

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auswirkung von intrakutan applizierten Alpha-Adrenoagonisten nach Anwendung
eines Qutenza-Pflasters

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Saskia-Vanessa Nora Mariah Schröger

aus Passau

Mainz, 2020

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	10
2. Literaturdiskussion	11
2.1 „Sympathetically maintained pain“	11
2.2 Pathophysiologie von SMP	13
2.2.1 Tierexperimentelle Studien zur Untermauerung der Hypothese	14
2.2.2 Klinische Studien im Hinblick auf die Hypothese	15
2.2.3 Kritik an der Hypothese	17
2.3 Merkmale von SMP	18
2.3.1 Primäre und sekundäre Hyperalgesie	20
2.4 Interventionen bei SMP	21
2.4.1 Diagnostische Sympathikusblockaden	21
2.4.2 Therapeutische Interventionen – Wirksamkeit und Vergleiche	23
2.4.2.1 Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA)	23
2.4.2.2 Grenzstrangblockaden und intravenöse regionale Sympathikolyse ..	24
2.4.2.3 Sympathektomien	25
2.4.2.4 Fazit und alternative Verfahren	25
2.5 Komplex regionales Schmerzsyndrom (CRPS) und SMP	27
2.5.1 Historischer Hintergrund und Begriffserklärung	27
2.5.2 Epidemiologie und Ätiologie	27
2.5.3 Klassifikation	28
2.5.4 Pathophysiologie	28
2.5.5 Klinische Befunde	30
2.5.6 Diagnostik	30
2.5.7 Therapie	32
2.6 Prognose von CRPS mit SMP	32
3. Methoden	34

3.1 Probanden.....	34
3.2 Versuchsaufbau und Studiendesign.....	34
3.3 Materialien.....	36
3.3.1 Qutenza™ kutanes Pflaster.....	36
3.3.1.1 Transient-receptor-potencial-vanilloid-receptor-1 (TRPV1).....	36
3.3.1.2 Pharmakodynamik.....	37
3.3.1.3 Desensibilisierung und Defunktionalisierung.....	38
3.3.1.4 Pharmakokinetik von Capsaicin.....	39
3.3.1.5 Qutenza™ Applikation in der Studie.....	39
3.3.2 Phenylephrin.....	40
3.3.2.1 Pharmakodynamik.....	40
3.3.2.2 Phenylephrin-Hydrochlorid in der Studie.....	41
3.3.3 Clonidin.....	41
3.3.3.1 Pharmakodynamik.....	41
3.3.3.2 Clonidin-Hydrochlorid in der Studie.....	42
3.3.4 Natrium-Chlorid.....	43
3.4 Schmerzerfassung.....	43
3.5 Quantitative sensorische Testung.....	43
3.5.1 Thermische Testung.....	44
3.5.2 Mechanische Schmerzschwelle.....	45
3.5.3 Mechanische Detektionsschwelle.....	45
3.5.4 Auswertung QST-Parameter.....	46
3.6 Laser Doppler Imaging.....	46
3.6.1 Auswertung LDI-Parameter.....	47
4. Ergebnisse.....	48
4.1 Demographische Parameter.....	48
4.2 Prüfung der statistischen Voraussetzung auf Normalverteilung.....	50
4.3 QST-Parameter mit deskriptiver Statistik und Inferenzstatistik.....	51

4.3.1 Cool detection threshold (CDT).....	51
4.3.2 Warm detection threshold (WDT).....	55
4.3.3 Cold pain threshold (CPT).....	58
4.3.4 Heat pain threshold (HPT)	60
4.3.5 Mechanical pain threshold (MPT)	63
4.3.6 Numerical rating scale (NRS).....	66
4.3.7 Mechanical detection threshold (MDT) / Hyperalgesieareal.....	69
4.4 LDI parameter (flux mean) mit deskriptiver Statistik und Inferenzstatistik	74
5. Diskussion.....	78
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Vergleich zur Literatur	78
5.1.2 Auswirkungen von Phenylephrin und Clonidin nach Qutenza-Applikation	78
5.1.3 CDT und CPT	79
5.1.4 WDT und HPT.....	80
5.1.5 MPT, NRS und MDT	81
5.1.6 Flux mean	83
5.2 Eignung des Modells zur Untersuchung von SMP	84
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	86
7. Literaturverzeichnis	87
8. Anhang.....	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: deskriptive Statistik demographischer Parameter der Testgruppe (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum)	48
Tabelle 2: deskriptive Statistik demographischer Parameter der Testgruppe nach Geschlechtern getrennt (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum)	48
Tabelle 3: deskriptive Statistik demographischer Parameter der Kontrollgruppe (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum)	49
Tabelle 4: deskriptive Statistik demographischer Parameter der Kontrollgruppe nach Geschlechtern getrennt (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum)	50
Tabelle 5: deskriptive Statistik CDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)	51
Tabelle 6: deskriptive Statistik CDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe	53
Tabelle 7: deskriptive Statistik CDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe	53
Tabelle 8: deskriptive Statistik CDT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)	54
Tabelle 9: deskriptive Statistik WDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)	55
Tabelle 10: deskriptive Statistik WDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe	56
Tabelle 11: deskriptive Statistik WDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe	56
Tabelle 12: deskriptive Statistik WDT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)	57
Tabelle 13: deskriptive Statistik CPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)	58
Tabelle 14: deskriptive Statistik CPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe	59
Tabelle 15: deskriptive Statistik CPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe	59
Tabelle 16: deskriptive Statistik CPT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)	60
Tabelle 17: deskriptive Statistik HPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)	60
Tabelle 18: deskriptive Statistik HPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe	61

Tabelle 19: deskriptive Statistik HPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe	61
Tabelle 20: deskriptive Statistik HPT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)	63
Tabelle 21: deskriptive Statistik MPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)	63
Tabelle 22: deskriptive Statistik MPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe	64
Tabelle 23: deskriptive Statistik MPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe	65
Tabelle 24: deskriptive Statistik MPT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)	65
Tabelle 25: deskriptive Statistik NRS der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)	68
Tabelle 26: deskriptive Statistik Hyperalgesieareal bei der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Budapest-Kriterien [137]	31
Abbildung 2: zeitlicher Ablauf der Versuchsreihe im Überblick.....	35
Abbildung 3: chemische Struktur von Capsaicin [150].....	36
Abbildung 4: Aufbau des TRPV1-Kanals [156]	37
Abbildung 5: : chemische Struktur von Phenylephrin-Hydrochlorid [173].....	40
Abbildung 6: chemische Struktur von Clonidin-Hydrochlorid [180].....	41
Abbildung 7: Berechnung der LDI Parameter mittels Laser Processing Programm.....	47
Abbildung 8: Histogramme zur Darstellung der deskriptiven Statistik der Parameter Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht in der Testgruppe	49
Abbildung 9: Histogramme zur Darstellung der deskriptiven Statistik der Parameter Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht in der Kontrollgruppe.....	50
Abbildung 10: zeitlicher Verlauf CDT über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	51

Abbildung 11: zeitlicher Verlauf CDT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	53
Abbildung 12: zeitlicher Verlauf WDT über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	55
Abbildung 13: zeitlicher Verlauf WDT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	56
Abbildung 14: zeitlicher Verlauf CPT über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	58
Abbildung 15: zeitlicher Verlauf CPT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	59
Abbildung 16: zeitlicher Verlauf HPT über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	60
Abbildung 17: zeitlicher Verlauf HPT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	62
Abbildung 18: zeitlicher Verlauf MPT über 26 Wochen, gemessen in mN. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	64
Abbildung 19: zeitlicher Verlauf MPT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in mN. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	65
Abbildung 20: zeitlicher Verlauf NRS Phenylephrin der Testgruppe. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	66
Abbildung 21: zeitlicher Verlauf NRS Clonidin der Testgruppe. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	67
Abbildung 22: zeitlicher Verlauf NRS Phenylephrin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	68
Abbildung 23: zeitlicher Verlauf NRS Clonidin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	68
Abbildung 24: zeitlicher Verlauf NRS NaCl der Kontrollgruppe. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	69

Abbildung 25: zeitlicher Verlauf Hyperalgesie Mapping Phenylephrin der Testgruppe, gemessen in cm^2 . Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	69
Abbildung 26: zeitlicher Verlauf Hyperalgesie Mapping Clonidin der Testgruppe, gemessen in cm^2 . Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	70
Abbildung 27: Verlauf Hyperalgesie Mapping Phenylephrin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe, gemessen in cm^2 . Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	72
Abbildung 28: zeitlicher Verlauf Hyperalgesie Mapping Clonidin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe, gemessen in cm^2 . Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall.....	72
Abbildung 29: zeitlicher Verlauf Hyperalgesieareal NaCl der Kontrollgruppe, gemessen in cm^2 . Alle Daten angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	73
Abbildung 30: zeitlicher Verlauf Flux mean Phenylephrin der Testgruppe, gemessen in Perfusion Units. Linker Graph zeigt die absoluten Werte, rechter Graph die relativen. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	74
Abbildung 31: zeitlicher Verlauf Flux mean Clonidin der Testgruppe, gemessen in Perfusion Units. Linker Graph zeigt die absoluten Werte, rechter Graph die relativen. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	75
Abbildung 32: zeitlicher Verlauf Flux mean Phenylephrin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe, gemessen in Perfusion Units. Obere Graphen zeigen absolute Werte, die unteren die relativen Daten. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall.....	76
Abbildung 33: zeitlicher Verlauf Flux mean Clonidin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe, gemessen in Perfusion Units. Obere Graphen zeigen absolute Werte, die unteren Graphen die relativen Daten. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall	77

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
%	Prozent
µl	Mikroliter
Abb.	Abbildung
Bpsw.	beispielsweise
Bzw.	beziehungsweise
C _{max}	maximale Plasmakonzentration
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CDT	cool detection threshold
CGRP	calzitonin-gene-related-peptide
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CPT	cold pain treshold
CRPS	komplex regionales Schmerzsyndrom
CSS	CRPS severity score
DAG	Diacylglycerin
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
G	Gauge
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Ggf.	gegebenenfalls
GLOA	ganglionäre lokale Opioidanalgesie
h	Stunde
HPT	heat pain threshold
IASP	international Association for the study of pain
IP3	Inositoltrisphosphat
i.v.	intravenös
IVRA	intravenöse Regionalanästhesie
IVRS	intravenöse regionale Sympathikolyse
kDa	Kilodalton
LDI	Laser doppler imaging
m	männlich
Max	Maximum
MDT	mechanical detection threshold
min	Minute

Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mN	Millinewton
MPT	mechanical pain threshold
MW	Mittelwert
N.	Nervus
N	Fallzahl
NaCl	Natrium-Chlorid-Lösung
ng	Nanogramm
NGF	Nervenwachstumsfaktor, nerve growth factor
NMDA	N-Methyl-D-Asparaginsäure
NRS	numeric rating scale
NS	Nervensystem
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKA	Proteinkinase A
PU	perfusion Units
QST	quantitative sensorische Testung
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SEM	standard error of the mean
SIP	sympathetically independent pain
SMP	sympathetically maintained pain
SP	Substanz P
Tab.	Tabelle
TRP	transient receptor potential
TRPV1	transient receptor potential vanilloid 1 channel
TSA	thermal sensory analyzer
u.a.	unter anderem
w	weiblich
WDR	wide dynamic range
WDT	warm detection threshold
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss des Sympathikus als sympathisch unterhaltener Schmerz und dessen Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzsyndromen. Diese werden seit Jahrhunderten beschrieben und seit mehr als hundert Jahren behandelt, dennoch gibt es keine zufriedenstellende Erklärung der ursächlichen physiologischen Prozesse, da die Entstehung, Verarbeitung und Wahrnehmung von Schmerzen ein komplexer Vorgang ist [1]. Wenngleich sich die Syndrome ähneln, unterscheiden sie sich in ihren Schmerzkomponenten und bezüglich des Ansprechens auf bestimmte Therapien [2].

Vor allem mit dem „komplex-regionalen Schmerzsyndrom“ (CRPS) wird der sympathisch unterhaltene Schmerz (SMP — sympathetically maintained pain) in Verbindung gebracht. Die Interaktion zwischen Inflammation und sympathischem Nervensystem trägt dabei zur Pathophysiologie und zum klinischen Bild des Schmerzsyndroms bei [3]. Es existieren verschiedene Ansätze und Theorien sympathisch unterhaltenen Schmerzes. Das Phänomen des SMP kann jedoch durch tierexperimentelle und klinische Studien belegt werden und ist somit ein zu berücksichtigender Faktor bei Schmerzsyndromen, auch wenn der Fokus momentan im Bereich der Forschung in den Hintergrund rückt [4-6].

Um die zugrunde liegenden Mechanismen der sympathischen Beteiligung an der Entwicklung von Schmerzsyndromen erklären zu können, wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, die auf einem Capsaicin-Modell beruhen [7-12]. Dabei wurde u.a. die Rolle von peripheren Alpha-Adrenorezeptoren nach intradermaler Capsaicin-Injektion untersucht [4]. Capsaicin, als scharfer Bestandteil der Chili-Schote, wird unter Schmerzforschern als experimenteller Stimulus favorisiert, da es bei initialer Applikation zur Entladung peripherer Nozizeptoren, die Vanilloid-Rezeptoren tragen, führt. Es kommt temporär zur Sensibilisierung sowohl peripherer als auch zentraler Neurone [13] sowie zu brennendem Schmerz. Weiterhin können eine mechanische und thermische Hypersensitivität an der Injektionsstelle (primäre Hyperalgesie) und eine mechanische Hypersensitivität im Flare-Areal (sekundäre Hyperalgesie) auftreten [14]. Das Capsaicin-Schmerzmodell stellt somit ein gutes Konzept dar, die spezifischen Mechanismen der verschiedenen Interaktionen beim Schmerzgeschehen besser zu verstehen [13].

Die vorliegende klinisch-prospektive Studie beschäftigt sich mit der Frage, welchen Einfluss Katecholamin-Rezeptoren auf die individuelle Schmerzentstehung und -wahrnehmung ausüben. Es wurde ein Modell erarbeitet, welches als Grundlage eine hochdosierte, topische Capsaicin-Applikation mittels Qutenza-Pflaster vorsieht, um über aktivierte TRPV1-Kanäle (transient receptor potential vanilloid 1 channel) an peripheren A- und C-Fasern eine Defunktionalisierung zu erreichen [15]. Hierdurch soll durch geeignete und wenig invasive Messmethoden untersucht werden, in welchem zeitlichen Rahmen sich Katecholaminrezeptoren auf sich regenerierenden Nervenfasern ausbilden und ob dies Einfluss auf die thermische und mechanische Sensorik sowie Schmerzintensität hat.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Hintergründe der physiologischen Mechanismen in Bezug auf eine mögliche sympathische Beteiligung beim CRPS besser verstehen zu können und somit gegebenenfalls Therapieregime zu optimieren.

2. Literaturdiskussion

2.1 „Sympathetically maintained pain“

SMP kann Bestandteil verschiedener Schmerzsyndrome sein. Beispiele sind akuter Herpes Zoster, Phantomschmerzen, Neuropathien, Plexusläsionen und Mononeuritionen sowie das CRPS [2]. Insbesondere beim CRPS wird SMP bei bis zu 50% der CRPS I und II Patienten erlebt [16-18], zweimal häufiger als bei den übrigen post-traumatischen Neuropathien [19]. Der Begriff „Sympathetically maintained pain“ wurde 1984 von Roberts geprägt. Er postulierte die Hypothese, dass SMP aus tonischer Aktivität in myelinisierten Mechanorezeptor-Afferenzen hervorgehe. Diese würde durch sympathische, efferente Aktionen auf sensorischen Rezeptoren induziert. Der afferente Input führe zum tonischen Feuern vorher sensibilisierter, weitreichender (WDR) oder multirezeptiver Neuronen, welche zum zentralen, nozizeptiven Signalweg gehören. Die Schmerzensation resultiere aus der Kette dieser Aktionen. Zusammengefasst kann der Prozess als folgende Sequenz beschrieben werden: Ein Trauma in der Peripherie aktiviert A-delta- und C-Nozizeptoren, was wiederum sensible „wide dynamic range“ (WDR)-Neurone im Rückenmark aktiviert und diese für

alle weiteren Stimuli sensibilisiert. Hält die Sensibilisierung länger an, kommt es zur Stimulierung von A-Mechanorezeptoren, die normalerweise auf leichte Berührungen aktiviert werden. Dies führt zur Allodynie. Die A-Mechanorezeptoren können auch durch sympathische Efferenzen in der Peripherie aktiviert werden, ohne Stimulation der Haut. Diese Phase repräsentiert SMP. In dieser Hypothese ist lediglich eine persistierende Sensibilisierung für den abnormalen neuronalen Zustand nötig, Nervenläsionen oder ischämische Gewebsschäden sind keine Voraussetzung [20]. Roberts stützt seine Hypothese durch frühere Beobachtungen aus Tierexperimenten. Traumata jeglicher Art aktivieren A-delta- und C-Faser-Nozizeptoren, deren Aktivität sowohl Nozizeptor-spezifische Neurone als auch multirezeptive und WDR-Neurone im Hinterhorn anregen [21]. Die Spinalneurone können mit der Zeit stark auf leichte oder mechanische Stimulation von A-Fasern nach Aktivierung von C-Faser-Nozizeptoren reagieren, wobei die Sensibilisierung von WDR-Neuronen im Tierversuch persistent bleibt. Als charakteristisch für SMP sieht Roberts die Symptomtrias aus vorangegangenen Trauma im betroffenen Areal, brennendem Ruheschmerz oder Allodynie und Schmerzreduktion durch Sympathikusblockade. Er schlussfolgert jedoch, dass für ein tiefgreifendes Verständnis mehr Forschungsarbeit nötig sein wird [20, 22].

SMP ist ein Symptom, keine eigenständige Diagnose. Hierbei wird der Schmerz durch sympathische, efferente Innervation oder durch zirkulierende Katecholamine unterhalten. Da bei einem Teil der Patienten der Schmerz sympathisch unterhalten werden kann, beim anderen aber nicht, wird zwischen SMP und SIP (sympathetically independent pain) unterschieden. Beide Formen können auch überlappend auftreten [23]. Die Unterteilung der Patientengruppen in solche mit SMP und SIP kann bisher durch das Ansprechen auf selektive Sympathikusblockaden, im besten Fall Placebo-kontrolliert, erfolgen. Reagieren diese auf Grenzstrangblockaden mittels Lokalanästhetika, Leerung der Noradrenalinspeicher, regionalen Guanethidin-Blockaden oder Blockade von Adrenorezeptoren mit einer dauerhaften Schmerzreduktion von über 75%, kann SMP bestätigt werden. Die diagnostischen Mittel sind gleichzeitig auch therapeutisch und prognostisch wertvoll. Wiederholte Blocks sind sinnvoll und effektiver bei Patienten mit SMP, im Gegensatz zu solchen mit SIP. Des Weiteren unterteilt man eine dritte Gruppe von Patienten mit SMP-Komponente. Hier führen Blockaden zwar zu einer ähnlich hohen Schmerzreduktion, jedoch kann diese nicht aufrechterhalten werden. Zwei bis drei Blockaden reichen in der Regel bei optimaler Durchführung aus, um einen SMP-Patienten von einem mit SIP unterscheiden zu können.

Sympathikusblockaden werden häufig in der Schmerztherapie angewandt, wobei 85% der Patienten positive Effekte verspüren. Jedoch halten diese nur bei 60% an [2, 24-26]. Aussagen zur genauen Inzidenz und Prävalenz von SMP und SIP sind schwer zu treffen, da in den Studien unterschiedliche Verfahren mit dementsprechend anderen Wirkweisen angewandt wurden. Daher können sie nicht im Kollektiv bewertet werden [19].

2.2 Pathophysiologie von SMP

Jänig versucht 1993 mit einer allgemeinen Hypothese, die Mechanismen der Schmerzentwicklung beim SMP näher zu erklären. Er geht davon aus, dass Traumata wie Entzündungen oder Nervenverletzungen periphere Nozizeptoren (C- und A-delta-Fasern) sensibilisieren, die daraufhin eine Spontanaktivität auf Reize ausbilden. Dies ist die Grundlage für spontanen, evozierten Schmerz sowie Parästhesien. Durch den irregulären, afferenten Input kommt es zentral zur Sensibilisierung und Veränderung der Schmerzwahrnehmung nozizeptiver und nicht nozizeptiver Stimuli. Es folgt eine pathophysiologische, sympathisch-afferente Kopplung noradrenerger, sympathischer und afferenter Signalwege, was zu Durchblutungsstörungen und Störungen der Schweißdrüsen führen kann. Afferente Neurone werden aktiv, sobald der Sympathikus aktiviert wird, was unter physiologischen Bedingungen nicht auftreten würde. Möglichkeiten der Kopplung sieht Jänig einerseits chemischer Natur, an den afferenten Enden der Rezeptoren, im Spinalganglion oder über das vaskuläre System, wobei Noradrenalin eine wichtige Rolle bei der Sensibilisierung der Nozizeptoren über Adrenorezeptoren spielt. Andere indirekte Mechanismen scheinen aber auch möglich. Veränderte Entladungsmuster der Motoneurone können außerdem zu Störungen der Motorik führen. Die Innervation der Blutgefäße ändert sich und kann durch Katecholamine beeinflusst werden. Ein circulus vitiosus entsteht, der durch Blockaden am Sympathikus unterbunden werden kann [27]. Die daraus resultierenden Symptome werden als SMP zusammengefasst [3] und setzen eine Interaktion zwischen sympathischen Nervenendigungen und sensorischen Nozizeptoren voraus, die vermutlich durch Noradrenalin-Aktivität und α -Adrenorezeptoren vermittelt wird [16].

2.2.1 Tierexperimentelle Studien zur Untermauerung der Hypothese

Es existieren viele Studien zum SMP, die auf Tierexperimenten basieren. Meist werden Interventionen durchgeführt, die das sympathische Nervensystem (NS) direkt betreffen. Bspw. chirurgische oder chemische Sympathektomien, Applikation von Adrenorezeptoragonisten oder Adrenorezeptorblocker. Danach werden Schmerzverhalten, Veränderungen in der Sensibilität auf mechanische oder thermische Stimuli beobachtet. Im Verlauf wird untersucht, ob bei Schmerzreduktion das Schmerzempfinden durch Substanzen wie Noradrenalin, durch chemische und physikalische Reize oder durch elektrische Stimulation wieder hervorgerufen werden kann [28].

Eine Reihe von Studien bestätigt die Theorie einer sympathisch-afferenten Kopplung nach einer Nervenläsion oder Nozizeptor-Sensibilisierung. Das erste Tiermodell zur Untersuchung schmerzhafter Neuropathien wurde von Wall et al. (1979) entwickelt. Sie durchtrennten den Nervus ischiadicus oder den Nervus saphenus von Ratten und fixierten den proximalen Stumpf oder betteten ihn in ein am Ende versiegeltes Polyethylenröhrchen. Einige Tage später begannen die Tiere sich selbst an der denergierten Extremität zu verstümmeln, was von der Arbeitsgruppe als „Autotomie“ bezeichnet und als Anzeichen von Spontanschmerz gewertet wurde. Es kam zur veränderten Wahrnehmung von Kältereizen und mechanischen Stimuli sowie abnormalen Reaktion auf Norepinephrin. Die Tiere reagierten sensibel auf Katecholamine und konnten mittels Guanethidin, einem Antisymphathotonikum, Schmerzreduktion erfahren. An Mäusen wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Ob die Autotomie bei den Tieren als Reaktion auf Spontanschmerzen angesehen werden und auf menschliche Schmerzwahrnehmung übertragen werden kann, ist jedoch fraglich [29, 30]. Nervenläsionen bei Ratten führen zu plastischen, de- und regenerativen Veränderungen afferenter und sympathischer postganglionärer Neurone sowie zum kollateralen Sprouting in der Peripherie und im Spinalganglion. Es kommt zu einer Reorganisation mit chemischer, afferent-sympathischer Kopplung, wobei Noradrenalin als wichtiger Mediator gilt. C-Fasern bilden nach einer Läsion eine Sensibilität für Katecholamine aus, indem sie α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren ausbilden [31, 32]. Untersuchungen zeigen, dass die sensorischen und sympathischen Fasern parallel zueinander verlaufen, was vermuten lässt, dass die sympathischen Fasern die Bahnen der degenerierenden sensorischen Fasern nutzen, um sich bis in die Epidermis ausbreiten zu können [33]. Beim Mechanismus des Sproutings wird dem Nervenwachstumsfaktor (NGF, nerve growth factor) eine wichtige Rolle zugeschrieben. Bei Infusion von NGF in die

lateralen Hirnventrikel von Ratten wurde Sprouting sympathischer Axone mit der Arteria carotis interna beobachtet [34]. Zudem zeigt sich eine sympathisch-afferente Kopplung zwischen sympathischen Vasokonstriktorneuronen und afferenten Spinalganglienzellen. Nach peripherer Nervenläsion, Ligation des Ischiasnervs von Ratten, kommt es zum noradrenergen, perivaskulären Sprouting innerhalb des Spinalganglions. Es bilden sich bündelartige Strukturen um sensorische Neuronen, die durch sympathische Reizung repetitiv aktiviert werden können [35]. Weitere Rattenexperimente beschreiben eine modifizierbare Katecholamin-Hyperalgesie nach Nervenläsion, die unter physiologischen Bedingungen nicht vorhanden ist. Es kommt durch thermische und chemische Sensibilisierung zur indirekten sympathisch-afferenten Verbindung, zur Katecholamin- und in weiterer Folge zur Prostaglandinausschüttung [36]. Jänig und Baron (1998) warnen aber davor Tiermodelle auf Menschen zu übertragen. Die Interventionen stehen in keinem Verhältnis zu biologischen Vorgängen und sollten mit höchster Vorsicht interpretiert werden [37].

