreize

Die Empfindung auf thermische Reize wurde mit der so genannten quantitativen Thermotestung (Thermal Sensory Analyzer (TSA) 2001-II, Medoc, Israel) bestimmt (Fruhstorfer et al., 1976, Yarnitsky et al., 1995, Rolke et al., 2006). Dabei wurden mit einem

aufgelegten Peltierelement (Thermode, 3x3cm) im Applikationsareal vom Menthol bzw. Capsaicin auf- bzw. absteigende Temperaturstimuli appliziert. Zur Bestimmung der Kalt- und Warmschwelle wurde ausgehend von einer Ausgangstemperatur von 32°C die Thermoden-Temperatur um 1°C pro Sekunde gesenkt bzw. erhöht. Der Patient bzw. Proband war instruiert eine Stopp-Taste zu drücken, sobald er eine Warm- bzw. Kaltempfindung verspürte. Dies wurde jeweils dreimal wiederholt und ein arithmetischer Mittelwert bestimmt, der die Kalt- bzw. Warmschwelle ergab.

Die Kälte- und Hitzeschmerzschwellen wurden nach demselben Prinzip bestimmt, wobei die Patienten und Probanden die Stopp-Taste drücken sollten, wenn sie erstmals eine schmerzhaft empfundene Temperaturempfindung verspürten.

Cut-off Temperaturen, bei denen sich das Gerät von selbst ausschaltete, waren 0°C und 50°C.

| Nummer | Alter(Jahre)/<br>Geschlecht | Ätiologie der<br>Neuropathie | Lokalisation des<br>Hitzeschmerzdefizits | Testareal   |
|--------|-----------------------------|------------------------------|--|-------------|
| 1      | 69/m                        | PNP (unbek. Ätiologie)       | Bilateral, Füße                          | Rechter Fuß |
| 2      | 60/f                        | PNP (unbek. Ätiologie)       | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß  |
| 3      | 69/m                        | PNP (unbek. Ätiologie)       | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß  |
| 4      | 71/m                        | PNP (unbek. Ätiologie)       | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß  |
| 5      | 44/f                        | PNP (Diabetes)               | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß  |
| 6      | 69/m                        | PNP (unbek. Ätiologie)       | Bilateral, Füße                          | Rechter Fuß |
| 7      | 70/m                        | PNP (unbek. Ätiologie)       | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß  |
| 8      | 55/f                        | PNP (unbek. Ätiologie)       | Bilateral, Füße                          | Linker Fuß  |
| 9      | 58/m                        | PNP (Diabetes)               | Bilateral, Füße                          | Rechter Fuß |

**Tabelle 3:** Patienten mit einer schmerzfreien Neuropathie und einer Hitzehypalgesie. PNP: Polyneuropathie; f: weiblich; m: männlich.

## 2.5 Statistische Analysen

Es wurde der Median, sowie die 25%- und 75%-Perzentile berechnet. Die erhobenen Daten für Empfindungsschwellen für Temperatureize wurden bei nicht erwarteter Normalverteilung im Paarvergleich mittels Wilcoxon-Test und U-Test verglichen.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% oder geringer wurde als signifikant bewertet. Getestet wurde jeweils gegen die Nullhypothese – Empfindungsschwellen für die Temperaturreize vor Applikation von Capsaicin bzw. Menthol sind gleich den Empfindungsschwellen nach Applikation von Capsaicin bzw. Menthol.

### **3. Ergebnisse**

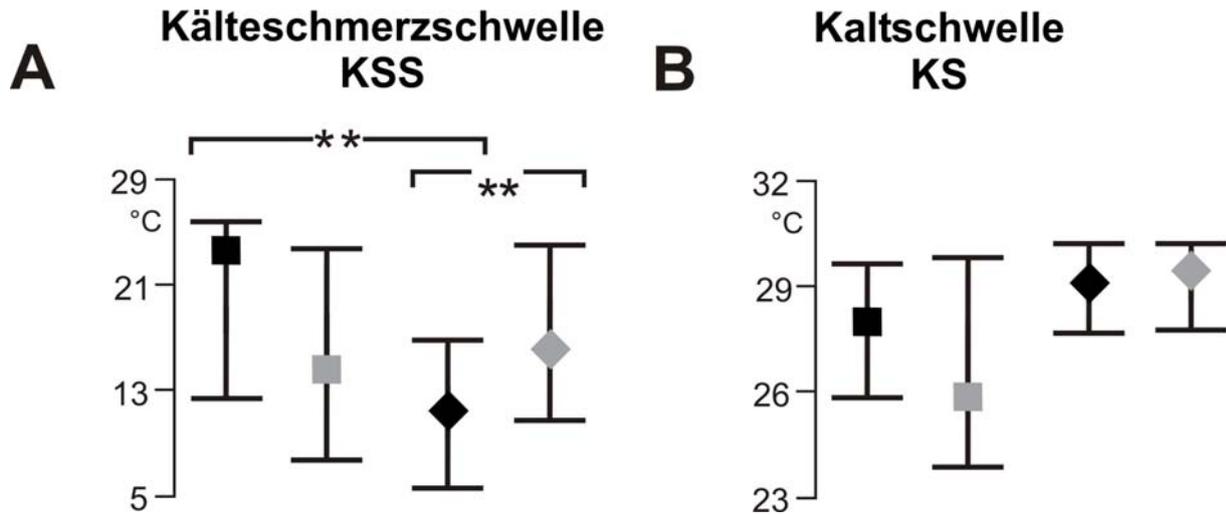
#### **3.1 Einfluss der Mentholapplikation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dem Leitsymptom einer Kältehyperalgesie**

Ziel der Studie war es, den Einfluss von topischem Menthol auf die Empfindungsschwellen für Temperaturreize bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zu bestimmen. Alle acht Patienten litten an neuropathischen Schmerzen mit dem charakteristischen Befund einer Kältehyperalgesie im betroffenen Hautareal. Die erhobenen Daten des Testareals (Gebiet der vorbestehenden Kältehyperalgesie) wurden mit den Daten des gesunden Kontrollareals verglichen.

In der Thermotestung zeigte sich vor der topischen Mentholapplikation, dass die Temperaturen, die als Kälteschmerz empfunden wurden, im neuropathischen Schmerzareal im Vergleich zu dem gesunden Kontrollareal signifikant höher waren (Median der Kälteschmerzschwelle: 23,6°C versus 11,4°C;  $p=0,006$ ). Diese erniedrigte Kälteschmerzschwelle im Testareal der neuropathischen Schmerzpatienten ist ein Zeichen der vorher bestehenden Kältehyperalgesie (Abbildung 4A).

Nach der Mentholapplikation zeigte sich im gesunden Kontrollareal eine signifikant erniedrigte Kälteschmerzschwelle, das heißt, dass ein Kälteschmerz bereits bei höheren Temperaturen ausgelöst würde (11,4°C versus 16,1°C;  $p=0,01$ ) (Abbildung 4A). Das ist die Folge einer Menthol-induzierten Kältehyperalgesie, wie sie bei Gesunden schon in mehreren Studien gezeigt worden ist (Wasner et al., 2004, Namer et al., 2005).

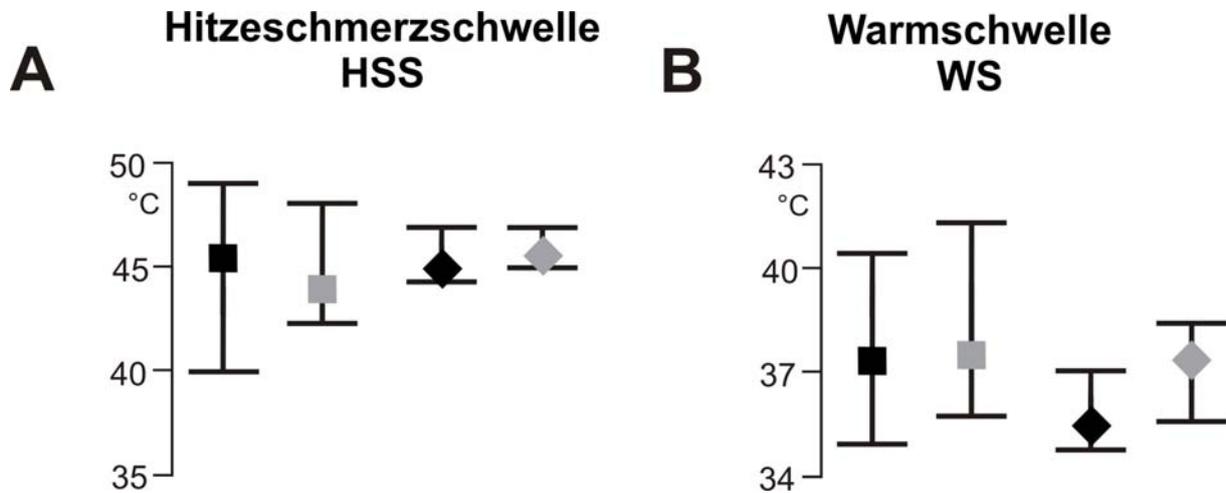
Im Gegensatz dazu waren die Menthol-induzierten Veränderungen der Kälteschmerzschwelle im neuropathischen Testareal (Gebiet der vorbestehenden Kältehyperalgesie) variabel und es konnte keine signifikante Veränderung beobachtet werden. Jedoch zeichnete sich ein Trend zur Erhöhung der Kälteschmerzschwelle ab, das heißt, dass bei sechs der acht Patienten der Kälteschmerz nach der Mentholgabe erst bei niedrigeren Temperaturen auftrat (23,6°C versus 14,5°C) (Abbildung 4A). Dieses Ergebnis könnte auf eine Reduzierung der Kältehyperalgesie durch Menthol hinweisen. Dementsprechend waren die Kälteschmerzschwellen im Test- und Kontrollareal nach der Mentholapplikation nicht mehr signifikant unterschiedlich (Abbildung 4A).



**Abbildung 4:** Untersuchung des Einflusses von Menthol auf Kälteschmerzschwelle (A) und Kaltschwelle (B) bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und einer Kältehyperalgesie. (A) Die Kälteschmerzschwelle (KSS) vor Menthol (schwarz) war im neuropathischen Testareal (schwarzes Rechteck) im Vergleich zum Kontrollareal (schwarze Raute) signifikant niedriger (das heißt, Kälteschmerz wird bereits bei höheren Temperaturen ausgelöst) entsprechend der im Testareal bestehenden Kältehyperalgesie. Nach Menthol (grau) zeigte sich im Kontrollareal (graue Raute) erwartungsgemäß eine signifikante Reduzierung der KSS im Sinne einer Menthol-induzierten Kältehyperalgesie. Im neuropathischen Testareal (graues Rechteck) zeigte sich dagegen ein nicht signifikanter Trend einer Menthol-induzierten Erhöhung der KSS, d.h. die Patienten empfanden nun eine Abnahme des vorbestehenden Kälteschmerzes. Dementsprechend bestand nach Menthol (grau) kein signifikanter Unterschied mehr in der KSS zwischen dem Test- und Kontrollareal. (B) Die Kaltschwelle (KS) war vor Menthol (schwarz) nicht signifikant unterschiedlich zwischen dem neuropathischen Schmerzareal (schwarzes Rechteck) und dem Kontrollareal (schwarze Raute). Menthol (grau) hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Kaltschwellen in beiden Arealen (graues Rechteck (Testareal) und graue Raute (Kontrollareal)). \*\*  $p < 0.01$ .

Neben der Kälteschmerzschwelle wurde der Einfluss der Mentholapplikation auf die Kalt-, Warm- und Hitzeschmerzempfindung untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Menthol keine Effekte auf die anderen thermischen Empfindungsschwellen hat sowohl im neuropathischen Testareal (Gebiet der vorbestehenden Kältehyperalgesie) (Kaltschwelle: 28°C versus 25,9°C, Warmschwelle: 37,4°C versus 37,5°C; Hitzeschmerzschwelle: 45,5°C versus 44°C) als auch im gesunden Kontrollareal (Kaltschwelle: 29,1°C versus 29,5°C; Warmschwelle: 35,9°C versus 37,4°C; Hitzeschmerzschwelle: 44,8°C versus 45,6°C) (Abbildung 4B, 5A, 5B). Auch beim Vergleich zwischen Test- und Kontrollareal fand sich sowohl vor als auch nach

Mentholapplikation kein signifikanter Unterschied in der Empfindung für Kalt-, Warm- und Hitzeschmerzreize.



**Abbildung 5:** Untersuchung des Einflusses von Menthol auf Hitzeschmerzschwelle (A) und Warmschwelle (B) bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und einer Kältehyperalgesie. (A) Die Hitzeschmerzschwelle (HSS) war vor Menthol (schwarz) nicht signifikant unterschiedlich zwischen dem neuropathischen Schmerzareal (schwarzes Rechteck) und dem Kontrollareal (schwarze Raute). Menthol (grau) hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Hitzeschmerzschwellen in beiden Arealen (graues Rechteck (Testareal) und graue Raute (Kontrollareal)). (B) Die Warmschwelle (WS) war vor Menthol (schwarz) nicht signifikant unterschiedlich zwischen dem neuropathischen Schmerzareal (schwarzes Rechteck) und dem Kontrollareal (schwarze Raute). Menthol (grau) hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Warmschwellen in beiden Arealen (graues Rechteck (Testareal) und graue Raute (Kontrollareal)).

