

Aus dem Physiologischen Institut
(Geschf. Vorstand: Prof. Dr. med. Markus Bleich)
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Quantitative sensorische Testung des Temperaturempfindens bei gesunden
Probanden: Analyse von Normwerten und Betrachtungen zur Methodik**

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

vorgelegt von
Wiebke Andresen
aus Eutin

Kiel 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Johann Kultz-Buschbeck

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Gunnar Wasner

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den _____

gez. _____

Glossarium

C	Celsius
Hz	Hertz
HPC	Heat Pinch Cold
HSS	Hitzeschmerzschwelle
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizienten
KES	Kaltempfindungsschwelle
KSS	Kälteschmerzschwelle
MW	Mittelwert
n. s.	nicht signifikant
QST	Quantitative sensorische Testung
SA	Standardabweichung
TRP	transient receptor potential
VAS	Visuelle Analogskala
WES	Warmempfindungsschwelle
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Sinnesleistungen der Thermorezeption.....	1
1.2 Thermische Schmerzschwellen.....	2
1.3 Molekulare Mechanismen der Thermorezeption	3
1.4 Zentrale Weiterleitung	3
1.5 Quantitative sensorische Testung des Temperaturempfindens	4
1.6 Wärmeakklimatisation	6
1.7 Fragestellungen	6
2. PROBANDEN UND METHODEN.....	8
2.1 Probanden	8
2.2 Versuchsaufbau und Methoden	10
2.2.1 Versuchsbedingungen.....	10
2.2.2 Quantitative Thermotestung	12
2.2.2.1 Ablauf des Thermotests	13
2.2.2.2 Visuelle Analogskala.....	16
2.2.3 Messung der Körper- und Hauttemperatur	16
2.3 Versuchsablauf	16
2.4 Statistische Auswertung.....	18
3. ERGEBNISSE	20
3.1 Ergebnisse der Teilnehmer des <i>Studentenpraktikums</i>	20
3.2 Wiederholung der Tests in der Klimakammer nach dem <i>Studentenpraktikum</i>	21
3.3 Geschlechtsunterschiede.....	23

3.4 Zusammenhang von Temperatur- und Schmerzempfindlichkeit	25
3.5 Zusammenhang zwischen Höhe der Schmerzschwelle und Schmerzbewertung	27
3.6 Auswirkung der Testreihenfolge.....	28
3.7 Verschiebung der Schmerzschwellen bei wiederholter Testung	29
3.8 Ergebnisse der Wärmeakklimatisierten-Studie	32
4. DISKUSSION.....	34
4.1 Methodenkritik.....	34
4.2 Betrachtung der Normwerte	35
4.2.1 Warum ist vor allem Kälteschmerz so variabel?	39
4.2.2 Welche Korrelationen bestehen zwischen den thermischen Schwellen? .	40
4.3 Geschlechtsdifferenzen.....	41
4.4 Systematische Verschiebung der Schmerzschwellen.....	43
4.5 Bewertung der Schmerzintensität	45
4.6 Einfluss der Testreihenfolge.....	47
4.7 Retest-Reliabilität	48
4.8 Pilotstudie: Wärmeakklimatisation.....	49
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	51
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	53
7. ANHANG.....	62
8. DANKSAGUNG.....	69
9. LEBENSLAUF.....	70

1. EINLEITUNG

Die quantitative sensorische Testung (QST) ist eine psychophysikalische Methode zur Überprüfung der Funktion afferenter Nerven und zur verbesserten Diagnose von Neuropathien (Fruhstorfer et al. 1976; Ziegler et al. 1988; Verdugo und Ochoa 1992; Yarnitsky 1997; Jensen und Baron 2003). Die Bestimmung der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen ist ein fester Bestandteil dieser Testmethode. Obwohl Normwerte gesunder Probanden kürzlich publiziert worden sind (Rolke et al. 2006a), bleibt eine Reihe von Fragen bestehen, die in dieser Dissertation bearbeitet werden.

1.1 Sinnesleistungen der Thermorezeption

Die Thermorezeption vermittelt die Qualitäten „Wärme“ und „Kälte“, wobei im Bereich der thermischen Indifferenzzone, die den üblichen Hauttemperaturen (30-35°C) entspricht, Warm- und Kaltempfindung durch Adaptation nach einiger Zeit völlig verschwinden können. Erst statische Temperaturen, welche außerhalb der Grenzen der Indifferenzzone liegen, werden als „dauerwarm“ bzw. „dauer kalt“ empfunden. Dynamische Temperaturänderungen werden schon früher, bereits innerhalb der Indifferenzzone, bemerkt (Empfindungen „wärmer bzw. kälter“). Die Detektionsschwellen (synonym: Empfindungsschwellen) für Abkühlung und Erwärmung sind auf Grund zeitlicher und räumlicher Summation von der Geschwindigkeit der Temperaturänderung und der Größe der gereizten Hautfläche abhängig. Auch die Ausgangstemperatur ist ein beeinflussender Faktor (Hensel 1974).

Die Sinnesrezeptoren für Kalt- und Warmempfindungen sind freie Nervenendigungen in der Haut, wobei Kaltreize überwiegend über schwach myelinisierte A δ -Fasern, Warmreize über unmyelinisierte C-Fasern weitergeleitet werden (Hensel und Boman 1960; Konietzny und Hensel 1975, 1977; Fowler et al. 1988). Nach Gasser und Grundfest (1939) haben A δ -Fasern einen Nervenfaserschnitt von 1-6 μ m und eine Leitgeschwindigkeit von 2-30 m/s, während C-Fasern einen Nervenfaserschnitt von 0,5-1,5 μ m und eine Leitgeschwindigkeit von 0,25-1,5 m/s haben. Beide Sinnesrezeptoren haben eine Proportional-Differential-

Charakteristik, d.h. sie reagieren bei Temperaturänderung mit einer kurzen stärkeren Entladung (Differentialkomponente), der eine schwächere und lang dauernde Aktivität folgt (Proportionalkomponente), welche die Höhe der Hauttemperatur codiert (Hensel 1974). Dabei weisen die statischen Antworten der Thermorezeptoren jeweils ein Maximum auf, das für die Kälterezeptoren bei 20-25°C, für die Wärmerezeptoren bei 40-45°C liegt. Im ZNS entsteht das Temperaturempfinden aus der Differenz der Aktivitäten beider Rezeptortypen. Da im Bereich der Indifferenzzone (30-35°C) Kalt- und Warmrezeptoren beide annähernd gleich aktiv sind, wird die Temperatur als neutral empfunden und dabei oft nicht bewusst wahrgenommen.

1.2 Thermische Schmerzschwellen

Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy 1994). Während Schmerz das bewusste subjektive Erleben dieser Empfindung bezeichnet, beschreibt der Begriff Nozizeption die objektiven Vorgänge, mit denen das Nervensystem schädigende (noxische) Reize aufnimmt und verarbeitet. Solche noxischen Reize können mechanischer, thermischer oder chemischer Natur sein. So werden starke Abweichungen von der normalen Hauttemperatur als zunehmend schmerzhaft wahrgenommen.

Nozizeptoren sind wie die Kalt- und Warmrezeptoren freie Nervenendigungen in der Haut, die überwiegend von C-Fasern, aber auch von A δ -Fasern gebildet werden. Dabei vermitteln die schwach myelinisierten A δ -Fasern einen frühen, hellen, gut lokalisierbaren und kurz andauernden Schmerz. Über die unmyelinisierten, langsamer leitenden C-Fasern folgt verzögert der länger andauernde, nicht mehr so gut lokalisierbare, so genannte „zweite Schmerz“ (Campbell und LaMotte 1983). Nozizeptoren sind überwiegend polymodal; einige nozizeptive Afferenzen der Haut lassen sich in verschiedene Subklassen unterteilen (Schmidt et al. 1995; Treede et al. 1995; Schmelz et al. 2000).

Die Stärke eines thermischen Reizes, bei der erstmals eine Schmerzempfindung auftritt, bezeichnet man als Schmerzschwelle, die auch bei Gesunden eine große Variationsbreite aufweist. Die dabei subjektiv empfundene Intensität des Schmerzes

ist ebenfalls interindividuell unterschiedlich (Kelly et al. 2005). Um die Schmerzintensität zu quantifizieren, werden üblicherweise visuelle Analogskalen (VAS) verwendet, die sich nicht nur im klinischen, sondern auch im experimentellen Rahmen als praktikabel und zuverlässig herausgestellt haben (Price et al. 1983).

1.3 Molekulare Mechanismen der Thermorezeption

Untersuchungen über die molekularen Mechanismen der Thermorezeption haben gezeigt, dass thermosensitive Afferenzen Ionenkanäle der „transient receptor potential“ (TRP) Familie exprimieren. Die Mechanismen für schmerzhafte Hitzereize sind am besten bekannt. Ab einer Temperatur von ca. 43°C wird über den Vanilloid-Rezeptor TRPV1 eine Hitzeschmerzempfindung auf nozizeptive Afferenzen vermittelt (Caterina et al. 2000). Diese Rezeptoren lassen sich ebenfalls durch die Substanz Capsaicin erregen. Extreme Hitzereize ab ca. 52°C führen über den TRPV2-Rezeptor zu einer Hitzeschmerzempfindung (Caterina et al. 1999). Weitere Mitglieder der TRP Rezeptorfamilie sind TRPV3 und 4, die möglicherweise durch Wärmereize im nichtschmerzhaften Bereich erregt werden (Güler et al. 2002; Benham et al. 2003). Für das Kaltempfinden sind zwei Rezeptoren bekannt: Der TRPM8-Rezeptor ist wahrscheinlich an den Terminalen von Kaltsensoren exprimiert und wird durch Abkühlung unter ca. 28°C und durch die alkoholische Substanz Menthol erregt. Der TRPA1-Rezeptor spielt möglicherweise bei schmerzhafter Kälte eine Rolle und ist auf Nozizeptoren zu finden, deren Erregungsschwelle bei noch niedrigeren Temperaturen liegt (McKemy et al. 2002, 2005).

1.4 Zentrale Weiterleitung

Die Somata der primär thermorezeptiven und nozizeptiven Neurone befinden sich in den Spinalganglien. Während sich die peripheren Neuriten über die Spinalnerven und peripheren Nerven im Körper verzweigen, treten die zentralen Äste über die Hinterwurzeln in das Hinterhorn des Rückenmarks ein. In Lamina I nach Rexed des Hinterhorns sind drei Neuronengruppen beschrieben worden, an denen die Afferenzen synaptisch verschaltet werden (Craig et al. 2001): 1. Kaltneurone, die durch Kaltrezeptorafferenzen erregt und durch Warmrezeptorafferenzen gehemmt werden und so die Hauttemperatur über einen weiten Bereich von ca. 15-34°C linear kodieren; 2. polymodale nozizeptive HPC-Neurone, die sowohl durch Hitze und

Kälte, als auch durch mechanische Stimuli erregt werden („Heat, Pinch, Cold“), und die bei nicht noxischer Kälte durch die Kaltneurone zentral gehemmt werden; und 3. spezifische nozizeptive Neurone, die nur durch noxische mechanische Reize und durch Hitzestimuli erregt werden, jedoch niedrigere Erregungsschwellen (43°C) als die HPC-Neurone ($45,5^{\circ}\text{C}$) aufweisen. Von den Neuronen des Hinterhorns ausgehende Axone projizieren über den Tractus spinothalamicus lateralis vorwiegend in drei Regionen: Zum einen gelangen sowohl nicht-noxische als auch noxische Temperaturreize über den lateralen Thalamus zum somatosensorischen Kortex und zur Inselrinde, zum anderen werden rein noxische thermische Stimuli über den medialen Thalamus zum cingulären Kortex weitergeleitet (Craig et al. 1996).

1.5 Quantitative sensorische Testung des Temperaturempfindens

Thermische Detektionsschwellen können mit computergesteuerten Peltier-Thermoden mittels verschiedener Algorithmen der quantitativen sensorischen Testung (QST) bestimmt werden (Fruhstorfer et al. 1976; Yarnitsky und Sprecher 1994). Auch die thermischen Schmerzschwellen sind auf diese Weise prüfbar (Yarnitsky und Sprecher 1995). Die Methode wird in der Klinik zur Untersuchung dünner Nervenfasern angewendet, da die konventionellen elektrophysiologischen Messverfahren wie die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit vor allem die Funktion der dicken myelinisierten Afferenzen erfassen (Yarnitsky 1997; Baron und Wasner 1998; Verdugo und Ochoa 1992). Die Warmempfindungsschwellen werden als Parameter für die Funktion unmyelinisierter C-Fasern verwendet, während Kaltempfindungsschwellen die Funktion der A δ -Fasern widerspiegeln (Verdugo und Ochoa 1992). Darüber hinaus untersucht die QST des Temperaturempfindens nicht nur Defizite der Funktion afferenter dünner Nervenfasern, sondern durch die zusätzliche Testung der Schmerzschwellen auch so genannte Plus-Symptome wie Hyperalgesie und Allodynie, die wichtige Kennzeichen neuropathischer Schmerzen sind (Verdugo und Ochoa 1992). Gemäß der International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy (1994) spricht man von Hyperalgesie, wenn auf einen normalerweise schmerzhaften Stimulus eine verstärkte Reizantwort erfolgt, und von Allodynie, wenn durch einen normalerweise nicht schmerzhaften Stimulus Schmerzen hervorgerufen werden. Bei thermischen Reizen sollte jedoch der Begriff

Hyperalgesie für beide Plus-Symptome übergreifend verwendet werden (Treede 2006). Um solche Minus- und Plus-Symptome bei Patienten feststellen zu können, ist es wichtig, über Referenzwerte gesunder Probanden zu verfügen.

Kürzlich publizierte Referenzwerte für ein standardisiertes QST Protokoll (Rolke et al. 2006a) zeigen große interindividuelle Unterschiede insbesondere der Hitze- und Kälteschmerzschwellen. Auch die Angaben früherer Veröffentlichungen zu den thermischen Schmerzschwellen der Hand variieren beträchtlich, obwohl prinzipiell mit derselben Methodik getestet wurde (zu Details s. **Tab. 5**, S. 36/37).

Die QST der thermischen Empfindungs- und Schmerzschwellen wurde als Teil des Studentenpraktikums der Physiologie an der Christian-Albrechts-Universität eingeführt. Wegen der genannten erheblichen Variabilität publizierter Referenzwerte erschien es sinnvoll, eigene Normwerte gesunder Probanden zu erheben. Als Untersuchungsort wurde der Thenar der rechten Hand gewählt, da interindividuelle Unterschiede der thermischen Schwellen hier niedriger sind als z.B. am Handgelenk oder Handrücken (Hagander et al. 2000). Ferner sollten die Probanden ihre bei Erreichen der thermischen Schmerzschwellen empfundene Schmerzintensität auf einer VAS angeben. Solche Schmerzbewertungen wurden bisher selten systematisch durchgeführt (Liou et al. 1999; Wasner und Brock 2008), obwohl sie die QST ergänzen und bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zusätzliche Informationen liefern können (Kelly et al. 2005). Möglicherweise erklären die Bewertungen auch die hohe Variabilität der thermischen Schmerzschwellen bei gesunden Probanden zumindest teilweise.

Der Hauptanteil der Daten der vorliegenden Arbeit wurde während des Studentenpraktikums der Physiologie gewonnen. Es handelt sich bei der QST um eine psychophysikalische Testmethode, deren Resultate auf den subjektiven Angaben der untersuchten Personen beruhen. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse kann eingeschränkt sein, da diese von der Motivation, Aufmerksamkeit und Reaktionszeit der Probanden abhängen. Um die Retest-Reliabilität zu beurteilen, wurde eine Gruppe von Versuchspersonen nach etwa einer Woche noch einmal getestet. Bei einer weiteren Probandengruppe wurde die Reihenfolge der

Temperaturreize variiert, um mögliche Auswirkungen auf die Ergebnisse festzustellen.

1.6 Wärmeakklimatisation

Ist der Mensch wechselnden klimatischen Bedingungen ausgesetzt, ist er nicht nur in der Lage, durch kurzfristige Regelprozesse die Kerntemperatur des Körpers konstant zu halten, sondern er kann sich auch langfristig an wiederholte Kälte- und Hitzebelastungen anpassen. Diese physiologische Anpassung an besondere Klimaverhältnisse bezeichnet man als Akklimatisation, die im Wesentlichen auf einer Ökonomisierung der Temperaturregulation beruht. Bei längerer Hitzebelastung, z.B. bei Aufenthalt im Tropenklima, aber auch bei dauernder Schwerarbeit in warmer Umgebung, kommt es zu thermoregulatorischen Umstellungen, die in erster Linie die Schweißsekretion betreffen. Diese setzt bei Erwärmung früher ein (Gekle et al. 2005). Die Möglichkeiten zur Kälteakklimatisation sind geringer, so dass der Mensch beim Aufenthalt in kalten Zonen auf entsprechende Verhaltensanpassungen angewiesen ist. Ob eine Akklimatisation auch Einfluss auf die thermischen Detektions- und Schmerzschwellen der Haut hat, ist bisher kaum untersucht worden. Mäkinen et al. (2004) überprüften dies für die Kälteakklimatisation. Inwieweit Veränderungen der thermischen Schwellen durch Wärmeakklimatisation auftreten, wird in der vorliegenden Arbeit an einem kleinen Probandenkollektiv untersucht (Pilotstudie).

1.7 Fragestellungen

Die quantitative sensorische Testung (QST) des Temperaturempfindens gesunder Versuchspersonen soll folgende Fragen beantworten:

1. Gibt es signifikante Geschlechtsdifferenzen der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen, also statistisch bedeutsame Unterschiede der entsprechenden Temperaturschwellen zwischen Frauen und Männern ?

Veröffentlichte Daten dazu sind uneinheitlich (s. **Tab. 5**, S. 36/37). Durch statistischen Vergleich der Werte weiblicher und männlicher Probanden (Testregion: Thenar) werden in dieser Arbeit mögliche Unterschiede aufgedeckt.

2. Inwieweit verschieben sich die thermischen Schmerzschwellen systematisch, wenn sie während einer Untersuchung mehrfach nacheinander getestet werden ?

Solche Verschiebungen können ein Hinweis auf eine Habituation sein (Agostinho et al. 2009).

3. Welche Informationen liefern Schmerzbewertungen des Hitze- und Kälteschmerzes auf einer visuellen Analogskala (VAS) bei der Durchführung der QST ? Korrelieren die Bewertungen mit den Temperaturen der Schmerzschwellen ?

4. Beeinflusst die Reihenfolge der thermischen Reize (Kalt→Warm versus Warm→Kalt) die Ergebnisse der QST ?

Nach den Richtlinien des Deutschen Forschungsverbundes „Neuropathischer Schmerz“ soll das Temperaturempfinden in fester Reihenfolge getestet werden, beginnend mit Kaltreizen (Rolke et al. 2006a,b). Ein direkter Vergleich der thermischen Empfindungs- und Schmerzschwellen bei Variation dieser Reihenfolge wurde bisher nicht durchgeführt.

5. Wie gut ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der QST des Temperaturempfindens ?

Hierzu wurden Probanden zweimal untersucht, und die Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

6. Hat eine Wärmeakklimatisation Einfluss auf die thermischen Empfindungs- und Schmerzschwellen der Haut ?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden einige Probanden zweimal an verschiedenen Körperstellen untersucht, und zwar vor und nach einem mehrwöchigen Aufenthalt in einer Region mit heißem Klima.

2. PROBANDEN UND METHODEN

Die Messergebnisse wurden in drei verschiedenen Versuchsreihen gewonnen, die im Folgenden als (1.) *Studentenpraktikum*, (2.) *Klimakammer-Studie* und (3.) *Wärmeakklimatisierten-Studie* bezeichnet werden.

Im *Studentenpraktikum* wurde bei 141 Probanden das Temperaturempfinden am rechten Daumenballen bestimmt. Zu einer Wiederholung der Tests unter den standardisierten Bedingungen einer Klimakammer erklärten sich 33 Versuchspersonen bereit (*Klimakammer-Studie*). Diese beiden Versuchsreihen liefern die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit. Die *Wärmeakklimatisierten-Studie* hatte ein umfangreicheres Testprotokoll, schloss aber nur wenige Probanden ein („Pilotstudie“). Vier Personen, die sich für längere Zeit in warmen Gebieten aufhielten, wurden vor und direkt nach der Reise ebenfalls in der Klimakammer getestet, um mögliche Veränderungen des Temperaturempfindens durch Wärmeakklimatisation festzustellen. Im Unterschied zu den ersten beiden Versuchsreihen wurden außer dem Thenar sechs zusätzliche Körperregionen getestet, und Einzelheiten der Messmethodik wurden dem kürzlich publizierten QST Protokoll angepasst (Rolke 2006b).

Die Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel wurde über die Versuche informiert; es ergaben sich keine Einwände. Die im *Studentenpraktikum* untersuchten Probanden meldeten sich aus Gruppen von ca. 20 Studenten freiwillig und willigten mündlich in die Teilnahme ein; die Versuchspersonen der *Klimakammer-Studie* und der *Wärmeakklimatisierten-Studie* gaben zusätzlich eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Probanden konnten die Untersuchungen jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen.

2.1 Probanden

Im Rahmen der Lehrveranstaltung Physiologie (2. vorklinisches Semester) wird in jedem Sommersemester ein *Studentenpraktikum* durchgeführt, wobei zum Kurs der Somatosensorik unter anderem die Tests der Temperaturempfindung gehören. In den Jahren 2006 und 2007 wurden dazu Daten von insgesamt 141 Studenten der

Medizin und Zahnmedizin gesammelt, 90 Frauen und 51 Männern. Im Skript des Praktikums (s. Anhang, S. 66) wurde über die Tests informiert, und auch im Kurs wurde darauf hingewiesen, dass Daten gesunder Probanden erhoben würden. Bei einer Teilnehmerzahl von ca. 20 Studenten pro Kurs, geteilt in vier bis sechs Kleingruppen, stellte sich je ein Freiwilliger pro Kleingruppe zur Verfügung. Besondere Auswahlkriterien gab es nicht. Die Probanden waren zwischen 19 und 40 Jahren alt, der Durchschnitt betrug $22,9 \pm 4,7$ (MW \pm SA) Jahre.

Von den im Jahre 2007 getesteten Probanden erklärten sich 33 zu einer Testwiederholung unter standardisierten Bedingungen in einer Klimakammer bereit, die innerhalb der folgenden zwei Wochen durchgeführt wurde. Das Probandenkollektiv der *Klimakammer-Studie* bestand aus 20 Frauen und 13 Männern, die im Durchschnitt $23,4 \pm 4,4$ (MW \pm SA) Jahre alt waren. Bei diesen Versuchspersonen wurde eine ausführliche Anamnese erhoben; auffällige Angaben waren ein Ausschlusskriterium. Es wurde gezielt nach neurologischen Erkrankungen wie Gefühlsstörungen oder Bandscheibenvorfällen gefragt; ferner durfte keine Erkrankung vorliegen, die zu einer Polyneuropathie prädisponiert (z. B. Diabetes mellitus). Erkrankungen des Gefäßsystems wie z. B. die Raynaud-Krankheit wurden ebenfalls ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden der Alkohol-, und Zigarettenkonsum und die Einnahme von Medikamenten erfragt, wobei die kürzliche Einnahme von Beruhigungs- oder Schmerzmitteln ein Ausschlusskriterium darstellte. Die Probanden wurden angewiesen, vor der Testung keine großen Mahlzeiten zu sich zu nehmen, keinen Kaffee zu trinken und nicht zu rauchen.

Ergänzend zum *Studentenpraktikum* der Jahre 2006 und 2007 wurde im Sommersemester 2009 eine weitere Gruppe von 22 Probanden (11 Frauen, 11 Männer; Alter $21,8 \pm 2,6$ Jahre) während des Kurses im Abstand von ca. 30 Minuten zweimal untersucht, und zwar mit unterschiedlicher Reihenfolge der Temperaturreize (*Reihenfolge-Gruppe*).