2.2.2 Klinische Studien im Hinblick auf die Hypothese

Es gibt auch zahlreiche Studien zu Untersuchungen an Menschen, die versuchen die Theorie der sympathisch-afferenten Kopplung beim SMP zu bestätigen. So konnte Hannington-Kiff einen Erfolg in der Schmerztherapie bei dem Schmerzsyndrom Reflex sympathische Dystrophie (heute CRPS) mittels Guanethidin erzielen, was die Ausschüttung von Noradrenalin in sympathischen Neuronen hemmt. Guanethidin entleert die Noradrenalin-Speicher in den sympathischen Nervenfasern und verzögert gleichzeitig die Wiederaufnahme in diese [38, 39]. Dass α -Adrenorezeptoren eine wichtige Rolle bei Patienten mit SMP spielen, zeigen Studien, die mit spezifischen α_1 - und α_2 -Rezeptoragonisten arbeiten. Sie veranschaulichen, dass nach intradermalen Injektionen von Phenylephrin oder Noradrenalin mechanische und Kälte-Hyperalgesie verstärkt wird und darüber hinaus auch der ursprüngliche Schmerz wiederaufleben kann. Dies lässt auf eine Aktivierung von α_1 -Rezeptoren schließen, die im Zusammenhang mit Blutgefäßen auch die Vasokonstriktion vermitteln. Der α_2 -Rezeptoragonist Clonidin hingegen bewirkt eine Schmerzreduktion, was auf eine Aktivität von präsynaptischen α_2 -Rezeptoren deutet. Diese befinden sich als Autorezeptoren an den Terminalen sympathischer Fasern, blockieren bei Aktivierung die Noradrenalinausschüttung und infolgedessen postsynaptische α_1 -Rezeptoren. Des

Weiteren werden so die anhaltende Aktivierung von Nozizeptoren und die zentrale Sensibilisierung unterbunden [40-43]. Campbell beschreibt 1992 SMP als Zustand erhöhter Sensibilität auf Noradrenalin und vermutet, dass der zugrundeliegende periphere Mechanismus die Hochregulation von α_1 -Adrenorezeptoren im peripheren Nervengewebe ist. Durch diese kommt es zur erhöhten afferenten Entladung und schließlich zur Sensibilisierung im zentralen NS mit der Entwicklung von SMP. Die Noradrenalinfreisetzung der sympathischen Fasern aktiviert die Nozizeptoren und führt zur Schmerzentstehung. Die Arbeitsgruppe injizierte Phentolamin, einen kurzwirksamen, kompetitiven α -Adrenoantagonisten, der, ähnlich einem sympathischen Block, zur Schmerzlinderung führt. Der α_2 -Rezeptoragonist Clonidin hingegen linderte Hyperalgesie im betroffenen Areal. Bei der Injektion von Noradrenalin und dem α_1 -Rezeptoragonist Phenylephrin in das zuvor mit Clonidin behandelte Testareal, kam es erneut zur Hyperalgesie und deutlichen Schmerzen [42, 43]. Dies konnte auch bei SMP-Patienten nachgewiesen werden, bei denen nach erfolgreicher Sympathikusblockade Noradrenalin im betroffenen Areal injiziert wurde. Dies brachte bei den bereits schmerzfreien Patienten ein vermehrtes Schmerzempfinden auf normalerweise schmerzlose Stimuli zurück. Bei Injektionen von Kochsalzlösung in das betroffene Areal oder Noradrenalin in gesunde Areale kam es zu keiner Reaktion [44, 45]. Auf die Substanzen Phenylephrin und Clonidin, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurden, wird im Kapitel Material und Methoden (Seite 40-43) verwiesen. Die autoradiografische Studie von Drummond et al. (1996) konnte veranschaulichen, dass die Zahl von α_1 -Adrenorezeptoren im Hyperalgesieareal von SMP-Patienten höher ist als bei Gesunden, obwohl die Konzentration von Noradrenalin im erkrankten Areal niedriger ist. Es wird von einer „Supersensitivität“ der Rezeptoren auf Katecholamine ausgegangen [46, 47], wobei die afferent-sympathische Kopplung unterschiedlich während akuter und chronischer Stadien des SMP ausgeprägt sein könnte [48]. Baron et al. (1999) untersuchten den Effekt von sympathischer Stimulation auf Schmerz durch die Sensibilisierung von primär afferenten C-Fasern an Menschen. Schmerz wurde durch eine Capsaicin-Infiltration in der Haut hervorgerufen, woraufhin es neben dem Schmerz auch zur Hyperalgesie, Axonreflex und Vasodilatation kam. Sie maßen die Schmerzintensität, den Axonreflex über Laser doppler flowmetry, die Größe des Flares und das Hyperalgesieareal. Die Hauttemperatur wurde konstant gehalten, indem ein spezieller Körperanzug verwendet wurde, um den Körper zu kühlen oder zu erwärmen und die sympathische Entladung zu erhöhen

[49]. Laut den Ergebnissen der Studie gab es aber keine wesentlichen Unterschiede in den Scores zwischen hoher und niedriger sympathischer Entladung, was vermuten lässt, dass das sympathische System doch nicht fähig ist, die Schmerzreaktion in diesem Experiment zu erhöhen [28]. Dementgegen zeigten Drummond et al. (1995), dass sympathische Entladungen Hyperalgesien nach Capsaicin-Applikation erhöhen und schlossen daraus, dass sympathische Aktivität Schmerz in der Haut verstärkt [50]. Die unterschiedlichen Ergebnisse können auf die Modelle der Experimente zurückzuführen sein [28]. Schattschneider et al. (2003) untersuchten zehn gesunde und 13 CRPS I Patienten, die mittels lokalanästhetischen Blocks in SMP und SIP Patienten eingeteilt wurden. Ein Thermoanzug ermöglichte das Verfahren einer kontrollierten Thermoregulation, bei der Hautvasokonstriktorneurone in ihrer Aktivität moduliert werden können. Dabei wird deren sympathische Aktivität durch Werte der Durchblutung (PU, perfusion units) und der Hauttemperatur ermittelt. Durch eine Ganzkörperkühlung wurden die Neurone maximal aktiviert und durch eine einheitliche Erwärmung inhibiert. Während gesunde Probanden und solche mit SIP keine signifikanten Unterschiede im Schmerzempfinden, abhängig von der sympathischen Aktivität, zeigten, gaben Patienten mit SMP eine deutliche Schmerzzunahme an. Dies könnte die Kopplung zwischen sympathischen Fasern und nozizeptiver Afferenz wiederum bestätigen [2].

2.2.3 Kritik an der Hypothese

Jede der oben genannten Studien zeigt, dass Noradrenalin oder die Aktivierung des Sympathikus Effekte auf Nozizeptoren haben und bei der Schmerzentwicklung beteiligt sind. Jedoch sprechen auch viele Studien gegen eine chemische Kopplung [37]. Bei Vergleichen zwischen lokalen anästhetischen Blocks zu solchen mit Kochsalzlösung bei CRPS I Patienten konnte gezeigt werden, dass beide Varianten zu einer Schmerzreduktion führen, wobei der analgetische Effekt beim Lokalanästhetikum länger anhält. Dies lässt vermuten, dass Kochsalzlösung entweder tatsächlich Schmerz im sympathischen System lindern kann oder dass der Schmerz gar nicht sympathisch unterhalten wird. Es ist umstritten, ob man deshalb anhand von Interventionen oder Therapien, wie eines Sympathikusblocks, auf den Schmerzmechanismus oder dessen Quelle schließen kann [51].

Seit Leriche 1916 über die Schmerzlinderung nach Sympathektomie bei Kausalgie-Patienten berichtete, werden diese therapeutisch bei Schmerzsyndromen angewandt

[52]. Langzeitstudien zeigen jedoch, dass die Schmerzlinderung in den meisten Fällen von kurzer Dauer ist [53]. Zudem werden Sympathektomien kritisch betrachtet, da deren Erfolg auf geringer Qualitätsevidenz und unkontrollierten Studien basieren. Es kann zu Komplikationen kommen, welche die Schmerzen verstärken [54], sodass Sympathektomien selbst Ursache von SMP sein können. Dieses Phänomen wird als „Postsympathektomie Neuralgie“ beschrieben [55] und tritt einige Tage bis Wochen nach dem Eingriff mit starken, brennenden Schmerzen und Hyperästhesie auf [56]. Die Ergebnisse von Sympathektomien zeigen, dass das sympathische NS an der Erzeugung und Aufrechterhaltung von Schmerz beteiligt ist. Ein Argument dafür ist, dass sympathisch unterhaltener Schmerz durch Blockaden gelindert und gleichzeitig durch einen stimulierenden sympathischen Agonisten wie Noradrenalin zurückgebracht werden kann. Warum jedoch bei einigen SMP-Patienten nach Noradrenalin-Injektion die Schmerzen stärker werden oder gar auf den Anfangszustand zurückgehen und bei anderen nicht, ist weiterhin unklar. Es wird vermutet, dass die Adrenorezeptoren eventuell schon „besetzt“ sind, um einer Schmerzexazerbation vorzubeugen, sodass Noradrenalin keinen Angriffspunkt mehr hat. Alternativ könnten die adrenosensitiven Strukturen auch tiefer in der Haut gelegen sein, sodass sie bei subdermaler Injektion oder Iontophorese gar nicht reagieren können. Weiterhin ist möglich, dass jedes Individuum einen anderen Fokus seiner Adrenosensitivität hat, sodass es oft zu Fehldiagnosen von SIP nach negativem Block kommt. Generell setzt eine negative Reaktion auf einen Block nicht voraus, dass kein SMP vorhanden ist. Außerdem wird diskutiert, ob verletzte sensorische Nervenfasern phänotypische Veränderungen durchlaufen und dabei ihren Sensibilitätszustand ändern [28].

2.3 Merkmale von SMP

Zunächst muss betont werden, dass es keine spezifische Symptomatik gibt, die ein SMP beweist [57]. Man nahm lange an, dass SMP-Patienten Durchblutungsstörungen, Störungen der Schweißdrüsen sowie Schwellungen, Ödeme und Störungen der Trophik aufweisen [27, 58]. Jedes dieser Symptome kann durch Kühlen der Stirn oder durch Schreckstimuli getriggert werden [18]. Bisher war es jedoch nicht möglich, klinische Messmethoden zu etablieren, die ein SMP allein, unabhängig von der Grunderkrankung, bestätigen könnten. Zur genaueren Beleuchtung eigenständiger Merkmale des SMP wurden größere Studien durchgeführt, aber nur CRPS-Patienten und solche mit Zosterneuralgie eingeschlossen. Demnach ist es schwierig zu unterschei-

den, welche Merkmale genau den Grunderkrankungen und welche dem SMP zuzuschreiben sind. Diese lassen sich nicht auf andere Erkrankungen übertragen [19, 59]. Neuere Studien zeigen zudem Teilaspekte der Pathophysiologie, die den oben genannten Symptomen zu Grunde liegen und eher auf entzündliche als auf autonome Prozesse verweisen. Daher ist die Forschung im Bereich SMP zurückgegangen. In welchem Ausmaß oder bei welchen Patientengruppen der Sympathikus trotzdem eine Rolle spielen kann, ist bisher nicht beurteilbar [6].

Die häufigsten Schmerzphänomene, die beobachtet wurden, sind Spontanschmerzen mit Hyperalgesie und Allodynie [60]. „Hyperalgesie“ wird laut des Kyoto Protokolls der „International Association for the study of pain“ (IASP, 2008) als Überbegriff für Zustände erhöhter Schmerzsensitivität verwendet [61]. Es kommt zur übersteigerten Schmerzempfindung auf überschwellige, schmerzhafte Stimuli durch fehlerhafte Prozessierung der Informationen in den Nozizeptoren [60]. „Allodynie“ wird als eine spezielle Form der Hyperalgesie beschrieben, die im Gewebe um eine Läsion herum auftritt. Sie wird durch periphere Aktivierung taktiler Rezeptoren hervorgerufen, die Zugang zur zentralen nozizeptiven Prozessierung erhalten, als Antwort auf nicht-nozizeptive Stimuli. Der Begriff Allodynie sollte nur verwendet werden, wenn der benutzte Teststimulus unter physiologischen Bedingungen keine Nozizeptoren aktiviert [27, 60, 61]. Hyperalgesie kann nach verschiedenen Arten der Gewebsschädigung entstehen und ist zusätzlich Eigenschaft bestimmter Erkrankungen des peripheren und zentralen NS. Obwohl Hyperalgesie normalerweise nach einer Verletzung nur einige Stunden anhält, kann sie manchmal chronisch verlaufen und über viele Jahre anhalten. Man geht davon aus, dass sie eine protektive Funktion gegenüber verletzter Körperareale hat. Die Hyperalgesie wird charakterisiert als Abnahme der Schmerzschwelle und Zunahme der Schmerzempfindung bei überschwelligem Stimuli. Sie kann in einem Graphen als eine Linksverschiebung der Stimulus-Antwort-Funktion beschrieben werden, die die Schmerzstärke mit der Schmerzintensität verbindet. Hyperalgesie kann auch mit Spontanschmerzen und anhaltenden Schmerzen, die ohne externe Stimulation auftreten, in Verbindung stehen. Untersucht wurden kutane Hyperalgesien nach Hautverletzungen, häufiger durch Hitze als durch Kälte und durch Capsaicin [62]. Capsaicin verursacht auf der Haut eine ähnliche Hyperalgesie wie eine Gewebeläsion, aber ohne offensichtlichen Schaden. Nach intradermaler Injektion von Capsaicin kommt es zu intensiven, brennenden Empfindungen und zu einem größeren Hyperalgesieareal um die Injektionsstelle. Sowohl

primäre als auch sekundäre Hyperalgesie werden beobachtet, weshalb sich dieses Modell als gute Basis für weitere Forschung erwiesen hat [63, 64]. Auf Capsaicin und seine Eigenschaften wird im Kapitel Material und Methoden näher eingegangen (Seite 36-40).

2.3.1 Primäre und sekundäre Hyperalgesie

Bei der primären Hyperalgesie handelt es sich überwiegend um ein peripheres Geschehen, bei dem Nozizeptoren lokal durch Noxen sensibilisiert werden [27]. Es ist vor allem durch Hyperalgesie auf Hitze-Stimuli charakterisiert. In unbehaarter Haut reagieren A-Faser-Nozizeptoren, die normalerweise nicht sensitiv auf Hitzereize sind, in behaarter Haut können sowohl A- als auch C-Faser-Nozizeptoren sensibilisiert werden. Bei mechanischer Hyperalgesie wurden Veränderungen in der Schwelle und der Größe rezeptiver Felder peripherer Nozizeptoren beobachtet. Hier scheinen vor allem zentrale Mechanismen eine Rolle zu spielen [62, 65].

Die sekundäre Hyperalgesie wird durch mechanische Hyperalgesie, durch Schmerzen auf leichte mechanische Stimuli im unverletzten, gesunden Hautbereich, charakterisiert [62]. Nach Campbell et al. (1987) ist Hyperalgesie auf mechanische Stimuli ein typisches Merkmal bei SMP-Patienten. Hyperalgesie auf Kältereize scheint ein ausgeprägter, aber kein exklusiver Marker zu sein. Vieles deutet darauf hin, dass die Hyperalgesie auf mechanische Stimuli bei Nervenläsionen auf unterschwellige Mechanorezeptoren zurückzuführen ist [66]. Als auslösender peripherer Pathomechanismus der sekundären Hyperalgesie wird ein Axonreflex vermutet. Die Erregung leitet sich in das periphere NS über eine Kopplung zwischen den afferenten C-Fasern aus. Afferente Nozizeptoren setzen dabei an ihren peripheren Terminalen unterschiedliche Neuropeptide frei, was unter anderem zur Vasodilatation führt. Aufgrund mangelnder Evidenz ist es nicht sicher, ob auch die mechanische Allodynie durch diesen peripheren Mechanismus ausgelöst werden kann. Hier wurden vor allem zentrale Mechanismen im Rückenmark und höheren Zentren beschrieben. Hinterhornneurone beeinflussen Veränderungen im Stimulus-Antwort-Verhalten und die Größe der rezeptiven Felder. Bei mechanischen Stimuli könnte sich eine zentrale Sensibilisierung so auswirken, dass das Antwortverhalten auf eine Nozizeptorreizung verstärkt wird. Andererseits gibt es Beweise, dass die Reaktion zentraler Schmerzneurone auf Reize von unterschwelligem Mechanorezeptoren verstärkt wird [62]. So geht man von einer Umschaltung der Erregung der Mechanorezeptoren auf zentrale

Neurone aus. Bei einer Studie von Torebjörk et al. (1992) konnte gezeigt werden, dass eine ursprünglich schmerzlose Mikrostimulation von A β -Fasern bei gesunden Probanden nach Capsaicin-Injektion mit folgender sekundärer Hyperalgesie Schmerzen verursachte [67]. Die dauerhafte Sensibilisierung spinaler Nozizeptoren wird vermutlich über eine Veränderung der Erregungsleitung an glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren hervorgerufen sowie durch stetig aktive C-Fasern [68, 69]. Schmerzschwelle und Wahrnehmungsschwelle gleichen sich an und werden identisch, sodass jeder mechanische Stimulus als schmerzhaft empfunden wird [70]. Hyperalgesie mit Spontanschmerzen kann Schmerzpatienten oft dazu bringen, eine gewisse Schonhaltung einzunehmen, was auf Dauer zu einer eingeschränkten Motorik mit Störungen und Atrophien führen kann [26].

2.4 Interventionen bei SMP

2.4.1 Diagnostische Sympathikusblockaden

Da die oben genannten Merkmale nicht beweisend für SMP sind, müssen andere Verfahren angewandt werden, um ein SMP zu diagnostizieren. Dabei stehen Grenzstrangblockaden mittels Lokalanästhetika im Mittelpunkt [19]. Interventionen mit mehr als einer Blockade sollten angestrebt und unter Röntgenkontrolle durchgeführt werden [71]. Grenzstrangblockaden werden aber auch kritisch beurteilt. Es ist ein hoher technischer Aufwand nötig, wobei es bei systemischer Applikation zu einem Placeboeffekt kommen kann, wenn das Anästhetikum die spinalen Nerven und so die Nozizeptoren im Empfinden mindert [72, 73]. Zudem sind die Patienten einer Strahlenbelastung und durch das injizierte Kontrastmittel einem potenziellen, allergischen Risiko ausgesetzt [72]. In einer Studie nach Price et al. (1998) konnte nachgewiesen werden, dass Injektionen von Kochsalzlösung genauso wie Lokalanästhetika im Bereich sympathischer Ganglien eine Schmerzreduktion bewirken können. Während die Wirkung der Kochsalzlösung nur einige Stunden anhielt, konnten Lokalanästhetika die Schmerzen über mehrere Tage reduzieren. Die Schmerzlinderung in der ersten halben Stunde nach Injektion war jedoch für beide Substanzen statistisch ähnlich signifikant [51].

Um falsch-negative Befunde zu vermeiden, werden engmaschige Temperaturmessungen z.B. an Fingern oder Armen der ipsi- und kontralateralen Seite durchgeführt. Ein Anstieg auf 35 °C innerhalb von 20 Minuten weist auf eine Blockade der

Vasokonstriktoren hin und gilt als Marker für einen vollständigen Block [71]. Falsch-negative Befunde sind vor allem bei Blockaden des Ganglion stellatum häufig, da beim Auftreten der Horner-Trias manchmal auf eine Sympathikusblockade geschlossen wird. Gründe für falsch-positive Ergebnisse dagegen können sein, wenn die Lokalanästhetika Spinalnerven und die dort lokalisierten Nozizeptoren blockieren oder die Lokalanästhetika systemisch wirken [74, 75]. Im Gegensatz zu den invasiven Grenzstrangblockaden sind regionale Verfahren, wie die Injektion von Guanethidin technisch leichter durchführbar. Allerdings wird dieses Verfahren aufgrund der langen Wirkdauer eher therapeutisch, statt zu diagnostischen Zwecken, angewandt [76]. Alternativ kann der α -Adrenoantagonist Phentolamin als Kurzinfusion außerhalb der betroffenen Extremität infundiert werden. Dies hat Vorteile gegenüber anderen Verfahren, da es von den Patienten bei gleicher Wirkung besser vertragen wird, weniger Nebenwirkungen hat und für die Untersucher leichter durchzuführen ist. Der Phentolamintest erkennt mit einer hohen Spezifität (83%) sympathisch unterhaltenen Schmerz gut, weist jedoch geringe Sensitivität (69%) auf. Bei negativ getesteten Patienten sollte eine anschließende Sympathikusblockade in Erwägung gezogen werden [72]. In einigen Studien konnten Nebenwirkungen, wie Hypotonien und Tachykardien beobachtet werden, denen mittels β -Blocker entgegengewirkt werden kann. Eine ausreichende intravenöse Flüssigkeitszufuhr sowie regelmäßige Blutdruckkontrollen verhindern hypotone Kreislaufreaktionen [72, 77]. Um die Wirkung diagnostischer Blockaden zu überprüfen, werden sympathische Reflexe, die Schmerzintensität sowie die Hauttemperatur gemessen [26]. Schmerzlinderung und Temperaturanstieg verhalten sich dabei linear [71]. Zusätzlich können Provokationstests durchgeführt werden, bei denen nach einem Block Noradrenalin oder Phenylephrin intrakutan injiziert werden und der Schmerz wiederkehrt [40, 44]. Um eine periphere Sensibilisierung wie bei der primären Hyperalgesie von einer zentralen, sekundären Hyperalgesie zu unterscheiden, kann eine Schwellenbestimmung mittels von-Frey-Filamenten durchgeführt werden. Gleicht die Schmerzschwelle im erkrankten Areal der Wahrnehmungsschwelle im gesunden Areal, handelt es sich um eine über A β -Fasern ausgelöste mechanische Allodynie. Primäre Hyperalgesien können bei Messung einer erniedrigten Hitzeschmerzschwelle angenommen werden [26]. Auf beide Verfahren wird im Kapitel Material und Methoden im Rahmen der quantitativ sensorischen Testung näher eingegangen (Seite 43-46).

2.4.2 Therapeutische Interventionen – Wirksamkeit und Vergleiche

Nach Maier et al. (1998) kann keine allgemeingültige Therapieempfehlung ausgesprochen werden, da SMP Symptom vieler Erkrankungen sein kann, die wiederum verschiedene therapeutische Maßnahmen erfordern. Die Arbeitsgruppe gibt einen Algorithmus und Regeln vor, auf die bei der Behandlung von SMP-Patienten geachtet werden sollten. Therapeutische Sympathikusblockaden sind additiv und nur sinnvoll bei SMP-Patienten. Sie sollten dort zur Anwendung kommen, wo konservative und nicht-invasive Maßnahmen allein versagen. Wichtig ist, medikamentöse sowie Physio- und Psychotherapien zu optimieren, da vor allem bei chronischen Schmerzen ein multimodaler Ansatz im Vordergrund steht. Bei invasiven Interventionsserien ist es von Bedeutung, stetig den Erfolg dieser zu überprüfen. Falls es zu keiner Schmerzlinderung kommt, sollten sie abgebrochen oder zu alternativen Verfahren gewechselt werden [19]. Im Allgemeinen gibt es vier Indikationen für eine Intervention: Bei Akutschmerz, als Übergangstherapie bei Erkrankungen mit SMP-Komponente, als Frühtherapie, um einer Chronifizierung entgegenzuwirken und als Langzeittherapie bei Therapierefraktärität [78]. Erbringt die Diagnostik einen positiven Befund für SMP, können therapeutische Sympathikusblockaden zur Schmerztherapie in Form von Blockadeserien angewandt werden. Diese wirken dann über eine verminderte Freisetzung sympathischer Transmitter und werden in ihrer Anzahl und Dauer individuell auf den Patienten und dessen Krankheitsbild abgestimmt. Bspw. finden chirurgische Sympathektomien, Grenzstrangblockaden oder regionale Verfahren wie die ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) und deren spezielle Form der intravenösen Regionalanästhesie (IVRA) Anwendung. Diese Therapiemaßnahmen sind kausaler Natur, da beim SMP die Freisetzung der Transmitter in der Regel nicht erhöht ist [26, 79]. Arnér et al. (1991) führten in ihrer Studie einen Phentolamintest zur Diagnostik und danach einen therapeutischen Block mittels Guanethidin durch, wobei sich eine mindestens 50%-ige Schmerzreduktion bei SMP-Patienten zeigte. Der Phentolamintest wies dabei zur Voraussage des Blockerfolges mit Guanethidin bei Erwachsenen eine Sensitivität von 94%, bei Jugendlichen 88% auf, wobei die Spezifität bei 100% lag [80]. Zur Erfolgskontrolle können Temperaturkontrollen und Tests der Schweißdrüsenfunktion verwendet werden [79].

2.4.2.1 Ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA)

An sympathischen Ganglien, wie dem Ganglion stellatum (auch Ganglion cervicothoracicum), werden zur Schmerzlinderung Opiode injiziert. Systemische Wirkung der

Opioide und Nebenwirkungen sind weitestgehend ausgeschlossen. Es kann aber aufgrund der anatomischen Lage zu Gefäßen und Nerven zu zahlreichen unerwünschten Wirkungen kommen. Fehlpunktionen führen u.a. zu Verletzungen sowie durch eine Blockade des N. recurrens, ein Ast des N. vagus, zu Tränenfluss, Horner-Syndrom, Heiserkeit oder Atemnot. Zur Vermeidung von Komplikationen sollte das Verfahren ultraschallgestützt und unter Aspiration durchgeführt werden [79]. Die GLOA stellt eine gute Option zur Übergangstherapie bei SMP-Patienten dar, um bpsw. das Ansprechen anderer Medikamente wie Antidepressiva oder Antikonvulsiva zu verbessern und die Zeit bis zu ihrem Wirkeintritt zu überbrücken [19]. Nach Day et al. (2008) existieren aber lediglich Fallberichte, retrospektive Studien oder Fallserien zu ihrer Effektivität [81]. Auch Schürmann et al. (2001) konnten beim Block des Ganglion stellatum keinen Zusammenhang zwischen der Effizienz des Blocks und Schmerzminderung finden [82].

2.4.2.2 Grenzstrangblockaden und intravenöse regionale Sympathikolyse

Thorakale Grenzstrangblockaden werden CT-gesteuert durchgeführt. Dabei kann es zu Verletzungen von Nachbarstrukturen, versehentliche Wurzelblockaden oder Spinalanästhesien kommen. Alternativ kann die indirekte Grenzstrangblockade nach Mink angewandt werden, bei der die Facettengelenke mit Lokalanästhetika infiltriert werden [79]. Derzeit gibt es keine kontrollierten Studien oder Nachweise zur Effektivität beider Vorgehensweisen [81]. Ähnlich wie bei der Blockade nach Mink werden auch bei der lumbalen Grenzstrangblockade Medikamente, hauptsächlich Lokalanästhetika, in das Facettengelenk CT-gesteuert appliziert. Eine Effektivität konnte in Fallberichten und Beobachtungsstudien gezeigt werden. Nebenwirkungen können ein durch starke Vasodilatation hervorgerufener Blutdruckabfall, Verletzung der Nebenstrukturen und akzidentelle Wurzelblockaden sein. Für permanente Ausschaltung der Ganglien kommen eine Neurolyse mit Alkohol oder Phenol sowie Radiofrequenz- und Kryotechniken zum Einsatz [79, 83]. Chemische Verfahren zeigen im Vergleich zu Radiofrequenzablationen einen Nachteil in der Steuerbarkeit und Präzision [84]. Bei der intravenösen regionalen Sympathikolyse (IVRS) wird Guanethidin verwendet, welches die Speicher des Noradrenalins leert und dessen Wiederaufnahme hemmt. Es kommt zur Unterbrechung der Rezeptorsignale und zum sympathischen Block. Nach dem Legen einer Venenverweilkanüle wird mittels elastischer Binde eine Blutleere an der betroffenen Extremität hergestellt, die mit Hilfe eines Tourniquets oder einer Manschette aufrechterhalten wird. Guanethidin wird in aufsteigender Dosierung

verwendet. Falls dabei Schmerzen auftreten, wird Natriumchloridlösung oder Procain nachinjiziert. Nach etwa 20 Minuten wird die Manschette etappenweise geöffnet [79]. Es gibt einzelne Berichte und Beobachtungsstudien zur Effektivität dieses Verfahrens, aber keine kontrollierten Studien [81]. So berichten Paraskevas et al. (2006) von guten Erfolgen bei 17 CRPS I Patienten. Es kam zur vollständigen Schmerzreduktion und Normalisierung der Motorik bei Behandlung mit Guanethidin und Lidocain ohne Auftreten von Nebenwirkungen [85]. Bonelli et al. (1983) verglichen das Outcome von Grenzstrangblockaden mit Guanethidinblockaden bei CRPS-Patienten, wobei die Schmerzintensität signifikant bei beiden Gruppen sank [86]. Die IVRS hielt zwar länger an, nach Maier et al. (1998) gäbe es aber keine relevanten Unterschiede zwischen den Verfahren. Weiterhin wird betont, dass viele Studien Mängel aufweisen und Patientenkollektive mit und ohne SMP vermischt wurden, sodass man keine Aussagen zur Effektivität der unterschiedlichen Verfahren treffen kann [19].