### 3.2 Einfluss der Capsaicinapplikation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und schmerzloser Neuropathie

Ziel dieser Untersuchung war es zu prüfen, ob die topische Capsaicinapplikation Auswirkungen auf die Empfindungsschwellen für Temperaturreize bei neuropathischen Schmerzpatienten hat und ob es einen Unterschied zwischen dem neuropathischen Testareal und dem gesunden Kontrollareal gibt. Zudem wurde untersucht, ob Capsaicin unterschiedliche Effekte hat, wenn es bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dem Symptom der Hitzehyperalgesie topisch appliziert wird im Gegensatz zu einer zweiten

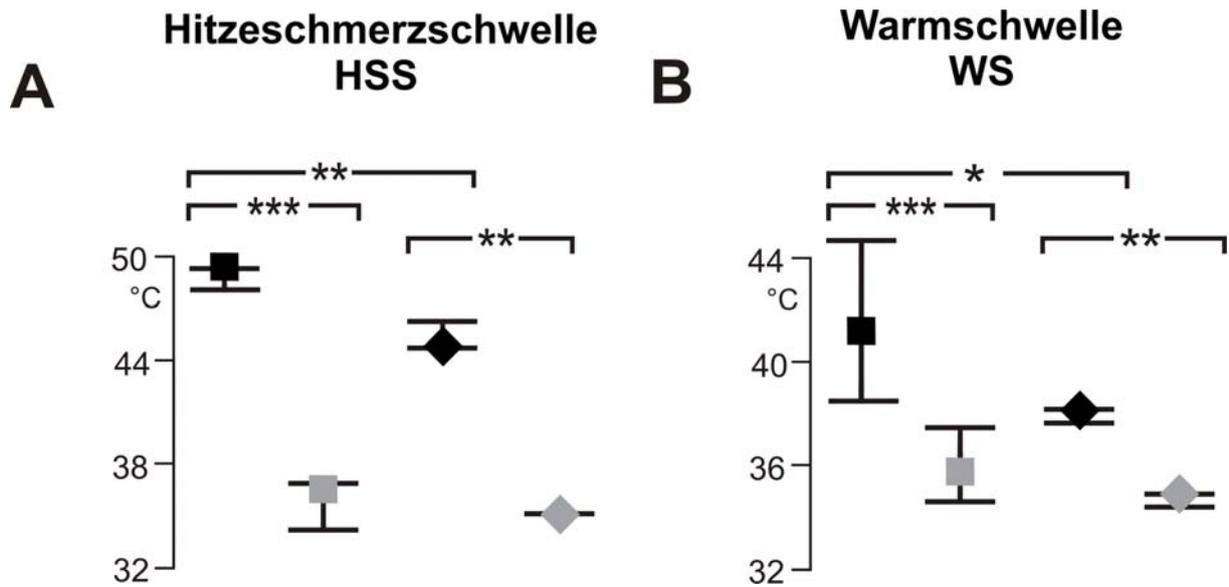
Kontrollgruppe von Patienten, die eine schmerzlose Neuropathie und zusätzlich auch eine Hitzehypalgesie hatten.

### 3.2.1 Einfluss von Capsaicin auf die Hitzeschmerzschwelle

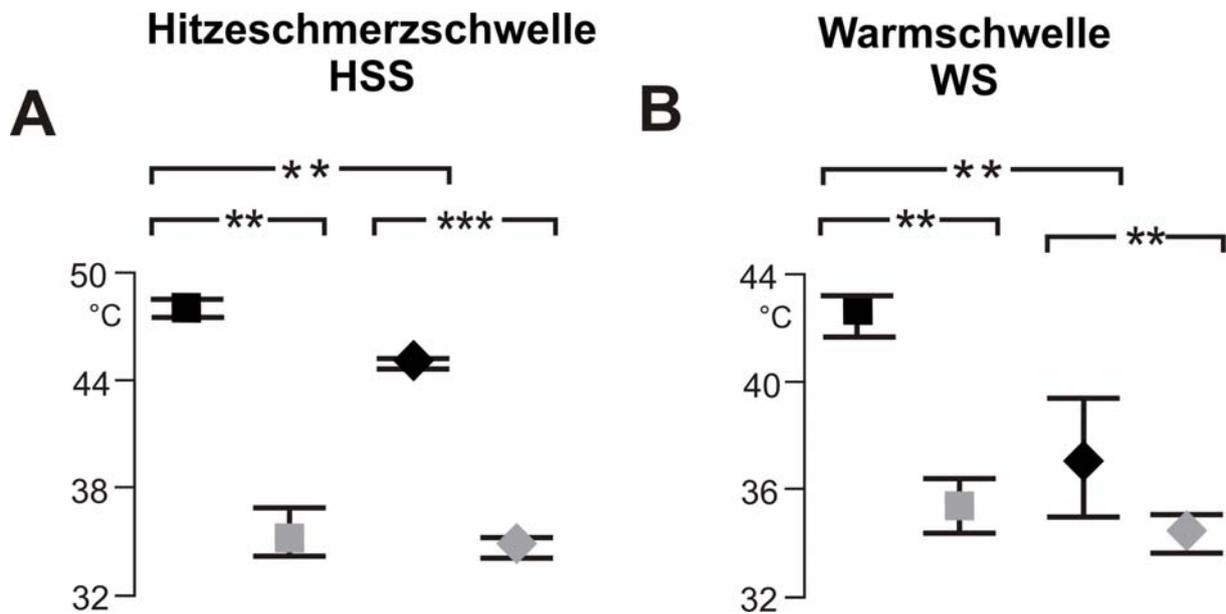
In der Thermotestung vor Capsaicinapplikation konnte gezeigt werden, dass die Temperaturen, die als Hitzeschmerz empfunden werden, im neuropathischen Schmerzareal der Patienten im Vergleich zu dem gesunden Kontrollareal signifikant höher waren (Median der Hitzeschmerzschwelle: 49,6°C versus 45,0 °C;  $p=0,007$ ). Diese erhöhte Hitzeschmerzschwelle im Testareal der neuropathischen Schmerzpatienten ist ein Zeichen der vorbestehenden Hitzehypalgesie (Abbildung 6A).

Analoge Ergebnisse ergab die Thermotestung vor Capsaicinapplikation bei Patienten mit schmerzloser Neuropathie. Hier fand sich im schmerzlosen Neuropathieareal ebenfalls eine signifikant erhöhte Hitzeschmerzschwelle im Vergleich zu dem gesunden Kontrollareal dieser Patientengruppe (48,1°C versus 44,9°C;  $p=0,004$ ), was für eine vorher bestehende Hitzehypalgesie im schmerzlosen Neuropathieareal spricht (Abbildung 7A).

Anschließend wurde der Einfluss von Capsaicin auf die Hitzeschmerzschwelle im neuropathischen Schmerzareal und im gesunden Kontrollareal untersucht. Es zeigte sich im gesunden Kontrollareal eine signifikante Reduzierung der Hitzeschmerzschwelle, das heißt, dass die Temperaturen, die einen Hitzeschmerz auslösen nach Capsaicin deutlich niedriger waren (45°C versus 35,2°C;  $p=0,003$ ). Interessanterweise führte auch die Capsaicinapplikation im neuropathischen Schmerzareal mit vorbestehender Hitzehypalgesie zu einer signifikanten Reduzierung der Hitzeschmerzschwelle (49,6°C versus 36,6°C;  $p=0,0002$ ). Dieses kann als Ausdruck einer peripheren Sensibilisierung primärer nozizeptiver Afferenzen gedeutet werden. Damit zeigte sich sowohl im Testareal als auch im Kontrollareal eine Capsaicin-induzierte Hitzehyperalgesie (Abbildung 6A). Im Gegensatz zur Thermotestung vor Capsaicin konnte nun nach Capsaicin kein signifikanter Unterschied bei der Hitzeschmerzschwelle zwischen dem neuropathischen Test- und Kontrollareal mehr nachgewiesen werden (Abbildung 6A). Die Capsaicinapplikation in der zweiten Patientengruppe (schmerzlose Neuropathie und vorbestehende Hitzehypalgesie) führte zu ähnlichen Ergebnissen. Somit kam es im gesunden Kontrollareal zu einer Capsaicin-induzierten Hyperalgesie (44,9°C versus 35,2°C;  $p=0,0003$ ) (Abbildung 7A). Aber auch im schmerzlosen Neuropathieareal mit vorbestehender Hitzehypalgesie konnte durch Capsaicin



**Abbildung 6:** Untersuchung des Einflusses von Capsaicin auf Hitzeschmerzschwelle (A) und Warmschwelle (B) bei neuropathischen Schmerzpatienten und einer Hitzehypalgesie. (A) Die Hitzeschmerzschwelle (HSS) vor Capsaicin (schwarz) war im schmerzhaften Testareal (schwarzes Rechteck) im Vergleich zum Kontrollareal (schwarze Raute) signifikant höher (d.h., Hitzeschmerz wird erst bei höheren Temperaturen ausgelöst) entsprechend der im Testareal bestehenden Hitzehypalgesie. Nach Capsaicin (grau) konnte im Kontrollareal (graue Raute) erwartungsgemäß eine signifikante Reduzierung der HSS im Sinne einer Capsaicin-induzierten Hitzehyperalgesie gezeigt werden. Interessanterweise zeigte sich auch im schmerzhaften Testareal (graues Rechteck) der gleiche Effekt und es kam zu einer signifikanten Capsaicin-induzierten Reduzierung der HSS, d.h. die Patienten empfanden nun bei niedrigeren Temperaturen einen Hitzeschmerz. Dementsprechend bestand nach Capsaicin (grau) nun kein signifikanter Unterschied mehr in der HSS zwischen dem Testareal (graues Rechteck) und dem Kontrollareal (graue Raute). (B) Die Warmschwelle (WS) war vor Capsaicin (schwarz) im neuropathischen Testareal (schwarzes Rechteck) verglichen mit dem Kontrollareal (schwarze Raute) signifikant erhöht (d.h., Wärme wird im Testareal erst bei höheren Temperaturen empfunden). Nach Capsaicin (grau) veränderte sich die WS sowohl im schmerzhaften Testareal (graues Rechteck) als auch im Kontrollareal (graue Raute) im Sinne einer signifikanten Capsaicin-vermittelten Reduzierung der WS. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Testareal (graues Rechteck) und dem Kontrollareal (graue Raute) konnte nach Capsaicin (grau) nicht mehr gefunden werden. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .



**Abbildung 7:** Untersuchung des Einflusses von Capsaicin auf Hitzeschmerzschwelle (A) und Warmschwelle (B) bei schmerzlosen Neuropathiepatienten und einer Hitzehypalgesie. (A) Die Hitzeschmerzschwelle (HSS) vor Capsaicin (schwarz) war im schmerzlosen Testareal (schwarzes Rechteck) im Vergleich zum Kontrollareal (schwarze Raute) signifikant höher (d.h., Hitzeschmerz wird erst bei höheren Temperaturen ausgelöst) entsprechend der im Testareal bestehenden Hitzehypalgesie. Nach Capsaicin (grau) konnte im Kontrollareal (graue Raute) erwartungsgemäß eine signifikante Reduzierung der HSS im Sinne einer Capsaicin-induzierten Hitzehyperalgesie gezeigt werden. Interessanterweise zeigte sich auch im schmerzlosen Testareal (graues Rechteck) der gleiche Effekt und es kam zu einer signifikanten Capsaicin-induzierten Reduzierung der HSS, d.h. die Patienten empfanden nun bei niedrigeren Temperaturen einen Hitzeschmerz. Dementsprechend bestand nach Capsaicin (grau) nun kein signifikanter Unterschied mehr in der HSS zwischen dem Testareal (graues Rechteck) und dem Kontrollareal (graue Raute). (B) Die Warmschwelle (WS) war vor Capsaicin (schwarz) im schmerzlosen Testareal (schwarzes Rechteck) verglichen mit dem Kontrollareal (schwarze Raute) signifikant erhöht. Nach Capsaicin (grau) veränderte sich die WS sowohl im schmerzlosen Testareal (graues Rechteck) als auch im Kontrollareal (graue Raute) im Sinne einer signifikanten Capsaicin-vermittelten Reduzierung der WS. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Testareal (graues Rechteck) und dem Kontrollareal (graue Raute) konnte nach Capsaicin (grau) nicht mehr gefunden werden. \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

die Hitzeschmerzschwelle signifikant erniedrigt werden, im Sinne einer induzierten Hitzehyperalgesie ( $48,1^{\circ}\text{C}$  versus  $35,2$ ;  $p=0,002$ ). Durch die periphere Sensibilisierung primärer nozizeptiver Afferenzen war nun kein signifikanter Unterschied bei der Hitzeschmerzschwelle zwischen den beiden Arealen mehr nachweisbar (Abbildung 7A). Bei der Betrachtung der Hitzeschmerzschwelle nach der Capsaicinapplikation zwischen dem neuropathischen Schmerzareal der ersten Patientengruppe und dem schmerzlosen Neuropathieareal der zweiten Patientengruppe zeigte sich wie vor der Capsaicinapplikation kein signifikanter Unterschied (Abbildung 8A).

### **3.2.2 Einfluss auf die Warmschwelle**

Vor der Capsaicinapplikation wurden die Warmschwellen im neuropathischen Schmerzareal und dem gesunden Kontrollareal bestimmt und miteinander verglichen. Dabei fiel im Testareal eine signifikant erhöhte Warmschwelle auf ( $41,3^{\circ}\text{C}$  (Testareal) versus  $38,2^{\circ}\text{C}$  (Kontrollareal);  $p=0,026$ ) (Abbildung 6B).

Auch in der zweiten Untersuchungsgruppe (schmerzlose Neuropathiepatienten) zeigte sich im Testareal verglichen mit dem Kontrollareal vor Capsaicinapplikation eine signifikant erhöhte Warmschwelle ( $43,2^{\circ}\text{C}$  versus  $38,2^{\circ}\text{C}$ ;  $p=0,001$ ) (Abbildung 7B).

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Warmschwelle im neuropathischen Schmerzareal der ersten Patientengruppe und dem schmerzlosen Neuropathieareal der zweiten Patientengruppe bestand nicht (Abbildung 8B).

Anschließend wurde Capsaicin appliziert und wiederum die Warmschwellen in beiden Untersuchungsgruppen bestimmt. Interessanterweise führte in der ersten Untersuchungsgruppe Capsaicin sowohl im schmerzhaften Neuropathieareal ( $41,3^{\circ}\text{C}$  versus  $35,7^{\circ}\text{C}$ ;  $p=0,0005$ ) als auch im entsprechenden Kontrollareal ( $38,2^{\circ}\text{C}$  versus  $34,9^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0,003$ ) zu einer signifikanten Reduzierung der Warmschwelle. Durch die Capsaicin-vermittelte Reduzierung der Warmschwelle in beiden Untersuchungsarealen konnte nach Capsaicinapplikation kein signifikanter Unterschied mehr gefunden werden ( $35,7^{\circ}\text{C}$  versus  $34,9^{\circ}\text{C}$ ) (Abbildung 6B).

In der zweiten Untersuchungsgruppe der Patienten mit schmerzloser Neuropathie hatte Capsaicin denselben Einfluss auf die Warmschwelle. Es zeigte sich eine signifikante Reduzierung der Warmschwelle im schmerzlosen Neuropathieareal ( $43,2^{\circ}\text{C}$  versus  $35,8^{\circ}\text{C}$ ;  $p=0,002$ ) und im dazugehörigen Kontrollareal ( $38,2^{\circ}\text{C}$  versus  $34,9^{\circ}\text{C}$ ;  $p=0,003$ ).

Dementsprechend waren die Warmschwelen im Test- und Kontrollareal nach der Capsaicinapplikation nicht mehr signifikant unterschiedlich (Abbildung 7B).