Die *Wärmeakklimatisierten-Studie* wurde mit vier Versuchspersonen durchgeführt, die sich für vier bis neun Wochen in China aufhielten (**Tab. 1**). In Südchina lagen die Temperaturen bei einer Luftfeuchtigkeit von ca. 80-90% um 30°C , in Mittelchina bei einer Luftfeuchtigkeit von ca. 50% um ca. 20°C . Die Probanden wurden vor der

Abreise und direkt am Tag nach ihrer Ankunft in der Klimakammer getestet. Alle erfüllten dieselben Kriterien wie die Teilnehmer der *Klimakammer-Studie*. Zusätzlich zur Anamnese wurden die Temperaturen während des Auslandsaufenthaltes und das subjektive Temperaturempfinden während der Reise und nach der Rückkehr erfragt. Alle Probanden gaben an, dem Klima den größten Teil des Tages ausgesetzt gewesen zu sein, da sie sich die meiste Zeit draußen und nicht in klimatisierten Räumen aufgehalten hatten. Eine Übersicht über die Probanden und Dauer und Ort ihres Aufenthaltes gibt **Tab. 1**.

Proband	Alter [Jahre]	Geschlecht	Dauer des Aufenthalts [Wochen]	Dauer und Ort des Aufenthalts [Wochen]	Subjektives Temperaturempfinden nach Rückkehr
1	26	m	9	5 Wo. Südchina, 4 Wo. Mittelchina	Frieren
2	29	m	7	5 Wo. Südchina, 2 Wo. Mittelchina	Ø Besonderheiten
3	26	w	6	2 Wo. Südchina, 4 Wo. Mittelchina	Ø Besonderheiten
4	26	m	4	2 Wo. Südchina, 2 Wo. Mittelchina	Ø Besonderheiten

Tab. 1: Übersicht über die Probanden der *Wärmeakklimatisierten-Studie*. Die Temperaturen in Südchina lagen um 30°C bei einer Luftfeuchtigkeit von ca. 80- 90%, in Mittelchina herrschten 20°C bei einer Luftfeuchtigkeit von ca. 50%. Ein Proband gab an, nach der Rückkehr zu frieren.

2.2 Versuchsaufbau und Methoden

2.2.1 Versuchsbedingungen

Das *Studentenpraktikum* wurde in den Kursräumen des Physiologischen Instituts der Universität Kiel abgehalten, wobei die Thermotestung neben weiteren Versuchen zur Somatosensorik (z.B. Vibrationsempfinden, Berührungsschwellen) durchgeführt wurde, die an benachbarten Arbeitsplätzen stattfanden. Die Raumtemperatur lag an den einzelnen Praktikumstagen zwischen 21 und 26°C, da die Kursräume nicht klimatisiert sind. Daten zur Luftfeuchtigkeit liegen nicht vor. Für die *Klimakammer-* und die *Wärmeakklimatisierten-Studie* war die Klimakammer Ort der Untersuchungen (**Abb. 1**). Die 11,5 m³ große Kammer befindet sich im Kellergeschoss des Physiologischen Instituts und ist von der Firma Walter Pschorn (Kälte- und Klimatechnik, Kiel) errichtet.



Abb. 1: Messanordnung in der Klimakammer; man blickt durch die offene Tür der Kammer. Zu sehen ist der Tisch mit dem Thermostest-Gerät und dem Messcomputer.

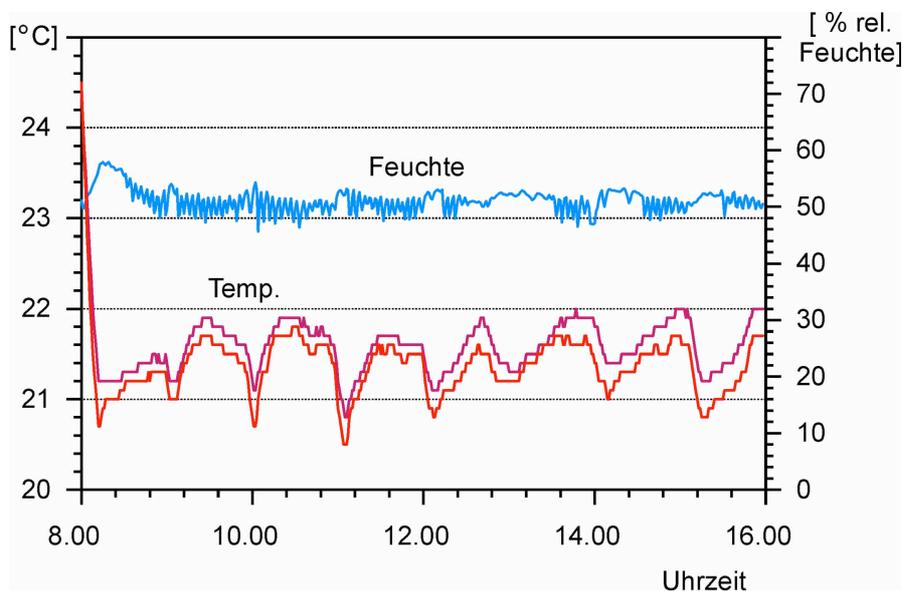


Abb. 2: Temperatur- und Luftfeuchtemessung in der Klimakammer am Beispiel eines Versuchstages von 8.00 bis 16.00 Uhr. Gezeigt sind relative Luftfeuchtigkeit [% rel. Feuchte] und Temperatur [°C]. Die Temperatur lag zwischen 21 und 22°C. Die stündlichen Temperaturabfälle kamen durch das Öffnen der Tür beim Wechsel der Probanden zustande. Der 1. Temperatursensor (dunkelrote Kurve) zeigte etwa 0,2°C mehr an als der 2. Sensor (hellrote Kurve). Die Luftfeuchtigkeit lag bei Werten zwischen 48 und 53%.

Eine Klimakammer bietet die Möglichkeit, standardisierte klimatische Versuchsbedingungen zu schaffen, da sowohl die Raumtemperatur als auch die Luftfeuchtigkeit nahezu konstant eingestellt werden können. Wir führten die Versuche bei Sollwerten von 22,0°C und 50% Luftfeuchtigkeit durch. Um die Konstanz dieser Werte zu überprüfen, wurden im Minutentakt Temperatur und Luftfeuchtigkeit über zwei Messfühler gemessen und auf einem daran angeschlossenen Computer aufgezeichnet. Ein Beispiel für die Werte eines Versuchstages von 8.00 bis 16.00 Uhr gibt **Abb. 2**. Die Temperatur in der Kammer an diesem Tag lag zwischen 21 und 22°C, wobei die ungefähr stündlichen Temperaturabfälle durch das Öffnen der Tür beim Probandenwechsel zustande kamen. Die Luftfeuchtigkeit schwankte zwischen 48% und 53%.

2.2.2 Quantitative Thermotestung

Die quantitative Testung des Temperaturempfindens wurde mit einer computergesteuerten Thermode der Firma Medoc© (TSA 2001 Thermal Sensory Analyser, Medoc©, Ltd., Israel) durchgeführt. Sie ist an einen Computer angeschlossen an dem die gemessenen Daten ausgewertet werden und der Untersucher verschiedene Einstellungen vornehmen kann. Die Thermode (**Abb. 3**) selbst hat eine Größe von 30 mm x 30 mm und enthält ein Peltier-Element, wobei die Richtung des Stromflusses durch die darin befindlichen Halbleiter darüber entscheidet, ob sich die Kontaktfläche erwärmt oder abkühlt (Peltier-Effekt). Außerdem birgt die Thermode Temperaturfühler, die während des gesamten Versuches Auskunft über die Temperatur der Kontaktfläche geben. Diese Temperatur wird auf dem Monitor angezeigt.

Als Ausgangswert wird stets ein Wert von 32°C eingestellt, der als neutral (weder warm noch kalt) empfunden wird, und von dem aus sich die Thermode mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s für die Empfindungsschwellen und 1,5°C/s für die Schmerzschwellen entweder abkühlt oder erwärmt. Mit Hilfe eines Antwortschalters (**Abb. 3**), der mit dem Testgerät verbunden ist, stoppt der Proband die Abkühlung bzw. Erwärmung, sobald er die relevante Qualität verspürt (z.B. Kälteschmerz). Die in diesem Moment gemessene Temperatur wird auf dem Monitor abgelesen. Anschließend kehrt die Temperatur der Thermode wieder zum Ausgangswert von 32°C zurück. Hat der Proband bis zum Erreichen der „cut-off“ Temperaturen von 0°C bzw. 53°C immer noch nicht den Antwortschalter betätigt, wird die Messung aus

Sicherheitsgründen automatisch gestoppt, und die Thermodentemperatur kehrt zum Ausgangswert zurück. Diese Methode wird als Grenzwertmethode ("Method of Limits"; Yarnitsky und Ochoa 1990a) bezeichnet und ist abhängig von der Reaktionszeit, also der Dauer der Weiterleitung des afferenten Impulses zum Gehirn, der zentralen Verarbeitung, und der Dauer der Weiterleitung des efferenten Befehls zum Knopfdruck. Die Ergebnisse hängen von der Aufmerksamkeit und Mitarbeit der Probanden ab. Bei anderen, von der Reaktionszeit unabhängigen, Testmethoden werden vorgegebene Stimuli dargeboten, und der Proband zeigt an, ob er diese verspürt hat oder nicht ("Method of Levels"; Yarnitsky und Sprecher 1994).

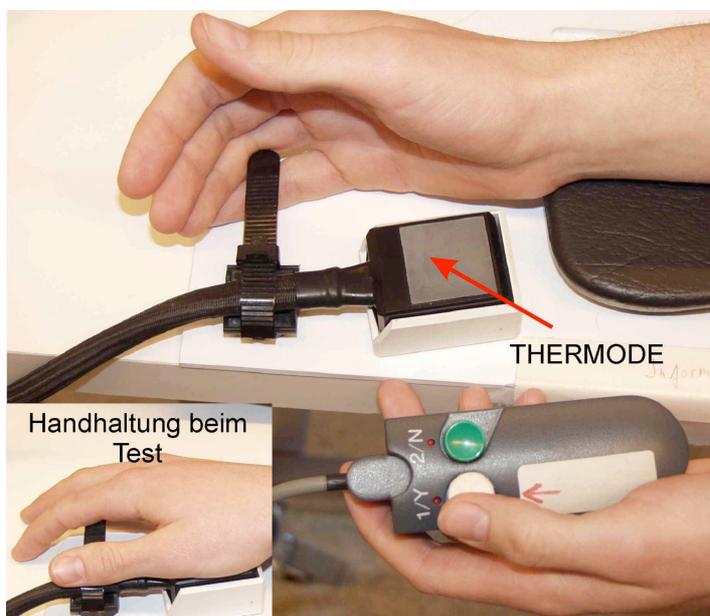


Abb. 3: Nahaufnahme der Thermode und des Antwortschalters (linke Hand), mit dem die Abkühlung bzw. Erwärmung bei Erreichen der zu messenden Qualität gestoppt wird; **kleine Abb.:** Haltung der rechten Hand während der Messung des Temperaturempfindens des Daumenballens.

2.2.2.1 Ablauf des Thermotests

Der Proband legt seinen rechten Unterarm so in eine Armauflage, dass der rechte Daumenballen locker auf der Thermode aufliegt und die gesamte Kontaktfläche bedeckt. Er kann in dieser Position nicht auf den Monitor sehen und daher die Messung nicht verfolgen. In der linken Hand hält er den Antwortschalter. Es werden zunächst stets die Empfindungsschwellen, anschließend die Schmerzschwellen getestet. Wir wählten die Reihenfolge der thermischen Reize so, dass das Kaltempfinden *vor* dem Warmempfinden und der Kälteschmerz *vor* dem Hitzeschmerz getestet wurde (Kalt→Warm). Durch Vergleich mit Daten einer anderen Dissertation (Göbel et al. 2006), in der die umgekehrte Reihenfolge

(Warm→Kalt) verwendet wurde, konnten wir mögliche Auswirkungen der Reihenfolge bewerten. Ergänzend wurden bei 22 Studenten beide Sequenzen untersucht (*Reihenfolge-Gruppe*). Folgende Messwerte wurden erhoben (s. **Abb. 4A**, S. 15):

1. Empfindungs- bzw. Detektionsschwelle für Kälte (KES): Ausgehend von 32°C kühlt sich die Thermode ab. Der Proband betätigt den Antwortschalter, sobald er den Temperaturabfall bemerkt, woraufhin die Thermode zur Ausgangstemperatur zurückkehrt. Nach insgesamt fünf dieser Messungen werden die Einzelwerte und der Mittelwert aller Messungen am Monitor angezeigt.
2. Empfindungs- bzw. Detektionsschwelle für Wärme (WES): Analog dem Verfahren der Kaltempfindungsschwelle erfolgen fünf Messungen, wobei sich die Thermode nun ausgehend von 32°C erwärmt. Die Werte werden wieder gemittelt.
3. Schmerzschwelle für Kälte (KSS): Von 32°C ausgehend kühlt sich die Thermode ab. Der Proband drückt den Antwortschalter erst dann, wenn die Kälte beginnt, eine Schmerzempfindung im Sinne eines Brennens oder Stechens auszulösen. Nach Rückkehr zur Ausgangstemperatur folgt eine Pause von einigen Sekunden, bis eine erneute Messung startet. Die Einzelwerte von fünf Messungen und deren Mittelwert werden angezeigt.
4. Schmerzschwelle für Hitze (HSS): Analog zur Bestimmung der Kälteschmerzschwelle wird sie durch Erwärmen der Thermode bis zum Beginn einer Schmerzempfindung ermittelt.

Die Mittelwerte der vier verschiedenen Schwellen wurden durch den Versuchsleiter notiert. Für die Schmerzschwellen wurden zusätzlich die Einzelwerte aufgezeichnet, um intraindividuelle Schwankungen von Messung zu Messung zu erfassen.

Die Teilnehmer der *Wärmeakklimatisierten-Studie* wurden nach den Richtlinien des publizierten QST-Protokolls (Rolke et al. 2006a,b) untersucht. Es erfolgen dabei nur drei Messungen je Schwelle. Außerdem wird im Anschluss an die Warmempfindung noch zusätzlich die *Unterschiedsschwelle* bestimmt. Hierbei weiß der Proband nicht, ob sich die Thermode erwärmen oder abkühlen wird. Er drückt bei Verspüren einer Temperaturänderung den Antwortschalter und nennt dabei die gefühlte Richtung

(„wärmer“ oder „kälter“). Vom erreichten Niveau aus beginnt eine neue Messung, ohne vorherige Rückkehr auf die Ausgangstemperatur.

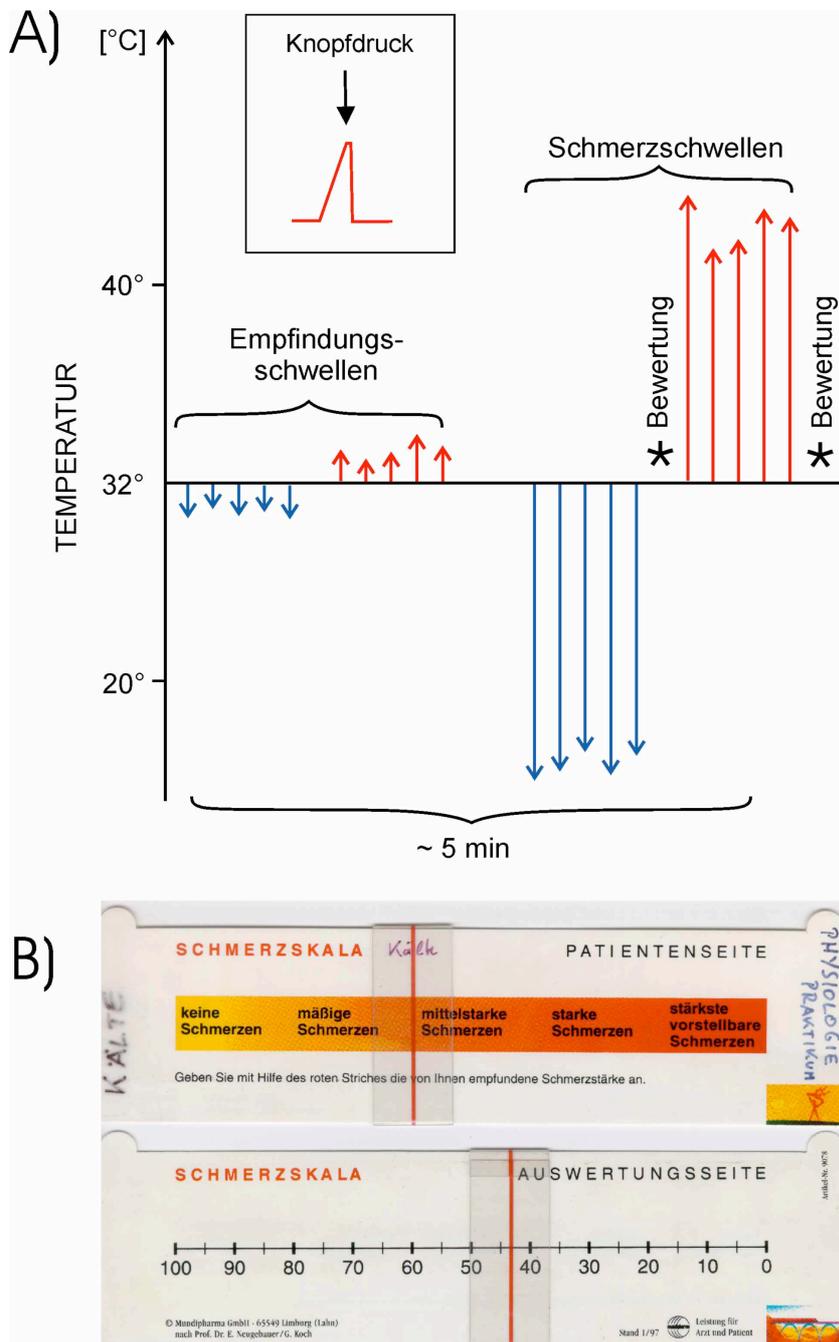


Abb. 4: Der Testablauf des *Studentenpraktikums* und der *Klimakammerstudie* ist in **A)** schematisch dargestellt. Ausgehend von der Ausgangstemperatur von 32 °C erfolgen in fester Reihenfolge je fünf Messungen der Kaltempfindungsschwelle, Warmempfindungsschwelle, Kälteschmerzschwelle und Hitzeschmerzschwelle. Nach der jeweils fünften Schmerzschwellenmessung wird der Schmerz mit Hilfe einer Visuellen Analogskala (VAS) bewertet (* Bewertung). Die VAS ist in **B)** abgebildet. Die auf der Patientenseite eingestellte Schmerzstärke wird auf der Rückseite, der Auswertungsseite, als Zahl zwischen 0 und 100 abgelesen.

2.2.2.2 Visuelle Analogskala

Die subjektiv empfundene Schmerzintensität im Bereich der Schmerzschwellen für Kälte und Hitze wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) quantifiziert. Die verwendete VAS ist ein Lineal mit einer Patientenseite (**Abb. 4B**), auf der der Proband seine Empfindung auf einer kontinuierlich verlaufenden Skala von „keine Schmerzen“ bis „stärkste vorstellbare Schmerzen“ mit einem Schieber einstellt. Auf der Rückseite, der Auswertungsseite, wird der dazugehörige Wert auf einer Skala von 0 bis 100 durch den Versuchsleiter abgelesen. Jeweils im Anschluss an die letzte Kälte- bzw. Hitzeschmerzschwellenmessung wurde die VAS dem Proband zur Einstellung der empfundenen Schmerzintensität dargeboten, wobei der Proband jedoch nicht den Daumenballen bzw. andere zu testende Körperareale von der Thermode entfernte.

2.2.3 Messung der Körper- und Hauttemperatur

Vor Beginn der Thermotestung wurden bei den meisten Probanden sowohl die Körpertemperatur als auch die Hauttemperatur des Testareals bestimmt. Die Körpertemperatur wurde mit Hilfe eines Stirnthermometers (Digitales Infrarot-Stirn-Thermometer bosotherm xpress, Boso®, BOSCH+Sohn, Deutschland) gemessen. Für die Bestimmung der Hauttemperatur verwendeten wir ein Hautthermometer der Firma testo® (Temperatur-Messgerät, testo 720, testo AG, Deutschland), wobei es wichtig war, den Temperaturfühler für drei Minuten auf dem Testareal zu belassen, um genaue Messwerte zu erhalten. Die Messzeit wurde mit Hilfe einer Sanduhr gewährleistet. Einen Überblick über die verwendeten Geräte zeigt **Abb. 5**.

2.3 Versuchsablauf

Im *Studentenpraktikum* betreuten der Praktikumsleiter und eine studentische Hilfskraft, u.a. die Verfasserin dieser Arbeit, die Testung. Zusätzlich zu der schriftlichen Anleitung im Praktikumsskript (s. Anhang, S. 66) bekamen die Studenten durch den Versuchsleiter eine kurze Einführung in das Thema. Den Probanden wurde zunächst der Versuchsablauf erklärt. Haut- und Körpertemperatur wurden bestimmt und zusammen mit Alter und Geschlecht des Probanden im Versuchsprotokoll notiert. Die Versuchsperson wurde dann so am Versuchstisch positioniert, dass sie den rechten Unterarm bequem auf die Armauflage und den rechten Daumenballen auf die Thermode legen konnte (**Abb. 5**). Die Kontaktfläche

der Thermode sollte dabei vollständig bedeckt sein, wobei die Hand nur mit ihrem Eigengewicht auflag, ohne aktiv Druck auszuüben (**Abb. 3**, S. 13). Es wurde so lange mit dem Testbeginn gewartet, bis sich die Temperatur des Daumenballens an die der Thermode von 32°C angeglichen hatte und als weder warm noch kalt verspürt wurde (Indifferenztemperatur). Die Versuchsperson wurde angewiesen, zwischen den folgenden einzelnen Messungen nicht die Hand von der Thermode zu nehmen und nicht zum Bildschirm zu schauen. Sie bekam Ohrenschützer und sollte die Augen geschlossen halten, um störende Einflüsse zu minimieren. In der linken Hand hielt sie den Antwortschalter, mit dem die Temperaturänderungen gestoppt wurden. Die sich anschließenden Tests der Empfindungsschwellen für Abkühlung und Erwärmung und der Schmerzschwellen für Kälte und Hitze, einschließlich der Schmerzbewertung mit Hilfe der VAS, dauerten ungefähr fünf Minuten.

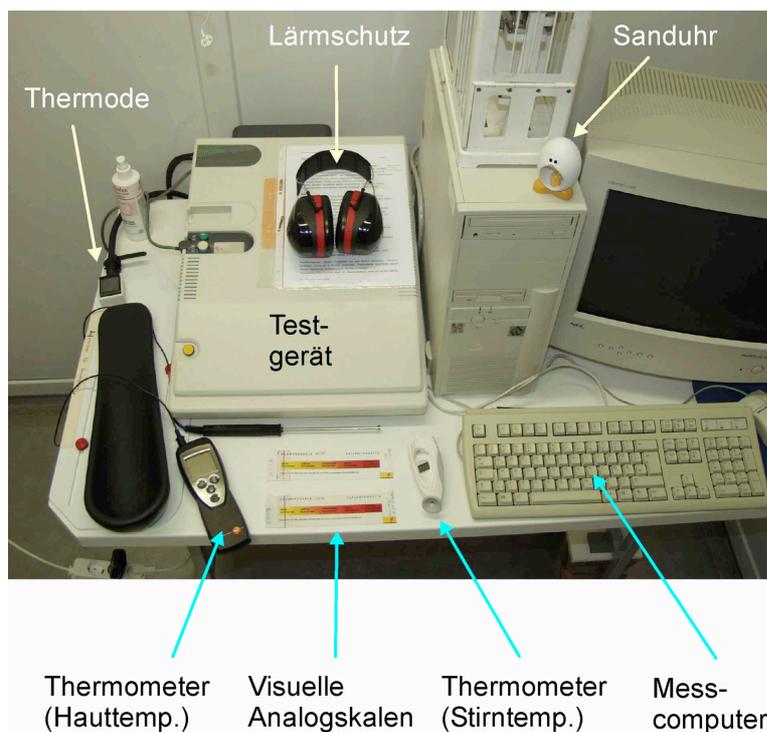


Abb. 5: Messanordnung im Detail. Zu sehen sind das Thermo-Testgerät mit dem Messcomputer, die Thermometer zur Messung der Stirn- und Hauttemperatur und die dazugehörige Sanduhr zur Überprüfung der Messzeit von drei Minuten. Links befinden sich die Armauflage und die Thermode zur Auflage des Daumenballens. Außerdem sind der Antwortschalter und Lärmschutzkappen zu sehen.