2.4.2.3 Sympathektomien

Treten motorische Störungen und therapierefraktäre, sympathische Schmerzen bei Bewegung auf, rückt die konservative Schmerztherapie bei SMP-Patienten in den Hintergrund und eine Sympathektomie kann als Langzeittherapie erwogen werden [19]. Dabei gibt es chemische und chirurgische Sympathektomien, deren Effekt jedoch temporär ist [87]. Nach aktuellen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2018) sollten Sympathikusblockaden eine Einzelfallentscheidung sein und werden aufgrund mangelnder Evidenz nicht empfohlen [88].

2.4.2.4 Fazit und alternative Verfahren

Allgemein ist der Therapieerfolg bei SMP-Patienten abhängig von einer frühen Diagnose [19]. Sind konservative Maßnahmen, wie Schmerzmedikation, Physio- und Psychotherapie ausgeschöpft, können interventionelle Verfahren in Betracht gezogen werden. Aufgrund ihrer geringen Datenlage zur Wirksamkeit sind diese aber kritisch zu bewerten [81]. Die Übersichtsarbeit von Maier et al. (1998) zum Langzeiteffekt der Schmerzreduktion nach Sympathikusblockaden zeigt, dass keines der Verfahren eindeutig positive Ergebnisse erbrachte [19]. Auch Straube et al. (2013) weisen darauf hin, dass es weder für chemische noch chirurgische Sympathektomien hinreichend Evidenz bezüglich der Qualität ihrer Durchführung und langfristigen Effektivität gibt. Falls das Prozedere trotzdem angewandt wird, sollte es sehr vorsichtig durchgeführt werden und nur bei ausgewählten Patienten [89]. Sympathikusblockaden werden

auch aufgrund ihrer Nebenwirkungen und der Invasivität des Eingriffs nicht mehr empfohlen. Immerhin leiden bis zu 40% der Patienten danach an einer Post-Sympathektomie-Neuralgie [52, 90].

Interventionelle Verfahren werden aber auch positiv in der Literatur bewertet. Vorteilhaft an peripheren Nervenblockaden kann sein, dass aufgrund der Abwesenheit der Symptome die eigentliche Quelle des Schmerzes lokalisiert und über weitere Untersuchungen die Therapie entsprechend angepasst werden kann [52]. Frühe Sympathektomien sollen irreversible, trophische Veränderungen, die zur Refraktärität neigen, verhindern können [91]. Positive Ergebnisse gab es bei CRPS-Patienten, die nach einem unzureichenden Sympathikusblock eine Sympathektomie erhielten [19]. Viele Patienten berichten neben der Schmerzreduktion von Verbesserungen in ihren täglichen Aktivitäten vor allem beim Schlafen, Gehen und Ankleiden [90]. Endoskopische thorakale Sympathektomien konnten zudem die Lebensqualität sowie das Allgemeinbefinden verbessern. Die Patienten gaben eine Zufriedenheit von 83% nach Intervention an [92]. Hassantash et al. (2003) sprechen sogar von Heilung sympathisch unterhaltener Schmerzsyndrome durch sympathische Denervation nach diagnostischem Sympathikusblock. Die Mehrheit der Patienten benötigt ihrer Meinung nach eine operative Sympathektomie, da ein spontanes Abklingen der Symptomatik unwahrscheinlich ist [93]. Somit stellen interventionelle Verfahren trotz aller Kritik eine wertvolle Therapieoption bei sympathisch unterhaltenem Schmerz dar.

Bei Therapierefraktärität kann als Alternative die rückenmarksnahe Elektrostimulation (spinal cord stimulation, SCS) verwendet werden. Diese kann bspw. bei CRPS der unteren Extremität angewandt werden, sofern weder eine Allodynie noch schwere psychische Störungen vorliegen. Es wird dabei nach erfolgreicher Probestimulation eine Elektrode implantiert, die hemmende Bahnen in den Hintersträngen aktivieren soll [88]. In einer prospektiven Kohortenstudie von Geurts et al. (2013) über elf Jahre, bewies sich die SCS als eine gute Langzeittherapiemaßnahme zur Schmerzreduktion [94]. Harke et al. (2005) untersuchten CRPS-Patienten mit SMP und stellten fest, dass SCS als Langzeittherapie kombiniert mit adäquater Physiotherapie funktionelle Beeinträchtigungen wiederherstellt sowie psychosoziale und berufliche Aktivitäten verbessert. Dabei konnten die Patienten den Medikamentenbedarf reduzieren und ihre Lebensqualität optimieren [95]. Eine neuere Variante stellt die elektrische Stimulation der Spinalganglien (DRG-Stimulation) dar. Auch hier erfolgt die Implantierung

der Elektrode nur nach positiver Teststimulation, wenn die untere Extremität betroffen ist und psychische Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten. Bei beiden Verfahren stellt der Eingriff an sich ein Risiko für die Patienten dar [88].

2.5 Komplex regionales Schmerzsyndrom (CRPS) und SMP

Historisch bedingt wurde SMP als charakteristisches Merkmal eines CRPS angesehen [28]. Es handelt sich um einen Komplex aus Symptomen mit vegetativer Dysfunktion und regionalen Schmerzen, aber ohne bisher vollständig entschlüsseltem Pathomechanismus [26]. Viele Faktoren wie periphere Entzündungsreaktionen, zentrale Reorganisationsprozesse oder sympathische Störungen tragen dazu bei [3]. Die Zahlen von CRPS-Fällen mit SMP schwanken zwischen 21% und mehr als 80% [19, 26, 74], wobei SMP doppelt so häufig bei CRPS als bei anderen Neuropathien nach Trauma vorkommt [19].

2.5.1 Historischer Hintergrund und Begriffserklärung

CRPS ist schon seit dem 16. Jahrhundert bekannt [96]. 1864 beschrieb Mitchell Funktionsstörungen nach Nervenläsionen durch Schussverletzungen und etablierte den Begriff „Kausalgie“ [97] (griechisch kausis - Hitze und algos - Schmerz), der den chronischen, brennenden Charakter des Syndroms umschreibt [96]. Um 1900 prägte Sudeck den Begriff „Dystrophie“ [98]. Leriche berichtete 1916 von der erfolgreichen Behandlung akuter Schmerzsyndrome mittels chirurgischer Sympathektomie. Er stellte als erster die Hypothese auf, dass das sympathische NS eine Rolle in der Pathogenese von neuropathischem Schmerz spielt und prägte den Begriff „sympathische Neuritis“. Auch Evans hob die Rolle der sympathischen Aktivität hervor und führte den Begriff „Reflex sympathische Dystrophie“ ein [52, 99]. Um die Taxonomie der komplexen Schmerzsyndrome zu vereinheitlichen, publizierte die „international Association for the Study of Pain“ (IASP) 1994 den Begriff „Komplex regionales Schmerzsyndrom“ (CRPS) [96, 100]. Dieser fasst Funktionsstörungen zusammen, die durch spontanen oder Stimulus-induzierten Schmerz gekennzeichnet sind, der unverhältnismäßig zum auslösenden Trauma steht und mit autonomen und motorischen Beeinträchtigungen einhergeht [52].

2.5.2 Epidemiologie und Ätiologie

Eine genaue Inzidenz von CRPS ist aktuell nicht bekannt, in der Literatur sind Angaben zwischen 5,46 und 26,2 pro 100.000 pro Jahr zu finden. Frauen sind im

Verhältnis 3:1-4:1 häufiger als Männer und die obere Extremität häufiger als die untere, betroffen [101, 102]. Häufigste Ursache für ein CRPS ist eine vorangegangene Fraktur, gefolgt von Verstauchung oder Quetschung [101]. Dabei breitet es sich in die Peripherie aus, ohne dem Innervationsgebiet eines Nervs zu folgen [25, 88]. Es entwickelt sich meist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Im Rahmen familiärer CRPS-Fälle kann es aber in sehr viel jüngerem Alter auftreten, mit Erkrankung mehrerer Extremitäten und Dystonien [52, 102-104]. Die Symptome ähneln denen der Erwachsenen, wobei es nur in Einzelfällen unter sechs Jahren gesehen wird [105, 106]. Bei maternal vererbten, mitochondrialen Gendefekten kann CRPS bereits bei Geburt vorhanden sein, in Kombination mit gastrointestinalen Störungen, zyklischem Erbrechen, Migräne und chronischer Fatigue [107].

2.5.3 Klassifikation

CRPS wird nach der IASP in Typ I ohne Nervenläsion und Typ II mit peripherer Nervenläsion klassifiziert [108]. CRPS I zeigt gemischten und hauptsächlich nozizeptiven Schmerzcharakter, CRPS II eher neuropathischen [96]. Beide Typen können mit SMP oder SMP-Komponente auftreten [25] und nach der Temperatur im Anfangsstadium in eine warme (ca. 70%) und kalte (ca. 30%) Unterform eingeteilt werden, wobei das warme CRPS einen kürzeren und prognostisch besseren Krankheitsverlauf zeigt [109]. Neben diesen Einteilungen wird außerdem zwischen akuten (Symptome < 6 Monate) und chronischen Formen (> 6 Monate) unterschieden [109].

2.5.4 Pathophysiologie

CRPS wird vermutlich hervorgerufen, indem Nozizeptoren unphysiologisch durch vorangegangene Traumata aktiviert werden und verstärkt auf äußere Stimuli reagieren. Neben der peripheren Sensibilisierung kommt es durch eine verzerrte Weiterleitung und veränderte Signalverarbeitung im Rückenmark auch zur zentralen Sensibilisierung. Schmerzen chronifizieren und zentrale Reorganisationsvorgänge führen zu Störungen auf somatosensibler, somatomotorischer und sympathischer Ebene [25]. Neben der sympathisch-afferenten Kopplung spielt die neurogene, posttraumatische Entzündung mit typischen Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung und Schmerz eine bedeutende Rolle in der Pathogenese [110, 111]. Bei frühen Stadien ist das angeborene Immunsystem mit übersteigerten, sympathischen und sensiblen Signalwegen, Keratinozyten- und Mastzellaktivierung, Entzündungsreaktionen und Schmerz-sensation involviert [112]. Zusätzlich wird von einer Beteiligung des

adaptiven Autoimmunsystems ausgegangen, das Autoantikörper gegen Strukturen des autonomen NS [113], gegen α_1 - und β_1 - sowie muskarinerge M2-Rezeptoren bildet [114, 115]. CRPS-Patienten weisen erniedrigte Konzentrationen antiinflammatorischer Zytokine auf [116], wohingegen proinflammatorische Zytokine und Tumornekrosefaktor-alpha gehäuft auftreten. Diese sensibilisieren Nozizeptoren, was Schmerzen und Hyperalgesien verursacht [116, 117]. Über transmembranöse Ionenkanäle kommt es zur Umwandlung in ein Rezeptorpotenzial [118], das nach Zentral weitergeleitet wird. Dabei spielt der TRPV1-Kanal eine wichtige Rolle [119, 120]. Über verschiedene Signalkaskaden kommt es zu dessen Phosphorylierung und vermehrter Expression des TRPV1 Rezeptors [121]. Es werden Neuropeptide wie Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) und Substanz P (SP), ausgeschüttet, was über Vasodilatation trophische Störungen und Schweißneigung verursacht und die neurogene Entzündung verstärkt [118, 122, 123]. Die Höhe der Serumkonzentrationen von CGRP korreliert dabei mit dem Ausmaß der Verletzung und der trophischen Störungen [108, 124]. Eine zentrale Ausschüttung von Neuropeptiden kann zusätzlich zur zentralen Sensibilisierung mit verstärkter Schmerzwahrnehmung führen [125]. Beim CRPS vermutet man eine herabgesetzte Aktivität hemmender Systeme, wie bspw. von γ -Aminobuttersäure- (GABA), aber auch von Opioid- und NMDA-Signalwegen [60]. Es kommt zu Reorganisationsprozessen, zum neuronalen Integritätsverlust mit Atrophie von grauer und weißer Substanz im sensorischen Kortex oder im spinothalamischen Trakt. Mittels Neuro-Bildgebung konnten diese Vorgänge in Hirnarealen objektiviert werden, die wichtig für die Schmerzverarbeitung, autonome Funktionen und emotionale Entscheidungsfindung sind. Folge ist ein Qualitätsverlust von Signalen sensibler Afferenzen, was zur Unsicherheit in der Bewertung sensorischer Wahrnehmung, dysregulierter, emotionaler Verarbeitung von Schmerzinformationen, Verlust taktiler Sinnesschärfe und Körperwahrnehmungsstörungen führt [126-128]. Reorganisationsvorgänge können durch andauernde, synaptische Veränderungen sowohl das motorische als auch das sensible System negativ beeinflussen und Schmerzzustände unterhalten [118]. Dass allein der Gedanke an Schmerz, Stresssymptome hervorruft, verdeutlicht den Einfluss des sympathischen NS. Eine Verstärkung von Schwellung und Überreagieren aus Angst vorm Schmerz lässt vermuten, dass kognitive Variablen als Verbindung zwischen motorischen und sympathischen Aktivitäten modulieren [129].

2.5.5 Klinische Befunde

Leitsymptom des CRPS ist ein überproportionaler, generalisierter Schmerz, der nicht auf das ursprüngliche Trauma zurückzuführen ist [130]. Es können Hyperalgesien gegenüber spitzen Reizen und Hitze, Allodynien auf leichte Berührungen auftreten sowie Dysästhesien und handschuh- oder strumpfförmige Hypästhesien oder Hypalgesien [60, 130-132]. Spontanschmerzen werden meist tief lokalisiert und als permanent reißend, stechend oder brennend beschrieben [133]. Das akute CRPS äußert sich mit Rötung, Schwellung und Überwärmung [130], wohingegen in chronischen Stadien Zyanose und kühlere Temperaturen überwiegen [110, 133]. Beim Absenken der betroffenen Extremität, bei physischem oder psychischem Stress [122] sowie Temperaturveränderungen kann der Schmerz verstärkt werden [131]. Durch Fehlregulation des autonomen NS kommt es zu Störungen der Hautdurchblutung, zum Schwitzen bis hin zu Ödemen und Veränderung der Hautfarbe [88]. Die Hauttemperatur kann im Seitenvergleich um mehr als 2 °C differieren [25, 131]. Diese Veränderungen werden dem SMP zugeschrieben, was bei vielen CRPS-Patienten für die Entstehung und die Aufrechterhaltung des Schmerzes verantwortlich ist [16]. Dabei wirken sich die verstärkt exprimierten α -Rezeptoren auf die Vasokonstriktion und in weiterer Folge auf die Gewebshypoxie aus, die mit einer Azidose einhergeht. Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin bleiben dabei jedoch gleich [46, 134-136]. Zusätzlich finden sich trophische Störungen von Haaren und Nägeln, aber auch des Bindegewebes, Muskeln und Knochen, was im chronischen Stadium schnell zur Einschränkung in der Motorik führt. Es kann zu Fibrosen, Kontrakturen und Fehlstellungen kommen [88, 131] sowie zur Kraftminderung, Gelenkversteifung bis hin zu schmerzbedingten Beuge- und Streckkontrakturen. Weiterhin ist die Fein- und Zielmotorik so eingeschränkt, dass es zu Paresen, seltener zu feinschlägigem Tremor, Myoklonien und Dystonien kommen kann [25, 110, 133].

2.5.6 Diagnostik

CRPS ist eine Ausschlussdiagnose. Die Diagnosestellung beruht allein auf der Anamnese und den Kriterien der klinischen Untersuchung. 2010 wurden die bisherigen wenig spezifischen Kriterien (0,41) als „revidierte Budapest Kriterien“ publiziert. Mit ähnlich hoher Sensitivität (0,99) wie die alten Kriterien, konnten diese nun mit höherer Spezifität (0,68) überzeugen. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn alle der folgenden vier Punkte in Abbildung 1 zutreffen [137].

Appendix II. Budapest clinical diagnostic criteria for CRPS

- (1) Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event
- (2) Must report at least one symptom in *three of the four* following categories:
 - *Sensory*: reports of hyperesthesia and/or allodynia
 - *Vasomotor*: reports of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry
 - *Sudomotor/edema*: reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
 - *Motor/trophic*: reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
- (3) Must display at least one sign at time of evaluation in *two or more* of the following categories:
 - *Sensory*: evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch and/or deep somatic pressure and/or joint movement)
 - *Vasomotor*: evidence of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or asymmetry
 - *Sudomotor/edema*: evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
 - *Motor/trophic*: evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
- (4) There is no other diagnosis that better explains the signs and symptoms

Abbildung 1: Budapest-Kriterien [137]

Mittels einer quantitativen sensorischen Testung (QST) kann die Diagnosestellung erleichtert werden. Auf deren Technik wird im Abschnitt „Material und Methoden“ eingegangen (Seite 43-46). Die Ergebnisse der QST gelten bei der Diagnose CRPS aber nicht als beweisend [131]. Zur Verlaufskontrolle eignet sich die CRPS-Schwerskala CSS (CRPS severity score). Diese schließt anamnestische und vom Untersucher festgestellte Symptome auf CRPS ein, wobei pro Symptom oder Zeichen ein Punkt vergeben wird. So kann eine maximale Punktzahl von 16 erreicht werden [138]. Der CSS zeigt in seiner Punktzahlveränderung im Verlauf eine positive Korrelation zu Änderungen der Schmerzintensität, funktionellen Beeinträchtigungen und emotionalen Lagen. Er kann valide für das klinische Monitoring als auch für die Abschätzung des Outcomes verwendet werden [138, 139]. Zusätzlich eignen sich ein Schmerzrating, die Untersuchung der Kraftgrade und des Bewegungsumfangs, Umfangsmessungen der Extremitäten sowie die Dokumentation der vegetativen Störungen. Außerdem stellt eine Fotodokumentation eine geeignete Verlaufskontrolle dar [88].

2.5.7 Therapie

Es existieren noch keine ausreichend validierten Studien zu standardisierten Therapieregimen, die Ansätze richten sich individuell nach dem Patienten, Stadium, Schweregrad und Dauer der Erkrankung. Es sollten medikamentöse und nicht medikamentöse Verfahren kombiniert werden, mit dem Ziel der Schmerzreduktion und Schmerzkontrolle, Erhalt der Motorik und Verhinderung einer Chronifizierung [88, 131]. Singh et al. (2004) empfehlen ein interdisziplinäres Schmerzmanagement, das Wert auf rehabilitative Maßnahmen legt. Dabei spielt eine frühzeitige Kombination von Physio- und Ergotherapie sowie neuropsychologischen Verhaltensstrategien eine Rolle, die von interventionellen und medikamentösen Maßnahmen unterstützt werden [140]. Die Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2018) schlagen ein dreistufiges Therapiekonzept vor. Zu Beginn steht Bewegung unter aktiver Mitarbeit der Patienten im Mittelpunkt, wobei passive oder erzwungene Bewegungen kontraindiziert sind. Eine adäquate Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema, unter Ausschluss starker Opiode, stützt dieses Stadium [88, 141]. In der akuten Phase werden Bisphosphonate und Glukokortikoide aufgrund ihrer antiinflammatorischen und antiödematösen Eigenschaften eingesetzt [88, 131]. Zur Behandlung zentraler Prozesse können NMDA-Rezeptorantagonisten oder Antagonisten und Wiederaufnahmehemmer von Noradrenalin verwendet werden [26, 69]. Darüber hinaus können Koanalgetika wie Gabapentin oder Pregabalin eingenommen werden [88, 142, 143]. Danach liegt der Fokus auf aktivierenden Rehabilitationsmaßnahmen und der Behandlung von Funktionsstörungen. Die Reintegration in den Arbeitsalltag und das soziale Umfeld stellt einen weiteren Faktor dar [88].

2.6 Prognose von CRPS mit SMP

Der Therapieerfolg von CRPS-Patienten mit und ohne SMP hängt von einer frühen Diagnosestellung ab [2]. Schattschneider et al. (2006) gehen von einer sympathisch-afferenten Kopplung hauptsächlich im akuten Stadium des CRPS aus. Sie sind der Meinung, dass die SMP-Komponente im Verlauf abnimmt, sodass Interventionen im chronischen Stadium weniger effektiv wirken [144]. Nach einer Cochrane-Metaanalyse (2013) erbrachten IVRS mit Guanethidin bei CRPS-Patienten nur mittelmäßige Evidenz, sind nicht effektiv und gehen mit hohem Risiko unerwünschter Wirkungen einher [145]. Im Fallbericht von Gungor et al. (2018) erbrachten sympathische Blocks bei CRPS-Patienten mit SMP dagegen positive Ergebnisse. Die Patienten berichten

von kompletter Schmerzreduktion und einem Verschwinden der Symptome innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosestellung. Hier werden, entgegen anderer Meinungen, sympathische Blocks im Frühstadium empfohlen, vor Physiotherapie und anderen invasiven Interventionen [146]. Niaki et al. (2011) zeigten zudem intravenöse Phentolamin-Infusionen als gute Option zur Schmerzlinderung bei CRPS-Patienten mit SMP [147]. Bei rechtzeitiger Diagnose und adäquater Therapie kann die Prognose günstig ausfallen. Die erhöhte Konzentration antiinflammatorischer Zytokine reduziert sich und nähert sich nach etwa sechs Monaten den Konzentrationen von Gesunden an [148]. Meist muss aber trotzdem mit einer Schmerzprogredienz von bis zu einem Jahr gerechnet werden. Das CRPS bei Kindern gestaltet sich in der Therapie anders als bei Erwachsenen. Es tritt seltener auf und hat prinzipiell eine gute Prognose [101]. Daher sind invasive Maßnahmen nicht zu empfehlen, stattdessen adäquate Schmerz- und Physiotherapie in Kombination mit Verhaltenstherapie, falls erforderlich [88].

Aufgrund des Mangels an Evidenz, kann bisher weder die direkte Beteiligung des sympathischen NS bei CRPS vollständig nachgewiesen noch eine eindeutige Therapie empfohlen werden. Die Rolle des Sympathikus und ab welchem Zeitpunkt Blockaden sinnvoll erscheinen, um eine günstige Prognose positiv zu beeinflussen, kann nicht beantwortet werden. Es werden zukünftig noch weitere Studien nötig sein, um evidenzbasierte Empfehlungen abgeben zu können und die genauen pathophysiologischen Mechanismen zu klären.

3. Methoden

3.1 Probanden

Die Studie umfasst eine Testgruppe mit einer Stichprobe von 20 Probanden, darunter zehn weibliche und zehn männliche Probanden im Alter zwischen 22 und 30 Jahren (Durchschnittsalter \pm Standardabweichung $26 \pm 3,37$ Jahre). In vier Untergruppen unterteilt, fanden die Untersuchungen im Zeitraum von Juni 2015 bis November 2016 in der Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz statt. Es wurden ausschließlich gesunde Probanden für die Studie ausgewählt, die in den vorherigen vier Wochen keine Schmerzmittel eingenommen und keine größeren Schmerzergebnisse z.B. im Rahmen einer Operation erlebt hatten. Ausschlusskriterien waren psychische Störungen wie Depression oder Angststörungen, da diese einen Einfluss auf die Schmerzverarbeitung haben, Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus, neurologische Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit. Jeder Proband wurde darauf hingewiesen, am Untersuchungstag vier Stunden vor der Testung Genussmittel und damit mögliche Interaktionen zu vermeiden. Die Probanden wurden im Detail über die Studie, Untersuchungen, mögliche Risiken und Nebenwirkungen informiert und aufgeklärt. Sie gaben zur Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung ab (siehe Anhang Seite 104-107). Im Anschluss an diese Testreihe erfolgte im Juli 2019 die Testung der Kontrollgruppe mit einer Stichprobe von 15 Probanden. Dabei erklärten sich acht Frauen und sieben Männer, mit einem Altersdurchschnitt von $24,8 \pm 3,78$ Jahren, bereit. Die oben genannten Kriterien wurden erfüllt.

3.2 Versuchsaufbau und Studiendesign

Diese klinisch-prospektive Studie beschäftigt sich mit der Frage, welchen Einfluss Katecholamin-Rezeptoren auf die individuelle Schmerzwahrnehmung ausüben. Hierzu wurde über 24 Wochen in einem vierwöchigen Abstand untersucht, ab wann sich Rezeptoren auf sich regenerierenden Nervenfasern ausbilden. Dafür wurde zunächst ein Versuchsprotokoll konzipiert (siehe Anhang Seite 98-101), um die Durchführung der Studie zu standardisieren und zu kontrollieren. Getestet wurden fünf mal fünf cm große Hautareale an beiden Unterarmen der Probanden. Diese wurden beim ersten Termin im oberen Drittel der volaren Unterarmseiten markiert und anschließend auf Folien übertragen. Mit dieser individuellen Schablone konnte bei jeder

weiteren Testung das Hautareal wieder aufgefunden und markiert werden, um präzise im Testareal untersuchen zu können. Bevor die Versuchsreihe startete, erhielt jeder Proband nochmals eine genaue Einführung, um sich mit dem Ablauf vertraut zu machen. Hierzu gehörten vor allem auch Probedurchläufe der thermischen Testung. Zunächst wurden die Basiswerte der thermischen Testung sowie die der mechanischen Schmerzschwelle mittels Pinprick, ohne vorherige Intervention, bestimmt. Danach wurde ein Laser Doppler Imaging (LDI) Basisbild beider volarer Unterarme erstellt. Im Anschluss konnten die Adrenorezeptoragonisten Phenylephrin rechts und Clonidin links intrakutan injiziert und erneut LDI-Bilder erstellt werden. Währenddessen wurde ein Schmerzrating durchgeführt und das Hyperalgesieareal mittels von-Frey-Filamenten markiert, welches danach mittels Fotodokumentation festgehalten wurde (siehe Anhang Seite 102). Im Anschluss erfolgten eine weitere thermische Testung und eine mechanische Schmerzschwellenbestimmung. Der erste Termin wurde mit einer einstündigen Applikation eines vier mal vier cm großen Capsaicin-Pflasters beendet. Dies war die Voraussetzung für weitere Untersuchungen in Woche vier, acht, 12-14 und 24-26. Der Untersuchungsablauf blieb dabei identisch, nur ohne die Bestimmung des Baselinewertes.