Durch die Capsaicinapplikation zeigte sich sowohl im neuropathischen Schmerzareal als auch im schmerzlosen Neuropathieareal eine Reduzierung der Warmschwelle als Ausdruck einer peripheren Sensibilisierung nozizeptiver Afferenzen. Vor und nach Capsaicinapplikation fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 8B).

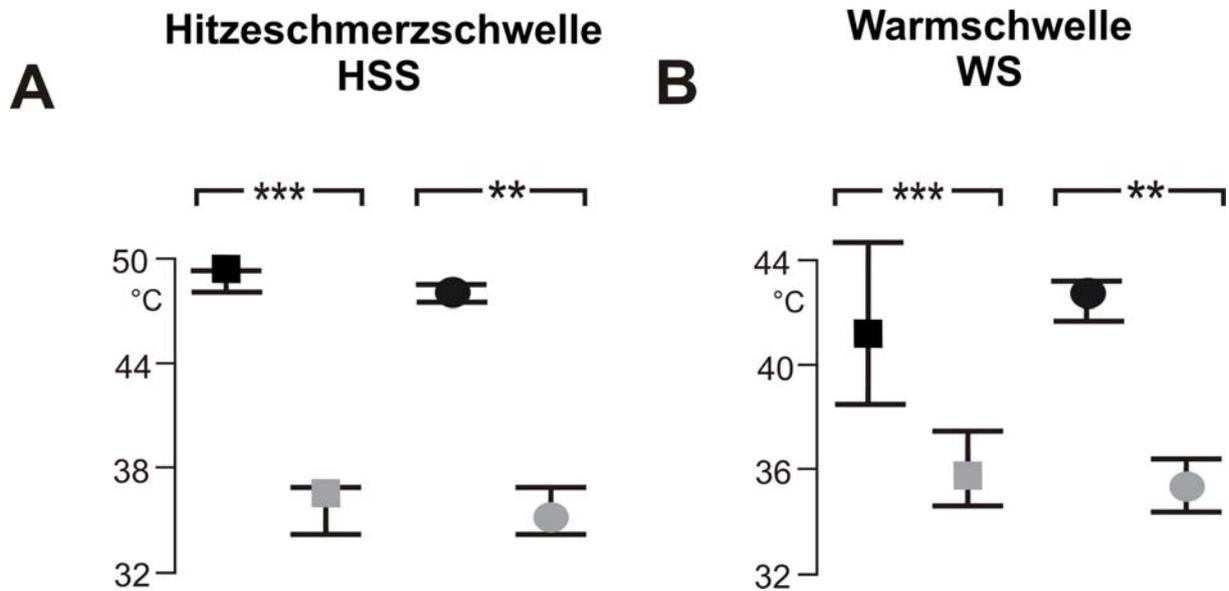
Insgesamt sind die Warmschwelen und Hitzeschmerzwelen nach Capsaicin innerhalb der Gruppen sehr ähnlich, weil bei vielen Probanden und Patienten die erste Warmempfindung gleichzeitig nahezu identisch ist mit der ersten Empfindung eines Hitzeschmerzes.

### **3.2.3 Einfluss auf die Kälteschmerzschwelle**

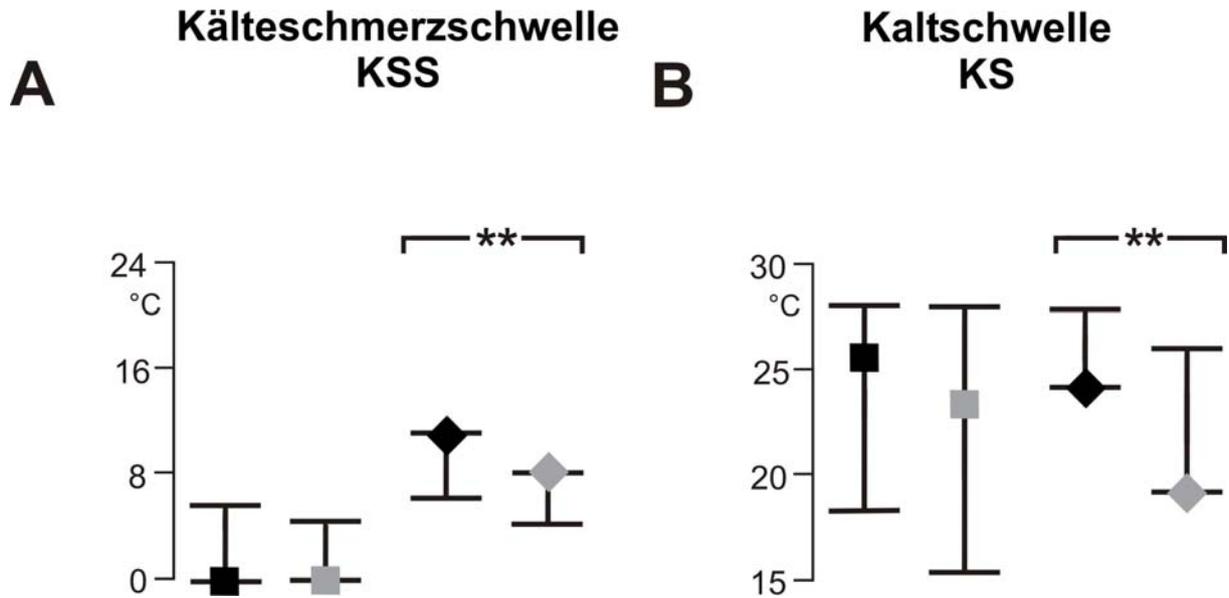
Neben der Hitzeschmerz- und Warmschwelle wurde in beiden Patientengruppen der Einfluss der Capsaicinapplikation auf weitere Empfindungsschwelen für die Temperaturreize, wie die Kälteschmerz- und Kältschwelle, untersucht.

Vor der Capsaicinapplikation zeigte sich bei der Kälteschmerzschwelle in der ersten Patientengruppe (Patienten mit neuropathischen Schmerzen und einer Hitzehypalgesie) ein Trend einer erhöhten Kälteschmerzschwelle im neuropathischen Testareal verglichen mit dem entsprechenden Kontrollareal ( $0^{\circ}\text{C}$  (Testareal) versus  $10,6^{\circ}\text{C}$  (Kontrollareal)), das heißt, dass Kälteschmerz im Testareal tendenziell erst bei niedrigeren Temperaturen empfunden wird (Abbildung 9A).

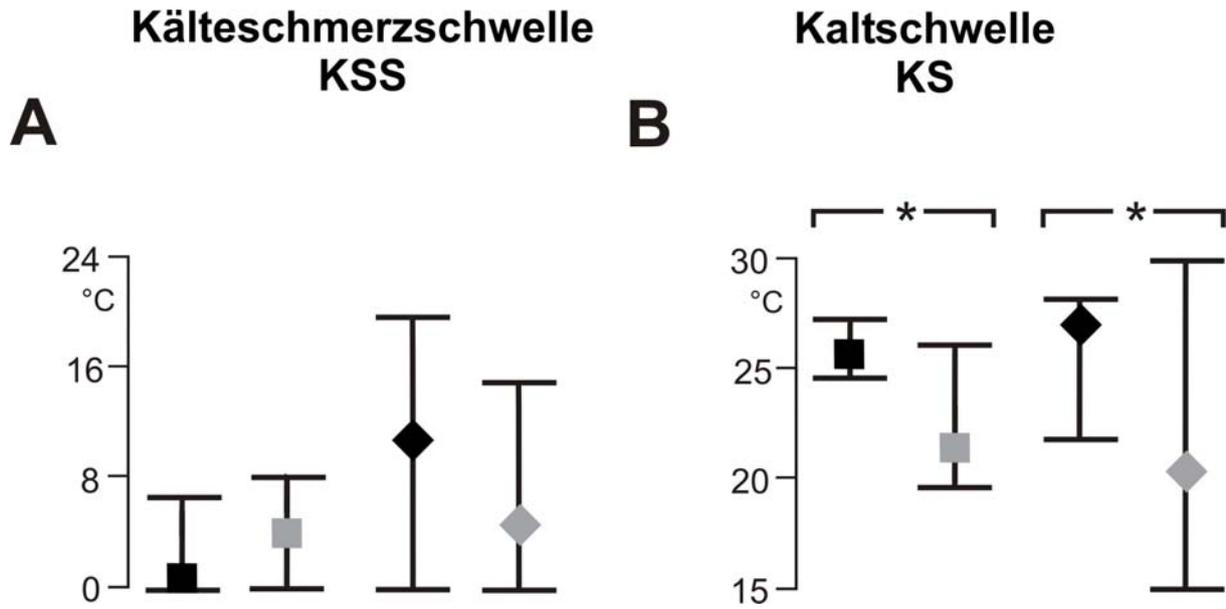
Auch in der zweiten Untersuchungsgruppe (Patienten mit schmerzloser Neuropathie und einer Hitzehypalgesie) zeigte sich bei der Kälteschmerzschwelle ein Trend einer erhöhten Kälteschmerzschwelle im schmerzlosen Testareal verglichen mit dem entsprechendem Kontrollareal ( $0,9^{\circ}\text{C}$  (Testareal) versus  $10,9^{\circ}\text{C}$  (Kontrollareal)) (Abbildung 10A).



**Abbildung 8:** Vergleich des Einflusses von Capsaicin auf die Hitzeschmerzschwelle (A) und Warmschwelle (B) zwischen dem Areal der neuropathischen Schmerzpatienten und dem Areal der schmerzlosen Neuropathiepatienten. (A) Bei der Hitzeschmerzschwelle (HSS) vor Capsaicin (schwarz) zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem schmerzhaften Testareal (schwarzes Rechteck) und dem schmerzlosen Testareal der zweiten Untersuchungsgruppe (schwarzer Kreis). Nach Capsaicin (grau) konnte sowohl im schmerzhaften Testareal (schwarzes Rechteck) als auch im schmerzlosen Testareal (schwarzer Kreis) eine signifikante Reduzierung der HSS (d.h., Hitzeschmerz wird bei niedrigeren Temperaturen empfunden) im Sinne einer Capsaicin-induzierten Hitzehyperalgesie gezeigt werden. Dementsprechend bestand auch nach Capsaicin (grau) kein signifikanter Unterschied bei der HSS zwischen dem schmerzhaften Testareal der neuropathischen Schmerzpatienten (graues Rechteck) und dem schmerzlosen Testareal der schmerzlosen Neuropathiepatienten (grauer Kreis). (B) Die Warmschwelle (WS) war vor Capsaicin (schwarz) im schmerzhaften Testareal (schwarzes Rechteck) verglichen mit dem schmerzlosen Testareal (schwarzer Kreis) nicht signifikant unterschiedlich. Nach Capsaicin (grau) veränderte sich die WS sowohl im schmerzhaften Testareal (graues Rechteck) als auch im schmerzlosen Testareal der zweiten Untersuchungsgruppe (grauer Kreis) im Sinne einer signifikanten Capsaicin-vermittelten Reduzierung der WS. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Arealen konnte nach Capsaicin (grau) nicht gefunden werden. \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .



**Abbildung 9:** Untersuchung des Einflusses von Capsaicin auf Kälteschmerzschwelle (A) und Kaltschwelle (B) bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und einer Hitzehypalgesie. (A) Bei der Kälteschmerzschwelle (KSS) vor Capsaicin (schwarz) zeigte sich ein Trend einer erhöhten KSS im neuropathischen Testareal (schwarzes Rechteck) im Vergleich zum Kontrollareal (schwarze Raute) (das heißt, Kälteschmerz wird erst bei niedrigeren Temperaturen ausgelöst) entsprechend einer im Testareal bestehenden Kältehypalgesie. Nach Capsaicin (grau) zeigte sich im Kontrollareal (graue Raute) eine signifikante Erhöhung der KSS, das heißt, Kälteschmerz wird jetzt erst bei niedrigeren Temperaturen ausgelöst. Im neuropathischen Testareal (graues Rechteck) hatte Capsaicin (grau) keinen wesentlichen Einfluss auf die KSS. Auch nach Capsaicin (grau) blieb der Trend einer erhöhten KSS im neuropathischen Testareal (graues Rechteck) im Vergleich zum Kontrollareal (graue Raute) erhalten. (B) Die Kaltschwelle (KS) vor Capsaicin (schwarz) zeigte keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem neuropathischen Schmerzareal (schwarzes Rechteck) und dem Kontrollareal (schwarze Raute). Nach Capsaicin (grau) kam es zu keiner signifikanten Veränderung im neuropathischen Schmerzareal (graues Rechteck). Jedoch führte Capsaicin (grau) im Kontrollareal (graue Raute) zu einer Capsaicin-vermittelten Erhöhung der Kaltschwelle, das heißt, Kälte wird nun weniger empfunden. Ein signifikanter Unterschied nach Capsaicin konnte (grau) zwischen dem Testareal (graues Rechteck) und dem Kontrollareal (graue Raute) nicht gefunden werden. \*\*  $p < 0.01$ .