Die Probanden der *Klimakammer-Studie* wurden alle von der Verfasserin dieser Arbeit getestet, die bereits ihr Versuchsleiter im *Studentenpraktikum* gewesen war. Um außer dem Raumklima auch die Kleidung zu vereinheitlichen, trugen die

Probanden während der Testung OP-Kleidung, d.h. Kasak und Hose. Nach Eintritt in die Klimakammer wurde durch Abwarten einer halben Stunde Adaptationszeit eine Gewöhnung an die Raumtemperatur ermöglicht. Zur Einführung wurde außerdem ein erläuternder Text zur Testung gemäß der Anleitung aus dem QST-Protokoll vorgelesen (Rolke et al. 2006a,b). Der weitere Ablauf entsprach dem des *Studentenpraktikums*.

Die *Wärmeakklimatisierten-Studie* unterscheidet sich von der *Klimakammer-Studie* dadurch, dass bei diesen Probanden nicht nur der Daumenballen, sondern auch sechs weitere Körperregionen getestet wurden: 1. Lippen (die kussmundartig geformten Lippen wurden auf die Thermode gedrückt), 2. Stirn (Regio frontalis), 3. Wange (Regio buccalis), 4. Daumenballen (Thenar), 5. Rücken (Regio infrascapularis), 6. Bauch (Regio epigastrica), 7. Fuß (Planta pedis). Nach Desinfektion der Thermode begann die Testung aus hygienischen Gründen stets mit den Lippen. Die übrigen Testareale folgten in randomisierter Reihenfolge. Der Daumenballen wurde durch Auflegen auf die Thermode getestet. Bei den übrigen Arealen hielt der Proband die Thermode selbst auf das Testareal und hielt einen möglichst konstanten Auflagendruck bei. Die Testprozedur entsprach der des QST-Protokolls: Je zu messender Schwelle wurden drei Messungen durchgeführt, die Änderungsgeschwindigkeit der Thermodentemperatur betrug für alle Schwellen 1°C/s , und die „cut- off“ Temperaturen lagen bei 0°C und 50°C . Außerdem wurde zusätzlich zu den Empfindungsschwellen und Schmerzschwellen die Unterschiedsschwelle untersucht. Ferner wurde nach der Rückkehr vom Auslandsaufenthalt vor Messbeginn ein Protokoll zu den klimatischen Bedingungen und dem persönlichen Temperaturempfinden erstellt.

2.4 Statistische Auswertung

Dokumentation und Verarbeitung der Daten erfolgten mit Microsoft® Excel und dem Statistikprogramm SPSS® (Version 9.0). Aus den Rohdaten der Versuchsreihen wurden Medianwerte und Perzentilen (2,5%, 25%, 75% und 97,5%) der jeweiligen Probandenkollektive sowie die Spannweiten bestimmt. Die grafische Darstellung der Resultate erfolgt als Boxplots (**Abb. 6**), die Medianwerte, Quartile (25% und 75%) und Spannweiten zeigen. Zur Vervollständigung und zum Vergleich mit publizierten Daten wurden auch Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

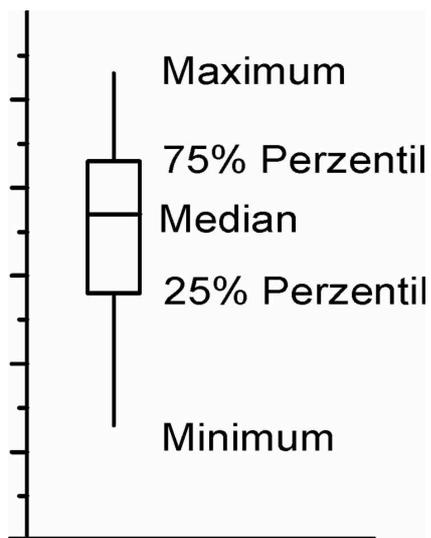


Abb. 6: Erläuterung zur Darstellung als Boxplot. Angegeben werden stets Median, 25. und 75. Perzentile (d.h. Quartile), sowie die Spannweite (Minimum und Maximum).

Da die Daten nicht normalverteilt waren, unter anderem wegen des Einsatzes von „cut-off“ Temperaturen, wurden nicht-parametrische statistische Verfahren verwendet. Ergebnisse von Männern und Frauen wurden mit Mann-Whitney U-Tests verglichen. Mit diesem Test wurden auch die Resultate zweier Probandenkollektive verglichen, die mit verschiedener Reihenfolge der Temperaturreize getestet worden waren (Warm→Kalt; Kalt→Warm). Ergebnisse mehrfacher Messungen bei denselben Probanden wurden mit Wilcoxon-Tests verglichen. Dies betraf die wiederholte Bestimmung der Schmerzschwellen, die Testwiederholung in der Klimakammer nach dem Studentenpraktikum, Messungen vor und nach der Wärmeakklimatisation, die Variation der Methodik bei der *Reihenfolge-Gruppe*, und Bewertungen von Kälte- und Hitzeschmerz durch dieselben Personen. Korrelationen zwischen verschiedenen Messwerten wurden mit Rangkorrelationskoeffizienten rho nach Spearman beschrieben. Dies betraf unter anderem die Zusammenhänge von Schmerzbewertung und Temperatur der Schmerzschwellen; Bewertungen von Kälteschmerz und Hitzeschmerz; Empfindungsschwellen und Schmerzschwellen; Haut- und Körpertemperatur; und die Korrelation zwischen erster und letzter Messung der thermischen Schmerzschwellen. Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) wurden bestimmt, um die intraindividuelle Reproduzierbarkeit der Testresultate in der *Klimakammer-Studie* zu beurteilen. Für alle statistischen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse der Teilnehmer des *Studentenpraktikums*

Eine Übersicht über die Ergebnisse des *Studentenpraktikums* gibt **Tab. 2**. Insgesamt wurden während der Sommersemester 2006 und 2007 die Daten von 141 Praktikumssteilnehmern (90 Frauen und 51 Männern) ausgewertet, wobei die Daten von zwei weiteren Probanden der ursprünglich 143 Teilnehmer wegen Fehlmessungen verworfen wurden.

Messwert	MW	SA	Median (2,5 - 25 - 75 - 97,5%)	Min.	Max.	n
KES [°C]	30,7	0,7	30,8 (28,9 - 30,4 - 31,1 - 31,5)	27,0	31,5	141
WES [°C]	33,7	0,6	33,5 (32,9 - 33,2 - 33,9 - 35,3)	32,7	36,2	141
KSS [°C]	10,2	6,4	9,0 (0,8 - 4,9 - 15,2 - 22,7)	0,0	25,4	141
HSS [°C]	45,7	3,6	46,4 (37,8 - 43,5 - 48,1 - 52,3)	37,0	52,9	141
VAS KSS [0-100]	29,1	13,4	27,0 (5,0 - 20,0 - 38,0 - 53,0)	0,0	80,0	141
VAS HSS [0-100]	39,5	17,5	37,0 (10,0 - 27,0 - 50 - 77,0)	0,0	80,0	141
Hauttemp.[°C]	32,1	1,3	32,2 (29,3 - 31,3 - 33,0 - 34,1)	28,0	34,3	141
Körpertemp.[°C]	37,1	0,2	37,1 (36,8 - 37,0 - 37,2 - 37,7)	36,4	38,1	128
Raumtemp. [°C]	23,2	1,7	22,0 (21,0 - 22,0 - 25,0 - 26,0)	21,0	26,0	111
Alter [Jahre]	22,9	4,7	21,0 (19,0 - 20,0 - 24,0 - 36,0)	19,0	40,0	141

Tab. 2: Ergebnisse der Praktikumssteilnehmer (90 Frauen, 51 Männer). KES, WES: Empfindungsschwellen für Abkühlung bzw. Erwärmung; KSS, HSS: Schwellen des Kälteschmerzes und des Hitzeschmerzes; VAS KSS, VAS HSS: Bewertungen der Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala; MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung; Min., Max.: Minimaler und maximaler Wert.

Es zeigt sich, dass die Schwellenwerte des Kälteschmerzes eine größere Variabilität hatten als die des Hitzeschmerzes, was in der größeren Standardabweichung und Spannweite des Kälteschmerzes zum Ausdruck kommt (vgl. **Abb. 7**, S. 22). Die bei Erreichen der Schmerzschwelle angegebenen Schmerzbewertungen auf der visuellen Analogskala (VAS von 0-100) sind ebenfalls abgebildet. Hitze wurde mit höheren Werten auf der VAS schmerzhafter bewertet als Kälte. Dieser Unterschied in der Bewertung war statistisch signifikant (Wilcoxon Test, $p < 0,01$). Insgesamt war die Schmerzbewertung recht uneinheitlich, was an der großen Streuung der Resultate deutlich wird.

Die Hauttemperatur der Probanden korrelierte schwach positiv ($\rho=0,25$), aber signifikant ($p<0,01$) mit der Körpertemperatur. Jedoch korrelierten weder Haut- noch Körpertemperatur signifikant mit den Empfindungs- und Schmerzschwellen. Haut- und Körpertemperatur hatten also keinen nachweisbaren Einfluss auf die Temperaturschwellen.

Bei Überprüfung des Einflusses des Alters auf die Temperaturschwellen zeigten sich schwache, aber signifikante Korrelationen mit Koeffizienten ρ zwischen $-0,18$ und $+0,22$ ($p<0,05$). Die Probanden wurden mit steigendem Alter unempfindlicher, und zwar sowohl für die Empfindungs- als auch die Schmerzschwellen. Dies ließ sich zeigen, obwohl die untersuchte Spanne des Alters relativ klein war, da die meisten Studenten zwischen 20 und 30 Jahren alt waren (**Tab. 2**). Eine abnehmende Empfindlichkeit des Temperatursinns mit zunehmendem Alter ist auch in der Literatur beschrieben worden (Rolke et al. 2006a).

3.2 Wiederholung der Tests in der Klimakammer nach dem Studentenpraktikum

33 Probanden des *Studentenpraktikums*, 20 Frauen und 13 Männer, wiederholten die Testprozedur nach etwa einer Woche unter standardisierten Bedingungen in der Klimakammer. Die Ergebnisse des *Studentenpraktikums* und der *Klimakammer-Studie* werden in **Tab. 3** und **Abb. 7** verglichen, wobei „S“ die Messungen im *Studentenpraktikum* und „K“ die Messungen in der *Klimakammer* kennzeichnet. Der linke Teil der Abbildung 7 vergleicht die jeweiligen Temperaturen der Empfindungs- und Schmerzschwellen. Dieser Vergleich zeigt nahezu identische Medianwerte der Kalt- und Warmempfindungsschwellen sowie der Hitzeschmerzschwelle. Lediglich die Kälteschmerzschwelle änderte sich tendenziell (Wilcoxon-Test, $p<0,07$). Ihr Medianwert war im Praktikum mit $10,6^{\circ}\text{C}$ etwas niedriger als der Wert von $14,1^{\circ}\text{C}$, der in der *Klimakammer* festgestellt wurde. Insgesamt waren die Schwellenwerte der Gruppe von 33 Probanden im Median gut reproduzierbar. Die dazugehörigen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) liegen zwischen 0,5 und 0,68 (**Tab. 3**), wobei ein Wert von „1“ eine perfekte Wiederholbarkeit bedeuten würde. Zur Verdeutlichung werden die individuellen Daten der Kaltempfindungs- und Kälteschmerzschwellen als „Scatterplots“ im Anhang gezeigt (**Abb. 14**, Seite 64).

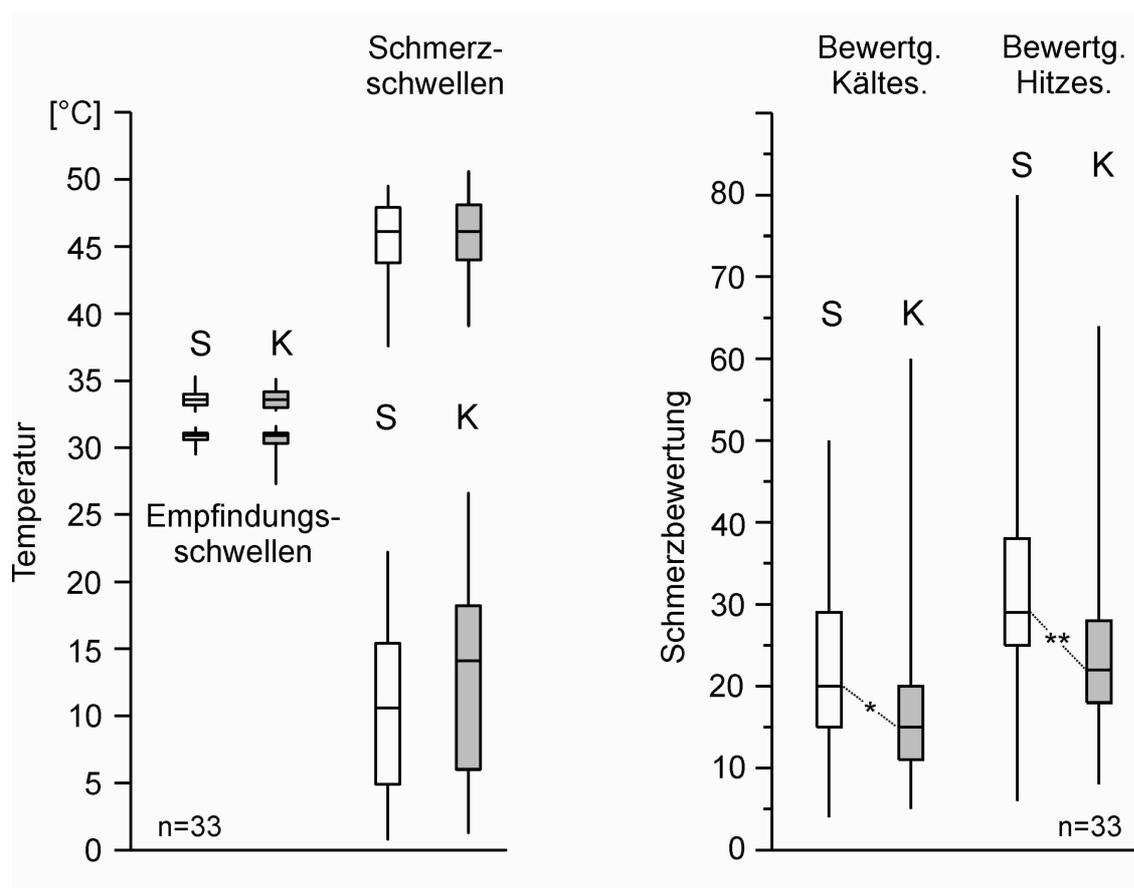


Abb. 7: Vergleich der Ergebnisse des *Studentenpraktikums* (S) und der *Klimakammer-Studie* (K). Links sind die Empfindungs- und Schmerzschwellen dargestellt. Hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Daten aus dem *Studentenpraktikum* und der *Klimakammer*. Bedeutsame Unterschiede ergaben sich für die Schmerzbewertung (rechter Teil der Abbildung). Schmerz wurde in der Klimakammer als signifikant schwächer bewertet (Wilcoxon-Tests, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Messwert	Studentenprakt. Median (10.-90.%)	Klimakammer Median (10.-90.%)	Differenz (K-S) Median (10.-90.%)	ICC	rho
KES	30,9 (30,1 – 31,3)	30,9 (28,9 – 31,4)	0,0 (-1,5 – 0,4)	0,50	0,50
WES	33,6 (33,0 – 34,3)	33,6 (33,0 – 34,3)	-0,1 (-0,6 – 0,6)	0,56	0,58
KSS	10,6 (3,8 – 19,7)	14,1 (2,3 – 19,7)	0,9 (-3,4 – 7,6)	0,68	0,72
HSS	46,1 (41,1 – 48,8)	46,1 (43,2 – 49,1)	0,3 (-2,0 – 3,8)	0,61	0,59
VAS KSS	20 (12 – 47)	15 (8 – 29)	-3 (-19 – 8)	0,43	0,38
VAS HSS	29 (13 – 50)	22 (10 – 38)	-5 (-22 – 5)	0,60	0,59

Tab. 3: Resultate aus dem *Studentenpraktikum* und der *Klimakammer* und Differenzen (K-S) zwischen diesen beiden Messungen. Angegeben sind jeweils Medianwerte, 10. und 90. Perzentilen. Intraklassen- (ICC) und Spearman-Korrelationskoeffizienten rho stehen in den rechten beiden Spalten. Ergebnisse von 33 Probanden. Abkürzungen s. S. 20 bzw. Glossar.

Die linke Hälfte von **Abb. 7** verdeutlicht mittels der Boxplots außerdem die im Vergleich zu den Empfindungsschwellen größere Variabilität der Schmerzschwellen, insbesondere des Kälteschmerzes.

Signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Schmerzbewertung (**Abb. 7 rechts**). Mit Medianwerten des Kälteschmerzes auf der VAS von 20 im *Studentenpraktikum* und 15 in der *Klimakammer-Studie* wurden bei der Testwiederholung signifikant niedrigere Werte angegeben (Wilcoxon-Test, $p < 0,05$). Gleiches gilt für den Hitzeschmerz, den die Probanden mit einem Abfall des Medians von 29 im *Studentenpraktikum* auf 22 in der *Klimakammer* ebenfalls weniger schmerzhaft bewerteten ($p < 0,01$). Hitzeschmerz wurde generell, sowohl im *Studentenpraktikum* als auch in der *Klimakammer*, als schmerzhafter empfunden als Kälteschmerz.

Ein weiterer Unterschied ergab sich für die Körpertemperatur. Diese war im *Studentenpraktikum* mit einem Median von $37,2^{\circ}\text{C}$ leicht, aber signifikant (Wilcoxon-Test, $p < 0,01$) höher als in der *Klimakammer* ($37,0^{\circ}\text{C}$). Es sei darauf hingewiesen, dass in den Kursräumen während des *Studentenpraktikums* höhere Temperaturen herrschten als in der Kammer. Ferner wurden die Messungen des *Studentenpraktikums* am Nachmittag durchgeführt, während sie in der *Klimakammer* vormittags stattfanden. Die Körpertemperatur steigt im Tagesverlauf physiologisch leicht an. Schließlich bestand auch eine Tendenz ($p < 0,07$) zu höheren Hauttemperaturen im *Studentenpraktikum* (s. **Tab. 7**, Anhang S. 63).

3.3 Geschlechtsunterschiede

Die Messdaten der Probanden des *Studentenpraktikums* wurden auf Geschlechtsunterschiede untersucht. **Abb. 8** zeigt eine grafische Gegenüberstellung der Daten von 51 Männern und 90 Frauen, wobei einerseits die Hauttemperatur und die Empfindungsschwellen des Thenars (**Abb. 8A**), andererseits Schmerzschwellen und Schmerzbewertung (**Abb. 7B**) von Männern und Frauen dargestellt sind. Eine tabellarische Auflistung der betreffenden Werte findet sich im Anhang (**Tab. 6**, S. 62).

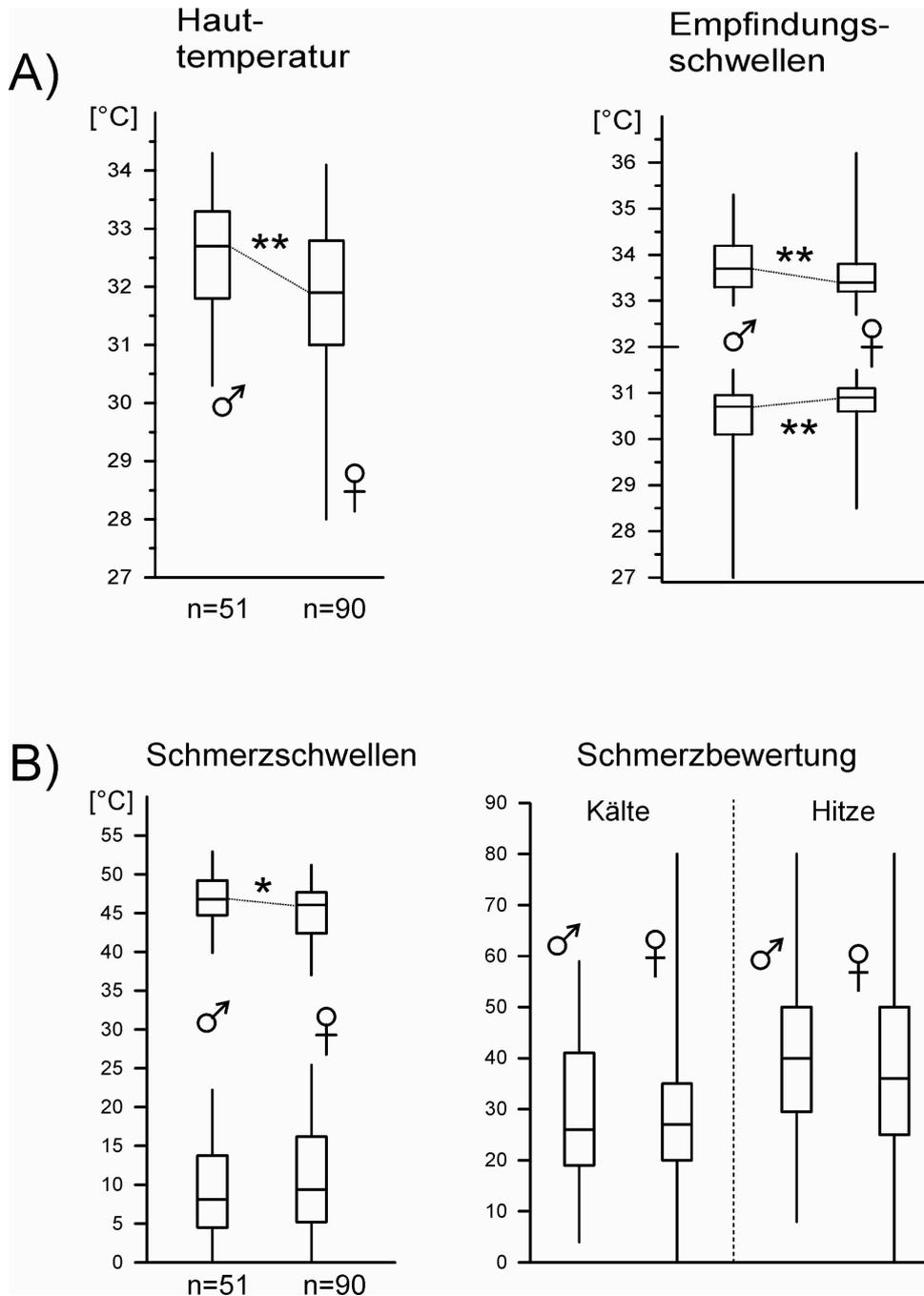


Abb. 8: Unterschiede zwischen weiblichen (n=90) und männlichen (n=51) Probanden des *Studentenpraktikums*. **(A)** Die Hauttemperatur der Frauen war niedriger, und auch bei den Kalt- und Warmempfindungsschwellen zeigten Frauen signifikant (Mann-Whitney U-Test, $**p < 0,01$) empfindlichere Schwellenwerte. **(B)** Frauen waren für Hitze- ($*p < 0,05$), nicht aber für Kälteschmerz signifikant empfindlicher als Männer. Die Bewertung der Schmerzintensität erfolgte geschlechtsunabhängig.

Dabei zeigt sich, dass Frauen eine signifikant niedrigere Hauttemperatur hatten als Männer (**Abb. 8A**). Frauen hatten also vor Testbeginn im Bereich des rechten Thenars kältere Hände. Während der Median der Hauttemperatur der männlichen Probanden $32,7^{\circ}\text{C}$ betrug, lag er bei den weiblichen Probanden bei $31,9^{\circ}\text{C}$. Statistisch bedeutsame Unterschiede ergaben sich auch im Vergleich der Detektionsschwellen (**Abb. 8A**). Sowohl für die Kalt- als auch für die Warmempfindungsschwelle waren Frauen signifikant empfindlicher als Männer. So betrug der Median der Kaltempfindungsschwelle bei Frauen $30,9^{\circ}\text{C}$ und bei Männern $30,7^{\circ}\text{C}$; der Median der Warmempfindungsschwelle war $33,4^{\circ}\text{C}$ bei den weiblichen und $33,7^{\circ}\text{C}$ bei den männlichen Probanden.