Zeitlicher Ablauf der Versuchsreihen innerhalb jeder Sitzung („Baseline“ in Woche 0, dann Woche 4, 8, 12-14 und 24-26)

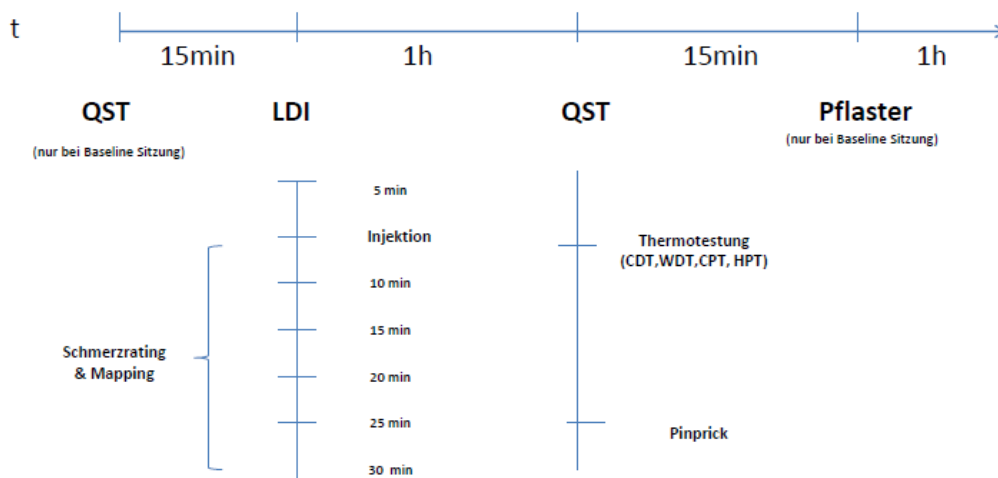


Abbildung 2: zeitlicher Ablauf der Versuchsreihe im Überblick

3.3 Materialien

3.3.1 Qutenza™ kutanes Pflaster

Die verwendeten Qutenza™ Pflaster enthalten 179 mg Capsaicin, was 640 Mikrogramm auf 1 cm² eines Pflasters entspricht [149].

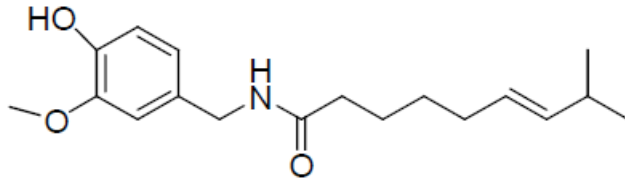


Abbildung 3: chemische Struktur von Capsaicin [150]

Capsaicin ist ein scharfer Grundbestandteil verschiedener Arten von Capsicum (Paprika) und chemisch gesehen ein Fettsäureamid, siehe Abb. 3 [151]. Die molekulare Struktur wurde erstmals von Nelson beschrieben [152]. Es ist Inhaltsstoff von Peperoni, kann den Körper aufheizen und den Kalorienverbrauch fördern [153]. Capsaicin bzw. 6-Nonenamid, N-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methyl aus der Gruppe der Lokalanästhetika ist ein TRPV1-Rezeptoragonist, der die TRPV1-exprimierenden Nozizeptoren aktiviert. Durch die Freisetzung von Neuropeptiden kann es zu Stechen und Erythemen kommen [149].

3.3.1.1 Transient-receptor-potential-vanilloid-receptor-1 (TRPV1)

Auf molekularer Ebene gehört der TRPV1 zur TRP Superfamilie der Kationenkanäle, die in sieben Untergruppen unterteilt wird [154, 155]. Neben den TRPV („Vanilloid“) existieren TRPC („Canonical“), TRPM („Melastatin“), TRPA („Ankyrin“), TRPP („Polycystin“), TRPML („Mucolipin“) und TRPN („no mechanoreceptor potential C“). Die TRPV Unterfamilie umfasst sechs Vertreter (TRPV1-6) [155]. Der TRPV1-Kanal war der erste Vertreter seiner Unterfamilie, der identifiziert werden konnte und bisher am meisten untersucht wird. Er wurde in den Neuronen des Spinal- und des Trigemininalganglions gefunden und wird sowohl in spinalen als auch in peripheren und nicht neuronalen Zelltypen exprimiert [154, 155]. Der TRPV1 besteht aus 838 Aminosäuren und weist ein Gewicht von 95 kDa auf [15]. Er ist ein ionotroper, Kalzium-permeabler, nicht-selektiver Rezeptorkanal. Strukturell ist er ein tetrameres Membranprotein mit vier identischen Untereinheiten, die sich um eine hydrophobe Pore anordnen. Jede Untergruppe zeigt eine Topologie von sechs Transmembransegmenten (S1-

S6) mit einer Pore zwischen dem fünften und dem sechsten Segment. Außerdem existieren ein zytoplasmatischer Amino- (N) mit 432 Aminosäuren und ein Carboxy- (C) Terminus mit 154 Aminosäuren [15, 154].

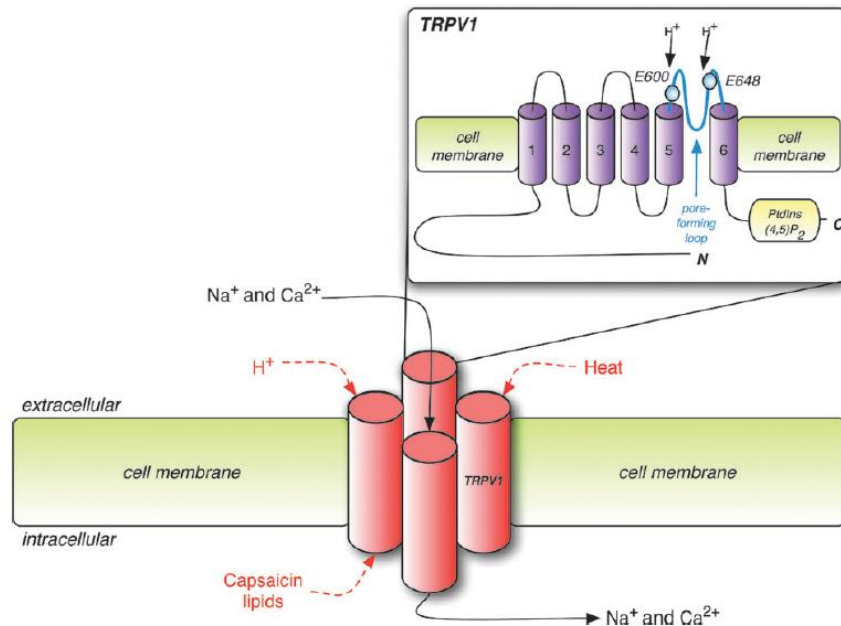


Abbildung 4: Aufbau des TRPV1-Kanals [156]

Abbildung 4 zeigt die tetramere Struktur eines TRPV1-Rezeptor Proteins innerhalb einer Zellmembran. Dieses wiederum besteht aus sechs transmembranen Domänen, Glutamat-Bindungsstellen sowie einer verschließbaren Pore [156].

3.3.1.2 Pharmakodynamik

Der TRPV1-Rezeptor ist ein wichtiges Hitzetransduktionsmolekül in den sensorischen Endigungen der Nozizeptoren [157]. Er kann durch verschiedene Einflüsse, wie Hitze über 45 °C, Azidose (pH unter 5,4) und exogene Agonisten wie die Lipide Capsaicin und Anandamide, aktiviert werden [156, 158]. Die Reaktionsfreudigkeit der TRPV1-Rezeptoren auf diese Aktivatoren wird stark durch Phosphorylierung des Kanalkomplexes, der Anwesenheit von untergeordneten Proteinen und stets wachsender Anzahl allosterischer Modulatoren reguliert [159]. Der Rezeptor beinhaltet in seiner Aminosäuresequenz einige Phosphorylierungsstellen für Proteinkinase A (PKA), Proteinkinase C (PKC) sowie für die Kalzium-Calmodulin-abhängige Kinase II. Die Phosphorylierung und Dephosphorylierung bestimmen die Aktivität des Kanals [160-162]. Im N-Terminus liegen drei bis vier Ankyrin-Domänen, die mit zytosolischen Proteinen interagieren, während im C-Terminus Phosphoinositol- und Calmodulin-bindende sowie PKC-Domänen liegen [163]. PKC katalysiert eine Signalkaskade bzw.

die Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) in Inositoltrisphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG), was zu einer Konformationsänderung und anschließend zu einer Aktivierung des Kanals führt [164, 165]. Zusätzlich zu inaktiven membranständigen Rezeptoren wird eine kalziumabhängige Exozytose vesikulärer TRPV1 Kanäle aktiviert, was beides die Anzahl der Rezeptoren an den peripheren Termini steigert und die Nozizeptoren sensibilisiert [154]. Es kommt zu einer transienten Öffnung des Kanals mit Depolarisation, die durch Natrium- und Kalziumioneneinstrom getriggert wird. Die Kalzium-Natrium-Permeabilität kann sich von 8:1 auf bis zu 25:1 während einer längeren Capsaicin-Exposition steigern, wodurch eine große Menge Kalzium seinem elektrochemischen Gradienten entlang der Nervenfasern folgen kann [166]. Die Kalziummenge wird zusätzlich durch die intrazelluläre Ausschüttung aus dem endoplasmatischen Retikulum erhöht. Außerdem kommt es zur Freisetzung des Neuropeptids CGRP und infolgedessen zur Vasodilatation [167]. Die sensorischen Nervenfasern, hauptsächlich C- und A-delta-Fasern, bilden ein Aktionspotential aus, das sich bis ins Rückenmark und das Gehirn ausbreitet und dort Empfindungen wie Brennen, Stechen oder Juckreiz auslöst. Durch exogene lokale Agonisten kann es zu einem langanhaltenden, lokalen Effekt auf die Nozizeptoren kommen, was als Desensibilisierung beschrieben wurde [158].

3.3.1.3 Desensibilisierung und Defunktionalisierung

Desensibilisierung bezeichnet die Verringerung der Empfindlichkeit eines Rezeptors, Ionenkanals oder intrazellulärer Signalwege nach einer verlängerten oder wiederholten Agonisten-Exposition [168]. In höheren Dosen und wiederholter Applikation führt Capsaicin zur Desensibilisierung von Nozizeptoren von C- und A-delta Nervenfasern in der Haut. Diese Eigenschaft des Capsaicin-Pflasters macht man sich im Bereich der Schmerztherapie zu Nutze [169]. TRPV1-unabhängige Wahrnehmungen bleiben erhalten. Die Desensibilisierung ist zudem reversibel und kann sich innerhalb weniger Wochen zurückbilden [149]. Da die transienten Effekte auf den TRPV1-Rezeptor wahrscheinlich nicht für langanhaltende Schmerzlinderung sorgen, ist der Begriff „Defunktionalisierung“ zu bevorzugen. Dies soll eine Begriffsverwechslung mit der intrinsischen Desensibilisierung des Rezeptors vermeiden. Die Capsaicin-Desensibilisierung ist somit nicht mit der Desensibilisierung von TRPV1 gleichzustellen, sondern als eine Defunktionalisierung afferenter Neurone durch Stimulation des TRPV1 zu verstehen. Der Kalziumeinstrom bewirkt dabei langanhaltende, funktionale und morphologische Veränderungen afferenter Neurone [168]. Daraus resultieren eine

verminderte, spontane Aktivität und Verlust der Empfindlichkeit auf viele Stimuli. Viele Mechanismen der Capsaicin-induzierten Defunktionalisierung werden derzeit diskutiert. Bspw. führen die Inaktivierung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen und direkte Desensibilisierung von Plasmamembran-TRPV1-Rezeptoren zu einer sofortigen Reduktion neuronaler Erregbarkeit und Empfindlichkeit. Der anhaltende Effekt wird durch die große intrazelluläre Kalzium Pufferkapazität erreicht, wobei einerseits extrazelluläres Kalzium von außen durch den TRPV1 nach innen gelangt und andererseits Kalzium von intrazellulären Speichern freigesetzt wird. Anschließend werden Proteasen aktiviert, was zum Zusammenbruch des Zytoskeletts führt [158]. Höhere Konzentrationen an Capsaicin können durch Hemmung des Elektronentransportes das Transmembranpotential der Atmungskette und die mitochondriale Funktion stören [170]. Die Folgen der gestörten Nozizeptorfunktion werden als Defunktionalisierung zusammengefasst [158].

3.3.1.4 Pharmakokinetik von Capsaicin

Das 8%-ige Capsaicin-Patch wurde entwickelt, um schnell Capsaicin in die Haut abzugeben, während unerwünschte systemische oder umweltbedingte Belastungen minimiert werden [158]. Die Freisetzungsgeschwindigkeit während der Einwirkdauer ist linear, sodass etwa 1% des Capsaicins von der Haut resorbiert wird [149]. Es ist ein lipophiles, nicht wasserlösliches Gemisch mit begrenztem Potenzial, transdermal über die Haut aufgenommen zu werden. Selbst bei systemischer Absorption ist die Wirkdauer kurz [158]. Nach 60-90 min Einwirkzeit eines 8%-igen Patches sind die Plasmakonzentrationen relativ niedrig (maximale Plasmakonzentration C_{max} von 1,86 ng/ml) und nicht lange anhaltend (mittlere Elimination mit einer Halbwertszeit von 1,64 h) [171]. Die Halbwertszeit transdermalen Capsaicins ist im Vergleich zum oralen länger, was wahrscheinlich auf die langsame Abgabe aus dem Patch in die Haut zurückzuführen ist [158]. Oral wird es schnell durch Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber metabolisiert, transdermal aufgenommen wird es jedoch langsam zu zwei Metaboliten, Vanillylamin und Vanillinsäure, abgebaut [172].

3.3.1.5 Qutenza™ Applikation in der Studie

Im vorliegenden Studiendesign wurde eine Defunktionalisierung im Testareal an den Unterarmen angestrebt, um im weiteren Verlauf die Auswirkung von Adrenoagonisten auf die sich regenerierenden Nervenfasern zu untersuchen. Dazu wurde jedem Probanden nach Erfassen der Baseline-Werte ein vier mal vier cm großes Capsaicin-

Pflaster nach Anwendungsempfehlungen des Herstellers appliziert [149]. Die Pflaster wurden an beiden Testarealen an den Unterarmen blasenfrei angebracht und mit Mullbinden und zusätzlicher Folie für 60 min fixiert. Bei starkem Brennen oder Hitzegefühl wurde mittels Cool-Pack gekühlt.

3.3.2 Phenylephrin

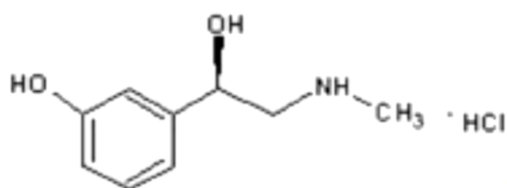


Abbildung 5: : chemische Struktur von Phenylephrin-Hydrochlorid [173]

Phenylephrin ist ein synthetisches Sympathomimetikum (α -Adrenorezeptoragonist) und wird chemisch als (-)-m-Hydroxy- α -[(Methylamino)methyl]benzyl-Alkohol-Hydrochlorid bezeichnet. Die vollständige Struktur ist in Abb. 5 dargestellt. Es ist wasserlöslich und sensitiv auf Licht. Das Gemisch ist klar und farblos. Jeder Milliliter enthält 10 mg Phenylephrin-Hydrochlorid, 3,5 mg Natriumchlorid, 4 mg Natriumcitratdihydrat, 1 mg Citratsäuremonohydrat und 2 mg Natriummetabisulfit in Wasser [173].

3.3.2.1 Pharmakodynamik

Es existieren drei Untergruppen von α_1 -Rezeptoren — α_{1A} , α_{1B} und α_{1D} , die den basalen Gefäßtonus aufrechterhalten und die Kontraktion sowie das hypertrophe Wachstum glatter Muskelzellen vermitteln. Phenylephrin wirkt ähnlich an allen drei Rezeptoruntergruppen und wird klinisch als Vasokonstriktor verwendet [174]. α_1 -Rezeptoren sind postsynaptische Transmembranrezeptoren mit sieben Domänen („seven-transmembrane-receptors“), die G-Protein gekoppelt wirken (G_q). Wird dieses Guanin-Nukleotid-bindende Protein aktiviert, kommt es zur intrazellulären Stimulation der Phospholipase C, A2 und D. Die Umwandlung von Phosphatidylinositolbisphosphat zu Inositol-triphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG) als second messenger wird katalysiert. Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum führt über Aktin-Myosin Interaktion zur Kontraktion und hypertrophem Wachstum glatter Muskulatur [175-178] sowie zur Aktivierung mitogen-aktivierender Kinasen und PI3-Kinase

Signalwegen bis hin zur Vasokonstriktion [174]. Phenylephrin kann bei langer Anwendung eine Down-Regulation von α_{1A} , α_{1B} -Rezeptoren bewirken. Bei α_{1D} -Rezeptoren dagegen führt es zu einer zeit- und dosisabhängigen Hochregulation [179], was in dieser Studie bei kurzer Anwendungsdauer nicht von Relevanz ist.

3.3.2.2 Phenylephrin-Hydrochlorid in der Studie

Phenylephrin wurde bei jeder Untersuchung dazu verwendet, kutan gelegene α_1 -Rezeptoren zu aktivieren. Über mögliche Nebenwirkungen bei intrakutaner Injektion wurden die Probanden aufgeklärt. Zu diesen zählen Haut- und Unterhautnekrosen, allergische Reaktionen auf bestimmte Inhaltsstoffe, Diaphoresis und Abblässen der Haut [173]. Während der Versuchsdurchführung traten keine unerwünschten Reaktionen auf. 10 mg/ml Phenylephrin Hydrochlorid (der Firma West Ward Pharmaceuticals), wurden mit 19 ml Natrium-Chlorid (Isotonische Natriumchlorid-Lösung 0,9%) vermischt, um eine Konzentration von 0,5 mg/ml zu erhalten. Davon wurden 0,5 ml in eine 1 ml Spritze aufgezogen, um 0,1 ml intrakutan in die Mitte des Testareals am rechten volaren Unterarm der Probanden zu injizieren. Ziel jeder Injektion war eine intrakutane oberflächliche Quaddel.

3.3.3 Clonidin

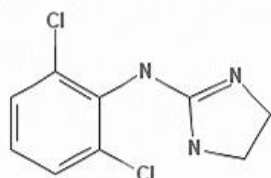


Abbildung 6: chemische Struktur von Clonidin-Hydrochlorid [180]

Clonidin oder auch N-(2,6-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-amin zählt zur Gruppe der Antihypertonika und ist ein α_1 -, α_2 - und Imidazolinagonist [180]. Die Strukturformel von Clonidin ist in Abb. 6 abgebildet.

3.3.3.1 Pharmakodynamik

Clonidin wirkt vielfältig an verschiedenen Rezeptoren. Einerseits beeinflusst es präsynaptische α_2 -Rezeptoren, sowohl zentral als auch peripher. Zudem wirkt es zentral

an postsynaptischen α_2 -Rezeptoren und Imidazolinrezeptoren. Dies führt im Hirnstamm zu einer Reduktion des Sympathikotonus und einer Blutdrucksenkung. Peripher führt es an glatten Gefäßmuskelzellen, über die Senkung des Sympathikotonus, zu einem verringerten Gefäßwiderstand, weniger Herzzeitvolumen und zu einer Blutdrucksenkung [181]. Clonidin wirkt an allen drei Untergruppen des α_2 -Rezeptors ($\alpha_{2a/d}$, α_{2b} , α_{2c}) und führt über die Kopplung an ein Gi-Protein zur verminderten Aktivität der Adenylatcyklase, woraufhin die cAMP-Konzentration (3', 5' – cyclisches Adenosinmonophosphat) sinkt und spannungsabhängige Kalzium-Kanäle inhibiert und kalziumabhängige Kalium-Kanäle aktiviert werden. Weitere intrazelluläre Signalwege werden diskutiert, bspw. die Aktivierung von Phospholipase A₂, C und D [178, 181-183]. Dabei kommt es durch die verminderte Noradrenalinausschüttung zu einer verringerten Aktivität von α_1 -Rezeptoren [40]. Bei den Imidazolinrezeptoren existieren drei Untergruppen I₁ -, I₂- und I₃-Rezeptoren. Clonidin wirkt am I₁-Rezeptor, einem membranassoziierten Molekül mit noch nicht vollständig erforschter Signaltransduktion [184]. Über diesen Rezeptor wird in ventromedialen und rostral-ventrolateralen Arealen der Medulla oblongata die Blutdruckregulation gesteuert [183]. Aufgrund der höheren Affinität zu α_2 - als zu α_1 -Rezeptoren wird die Aktivität des Sympathikus gesenkt und die des Parasympathikus gesteigert. Der Blutdruck wird gesenkt und zusätzlich kommt es zu einer geringeren Noradrenalinausschüttung durch präsynaptische α_2 -Rezeptoren. Dadurch kann die Herzfrequenz und der periphere Widerstand bei hypertensiven Krisen herabgesetzt werden. Außerdem wird die Reninaktivität gemindert [185, 186]. Periphere Wirkungen treten nur nach Applikation intravenöser Boli auf und äußern sich in einer Vasokonstriktion über α_1 -Rezeptoren und einem passageren Druckanstieg. Die Senkung des Blutdrucks tritt nach der oralen Aufnahme von Clonidin nach 30-60 min ein, nach parenteraler Gabe nach 10-15 min [186]. Klinisch wird es neben hypertensiven Krisen auch bei schwer beeinflussbarer Hypertension verwendet, die nicht durch ein Phäochromozytom hervorgerufen wurde [186]. Weiterhin findet Clonidin Anwendung als Sedativum und Analgetikum sowie bei postoperativem Shivering in der Intensivmedizin [180].

3.3.3.2 Clonidin-Hydrochlorid in der Studie

Clonidin wurde für intrakutane Injektionen am linken volaren Unterarm der Probanden verwendet, um die Auswirkungen auf die entsprechenden peripheren Adrenorezeptoren zu untersuchen. Zu den gelegentlichen Nebenwirkungen nach intrakutaner Injektion zählen allergische Reaktionen in Form von Urtikaria, Pruritus oder

Exanthemen [186]. Während der Versuchsdurchführung traten keine unerwünschten Reaktionen auf. Es wurden Clonidin-ratiopharm® Ampullen a 150 µg Clonidin-Hydrochlorid verwendet, zu welchen 0,5 ml Natriumchlorid hinzugefügt wurde, um eine Konzentration von 0,1 mg/ml zu erhalten. Davon wurden 0,5 ml in 1 ml Spritzen aufgezogen, um 0,1 ml intrakutan in das Testareal zu injizieren.

3.3.4 Natrium-Chlorid

Zur Testung der Kontrollgruppe wurde isotone 0,9%-ige Kochsalzlösung der Firma Braun verwendet. Diese zählt zur Gruppe der Verdünnungs- und Lösungsmittel. 100 ml enthalten laut Hersteller 0,9 g Natriumchlorid, was einer Natrium- und Chloridkonzentration von jeweils 154 mmol/l und somit der Plasmaosmolarität des Körpers entspricht. Natrium und Chlorid spielen eine wichtige Rolle im Flüssigkeitshaushalt des Körpers, weshalb die Lösung als Träger für Medikamente oder kurzfristig zum Ausgleich von Flüssigkeitsdefiziten verwendet werden kann. In der vorliegenden Studie wurden 0,1 ml Natrium-Chlorid (NaCl) intrakutan mittels Einmalspritze in das Testareal injiziert. Beim Erzeugen der Hautquaddel wurde, wie auch bei den Testsubstanzen, auf ein standardisiertes Verfahren gemäß der Hygienevorschriften geachtet [187].

3.4 Schmerzerfassung

Nach den intrakutanen Injektionen wurde ein Rating über Spontanschmerzen begonnen. Zunächst direkt nach Einstich in Minute Null, danach jede Minute bis Minute fünf und dann alle fünf Minuten bis Minute 30. Dabei wurde die numerische Rating Skala (numerical rating scale, NRS) verwendet. Dies ist eine sensitive und leicht durchführbare Methode, um das Schmerzempfinden der Probanden zu erfassen und darzustellen [188]. Jedem Probanden wurde erklärt, das Schmerzempfinden in einer Skala von null bis zehn einzuordnen, wobei null kein Schmerzempfinden bedeutet und zehn den größten Schmerz darstellt, den sich die Probanden vorstellen können.

3.5 Quantitative sensorische Testung

Die quantitative sensorische Testung (QST) wurde vom „Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)“ als Testbatterie, bestehend aus sieben Einzeltests, die jeweils 13 Einzelparameter erfassen, standardisiert [189]. Gemäß Protokoll kann so ein somatosensorisches Profil eines Patienten innerhalb einer Stunde

erstellt werden. Die subjektive Testung, die auf die aktive Mitarbeit der Probanden angewiesen ist, beinhaltet die Untersuchung von thermischen, taktilen und Vibrations-Schwellen sowie mechanischen und Druckschmerzschwellen. Dabei wird die Funktion stark myelinisierter A β -Fasern über die mechanische Detektionsschwelle und Vibrationstests beurteilt. Die Funktion der dünn myelinisierten A δ -Fasern wird in der Kaltschwelle sowie mechanischen Schmerzschwelle repräsentiert und die Funktion der marklosen C-Fasern wird durch die Warm- sowie Hitzeschmerzschwelle dargestellt [189]. Nach beendeter Testung kann festgestellt werden, ob bei den Probanden bzw. Patienten Plus- oder Minuszeichen im Sinne einer Hyperalgesie, Allodynie oder Hypalgesie und Hypästhesie vorhanden sind [190]. In der vorliegenden Arbeit wurden Einzeltests herausgegriffen, die im Hinblick auf die Untersuchung von Adrenorezeptoren am relevantesten erschienen. Wenn im Folgenden eine QST erwähnt wird, schließt diese die thermische Testung sowie die Untersuchung der mechanischen Schmerzschwelle mit Hilfe von Nadelreizstimulatoren (Pinpricks) ein. Ein weiteres Element, die Untersuchung der mechanischen Detektionsschwelle mittels von-Frey-Filamenten, wurde herangezogen, um das Hyperalgesieareal zu ermitteln.

3.5.1 Thermische Testung

Bei der thermischen Testung wurde mit dem Thermal Sensory Analyzer II (TSA 2001-II, Medoc, Israel) und dem dazugehörigen Computerprogramm Win.TSA (Version 5.35) – thermal mode gearbeitet. Die 9,0 cm² große, wasserdurchströmte Thermodenoberfläche mit Peltier-Element wurde im Testareal an den volaren Unterarmen mittels eines Klettverschlusses fixiert. Zur Testung der Kalt- und Warmschwellen wird die Thermode computergestützt abgekühlt oder erhitzt [190]. Bei Testung der Kaltschwelle (Cool detection threshold, CDT) kühlt die Thermode, ausgehend von einer Basistemperatur von 32 °C mit einer Geschwindigkeit von 1 °C pro Sekunde, ab. Bei der Warmschwelle (Warm detection threshold, WDT) erhöht sich die Temperatur ausgehend von 32 °C bis auf 50 °C. Um Hautschäden zu vermeiden, schaltet sich das Gerät automatisch bei Erreichen von 0 °C oder 50 °C aus und kehrt zur Ausgangstemperatur zurück [190]. Die Testung wurde insgesamt dreimal an beiden Testarealen durchgeführt und daraus der Mittelwert bestimmt. Die Probanden wurden nach der „Handlungsanweisung für den Untersucher — eine standardisierte Testbatterie für die sensorische Testung“ instruiert, bei geschlossenen Augen die Stopptaste zu drücken, wenn sie ein Kälte- oder Wärmegefühl wahrnahmen [191]. Anschließend wurden die Schmerzschwellen für Kälte (Cold pain threshold, CPT) und Hitze (heat

pain threshold, HPT) bestimmt. Hierzu wurde der Proband aufgefordert, den Vorgang zu stoppen, sobald er zusätzlich zum Kälte- oder Wärmeempfinden einen Schmerz wahrnahm [191]. Die Testung der Schmerzschwellen erfolgte insgesamt dreimal, wobei diese als Mittelwert der drei Einzelwerte, berechnet wurden [190].