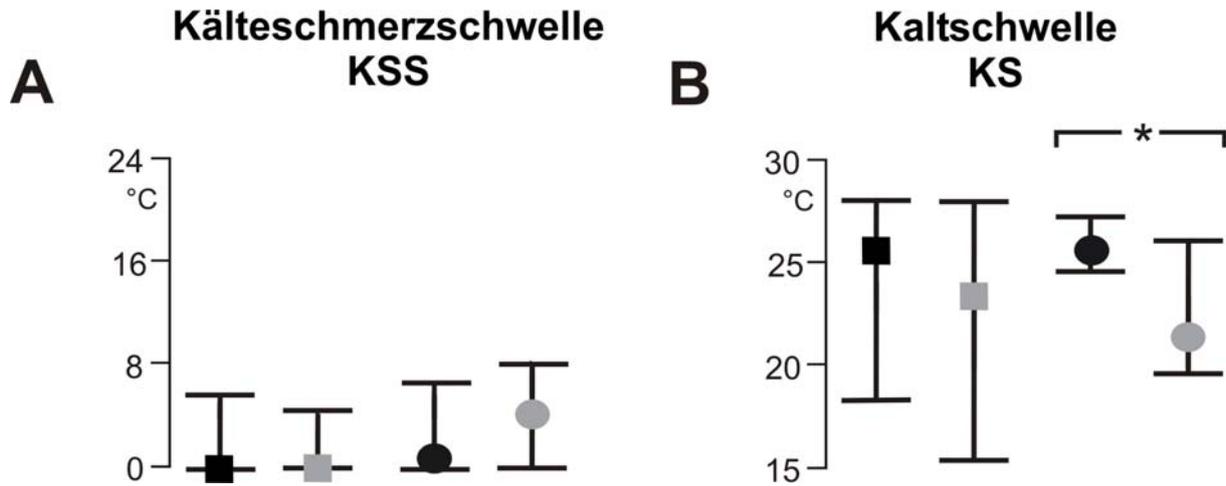


**Abbildung 10:** Untersuchung des Einflusses von Capsaicin auf Kälteschmerzschwelle (A) und Kaltschwelle (B) bei schmerzlosen Neuropathiepatienten mit einer Hitzehypalgesie. (A) Bei der Kälteschmerzschwelle (KSS) vor Capsaicin (schwarz) zeigte sich ein Trend einer erhöhten KSS im schmerzlosen Testareal (schwarzes Rechteck) im Vergleich zum Kontrollareal (schwarze Raute) entsprechend einer im Testareal bestehenden Kältehypalgesie (das heißt, Kälteschmerz wird erst bei niedrigeren Temperaturen ausgelöst). Nach Capsaicin (grau) zeigte sich ein Trend einer erniedrigten KSS im schmerzlosen Testareal (graues Rechteck) (das heißt, Kälteschmerz wird schon bei höheren Temperaturen ausgelöst). Im Gegensatz zum Testareal (graues Rechteck) zeigte sich im Kontrollareal (graue Raute) ein Trend einer Capsaicin-vermittelten Erhöhung der KSS. Dementsprechenden bestand nach Capsaicin (grau) wie vor Capsaicin (schwarz) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsarealen (graues Rechteck (Testareal) und graue Raute (Kontrollareal)). (B) Die Kaltschwelle (KS) vor Capsaicin (schwarz) zeigte keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem schmerzlosen Testareal (schwarzes Rechteck) und dem Kontrollareal (schwarze Raute). Nach Capsaicin (grau) kam es im schmerzlosen Testareal (graues Rechteck) zu einer signifikanten Capsaicin-vermittelten Erhöhung der Kaltschwelle (d.h., Kälte wird schlechter empfunden). Analog zum Testareal (graues Rechteck) führte Capsaicin (grau) auch im Kontrollareal (graue Raute) zu einer signifikanten Capsaicin-vermittelten Erhöhung der Kaltschwelle. Nach Capsaicin (grau) zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Arealen. \*  $p < 0.05$ .

Anschließend wurde Capsaicin appliziert und wiederum die Kälteschmerzschwelle bestimmt. Hierbei zeigte sich durch Capsaicinapplikation keine signifikante Veränderung der Kälteschmerzschwelle im schmerzhaften Testareal der ersten Untersuchungsgruppe (0,0°C versus 0,0°C) (Abbildung 9A). Jedoch muss dabei beachtet werden, dass die Cut-off Temperatur, bei der sich das Gerät zur Erfassung der Empfindungsreize für Temperaturereize von selbst ausschaltet, 0°C ist. Deshalb konnte im Testareal eine eventuelle Erhöhung der Kälteschmerzschwelle nicht festgestellt werden, da vor Capsaicin die Kälteschmerzschwelle schon bei 0°C lag. Im Gegensatz dazu wurde die Kälteschmerzschwelle im Kontrollareal der Schmerzpatienten signifikant durch Capsaicin erhöht, das heißt, dass ein Kälteschmerz erst bei niedrigeren Temperaturen ausgelöst würde (10,6°C versus 8,1°C;  $p=0,005$ ) (Abbildung 9A). Ein signifikanter Unterschied der Kälteschmerzschwelle nach Capsaicinapplikation zwischen den beiden Untersuchungsarealen fand sich nicht, aber der Trend einer erhöhten Kälteschmerzschwelle im neuropathischen Testareal verglichen mit dem Kontrollareal blieb erhalten.

In der zweiten Untersuchungsgruppe (Patienten mit schmerzloser Neuropathie und der vorbestehenden Hitzehypalgesie) zeigte sich im schmerzlosen Testareal eine nicht signifikante Veränderung der Kälteschmerzschwelle durch die Capsaicinapplikation (0,9°C versus 4,0°C) (Abbildung 10A). Im entsprechenden Kontrollareal zeigte sich auch keine signifikante Veränderung, allerdings zeigte sich ein Trend einer Capsaicin-vermittelten Erhöhung der Kälteschmerzschwelle, das heißt, dass nach Capsaicin erst bei niedrigeren Temperaturen der Kälteschmerz auftrat (10,9°C versus 4,6°C) (Abbildung 10A). Die Kälteschmerzschwellen im schmerzlosen Test- und Kontrollareal nach Capsaicin unterschieden sich jedoch nicht signifikant.

Bei der Betrachtung der Kälteschmerzschwelle nach der Capsaicinapplikation im neuropathischen Schmerzareal der ersten Patientengruppe und im schmerzlosen Neuropathieareal der zweiten Patientengruppe zeigte sich, wie vor der Capsaicinapplikation, kein signifikanter Unterschied, da Capsaicin in den beiden Testarealen keinen wesentlichen Einfluss auf die Kälteschmerzschwelle hatte (Abbildung 11A).



**Abbildung 11:** Vergleich des Einflusses von Capsaicin auf die Kälteschmerzschwelle (A) und Kaltschwelle (B) zwischen dem Areal der neuropathischen Schmerzpatienten und dem Areal der schmerzlosen Neuropathiepatienten. (A) Bei der Kälteschmerzschwelle (KSS) vor Capsaicin (schwarz) zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem schmerzhaften Testareal (schwarzes Rechteck) und dem schmerzlosen Testareal der zweiten Untersuchungsgruppe (schwarzer Kreis). Capsaicin (grau) führte sowohl im schmerzhaften Testareal (graues Rechteck) als auch im schmerzlosen Testareal (graue Raute) zu keiner wesentlichen Veränderung der KSS. Dementsprechend bestand auch nach Capsaicin (grau) kein signifikanter Unterschied bei der KSS zwischen dem schmerzhaften Testareal der neuropathischen Schmerzpatienten (graues Rechteck) und dem schmerzlosen Testareal der schmerzlosen Neuropathiepatienten (grauer Kreis). (B) Die Kaltschwelle (KS) war vor Capsaicin (schwarz) im schmerzhaften Testareal (schwarzes Rechteck) verglichen mit dem schmerzlosen Testareal (schwarzer Kreis) nicht signifikant unterschiedlich. Interessanterweise zeigte sich nach Capsaicin (grau) im schmerzlosen Testareal (grauer Kreis) eine signifikante Erhöhung der KS (d.h., Kälte wird bei niedrigeren Temperaturen empfunden). Im schmerzhaften Testareal (graues Rechteck) führte die Capsaicinapplikation (grau) allenfalls zu einem Trend einer Erhöhung der KS. Ein signifikanter Unterschied zwischen der KS nach Capsaicin (grau) fand sich zwischen den beiden Untersuchungsarealen nicht.\*  $p < 0.05$ .

### 3.2.4 Einfluss auf die Kaltschwelle

In der Thermotestung zur Bestimmung der Kaltschwelle vor Capsaicinapplikation zeigte sich, dass die Kaltschwelle des schmerzhaften Testareals der ersten Untersuchungsgruppe und des entsprechenden Kontrollareals nicht signifikant unterschiedlich waren (Abbildung 9B). Auch in der zweiten Untersuchungsgruppe (schmerzlose Neuropathiepatienten) konnte zwischen dem schmerzlosen Testareal und dem dazugehörigen Kontrollareal kein signifikanter

Unterschied bei der Kaltschwelle gefunden werden (Abbildung 10B). Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied der Kaltschwellen zwischen den Testarealen der ersten und zweiten Untersuchungsgruppe (Abbildung 11B).

Durch die Capsaicinapplikation kam es im neuropathischen Testareal (Schmerzareal) der ersten Untersuchungsgruppe zu einem Trend einer Capsaicin-vermittelten Erhöhung der Kaltschwelle (25,6°C versus 23,4°C) (Abbildung 9B). Im dazugehörigen Kontrollareal zeigte sich nicht nur ein Trend, sondern eine signifikante Erhöhung der Kaltschwelle, das heißt, es wurde weniger Kälte empfunden (24,2°C versus 19,3°C) (Abbildung 9B). Ein signifikanter Unterschied der Kaltschwelle nach Capsaicin zwischen dem Testareal und dem dazugehörigen Kontrollareal fand sich nicht.

Bei Betrachtung der Kaltschwelle im Testareal der zweiten Untersuchungsgruppe (schmerzlose Neuropathiepatienten) zeigte sich im Gegensatz zum Testareal der ersten Untersuchungsgruppe eine signifikante Veränderung im Sinne einer Capsaicin-vermittelten Erhöhung der Kaltschwelle (25,6°C versus 21,3°C;  $p=0,01$ ) (Abbildung 10B). Zu einem ähnlichen Ergebnis führte auch die Capsaicinapplikation im entsprechenden Kontrollareal (26,8°C versus 20,3°C;  $p=0,01$ ) (Abbildung 10B). Damit wurde nach der Capsaicinapplikation sowohl im Testareal als auch im Kontrollareal der zweiten Untersuchungsgruppe weniger Kälte empfunden. Ein signifikanter Unterschied der Kaltschwelle nach Capsaicinabgabe zwischen dem Test- und Kontrollareal fand sich wie vor Capsaicinapplikation nicht.

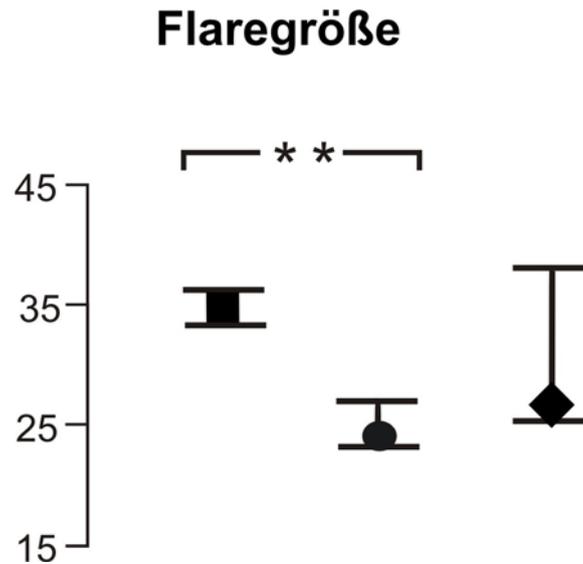
Interessanterweise konnte durch die Capsaicinapplikation ein Unterschied bei der Kaltschwelle zwischen den Testarealen der beiden Untersuchungsgruppen gefunden werden. Denn im Gegensatz zu Patienten mit neuropathischen Schmerzen führte die Capsaicinapplikation bei schmerzlosen Neuropathiepatienten zu einer signifikanten Erhöhung der Kaltschwelle (Abbildung 11B), wie sie jeweils auch in den Kontrollarealen der beiden Untersuchungsgruppen beschrieben worden war. Damit konnte bei Betrachtung des Capsaicineinflusses auf die Empfindungsschwellen für Temperaturreize nur bei der Kaltschwelle ein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen gefunden werden.

### **3.3 Capsaicin-induzierter „Flare“ im Areal der Hitzehypalgesie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und Patienten mit schmerzfreier Neuropathie im Vergleich zum Areal gesunder Probanden**

Ein weiteres Merkmal der Capsaicinapplikation ist eine Hautrötung, auch „Flare“ genannt, die sich über den Applikationsort hinaus ausbreitet (Baron et al., 1999). Diese so genannte neurogene Entzündung entsteht durch Freisetzung von vasoaktiven Substanzen aus Axonkollateralen der afferenten Nervenfasern, wie Substanz P und Calcitonin-gene-related-peptide (Baron et al., 1999). Die Größe des „Flares“ reflektiert das Ausmaß der aktivierten Schmerzfasern.

In dieser Untersuchung sollte nun geprüft werden, ob ein Unterschied bei der Größe des Capsaicin-induzierten Flares zwischen den beiden Patientengruppen mit den Symptom der Hitzehypalgesie (Patienten mit neuropathischen Schmerzen versus schmerzfreie Neuropathiepatienten) festgestellt werden kann. Zusätzlich wurden die erhobenen Ergebnisse mit den Daten von 18 gesunden Normalprobanden (siehe 2.1) verglichen.

Die Flaregröße im Untersuchungsareal bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen betrug im Median  $34,7 \text{ cm}^2$ , bei schmerzfreien Neuropathiepatienten  $24,1 \text{ cm}^2$  und bei gesunden Normalprobanden (18 Probanden)  $26,8 \text{ cm}^2$ . Die Flaregrößen der Patientengruppen unterschieden sich signifikant ( $p=0,003$ ). Allerdings zeigten sich keine Unterschiede der Flaregrößen zwischen der Patientengruppe mit neuropathischen Schmerzen und der Probandengruppe ( $p=0,17$ ) und zwischen den schmerzfreien Neuropathiepatienten und der Probandengruppe ( $p=0,09$ ) (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Untersuchung der Größe des Capsaicin-induzierten Flares. Die Größe des Capsaicin-induzierten Flares bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dem Symptom der Hitzehyperalgesie (schwarzes Rechteck) war signifikant größer im Vergleich zur Größe des Capsaicin-induzierten Flares (Hautrötung) der Patientengruppe mit einer schmerzlosen Neuropathie und dem Symptom der Hitzehyperalgesie (schwarzer Kreis). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit neuropathischen Schmerzen (schwarzes Rechteck) und der Probandengruppe (schwarze Raute). Auch zwischen den schmerzfreien Neuropathiepatienten (schwarzer Kreis) und der Probandengruppe (schwarze Raute) gab es keinen signifikanten Unterschied. \*\*  $p < 0.01$ .

## **4. Diskussion**

### **4.1 Einfluss der Mentholapplikation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dem Leitsymptom einer Kältehyperalgesie**

In dieser Studie sollten die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der Schmerzentstehung bei neuropathischen Schmerzpatienten genauer untersucht werden, da der Schlüssel zur Verbesserung der Therapiestrategien in einem besseren Verständnis der Erkrankung liegt. Dazu wurden Patienten mit den Symptomen der Kältehyperalgesie und der Hitzehyperalgesie eingeschlossen.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob als Ursache der häufig bei neuropathischen Schmerzen auftretenden Kältehyperalgesie eine periphere Sensibilisierung der kalt-spezifischen Nozizeptoren vorliegt. Dementsprechend wurde die Hypothese aufgestellt, dass die topische Applikation von Menthol auch bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zu einer Schmerzverstärkung führt. Menthol aktiviert den sogenannten TRPM8(transient potential receptor)-Kanal, der auf Kälte- und Schmerzfasern lokalisiert ist. Dies führt zu einer chemischen Sensibilisierung der Kälte-sensiblen Nozizeptoren.