Auch bei den Schmerzschwellen (**Abb. 8B**) zeigten sich die weiblichen Probanden empfindlicher. Ihre Hitzeschmerzschwelle lag mit einem Median von $46,1^{\circ}\text{C}$ im Vergleich zu $46,8^{\circ}\text{C}$ bei Männern signifikant tiefer. Die etwas niedrigere Kälteschmerzschwelle der Frauen (Median $9,4^{\circ}\text{C}$) war hingegen nicht signifikant von der der Männer (Median $8,1^{\circ}\text{C}$) verschieden. Die Schmerzbewertung erfolgte geschlechtsunabhängig; es gab keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung des Kälte- und Hitzeschmerzes auf der VAS (**Abb. 8B**).

Auch bei der *Klimakammer-Studie* zeichnete sich ein Trend zu niedrigeren Empfindungs- und Schmerzschwellen der weiblichen Probanden ab. Allerdings war hier nur der Unterschied der Kaltempfindungsschwelle signifikant. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Gruppe der *Klimakammer-Studie* mit $n=33$ Probanden kleiner war als die des *Studentenpraktikums* ($n=141$) und sich daher aus statistischen Gründen weniger Geschlechtsunterschiede nachweisen ließen.

3.4 Zusammenhang von Temperatur- und Schmerzempfindlichkeit

In **Abb. 9** werden die Schwellenwerte des Kalt- und Warmempfindens sowie die Schwellenwerte des Kälte- und Hitzeschmerzes gegeneinander aufgetragen, um zu zeigen, wie die einzelnen Qualitäten miteinander in Zusammenhang stehen. In der Darstellung entspricht jeder Punkt den Ergebnissen eines der 141 Probanden des *Studentenpraktikums*. Diese sind jeweils als Durchschnitt von fünf einzelnen Messungen pro Proband und Schwelle errechnet worden. Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizienten (ρ) und Perzentilen (2,5 %, 97, 5%) sind abgebildet.

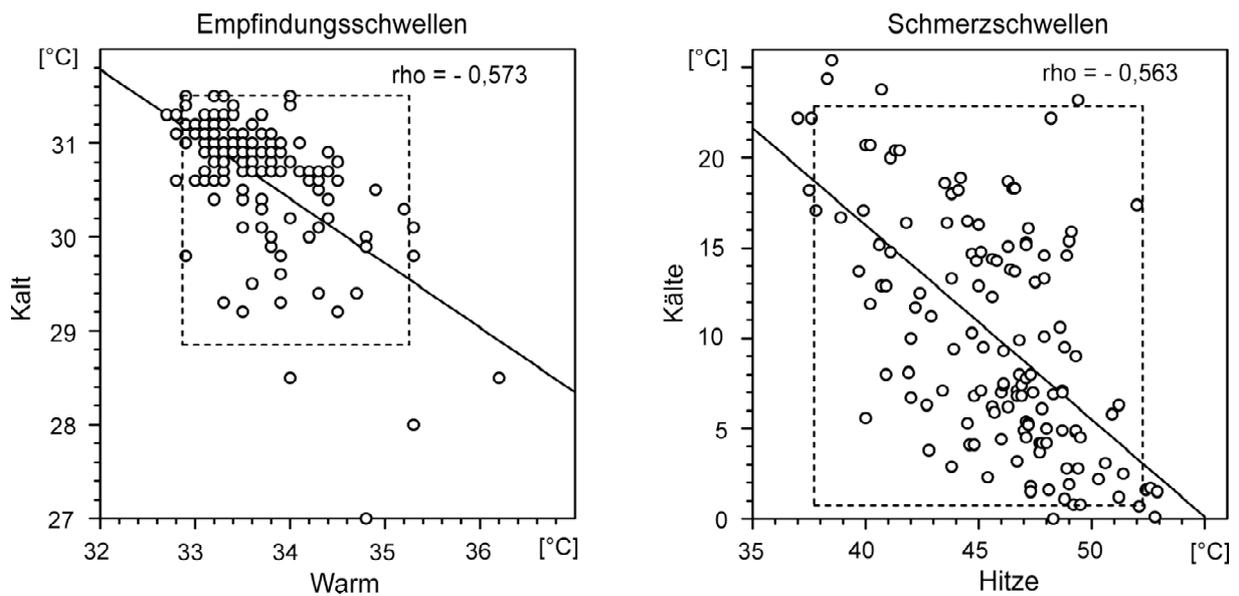


Abb. 9: Zusammenhang zwischen Empfindungsschwellen für Kälte und Wärme (links) und zwischen Schmerzschwellen für Kälte und Hitze (rechts). Jeder Punkt entspricht den Daten einer Versuchsperson des *Studentenpraktikums* ($n=141$). Regressionsgeraden (durchgezogene Linien) und Korrelationskoeffizienten ρ sind angegeben. Die gestrichelten Linien geben die 2,5. und 97,5. Perzentile für jede der vier Schwellen an und markieren so die 95% Konfidenzintervalle.

Der Verlauf der Regressionsgeraden macht deutlich, dass Probanden, die bereits bei geringer Abkühlung unter 32°C ein Kaltempfinden verspürten, auch bei geringer Erwärmung des Thenars über diesen Wert ein Warmempfinden hatten. Sie waren also für beide Qualitäten empfindlich. Entsprechend hatten Probanden mit unsensiblen Schwellen diese sowohl für das Kalt- als auch für das Warmempfinden. Analoge Zusammenhänge gelten für die Schmerzschwellen, die ebenfalls signifikant miteinander korrelieren ($p < 0,05$). Wer bereits bei geringem Temperaturabfall Kälteschmerz angab, gab auch bei niedrigem Temperaturanstieg Hitzeschmerz an. Andere Probanden waren hingegen sowohl für Kälte- und Hitzeschmerz unempfindlich. Außerdem zeigt **Abb. 9** die 95% Konfidenzintervalle als Normbereiche der jeweiligen Schwellen (gestrichelte Linien), wobei die Daten der Männer und Frauen zusammengefasst wurden.

Es ließ sich hingegen keine signifikante Korrelation zwischen den Empfindungs- und den Schmerzschwellen nachweisen. Jemand, der für Abkühlung und Erwärmung empfindlich war, war es nicht unbedingt auch für Kälte- und Hitzeschmerz.

3.5 Zusammenhang zwischen Höhe der Schmerzschwelle und Schmerzbewertung

In **Abb. 10A** und **B** wird gezeigt, wie die Höhe (d.h. die Temperatur) der Schmerzschwelle mit der Bewertung der Schmerzintensität korreliert. Genau wie in **Abb. 9** entspricht jeder Punkt den Messwerten eines der 141 Probanden des *Studentenpraktikums*. Die Regressionsgeraden, Korrelationskoeffizienten, und Konfidenzintervalle (2,5. und 97,5. Perzentile) sind ebenfalls angegeben.

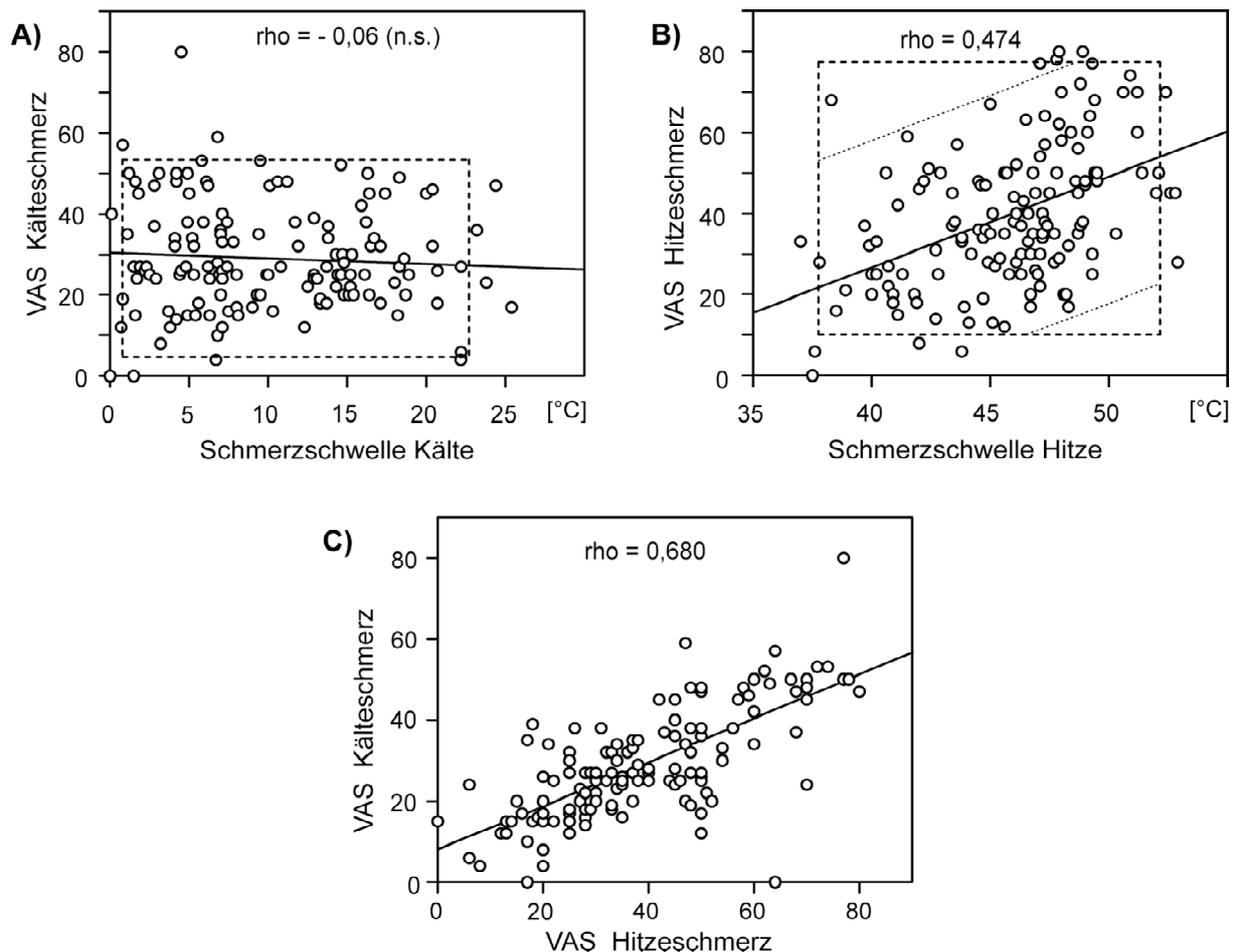


Abb. 10: Korrelationen mit der Schmerzbewertung. **A)** zeigt den Zusammenhang zwischen der Kälteschmerzschwelle (x-Achse) und der zugehörigen Schmerzbewertung (y-Achse), **B)** entsprechend Hitzeschmerzschwelle und Schmerzbewertung. **C)** zeigt die Beziehung zwischen den Bewertungen von Kälteschmerz und Hitzeschmerz. Die Bewertungen erfolgten jeweils auf einer VAS von 0-100. Jedes Symbol entspricht den Daten einer Versuchsperson (n=141). Signifikant positive Korrelationskoeffizienten ρ ($p < 0,01$) ergaben sich für **B)** und **C)**. Regressionsgeraden und Konfidenzintervalle sind wie in **Abb. 9** dargestellt. Die gepunkteten schrägen Linien in **B)** markieren ein Intervall von zwei Standardabweichungen um die Regressionsgerade.

Die Höhe der Kälteschmerzschwelle hatte keinen Einfluss auf die anschließende Schmerzbewertung; es bestand keine signifikante Korrelation (**Abb. 10A**). Beim Hitzeschmerz hingegen stieg mit zunehmender Schmerzschwelle auch der dazugehörige Wert auf der VAS, was der ansteigende Verlauf der Regressionsgerade verdeutlicht (**Abb. 10B**). Hier korrelierten Schmerzschwelle und Schmerzbewertung signifikant ($p < 0,01$) positiv miteinander. Je höher also die erreichte Temperatur bei der Schwelle des Hitzeschmerzes war, desto unangenehmer wurde der Schmerz empfunden und bewertet.

Interessanterweise ergab sich eine weitere signifikante ($p < 0,01$) Korrelation zwischen den Bewertungen des Kälteschmerzes und des Hitzeschmerzes (**Abb. 10C**). Niedrige Schmerzangaben für Kälte gingen mit niedrigen Angaben für Hitze einher, hohe Schmerzangaben für Kälte mit hohen für Hitze. Das Niveau der Hitzeschmerzbewertung lag jedoch insgesamt höher, was an der Neigung der Regressionsgeraden deutlich wird.

3.6 Auswirkung der Testreihenfolge

Tab. 4 zeigt die Auswirkungen der Testreihenfolge auf die Ergebnisse. Dabei werden die Messdaten des *Studentenpraktikums* aus dieser Arbeit mit den Daten einer anderen Arbeit verglichen, in der Resultate früherer Studentenpraktika analysiert wurden (Göbel et al. 2006). In jenen Praktika wurde eine umgekehrte Reihenfolge der Reize verwendet: Das Warmempfinden wurde *vor* dem Kaltempfinden und anschließend der Hitzeschmerz *vor* dem Kälteschmerz getestet (Warm→Kalt), während wir das Kaltempfinden und den Kälteschmerz jeweils zuerst testeten (Kalt→Warm). Die Probanden beider Studien waren fast gleichen Alters.

Die Empfindungsschwellen waren in beiden Versuchsreihen ähnlich. Hinweise auf Einflüsse der Reihenfolge ergaben sich jedoch aus signifikanten Unterschieden der Kälteschmerzschwelle und der Bewertung des Hitzeschmerzes. Während der Median der Kälteschmerzschwelle bei der von uns verwendeten Reihenfolge (Kalt→Warm) bei 9°C lag, war er für die Reihenfolge Warm→Kalt mit 5,2°C signifikant ($p < 0,01$) niedriger. Hitzeschmerz wurde bei der Reihenfolge Kalt→Warm mit einem Median von 37 auf der VAS signifikant niedriger bewertet als bei der umgekehrten Reihenfolge (Warm→Kalt) mit einem Wert von 50.

Testreihenfolge:	Warm→Kalt			Kalt→Warm		
	Median	Mittel	SA	Median	Mittel	SA
KES [°C]	30,9	30,8	0,6	30,8	30,7	0,7
WES [°C]	33,5	33,6	0,6	33,5	33,7	0,6
KSS [°C] *	5,2	6,8	6,3	9,0	10,2	6,4
HSS [°C]	46,8	46,4	3,2	46,4	45,7	3,6
VAS KS [0-100]	30,0	33,3	18,6	27,0	29,1	13,4
VAS HS [0-100] *	50,0	48,8	15,1	37,0	39,5	17,5
Alter [Jahre]	22,0	23,1	3,5	21,0	22,9	4,7
Probanden [n]	124			141		

(69 Frauen, 55 Männer) (90 Frauen, 51 Männer)

Tab. 4: Auswirkung der Testreihenfolge im *Studentenpraktikum* (Sequenz bei 124 Probanden: Warm→Kalt; Daten der Jahre 2004 und 2005; bei 141 Probanden: Kalt→Warm; Daten der Jahre 2006 und 2007). Signifikante Unterschiede (Mann-Whitney U-Tests, * $p < 0,05$) bei unterschiedlicher Testreihenfolge ergaben sich für die Kälteschmerzschwelle und die Bewertung des Hitzeschmerzes. Abkürzungen s. S. 20.

Die ergänzenden Daten der mit beiden Sequenzen untersuchten *Reihenfolge-Gruppe* (mit $n=22$ Studenten) aus dem Sommersemester 2009 bestätigen den in **Tab. 4** gezeigten Einfluss der Testsequenz auf die Kälteschmerzschwelle. Deren Median war für die Reihenfolge Warm→Kalt mit $9,5^{\circ}\text{C}$ signifikant niedriger (Wilcoxon Test, $p < 0,05$) als bei umgekehrter Reihenfolge der Stimulation (Kalt→Warm) mit einem Median von $10,3^{\circ}\text{C}$. Die Bewertung des Hitzeschmerzes zeigte in der *Reihenfolge-Gruppe* nur einen tendenziellen Unterschied ($p < 0,08$) mit Medianwerten von 35 (Kalt→Warm) und 43 (Warm→Kalt).

3.7 Verschiebung der Schmerzschwellen bei wiederholter Testung

Bei 135 Probanden des *Studentenpraktikums* (87 Frauen, 48 Männern) wurden die Werte der je fünf Schmerzschwellenmessungen einzeln erfasst und ausgewertet. In der linken Hälfte von **Abb. 11** sind die Messwiederholungen der Kälteschmerzschwelle als Boxplots dargestellt, in der rechten Hälfte entsprechende Werte der Hitzeschmerzschwelle. Dabei zeigt sich eine kontinuierliche Verschiebung der Schmerzschwellen im Laufe der Testung, da sich jeder Einzelwert signifikant vom vorhergehenden Wert unterscheidet. Lediglich zwischen vierter und fünfter

Messung des Kälteschmerzes gab es keine signifikante Änderung. Die Probanden reagierten im Testverlauf sowohl auf Kältereize als auch auf Hitzereize zunehmend weniger sensibel. Zahlenwerte dazu befinden sich im Anhang (**Tab. 8**, S. 65). Auch in der *Klimakammer-Studie* zeigte sich diese Verschiebung der Schmerzschwellen, obwohl den Probanden das Prozedere aus dem vorhergehenden Praktikum bereits bekannt war.

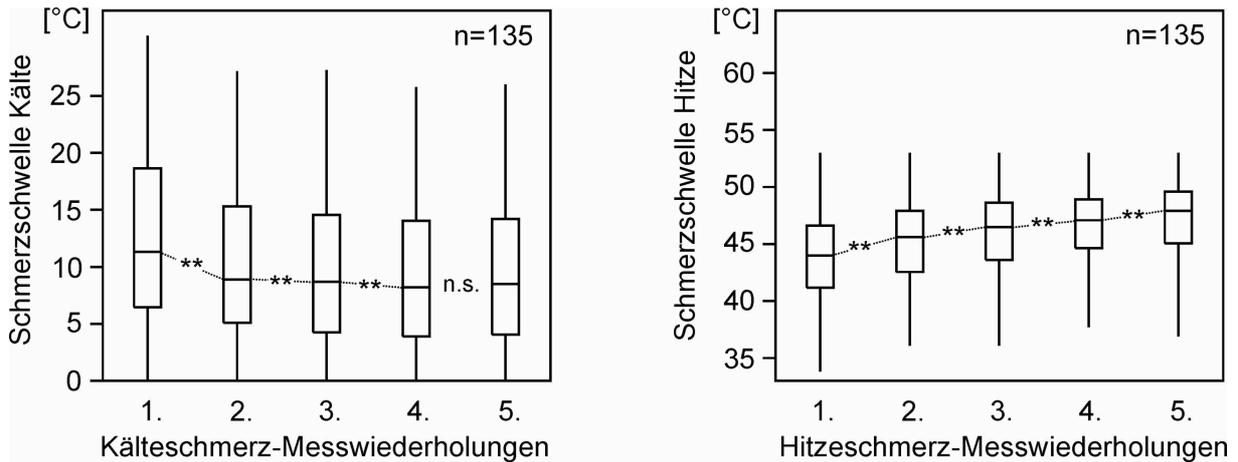


Abb. 11: Verschiebung der Schmerzschwellen bei wiederholter Testung von 135 Probanden. Daten für Kälte- (links) und Hitzeschmerz (rechts) bei fünfmaliger Messung der Schwellen sind als Boxplots dargestellt. Die Sterne zeigen signifikante Änderungen der Werte an (Wilcoxon-Tests; $**p < 0,01$, korrigiert nach Bonferroni). Sowohl für Kälte- als auch für Hitzeschmerz zeigt sich eine kontinuierliche Verschiebung zu höheren (d.h. weniger sensiblen) Schwellenwerten im Laufe der Testung.

Berechnet man den Durchschnitt aller fünf Messwerte als repräsentatives Ergebnis jedes Einzelprobanden und stellt ihn dem Durchschnitt nur der letzten drei Messungen gegenüber, ergeben sich signifikante Änderungen der Schmerzschwellen um ca. $0,8^{\circ}\text{C}$ (s. Anhang, **Tab. 8**, S. 65). So lag die mittlere Kälteschmerzschwelle unter Berücksichtigung aller Werte bei $10,2^{\circ}\text{C}$, unter Berücksichtigung nur der letzten drei Werte bei $9,4^{\circ}\text{C}$. Die mittlere Hitzeschmerzschwelle verschob sich von $45,7^{\circ}\text{C}$ auf $46,5^{\circ}\text{C}$. Diese recht geringen Unterschiede hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die in den vorhergehenden Abschnitten erläuterten Beobachtungen. Auch wenn man nur die letzten drei Messungen für die Berechnung der individuellen Mittelwerte nutzte, blieben die Reproduzierbarkeit der Daten (*Klimakammer-Studie*), die Geschlechtsunterschiede, Korrelationen, und die Effekte der Reihenfolge erhalten.

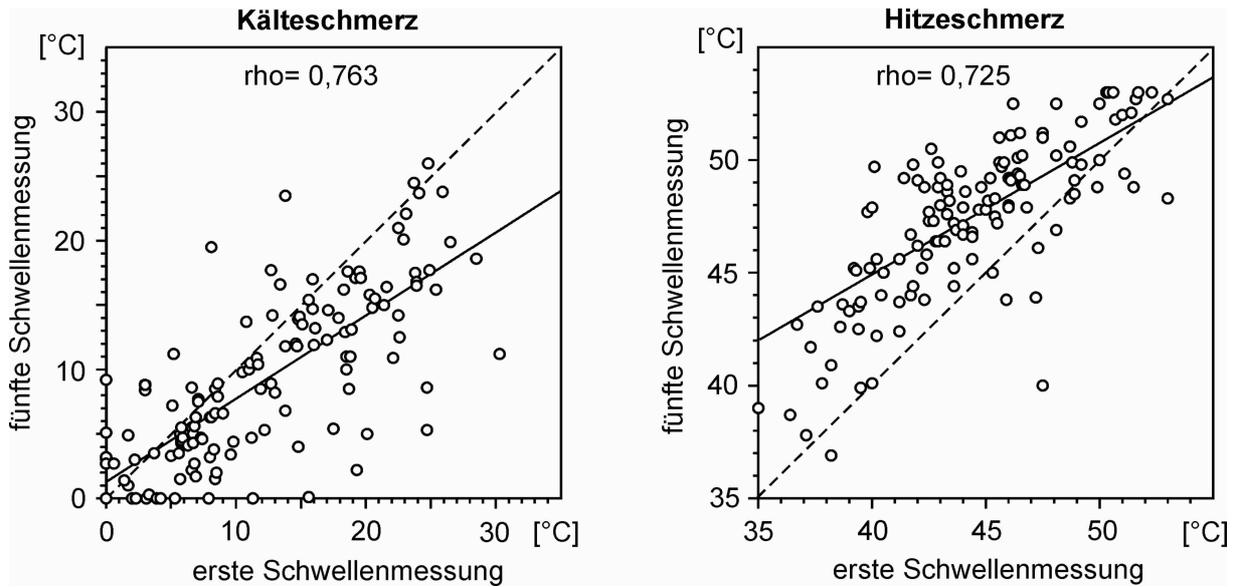


Abb. 12: Beziehung zwischen den Resultaten der ersten und der letzten (5.) Schwellenmessung. Diese ist für den Kälteschmerz (links) und den Hitzeschmerz (rechts) dargestellt. Jeder Punkt entspricht den Daten einer Versuchsperson ($n=135$). Regressionsgeraden (durchgezogene Linien) sowie „Identitätsgeraden“ (Diagonalen; gestrichelte Linien) sind dargestellt. Sowohl für Kälte- als auch für Hitzeschmerz bestand eine positive Korrelation zwischen erster und letzter Schwellenmessung; die Korrelationskoeffizienten ρ sind signifikant ($p < 0,01$).