3.5.2 Mechanische Schmerzschwelle

Die mechanische Schmerzschwelle (mechanical pain threshold, MPT) wurde mit Hilfe von Nadelreizstimulatoren (Pinpricks, MRC Systems GmbH, Deutschland) ermittelt. Die stumpfen Nadeln, die von Stahlhülsen umschlossen sind, können Intensitäten von 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN ausüben [190]. Die Probanden sollten dabei die Augen schließen und sich äußern, ob sie den senkrecht applizierten Reiz im Testareal als spitz oder stumpf empfanden. Begonnen wurde aufsteigend mit 8 mN. Sobald eine Schmerzwahrnehmung erfolgte, verwendete man umgekehrt absteigende Intensitäten, bis kein Schmerz mehr wahrgenommen wurde [191]. In fünf Serien von ab- und aufsteigenden Intensitäten erfolgte so die Ermittlung der Schmerzschwelle.

3.5.3 Mechanische Detektionsschwelle

Laut DFNS-QST-Protokoll werden zur Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (mechanical detection threshold, MDT) standardisierte Sets von von-Frey-Filamenten (OptiHair₂-Set, Marstock Nervtest, Deutschland) verwendet. Sieben Glasfaserfilamente stehen in Stärken zwischen 0,25 mN und doppelt proportional aufsteigend bis 512 mN zur Verfügung. Sie besitzen eine kugelige Oberfläche mit der die Haut höchstens zwei Sekunden berührt werden sollte [190]. Zur Bestimmung des Hyperalgesieareals nach Injektion der α -Adrenoagonisten Phenylephrin am rechten und Clonidin am linken volaren Unterarm, wurde ein Mapping ab Minute fünf alle fünf Minuten bis Minute 30 nach Injektion durchgeführt. Hierfür wurde ein von-Frey-Filament der Stärke 128 mN ausgewählt. Die Grenzen des Schmerzareals wurden ermittelt, indem das Filament am Unterarm von vier Startpunkten in Richtung des Injektionsortes im Testareal bewegt wurde. Zunächst setzte man das Filament unterhalb des Testareals im Bereich der Ellenbeuge auf, danach oberhalb, auf Höhe des Handgelenks und anschließend von radial und ulnar. Die Probanden wurden gebeten, die Augen zu schließen und sich bei Schmerzempfindung zu äußern, woraufhin diese Stellen mit verschiedenen, farbigen Markern gekennzeichnet wurden. Mit Hilfe eines metrischen Lineals wurden daraus Länge und Breite des Schmerzareals ermittelt und

dokumentiert sowie die Gesamtfläche des Schmerzareals berechnet. Die Markierungen wurden bei jeder Testung fotodokumentiert (siehe Anhang Seite 102).

3.5.4 Auswertung QST-Parameter

Die Auswertung der Schwellenwerte erfolgte durch das Software Programm Win.TSA 5.35 – thermal mode für Windows. In einer Matrix (siehe Anhang Seite 103) konnten für die Kalt- und Warmschwellen die Mittelwerte der Temperaturdifferenzen zum Ausgangswert (32 °C) berechnet, danach die mittleren Schmerzschwellen für Kälte- und Hitzeschmerz sowie die mechanischen Schmerzschwellen bestimmt werden. Alle wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2007 dokumentiert. Zur statistischen Auswertung kam das Programm IBM SPSS Statistic 23.00 zur Anwendung. Dabei wurden alle QST-Werte sowohl der Baseline als auch nach Injektion von Clonidin bzw. Phenylephrin und nach Applikation eines Qutenza-Pflasters berücksichtigt. Mit Hilfe des Programms GraphPad Prism 6 konnten die Werte im zeitlichen Verlauf dargestellt werden, wobei die Ausgangswerte graphisch von den restlichen Werten separiert wurden. Alle Werte wurden als Mittelwert \pm Konfidenzintervall (KI) angegeben.

3.6 Laser Doppler Imaging

Das Laser Doppler Imaging der Firma Moor (MoorLDI-MS2 Mobile Stand, Moor Instruments Ltd. Millwey, Axminster, UK) nutzt einen 633 nm Helium-Neon-Laser, um die oberflächliche Hautdurchblutung nichtinvasiv darzustellen. Der Blutfluss, wiedergegeben in Perfusion Units, kann dabei mit einer Auflösung von bis zu 256x256 Pixel kalkuliert werden [192]. Der Lichtstrahl des Lasers durchdringt das oberflächliche Gewebe, wobei Teile davon durch die durchströmenden Blutzellen reflektiert werden. Je nach Geschwindigkeit der Blutzellen und ihrer Konzentration, wird ein anderes Signal am Fotodetektor wahrgenommen. Dabei entstehen zweidimensionale, farbcodierte Bilder, die das Ausmaß des Blutflusses über der gesamten gescannten Oberfläche zeigen [193]. Beim ersten Untersuchungstermin wurden zunächst Baseline-Bilder der Unterarme erstellt. Um die Laserfunktion nicht zu beeinträchtigen, wurden die Probanden instruiert, ihren Schmuck abzulegen. Die Fixierung der Unterarme erfolgte mit einem Vakuumkissen (VacFix®, 15 Liter), um die Testseite in die richtige Position zu bringen und ein Verwackeln zu verhindern. Die Unterarme wurden dabei mit 50 cm Abstand unterhalb des Lasers positioniert. Die Messareale des LDI wurden

individuell an die Länge und Breite der Unterarme angepasst und mit einer Scangeschwindigkeit von 4 ms/Pixel gescannt [194]. Nach den Baseline-Bildern begann jeder weitere LDI-Durchlauf mit der Injektion von Phenylephrin in den rechten und Clovidin in den linken Unterarm. Computergestützt wurden in einem Zeitraum von 30 Minuten alle fünf Minuten, nach Injektion der Substanzen, Bilder der Unterarme nach oben genanntem Prinzip erstellt.

3.6.1 Auswertung LDI-Parameter

Die Bilder der gescannten Hautareale wurden mit dem Laser Processing Programm (Moor LDI 3.01, Moor Instruments Ltd, Axminster, UK) ausgewertet. Zunächst wurde im Baseline-Bild ein geeignetes Hautareal außerhalb des Testareals als Rechteck markiert und die dazugehörigen Ausgangswerte der durchschnittlichen Hautdurchblutung automatisiert berechnet. Die Werte für den mittleren Blutfluss wurden mit der doppelten Standardabweichung addiert und der „cut below“-Wert berechnet. Danach konnte ein Polygon um das größte Flare-Areal, die sog. ROI (region of interest), ausgewählt werden. Die Werte der Arealgröße (in cm^2), total pixels, valid pixels, valid rate, size, flux mean, flux stabw, flux min, flux max und flux median wurden von dem Programm ausgegeben (siehe Abb. 7) und anschließend in eine Exceltabelle übertragen. Für die statistischen Analysen wurde das Programm IBM SPSS Statistic 23.00 verwendet, zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs GraphPad Prism 6.

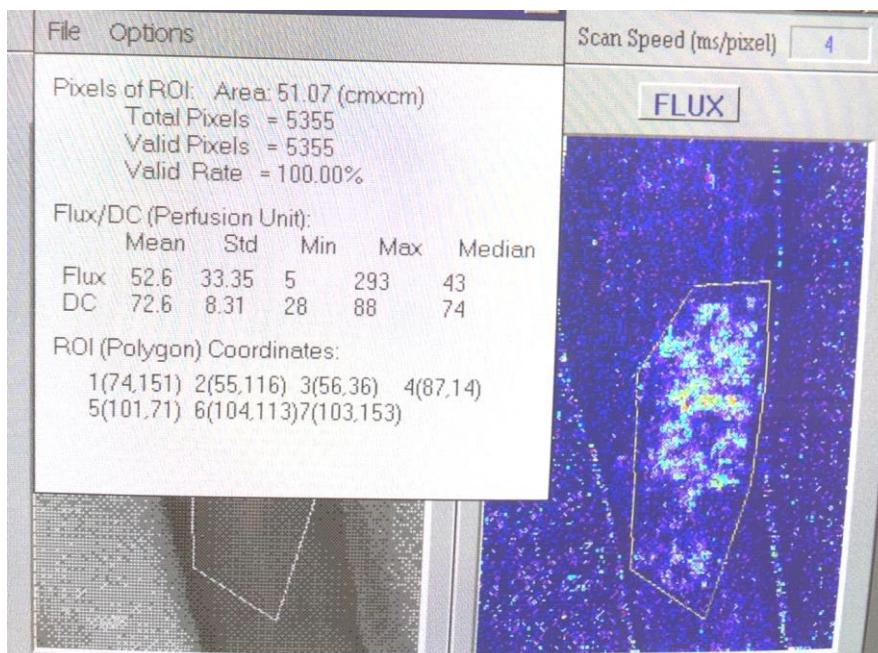


Abbildung 7: Berechnung der LDI Parameter mittels Laser Processing Programm

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Parameter

Die Testgruppe bestand aus jeweils zehn weiblichen und zehn männlichen Probanden im Alter zwischen 22 und 30 Jahren (Durchschnittsalter $26 \pm 3,37$ SD). Tab. 1 zeigt die Mittelwerte der demographischen Daten Alter, Gewicht und Größe mit der jeweiligen Standardabweichung (SD) sowie Minima (Min) und Maxima (Max). Tab. 2 zeigt zusätzlich alle Daten getrennt nach Geschlecht. Im Durchschnitt waren die Frauen jünger, leichter und kleiner als die Männer.

Tabelle 1: deskriptive Statistik demographischer Parameter der Testgruppe (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum)

Probanden Testgruppe (N=20)				
	MW	SD	Min	Max
Alter	26,00	3,37	22,00	35,00
Gewicht (kg)	70,23	13,86	50,00	99,00
Größe (m)	1,76	0,10	1,58	1,94

Tabelle 2: deskriptive Statistik demographischer Parameter der Testgruppe nach Geschlechtern getrennt (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum)

Frauen (N=10)					Männer (N=10)				
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	
Alter	23,70	1,06	22,00	26,00	28,30	3,34	23,00	35,00	
Gewicht (kg)	60,00	6,36	50,00	70,00	80,45	11,53	59,00	99,00	
Größe (m)	1,70	0,05	1,58	1,74	1,83	0,10	1,63	1,94	

Abbildung 8 zeigt Histogramme der oben genannten demographischen Parameter. Bei allen sind die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima sowie eine Normalverteilungskurve abgebildet.

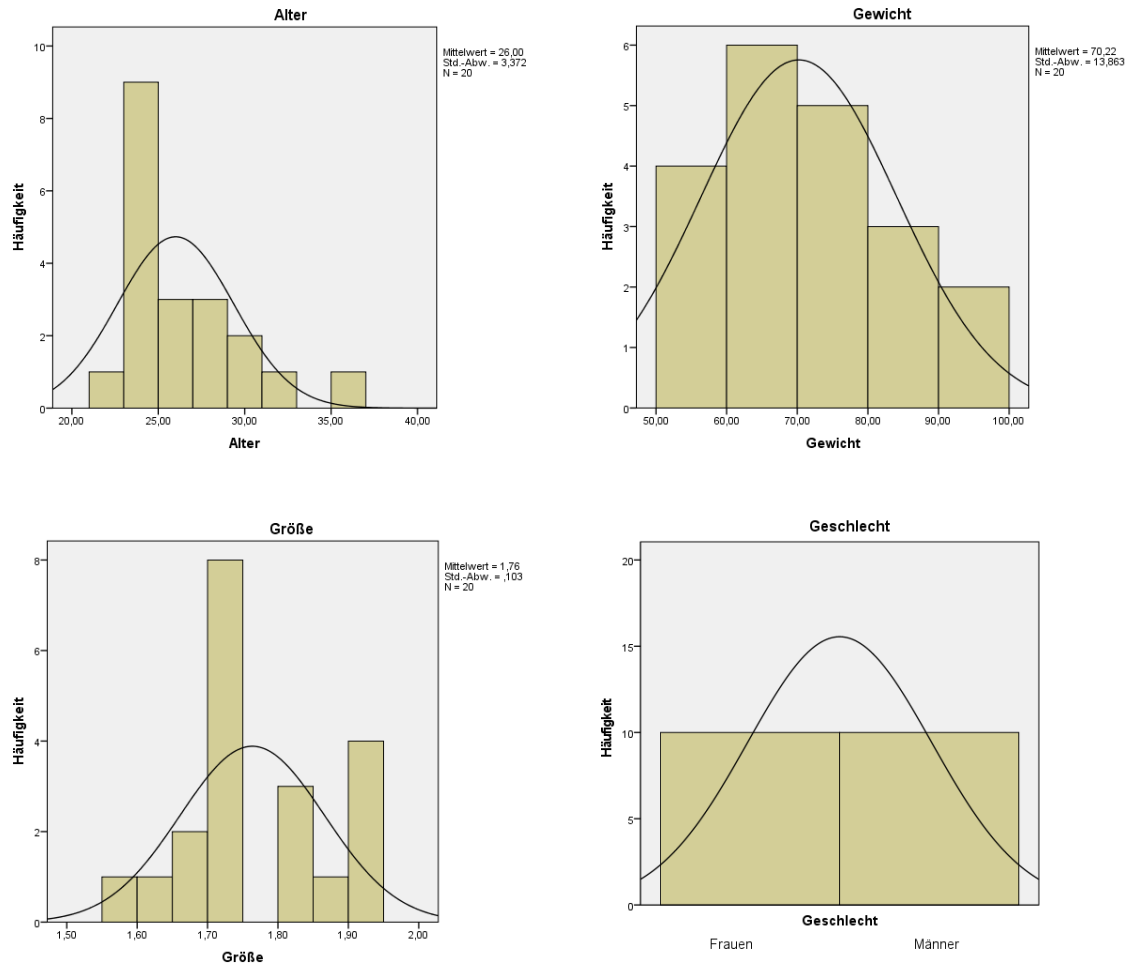


Abbildung 8: Histogramme zur Darstellung der deskriptiven Statistik der Parameter Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht in der Testgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus insgesamt 15 Probanden, darunter acht Frauen und sieben Männer. Ihr Durchschnittsalter lag bei $24,80 \pm 3,78$ SD (siehe Tab. 3). Die weiblichen Probanden waren etwas älter, leichter und kleiner als die Männer (siehe Tab. 4). Abbildung 9 veranschaulicht alle Daten in Histogrammen.

Tabelle 3: deskriptive Statistik demographischer Parameter der Kontrollgruppe (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum)

	Probanden Kontrollgruppe (N=15)			
	MW	SD	Min	Max
Alter	24,80	3,78	20,00	33,00
Gewicht (kg)	69,33	15,56	49,00	93,00
Größe (m)	1,76	0,11	1,58	1,98

Tabelle 4: deskriptive Statistik demographischer Parameter der Kontrollgruppe nach Geschlechtern getrennt (MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum)

	Frauen (N=8)				Männer (N=7)			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
Alter	26,25	3,85	21,00	33,00	23,14	3,19	20,00	28,00
Gewicht (kg)	58,00	8,75	49,00	72,00	82,29	10,44	68,00	93,00
Größe (m)	1,67	0,06	1,58	1,77	1,86	0,52	1,83	1,98

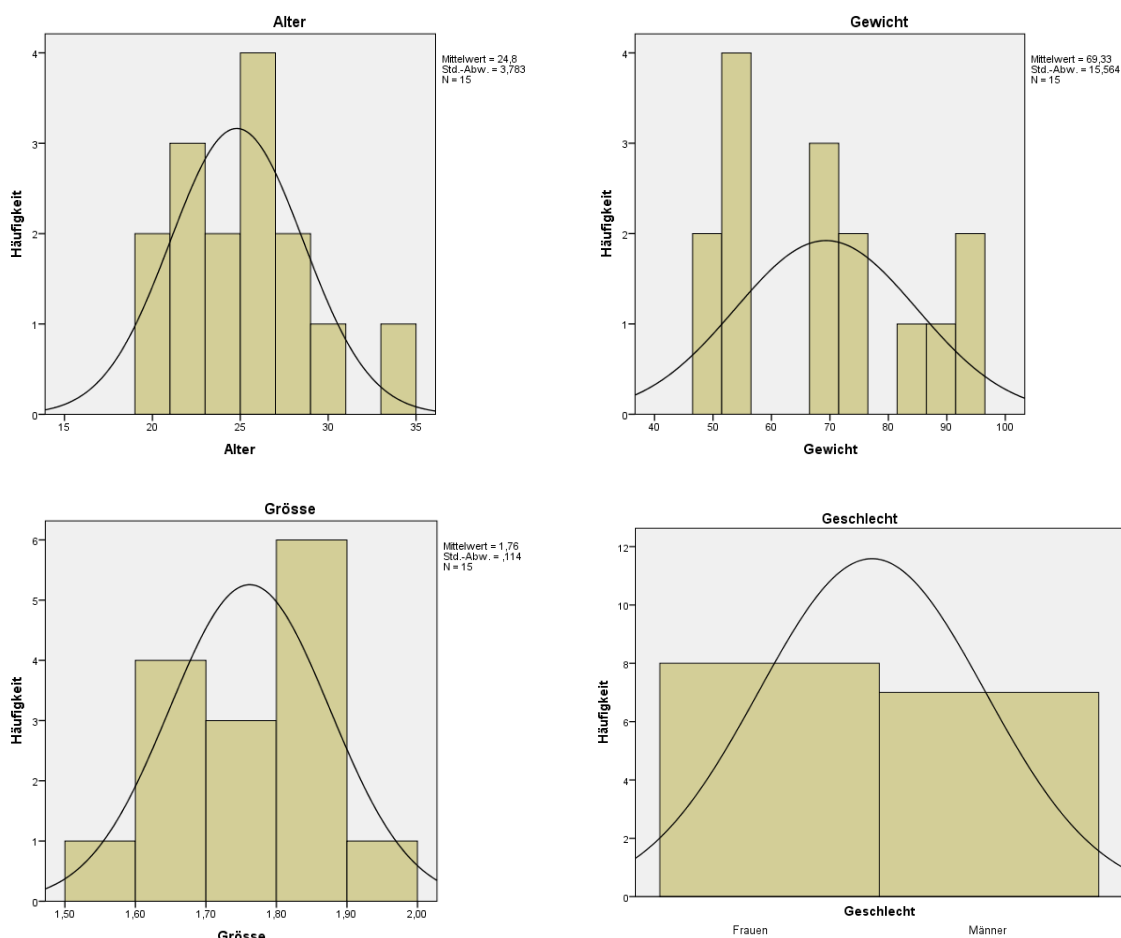


Abbildung 9: Histogramme zur Darstellung der deskriptiven Statistik der Parameter Alter, Gewicht, Grösse und Geschlecht in der Kontrollgruppe

4.2 Prüfung der statistischen Voraussetzung auf Normalverteilung

Zunächst wurden für die QST- und LDI-Parameter ein Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, um die Voraussetzung für parametrische Tests zu überprüfen. Ebenso erfolgte die graphische Darstellung von Histogrammen, Boxplots, Q-Q-Plots, Schiefe und Kurtosis. Dabei galten Werte als signifikant und normalverteilt bei $p > 0.05$. Nachdem sich keine Normalverteilung bei den QST-

Parametern zeigte, erfolgte die weitere Analyse mittels dem nicht-parametrischen Wilcoxon-signed-rank-Test, um signifikante Unterschiede bezüglich der Thermo-, Mechano- und Nozizeption zu erkennen. Hierbei wurden drei Vergleiche angestrebt. Einerseits zwischen den Ausgangswerten und den Daten nach Injektion (Woche 0), zwischen den Werten nach Injektion und nach Qutenza-Applikation (Woche 4) sowie zwischen den Werten nach Applikation und den Daten der letzten Untersuchung (Woche 24-26). Außerdem wurde zwischen den Substanzgruppen getestet. P-Werte unter 0.05 galten als statistisch signifikant. Bei den LDI-Parametern zeigte sich eine grenzwertige Normalverteilung, sodass ebenfalls ein Wilcoxon-signed-rank-Test durchgeführt wurde. Sowohl bei QST- als auch bei LDI-Parametern erfolgte eine weitere Analyse getrennt nach Geschlecht.

4.3 QST-Parameter mit deskriptiver Statistik und Inferenzstatistik

4.3.1 Cool detection threshold (CDT)

Tabelle 5: deskriptive Statistik CDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)

Zeitpunkt	CDT (°C)					CDT (°C)				
	Phenylephrin				Max	Clonidin				Max
MW	SD	Min	Max	MW		SD	Min	Max		
0	-1,13	0,46	-2,20	-0,57	-1,07	0,63	-2,97	-0,37		
1	-2,17	0,87	-4,37	-0,70	-1,55	0,90	-3,57	-0,67		
2	-1,59	0,66	-3,00	-0,60	-1,40	0,52	-2,83	-0,60		
3	-2,07	1,50	-5,33	-0,40	-1,59	0,81	-3,10	-0,67		
4	-2,13	1,36	-6,10	-0,63	-1,57	0,83	-3,67	-0,53		
5	-2,54	2,10	-9,50	-0,70	-2,15	1,79	-8,03	-0,50		

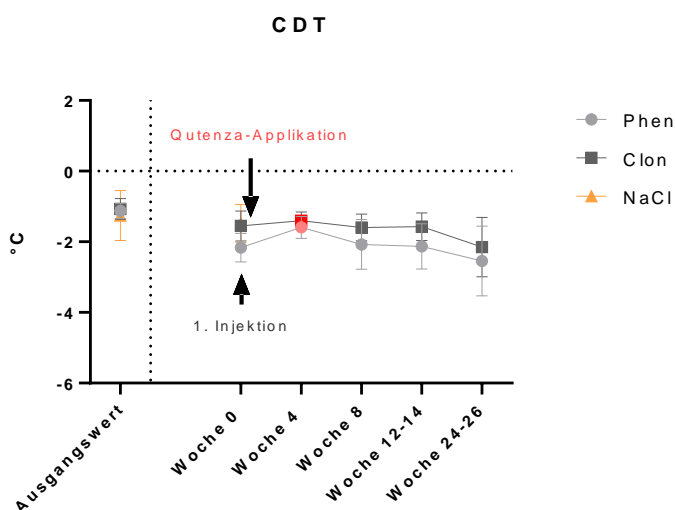


Abbildung 10: zeitlicher Verlauf CDT über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Zunächst wurde die deskriptive Statistik aller Messdaten erstellt. Tabelle 5 und Abbildung 10 zeigen den Verlauf der Mittelwerte der Differenzen zur Ausgangstemperatur (32 °C) in der QST über den gesamten Messzeitraum im Phenylephrin- und Clonidin-Testareal aller Probanden der Testgruppe. Die CDT lag zum Zeitpunkt vor Phenylephrin-Injektion und Qutenza-Applikation bei durchschnittlich $-1,13\text{ °C} \pm 0,46\text{ SD}$. Ende der ersten Injektion fielen die Werte und nach der Qutenza-Applikation und zweiter Injektion sanken die Differenzen der Mittelwerte zum Ausgangswert. Nach der letzten Injektion lagen die Werte bei $-2,54\text{ °C} \pm 2,10\text{ SD}$. Vor Clonidin-Injektion und Qutenza-Applikation lagen die Durchschnittswerte bei $-1,07\text{ °C} \pm 0,63\text{ SD}$. Nach der ersten Injektion sanken die Werte im Mittel. Nach Qutenza-Applikation und der zweiten Injektion zeigte sich ein geringer Anstieg des Mittelwertes. Zur letzten Messung erreichte der Mittelwert sein Maximum bei $-2,15\text{ °C} \pm 1,79\text{ SD}$.

Die Kältewahrnehmung veränderte sich bei allen Probanden nach Qutenza-Applikation. Sie wurde gegen Ende der jeweiligen Messzeitpunkte später registriert als zu Beginn, sowohl im Clonidin- (um $-1,08\text{ °C}$) als auch im Phenylephrin-Testareal ($-1,41\text{ °C}$), wobei im Clonidin-Testareal die Kälte früher empfunden wurde.

Die Tabellen 6 und 7 sowie Abbildung 11 veranschaulichen die Daten, getrennt nach Geschlecht. Der Verlauf ist bei Männern und Frauen innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraumes ähnlich, nur, dass Frauen etwas höhere Ausgangswerte und gegen Ende der Studie höhere Werte erreichten als Männer. Die Frauen in der Testgruppe zeigten ein sensibleres Kälteempfinden und konnten den Kältereiz schneller, bei einer geringeren Temperaturdifferenz, wahrnehmen als Männer.

Tabelle 6: deskriptive Statistik CDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	CDT_w (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	-1,06	0,45	-1,90	-0,57	-1,06	0,77	-2,97	-0,37
1	-2,03	0,87	-3,13	-0,70	-1,65	0,98	-3,57	-0,67
2	-1,66	0,85	-3,00	-0,60	-1,36	0,53	-2,10	-0,60
3	-1,43	0,63	-2,70	-0,40	-1,45	0,76	-3,00	-0,67
4	-1,71	0,88	-3,43	-0,70	-1,66	0,95	-3,67	-0,53
5	-1,95	1,08	-3,70	-0,70	-1,72	0,99	-3,37	-0,50

Tabelle 7: deskriptive Statistik CDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	CDT_m (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	-1,19	0,48	-2,20	-0,63	-1,08	0,50	-2,27	0,57
1	-2,30	0,89	-4,37	-1,00	-1,45	0,85	-3,27	-0,67
2	-1,52	0,44	-2,33	-0,83	-1,44	0,54	-2,83	-0,87
3	-2,72	1,85	-5,33	-0,60	-1,74	0,86	-3,10	-0,67
4	-2,55	1,66	-6,10	-0,63	-1,48	0,73	-3,17	-0,60
5	-3,14	2,72	-9,50	-0,90	-2,58	2,32	-8,03	-0,80

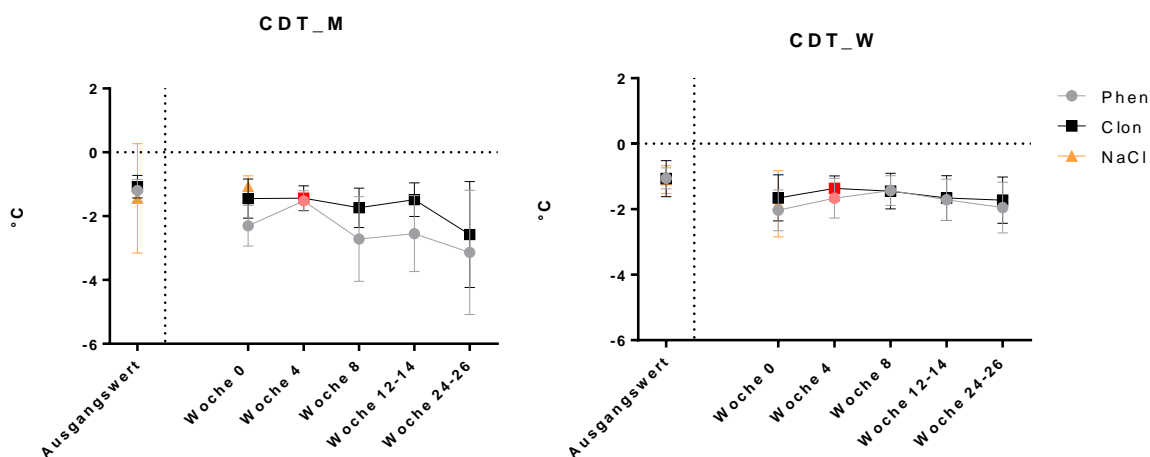


Abbildung 11: zeitlicher Verlauf CDT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Tabelle 8 sowie Abbildungen 10 und 11 zeigen den Verlauf der Mittelwerte von CDT vor und nach NaCl-Injektion. In der gesamten Kontrollgruppe wurde Kälte nach Injektion später wahrgenommen, besonders bei den Frauen. Im Vergleich zeigten die Männer eine frühere Kälteempfindung.