Entgegen dieser Hypothese zeigte sich, dass es nach Mentholapplikation nicht zu einer Verstärkung der vorbestehenden Kältehyperalgesie bei den Patienten mit neuropathischen Schmerzen kam. Eine fehlende Wirksamkeit des Menthols konnte dabei ausgeschlossen werden, da sich im gesunden nicht betroffenen Kontrollareal eine durch die topische Mentholapplikation induzierte Kältehyperalgesie fand, wie es durch vorausgegangene Studien zu erwarten war (Wasner et al., 2004, Namer et al., 2005, Hatem et al., 2006). Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen ein anderer Wirkmechanismus vorhanden ist.

Ein Erklärungsansatz für das Ergebnis des ausbleibenden Mentholeffektes in neuropathischen Schmerzarealen könnte sein, dass es durch die Mentholapplikation zu keiner Exazerbation der bestehenden Kältehyperalgesie kommt, weil die nozizeptiven Neurone bzw. ein Teil der Neurone bereits sensibilisiert waren. Für diese Überlegung spricht, dass es nach der Mentholapplikation keinen signifikanten Unterschied der Kälteschmerzschwelle zwischen dem Testareal und dem sensibilisierten Kontrollareal gab.

### 4.1.1 Der analgetische Effekt vom Menthol

In der vorliegenden Studie konnte ein analgetischer Effekt bei der Anwendung vom topischen Menthol bei neuropathischen Patienten beobachtet werden. So führte die topische Mentholapplikation im Trend zu einer Reduktion der vorbestehenden Kältehyperalgesie. Hinweise auf eine analgetische Wirkung von topischen Menthol gibt auch die US Food and Drug Administration (FDA), die Menthol als topisches Analgetikum führt (1983). Weiterhin wurde in vorausgegangenen Studien auch von einem analgetischen Effekt bei neuropathischen Schmerzen anderer Ätiologie berichtet. So beschreibt Wright schon im Jahr 1870, dass Pfefferminzöl einen lokalen analgetischen Effekt bei der Behandlung einer „Gesichts-Neuralgie“ hat (Wright, 1870). Ferner konnte Davies et al. zeigen, dass die topische Mentholapplikation zu einer Schmerzreduktion bei einer Posttherpetischen Neuralgie führte (Davies et al., 2002). In einer Kasuistik, die über einen Patienten mit therapieresistenten neuropathischen Schmerzen aufgrund einer Bortezomib-Therapie berichtet, konnte gezeigt werden, dass die zweimal tägliche topische Anwendung von Menthol zu einer Schmerzreduzierung führte (Colvin et al., 2008). Diese Überlegungen sind auch vereinbar mit einer vorausgegangenen tierexperimentellen Arbeit bei der Menthol als Analgetikum eingesetzt worden war (Proudfoot et al, 2006).

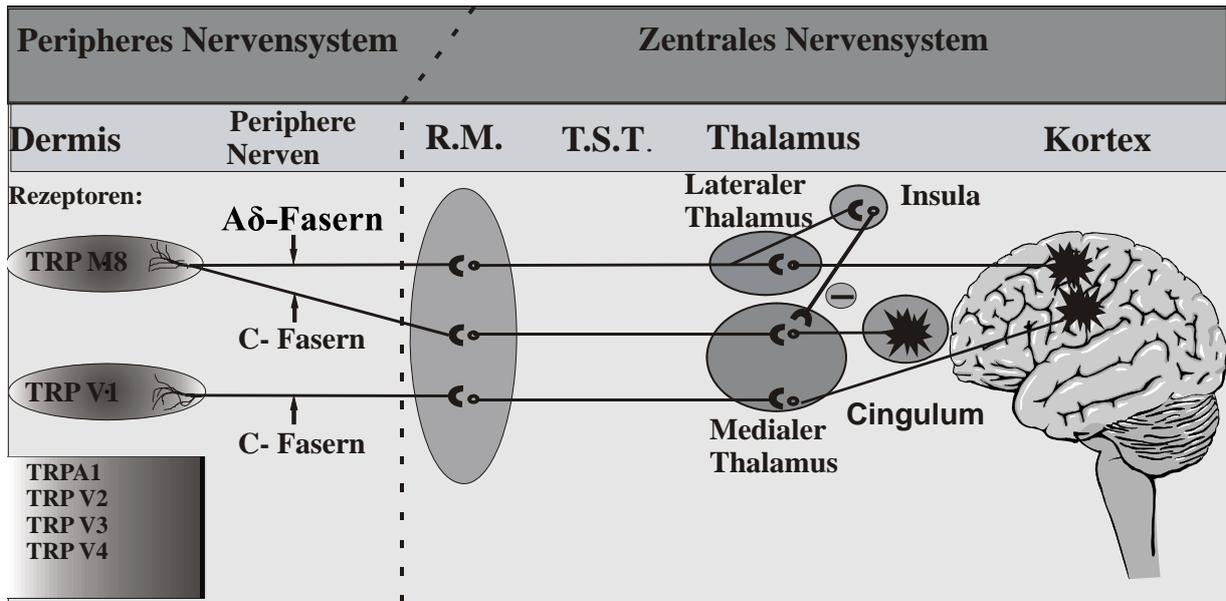
Als Erklärungsansatz der analgetischen Wirkung vom Menthol auf die Kältehyperalgesie könnte angenommen werden, dass bei dem im Rahmen dieser Studie untersuchten neuropathischen Schmerzpatienten die Kältehyperalgesie Ausdruck einer bestehenden Sensibilisierung hauptsächlich der schmerzleitenden C-Fasern ist. Die kälteleitenden A $\delta$ -Fasern sind dagegen in ihrer Funktion nicht eingeschränkt. Daher zeigte sich auch kein Unterschied bei Betrachtung der Kaltschwelle zwischen dem betroffenen Schmerzareal und den gesunden nicht betroffenen Kontrollareal.

Es ist anzunehmen, dass die topische Mentholapplikation zu einer Aktivierung sowohl der schmerzleitenden C-Fasern, als auch der kälteleitenden A $\delta$ -Fasern führte (Wasner et al., 2004, Green, 2004), wobei die Effekte der C-Faser-Aktivierung ausblieben, da durch die Neuropathie eine pathologische Sensibilisierung bereits vorlag. Somit kann der analgetische Effekt durch die Aktivierung der kälteleitenden A $\delta$ -Fasern erklärt werden, in dem sie auf zentraler Ebene die C-Nozizeptoren hemmen. Dieser antinozizeptive Effekt könnte in den neuropathischen Arealen mit einer vorbestehenden Kältehyperalgesie überwiegen, wobei im gesunden Kontrollareal der Effekt der Nozizeptorsensibilisierung im Vordergrund steht.

Die Hypothese der zentralen Hemmung beruht auf Ergebnissen vorheriger Studien. So gibt es Hinweise, dass die Empfindung von noxischen Kaltreizen, d.h. solchen, die zu einer Kälteschmerzempfindung bei Gesunden führen, aus zwei Komponenten besteht (siehe 1.4). Zum einen führen die noxischen Kaltreize zu einer Aktivierung der schmerzleitenden C-Fasern, welche über den medialen Thalamus ins Cingulum projizieren (Craig et al., 2000), zum anderen zu einer Aktivierung kälteleitender A $\delta$ -Fasern, die über den lateralen Thalamus in den somatosensorischen Kortex projizieren. Dabei wird auch die kortikale Insula aktiviert (Craig et al., 1996). Von der Inselregion ziehen schmerzhemmende Interneurone zum Thalamus und interagieren mit nozizeptiven C-Fasern, womit eine Kaltwahrnehmung die Schmerzintensität senken oder gar aufheben kann (siehe Abb.13). Bei der vorliegenden Studie führte die Mentholapplikation zu einer Aktivierung der kältespezifischen A $\delta$ -Fasern und damit zu einer Senkung der Schmerzintensität bzw. der Kältehyperalgesie bei den Patienten durch Inhibition der schmerzleitenden C-Fasern auf zentraler Ebene.

Eine weitere Erklärung der analgetischen Wirkung von Menthol wäre ein inhibitorischer Effekt vom topischen Menthol (in niedrigeren Konzentrationen) auf sensibilisierte Nozizeptoren, wie er schon in früheren Studien beschrieben wurde (Green, 1986, Green und McAuliffe, 2000). Jedoch zeigte sich in der vorliegenden Studie im gesunden Kontrollareal eine Nozizeptorsensibilisierung durch Menthol, wobei beachtet werden muss, dass diese mit hochkonzentriertem Menthol induziert wurde. Dennoch kann ein desensibilisierender Effekt im neuropathischen Schmerzareal auch durch hochkonzentriertes Menthol nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend konnte in diesem Teil der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und einer Kältehyperalgesie die topische Mentholapplikation keinen schmerzverstärkenden, sondern einen tendenziell schmerzhemmenden Effekt hat. Um diese Hypothese zu belegen, sollte dieser Mentholeffekt nun in größeren Studien bei ausgewählten Schmerzpatienten mit nachgewiesenermaßen sensibilisierten peripheren kältespezifischen C-Fasern untersucht werden, um den Effekt von Menthol und damit das Potential als topisches Analgetikum zu überprüfen.



**Abbildung 13:** Schematische und physiologische Darstellung der thermosensiblen Afferenzen. Auf molekularer Ebene aktiviert Kälte den TRPM8-Kanal, welcher auf A $\delta$ - und C-Fasern lokalisiert ist, und Wärme aktiviert den auf C-Fasern lokalisierten TRPV1-Kanal. Damit wird die Kälteempfindung über A $\delta$ -Fasern vermittelt, die über Traktus Spinothalamikus (T.S.T.) zum lateralen Thalamus und von dort zum somatosensorischen Kortex ziehen. Die kortikale Insula ist in den Aktivierungsweg eingebunden und generiert über Interneurone hemmende Impulse zum medialen Thalamus, welche mit den C-Faser-Afferenzen für die Kälteschmerzempfindung interagieren. Somit wird bei schwachen noxischen Kaltreizen eine Weiterleitung der rezeptiven Impulse zum Cingulum verhindert. Nimmt die Stärke des Kälteschmerzreizes jedoch weiter zu, können die C-Fasern nicht mehr gehemmt werden und es kommt zum Kälteschmerzempfinden. Die Warm- und Hitzeschmerzempfindung wird über C-Fasern vermittelt, die über den Thalamus in den somatosensorischen Kortex projizieren.

## **4.2 Einfluss der Capsaicinapplikation bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und schmerzloser Neuropathie**

Patienten mit neuropathischen Schmerzen leiden häufig an einer klassischen Trias aus brennenden Spontanschmerzen, einschließenden Schmerzattacken und evozierten Schmerzen. Neben diesen positiven Symptomen finden sich auch negative Befunde als Folge der Nervenläsion, wie eine Hitzehypalgesie, das heißt eine reduzierte Empfindung auf Hitzereize. Bislang sind die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen dieser Symptomkonstellation, aus neuropathischen Schmerzen und einer Hitzehypalgesie weitestgehend unbekannt, da sie mit den Mechanismen einer peripheren oder zentralen Sensibilisierung nicht ausreichend erklärt werden können. Zudem zeigt sich, dass nur ein Teil von Neuropathiepatienten mit einer Hitzehypalgesie neuropathische Schmerzen entwickelt. Das zweite Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb die Untersuchung, welche Störung im nozizeptiven System entscheidend ist, um neuropathische Schmerzen zu entwickeln. Daher wurde die Funktion des thermo-afferenten Systems bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dem Nachweis einer vorbestehenden Nervenläsion, die sich als Hitzehypalgesie zeigte, untersucht. Hierbei stand insbesondere das Ansprechen auf die Gabe von Capsaicin im Vordergrund. Die Daten wurden mit Ergebnissen bei schmerzlosen Neuropathiepatienten mit einer Hitzehypalgesie verglichen.

### **4.2.1 Was bestimmt die Hitzeschmerzschwelle?**

Bei der Untersuchung der beiden Patientengruppen – neuropathische Schmerzpatienten und schmerzlose Neuropathiepatienten – zeigte sich vor der Capsaicinapplikation eine erhöhte Hitzeschmerzschwelle im Sinne einer Hitzehypalgesie ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Ähnliche Ergebnisse fanden Krämer et al. bei der Untersuchung von diabetischen Polyneuropathiepatienten (Kramer et al., 2004a). Durch die Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle mittels quantitativer Thermotestung allein kann allerdings keine Aussage getroffen werden, welche nozizeptiven Nervenfasern direkt geschädigt sind, sondern kann lediglich eine Funktionsminderung des thermo-afferenten Systems detektiert werden (Geber et al., 2009, Baron und Tölle, 2008, Rolke et al., 2006). Neben der quantitativen Thermotestung ist die Hautbiopsie eine weitere Methode zur Diagnosestellung einer Neuropathie mit Schädigung der thermosensiblen Nervenfasern. Diese Methode überprüft

strukturelle Veränderungen der C-Faser-Afferenzen, indem morphometrisch die Hautinnervationsdichte aus einer Hautbiopsie bestimmt wird (Lauria et al., 2005, Sommer und Lauria, 2007). Anhand dieser Methode konnte in vorherigen Studien nachgewiesen werden, dass bei einer erhöhten Hitzeschmerzschwelle als Ausdruck einer Funktionsminderung des thermo-afferenten Systems die Hautinnervationsdichte der C-Faser-Afferenzen geringer war (Sommer, 2008, Herrmann, 2008). Somit kann angenommen werden, dass die C-Faser-Afferenzen bei den beiden in dieser Studie untersuchten Patientengruppen maßgeblich geschädigt sind. Durch mikroneurographische Untersuchungen weiß man allerdings, dass es unterschiedliche C-Faser-Subklassen gibt, die durch Hitzereize aktiviert werden (Schmelz et al. 1997). Die Mikroneurographie ist ein Verfahren um in vivo die Aktivität von einzelnen C-Faser-Afferenzen abzubilden. Dabei wird eine Mikroelektrode durch die Haut in einem Nerven eingestochen. Sobald sich die Aktionspotentiale einer einzelnen Nervenfasern messen lassen, wird die Hautstelle aufgesucht, von der aus sich diese Afferenz z.B. durch mechanische Reize erregen lässt. Durch die Applikation von taktilen und thermischen Stimuli im jeweiligen Innervationsgebiet der einzelnen C-Faser-Afferenzen kann eine Korrelation des Stimulus mit der C-Faser dargestellt werden. Folglich können mit dieser Methode die einzelnen C-Faser-Afferenzen anhand ihres Reiz-Antwort-Verhaltens untereinander charakterisiert werden und in Gruppen unterteilt werden (Schmelz et al., 1998, Mano et al., 2006).