Die Beziehungen zwischen dem jeweils ersten und fünften Messwert von Kälte- und Hitzeschmerz werden in **Abb. 12** deutlich. Jeder Punkt zeigt dazu die Daten einer Versuchsperson. Es besteht eine positive Korrelation zwischen diesen Werten, sowohl für den Kälteschmerz ($\rho = 0,763$) als auch für den Hitzeschmerz ($\rho = 0,725$). Probanden, die bei der ersten Schwellenmessung recht empfindlich auf Kälte reagierten (z.B. Schmerz bei ca. 20 °C angaben), waren auch bei der fünften Messung sensibler als das Gros der Versuchspersonen. Entsprechendes gilt für den Hitzeschmerz. Durch die Lage der Regressionsgeraden und der Datenpunkte im Verhältnis zu den Diagonalen (gestrichelte "Identitätsgeraden") wird jedoch deutlich, dass der erste Messwert in der Regel niedrigere (sensiblere) Schmerzschwellen ergab als der fünfte Messwert (in Übereinstimmung mit **Abb.11**). Beim Kälteschmerz liegt die Mehrzahl der Punkte unterhalb der Identitätsgeraden, da sich die Schwelle hin zu tieferen Temperaturen verschob (**Abb.12 links**), beim Hitzeschmerz liegt die Mehrzahl der Punkte oberhalb der Identitätsgeraden, da bei der fünften Messung die meisten Probanden erst bei höheren Temperaturen ihre Schmerzschwelle erreichten (**Abb.12 rechts**). Außerdem wird deutlich, dass schmerzempfindliche Personen im

Verlauf der Messwiederholungen stärkere Änderungen zeigten als solche Probanden, bei denen die Schmerzschwellen bereits bei der ersten Messung sehr hoch waren ("Deckeneffekt").

3.8 Ergebnisse der Wärmeakklimatisierten-Studie

Vier Probanden, drei Männer und eine Frau, wurden hinsichtlich einer möglichen Verschiebung ihrer Empfindungs- und Schmerzschwellen durch Wärmeakklimatisation untersucht. Auf Grund der kleinen Probandenzahl wurde keine Statistik für diese Gruppe berechnet. Unter Berücksichtigung der Daten von sieben Hautarealen je Proband wurden jedoch die intra-individuellen Veränderungen vor und nach dem Auslandsaufenthalt statistisch bewertet (Wilcoxon-Test).

Bei einer Versuchsperson (Proband 4, s. **Tab. 1**, S. 10) änderten sich weder Temperaturschwellen noch die Hauttemperatur durch den Auslandsaufenthalt. Hingegen ergaben sich bei drei Probanden in Folge der Wärmeakklimatisation deutliche Unterschiede. Zwei Personen (Probanden 1 und 2) waren nach Rückkehr von ihren Reisen sowohl für Kälte als auch für Hitze schmerzempfindlicher, und Proband 3 war immerhin für Kälte schmerzempfindlicher als vor der Reise. Diese Unterschiede zeigen sich an gleichsinnigen Veränderungen der Schmerzschwellen von mindestens sechs der insgesamt sieben getesteten Hautgebiete. Diese Änderungen waren signifikant (Wilcoxon-Tests, $p < 0,05$). Die deutlichste Verschiebung der Schmerzschwellen zeigte Proband 1 für Kälte (**Abb. 13**). Kälteschmerz trat nach der Reise schon bei deutlich höheren Temperaturen auf als vor der Reise; die Schwellenverschiebung betrug im Mittel etwa 14°C und war in sechs von sieben Hautarealen nachweisbar. Auch die Sensibilität für Hitzeschmerz nahm um mehrere Grad zu. Dabei handelte es sich um den Probanden mit dem längsten Auslandsaufenthalt, der zudem nach der Rückkehr angab zu frieren. Bei ihm wurde ferner nach der Reise in allen sieben Hautarealen eine kühlere Hauttemperatur festgestellt als vor der Reise. Dieser Abfall war auf einem Niveau von $p < 0,02$ signifikant. Die Empfindungsschwellen veränderten sich hingegen nicht signifikant in Folge der Akklimatisation, weder bei diesem Probanden noch bei den anderen drei Teilnehmern der *Wärmeakklimatisierten-Studie*.

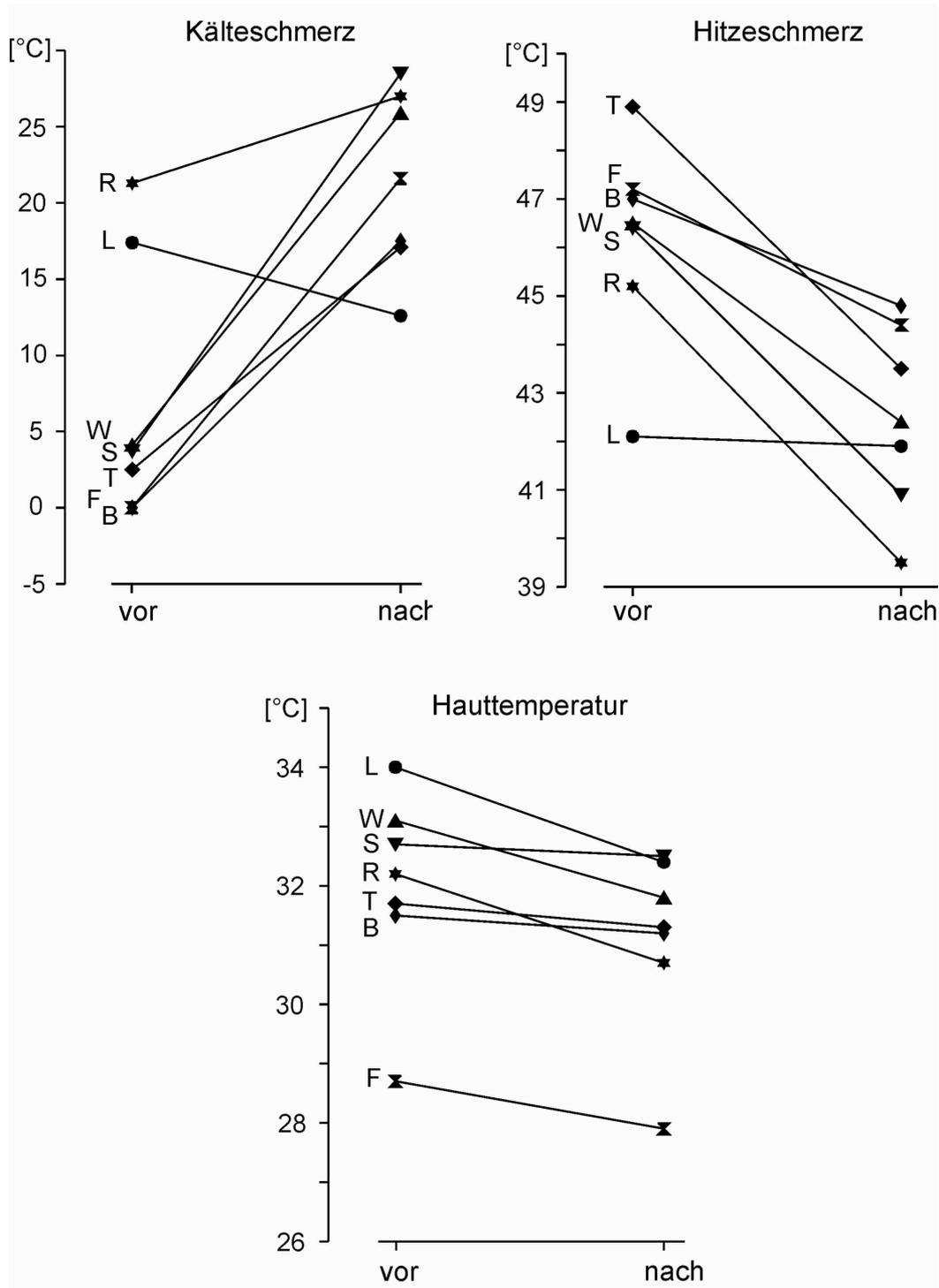


Abb. 13: Verschiebungen der Schmerzschwellen und Änderungen der Hauttemperatur bei einem Teilnehmer (Proband 1) der *Wärmeakklimatisierten-Studie*. Die Temperaturen, bei denen die Schmerzschwellen für Kälte und Hitze vor und nach der Reise in das Tropenklima erreicht wurden, können auf der y-Achse abgelesen werden, ebenso die Hauttemperaturen. Dargestellt sind Ergebnisse verschiedener Testareale, die mit unterschiedlichen Symbolen und Buchstaben gekennzeichnet sind: L=Lippe, W=Wange, S=Stirn, T=Thenar, B=Bauch, R=Rücken, F=Fuß.

4. DISKUSSION

Die thermische Sensibilität wurde an 141 jungen Probanden getestet, um Geschlechtsunterschiede, Habituation, Resultate einer Schmerzbewertung, Auswirkungen der Testreihenfolge, sowie die Retest-Reliabilität zu untersuchen. Zusätzlich wurde als "Pilotstudie" die Auswirkung einer Wärmeakklimatisation auf die thermischen Schwellen an einigen Personen getestet.

4.1 Methodenkritik

Ein möglicher Nachteil der vorliegenden Arbeit sind die Rahmenbedingungen, unter denen die Versuche stattfanden. Die Umstände des Studentenunterrichts sind nicht standardisiert und unterscheiden sich von denen in einem Versuchslabor. So waren Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit während des *Studentenpraktikums* nicht konstant. Da während des Praktikums für die Testung des Temperaturempfindens kein separater Raum verfügbar war, konnten die Anwesenheit weiterer Studenten, Lärm, soziale Interaktionen, sowie Erwartungen der Peergroup mögliche Störfaktoren darstellen (Jones und Zachariae 2004). Wir minderten diese Störfaktoren durch den Gebrauch von Lärmschutzkappen und die Anweisung, die Augen während der Testung zu schließen, können deren Einfluss jedoch nicht vollständig ausschließen. Insbesondere bei der von uns verwendeten "Method of Limits", die von der Reaktionszeit abhängig ist, spielen Ablenkung und Aufmerksamkeit eine Rolle.

Einige Autoren verwenden daher von der Reaktionszeit unabhängige Methoden wie die "Method of Levels". Mit dieser Methode gemessene Detektionsschwellen (s. **Tab. 5**, S. 36/37) sind niedriger (sensibler) als die mit der "Method of Limits" gewonnenen Werte (Yarnitsky et al. 1995). Auch wenn sich unter Anwendung der unterschiedlichen Testmethoden ("Limits, Levels") die Schwellenhöhen zwar unterscheiden, so korrelieren beide doch positiv miteinander (Lin et al. 2005). In der klinischen Anwendung hat sich weitgehend die "Method of Limits" durchgesetzt (Rolke et al. 2006a), da sie schneller und einfacher in der Durchführung ist. Darüber hinaus soll die Sensitivität der verschiedenen Methoden für Nervenfaserdysfunktionen ähnlich gut sein. So konnten Claus et al. (1987) zeigen, dass die "Method of Limits" ebenso viele Dysfunktionen von Nerven bei Diabetes-Patienten aufdeckt wie Reaktionszeit-unabhängige Methoden.

Die Ergebnisse aus dem *Studentenpraktikum* konnten trotz oben genannter Rahmenbedingungen unter standardisierten Bedingungen repliziert werden: In der Untergruppe (n=33), die unter standardisierten Bedingungen in einer *Klimakammer* (22°C, relative Luftfeuchte 50%) nachuntersucht wurde, fanden sich keine signifikanten Test-Retest Unterschiede der Detektions- und Schmerzschwellen.

4.2 Betrachtung der Normwerte

Die quantitative Thermotestung wird zur Untersuchung dünner Nervenfasern empfohlen, wobei die Kaltempfindungsschwelle bei der Detektion pathologischer Befunde am sensitivsten sein soll (Ziegler et al. 1988). Ursache ist vermutlich die Inhomogenität der Verteilung der Kalt- und Warmrezeptoren in der Haut (Stevens und Choo 1998). Zumindest ist die Dichte der Kaltpunkte an der Hand mit 1-5 Punkten/cm² im Gegensatz zu nur 0,4 Warmpunkten/cm² deutlich größer (Schmidt 1972). Die möglicherweise entsprechend größere Dichte der Kaltrezeptoren führt zu größerer Sensibilität für Kälte und so zu einer zuverlässigeren Messung der Detektionsschwellen. Entsprechend wurde in unserer Studie, ausgehend von 32°C, bereits bei geringerer Temperaturänderung ein Kaltempfinden verspürt ($\Delta^{\circ}\text{C}=1,3$) als es für das Warmempfinden der Fall war ($\Delta^{\circ}\text{C}=1,7$).

Tabelle 5 (S. 36/37) zeigt Ergebnisse der aktuellen Arbeit und 22 früherer Studien der normalen thermischen Empfindungs- und Schmerzschwellen. Vierzehn Studien untersuchten den Thenar; acht weitere Studien testeten benachbarte Regionen (Volarseite des Unterarms, Handrücken, Mittelfinger). Die "Method of Limits" wurde für alle Schmerzschwellen, und bis auf drei Ausnahmen auch für alle Empfindungsschwellen angewendet. Drei Arbeiten [Studien 1, 9, 11 in **Tab. 5**] bestimmten letztere mit der "Method of Levels" und fanden entsprechend empfindlichere Schwellenwerte. Die Empfindungsschwellen, die am Thenar mit der "Method of Limits" bestimmt wurden, sind einander ähnlich ($\Delta^{\circ}\text{C}= \sim 1-2$ Grad), bis auf die sehr hohen Werte von Li et al. (2008) [Studie 13 in **Tab. 5**]. Diese erklären sich durch die geringe Größe der Thermode (2 cm²), die nur wenig räumliche Summation ermöglichte (Defrin et al. 2009). Die Ergebnisse des Thenars [Studien 1-14 in **Tab. 5**] unterscheiden sich teilweise von den umgebenden Regionen [Studien 15-22]. Der Thenar ist sensibler für Wärme als der Handrücken (Hagander et al. 2000), und die Palmarseite ist sensibler für Warm- und Kaltstimuli als die Finger (Li et al. 2008).

Nr	Publizierte Studie	Untersuchte Körperregion	Probanden [n]	Alter MW (SA) [Jahre]	WES MW (SA) [Δ °C]	KES MW (SA) [Δ °C]	HSS MW (SA) [°C]	KSS MW (SA) [°C]
1	Kenshalo (1986)	Thenar	27	19-31	0,3 #	-0,2 #	44,6 (1,6)	Ø
2	Lautenbacher & Strian (1991)*	Thenar	64	38 (12)	1,8 (0,9)	-0,9 (0,3)	45,5 (2,5)	Ø
3	Verdugo & Ochoa (1992)	Thenar	61	17-72	1,5 (1,2)	-1,4 (0,4)	44,6 (1,9)	12,3 (4,4)
4	Meh & Denislic (1994)	Thenar	150	36 (17)	Ø	Ø	38,9 (4,5)	23,6 (4,8)
5	Yarnitsky & Sprecher (1994)	Thenar	46	20-39	1,6	-1,6	Ø	Ø
6	Yarnitsky et al. (1995)	Thenar	46	20-39	Ø	Ø	45,1	Ø
7	Liou et al. (1999)	Thenar	23	22-30	2,4 (1,1)	-0,8 (0,6)	49,6 (2,2)	8,2 (2,3)
8	Hilz et al. (1999)	Thenar	157	31 (9)	1,4 (0,6)	-1,9 (0,8)	Ø	Ø
9	Hagander et al. (2000) +	Thenar	46	33 (10)	0,5 #	-0,5 #	43,4	9,8
10	Lin et al. (2005)	Thenar	122	30 (6)	1,7 (0,7)	-1,4 (0,6)	Ø	Ø
11	Kelly et al. (2005)	Thenar	50	19-59	0,8 #	-0,7 #	45,6	6,7
12	Palmer & Martin (2005) *	Thenar	24	21 (3)	1,2 (0,4)	-1,1 (0,6)	40,7 (4,4)	21,6 (5,9)
13	Li et al. (2008)	Thenar	25	26 (4)	4,1	-2,9	Ø	Ø
14	Agostinho et al. (2009)	Thenar	39	42 (15)	1,6	-1,6	45,9 (3,1)	8,5 (6,4)
X	<i>Aktuelle Arbeit (Studentenpr.)</i>	Thenar	141	23 (5)	1,7 (0,6)	-1,4 (0,7)	45,7 (3,6)	10,2 (6,4)
15	Ruffell & Griffin (1995)	3. Finger	10	26 (4)	6,5 (2,9)	-3,6 (1,6)	Ø	Ø
16	Fillingim et al. (1999) *	v. Unterarm	37	21 (1)	Ø	Ø	45,9 (4,0)	Ø
17	Defrin et al. (2002) *	dors. Hand	18	36 (7)	4,0 (2,0)	-4,0 (2,0)	42,5 (2,5)	19,0 (6,5)
18	Lautenbacher et al. (2005) *	v. Unterarm	20	27 (4)	3,3 (2,0)	-1,8 (1,0)	45,2 (2,1)	Ø
19	Watson et al. (2005)	v. Unterarm	20	34 (5)	2,5 (1,1)	-2,2 (1,1)	45,2 (3,5)	11,9 (5,4)
20	Rolke et al. (2006 a)	dors. Hand	90	17-40	1,6	-1,1	43,4 (3,0)	14,3 (7,9)
21	Rolke et al. (2006 b)	dors. Hand	18	38 (14)	1,9 (0,8)	-0,7 (0,3)	45,4 (3,6)	7,7 (7,8)
22	Wasner & Brock (2008) +	dors. Hand	10	37 (15)	Ø	Ø	42,9	17,6

Tab. 5A: Zusammenfassung publizierter normaler thermischer Schwellenwerte gesunder Probanden. Laufende Nummer, Erstautoren (Publikationsjahr), untersuchte Körperregion, Probandenanzahl [n] sind angegeben. Das Alter der Probanden ist als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SA) oder Spannweite angegeben, je nach publizierten Daten. Falls mehrere Altersgruppen untersucht wurden, sind Daten junger Probanden dargestellt, passend zur vorliegenden Arbeit. Mittelwerte und SA (in Klammern) von WES, KES = Warm-, Kaltempfindungsschwellen, angegeben als Änderung [Δ °C] der Ausgangstemperatur; HSS, KSS = Hitze-, Kälteschmerzschwellen. Einige Arbeiten nennen Daten von Männern und Frauen getrennt (ohne Gesamtergebnisse), so dass nachträglich gemittelt werden musste. Die „Method of Limits“ wurde zur Bestimmung der Schmerzschwellen und der meisten Empfindungsschwellen benutzt. Drei Studien [Nr. 1, 9, 11] bestimmten WES und KES mit der „Method of Levels“ (Daten markiert mit #). Ø = keine Daten verfügbar.; v. Unterarm = volarer Unterarm; dors. Hand = Handrücken.

* Werte wurden aus Abbildungen abgelesen, da keine Zahlen / Tabellen veröffentlicht wurden.

+ Wasner and Brock (2008) und Hagander et al. (2000) veröffentlichen Medianwerte, keine Mittelwerte.

X = Daten des *Studentenpraktikums* der vorliegenden Dissertation.

Nr	Publizierte Studie	Starttemperat. [°C]	Änderungsrate [°C/s]	Wh. [n]	Größe d. Thermode [cm ²]	Geschlechtsdifferenzen (sensibleres Geschlecht)	Testreihenfolge	VAS
1	Kenshalo (1986)	40	0,3	20	7,1	keine	randomisiert	∅
2	Lautenbacher & Strian (1991)*	32/40	0,7	5-7	5,8	WES (F)	WES KES HSS	∅
3	Verdugo & Ochoa (1992)	32	2-4	3-6	12,5	nicht geprüft	KES WES KSS HSS	∅
4	Meh & Denislic (1994)	30	1	?	12,5	HSS (F)	KSS HSS	∅
5	Yarnitsky & Sprecher (1994)	32	1	4	12,5	keine	nicht angegeben	∅
6	Yarnitsky et al. (1995)	32	2	3	13,8	keine	nur HSS	∅
7	Liou et al. (1999)	30	1	3-6	12,5	WES (F), KES (M)	WES KES HSS KSS	Ja
8	Hilz et al. (1999)	32	1	5	3,75	WES (F)	randomisiert	∅
9	Hagander et al. (2000) +	32	1	6	13,3	nicht geprüft	nicht angegeben	∅
10	Lin et al. (2005)	32	1	4	9,0	WES (F)	randomisiert	∅
11	Kelly et al. (2005)	32	1,5	4	6,25	keine	WES KES HSS KSS	Ja
12	Palmer & Martin (2005) *	32	0,5	3	9,0	nur Frauen untrs.	randomisiert	∅
13	Li et al. (2008)	32	2	3	2,0	WES, KES (F)	nicht angegeben	∅
14	Agostinho et al. (2009)	32	1-1,5	3-8	9,0	nicht geprüft	KES WES KSS HSS	∅
X	<i>Aktuelle Studie (Studentenpr)</i>	32	1-1,5	5	9,0	WES, HSS (F)	KES WES KSS HSS	Ja
15	Ruffell & Griffin (1995)	32	1	5	∅	nur Männer untrs.	randomisiert	∅
16	Fillinim et al. (1999) *	32	1	4	9,0	HSS (F)	nur HSS	∅
17	Defrin et al. (2002) *	32/35	2	4	15,4	nicht geprüft	WES KES HSS KSS	∅
18	Lautenbacher et al. (2005) *	32/35	0,5-2	5	6,0-9,0	WES (F)	WES KES HSS	∅
19	Watson et al. (2005)	32	1	4	9	nur Männer untrs.	KES WES KSS HSS	∅
20	Rolke et al. (2006 a)	32	1	3	9,0-12,5	KSS, HSS (F)	KES WES KSS HSS	∅
21	Rolke et al. (2006 b)	32	1	3	7,8	nicht geprüft	KES WES KSS HSS	∅
22	Wasner & Brock (2008) +	32	1	3	9,0	nicht geprüft	KES WES KSS HSS	Ja

Tab. 5B (ergänzend zu Tab. 5A): Angegeben sind wiederum laufende Nummer, Erstautoren und Publikationsjahr der jeweiligen Studie, dann die Ausgangstemperatur der Thermode, von der aus die WES und KES bestimmt wurden (s. Angaben in Tab. 5A, S. 36), die Änderungsgeschwindigkeit der Temperatur, die Zahl [n] der pro Schwellenwert wiederholten Einzelmessungen, die Größe der Kontaktfläche der Thermode. Bei den Geschlechtsdifferenzen steht das sensiblere Geschlecht in Klammern (F, Frauen; M, Männer) neben dem betreffenden Schwellenwert. Studien Nr. 12, 15 und 19 bezogen nur Männer oder nur Frauen ein, so dass keine Vergleiche möglich waren. Die Reihenfolge der Temperaturreize steht in der vorletzten Spalte. Schmerzbewertungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) fanden nur in Studien Nr. 7, 11, und 22 statt (letzte Spalte), sowie in der vorliegenden Dissertation (X). Ansonsten wie in Tabelle 5A.

Bisher veröffentlichte Normwerte thermischer Schmerzschwellen vorwiegend junger Probanden sind von Publikation zu Publikation bemerkenswert variabel (**Tab. 5**). Bezüglich der Hitzeschmerzschwelle des Thenars werden Mittelwerte zwischen $\sim 39^{\circ}\text{C}$ (Meh und Denislic 1994) und $\sim 50^{\circ}\text{C}$ (Liou et al. 1999) angegeben [Studien 4 und 7]. Eine noch größere Diskrepanz zeigt sich bei der Kälteschmerzschwelle am Thenar, da hier die Differenz zwischen den Angaben noch größer ist. Die veröffentlichten Mittelwerte liegen zwischen $\sim 7^{\circ}\text{C}$ (Kelly et al. 2005) und $\sim 24^{\circ}\text{C}$ (Meh und Denislic 1994) [Studien 4 und 11]. Da schon die Durchschnittswerte der Probandengruppen so stark divergieren, sind die Normbereiche der verschiedenen Veröffentlichungen auch nicht deckungsgleich. Einige dieser Diskrepanzen können technische Gründe haben, da Thermogröße, Ausgangstemperatur, sowie Änderungsrate der Temperatur in den Studien nicht einheitlich waren. Außerdem sind die Instruktionen, welche den Probanden gegeben wurden, meist nicht explizit angegeben, so dass auch hier von Unterschieden auszugehen ist.