Tabelle 8: deskriptive Statistik CDT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)

Zeitpunkt	CDT NaCl (°C)											
	Gesamt				Frauen				Männer			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	-1,26	1,28	-6,00	0,00	-1,10	0,51	-2,00	-1,00	-1,44	1,85	-6,00	0,00
1	-1,48	0,97	-4,00	-1,00	-1,83	1,21	-4,00	-1,00	-1,07	0,36	-2,00	-1,00

Im Phenylephrin-Testareal zeigte sich zwischen den Ausgangswerten und nach Woche 0 ein signifikanter Unterschied ($Z(N=20) = -3,64, p < 0.001$) in der gesamten Testgruppe, getrennt nach Geschlecht bei Frauen ($Z(N=10) = -2,80, p < 0.01$) und bei Männern ($Z(N=10) = -2,31, p < 0.05$). Vor und nach Clonidin-Injektion ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede in der gesamten Testgruppe ($Z(N=20) = -2,99, p < 0.01$), sowohl bei Frauen ($Z(N=10) = -2,09, p < 0.05$) als auch bei Männern ($Z(N=10) = -2,10, p < 0.05$). In beiden Testarealen sanken die Werte signifikant.

Beim Vergleich der Zeitpunkte nach der ersten Injektion (Woche 0) mit denen nach Qutenza-Applikation und zweiter Injektion (Woche 4) zeigten sich im Phenylephrin-Testareal signifikant niedrigere Werte in Woche 4 bezogen auf die gesamte Testgruppe ($Z(N=20) = -2,41, p < 0.05$), die getrennt nach Geschlecht auch bei den männlichen Probanden zu sehen sind ($Z(N=10) = -2,30, p < 0.05$). Im Clonidin-Testareal zeigte sich dagegen keine Signifikanz.

Der Vergleich der Messzeitpunkte nach Qutenza-Applikation (Woche 4) und den Werten der letzten Untersuchung (Woche 24-26) ergab weder im Clonidin- noch im Phenylephrin-Testareal signifikante Unterschiede in der Kältewahrnehmung. Zwischen den beiden Substanzgruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Phenylephrin und Clonidin nach der ersten Injektion ($Z(N=20) = -2,58, p < 0.01$), auch getrennt nach Geschlecht bei den männlichen Probanden ($Z(N=10) = -2,29, p = 0.02$). Die gemessenen Werte im Phenylephrin-Testareal waren signifikant niedriger als im Clonidin-Testareal.

Um die Ergebnisse der Testgruppe im folgenden Abschnitt besser interpretieren zu können, wurden bei der statistischen Analyse mittels Wilcoxon-signed-rank-Test, die Ausgangswerte der Testgruppe (vor Phenylephrin- und Clonidin-Injektionen) mit denen der Kontrollgruppe verglichen sowie die Daten nach den jeweiligen Injektionen. Zusätzlich wurde untersucht, ob innerhalb der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und denen nach der Injektion existieren.

Dabei ergaben sich für CDT keine signifikanten Unterschiede. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Injektionen von Phenylephrin und Clonidin zu signifikant niedrigeren Werten im Vergleich zu den Ausgangswerten führten, wohingegen NaCl keinen Effekt zeigte.

4.3.2 Warm detection threshold (WDT)

Tabelle 9: deskriptive Statistik WDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)

Zeitpunkt	WDT (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	2,08	1,05	0,73	4,30	2,12	1,43	0,67	1,41
1	2,82	2,41	0,87	10,83	2,28	1,98	0,63	9,87
2	2,01	0,96	0,97	5,17	2,29	1,92	0,70	9,93
3	2,24	1,44	1,10	6,17	2,12	0,98	0,87	4,53
4	2,49	1,83	0,70	9,13	2,31	1,45	0,87	7,00
5	2,41	1,32	1,20	6,73	2,25	1,80	0,87	7,87

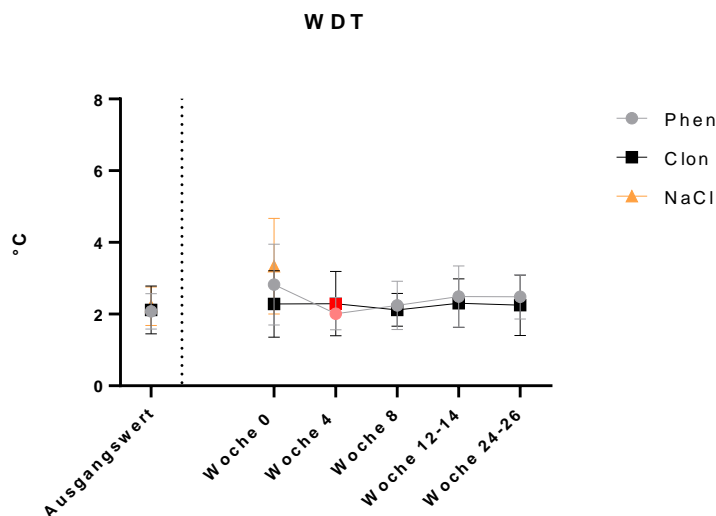


Abbildung 12: zeitlicher Verlauf WDT über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Die deskriptive Statistik ergab für WDT vor Phenylephrin-Injektion und Qutenza-Applikation am rechten Unterarm einen Mittelwert von $2,08\text{ °C} \pm 1,05\text{ SD}$. Tabelle 9 zeigt den weiteren Verlauf über den gesamten Messzeitraum. Ende der letzten Injektion lag der Mittelwert bei $2,41\text{ °C} \pm 1,32\text{ SD}$. Im Clonidin-Testareal ergaben die Baseline-Werte durchschnittlich $2,12\text{ °C} \pm 1,43\text{ SD}$. Bis zur dritten Injektion sank der Mittelwert,

bevor er in Woche 12 wieder anstieg. Nach der letzten Injektion erreichte der Mittelwert $2,25\text{ °C} \pm 1,80\text{ SD}$. Getrennt nach Geschlecht, zeigten die weiblichen Probanden der Testgruppe sensibleres Wärmeempfinden und konnten den Wärmereiz schneller, nach geringerer Temperaturdifferenz, wahrnehmen, als die Männer (siehe Tabellen 10 und 11).

Tabelle 10: deskriptive Statistik WDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	WDT_w (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	1,59	0,70	0,83	2,50	1,65	0,67	0,67	2,97
1	1,91	0,84	0,87	3,37	1,45	0,47	0,63	2,10
2	1,71	0,50	0,97	2,43	1,73	0,58	0,70	2,57
3	1,58	0,48	1,10	2,73	1,56	0,39	0,87	2,10
4	1,85	0,53	1,00	2,63	1,81	0,49	1,10	2,47
5	2,00	1,05	1,20	4,87	1,55	0,51	0,87	2,30

Tabelle 11: deskriptive Statistik WDT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	WDT_m (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	2,56	1,15	0,73	4,30	2,58	1,83	0,80	7,27
1	3,73	3,11	0,87	10,83	3,11	2,55	1,13	9,87
2	2,31	1,22	1,20	5,17	2,86	2,59	1,27	9,93
3	2,91	1,78	1,17	6,17	2,67	1,09	1,67	4,53
4	3,13	2,42	0,70	9,13	2,80	1,90	0,87	7,00
5	2,83	1,50	1,80	6,73	2,94	2,35	1,50	7,87

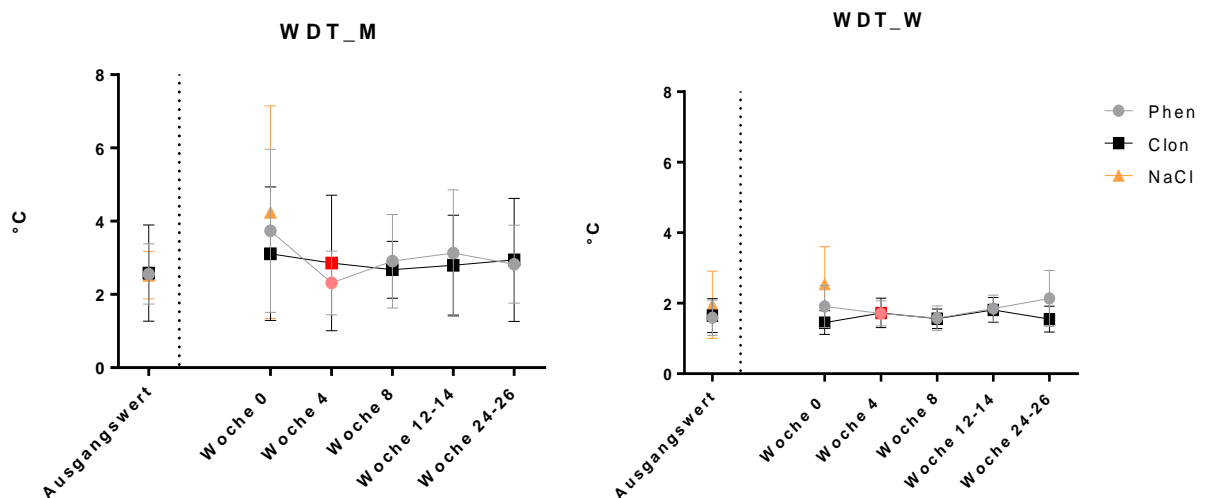


Abbildung 13: zeitlicher Verlauf WDT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Quenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Unterschied im Phenylephrin-Testareal zwischen den Ausgangswerten und Woche 0 ($Z(N=20) = -1,53, p < 0.05$). Die Werte stiegen signifikant. Die Vergleiche zwischen Woche 0 und Woche 4 bzw. Woche 4 und Woche 24-26 zeigten keine Signifikanz nach Qutenza-Applikation. Zwischen den Substanzgruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied nach den ersten Injektionen ($Z(N=20) = -2,00, p < 0.05$). Nach Phenylephrin-Injektion wurden signifikant höhere Werte gemessen als nach Clonidin-Injektion. Getrennt nach Geschlecht bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12: deskriptive Statistik WDT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)

Zeitpunkt	WDT NaCl (°C)											
	Gesamt				Frauen				Männer			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	2,22	0,97	1,00	5,00	1,96	1,14	1,00	5,00	2,52	0,70	1,00	4,00
1	3,34	2,41	1,00	11,00	2,55	1,27	1,00	5,00	4,25	3,14	2,00	11,00

Die deskriptive Statistik von WDT vor und nach NaCl-Injektion zeigt, dass Wärme von allen Probanden nach Injektion später wahrgenommen wurde. Frauen waren dabei sensibler als Männer und konnten die Wärme bei einer geringeren Temperaturdifferenz und somit früher erkennen. Der Wilcoxon-signed-rank-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe. Innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich aber eine Signifikanz zwischen den Werten vor und nach der Injektion von NaCl ($Z(N=15) = -2,17, p < 0.05$). Nach Injektion wurden höhere Werte gemessen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei der Detektion der Warmschwellen Phenylephrin und NaCl signifikante Effekte zeigten und die Wärme-wahrnehmung beeinflussten, wohingegen Clonidin keine Wirkung erzielte.

4.3.3 Cold pain threshold (CPT)

Tabelle 13: deskriptive Statistik CPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)

Zeitpunkt	CPT (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	10,59	8,48	0,00	23,20	11,51	9,01	0,00	27,37
1	11,64	8,99	0,00	25,07	10,95	10,36	0,00	28,13
2	8,53	6,48	0,00	20,83	8,93	7,91	0,00	23,23
3	7,59	6,60	0,00	20,20	7,86	7,74	0,00	21,47
4	7,81	6,68	0,00	18,97	7,78	7,23	0,00	21,63
5	7,15	7,59	0,00	21,60	6,98	8,19	0,00	23,30

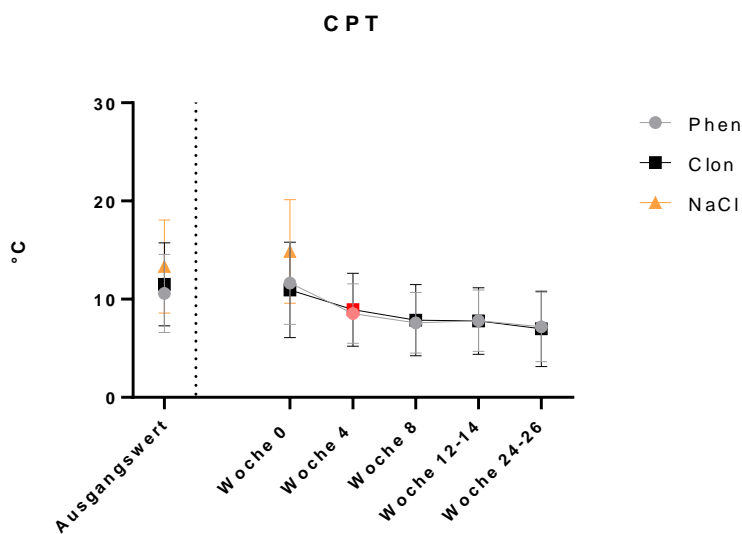


Abbildung 14: zeitlicher Verlauf CPT über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

CPT lag im Durchschnitt vor Injektion und Qutenza-Applikation im Phenylephrin-Testareal bei $10,59\text{ °C} \pm 8,48\text{ SD}$ (siehe Tab. 13 und Abb. 14). Nach der ersten Injektion erreichte der Mittelwert sein Maximum, bevor er über die Wochen abfiel und nach der letzten Injektion sein Minimum erreichte. Vor Injektion und Qutenza-Applikation lagen die Durchschnittswerte im Clonidin-Testareal bei $11,51\text{ °C} \pm 9,01\text{ SD}$. Über die Wochen zeigte der Mittelwert einen kontinuierlichen Abfall, bis zuletzt ein Wert von $6,98\text{ °C} \pm 8,19\text{ SD}$ gemessen wurde. Rein deskriptiv wurde die Kälte nach Qutenza-Pflaster und den Injektionen später als schmerzhaft empfunden als zu Beginn der Testung. Vergleicht man Tabellen 14 und 15 miteinander, ist zu erkennen, dass Frauen den Kälteschmerz tendenziell früher verspürten als Männer.

Tabelle 14: deskriptive Statistik CPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	CPT_w (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	13,09	9,20	0,00	23,20	12,28	8,54	0,00	22,33
1	11,90	10,19	0,00	25,07	11,50	10,00	0,00	27,03
2	8,90	7,95	0,00	20,83	9,31	9,01	0,00	23,23
3	9,20	7,99	0,00	20,20	8,08	8,11	0,00	19,03
4	8,94	7,83	0,00	18,97	8,80	8,77	0,00	21,63
5	9,01	9,22	0,00	21,60	9,51	9,94	0,00	23,30

Tabelle 15: deskriptive Statistik CPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	CPT_m (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	8,10	7,30	0,67	23,13	10,74	9,85	0,00	27,37
1	11,37	8,17	1,77	24,67	10,40	11,26	0,00	28,13
2	8,19	5,01	0,00	15,47	8,55	7,12	0,00	19,63
3	6,01	4,75	0,00	14,27	7,64	7,78	0,00	21,47
4	6,67	5,48	0,00	15,57	6,80	5,59	0,00	16,43
5	5,30	5,39	0,00	14,43	4,45	5,36	0,03	17,00

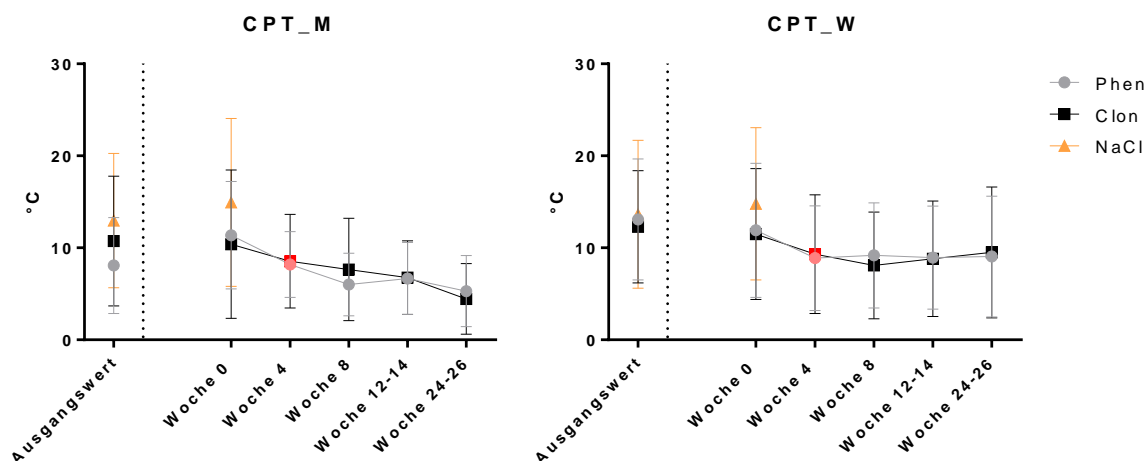


Abbildung 15: zeitlicher Verlauf CPT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Der Wilcoxon-signed-rank-Test erbrachte nur im Phenylephrin-Testareal, beim Vergleich zwischen Woche 0 und Woche 4 signifikant niedrigere Werte in Woche 4 ($Z(N=20) = -2,65, p < 0,01$), die sich bei den weiblichen Probanden widerspiegeln ($Z(N=10) = -2,09, p < 0,05$).

Tabelle 16: deskriptive Statistik CPT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)

Zeitpunkt	CPT NaCl (°C)											
	Gesamt				Frauen				Männer			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	13,01	8,92	0,00	25,00	13,64	9,64	0,00	25,00	12,29	8,73	1,00	24,00
1	14,86	9,53	0,00	27,00	14,79	9,91	0,00	27,00	14,94	9,86	1,00	26,00

Die statistische Analyse innerhalb der Kontrollgruppe ergab keine signifikanten Unterschiede. Alle Substanzen zeigen keinen Effekt auf die Kälteschmerzschwelle nach Injektion.

4.3.4 Heat pain threshold (HPT)

Tabelle 17: deskriptive Statistik HPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)

Zeitpunkt	HPT (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	45,72	2,94	37,67	49,40	45,58	3,22	34,93	48,87
1	43,86	2,75	36,50	46,30	44,22	2,76	37,10	47,53
2	45,54	2,31	38,30	48,47	45,50	2,06	42,13	49,00
3	45,86	1,70	41,93	49,10	47,24	4,47	43,23	64,97
4	46,27	2,09	40,20	49,23	46,23	2,38	40,03	49,57
5	46,27	1,71	40,87	47,87	46,69	1,73	41,97	49,80

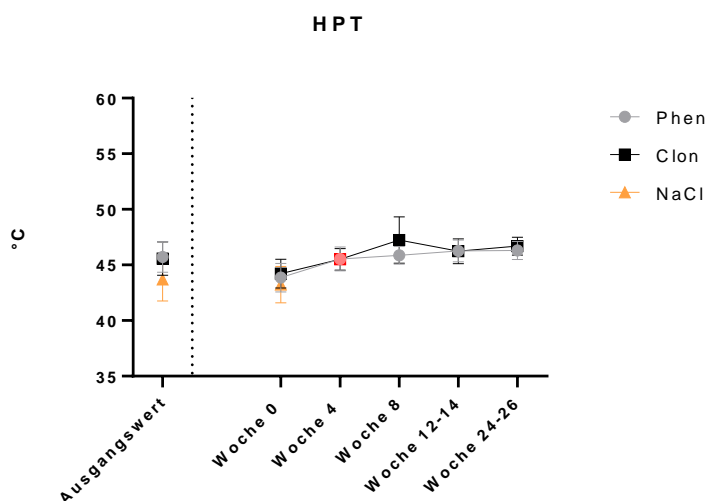


Abbildung 16: zeitlicher Verlauf HPT über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Durchschnittlich lag der Mittelwert vor Injektion und Qutenza-Applikation im Phenylephrin-Testareal bei $45,72 \text{ °C} \pm 2,94 \text{ SD}$. Nach Qutenza-Applikation und zweiter Injektion erreichte der Mittelwert sein Minimum, bevor er über die Wochen bis zum letzten Messzeitpunkt auf $46,27 \text{ °C} \pm 1,71 \text{ SD}$ anstieg (siehe Tab. 17, Abb. 16). Im Clonidin-Testareal lag der HPT-Mittelwert vor Injektion und Qutenza-Applikation bei $45,58 \text{ °C} \pm 3,22 \text{ SD}$. Er sank nach Qutenza-Applikation und zweiter Injektion auf seinen niedrigsten Wert und erreichte bis Woche 24-26 einen Wert von $46,69 \text{ °C} \pm 1,73 \text{ SD}$. Der Hitzeschmerz wurde nach den ersten Injektionen von Phenylephrin und Clonidin zunächst früher und nach Qutenza-Pflaster über die Wochen später wahrgenommen. Tabellen 18 und 19 veranschaulichen, dass Frauen den Hitzeschmerzreiz etwas früher wahrnahmen als Männer. Die Schwellen sind annähernd ähnlich, bis auf einen Peak bei den Frauen in Woche 8.

Tabelle 18: deskriptive Statistik HPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	HPT_w (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	45,35	2,64	39,60	47,43	45,30	1,94	40,70	47,37
1	43,67	2,70	38,43	46,23	43,83	2,44	38,47	46,03
2	45,86	1,77	43,33	48,47	45,23	1,86	42,77	47,93
3	45,56	1,52	42,93	47,47	48,10	6,10	44,37	64,97
4	45,96	1,80	42,83	48,07	45,59	2,87	40,03	48,77
5	46,10	1,19	44,00	47,53	46,02	1,89	41,97	48,03

Tabelle 19: deskriptive Statistik HPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	HPT_m (°C)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	46,10	3,30	37,67	49,40	45,85	4,23	34,93	48,87
1	44,05	2,95	36,50	46,30	44,61	3,12	37,10	47,53
2	45,23	2,81	38,30	47,73	45,78	2,30	42,13	49,00
3	46,17	1,89	41,93	49,10	46,38	1,90	43,23	48,67
4	46,57	2,43	40,20	49,23	46,87	1,67	43,33	49,57
5	46,45	2,17	40,87	47,87	47,36	1,31	45,50	49,80

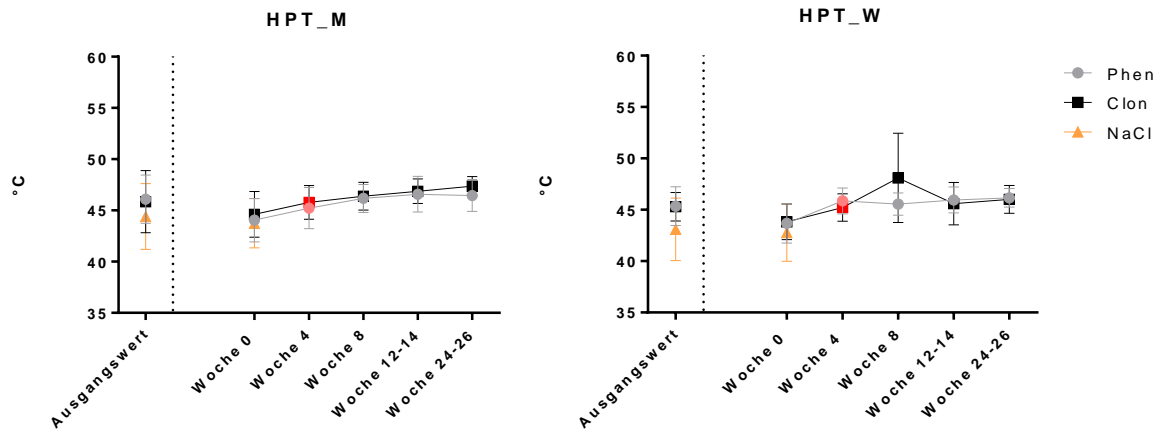


Abbildung 17: zeitlicher Verlauf HPT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in °C. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Der Wilcoxon-signed-rank-Test ergab zwischen den Ausgangswerten und Woche 0 ($Z(N=20) = -3,77, p < 0.001$) einen signifikanten Unterschied im Phenylephrin-Testareal. Die Werte wurden kleiner. Im Vergleich zu Woche 0 stiegen die Werte in Woche 4 signifikant ($Z(N=20) = -3,55, p < 0.001$). Beim Vergleich zwischen den Werten von Woche 4 zu Woche 24-26 zeigten sich signifikant höhere Werte in Woche 24-26 ($Z(N=20) = -2,37, p < 0.05$). Im Clonidin-Testareal konnten Signifikanzen zwischen den Ausgangswerten und Woche 0 ($Z(N=20) = -2,84, p < 0.01$) festgestellt werden. Die Werte sanken signifikant. Beim Vergleich zwischen Woche 0 und 4 ($Z(N=20) = -2,39, p < 0.05$) konnten in Woche 4 und beim Vergleich zwischen Woche 4 und Woche 24-26 ($Z(N=20) = -2,80, p < 0.01$) in Woche 24-26 signifikant höhere Werte festgestellt werden. Zwischen den Substanzgruppen waren die Berechnungen insignifikant.

Nach separater Testung der Geschlechter zeigten sich im Phenylephrin-Testareal bei Männern in Woche 0 signifikant niedrigere Werte im Verhältnis zur Baseline ($Z(N=10) = -2,65, p < 0.01$), in Woche 4 ($Z(N=10) = -2,7, p < 0.01$) signifikant höhere Werte im Vergleich zu Woche 0 sowie in Woche 24-26 ($Z(N=10) = -2,80, p < 0.01$) signifikant höhere Werte im Gegensatz zu Woche 4. Im Clonidin-Testareal ergaben sich bei den Männern signifikante Unterschiede zwischen Woche 4 und 24-26 ($Z(N=10) = -2,19, p < 0.05$). Die Werte stiegen. Bei den Frauen kam es im Phenylephrin-Testareal zu Unterschieden zwischen Baseline und Woche 0 ($Z(N=10) = -2,70, p < 0.01$). Die Werte wurden signifikant kleiner. Beim Vergleich zwischen Woche 0 und 4 nach Qutenza ($Z(N=10) = -2,40, p < 0.05$) stiegen die Werte signifikant. Im Clonidin-Testareal

ergaben sich Signifikanzen zwischen den Ausgangswerten und Woche 0 ($Z(N=10) = -2,60, p < 0.01$). Die Werte wurden kleiner. Beim Vergleich zwischen Wochen 0 und 4 ($Z(N=10) = -2,19, p < 0.05$) zeigten sich signifikant höhere Werte in Woche 4.