Es zeigte sich, dass grundsätzlich zwischen zwei C-Faser-Afferenzen unterschieden werden muss, zum einen mechanisch sensible (CM-Fasern, „M“ für „mechanisch“) und mechanisch nicht erregbare Nervenfasern (CM<sub>i</sub>-Fasern, „M<sub>i</sub>“ für „mechanisch unsensibel“, „Silent Nociceptors“) (Weidner et al., 1999, Schmelz et al., 2000a, Schmelz et al., 2000b, Szolcsanyi, 2004). Des Weiteren ist ein Großteil der CM-Fasern zusätzlich durch thermische Reize (Hitzereiz) und Capsaicin stimulierbar und werden deshalb CMH-Fasern („H“ für „Hitze“) oder auch polymodale C-Fasern genannt. Auch bei den CM<sub>i</sub>-Fasern konnten Hitze- und Capsaicin sensible Fasern nachgewiesen werden (Schmelz et al., 2000b).

Welche der unterschiedlichen C-Faser-Afferenzen, die durch Hitzereize aktiviert werden, bei den untersuchten Patientengruppen geschädigt worden sind, dazu kann sowohl durch die quantitative Thermotestung als auch mit der Hautbiopsie keine Aussage gemacht werden.

#### 4.2.2 Sind die intakten C-Fasern Capsaicin-sensibel?

Die nach Capsaicin durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass es in beiden Patientengruppen zu einer Reduzierung der Hitzeschmerzschwelle kam, im Sinne einer Hitzehyperalgesie, die sich nicht mehr von der Schwelle nach Capsaicin beim gesunden Kontrollkollektiv unterschied. Auch in einer Kasuistik wird berichtet, dass es bei einem Patienten mit einem neuropathischen Schmerzareal und einem schmerzlosen Neuropathieareal aufgrund eines Querschnittssyndromes durch Capsaicin zu einer Reduzierung der Hitzeschmerzschwelle in beiden Arealen kam (Wasner et al., 2007). Somit ließ sich nachweisen, dass die intakten C-Faser-Afferenzen bzw. ein Teil der intakten C-Faser-Afferenzen beider Patientengruppen durch Capsaicin sensibilisiert werden können und diese Sensibilisierung ausreicht, um die Hitzeschmerzschwelle auf dasselbe Niveau zu senken, wie bei den gesunden Normalprobanden. Zusätzlich zur Hitzeschmerzschwelle wurde auch der Capsaicin-induzierte Flare (Hautrötung) untersucht. Die Entstehung der Hautrötung (Flare) ist ein Ergebnis einer Aktivierung peripherer C-Faser-Afferenzen (Baron et al., 1999). Es handelt sich um eine neurogene Entzündung. Sie entsteht durch Freisetzung von vasoaktiven Substanzen aus Axonkollateralen der afferenten Nervenfasern, wie Substanz P und vor allem Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) (Baron et al., 1999, Hughes und Brain, 1991, Holzer und Jovic, 1994, Geber et al., 2007). Die Größe des „Flares“ reflektiert das Ausmaß der aktivierten Schmerzfasern und zeigt sich als messbare Hautrötung (Brooks und Tracey, 2005). Schmelz et al. (Schmelz et al., 2000b, Schmelz et al., 2000a) konnten durch mikroneurographische Untersuchungen zeigen, dass nur CM<sub>i</sub>-Fasern den Capsaicin-induzierten Axonreflex auslösen. Die CMH-Fasern sind zwar Capsaicin-sensibel, haben jedoch keinen Einfluss auf die Entstehung des Flares.

In der vorliegenden Studie führte Capsaicin sowohl in beiden Patientengruppen, als auch in der Kontrollgruppe zu einer Flarereaktion, wie es durch vorausgegangene Studien bei gesunden Probanden zu erwarten war. Dadurch konnte indirekt bewiesen werden, dass bei beiden Patientengruppen noch intakte CM<sub>i</sub>-Fasern vorhanden sind.

Interessanterweise fand sich ein Unterschied im Ausmaß des Flares zwischen den beiden Patientengruppen. Die Flaregröße im neuropathischen Schmerzareal war verglichen mit dem schmerzlosen Neuropathieareal der zweiten Patientengruppe signifikant größer. Verglichen mit den gesunden Kontrollarealen war die Flaregröße im neuropathischen Schmerzareal in der Tendenz größer und die Flaregröße im schmerzlosen Neuropathieareal in der Tendenz kleiner.

Da die CM<sub>i</sub>-Fasern die Flaregröße von Capsaicin bestimmen, konnte in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal gezeigt werden, dass relativ mehr CM<sub>i</sub>-Fasern bei den neuropathischen Schmerzpatienten im Gegensatz zu den schmerzlosen Neuropathiepatienten vorhanden sind. Auch in vorausgegangenen Arbeiten wurde die Flaregröße auf chemische Reize von C-Fasern untersucht. Allerdings fanden Krämer et al. heraus, dass die Flaregröße nach elektrisch evoziertem Axon-Reflex bei Patienten mit diabetischer Small-Fiber-Neuropathie im Vergleich zu gesunden Normalprobanden geringer war (Kramer et al., 2004b). Jedoch wurde in dieser Arbeit nicht unterschieden, ob die Patienten an neuropathischen Schmerzen litten oder eine schmerzlose Neuropathie hatten. Eine weitere Studie untersuchte die Flaregröße nach Histamin-Iontophorese bei Patienten mit einer Small-Fiber-Neuropathie und neuropathischen Schmerzen im Vergleich zu den Normalprobanden. Auch in dieser Studie war die Flaregröße bei den neuropathischen Schmerzpatienten vermindert (Bickel et al., 2002). Eine Erklärung dieser Diskrepanz ist, dass durch Histamin nicht die CM<sub>i</sub>-Fasern aktiviert werden, sondern eine andere vasoaktive Gruppe von C-Faser-Afferenzen, die an der Vermittlung von Juckreizen beteiligt sind (Schmelz et al., 1997, Schmelz und Schmidt, 2009). Diese Hypothese wird gestützt durch eine Studie zu Untersuchungen an schmerzlosen und schmerzhaften Patienten mit einer Querschnittssymptomatik (Wasner et al., 2008). Hier konnte gezeigt werden, dass in der Schmerzgruppe die Flaregröße von Patienten mit Capsaicin-evozierten Empfindungen (z.B. Brennen) größer war als bei Patienten ohne Capsaicin-evozierte Empfindungen. Bei Betrachtung der Flaregröße nach Histamin-Iontophorese konnten allerdings keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen dargestellt werden.

#### **4.2.3 Modell zum Verständnis der Pathophysiologie der Schmerzentstehung**

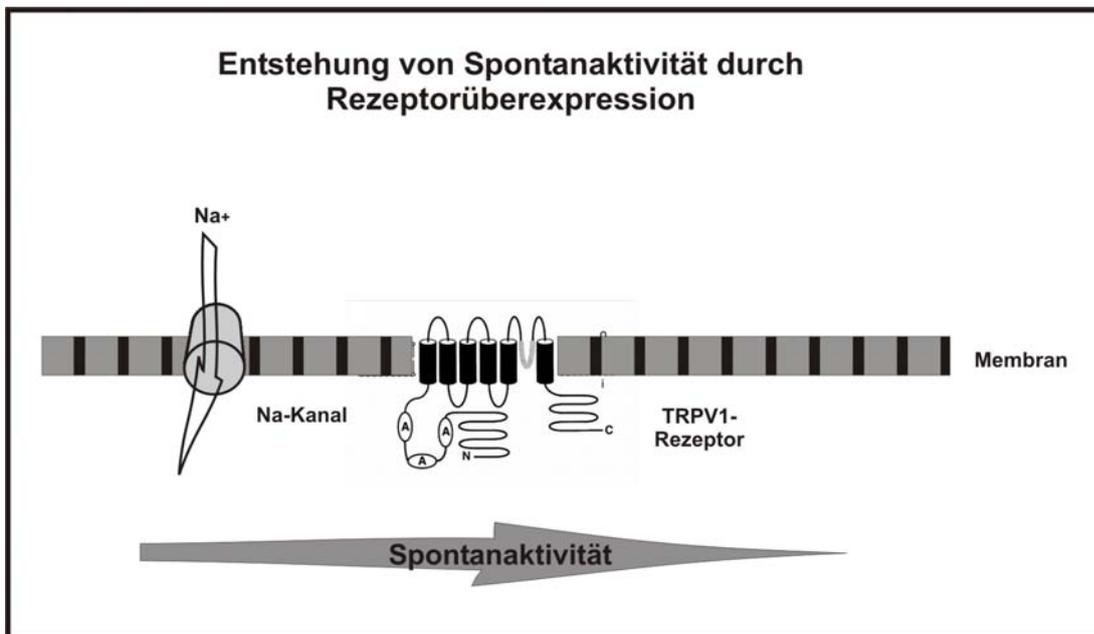
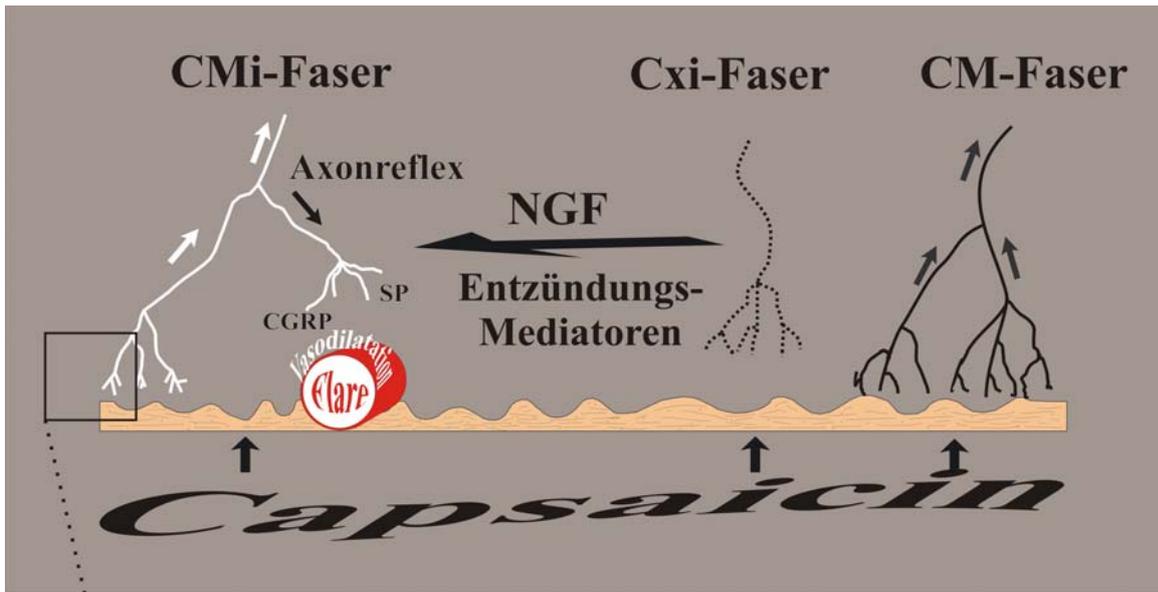
Durch die oben zitierten mikroneurographischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass beide C-Fasern, sowohl die CMH-Fasern als auch die CM<sub>i</sub>-Fasern für die Empfindung von thermischen Reizen (Wärme- oder Hitzereize) notwendig sind und folglich führt Capsaicin, das diese beiden Fasergruppen aktiviert, zu einer Erniedrigung der Hitzeschmerzschwelle. Aufgrund der vorbestehenden erhöhten Hitzeschmerzschwelle (Hitzehypalgesie) und des Capsaicin-induzierten Flarereaktion bei beiden Patientengruppen kann postuliert werden, dass bei den Patienten mit schmerzhafter Neuropathie die Anzahl von CMH-Fasern vermindert ist, die Anzahl der CM<sub>i</sub>-Fasern aber nicht abgenommen hat oder zumindest relativ erhalten ist. Diese Hypothese wird durch eine weitere mikroneurographische Studie an Patienten mit

schmerzloser und schmerzhafter Neuropathie gestützt. Hier konnten unterschiedliche Verteilungsmuster zwischen den C-Faser-Subgruppen gefunden werden. So war das Verhältnis zwischen CM-Fasern zu den CM<sub>i</sub>-Fasern bei den gesunden 2:1. Bei den Patienten zeichnete sich eine Umkehr des Verteilungsmusters zwischen CM-Fasern zu Gunsten der CM<sub>i</sub>-Fasern ab. Daneben konnte eine weitere Gruppe an Schmerzfasern identifiziert werden, die sogenannten Cxi-Fasern. Es wird angenommen, dass es sich bei diesen Nerven um geschädigte CM-Fasern handelt (Orstavik et al., 2006). Neuere Untersuchungen nehmen zudem an, dass sich in einem partiell geschädigten Nerven – partielle Verletzungen sind durch ein Nebeneinander von degenerierenden und intakten Fasern gekennzeichnet – auch die intakten Nervenfasern phänotypisch ändern können. Freisetzen von beispielsweise Nervenwachstumsfaktoren (NGF) und Entzündungsmediatoren aus zerfallenden Markscheiden können zu einer Expression von Rezeptoren auf intakten afferenten Nervenfasern führen. Es könnte angenommen werden, dass die Cxi-Fasern, als Zeichen geschädigter oder degenerierender CMH-Fasern, zu einer verstärkten Expression von Rezeptor- und Kanalproteinen an der Membran der CM<sub>i</sub>-Fasern führen (Ozaki et al., 2009). Interessanterweise konnte in der mikroneurographischen Untersuchung von Orstavik et al. eine erhöhte Anzahl der Cxi-Fasern bei den schmerzhaften Neuropathiepatienten im Vergleich zu den schmerzlosen Neuropathiepatienten dargestellt werden (Orstavik et al., 2006). Daher müsste die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren und deshalb die Expression von Rezeptoren (vor allem TRPV1-Rezeptoren, Na<sup>+</sup>-Kanäle) bei den schmerzhaften Neuropathiepatienten am deutlichsten sein (Abb. 14). Diese Überlegung ist vereinbar mit Hinweisen aus der Grundlagenforschung. In einer vorausgegangen tierexperimentellen Arbeit entwickelten einige Mäuse mit Diabetes mellitus eine thermische Hyperalgesie, andere zeigten keine Veränderungen und bei anderen wurde sogar eine Hitzehyperalgesie registriert. Dabei veränderte sich die Anzahl der Nervenfasern in der Peripherie nicht, jedoch war die Anzahl der TRPV1-Kanäle unterschiedlich hoch (Pabbidi et al., 2008).