Allerdings zeigen die Schmerzschwellen auch innerhalb des kürzlich publizierten standardisierten QST-Protokolls (Rolke et al. 2006a) große interindividuelle Unterschiede, die sich in großen Spannweiten der Kontrollwerte widerspiegeln (Wasner und Brock 2008). Der Normbereich (95% Konfidenzintervall) der Hitzeschmerzschwelle gesunder Probanden (Alter unter 40 Jahren) erstreckte sich von 37 bis 49°C , der Normbereich der Kälteschmerzschwelle von 1 bis 30°C (Rolke et al. 2006a). Die Konfidenzintervalle der vorliegenden Studie sind den publizierten Werten des QST-Protokolls recht ähnlich (Rolke et al. 2006a; Wasner und Brock 2008). Allerdings liegt die obere Grenze (97,5. Perzentile) der Kälteschmerzschwelle, die in dieser Dissertation gefunden wurde, niedriger (bei $\sim 23^{\circ}\text{C}$) als in den genannten Studien (dort bei $\sim 30^{\circ}\text{C}$), was an der großen Zahl von Probanden relativ homogenen Alters liegen könnte. Die relativ hohe obere Normgrenze der Hitzeschmerzschwelle ($\sim 52^{\circ}\text{C}$) dieser Dissertation erklärt sich am ehesten durch die "cut-off" Temperatur von 53°C , bei der die Erwärmung der Thermode aus Sicherheitsgründen automatisch abbrach. Das QST-Protokoll nutzt dagegen eine etwas niedrigere "cut-off" Temperatur von 50°C . Außerdem kam es bei dreimaliger Messung der Schmerzschwellen in den genannten Studien zu einer geringeren Schwellenwertverschiebung hin zu höheren Werten als bei der fünfmaligen Messung, die wir verwendeten. Es sei darauf hingewiesen, dass bei keinem der Teilnehmer

schmerzhafte Hautrötungen, Verbrennungen mit Blasenbildung, oder lokale Erfrierungen der Hand in Folge der Testung der thermischen Schmerzschwellen auftraten.

Problematisch ist ein großer Normbereich der Schwellenwerte insbesondere deshalb, da dadurch der Temperaturbereich, in dem man von einer Hyperalgesie spricht, sehr klein wird und so Patienten mit entsprechenden Symptomen falsch negative Testergebnisse erhalten können (Wasner und Brock 2008). Diese Forscher versuchten die Variabilität der Schmerzschwellen zu reduzieren, indem sie eine Gruppe von Probanden vor der QST-Testung mit thermischen Stimuli aus dem „physiologischerweise“ nicht-noxischen Bereich vertraut machten. Dies sollte verhindern, dass Vermeidungsverhalten auf Grund bestimmter Erwartungen und Ängste die Schmerzschwellen beeinflusst. Die Normbereiche der Schmerzschwellen blieben jedoch mit und ohne eine solche Vorbereitung sehr ähnlich, so dass sich dadurch die Streubreite nicht reduzieren ließ.

4.2.1 Warum ist vor allem Kälteschmerz so variabel?

Kälteschmerz ist ein neurophysiologisch komplexes Phänomen, das auf der Interaktion unterschiedlicher Afferenzen beruht: Kältspezifische A δ -Fasern liefern die „Kaltfraktion“ des Kälteschmerzes, wohingegen die „Schmerzfraktion“ durch kaltsensitive C-Nozizeptoren bedingt ist (Yarnitsky und Ochoa 1990b). Dementsprechend wird der Kälteschmerz von vielen Probanden als „gemischte“ Qualität beschrieben. Sie gaben z.B. an, dass die Kälte zwar unangenehm, aber nicht eindeutig schmerzhaft sei. Man nimmt an, dass die kältespezifischen A δ -Fasern das durch C-Fasern vermittelte Schmerzempfinden inhibieren können, da es bei peripherem Block der A δ -Fasern zu einer Kältehyperalgesie kommt (Wahren et al. 1989; Yarnitsky und Ochoa 1990b; Wasner et al. 2004). Diese Inhibition des Schmerzempfindens erfolgt vermutlich zentral: Die Information kälteempfindlicher A δ -Afferenzen wird an die Inselrinde vermittelt, welche wiederum Schmerzbahnen im medialen Thalamus inhibiert (Craig et al. 1996). Die Effektivität dieser zentralen Inhibition muss nicht zwangsläufig konstant sein, sondern könnte von selektiver Aufmerksamkeit und Ansprechbarkeit auf die schmerzhaften Komponenten des

Kaltstimulus abhängen. Solch variable Schmerzsuppression wäre eine mögliche Ursache für die hohen inter-individuellen Unterschiede der Kälteschmerzschwellen.

Hinzu kommt, dass der Kälte- und Menthol-sensitive Rezeptor TRPM8 auf beiden Faserklassen gefunden wurde, also auf kältespezifischen A δ -Fasern sowie auf kältesensitiven C-Nozizeptoren (Wasner et al. 2004). Darüber hinaus zeigt der Rezeptor eine Kältesensitivität über einen weiten Bereich von 8-28°C und ist somit sowohl im noxischen als auch im nicht-noxischen Kältebereich aktiv (McKemy et al. 2002). So scheint keine klare Trennung der Modalitäten Schmerz und Kälte zu bestehen. Diese Unschärfe wird ebenfalls zur großen Variabilität der Kälteschmerzschwelle beitragen.

Beim Hitzeschmerz fehlt die Interaktion mit nicht nozizeptiven Fasern. Auch steht die Temperaturschwelle des Hitzeschmerz vermittelnden Rezeptors TRPV1 bei ~43°C in engem Bezug zu der psychophysikalisch gemessenen Hitzeschmerzschwelle; beides führt zu geringer Variabilität dieser Schwelle. Morin und Bushnell (1998) fanden heraus, dass für noxische Kälte größere Temperaturunterschiede benötigt werden als für noxische Hitze, um die gleichen Unterschiede im Grad der Schmerzhaftigkeit der Empfindung auszulösen. Das würde bedeuten, dass auch der Temperaturbereich, in dem erstmals ein Schmerzempfinden ausgelöst wird, für Kälte größer ist als für Hitze, was auch auf psychophysikalischer Ebene die größere Variabilität der Kälteschmerzschwellen erklärt.

Ein genereller Grund für die interindividuellen Unterschiede der Schmerzschwellen ist die Tatsache, dass Schmerz stark durch zentral modulatorische Mechanismen auf Höhe des Rückenmarks, des Hirnstamms, des Thalamus und des Großhirns beeinflusst wird (Basbaum und Woolf 1999).

4.2.2 Welche Korrelationen bestehen zwischen den thermischen Schwellen?

Probanden, die relativ sensibel für Abkühlung waren, waren es ebenso für Erwärmung. In Übereinstimmung mit den Studien von Stevens und Choo (1998) und Essick et al. (2004) korrelierten die Warm- und Kaltempfindungsschwellen positiv miteinander, obwohl sie über zwei Rezeptorpopulationen vermittelt werden. Vermutlich spiegelt dies die Fähigkeit wider, geringe Temperaturschwankungen

detektieren zu können, unabhängig von ihrer Richtung. Dabei muss man sich klarmachen, dass während einer von der Indifferenztemperatur ausgehenden Erwärmung die Aktivität der Warmrezeptoren zunimmt, jene der Kaltrezeptoren jedoch gleichzeitig abnimmt. Für Abkühlung gilt Entsprechendes. Eine Temperaturänderung in jeder Richtung beeinflusst also beide Rezeptorpopulationen gegensinnig, und das jeweilige Differenzsignal wird erkannt und interpretiert.

Darüber hinaus fanden Green und Akirav (2007) eine hohe Korrelation zwischen den Bewertungen der Intensität der thermischen Sensationen "warm" und "kalt" und folgerten, dass einige warm- und kaltpepezifische spinothalamische Bahnen auf gemeinsame weitere Neurone konvergieren, so dass die Qualitäten eine gemeinsame Verarbeitung im zentralen Nervensystem durchlaufen. Craig et al. (2001) konnten diese Konvergenz von Warm- und Kaltfasern auf sogenannte Kaltneurone im Hinterhorn der Katze zeigen. Darüber hinaus wiesen sie nach, dass die dort gelegenen HPC-Neurone durch noxische Kälte- und Hitzestimuli erregt werden. Als Folge einer gemeinsamen zentralen Verarbeitung korrelierten möglicherweise auch die Höhen der Schmerzschwellen in der vorliegenden Studie miteinander (Morin und Bushnell 1998). Die Korrelation der Schmerzschwellen zeigt ferner ganz allgemein, dass einige Personen insgesamt empfindlicher auf noxische Reize reagieren als andere, unabhängig von der Art des Stimulus (Hitze, Kälte). Interessanterweise bestand in Übereinstimmung mit Greenspan et al. (1993) kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Detektions- und Schmerzschwellen, vermutlich deshalb, weil es sich um verschiedene Modalitäten mit unterschiedlichen neurophysiologischen Mechanismen handelt. Bei der Detektion geringer Temperaturänderungen spielen Nozizeptoren keine Rolle, wohl aber bei der Schmerzschwellenbestimmung.

4.3 Geschlechtsdifferenzen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Frauen Warm- und Kaltreize früher detektieren konnten als Männer. In Übereinstimmung damit berichten sechs weitere publizierte Studien [Nr. 2, 7, 8, 10, 13, 18 in **Tab. 5B**, s. S. 37]. empfindlichere Warm- und Kaltempfindungsschwellen bei Frauen. Etwa genau so viele andere Forschungsarbeiten konnten hingegen keine Geschlechtsunterschiede der Empfindungsschwellen feststellen. Allerdings gibt es nur eine Arbeit, die eine

größere Sensibilität der Männer bei der Detektion von Kälte beschreibt (Liou et al. 1999). Dies ist allerdings nicht eindeutig, da sich die Zahlenangabe und der beschreibende Text dieser Studie [Nr. 7 in **Tab. 5**] widersprechen.

Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern sind nicht zwangsläufig sensorischer Natur, sondern könnten ebenso an einer höheren Aufmerksamkeit und kürzeren Reaktionszeit der weiblichen Studenten liegen. Auch werden periphere Faktoren wie die Dicke der Epidermis (Li et al. 2008) und die Fähigkeit zu räumlicher Summation (Defrin et al. 2009), aber auch die Körpermaße als Einflussfaktor diskutiert. Es wurde vermutet, dass die Körpermaße die Rezeptordichte und damit die Fähigkeit zu räumlicher Summation beeinflussen (Lautenbacher und Strian 1991). Das Maximum der räumlichen Summation scheint für Kälte bereits bei kleinerer Hautfläche erreicht und so nicht so anfällig für Einflüsse der Körpergröße zu sein (Lautenbacher und Strian 1991). Das mag erklären, warum in früheren Studien insbesondere niedrigere Empfindungsschwellen für Wärme bei Frauen festgestellt wurden.

Die Hauttemperatur des Thenars war bei Frauen niedriger als bei Männern; es bestand jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dieser Temperatur und irgendeinem der thermischen Schwellenwerte, so dass unterhalb von 27°C ein vorheriges Erwärmen der Haut nicht notwendig scheint (Hagander et al. 2000; Hilz et al. 1999). Auch ist zu bedenken, dass die Hauttemperatur noch vor Anfang des Testes gemessen worden war. Zu Testbeginn selbst lag der Daumenballen zunächst etwa eine halbe Minute auf der 32°C warmen Thermode, so dass etwaige Temperaturunterschiede ausgeglichen wurden.

Nicht nur die Detektions-, sondern auch die Hitzeschmerzschwelle zeigte in dieser Arbeit eine höhere Sensibilität bei weiblichen Probanden, unabhängig von der Testreihenfolge. Geschlechtsunterschiede im Rahmen experimenteller Schmerzmessungen werden kontrovers diskutiert. Anders als bei den Empfindungsschwellen spielen bei schmerzhaften Stimuli auch psychosoziale Faktoren eine Rolle, wie Erfahrungen, Erwartungen an die Geschlechterrolle und eine höhere Bereitschaft der Frauen, Schmerzen zu äußern (Wise et al. 2002; Otto und Dougher 1985). Levine und Simone (1991) zeigten, dass in Anwesenheit weiblicher Untersucher (bei uns war der Untersucher ebenfalls weiblich) Schmerzangaben männlicher Probanden signifikant niedriger waren, während bei

Frauen das Geschlecht des Untersuchers keine Rolle spielte. Jedoch scheinen auch genetische Einflüsse und Geschlechtsunterschiede in der endogenen Schmerzmodulation zu einer größeren Schmerzempfindlichkeit der Frauen beizutragen (Kim et al. 2004; Sarlani et al. 2003; Qiton und Greenspan 2007). Als neurophysiologisches Korrelat von Unterschieden der zentralen Verarbeitung schmerzhafter Reize wurde berichtet, dass Hautschmerz bei Frauen eine stärkere Aktivität des mittleren Cingulums und des dorsolateralen präfrontalen Kortex, des Hippokampus und des Cerebellums als bei Männern auslöst (Henderson et al. 2008). Unterschiede in der Armlänge, die ja die Länge der afferenten Bahn bestimmen, haben keine bedeutsamen Einfluss auf die thermischen Schmerzschwellen (Wasner und Brock 2008).

Die Schmerzbewertungen von Männern und Frauen waren ähnlich, so dass angenommen werden kann, dass die bei der Schmerzschwelle verspürte Intensität der Empfindung vergleichbar war.

Nach einer Metaanalyse (Riley et al. 1998) sind große Probandenkollektive ($n > 40$) nötig, um die relativ geringen Geschlechtsunterschiede bei experimentellen Schmerzstimuli nachweisen zu können. Dies erklärt möglicherweise die Diskrepanz der Angaben bisheriger Studien in Bezug auf solche Unterschiede. Es erklärt auch die Tatsache, dass in der Gruppe der 33 Probanden der *Klimakammer-Studie* nur der Unterschied der Kaltempfindungsschwelle signifikant war, während im Gesamtkollektiv aller Probanden des *Studentenpraktikums* ($n=141$) weitere Unterschiede zwischen Frauen und Männern gefunden wurden. Der Einfluss des Geschlechts auf die thermischen Schwellen erscheint vielschichtig und bedarf weiterer Untersuchung. Da die 95%-Konfidenzintervalle thermischer Schwellen der Geschlechter leicht voneinander abweichen, sollten auch getrennte Normwerte verfügbar sein.

4.4 Systematische Verschiebung der Schmerzschwellen

In der vorliegenden Studie wurden fünf Einzelmessungen nacheinander durchgeführt, um die mittleren thermischen Schwellen zu bestimmen. Die Hitzeschmerzschwelle stieg systematisch von der ersten bis zur fünften Messung an, während sich die Kälteschmerzschwelle bis zur vierten Messung zu niedrigeren

Temperaturen hin änderte. Dies ist ein Hinweis auf eine Habituation, also eine sinkende Reizantwort auf wiederholte Stimulation, die für Hitzestimuli ausgeprägter war als für Kältestimuli. Zwar ist im nozizeptiven System insbesondere eine Sensibilisierung, also eine steigende Reizantwort auf noxische Reize zu beobachten, jedoch konnte auch eine Habituation bei wiederholter noxischer Stimulation gezeigt werden (Valeriani et al. 2003). Letzteres ist insbesondere bei wiederholter Stimulation unterhalb der kritischen "Wind-up" Frequenz von 0,3 Hz (Herrero et al. 2000), wie es auch in der vorliegenden Arbeit der Fall war, möglich. Auch war die Reizstärke bei den Versuchen dieser Arbeit sicherlich nicht ausreichend für eine Sensibilisierung; die Probanden brachen die Erwärmung/Abkühlung der Thermode beim ersten Schmerz durch Knopfdruck ab.

Eine sinkende Ängstlichkeit im Sinne eines „Herantastens“ an die Schwelle mag ebenfalls eine Rolle spielen. Allerdings trat die Habituation auch beim Retest in der Klimakammer auf, obwohl den Probanden das Procedere bereits bekannt war und damit Angst vor den Testreizen keine wesentliche Rolle spielen sollte. Gewöhnungseffekte wurden auch von Agostinho et al. (2009) bemerkt, die acht Messwiederholungen der thermischen Empfindungs- und Schmerzschwellen durchführten. Insbesondere die Hitzeschmerzschwelle stieg signifikant vom ersten bis zum sechsten Stimulus an, während die Kälteschmerzschwelle nur signifikant vom ersten zum zweiten Stimulus anstieg. Ein Trend zu niedrigeren Temperaturen war aber auch bei den folgenden Messungen dieser Schwelle festzustellen. Habituation bei wiederholten Hitzereizen ist wahrscheinlich vor allem ein peripherer Prozess (Greffrath et al. 2007), wobei diese Tachyphylaxie auf einer zunehmenden Inaktivierung hitzeevozierter einwärtsgerichteter Membranströme in nozizeptiven Nervenendigungen basieren könnte (Schwarz et al. 2000). Um die Habituation an wiederholte schmerzhafte thermische Stimuli beim Menschen vollständig zu charakterisieren, sind in jedem Fall mehr als fünf Reize in Folge nötig (Agostinho et al. 2009). Die Applikation von drei aufeinander folgenden Reizen mit anschließender Mittelung, wie im QST Protokoll empfohlen (Rolke et al. 2006a,b), erreicht somit zwar nicht den Status der vollständigen Habituation, ist aber dennoch ausreichend, um reproduzierbare Werte zu erhalten (Wasner und Brock 2008).

4.5 Bewertung der Schmerzintensität

Ist die Schmerzschwelle gesenkt und kommt es auf einen überschwelligem Schmerzreiz zu einer gesteigerten Antwort, spricht man bei thermischen Reizen von einer Hyperalgesie (Treede 2006). Während eine gesenkte Schmerzschwelle mittels Thermotestung erfassbar ist, wird die Komponente der gesteigerten Reizantwort möglicherweise durch eine Schmerzbewertung besser erkannt und so die Hyperalgesie als Plus-Symptom besser diagnostizierbar.

Nur wenige Studien zur normalen thermische Sensibilität der Hand haben bisher Bewertungen der Intensität des empfundenen Schmerzes an den Schmerzschwellen einbezogen (Liou et al. 1999; Kelly et al. 2005; Wasner und Brock 2008). Solche Bewertungen bestätigen die Fähigkeit des Probanden, Schmerzen zu detektieren und zu beurteilen.

Da die Schmerzschwelle als der Punkt definiert ist, an dem das erste schmerzhaft empfinden auftritt, könnte man theoretisch gleichmäßig niedrige Bewertungen der Intensität erwarten ("gerade überschwellig"). In allen bisherigen Studien inklusive der vorliegenden waren die Schmerzbewertungen jedoch variabel und unerwartet hoch. Die höchsten Bewertungen (~75 auf einer 0-100 VAS) der thermischen Schmerzintensität an der Schwelle wurden von Liou et al. (1999) berichtet, die jedoch Hitze- und Kälteschmerz nicht trennten. In Übereinstimmung mit Kelly et al. (2005) und Wasner und Brock (2008) waren die Bewertungen in der vorliegenden Arbeit niedriger, jedoch immer noch höher als ein gerade überschwelliger Wert auf der VAS (z.B. „5“). Eine mögliche Erklärung könnte ein verzögerter zweiter Schmerz (nach dem Knopfdruck) sein, der durch später eingegangene afferente Information langsam leitender C-Fasern entsteht und die Schmerzintensität verzögert ansteigen lässt. Dementsprechend konnten Craig et al. (2001) bei der Katze zeigen, dass die spezifischen nozizeptiven Neurone in Lamina I des Rückenmarks mit niedrigen Erregungsschwellen von 43°C vor allem A δ Faser Eingänge haben und so für den ersten Schmerz verantwortlich sind, während die HPC-Neurone mit höheren Erregungsschwellen bei 45,5°C einem zweiten Schmerz entsprechend Eingänge von C-Fasern erhalten. Jedoch fanden Campbell und LaMotte (1983) heraus, dass hitzesensitive A δ -Fasern zwar einen Beitrag zum Hitzeschmerz in behaarter Haut

leisten, nicht aber in unbehaarter Haut, wie sie am Thenar vorliegt. Im Tierversuch gibt es darüber hinaus Hinweise, dass die Hitzeschmerzschwelle eine Funktion nozizeptiver C-Fasern ist, da deren Schwelle niedriger sein soll als die hitzesensitiver A δ -Fasern (Yarnitsky und Ochoa 1990a; Treede et al. 1995). Gleiches konnten Simone und Kajander (1996) für die Kälteschmerzschwelle zeigen. Demnach gäbe es bei der thermischen Schmerzschwelle am Thenar nicht die typische Aufteilung in einen durch schnell leitende A δ -Fasern vermittelten ersten Schmerz und einen durch langsam leitende C-Fasern übermittelten zweiten Schmerz.

Auch die Bewertung der Schmerzintensität an sich ist komplex. Sie ist nicht nur die Bewertung einer spezifischen Sensation, sondern beinhaltet viele Dimensionen, wie die Bedeutung von Schmerzen, assoziierte Symptome oder mit Schmerzen verbundene Funktionseinschränkungen (Williams et al. 2000). Darüber hinaus kann die Schmerzbewertung unter dem Einfluss demographischer Faktoren wie Alter oder Herkunft und psychosozialer Faktoren wie Erwartungshaltung, Angst oder Stimmung stehen (Quiton und Greenspan 2008). Es ist auch möglich, dass einige Probanden mit dem Knopfdruck absichtlich so lange warteten, bis ihnen der Schmerz eindeutig bewusst wurde, während andere bereits bei der geringsten Andeutung eines Schmerzes reagierten. Solche Unterschiede schlagen sich in der Bewertung nieder und erhöhen auch die Variabilität der Schmerzschnellen. Außerdem ist die Einteilung der Patientenseite der VAS relativ grob (s. **Abb. 4**, S. 15). Grundsätzlich ist aber davon auszugehen, dass die den Probanden bezüglich der VAS gegebenen Instruktionen nicht irreführend und mit anderen Studien vergleichbar waren, die ja ähnliche Resultate berichten (Liou et al. 1999; Kelly et al. 2005; Wasner und Brock 2008).

Die Höhe der Hitzeschmerzschwelle korrelierte eindeutig mit der Bewertung der Schmerzintensität. Probanden mit hohen Schmerzschnellen "hielten länger aus" und empfanden in Folge dessen mehr Schmerzen. Der enge Zusammenhang zwischen der Temperatur von Hitzereizen und der Schmerzintensität ist bekannt (Schaible und Schmidt 2007). Im Gegensatz dazu standen die Kälteschmerzschnellen nicht in Zusammenhang mit der dazugehörigen Schmerzbewertung. Da die Kälteschmerzschnellen jedoch insgesamt sehr variabel waren (siehe oben), ist diese fehlende Verknüpfung nicht überraschend. Nichtsdestotrotz fanden wir eine stark

positive Korrelation zwischen Kälte- und Hitzeschmerzbewertung. Mit anderen Worten, die Bewertung von Kälteschmerz stand in engerem Zusammenhang mit der Hitzeschmerzbewertung als mit der Temperatur, welche den Kälteschmerz induzierte. Folglich besteht eine generelle Tendenz, unabhängig von der Art des Schmerzreizes hohe oder niedrige Bewertungen der Schmerzintensität zu geben. Dementsprechend berichteten auch Kelly et al. (2005), dass die Schmerzbewertung bei gesunden Probanden intraindividuell an verschiedenen Körperregionen auf etwa einem Niveau blieb. Sie folgerten daraus, dass die Schmerzbewertung trotz der vielen Störfaktoren zu Forschungs- und klinischen Zwecken von Nutzen ist.

Kälteschmerz wurde in der vorliegenden Studie, so wie auch bei Kelly et al. (2005) und Wasner und Brock (2008), typischerweise weniger schmerzhaft empfunden als Hitzeschmerz. Dies könnte ein Hinweis auf die Tatsache sein, dass Hitzestimuli oberhalb des getesteten Temperaturspektrums (0 bis 53°C) die Haut schneller schädigen würden als schmerzhafte Kaltstimuli, so dass die Warnfunktion von Schmerzen wichtiger ist, wenn Hitze appliziert wird.