Tabelle 20: deskriptive Statistik HPT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)

Zeitpunkt	HPT NaCl (°C)											
	Gesamt				Frauen				Männer			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	43,70	3,50	37,00	48,00	43,09	3,63	37,00	46,00	44,40	3,47	38,00	48,00
1	43,23	2,95	38,00	48,00	42,78	3,34	38,00	46,00	43,75	2,60	40,00	48,00

Tabelle 20 und Abbildungen 16 und 17 zeigen den Verlauf der Mittelwerte von HPT vor und nach NaCl-Injektion der gesamten Kontrollgruppe sowie getrennt nach Geschlecht. Insgesamt wurde die Hitze nach Injektion etwas früher als schmerzhaft empfunden, wobei Frauen etwas sensibler reagierten. Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede. NaCl zeigte im Vergleich zu Phenylephrin und Clonidin keinen Effekt nach Injektion.

4.3.5 Mechanical pain threshold (MPT)

Tabelle 21: deskriptive Statistik MPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) der gesamten Testgruppe (N=20)

Zeitpunkt	MPT (mN)											
	Phenylephrin					Clonidin						
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	35,12	12,73	13,00	51,98	29,94	15,65	8,00	68,59				
1	41,93	20,88	5,66	84,45	37,62	22,49	8,00	90,51				
2	55,10	31,53	22,63	157,59	51,46	28,69	14,93	137,19				
3	64,52	73,97	13,00	362,04	52,82	39,01	7,46	181,02				
4	50,98	45,46	14,93	222,86	45,67	26,44	18,38	137,19				
5	63,78	52,07	14,93	222,86	55,46	48,30	9,85	238,86				

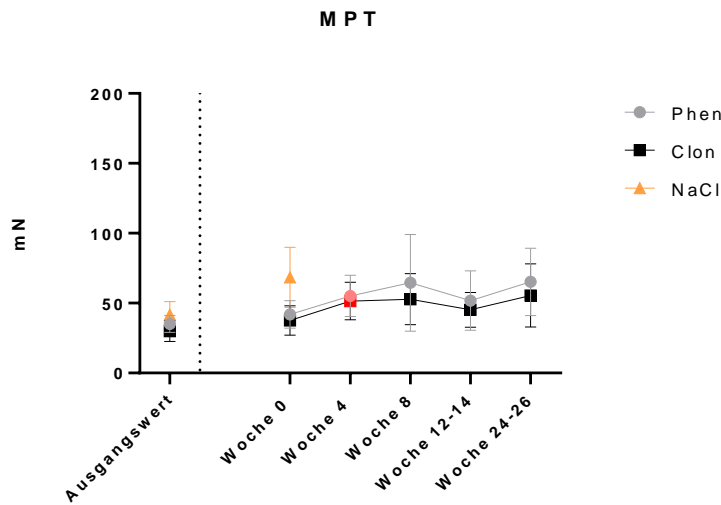


Abbildung 18: zeitlicher Verlauf MPT über 26 Wochen, gemessen in mN. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Abbildung 18 und Tabelle 21 zeigen den zeitlichen Verlauf von MPT. Vor Injektion und Qutenza-Applikation lag der Mittelwert im Phenylephrin-Testareal bei 35,12 mN \pm 12,73 SD. Im Verlauf kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg bis zu einem Maximum von 64,52 mN \pm 73,97 SD in Woche 4. Nach einem geringen Abfall erreichte der Wert nach der fünften Injektion 63,78 mN \pm 52,07 SD. Der MPT-Mittelwert lag im Clonidin-Testareal vor Injektion und Qutenza-Applikation bei 29,94 mN \pm 15,65 SD. Er stieg bis zum Maximum in Woche 8 (52,82 mN \pm 39,01 SD). Nach der vierten Injektion sank er kurzfristig und lag beim letzten Messzeitpunkt bei 55,46 mN \pm 48,30 SD. Rein deskriptiv ist in den Tabellen 22 und 23 zu sehen, dass die mechanische Schmerzschwelle bei Frauen früher erreicht wird als bei Männern, wobei im Phenylephrin-Testareal die Schmerzschwellen tendenziell höher waren als im Clonidin-Testareal.

Tabelle 22: deskriptive Statistik MPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei weiblichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	MPT_w (mN)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	31,62	14,44	13,00	51,98	24,98	9,16	12,13	39,40
1	34,95	15,10	5,66	55,72	29,72	13,50	8,00	48,50
2	48,39	16,31	34,30	90,51	41,11	13,39	21,11	64,00
3	48,98	19,54	13,93	90,51	39,46	14,21	13,93	59,71
4	37,51	15,48	14,93	64,00	36,86	11,67	18,38	45,25
5	39,95	20,35	14,93	84,45	34,75	14,30	9,85	48,50

Tabelle 23: deskriptive Statistik MPT mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) bei männlichen Probanden (N=10) der Testgruppe

Zeitpunkt	MPT_m (mN)							
	Phenylephrin				Clonidin			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	38,63	10,31	24,25	51,98	34,91	19,46	8,00	68,59
1	48,90	24,17	14,93	84,45	45,52	27,33	9,19	90,51
2	61,82	41,63	22,63	157,59	61,81	36,34	14,93	137,19
3	80,05	103,11	13,00	362,04	66,19	51,13	7,46	181,02
4	64,44	60,99	17,15	222,86	54,48	34,16	19,70	137,19
5	87,61	63,62	39,40	222,86	76,16	61,39	32,00	238,86

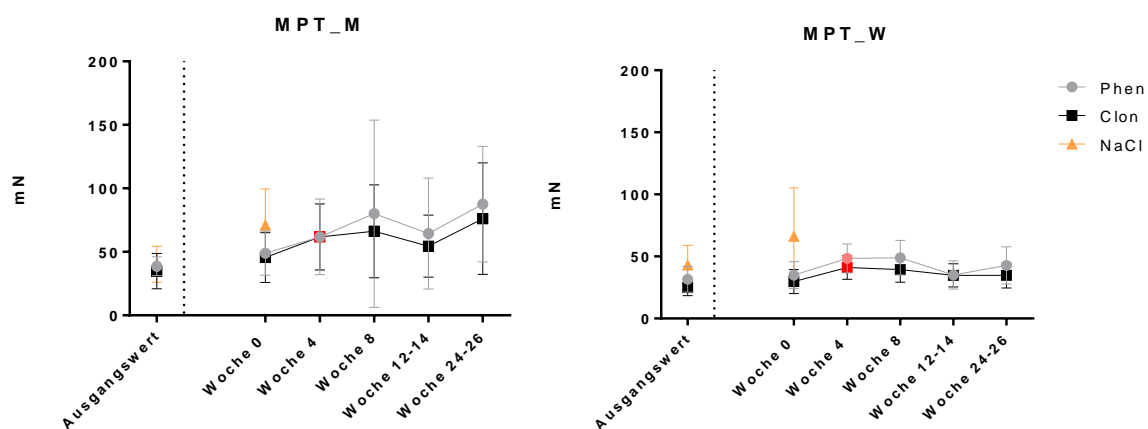


Abbildung 19: zeitlicher Verlauf MPT bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe über 26 Wochen, gemessen in mN. Roter Messpunkt verdeutlicht den Zeitpunkt nach Quenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Der Wilcoxon-signed-rank-Test ergab im Phenylephrin-Testareal zu allen Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede. Im Clonidin-Testareal konnten in Woche 4 signifikant höhere Werte im Verhältnis zu Woche 0 ($Z(N=20) = -2,20, p < 0,05$) festgestellt werden. Zwischen den Substanzgruppen ergaben sich keine Signifikanzen.

Tabelle 24: deskriptive Statistik MPT der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)

Zeitpunkt	MPT NaCl (mN)											
	Gesamt				Frauen				Männer			
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	41,75	16,80	13,00	74,00	43,09	18,93	23,00	74,00	40,21	15,34	13,00	60,00
1	68,47	38,85	21,00	158,00	66,18	46,78	24,00	158,00	71,08	30,89	21,00	104,00

Bei der deskriptiven Statistik von MPT der Kontrollgruppe (siehe Tab. 24) konnte festgestellt werden, dass alle Probanden nach der NaCl-Injektion weniger schmerzempfindlich reagierten. Waren die Männer zu Beginn sogar sensibler als die Frauen, empfanden sie die Reize nach der Injektion weniger schmerzhaft.

Der Wilcoxon-signed-rank-Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Schmerzschwellen nach NaCl- und Phenylephrin-Injektion ($Z(N=15) = -2,27, p < 0.05$) sowie zwischen NaCl- und Clonidin-Injektion ($Z(N=15) = -2,90, p < 0.01$). Die NaCl-Injektion führte zu signifikant höheren Werten als solche mit Phenylephrin oder Clonidin. Weiterhin zeigten sich innerhalb der Kontrollgruppe nach NaCl-Injektion signifikant höhere Werte im Gegensatz zu den Ausgangswerten ($Z(N=15) = -3,30, p = 0.00$).

4.3.6 Numerical rating scale (NRS)

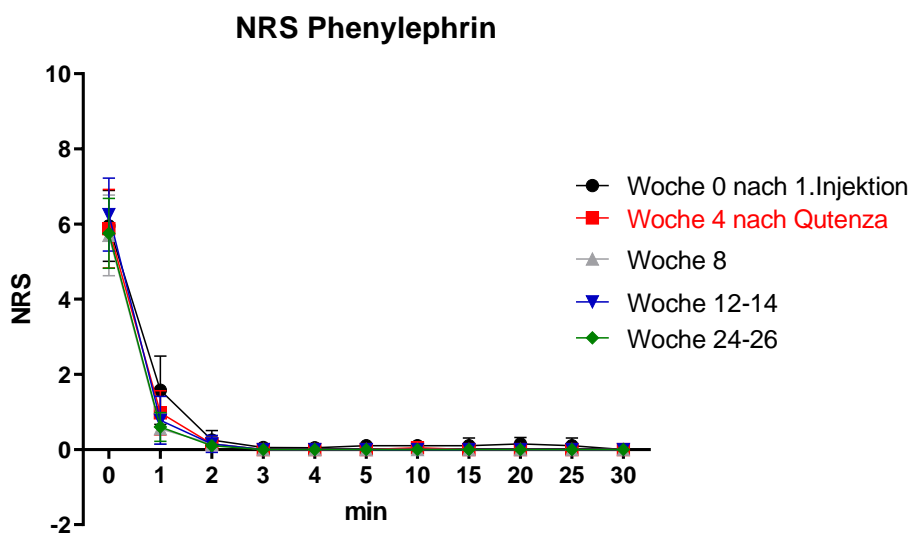


Abbildung 20: zeitlicher Verlauf NRS Phenylephrin der Testgruppe. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Abbildung 20 zeigt den Verlauf der NRS-Werte nach Phenylephrin-Injektionen innerhalb einer Skala von null bis 10 (vollständige Tabellen aller NRS Werte siehe Anhang Seite 108-116). Nach der ersten Injektion Phenylephrin in Woche 0 ergab sich ein Mittelwert von $6,38 \pm 1,71$ SD. Bis zur 30. Minute näherte sich der Wert stetig null an. Nach der zweiten Injektion und Qutenza-Applikation lag der durchschnittliche Wert

etwas höher. In Woche 4 sank der Mittelwert und stieg nach der vierten Injektion auf sein Maximum an. Nach der letzten Injektion lag das Schmerzempfinden auf der Skala bei $6,5 \pm 1,91$ SD. Nach dem initialen Injektionsschmerz gaben die Probanden bis zur 30. Minute keine Schmerzen mehr an.

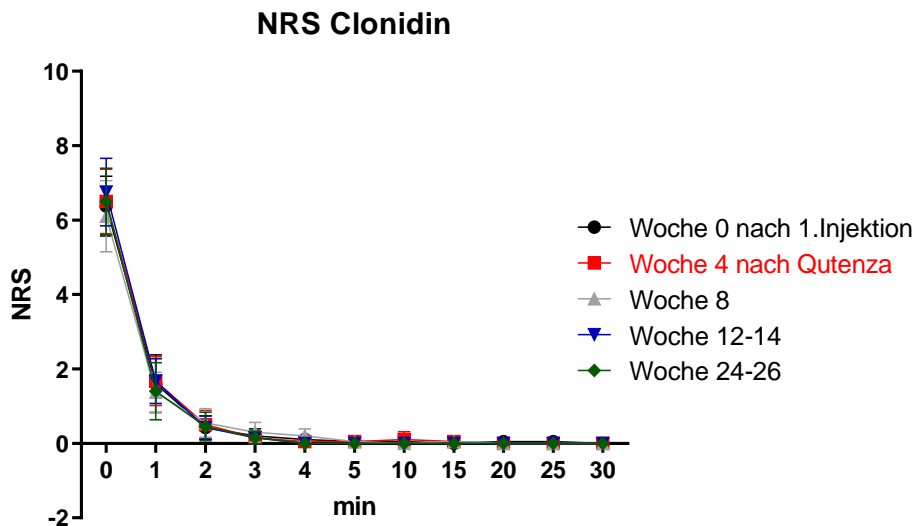


Abbildung 21: zeitlicher Verlauf NRS Clonidin der Testgruppe. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Im Clonidin-Testareal lag der Mittelwert nach der ersten Injektion bei $5,95 \pm 2,01$ SD. Das Schmerzempfinden verschwand im Verlauf bis zur 30. Minute. Bis Woche 8 sank der Mittelwert auf sein Minimum. Nach kurzzeitigem Anstieg in Woche 12 erreichte er nach der letzten Injektion von Clonidin einen Wert von $5,75 \pm 2,00$ SD. Im Verlauf der Untersuchung näherten sich alle Werte null an.

Rein deskriptiv wurden die Clonidin-Injektionen angenehmer empfunden als die Phenylephrin-Injektionen. Der Einstich wurde von den Probanden am stärksten empfunden, danach war die Schmerzwahrnehmung innerhalb der einzelnen Untersuchungen rückläufig. Unter Phenylephrin wurde das Schmerzempfinden im Vergleich zur Situation vor Qutenza-Applikation über die Wochen verstärkt, unter Clonidin gemindert.

Der Wilcoxon-signed-rank-Test ergab zu allen Messzeitpunkten, auch getrennt nach Geschlecht, keine signifikanten Unterschiede.

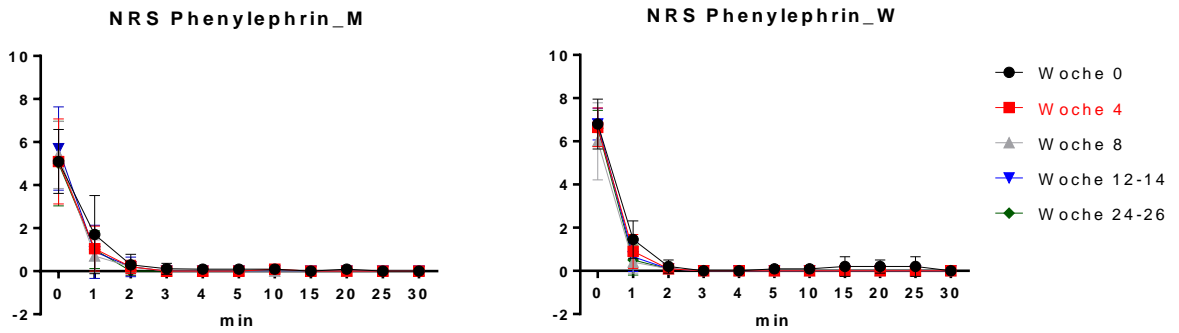


Abbildung 22: zeitlicher Verlauf NRS Phenylephrin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

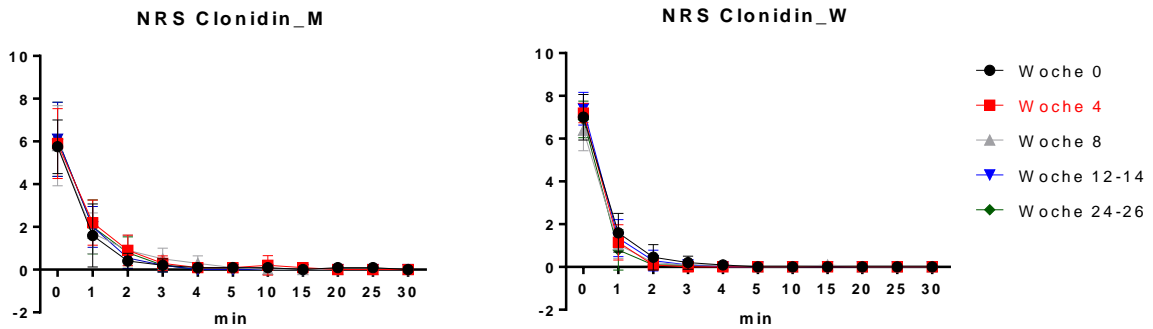


Abbildung 23: zeitlicher Verlauf NRS Clonidin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Tabelle 25: deskriptive Statistik NRS der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)

Zeitpunkt	Gesamt				NRS NaCl							
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
0	3,73	1,39	1,00	7,00	4,13	1,64	1,00	7,00	3,29	0,95	2,00	5,00
1	0,80	1,32	0,00	5,00	1,00	1,69	0,00	5,00	0,57	0,79	0,00	2,00
2	0,40	0,91	0,00	3,00	0,50	1,07	0,00	3,00	0,29	0,76	0,00	2,00
3	0,20	0,78	0,00	3,00	0,38	1,06	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,13	0,52	0,00	2,00	0,25	0,71	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,13	0,52	0,00	2,00	0,25	0,71	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

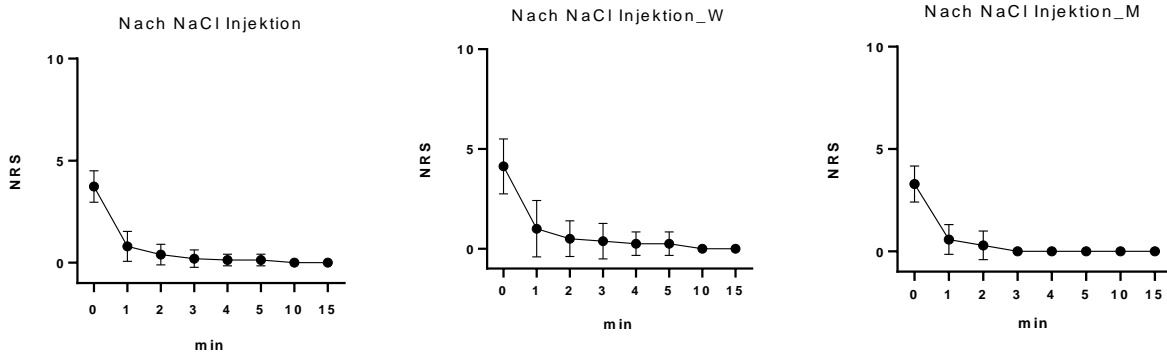


Abbildung 24: zeitlicher Verlauf NRS NaCl der Kontrollgruppe. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Die deskriptive Statistik von NRS der Kontrollgruppe zeigt, dass die Schmerzstärke bei Injektion ihr Maximum erreicht und dann kontinuierlich über die Zeit bis null abnimmt. Dabei waren Frauen etwas schmerzempfindlicher als Männer. Im Vergleich zu den Ausgangswerten nach Phenylephrin-Injektion ($Z(N=15) = -3,11, p < 0.01$) und Clonidin-Injektion ($Z(N=15) = -3,11, p < 0.01$) zeigen sich signifikante Unterschiede zur NaCl-Injektion. Diese wurde weniger schmerzhaft empfunden als Phenylephrin- und Clonidin-Injektionen.

4.3.7 Mechanical detection threshold (MDT) / Hyperalgesieareal

Hyperalgesie Mapping Phenylephrin

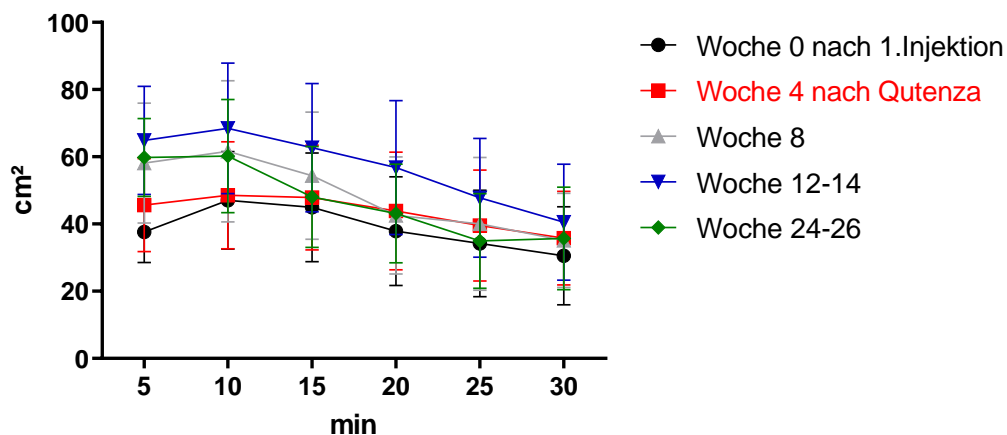


Abbildung 25: zeitlicher Verlauf Hyperalgesie Mapping Phenylephrin der Testgruppe, gemessen in cm^2 . Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Abbildung 25 zeigt das Hyperalgesie-Mapping im Phenylephrin-Testareal, gemessen in cm^2 (vollständige Tabellen aller Werte siehe Anhang Seite 116-121). Nach der ersten Injektion Phenylephrin in Woche 0 wurde ein Mittelwert von $37,64 \text{ cm}^2 \pm 19,48$ SD gemessen. In Minute 10 stieg der Wert auf sein Maximum ($47,08 \text{ cm}^2 \pm 31,00$ SD) und sank bis zum letzten Messzeitpunkt auf durchschnittlich $30,51 \text{ cm}^2 \pm 31,24$ SD. Nach der zweiten Injektion und Qutenza-Applikation lag der Mittelwert über allen Messzeitpunkten etwas höher und steigerte sich bis Woche 12-14 auf ein Maximum mit einem durchschnittlichen Wert von $64,89 \text{ cm}^2 \pm 34,47$ SD und Vergrößerung auf $68,49 \text{ cm}^2 \pm 41,64$ SD. Nach der letzten Injektion ergab sich ein Wert von $59,76 \text{ cm}^2 \pm 24,79$ SD, der auf $60,23 \text{ cm}^2 \pm 36,00$ SD stieg und dann auf $35,69 \text{ cm}^2 \pm 32,56$ SD sank.

Hyperalgesie Mapping Clonidin

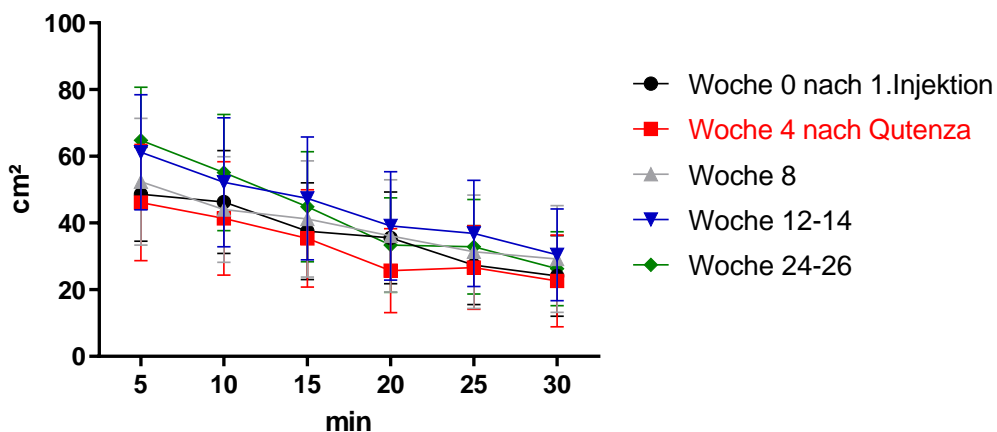


Abbildung 26: zeitlicher Verlauf Hyperalgesie Mapping Clonidin der Testgruppe, gemessen in cm^2 . Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Im Clonidin-Testareal wurde nach Injektion ein durchschnittlicher Wert von $48,59 \text{ cm}^2 \pm 30,10$ SD gemessen, der kontinuierlich bis zur 30. Minute auf $24,16 \text{ cm}^2 \pm 25,93$ SD sank (siehe Abb. 26). Nach Qutenza-Applikation fiel der Mittelwert auf $46,16 \text{ cm}^2 \pm 37,35$. Bis zur letzten Messung in Woche 24-26 stiegen die Durchschnittswerte insgesamt an, wobei sie innerhalb einer Messung niedriger wurden. Nach der letzten Injektion ergab sich ein Areal mit durchschnittlicher Größe von $64,80 \text{ cm}^2 \pm 33,97$ SD. Gegen Ende der Untersuchung wurde ein Mittelwert von $26,33 \text{ cm}^2 \pm 23,82$ SD erreicht.

Rein deskriptiv vergrößerten sich die Hyperalgesieareale sowohl von Phenylephrin als auch von Clonidin im Verlauf nach Qutenza-Applikation. Bei Phenylephrin wurden die Areale nach Injektion innerhalb einer Untersuchung zunächst größer und nahmen gegen Ende an Fläche ab. Insgesamt waren die Hyperalgesieareale kleiner als die nach Clonidin-Injektion. Diese nahmen innerhalb einer Untersuchung stetig an Größe ab, waren aber stets größer im Vergleich zur Phenylephrin-Testseite.

Die statistische Analyse ergab im Phenylephrin-Testareal zu den jeweiligen Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied. Im Clonidin-Testareal konnten in Woche 4 signifikant niedrigere Baseline-Werte im Vergleich zu Woche 0 festgestellt werden ($Z(N=20) = -2,01, p < 0.05$). In Woche 24-26 stiegen die Werte signifikant im Vergleich zu Woche 4 nach Qutenza-Applikation ($Z(N=20) = -2,20, p < 0.05$).

Die Vergleiche zwischen den Substanzgruppen ergaben in Woche 0 nach den ersten Injektionen Unterschiede in den Ausgangswerten ($Z(N=20) = -2,07, p < 0.05$) und nach 25 min ($Z(N=20) = -2,07, p < 0.05$). Die Werte im Phenylephrin-Testareal waren insgesamt kleiner als im Clonidin-Testareal. In Woche 4 zeigten sich Signifikanzen bei den Messungen nach 15 min ($Z(N=20) = -2,20, p < 0.05$), nach 20 min ($Z(N=20) = -3,01, p < 0.01$), 25 min ($Z(N=20) = -3,55, p = 0.00$) und 30 min ($Z(N=20) = -2,94, p < 0.05$). In Woche 8 konnten Unterschiede nach 10 min ($Z(N=20) = -2,32, p < 0.05$) und 15 min ($Z(N=20) = -2,09, p < 0.05$) ermittelt werden. Weitere Unterschiede ergaben sich in Woche 12-14 nach 10 min ($Z(N=20) = -3,16, p < 0.01$), 15 min ($Z(N=20) = -2,75, p < 0.01$), 20 min ($Z(N=20) = -3,46, p < 0.01$), 25 min ($Z(N=20) = -2,35, p < 0.05$) und 30 min ($Z(N=20) = -2,34, p < 0.05$). In der letzten Untersuchungswoche konnte ein Unterschied zur 20. Minute festgestellt werden ($Z(N=20) = -2,29, p < 0.05$).