Somit stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Einklang mit vorausgegangen Arbeiten, dass die Subpopulation der Capsaicin-sensiblen vasoaktiven Nervenfasern, die CM<sub>i</sub>-Fasern, bei den Schmerzpatienten relativ intakt sind. Es lässt sich die Hypothese aufstellen, dass diese Nervenfasern über eine Hochregulation der TRPV1-Kanäle oder einer vermehrten Expression spannungsabhängiger Na-Kanäle wesentlich an der Entstehung neuropathischer Schmerzen beteiligt sind (Tominaga und Caterina, 2004, Caterina et al., 2000, Caterina et al.,

1997, Han et al., 2009, Waxman und Dib-Hajj, 2005, Drenth und Waxman, 2007, Catterall et al., 2008).

Daher wurde sowohl in tierexperimentellen und auch kontrollierten klinischen Studien der Einsatz von Therapeutika auf diesem Gebiet untersucht (Cui et al., 2006, Gavva et al., 2008, Gavva, 2008). So zeigt sich beispielsweise, dass die einmalige Applikation von hochkonzentriertem Capsaicin (8%) einen analgetischen Effekt bei der Postzosterischen Neuralgie und auch bei der HIV-assoziierten Polyneuropathie hatte. Der Wirkmechanismus vom hochkonzentriertem Capsaicin (8%) ist eine Degeneration der Capsaicin-sensitiven nozizeptiven Endigungen in der Epidermis (Backonja et al., 2008, Simpson et al., 2008b, Simpson et al., 2008a). Ebenso werden Natriumkanalblocker zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt (Hans et al., 2009, Binder et al., 2009, Jensen und Finnerup, 2007). Allerdings wirken die zurzeit eingesetzten Natriumkanalblocker auf die C-Fasern unspezifisch. Ein neues Konzept hat die Arbeitsgruppe um Woolf entwickelt. Dabei wird ein hydrophober nur intrazellulär wirkender Natriumkanalblocker („QX-314“) in Kombination mit Capsaicin verabreicht. Entsprechend werden durch das Capsaicin die TRPV1-Kanäle auf den Capsaicin-sensiblen C-Fasern aktiviert und geöffnet, womit der Natriumkanalblocker in die Capsaicin-sensiblen C-Fasern gelangt. Dadurch wird eine spezifische Hemmung der Natriumkanäle in Capsaicin-spezifischen C-Fasern erreicht, was einen deutlichen analgetischen Effekt bei tierexperimentellen neuropathischen Schmerzmodellen hat (Binshtok et al., 2007, McCleskey, 2007).



**Abbildung 14:** Schmerzentstehung bei Neuropathiepatienten. Die im Rahmen der Neuropathie geschädigten CM-Fasern werden Cxi-Fasern genannt, da sie ihre Funktion verloren haben. Aufgrund ihrer Schädigung kommt es zur vermehrten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und u.a. von Nerve Growth Factor (NGF). Diese vermehrte Ausschüttung führt zu einer de-novo Expression von verschiedenen rezeptiven Strukturen – vor allen TRPV1-Rezeptoren, Na-Kanälen – auf den CMI-Fasern (siehe Ausschnitt einer C-Faser). Dies führt zu einer Sensibilisierung der nozizeptiven CMI-Fasern und ein charakteristisches Merkmal ist die Ausbildung einer Ruheaktivität. Die Ausbildung der Ruheaktivität/Spontanaktivität führt zum neuropathischen Schmerz. Bei den schmerzlosen Neuropathiepatienten ist die Anzahl der Cxi-Fasern geringer und vermeintlich degenerieren mehr CMI-Fasern; somit bleibt die de-novo Expression auf den CMI-Fasern aus.

#### **4.2.4 Der Einfluss von Capsaicin auf weitere thermische Empfindungsschwellen**

Neben der Hitzeschmerzschwelle und der Untersuchung des Flares wurde auch der Einfluss der Capsaicinapplikation auf weitere thermische Empfindungsschwellen, wie die Kalt- und Kälteschmerzschwelle untersucht. Hierbei zeigte sich, dass es im neuropathischen Schmerzareal zu einem Trend einer erhöhten Kaltschwelle im Sinne einer Kältehypästhesie kam. Diese Veränderungen konnten auch in den Kontrollarealen und im schmerzlosen Neuropathieareal nachgewiesen werden. Hier war die Kaltschwelle nach Capsaicinapplikation in den Kontrollarealen und im schmerzlosen Neuropathieareal signifikant erhöht im Gegensatz zum neuropathischen Schmerzareal.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch Callsen und Kollegen bei Untersuchungen von gesunden Normalprobanden beobachten (Callsen et al., 2008). In einer Kasuistik wird berichtet, dass es bei einem querschnittsgelähmten Patienten mit einem neuropathischen Schmerzareal und einem schmerzlosen Neuropathieareal durch Capsaicin im schmerzlosen Areal ebenfalls zu einer Erhöhung der Kaltschwelle kam (Wasner et al., 2007).

Da sich der Befund einer Kältehypalgesie nach Capsaicin prinzipiell in allen drei Untersuchungsarealen darstellte, handelt es sich am ehesten nicht um einen krankheitsspezifischen Mechanismus als viel mehr um einen physiologischen Mechanismus (Callsen et al., 2008). Offensichtlich führen die Capsaicin-typischen Wirkungen, wie die induzierten Brennschmerzen und das Gefühl der Hitze, zu einer erhöhten Kaltschwelle, da stärkere Kältereize nötig sind, um in dem überwärmt empfundenen Applikationsareal eine Kaltempfindung auszulösen. Die schmerzhaften Neuropathiepatienten leiden von vornherein an brennenden Dauerschmerzen und deshalb ist der Capsaicineffekt für die Patienten nicht so deutlich und somit sind auch keine stärkeren Kältereize nötig, um Kälte zu empfinden.

Alternativ könnte die in tierexperimentellen Studien beobachtete Coexpression von TRPV1-Kanälen mit Kälterezeptoren (z.B. TRPM8-Kanälen) auf C-Faser-Afferenzen entscheidend sein (Okazawa et al., 2004, Kobayashi et al., 2005). Da die C-Fasern bei den Schmerzpatienten aufgrund der Dauerschmerzen schon vor Capsaicin sensibilisiert waren – auch durch die angenommene Rezeptorexpression von z.B. TRPV1-Kanälen – können diese C-Fasern leichter aktiviert werden, auch durch Kaltreize. Dieser Effekt tritt nicht bei den gesunden Kontrollpatienten auf, da hier keine Rezeptoraktivierung vorliegt.

Die Warmschwelle zeigte sowohl im neuropathischen Schmerzareal als auch im schmerzlosen Neuropathieareal im Vergleich zu den Kontrollarealen der Gruppen einen signifikanten

Unterschied im Sinne einer erhöhten Warmschwelle in den beiden Patientenarealen. Dies ist Ausdruck der bestehenden Nervenläsion. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden die unterschiedlichen thermischen Schwellen wiederholt bei gesunden und nicht neuropathischen Schmerzpatienten gemessen. Dabei stellte sich die Warmschwelle als Parameter mit der höchsten Reliabilität dar (Agostinho et al., 2008). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer Neuropathie die Warmschwelle mit der Hautbiopsie bei der Detektion einer Neuropathie miteinander korrelieren (Scherens et al., 2009). Daher könnte postuliert werden, dass die Warmschwelle in Zukunft als Indikator eingesetzt wird, um zu prüfen, ob eine C-Faser-Schädigung bzw. eine Neuropathie vorliegt.

Die erniedrigte Warmschwelle nach Capsaicin im neuropathischen Schmerzareal und im schmerzlosen Neuropathieareal könnte ein Zeichen für intakte Hitze-sensible Afferenzen sein, die durch das Capsaicin sensibilisiert worden sind (Szolcsanyi, 1977).

## 5. Zusammenfassung

Neuropathische Schmerzen gehören zu den am schwersten zu therapierenden Formen der chronischen Schmerzen. Sie entstehen nach Läsionen innerhalb der nozizeptiven Leitungsbahnen.

Die Kältehyperalgesie, das heißt eine Schmerzempfindung auf normalerweise nicht-schmerzhafte Kältereize, ist ein Leitsymptom bei einigen neuropathischen Schmerzsyndromen. Die pathophysiologischen Mechanismen der Kältehyperalgesie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen sind noch unzureichend verstanden. Menthol ist ein natürlicher Ligand des sogenannten TRPM8 (transient potential receptor) Kanals, der auf Kälte- und Schmerzfasern lokalisiert ist. Daher lässt sich durch topische Mentholapplikation experimentell eine Kältehyperalgesie durch chemische Sensibilisierung der Kälte-sensiblen Nozizeptoren hervorrufen.

Das erste Ziel der vorliegenden Untersuchung war es zu prüfen, welche Wirkung Menthol bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und vorbestehender Kältehyperalgesie hat und ob die Kältehyperalgesie verstärkt wird.

Bei acht Schmerzpatienten mit dem Symptom der Kältehyperalgesie im Rahmen einer Neuropathie (sechs Patienten mit einer peripheren, zwei mit einer zentralen Läsion) wurde die Funktion nozizeptiver Afferenzen mittels quantitativer Thermotestung vor und nach topischer Applikation von Menthol untersucht.

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollarealen führte die Mentholgabe im Schmerzareal nicht zu einer Kältehyperalgesie, sondern es zeigte sich der entgegengesetzte Trend einer Abschwächung der vorbestehenden Kältehyperalgesie.

Diese Ergebnisse zeigen, dass unter den Bedingungen der Nervenläsion eine analgetische Wirkung durch topisches Menthol vermutlich als Folge einer pathologischen Veränderung der neuronalen Rezeptoreigenschaften überwiegt. Somit ergeben sich Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen von Menthol bei neuropathischen Schmerzen.

In einem zweiten Teil der Arbeit wurde untersucht, welche Bedeutung eine Läsion der nozizeptiven Leitungsbahnen für die Schmerzentstehung hat. Bisher ist unklar, warum nur ein Teil der Patienten Schmerzen entwickelt und ein anderer Teil nicht, obwohl beide Gruppen sich nicht in der klinischen Ausprägung der Läsion unterscheiden.

Bei elf Patienten mit schmerzhafter peripherer Neuropathie wurde die Funktion nozizeptiver Afferenzen mittels quantitativer Thermotestung und durch Messung des Einflusses von topisch appliziertem Capsaicin untersucht. Zum Vergleich wurden dieselben Untersuchungen bei neun Neuropathiepatienten ohne Schmerzen und bei 18 gesunden Kontrollen durchgeführt.

Capsaicin ist der Inhaltsstoff der scharfen Paprika und aktiviert den Hitze-sensiblen TRPV1-Kanal, der auf einer Untergruppe von Schmerzfasern lokalisiert ist. Diese sogenannten mechano-insensiblen C-Fasern (CM<sub>i</sub>-Fasern, „Silent Nociceptors“) spielen nach Untersuchungen aus der Grundlagenforschung eine entscheidende Rolle bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen.

Die Messung der Hitzeschmerzschwelle im betroffenen Areal vor Capsaicin zeigte bei beiden Patientengruppen signifikant erhöhte thermische Empfindungsschwellen als Ausdruck der Läsion der nozizeptiven Afferenzen. Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen fanden sich nicht. Nach topischer Applikation von Capsaicin zeigte sich in beiden Patientengruppen eine signifikante Erniedrigung der Hitzeschmerzschwelle als Ausdruck einer peripheren Sensibilisierung nozizeptiver Afferenzen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Interessanterweise fand sich bei den Schmerzpatienten eine signifikant größere Hautrötung nach Capsaicingabe. Diese sogenannte Flarereaktion ist Ausdruck einer Freisetzung von Neuropeptiden aus den Schmerzfasern und spiegelt die Anzahl der aktivierten Capsaicin-sensiblen Nervenfasern wider.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Subpopulation der Capsaicin-sensiblen vasoaktiven Nervenfasern bei den Schmerzpatienten relativ intakt ist im Gegensatz zu den schmerzlosen Patienten. Damit bestätigen sich die Hinweise aus der Grundlagenforschung, dass diese Nervenfasern beispielsweise über Hochregulation der TRPV1-Känale oder einer vermehrten Expression spannungsabhängiger Na-Kanäle wesentlich an der Entstehung neuropathischer Schmerzen beteiligt sind.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1983): External analgesic drug products for over-the-counter human use; tentative final monograph. Fed reg, 46, 5852-5869
- (1986): Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl, 3, 1-226
- Agostinho, C. M., Scherens, A., Richter, H., Schaub, C., Rolke, R., Treede, R. D., Maier, C. (2008): Habituation and short-term repeatability of thermal testing in healthy human subjects and patients with chronic non-neuropathic pain. Eur J Pain,
- Attal, N. (2008): Drug treatment for neuropathic pain. Presse Med, 37, 346-353
- Attal, N., Cruccu, G., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Nurmikko, T., Sampaio, C., Sindrup, S., Wiffen, P. (2006): EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol, 13, 1153-1169
- Backonja, M., Wallace, M. S., Blonsky, E. R., Cutler, B. J., Malan, P., Jr., Rauck, R., Tobias, J. (2008): NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol, 7, 1106-1112
- Baron, R. (2006): Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol, 2, 95-106
- Baron, R. (2000): Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. Clin J Pain, 16, 12-20
- Baron, R., Tölle, T. R. (2008): Assessment and diagnosis of neuropathic pain. Curr Opin Support Palliat Care, 2, 1-8
- Baron, R., Wasner, G. (1998): Quantitative thermotest - investigations of thermal and nociceptive afferents in neuropathy. Is a multicentric approach useful to investigate rare painful neuropathies? Schmerz, 12, 209-211
- Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E., Roberts, T. P. (2000): Activation of the somatosensory cortex during Abeta-fiber mediated hyperalgesia. a MSI study. Brain Res, 871, 75-82
- Baron, R., Wasner, G., Borgstedt, R., Hastedt, E., Schulte, H., Binder, A., Kopper, F., Rowbotham, M., Levine, J. D., Fields, H. L. (1999): Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia, and vasodilatation. Neurology, 52, 923-932.