Ob Bewertungen der Schmerzintensität als Ergänzung zu den thermischen Schmerzschwellen in Studien des neuropathischen Schmerzes eine bessere Differenzierung zwischen Patienten- und Referenzwerten ermöglichen, bedarf weiterer Untersuchung. Zumindest ließen sich damit in dieser Dissertation auffällige Resultate leichter erkennen wie z. B. in **Abb. 10B** links oben deutlich (s. Seite 27), wenn etwa eine sehr niedrige Temperatur der Hitzeschmerzschwelle vorlag, aber trotzdem starke Schmerzen angegeben wurden. Dies könnte einerseits Zeichen einer Hyperalgesie sein; prinzipiell ist aber auch die subjektive Überbewertung des Schmerzempfindens durch den Probanden denkbar.

4.6 Einfluss der Testreihenfolge

Die Kälteschmerzschwelle lag bei signifikant niedrigeren Temperaturen, wenn sie nach der Hitzeschmerzschwelle getestet wurde, als bei umgekehrter Reihenfolge. Wiederholte schmerzhafte Stimuli können über Aktivierung der endogenen Schmerzhemmung eine Hypoalgesie hervorrufen. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen peripheren Adaptationsmechanismen, die orts- und modalitätsspezifisch sind, kann durch die Aktivierung zentraler endogener

Schmerzmodulationssysteme die Schmerzhaftigkeit *verschiedener* darauf folgender noxischer Stimuli reduziert werden (Quiton und Greenspan 2007), selbst wenn sie an unterschiedlichen Körperstellen erfolgen (Price und McHaffie 1988). Möglicherweise hat die Serie von fünf Hitzereizen in dieser Studie eine transiente Hypoalgesie bewirkt, welche die nachfolgend getestete Kälteschmerzschwelle in Richtung niedriger Temperaturen verschoben hat. Analog dazu haben zwei frühere Arbeiten, die den Thenar ebenfalls in der Reihenfolge Heiß→Kalt testeten (Liou et al. 1999; Kelly et al. 2005), niedrigere Mittelwerte der Kälteschmerzschwelle als alle anderen Studien dieser Körperregion ergeben [Studien Nr. 7 und 11, **Tab. 5**, s. S. 36/37]. Vorhergehendes Erwärmen kann außerdem das Auftreten paradoxer Hitzeempfindungen während des nachfolgender Kühlens begünstigen (Hämäläinen et al. 1982), was die Kälteschmerzschwelle ebenfalls beeinflussen könnte.

Die Hitzeschmerzschwelle wurde nicht signifikant durch die Reihenfolge der Stimuli beeinflusst, wahrscheinlich deshalb, weil die Kaltstimuli keine bedeutende Hypoalgesie auslösten. Auch die Empfindungsschwellen änderten sich nicht bei Änderung der Reihenfolge. Dies entspricht den Ergebnissen einer kürzlich publizierten Studie der thermischen Detektionsschwellen (Lin et al. 2005), bei der die Qualitäten (warm/kalt), Körperregionen (Hand/Fuß) und die Methoden (Limits/Levels) randomisiert und dabei keine signifikanten Unterschiede bei Änderung der Reihenfolge festgestellt wurden. Die im standardisierten QST-Protokoll empfohlene Reihenfolge Kalt→Warm scheint demnach vorteilhaft zu sein, da eine durch Hitzereize hervorgerufene Hypoalgesie vermieden wird.

4.7 Retest-Reliabilität

Studien zur Reproduzierbarkeit der quantitativen sensorischen Testung sind notwendig, um die Reliabilität der Methode zu zeigen (Wasner und Brock 2008). Diese sollte bekannt sein, bevor Langzeitstudien, Verlaufs- und Therapiekontrollen durchgeführt werden (Yarnitsky und Sprecher 1994; Yarnitsky et al. 1995; Wasner und Brock 2008). Insgesamt fanden sich in dieser Dissertation keine signifikanten Unterschiede der Gruppenresultate (Medianwerte) der thermischen Detektions- und Schmerzschwellen zwischen Test (*Studentenpraktikum*) und Retest (*Klimakammer*). Nur die Schmerzbewertung war im Retest signifikant niedriger. Denkbar ist, dass die

Probanden bei der Testwiederholung weniger aufgeregt und ängstlich waren, und die Werte auf der VAS überlegter einstellten. Die Wiederholbarkeit der Gruppenresultate war also gut, so dass Medianwerte (bei Normalverteilung auch Mittelwerte) von Probanden- oder Patientenkollektiven zu Forschungszwecken brauchbar sind.

Betrachtet man aber die beim einzelnen Probanden nacheinander gemessenen Daten, so kam es bei der Testwiederholung teilweise zu erheblichen Veränderungen. Die Koeffizienten der Korrelationen als Maß für intra-individuelle Schwankungen ergaben nur eine mäßig gute Wiederholbarkeit der thermischen Schwellenwerte (s. **Tab. 3**, S. 22). Interessanterweise fand sich der höchste Koeffizient für den Kälteschmerz und der niedrigste für die Kaltempfindungsschwelle. Dies liegt daran, dass Korrelationskoeffizienten zwar die relative Übereinstimmung von Test und Retest beurteilen, jedoch nicht das absolute Ausmaß der Veränderungen. So können sich bei starker Streuung durch große inter-individuelle Unterschiede, wie sie beim Kälteschmerz vorliegen, hohe Koeffizienten ergeben (s. Anhang, **Abb. 14**, S. 64).

Yarnitsky und Sprecher (1994) fanden bei der Reaktionszeit-abhängigen "Method of Limits" einen signifikanten Unterschied zwischen erstem und zweitem Test, der bei von der Reaktionszeit unabhängigen Methoden nicht vorhanden war. Ihre Erklärung für diesen Bias der "Method of Limits" ist ein möglicher Lern- oder Trainingseffekt bei wiederholter Testung, so dass sich die Schwellen zu niedrigeren Werten hin verändern. Dies könne insbesondere an der Hand auf Grund der großen zerebralen Repräsentation eine Rolle spielen, so dass ein größerer Lerneffekt möglich sei. Möglicherweise, so argumentierten Yarnitsky und Sprecher (1994), würde die Test-Retest Variabilität nach weiteren Messungen geringer, wenn der Lerneffekt ein maximales Niveau erreicht habe. Allerdings konnte in der *Klimakammer-Studie* der vorliegenden Dissertation kein solcher Lerneffekt nachgewiesen werden.

4.8 Pilotstudie: Wärmeakklimatisation

Mäkinen et al. (2004) überprüften erstmals die mögliche Auswirkung einer Akklimatisation auf die thermischen Empfindungsschwellen. Finnische Stadtbewohner wurden auf Zeichen der Kälteakklimatisation und dadurch bedingte Veränderungen der Empfindungsschwellen im Sommer und Winter getestet. Es konnten jedoch bei der Durchführung der Tests in einer Klimakammer bei 22°C keine

signifikanten Unterschiede der Empfindungsschwellen zwischen Winter und Sommer festgestellt werden. Da die Probanden aber im Winter auch sonst keine eindeutigen Zeichen einer Kälteakklimatisation zeigten, wurde gefolgert, dass die finnischen Stadtbewohner durch entsprechende Verhaltensanpassung nicht ausreichend dem winterlichen Klima ausgesetzt waren und somit keine wesentliche Akklimatisation erfolgt war.

In der vorliegenden Studie zur Änderung der thermischen Schwellen durch Wärmeakklimatisation gaben die vier Probanden an, dem Klima während des mehrwöchigen Aufenthalts in den Tropen die meiste Zeit des Tages ausgesetzt gewesen zu sein. Die Empfindungsschwellen blieben nach der Rückkehr unverändert. Die thermischen Schmerzschwellen waren jedoch bei drei Probanden an fast allen getesteten Körperregionen empfindlicher geworden. Dies war für den Probanden mit dem längsten Auslandsaufenthalt am deutlichsten, insbesondere für den Kälteschmerz. Zudem hatte dieser Proband an allen Körperregionen nach der Rückkehr eine signifikant niedrigere Hauttemperatur und gab an, zu frieren. In Folge einer Wärmeakklimatisation kommt es bei steigender Körpertemperatur früher zur Vasodilatation der Hautgefäße und zur Schweißproduktion (Roberts et al. 1977). Möglicherweise wird durch die plötzliche Rückkehr in eine kühle Umgebung eine reaktiv verstärkte Vasokonstriktion ausgelöst. Mögliche Veränderungen der Schmerzschwellen durch Wärmeakklimatisation sind bisher nicht getestet worden; die Ergebnisse des kleinen Probandenkollektivs dieser Arbeit sind ein Hinweis, dass durch Wärmeakklimatisation die Empfindlichkeit auf schmerzhaft thermische Reize gesteigert wird. Um dies zu sichern, sind weitere Studien mit größeren Probandenzahlen erforderlich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der quantitativen sensorischen Testung des Temperaturempfindens werden mittels einer computergesteuerten Peltier-Thermode (Metallplatte) die thermischen Detektions- und Schmerzschwellen bestimmt, um so die Funktion dünner afferenter Nervenfasern zu prüfen. Mit diesem Verfahren wurde die thermische Sensibilität des rechten Daumenballens bei 141 jungen Probanden getestet, und zwar bei Teilnehmern des Studentenpraktikums der Physiologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Ausgehend von einer Indifferenztemperatur (32 °C) wurde die Thermode so lange abgekühlt oder erwärmt, bis die Änderung verspürt wurde (Empfindungs- bzw. Detektionsschwellen), oder bis schmerzhafte Kälte bzw. Hitze empfunden wurden. Die Medianwerte der Empfindungsschwellen waren 30,8 °C (Abkühlung) und 33,5 °C (Erwärmung), die der Schmerzschwellen 9,0 °C (Kälteschmerz) und 46,4 °C (Hitzeschmerz).

Insgesamt ergaben sich signifikante Geschlechtsunterschiede, da Frauen für Abkühlung, Erwärmung und schmerzhafte Hitzereize empfindlicher waren als Männer. Diese Unterschiede sind nicht zwangsläufig nur sensorischer Natur, sondern können durch andere Faktoren mitbedingt sein (z.B. Aufmerksamkeit, Reaktionszeit, Schmerzverarbeitung). In Übereinstimmung mit publizierten Daten fand sich eine ausgeprägte Variabilität der Schmerzschwellen, insbesondere des Kälteschmerzes. Bei fünfmal in kurzem Abstand wiederholter Untersuchung des Hitze- bzw. Kälteschmerzes verschoben sich die Schwellenwerte hin zu unempfindlicheren Werten. Dies deutet auf eine Habituation hin, die auch im nozizeptiven System möglich ist.

Wer sensibel für Abkühlung war, war es auch für Erwärmung, und die Höhen der Kälte- und Hitzeschmerzschwellen korrelierten ebenfalls miteinander. Allerdings gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Detektions- und Schmerzschwellen. Bewertungen der Schmerzintensität auf einer visuellen Analogskala korrelierten mit der Temperatur der Hitzeschmerzschwelle, aber nicht mit der Temperatur der Kälteschmerzschwelle. Solche Bewertungen machen etwaige

Fehlmessungen deutlicher und könnten eventuell zur Erkennung von Plus-Symptomen wie einer Hyperalgesie beitragen.

Die Testreihenfolge hatte Einfluss auf die Kälteschmerzschwelle. Wurde sie nach der Hitzeschmerzschwelle geprüft, lag sie bei niedrigeren Temperaturen als bei umgekehrter Reihenfolge, was an einer Aktivierung zentraler Schmerzmodulationssysteme durch die vorhergehenden Hitzereize liegen könnte.

33 der 141 Probanden wurden unter standardisierten Bedingungen in einer Klimakammer nach einigen Tagen mit identischer Testreihenfolge nochmals untersucht. Die Resultate dieser Untergruppe ließen sich im Retest reproduzieren, da sich keine signifikanten Test-Retest Unterschiede der Detektions- und Schmerzschwellen feststellen ließen.

Schließlich ergaben sich in einer kleinen Gruppe von vier weiteren Probanden Hinweise, dass eine Wärmeakklimatisation (mehrwöchiger Aufenthalt in heißem Klima) die Empfindlichkeit gegenüber schmerzhaften thermischen Reizen steigert. Bei diesen Probanden wurden außer dem Thenar sechs weitere Körperregionen untersucht.

Die an jungen Probanden erhobenen Daten liefern Erkenntnisse zur Physiologie des Temperaturempfindens und verbessern das Verständnis der auch klinisch gebräuchlichen Testmethode. Die interindividuelle Variabilität insbesondere der thermischen Schmerzschwellen war allerdings beträchtlich. Mittels quantitativer sensorischer Testung von Patienten erhobene Befunde sollten daher stets im Zusammenhang mit dem klinischen Gesamtbild gesehen werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Agostinho, C. M., Scherens, A., Richter, H., Schaub, C., Rolke, R., Treede, R. D., Maier, C. (2009): Habituation and short-term repeatability of thermal testing in healthy human subjects and patients with chronic non-neuropathic pain. *Eur J Pain*, 13 (8), 779-785

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 (3), 209-211

Basbaum, A. I., Woolf, C. J. (1999): Pain. *Curr Biol*, 9 (12), R429-R431

Benham, C. D., Gunthorpe, M. J., Davis, J. B. (2003): TRPV channels as temperature sensors. *Cell Calcium*, 33 (5-6), 479-487

Campbell, J. N., LaMotte, R. H. (1983): Latency to detection of first pain. *Brain Res*, 266 (2), 203-208

Caterina, M. J., Rosen, T. A., Tominaga, M., Brake, A. J., Julius, D. (1999): A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*, 398 (6726), 436-441

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 (5464), 306-313

Claus, D., Hilz, M. J., Hummer, I., Neundörfer, B. (1987): Methods of measurement of thermal thresholds. *Acta Neurol Scand*, 76 (4), 288-296

Craig, A. D., Reiman, E. M., Evans, A., Bushnell, M. C. (1996): Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384 (6606), 258-260

Craig, A. D., Krout, K., Andrew, D. (2001): Quantitative response characteristics of thermoreceptive and nociceptive lamina I spinothalamic neurons in the cat. *J Neurophysiol*, 86 (3), 1459-1480

Defrin, R., Ohry, A., Blumen, N., Urca, G. (2002): Sensory determinants of thermal pain. *Brain*, 125 (Pt 3), 501-510

Defrin, R., Petrini, L., Arendt-Nielsen, L. (2009): Spatial summation of thermal sensations depends on skin type and skin sensitivity. *Exp Brain Res*, 198 (1), 29-36

Essick, G., Guest, S., Martinez, E., Chen, C., McGlone, F. (2004): Site-dependent and subject-related variations in perioral thermal sensitivity. *Somatosens Mot Res*, 21 (3-4), 159-175

Fillingim, R. B., Maddux, V., Shackelford, J. A. (1999): Sex differences in heat pain thresholds as a function of assessment method and rate of rise. *Somatosens Mot Res*, 16 (1), 57-62

Fowler, C. J., Sitzoglou, K., Ali, Z., Halonen, P. (1988): The conduction velocities of peripheral nerve fibres conveying sensations of warming and cooling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51 (9), 1164-1170

Fruhstorfer, H., Lindblom, U., Schmidt, W. C. (1976): Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39 (11), 1071-1075

Gasser, H., Grundfest, H. (1939): Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian a fibers. *Am J Physiol*, 127, 393-411

Gekle, M., Singer, D., Jessen, C. (2005): Temperaturregulation und Wärmehaushalt. In: Klinke, R., Pape, H. C., Silbernagl, S. (Hrsg.) *Physiologie*, 5. Aufl., 493-508, Thieme, Stuttgart

Göbel, S., Gilster, R., Kuhtz-Buschbeck, J. P. (2006): Quantitative testing of temperature sensitivity in the students' lab course. *Acta Physiol Scand*, 186 (Suppl. 1), 89

Green, B. G., Akirav, C. (2007): Individual differences in temperature perception: evidence of common processing of sensation intensity of warmth and cold. *Somatosens Mot Res*, 24 (1-2), 71-84

Greenspan, J. D., Taylor, D. J., McGillis, S. L. (1993): Body site variation of cool perception thresholds, with observations on paradoxical heat. *Somatosens Mot Res*, 10 (4), 467-474

Greffrath, W., Baumgärtner, U., Treede, R. D. (2007): Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. *Pain*, 132 (3), 301-311

Güler, A. D., Lee, H., Iida, T., Shimizu, I., Tominaga, M., Caterina, M. (2002): Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci*, 22 (15), 6408-6414

Hagander, L. G., Midani, H. A., Kuskowski, M. A., Parry, G. J. (2000): Quantitative sensory testing: effect of site and skin temperature on thermal thresholds. *Clin Neurophysiol*, 111 (1), 17-22

Hämäläinen, H., Vartiainen, M., Karvanen, L., Jarvilehto, T. (1982): Paradoxical heat sensations during moderate cooling of the skin. *Brain Res*, 251 (1), 77-81

Henderson, L. A., Gandevia, S. C., Macefield, V. G. (2008): Gender differences in brain activity evoked by muscle and cutaneous pain: a retrospective study of single-trial fMRI data. *Neuroimage*, 39 (4), 1867-1876

Hensel, H. (1974): Thermoreceptors. *Annu Rev Physiol*, 36, 233-249

Hensel, H., Boman, K. K. (1960): Afferent impulses in cutaneous sensory nerves in human subjects. *J Neurophysiol*, 23, 564-578

Herrero, J. F., Laird, J. M., Lopez-Garcia, J. A. (2000): Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*, 61 (2), 169-203

Hilz, M. J., Stemper, B., Axelrod, F. B., Kolodny, E. H., Neundörfer, B. (1999): Quantitative thermal perception testing in adults. *J Clin Neurophysiol*, 16 (5), 462-471

International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy (1994): Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: Merskey, H., Bogduk, N. (Hrsg.), 2. Aufl., 209-214, IASP Press, Seattle

Jensen, T.S., Baron, R. (2003): Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, 102 (1-2), 1-8

Jones, A., Zachariae, R. (2004): Investigation of the interactive effects of gender and psychological factors on pain response. *Br J Health Psychol*, 9 (Pt 3), 405-418

Kelly, K. G., Cook, T., Backonja, M. M. (2005): Pain ratings at the thresholds are necessary for interpretation of quantitative sensory testing. *Muscle Nerve*, 32 (2), 179-184

Kenshalo, D. R., Sr. (1986): Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *J Gerontol*, 41 (6), 732-742

Kim, H., Neubert, J. K., San, M. A., Xu, K., Krishnaraju, R. K., Iadarola, M. J., Goldman, D., Dionne, R. A. (2004): Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*, 109 (3), 488-496

Konietzny, F., Hensel, H. (1975): Letters and notes: Warm fiber activity in human skin nerves. *Pflugers Arch*, 359 (3), 265-267

Konietzny, F., Hensel, H. (1977): The dynamic response of warm units in human skin nerves. *Pflugers Arch*, 370 (1), 111-114

Lautenbacher, S., Strian, F. (1991): Sex differences in pain and thermal sensitivity: the role of body size. *Percept Psychophys*, 50 (2), 179-183

Lautenbacher, S., Kunz, M., Strate, P., Nielsen, J., Arendt-Nielsen, L. (2005): Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*, 115 (3), 410-408

Levine, F. M., De Simone, L. L. (1991): The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain*, 44 (1), 69-72

Li, X., Petrini, L., Defrin, R., Madeleine, P., Arendt-Nielsen, L. (2008): High resolution topographical mapping of warm and cold sensitivities. *Clin Neurophysiol*, 119 (11), 2641-2646

Lin, Y. H., Hsieh, S. C., Chao, C. C., Chang, Y. C., Hsieh, S. T. (2005): Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. *J Peripher Nerv Syst*, 10 (3), 269-281

Liou, J. T., Lui, P. W., Lo, Y. L., Liou, L., Wang, S. S., Yuan, H. B., Chan, K. H., Lee, T. Y. (1999): Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect. *Chin Med J (Taipei)*, 62 (7), 431-437

Mäkinen, T. M., Paakkonen, T., Palinkas, L. A., Rintamäki, H., Leppaluoto, J., Hassi, J. (2004): Seasonal changes in thermal responses of urban residents to cold exposure. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 139 (2), 229-238

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., Neuhausser, W. M., Julius, D. (2002): Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 416 (6876), 52-58

Meh, D., Denislic, M. (1994): Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J Neurol Sci*, 127 (2), 164-165

Morin, C., Bushnell, M. C. (1998): Temporal and qualitative properties of cold pain and heat pain: a psychophysical study. *Pain*, 74 (1), 67-73

Otto, M. W., Dougher, M. J. (1985): Sex differences and personality factors in responsivity to pain. *Percept Mot Skills*, 61 (2), 383-390

Palmer, S. T., Martin, D. J. (2005): Thermal perception thresholds recorded using method of limits change over brief time intervals. *Somatosens Mot Res*, 22 (4), 327-334

Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., Buckingham, B. (1983): The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17 (1), 45-56

Price, D. D., McHaffie, J. G. (1988): Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain*, 34 (3), 245-252

Quiton, R. L., Greenspan, J. D. (2007): Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation. *Pain*, 132 Suppl 1, S134-S149

Quiton, R. L., Greenspan, J. D. (2008): Across- and within-session variability of ratings of painful contact heat stimuli. *Pain*, 137 (2), 245-256

Riley, J. L., Robinson, M. E., Wise, E. A., Myers, C. D., Fillingim, R. B. (1998): Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*, 74 (2-3), 181-187

Roberts, M. F., Wenger, C. B., Stolwijk, J. A., Nadel, E. R. (1977): Skin blood flow and sweating changes following exercise training and heat acclimation. *J Appl Physiol*, 43 (1), 133-137

Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötterf, I. C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., Wasserka, B. (2006 a): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123 (3), 231-243

Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., Treede, R. D. (2006 b): Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10 (1), 77-88

Ruffell, C. M., Griffin, M. J. (1995): Effect of starting temperature on the repeatability of thermotactile thresholds. *Cent Eur J Public Health*, 3 Suppl, 81-84

Sarlani, E., Farooq, N., Greenspan, J. D. (2003): Gender and laterality differences in thermosensation throughout the perceptible range. *Pain*, 106 (1-2), 9-18

Schaible, H. G., Schmidt, R. F. (2007): Nozizeption und Schmerz. In: Schmidt, R. F., Lang, F. (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*, 30. Aufl., 324-342, Springer, Heidelberg

Schmelz, M., Schmidt, R., Handwerker, H. O., Torebjörk, H. E. (2000): Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain*, 123 Pt 3, 560-571

Schmidt, R. F. (1972): Temperatursinne: Kalt- und Warmrezeptoren. In: Gauer, O. H., Kramer, K., Jung, R. (Hrsg.) *Physiologie des Menschen, Somatische Sensibilität, Geruch und Geschmack*, Bd. 11, 1. Aufl., 113-128, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien

Schmidt, R., Schmelz, M., Forster, C., Ringkamp, M., Torebjörk, E., Handwerker, H. (1995): Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci*, 15 (1 Pt 1), 333-341

Schwarz, S., Greffrath, W., Busselberg, D., Treede, R. D. (2000): Inactivation and tachyphylaxis of heat-evoked inward currents in nociceptive primary sensory neurones of rats. *J Physiol*, 528 (Pt 3), 539-549

Simone, D. A., Kajander, K. C. (1996): Excitation of rat cutaneous nociceptors by noxious cold. *Neurosci Lett*, 213 (1), 53-56

Stevens, J. C., Choo, K. K. (1998): Temperature sensitivity of the body surface over the life span. *Somatosens Mot Res*, 15 (1), 13-28

Treede, R. D. (2006): Pain and hyperalgesia: definitions and theories. In: Cervero, F., Jensen, T. S. (Hrsg.) *Handbook of clinical neurology, Pain*, Bd. 81, 3. Aufl., 3-10, Elsevier, Amsterdam

Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N., Campbell, J. N. (1995): Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol*, 483 (Pt 3), 747-758