- Bickel, A., Kramer, H. H., Hilz, M. J., Birklein, F., Neundorfer, B., Schmelz, M. (2002): Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies. *Neurology*, 59, 917-919
- Binder, A., Bruxelle, J., Rogers, P., Hans, G., Bosl, I., Baron, R. (2009): Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig*, 29, 393-408
- Binshtok, A. M., Bean, B. P., Woolf, C. J. (2007): Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature*, 449, 607-610
- Birklein, F. (2002): Mechanism-based treatment principles of neuropathic pain. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 70, 88-94
- Brooks, J., Tracey, I. (2005): From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat*, 207, 19-33
- Callsen, M. G., Moller, A. T., Sorensen, K., Jensen, T. S., Finnerup, N. B. (2008): Cold hyposensitivity after topical application of capsaicin in humans. *Exp Brain Res*, 191, 447-452
- Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B., Martin, W. J., Trafton, J., Petersen-Zeitz, K. R., Koltzenburg, M., Basbaum, A. I., Julius, D. (2000): Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 288, 306-313
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D., Julius, D. (1997): The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway [see comments]. *Nature*, 389, 816-824
- Catterall, W. A., Dib-Hajj, S., Meisler, M. H., Pietrobon, D. (2008): Inherited neuronal ion channelopathies: new windows on complex neurological diseases. *J Neurosci*, 28, 11768-11777
- Colvin, L. A., Johnson, P. R., Mitchell, R., Fleetwood-Walker, S. M., Fallon, M. (2008): From bench to bedside: a case of rapid reversal of bortezomib-induced neuropathic pain by the TRPM8 activator, menthol. *J Clin Oncol*, 26, 4519-4520
- Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E. M. (2000): Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci*, 3, 184-190
- Craig, A. D., Reiman, E. M., Evans, A., Bushnell, M. C. (1996): Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384, 258-260
- Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T., Blomqvist, A. (1994): A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation [see comments]. *Nature*, 372, 770-773

- Cui, M., Honore, P., Zhong, C., Gauvin, D., Mikusa, J., Hernandez, G., Chandran, P., Gomtsyan, A., Brown, B., Bayburt, E. K., Marsh, K., Bianchi, B., McDonald, H., Niforatos, W., Neelands, T. R., Moreland, R. B., Decker, M. W., Lee, C. H., Sullivan, J. P., Faltynek, C. R. (2006): TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists. *J Neurosci*, 26, 9385-9393
- Davies, S. J., Harding, L. M., Baranowski, A. P. (2002): A novel treatment of postherpetic neuralgia using peppermint oil. *Clin J Pain*, 18, 200-202
- Drenth, J. P., Waxman, S. G. (2007): Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest*, 117, 3603-3609
- Fields, H. L., Rowbotham, M., Baron, R. (1998): Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Disease*, 5, 209-227
- Fruhstorfer, H., Lindblom, U., Schmidt, W. C. (1976): Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39, 1071-1075
- Gavva, N. R. (2008): Body-temperature maintenance as the predominant function of the vanilloid receptor TRPV1. *Trends Pharmacol Sci*, 29, 550-557
- Gavva, N. R., Treanor, J. J., Garami, A., Fang, L., Surapaneni, S., Akrami, A., Alvarez, F., Bak, A., Darling, M., Gore, A., Jang, G. R., Kesslak, J. P., Ni, L., Norman, M. H., Palluconi, G., Rose, M. J., Salfi, M., Tan, E., Romanovsky, A. A., Banfield, C., Davar, G. (2008): Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain*, 136, 202-210
- Geber, C., Scherens, A., Pfau, D., Nestler, N., Zenz, M., Tölle, T., Baron, R., Treede, R. D., Maier, C. (2009): Procedure for certification of QST laboratories. *Schmerz*, 23, 65-69
- Geber, C., Fondel, R., Kramer, H. H., Rolke, R., Treede, R. D., Sommer, C., Birklein, F. (2007): Psychophysics, flare, and neurosecretory function in human pain models: capsaicin versus electrically evoked pain. *J Pain*, 8, 503-514
- Gehling, M., Niebergall, H. (1998): Non-opioid analgesics and co-analgesics in therapy of chronic pain. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 92, 41-46
- Green, B. G. (2004): Temperature perception and nociception. *J Neurobiol*, 61, 13-29
- Green, B. G. (1986): Menthol inhibits the perception of warmth. *Physiol Behav*, 38, 833-838
- Green, B. G., Mcauliffe, B. L. (2000): Menthol desensitization of capsaicin irritation. Evidence of a short-term anti-nociceptive effect. *Physiol Behav*, 68, 631-639

- Haanpaa, M., Laippala, P., Nurmikko, T. (2000): Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage*, 20, 50-58
- Han, C., Dib-Hajj, S. D., Lin, Z., Li, Y., Eastman, E. M., Tyrrell, L., Cao, X., Yang, Y., Waxman, S. G. (2009): Early- and late-onset inherited erythromelalgia: genotype-phenotype correlation. *Brain*
- Hans, G., Sabatowski, R., Binder, A., Boesl, I., Rogers, P., Baron, R. (2009): Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of postherpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin*, 25, 1295-1305
- Hatem, S., Attal, N., Willer, J. C., Bouhassira, D. (2006): Psychophysical study of the effects of topical application of menthol in healthy volunteers. *Pain*, 122, 190-196
- Herrmann, D. N. (2008): Noninvasive and minimally invasive detection and monitoring of peripheral neuropathies. *Expert Rev Neurother*, 8, 1807-1816
- Holzer, P., Jovic, M. (1994): Cutaneous vasodilatation induced by nitric oxide-evoked stimulation of afferent nerves in the rat. *Br J Pharmacol*, 112, 1181-1187
- Hong, S., Wiley, J. W. (2005): Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem*, 280, 618-627
- Hughes, S. R., Brain, S. D. (1991): A calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist (CGRP8-37) inhibits microvascular responses induced by CGRP and capsaicin in skin. *Br J Pharmacol*, 104, 738-742
- Jensen, T. S., Finnerup, N. B. (2007): Management of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care*, 1, 126-131
- Kobayashi, K., Fukuoka, T., Obata, K., Yamanaka, H., Dai, Y., Tokunaga, A., Noguchi, K. (2005): Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with delta/c-fibers and colocalization with trk receptors. *J Comp Neurol*, 493, 596-606
- Koltzenburg, M., Torebjörk, H. E., Wahren, L. K. (1994): Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain*, 117, 579-591
- Kramer, H. H., Rolke, R., Bickel, A., Bircklein, F. (2004a): Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies. *Diabetes Care*, 27, 2386-2391
- Kramer, H. H., Schmelz, M., Bircklein, F., Bickel, A. (2004b): Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes*, 53, 769-774

- Lauria, G., Cornblath, D. R., Johansson, O., Mearthur, J. C., Mellgren, S. I., Nolano, M., Rosenberg, N., Sommer, C. (2005): EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*, 12, 747-758
- Loeser, J. D. (1986): Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain*, 25, 149-164
- Lombard, M. C., Larabi, Y. (1983) Electrophysiological study of cervical dorsal horn cells in partially deafferented rats. IN BONICA, J. J. (Ed.) *Advances in Pain Research and Therapy*. New York, Raven Press, 147-153
- Lumpkin, E. A., Caterina, M. J. (2007): Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*, 445, 858-865
- Mano, T., Iwase, S., Toma, S. (2006): Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans. *Clin Neurophysiol*, 117, 2357-2384
- Mccleskey, E. W. (2007): Neuroscience: a local route to pain relief. *Nature*, 449, 545-546
- Mckemy, D. D. (2005): How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold sensation. *Mol Pain*, 1, 16
- Mckemy, D. D., Neuhauser, W. M., Julius, D. (2002): Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 416, 52-58
- Merskey, H., Bogduk, N. (1995): *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of terms*. IASP press, Seattle, 180-181
- Namer, B., Seifert, F., Handwerker, H. O., Maihofner, C. (2005): TRPA1 and TRPM8 activation in humans: effects of cinnamaldehyde and menthol. *Neuroreport*, 16, 955-959
- Niv, D., Devor, M. (2007): Position paper of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) on the subject of pain management. *Eur J Pain*, 11, 487-489
- Oaklander, A. L. (2008): Mechanisms of pain and itch caused by herpes zoster (shingles). *J Pain*, 9, 10-18
- Obata, K., Katsura, H., Mizushima, T., Yamanaka, H., Kobayashi, K., Dai, Y., Fukuoka, T., Tokunaga, A., Tominaga, M., Noguchi, K. (2005): TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury. *J Clin Invest*, 115, 2393-2401
- Ochoa, J. L., Yarnitsky, D. (1994): The triple cold syndrome. Cold hyperalgesia, cold hypoesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. *Brain*, 117, 185-197
- Okazawa, M., Inoue, W., Hori, A., Hosokawa, H., Matsumura, K., Kobayashi, S. (2004): Noxious heat receptors present in cold-sensory cells in rats. *Neurosci Lett*, 359, 33-36

- Orstavik, K., Namer, B., Schmidt, R., Schmelz, M., Hilliges, M., Weidner, C., Carr, R. W., Handwerker, H., Jorum, E., Torebjork, H. E. (2006): Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *J Neurosci*, 26, 11287-11294
- Ozaki, Y., Kitamura, N., Tsutsumi, A., Dayanithi, G., Shibuya, I. (2009): NGF-induced hyperexcitability causes spontaneous fluctuations of intracellular Ca<sup>2+</sup> in rat nociceptive dorsal root ganglion neurons. *Cell Calcium*, 45, 209-215
- Pabbidi, R. M., Yu, S. Q., Peng, S., Khardori, R., Pauza, M. E., Premkumar, L. S. (2008): Influence of TRPV1 on diabetes-induced alterations in thermal pain sensitivity. *Mol Pain*, 4, 9
- Proudfoot, C.J., Garry, E.M., Cottrell, D.F., Rosie, R., Anderson, H., Robertson, D.C., Fleetwood-Walker, S.M., Mitchell, R. (2006): Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Curr Biol*, 16, 1591-1605
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I. C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., Wasserka, B. (2006): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123, 231-243
- Said, G. (2007): Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol*, 3, 331-340
- Scherens, A., Maier, C., Haussleiter, I. S., Schwenkreis, P., Vlckova-Moravcova, E., Baron, R., Sommer, C. (2009): Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: Comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain*, 13, 711-718
- Schmelz, M., Schmidt, R. (2009): Microneurographic single-unit recordings to assess receptive properties of afferent human C-fibers. *Neuroscience Letters*
- Schmelz, M., Michael, K., Weidner, C., Schmidt, R., Torebjork, H. E., Handwerker, H. O. (2000a): Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport*, 11, 645-648
- Schmelz, M., Schmid, R., Handwerker, H. O., Torebjork, H. E. (2000b): Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain*, 123 Pt 3, 560-571
- Schmelz, M., Schmidt, R., Bickel, A., Torebjörk H.E., Handwerker H.O. (1998): Innervation territories of single sympathetic C fibers in human skin. *J Neurophysiol*, 79, 1653-1660

- Schmelz, M., Schmidt, R., Bickel, A., Handwerker, H. O., Torebjork, H. E. (1997): Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci*, 17, 8003-8008
- Simpson, D. M., Brown, S., Tobias, J. (2008a): Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*, 70, 2305-2313
- Simpson, D. M., Estanislao, L., Brown, S. J., Sampson, J. (2008b): An open-label pilot study of high-concentration capsaicin patch in painful HIV neuropathy. *J Pain Symptom Manage*, 35, 299-306
- Sommer, C. (2008): Skin biopsy as a diagnostic tool. *Curr Opin Neurol*, 21, 563-568
- Sommer, C., Lauria, G. (2007): Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol*, 6, 632-642
- Szolcsanyi, J. (2004): Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides*, 38, 377-384
- Szolcsanyi, J. (1977): A pharmacological approach to elucidation of the role of different nerve fibres and receptor endings in medication of pain. *J Physiol (Paris)*, 73, 251-259
- Tominaga, M., Caterina, M. J. (2004): Thermosensation and pain. *J Neurobiol*, 61, 3-12
- Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., Serra, J. (2008): Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-1635
- Wasner, G., Lee, B. B., Engel, S., Mclachlan, E. (2008): Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*, 131, 2387-2400
- Wasner, G., Naleschinski, D., Baron, R. (2007): A role for peripheral afferents in the pathophysiology and treatment of at-level neuropathic pain in spinal cord injury? A case report. *Pain*, 131, 219-225
- Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A., Baron, R. (2004): Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*, 127, 1159-1171
- Waxman, S. G., Dib-Hajj, S. (2005): Erythralgia: molecular basis for an inherited pain syndrome. *Trends Mol Med*, 11, 555-562
- Weidner, C., Schmelz, M., Schmidt, R., Hansson, B., Handwerker, H. O., Torebjork, H. E. (1999): Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*, 19, 10184-10190
- Winfield, J. B. (2007): Pain and arthritis. *N C Med J*, 68, 444-446

- Woolf, C. J., Mannion, R. J. (1999): Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353, 1959-1964.
- Wright, A. (1870): Oil of peppermint as a local anaesthetic. *Lancet*, 2464, 726
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., Hemli, J. A. (1995): Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*, 60, 329-332
- Zhuo, M. (2007): Neuronal mechanism for neuropathic pain. *Mol Pain*, 3, 14

## **7. Danksagung**

Ich möchte ganz herzlich meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. Wasner für die Vergabe des Themas und vor allem seinem außergewöhnlichen Engagement während der gesamten Zeit danken.

Herrn Professor Baron danke ich für die Bereitstellung aller Mittel, um die Versuche unter optimalen Bedingungen durchführen zu können. Auch den Mitarbeitern der Sektion neurologische Schmerzforschung und –therapie der neurologischen Klinik des UKSH Campus Kiel gebührt ein Dank für die uneingeschränkte Bereitschaft, mir bei allen Fragen zur Verfügung zu stehen und dass sie mir immer mit guten Ratschlägen zur Seite standen.

Meinen Eltern und meinem Bruder, sowie meiner Freundin Franziska Wallwitz danke ich für die stetige Motivation und nicht zuletzt die seelisch-moralische Unterstützung während der Entstehungsphase der Arbeit.

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

## 8. Curriculum Vitae

### Persönliche Daten

---

Name: Dennis Naleschinski  
Geburtsdatum: 07.02.1981  
Geburtsort: Preetz  
Eltern: Dagmar Naleschinski, geborene Suffrian und Rolf Naleschinski  
Geschwister: Timo Naleschinski

### Schulbildung

---

1987-1991 Grundsule Schönberg  
1991-2000 Gymnasium Lütjenburg, Allgemeine Hochschulreife

### Wehrdienst

---

2000-2001 Sanitätssoldat am Marinestandortsanitätszentrum, Kiel

### Medizinische Ausbildung

---

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