Valeriani, M., Arendt-Nielsen, L., Le Pera, D., Restuccia, D., Rosso, T., De Armas, L., Maiese, T., Fiaschi, A., Tonali, P., Tinazzi, M. (2003): Short-term plastic changes of the human nociceptive system following acute pain induced by capsaicin. *Clin Neurophysiol*, 114 (10), 1879-1890

Verdugo, R., Ochoa, J. L. (1992): Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain*, 115 (Pt 3), 893-913

Verdugo, R., Ochoa, J. L., (1993): Use and misuse of conventional electrodiagnosis, quantitative sensory testing, thermography, and nerve blocks in the evaluation of painful neuropathic syndromes. *Muscle Nerve*, 16 (10), 1056-62

Wahren, L. K., Torebjörk, E., Jörum, E. (1989): Central suppression of cold-induced C fibre pain by myelinated fibre input. *Pain*, 38 (3), 313-319

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 (Pt 5), 1159-1171

- Wasner, G. L., Brock, J. A. (2008): Determinants of thermal pain thresholds in normal subjects. *Clin Neurophysiol*, 119 (10), 2389-2395
- Watson, P. J., Latif, R. K., Rowbotham, D. J. (2005): Ethnic differences in thermal pain responses: a comparison of South Asian and White British healthy males. *Pain*, 118 (1-2), 194-200
- Williams, A. C. de C., Davies, H. T. O., Chadury, Y. (2000): Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. *Pain*, 85 (3), 457-63
- Wise, E. A., Price, D. D., Myers, C. D., Heft, M. W., Robinson, M. E. (2002): Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain*, 96 (3), 335-342
- Yarnitsky, D. (1997): Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve*, 20 (2), 198-204
- Yarnitsky, D., Ochoa, J. L. (1990 a): Studies of heat pain sensation in man: perception thresholds, rate of stimulus rise and reaction time. *Pain*, 40 (1), 85-91
- Yarnitsky D, Ochoa JL (1990 b): Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain*, 113 (Pt 4), 893-902
- Yarnitsky, D., Sprecher, E. (1994): Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci*, 125 (1), 39-45
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., Hemli, J. A. (1995): Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*, 60 (3), 329-332
- Ziegler, D., Mayer, P., Gries, F. A. (1988): Evaluation of thermal, pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type 1 diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51 (11), 1420-1424

7. ANHANG

MÄNNER n = 51	Mittel	SA	25%	Median	75%	Min.	Max.	n
KES [°C] **	30,4	0,9	30,1	30,7	31,0	27,0	31,5	51
WES [°C] **	33,8	0,6	33,3	33,7	34,2	32,9	35,3	51
KSS [°C]	9,0	5,7	4,5	8,1	13,8	0,1	22,2	51
VAS KSS [0-100]	29,7	14,0	19,0	26,0	41,0	4,0	59,0	51
HSS [°C] *	46,9	3,3	44,8	46,8	49,2	39,9	52,9	51
VAS HSS [0-100]	41,6	17,3	29,5	40,0	50,0	8,0	80,0	51
Hauttemp. Thenar [°C] **	32,6	1,0	31,8	32,7	33,3	30,3	34,3	51
Körpertemperatur [°C]	37,2	0,3	37,1	37,2	37,3	36,4	37,9	48
Raumtemperatur [°C]	23,2	1,8	22,0	22,0	25,0	21,0	26,0	40
Alter [Jahre] *	23,8	5,5	21,0	22,0	25,0	20,0	40,0	51
FRAUEN n = 90								
Mittel	SA	25%	Median	75%	Min.	Max.	n	
KES [°C] **	30,8	0,5	30,6	30,9	31,1	28,5	31,5	90
WES [°C] **	33,5	0,6	33,2	33,4	33,8	32,7	36,2	90
KSS [°C]	10,8	6,7	5,2	9,4	16,2	0,0	25,4	90
VAS KSS [0-100]	28,7	13,1	20,0	27,0	35,0	0,0	80,0	90
HSS [°C] *	45,0	3,6	42,5	46,1	47,7	37,0	51,2	90
VAS HSS [0-100]	38,3	17,6	25,0	36,0	50,0	0,0	80,0	90
Hauttemp. Thenar [°C] **	31,8	1,3	31,0	31,9	32,8	28,0	34,1	90
Körpertemperatur [°C]	37,1	0,2	37,0	37,1	37,2	36,8	38,1	80
Raumtemperatur [°C]	23,2	1,7	22,0	22,0	25,0	21,0	26,0	71
Alter [Jahre] *	22,3	4,1	20,0	21,0	24,0	19,0	38,0	90

Tabelle 6: Praktikumsergebnisse getrennt nach Geschlecht. Parameter mit signifikanten Differenzen (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$) zwischen Frauen und Männern sind mit Sternen markiert (Mann-Whitney U-Test). Erklärungen der Abkürzungen s. Seiten 14 und 20, sowie Glossar.

Messwerte	STUDENTENPRAKTIKUM			KLIMAKAMMER		
	Median (10-90 %)	MW	SA	Median (10-90 %)	MW	SA
KES [°C]	30,90 (30,1-31,3)	30,78	0,46	30,90 (28,9-31,4)	30,48	1,01
WES [°C]	33,60 (33,0-34,3)	33,65	0,62	33,60 (33,0-34,3)	33,60	0,60
KSS [°C]	10,60 (3,8-19,7)	11,02	6,51	14,10 (2,3-19,7)	12,51	6,97
VAS KSS [0-100] *	20,00	23,3	12,8	15,00	17,7	10,9
HSS [°C]	46,10 (41,1-48,8)	45,49	3,19	46,10 (43,2-49,1)	45,92	2,98
VAS HSS [0-100] **	29,00	32,7	17,2	22,00	23,8	11,9
Hauttemp. Thenar [°C]	31,50	31,58	1,03	31,30	31,07	1,64
Körpertemperatur [°C] **	37,20	37,15	0,18	37,00	36,99	0,28
Raumtemperatur [°C]	22,00	21,97	0,59	21,40	21,35	0,28
Relative Feuchtigkeit [%]	-	-	-	51,20	51,14	2,01
Alter [Jahre]	21,00	23,36	4,39	21,00	23,36	4,39

Tabelle 7: Wiederholung der Tests in der Klimakammer nach dem Praktikum bei 33 Probanden (20 Frauen, 13 Männern). Signifikante Unterschiede (Wilcoxon-Test; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$) zwischen Daten aus dem Praktikum und der Klimakammer sind markiert. Abkürzungen siehe Seiten 14 und 20, sowie Glossar. Die relative Raumluftfeuchtigkeit während des Praktikums ist unbekannt.

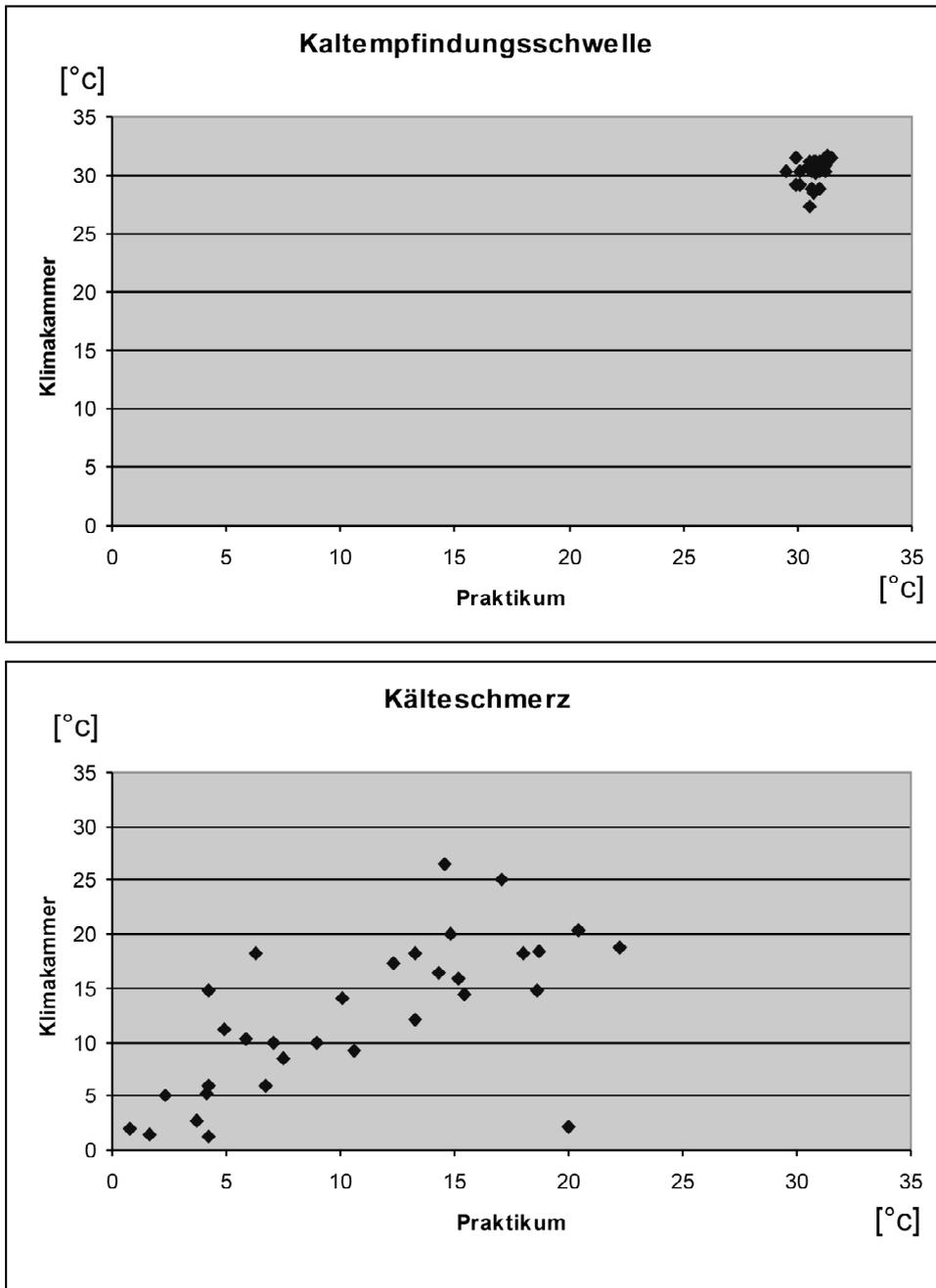


Abb. 14: Darstellung der individuellen Kaltempfindungsschwellen und Kälteschmerzschnellen (gleicher Maßstab), die bei 33 Versuchspersonen erst im Praktikum (x-Achse), und später nochmals in der Klimakammer (y-Achse) gemessen wurden. Die zugehörigen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) betragen 0,5 und 0,68 (s. S. 22). Es wird deutlich, dass die Temperaturwerte der Kaltempfindungsschwelle absolut gesehen weitaus weniger streuen als die der Kälteschmerzschnelle.

Messwert	Mittel	SA	25%	Median	75%	Min.	Max.	n
Kälteschmerz								
Schwelle 1	12,3	7,7	6,5	11,3	18,7	0,0	30,3	135
Schwelle 2	10,2	6,5	5,1	8,9	15,3	0,0	27,2	135
Schwelle 3	9,8	6,7	4,3	8,7	14,6	0,0	27,3	135
Schwelle 4	9,2	6,6	3,9	8,2	14,1	0,0	25,8	135
Schwelle 5	9,2	6,6	4,1	8,5	14,2	0,0	26,0	135
Durchschnitt aller 5 Werte #	10,2	6,4	4,9	9,0	15,2	0,0	25,4	135
Durchschnitt der Werte 3,4,5	9,4	6,5	4,3	7,8	14,5	0,0	25,3	135
Hitzeschmerz								
Schwelle 1	43,9	4,4	41,2	44,0	46,6	33,8	53,0	135
Schwelle 2	45,0	3,9	42,6	45,6	47,9	36,1	53,0	135
Schwelle 3	45,9	3,9	43,6	46,5	48,7	36,1	53,0	135
Schwelle 4	46,5	3,6	44,7	47,1	48,9	37,7	53,0	135
Schwelle 5	47,2	3,6	45,1	47,9	49,6	36,9	53,0	135
Durchschnitt aller 5 Werte #	45,7	3,6	43,6	46,4	48,1	37,0	52,9	135
Durchschnitt der Werte 3,4,5	46,5	3,6	44,5	47,3	48,8	37,1	53,0	135
Alter	22,9	4,8	20,0	21,0	24,0	19,0	48,0	135

Tabelle 8: Verschiebung der Kälte- bzw. Hitzeschmerzschnellen bei fünfmaliger Testung (n=135; Praktikumsergebnisse von 87 Frauen und 48 Männern). Die Ergebnisse der fünf Einzelmessungen sind aufgelistet. Anmerkung: # Einmal wurde der Durchschnitt aller 5 Messungen als repräsentatives Ergebnis jedes Einzelprobanden berechnet; zum anderen wurden nur die letzten 3 Messungen berücksichtigt. Die resultierenden Unterschiede von ca. 1°C sind signifikant (Wilcoxon-Test, $p < 0,01$).

Auszug aus dem Skript des Physiologie - Praktikums

"Vestibularapparat und Somatosensorik"

Abschnitt "Temperatursinn"

Thermosensoren haben Proportional-Differential (PD) Eigenschaften. Eine Temperaturänderung führt also vorübergehend zu einer deutlichen Erhöhung (bzw. Abnahme) der Aktionspotentialfrequenz, die danach wieder zurückgeht (Adaptation, siehe Versuche 3b,c). Warmsensoren bilden Aktionspotentiale im Bereich von 30–45°C und werden vorwiegend von marklosen Nervenfasern der Gruppe C versorgt. Kaltsensoren (Bereich 10–35°C) werden teils von C-Fasern, teils schwach myelinisierten A δ -Fasern versorgt. Verlauf und Verschaltung der afferenten Bahnen sollten aus der Neuroanatomie bekannt sein.

Klinisch prüft man die Thermosensibilität der Haut z.B. mit einem warmen und einem kalten Metallstab oder verwendet zwei abgetrocknete Reagenzgläser mit warmem und kaltem Wasser. Bei Prüfung mit kleinflächigen Thermoden lassen sich Kalt- und Warmempfindungen nur diskontinuierlich auslösen. Die Temperaturempfindlichkeit ist also nicht diffus über die Hautoberfläche verteilt, sondern eher punktförmig. Die Verteilung dieser "Kalt- und Warmpunkte" ist allerdings stark abhängig von den Reizbedingungen. Aus ihr kann daher nur bedingt auf die anatomische Dichteverteilung kutaner Thermosensoren geschlossen werden, deren histologisches Substrat vermutlich freie Nervenendigungen sind.

a) Aufsuchen von "Kalt- und Warmpunkten"

Benutzt werden Stifte, die durch Eiswasser gekühlt bzw. auf etwa 40°C erwärmt sind. Auf der Beugeseite eines Unterarmes wird ein Koordinatennetz aufgestempelt. Der jeweilige Stift (mit kalt beginnen!) wird mit der Spitze langsam, unter leichtem Druck in parallelen Strichen von etwa 3 mm Abstand über die Haut geführt, wobei die Versuchsperson das Testfeld nicht sehen soll. Sie gibt an, wann eine deutliche Kalt- bzw. Warmempfindung eintritt. Tragen Sie den Reizort an entsprechender Stelle in die Tabelle ein. Wechseln Sie die Stifte ab und zu aus (Wärmeabgabe). Schätzen Sie das Zahlenverhältnis Kaltpunkte zu Warmpunkte.

b) Die Bedeutung der Adaptation für die Thermorezeption

Je eine Schale wird mit Wasser von ca. 20°C, 30°C und 40°C gefüllt. Eine Hand wird 3 Minuten in das Wasser von 20°C, die andere gleichzeitig ebenso lange in das Wasser von 40°C getaucht. Dann werden beide Hände in die Schale mit 30°C Wassertemperatur gelegt.

An der vorher gekühlten Hand tritt eine Warmempfindung, an der vorher erwärmten Hand eine Kältempfindung auf (Drei-Schalen-Versuch nach WEBER).

c) Dynamisches Temperaturempfinden und thermische Schmerzschwellen

Fallbeispiel: Eine 65jährige diabetische Patientin berichtet, dass sie beim Ausprobieren des Warmwasserhahns in einem Hotel zunächst gar keine Erwärmung verspürt habe, dann sei das Wasser aber plötzlich sehr heiß gewesen, so dass sie sich fast verbrühte. Auch habe sie zum Testen einer elektrischen Herdplatte die Hand auf diese gelegt und dann den Schalter betätigt. Sie empfand zunächst gar keine Wärme, dann aber rasch zunehmende bis schmerzhaftige Hitze. Ihr Sohn hingegen verspürte eine allmähliche Erwärmung der Platte. Ferner klagt die Patientin über Parästhesien mit Kribbeln und Brennen der Füße.

Offenbar ist hier die Wahrnehmung von Temperaturänderungen, das dynamische Temperaturempfinden, beeinträchtigt. Dieses Symptom tritt unter anderem bei Neuropathien mit Schädigung der dünnen Nervenfasern (C, B und A δ Fasern) auf. Die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit ist zum Nachweis einer selektiven Schädigung dünner Fasern wenig geeignet. Zur Diagnostik werden standardisierte Wärme- und Kältereize verwendet.

Versuchsdurchführung:

Das benutzte Gerät „Thermal Sensory Analyzer“ TSA 2001 (Firma Medoc®) wird auch in der klinischen Diagnostik (Neurologie) benutzt. Eine wassergekühlte Thermode wird von Peltier-Elementen (siehe Physik-Lehrbücher) computergesteuert erwärmt bzw. gekühlt und die Temperatur wird fortlaufend gemessen. Die Versuchsperson (eine pro Gruppe) nimmt auf dem Stuhl Platz und misst zunächst die Hauttemperatur am rechten Thenar (Messdauer ca. 3 min, Wert notieren). Dann legt sie den rechten Unterarm bequem in die Schiene und den rechten Daumenballen auf die Thermode auf. Die linke Hand hält den Schalter mit dem blauen Antwortknopf („Y“). Zur Vermeidung störender Ablenkung sollen während des Versuchs Lärmschutzkappen getragen und die Augen geschlossen gehalten werden. Die Einweisung in das Gerät erfolgt durch die Praktikumsbetreuer; eine kurze Bedienungsanleitung liegt aus.

d) Test 1: Wahrnehmung von Temperaturänderungen (Programm „Limits 2“)

Ausgehend von einer Indifferenztemperatur von 32°C wird die Thermode um 1°C pro Sekunde abgekühlt. Die Versuchsperson drückt den Knopf, sobald sie die Abkühlung zu spüren beginnt. Der Test wird fünfmal wiederholt. Danach wird die Thermode über 32°C

erwärmt ($+1^{\circ}\text{C/s}$). Jetzt erfolgt der Knopfdruck beim ersten Empfinden der Erwärmung, wiederum mit fünffacher Wiederholung. Notieren Sie die Ergebnisse (mittlere Schwellen „Avg“ und Änderung „D“):

Dynamisches Temperaturempfinden; Ausgangstemperatur 32°C am rechten Thenar:

Wahrnehmungsschwelle Abkühlung Avg = $^{\circ}\text{C}$, Änderung D = -..... $^{\circ}\text{C}$

Normbereich 20-30jährige: 28,7 – 31,9 $^{\circ}\text{C}$ (Mittelwert 30,4 $^{\circ}\text{C}$)

Wahrnehmungsschwelle Erwärmung Avg = $^{\circ}\text{C}$, Änderung D = +..... $^{\circ}\text{C}$

Normbereich 20-30jährige: 32,4 - 34,9 $^{\circ}\text{C}$ (Mittelwert 33,6 $^{\circ}\text{C}$)

e) Test 2: Kälte- und Hitzeschmerz (Programm „Limits 3“)

Ausgehend von 32°C wird die Thermode um $1,5^{\circ}\text{C}$ pro Sekunde abgekühlt. Die Versuchsperson drückt den Knopf erst dann, wenn die Kälteempfindung am Thenar schmerzhaft zu werden beginnt. Der Versuch wird vom Programm fünfmal wiederholt. Schätzen Sie dann als Proband/in zügig Ihre durchschnittlich bei der Kälte empfundene Schmerzstärke mit dem Lineal auf einer kontinuierlichen Skala ein (rot-gelbe „Schmerzskala“). Der Wert wird auf der Rückseite abgelesen (Bereich 0-100, notieren).

Danach wird die Thermode, ausgehend von 32°C , mit $1,5^{\circ}\text{C}$ pro Sekunde kontinuierlich erwärmt. Drücken Sie den Knopf, sobald erstmals Hitzeschmerz am rechten Daumenballen spürbar ist. Diese Empfindung wird vor allem durch C-Fasern vermittelt. Hitzeempfindliche und polymodale Nozizeptoren (Schmerzrezeptoren) reagieren ab einer Erwärmung der Haut über etwa 45°C . Nach Knopfdruck sinkt die Temperatur sofort rasch. Ein Erwärmen der Thermode über 53°C ist aus Sicherheitsgründen unmöglich. Schätzen Sie wiederum die durchschnittliche Stärke des Hitzeschmerzes mit dem Lineal ein (rot-gelbe Schmerzskala). Lesen Sie die mittleren (Avg) Temperaturwerte der Schmerzschwellen am Gerät ab, und notieren Sie auch die dabei empfundene Schmerzstärke.

Kälteschmerz bei $^{\circ}\text{C}$ (Avg), dabei verspürte Schmerzstärke: [0 - 100]

Hitzeschmerz bei $^{\circ}\text{C}$ (Avg) , dabei verspürte Schmerzstärke: [0 - 100]

Studentenpraktika bieten die Möglichkeit, physiologische Normalwerte an größeren Kollektiven von gesunden Probandinn/en zu erheben. Daher bitten wir Sie, Ergebnisse zur Thermosensibilität zur Verfügung zu stellen.

8. DANKSAGUNG

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. J. P. Kuhtz-Buschbeck für die umfangreiche Einführung in die Thematik, die stetige und herzliche Betreuung während der gesamten Dissertation, sowie die inhaltlichen Diskussionen, konstruktiven Ratschläge und Anregungen bei der schriftlichen Abfassung der Dissertation.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. M. Bleich, dem geschäftsführenden Vorstand des Physiologischen Instituts der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation am Physiologischen Institut.

Herrn Prof. Dr. med. C. Stick, dem Direktor des Instituts für Medizinische Klimatologie, möchte ich für die Bereitstellung der Klimakammer, sowie für anregende Diskussionen danken.

Frau Ria Neumann danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche, sowie die Hilfe bei der Erstellung des Literaturverzeichnisses.

Ebenso für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche danke ich den Praktikumsleitern und studentischen Hilfskräften, ohne die es nicht möglich gewesen wäre, ein so großes Probandenkollektiv zu testen.

Bei allen Probanden bedanke ich mich für ihre Geduld bei der Teilnahme an den Testungen.

9. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Geburtsdatum 12. Juli 1982

Geburtsort Eutin

Familienstand ledig

Schulbildung

1988-1992 Rodomstorschule Plön

1992-2001 Internatsgymnasium Schloss Plön

06/2001 Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2001-07/2002 Studium Generale am Leibniz Kolleg Tübingen

10/2002-05/2009 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel:

08/2004 -Physikum

09/2005-03/2006 -Auslandssemester an der Universidad de Cádiz, Spanien

02/2008-01/2009 -Praktisches Jahr:

Innere Medizin: - Dr. H. Bliss Murphy Cancer Centre,
St. John's, Neufundland, Kanada

- Segeberger Kliniken

Chirurgie: - St. Franziskus Hospital, Flensburg

- Diakonissenanstalt, Flensburg

Dermatologie: Universitätsklinikum Kiel

05/2009 -Staatsexamen und Approbation als Ärztin

Dissertation

seit 04/2007 am Physiologischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

03/2008 Poster beim Kongress der Deutschen Physiologischen Gesellschaft, Köln: *Thermal pain and detection thresholds: data from the students' lab course*

03/2010 Publikation in der Zeitschrift „Advances in Physiology Education“ der American Physiological Society:
Thermoreception and nociception of the skin: A classic paper

*of Bessou and Perl and analyses of thermal sensitivity during
the student laboratory exercise*

Beruf
seit 11/2009

Assistenzärztin der Inneren Medizin im Allgemeinen
Krankenhaus der Segeberger Kliniken