Die Abbildungen 27 und 28 zeigen einen ähnlichen Verlauf der Hyperalgesieareale bei männlichen und weiblichen Probanden im Phenylephrin- und Clonidin-Testareal. Der Wilcoxon-signed-rank-Test ergab nur bei männlichen Probanden im Phenylephrin-Testareal signifikant höhere Ausgangswerte in Woche 24-26 im Vergleich zu Woche 4 nach Qutenza-Applikation ($Z(N=10) = -2,09, p < 0.05$). Zwischen den Substanzen ergaben sich bei den Frauen signifikante Unterschiede in Woche 0 nach den ersten Injektionen zu den Ausgangswerten ($Z(N=10) = -2,02, p < 0.05$), in Woche 4 nach 25 min ($Z(N=10) = -2,55, p < 0.05$), in Woche 8 nach 10 min ($Z(N=10) = -2,29, p < 0.05$) und in Woche 12-14 nach 10 min ($Z(N=10) = -2,09, p < 0.05$) und nach 20 min ($Z(N=10) = -2,09, p < 0.05$). Bei den Männern konnten signifikante Unterschiede

zwischen Phenylephrin und Clonidin in Woche 0 nach 25 min ($Z(N=10) = -2,52$, $p < 0.05$), in Woche 4 nach 15 min ($Z(N=10) = -1,99$, $p < 0.05$), 20 min ($Z(N=10) = -2,40$, $p < 0.05$), 25 min ($Z(N=10) = -2,43$, $p < 0.05$) und 30 min ($Z(N=10) = -2,31$, $p < 0.05$) ermittelt werden sowie in Woche 8 nach 10 min ($Z(N=10) = -2,50$, $p < 0.05$), 15 min ($Z(N=10) = -2,30$, $p < 0.05$), 20 min ($Z(N=10) = -2,67$, $p < 0.01$), 25 min ($Z(N=10) = -2,70$, $p < 0.01$) und 30 min ($Z(N=10) = -2,52$, $p < 0.01$). In Woche 24-26 ergaben sich Unterschiede nach 10 min ($Z(N=10) = -2,19$, $p < 0.05$), 20 min ($Z(N=10) = -2,50$, $p < 0.05$) und 30 min ($Z(N=10) = -2,31$, $p < 0.05$).

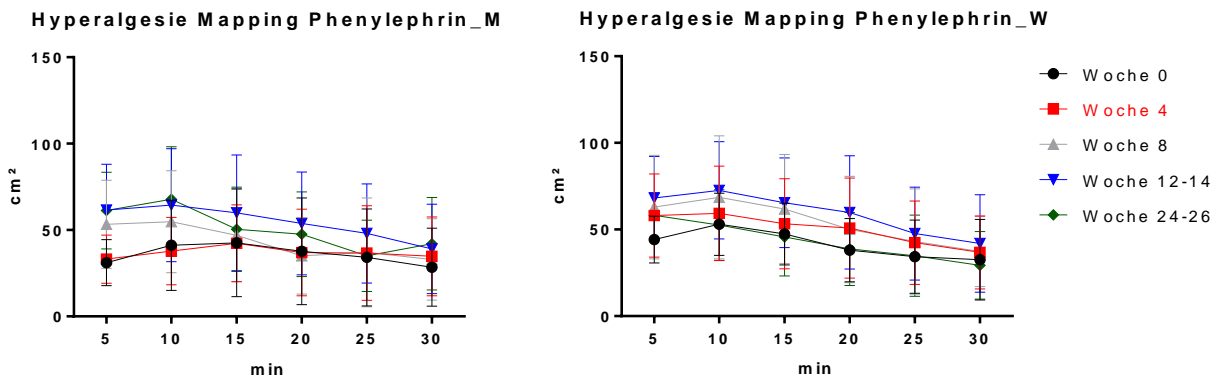


Abbildung 27: Verlauf Hyperalgesie Mapping Phenylephrin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe, gemessen in cm². Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

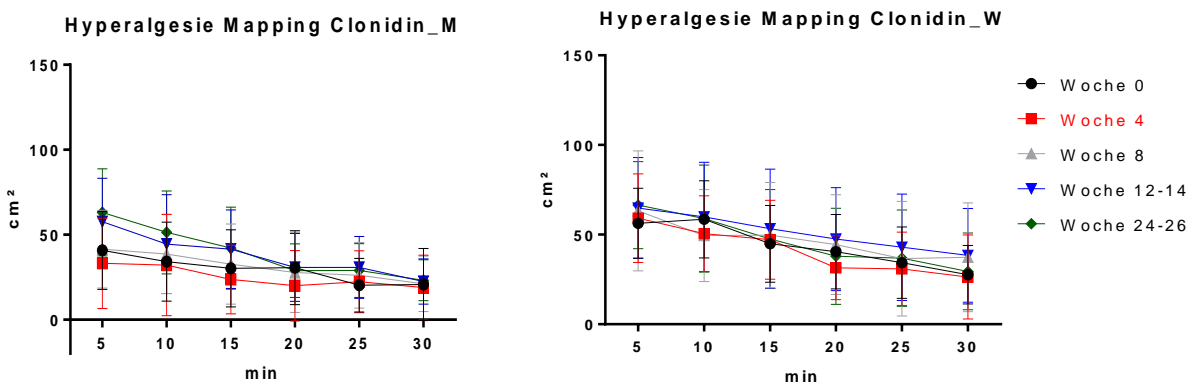
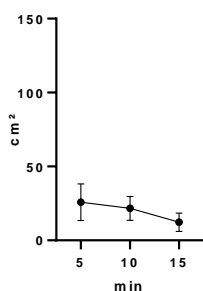


Abbildung 28: zeitlicher Verlauf Hyperalgesie Mapping Clonidin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe, gemessen in cm². Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

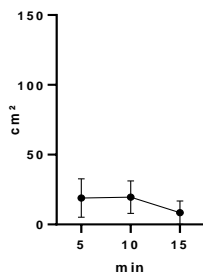
Tabelle 26: deskriptive Statistik Hyperalgesieareal bei der gesamten Kontrollgruppe (N=15), bei Frauen (N=8) und Männern (N=7) mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max)

Hyperalgesie Mapping NaCl (cm ²)												
	Gesamt				Frauen				Männer			
Zeitpunkt	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
5	25,78	22,37	2,00	90,00	18,97	16,47	2,00	44,00	33,57	26,81	11,00	90,00
10	21,63	14,60	2,00	58,00	19,56	13,94	2,00	45,00	24,00	16,07	10,00	58,00
15	12,26	11,09	0,00	33,00	8,45	9,95	0,00	28,00	16,61	11,40	3,00	33,00

Hyperalgesie Mapping nach NaCl Injektion



Hyperalgesie Mapping nach Injektion_W



Hyperalgesie Mapping nach Injektion_M

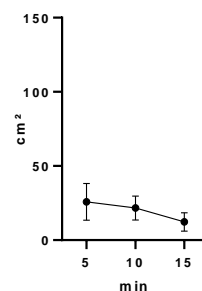


Abbildung 29: zeitlicher Verlauf Hyperalgesieareal NaCl der Kontrollgruppe, gemessen in cm². Alle Daten angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Tabelle 26 und Abbildung 29 zeigen den Verlauf der Mittelwerte der Hyperalgesieareale der gesamten Kontrollgruppe. Fünf Minuten nach NaCl-Injektion erreicht der Mittelwert sein Maximum und fällt bis zu Minute 15 kontinuierlich ab. Bei den Frauen wird nach 10 min das Maximum erreicht, bevor der Mittelwert abfällt, bei Männern hingegen wird nach 5 min der höchste Wert ermittelt. Bei Frauen ist das Schmerzareal insgesamt weniger stark ausgeprägt und kleiner als bei Männern.

Der Vergleich zwischen den Werten nach 10 min ($Z(N=15) = -2,56, p < 0.01$) und 15 min ($Z(N=15) = -3,07, p < 0.01$) nach NaCl- und Phenylephrin-Injektionen zeigte signifikante Unterschiede. Nach Phenylephrin-Injektion wurden signifikant größere Hyperalgesieareale gemessen als nach NaCl-Injektion. Zwischen NaCl- und Clonidin-Injektion ergaben sich Unterschiede bei den Ausgangswerten ($Z(N=15) = -2,22, p < 0.05$), nach 10 min ($Z(N=15) = -2,61, p < 0.01$) und nach 15 min ($Z(N=15) = -2,70, p < 0.01$). Die Clonidin-Injektion führte zu größeren Hyperalgesiearealen als die NaCl-Injektion.

4.4 LDI parameter (flux mean) mit deskriptiver Statistik und Inferenzstatistik

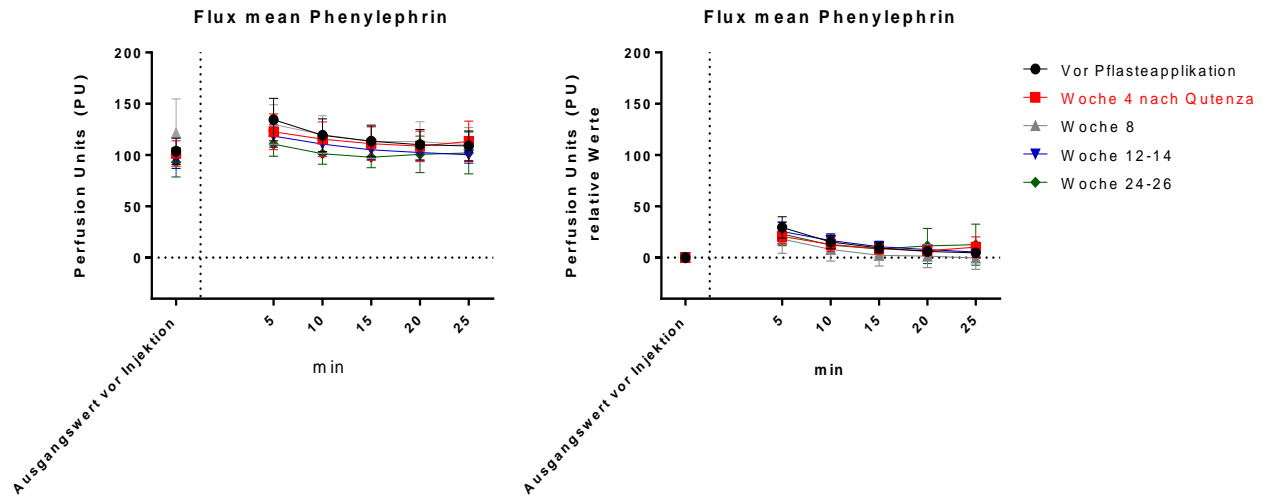


Abbildung 30: zeitlicher Verlauf Flux mean Phenylephrin der Testgruppe, gemessen in Perfusion Units. Linker Graph zeigt die absoluten Werte, rechter Graph die relativen. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Ausgewertet wurden zunächst alle absoluten Werte zur mittleren Flux-Rate (in Perfusion Units, PU) beider Testareale. Abbildung 30 zeigt im linken Graphen den zeitlichen Verlauf von flux mean in Perfusion Units über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die deskriptive Statistik (Datentabellen aller flux mean-Werte siehe Anhang Seite 121-126) ergab nach der ersten Injektion Phenylephrin und vor Qutenza-Applikation im Mittel einen Baseline-Wert von $103,66 \text{ PU} \pm 27,25 \text{ SD}$. Im Verlauf der 30-minütigen Messung stieg der Wert auf sein Maximum bei $134,58 \text{ PU} \pm 44,14 \text{ SD}$, bevor er wieder abnahm. In Woche 4 nach Qutenza-Applikation und zweiter Injektion lag der Mittelwert bei $101,63 \text{ PU} \pm 26,40 \text{ SD}$. Der Wert stieg in Minute fünf an, bevor er dann wieder sank. In Woche 8 stieg der Mittelwert auf $121,59 \text{ PU} \pm 70,78 \text{ SD}$, bevor er in Woche 12 $95,37 \text{ PU} \pm 18,02 \text{ SD}$ erreichte. Nach der letzten Injektion wurde ein Baseline-Mittelwert von $93,11 \text{ PU} \pm 30,57 \text{ SD}$ gemessen. Zusätzlich wurden die relativen Werte berechnet, deren Verlauf in Abbildung 30 rechts zu sehen ist.

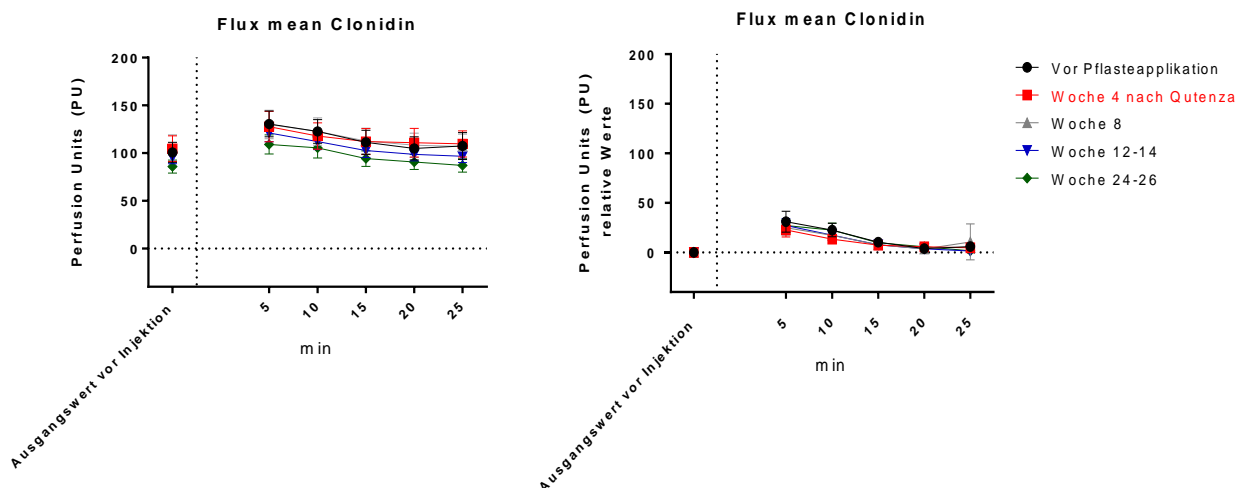


Abbildung 31: zeitlicher Verlauf Flux mean Clonidin der Testgruppe, gemessen in Perfusion Units. Linker Graph zeigt die absoluten Werte, rechter Graph die relativen. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Abbildung 31 verdeutlicht den zeitlichen Verlauf von flux mean nach Clonidin-Injektion und Qutenza-Pflaster über den gesamten Messzeitraum. Der linke Graph zeigt die absoluten Werte. Nach der ersten Injektion im Clonidin-Testareal ergab sich ein Mittelwert von $100,77 \text{ PU} \pm 22,38 \text{ SD}$. Während der Untersuchung stieg der Wert bis zur fünften Minute und fiel danach kontinuierlich ab. Nach der zweiten Injektion und Qutenza-Applikation konnte ein durchschnittlicher Baseline-Wert von $104,73 \text{ PU} \pm 28,55 \text{ SD}$ gemessen werden. In Woche 8 stieg er auf $105,32 \text{ PU} \pm 29,41 \text{ SD}$, bevor er in Woche 12 auf $95,79 \text{ PU} \pm 14,66 \text{ SD}$ sank. Nach der letzten Injektion wurde ein Wert von $85,94 \text{ PU} \pm 14,60 \text{ SD}$ gemessen. Der rechte Graph in Abbildung 31 veranschaulicht die relativen Werte.

Deskriptiv stieg die Durchblutung im Verlauf nach jeder Injektion stark an und näherte sich innerhalb von 30 Minuten wieder dem Ausgangsniveau. Auf der Phenylephrin-Testseite wurden die Areale nach Qutenza-Applikation kleiner, wohingegen sie im Clonidin-Testareal zunahm. Bei beiden Seiten wurde ein Maximum in Woche 8 erreicht. Bis zum letzten Untersuchungstermin nahm die Arealgröße kontinuierlich wieder ab und wurde kleiner als zu Beginn der Versuchsreihe.

Getrennt nach Geschlecht wurden bei den weiblichen Probanden über den gesamten Messzeitraum niedrigere Werte gemessen. Abbildungen 32 und 33 verdeutlichen den zeitlichen Verlauf.

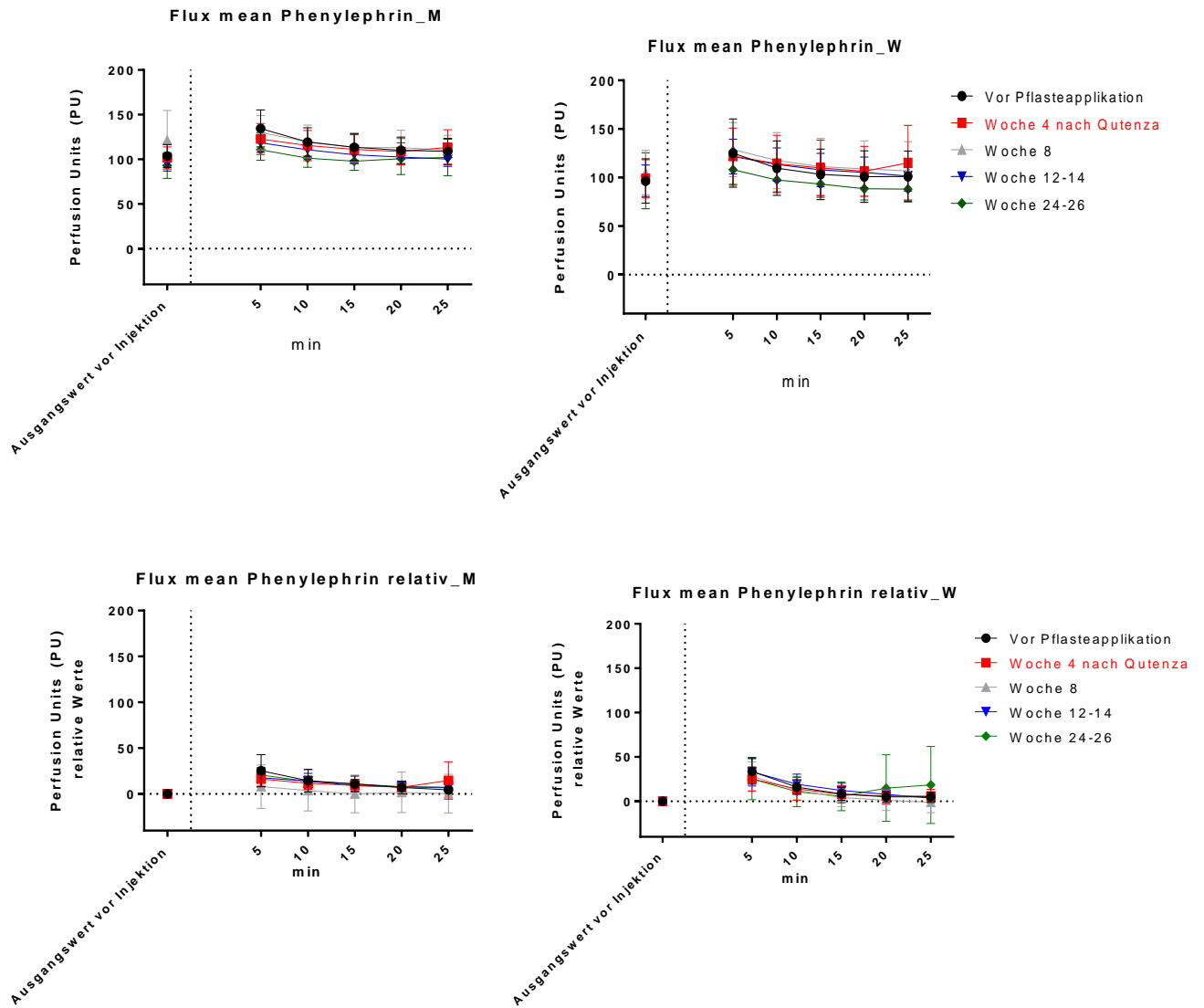


Abbildung 32: zeitlicher Verlauf Flux mean Phenylephrin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe, gemessen in Perfusion Units. Obere Graphen zeigen absolute Werte, die unteren die relativen Daten. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

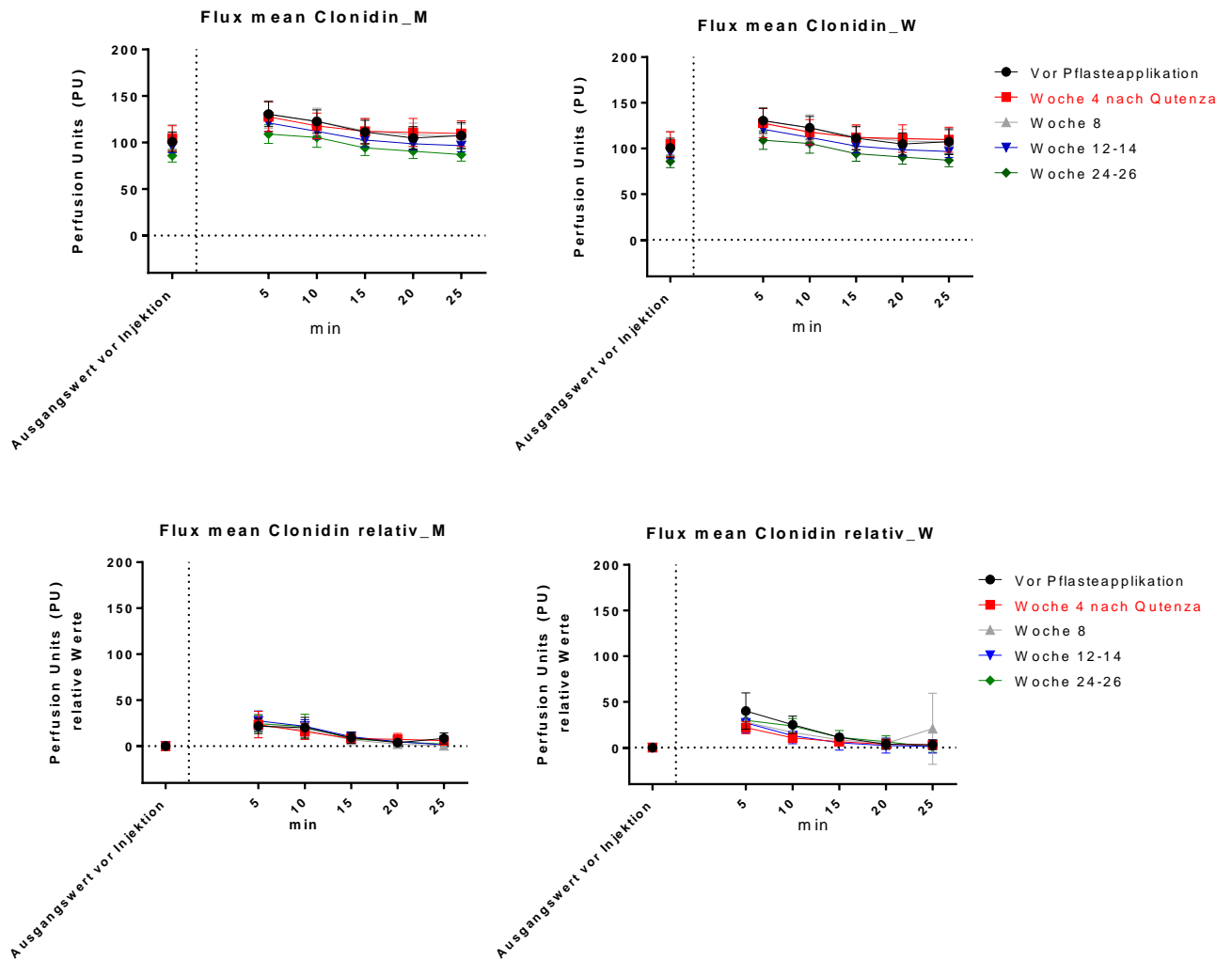


Abbildung 33: zeitlicher Verlauf Flux mean Clonidin bei männlichen und weiblichen Probanden der Testgruppe, gemessen in Perfusion Units. Obere Graphen zeigen absolute Werte, die unteren Graphen die relativen Daten. Rote Linie verdeutlicht den Zeitpunkt nach Qutenza-Applikation. Alle Daten sind angegeben als Mittelwert + Konfidenzintervall

Zur statistischen Analyse wurden die absoluten Werte in relative umgewandelt. Der Wilcoxon-signed-rank-Test ergab im Phenylephrin-Testareal keine Signifikanzen. Im Clonidin-Testareal konnten beim Vergleich zwischen Woche 0 und Woche 4 signifikant niedrigere Werte in Woche 4 zur zehnten Minute festgestellt werden ($Z(N=20) = -2,17, p < 0.05$), was sich auch bei den weiblichen Probanden widerspiegelte ($Z(N=10) = -2,30, p < 0.05$). Zwischen Woche 4 und Woche 24-26 ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede im Clonidin-Testareal. Zu Minute 10 gemessene Werte waren in Woche 24-26 signifikant niedriger als in Woche 4 nach Qutenza-Applikation ($Z(N=20) = -2,17, p < 0.05$), was sich auch bei den weiblichen Probanden zeigte ($Z(N=10) = -2,50, p < 0.05$). Zwischen den Substanzgruppen zeigten sich keine Signifikanzen.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Ansätze sowie Theorien zum sympathisch unterhaltenen Schmerz und dessen Rolle im komplex regionalen Schmerzsyndrom beschrieben. Es wurde versucht, mit einem geeigneten Studiendesign und einem normierten Ablauf den Einfluss von Katecholamin-Rezeptoren nach Applikation eines Qutenza-Pflasters auf die individuelle Schmerzentstehung und -wahrnehmung zu untersuchen. Es sollte geklärt werden, in welchem zeitlichen Rahmen sich die Rezeptoren auf sich regenerierenden Nervenfasern ausbilden.

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Vergleich zur Literatur

5.1.2 Auswirkungen von Phenylephrin und Clonidin nach Qutenza-Applikation

Die Thermorezeptoren der Haut werden eingeteilt in Kaltrezeptoren, die hauptsächlich von dünn myelinisierten A-delta-Fasern gebildet werden und in Warmrezeptoren, die sich aus den häufiger vorkommenden, nicht myelinisierten C-Fasern zusammensetzen. Sie sind freie Nervenendigungen, die thermosensible Kationenkanäle, wie die TRP-Kanäle besitzen. Diese sind für die Signaltransduktion von Hitze- und anderen chemischen Reizen wichtig [195]. Capsaicin wurde in der Vergangenheit immer wieder verwendet, um die Funktion verschiedener sensorischer Neuronen, vor allem von Nozizeptoren, zu untersuchen. Die topische Applikation von Capsaicin ruft brennenden Schmerz, neurogene Inflammation und Hyperalgesie auf Hitze- und mechanische Stimuli hervor. Nach wiederholter Applikation werden die behandelten Areale weniger sensibel auf Schmerz- und Hitzereize. Diese Desensibilisierung macht Capsaicin attraktiv für die Schmerztherapie bei chronischen Schmerzsyndromen [10, 196]. Khalili et al. (2001) berichten, dass wiederholte topische Applikation von Capsaicin-Creme auf dem Unterarm eine Verminderung der Nervenfasern innerhalb der ersten 24 h nach Behandlungsbeginn bewirkt und bis zu einem kompletten Rückgang nach drei Tagen führen kann. Dies macht man sich bei chronischen Schmerzen, Juckreiz und hypersensiblen Zuständen zu Nutze [9]. Nach 60-minütiger Applikation eines Capsaicin-Pflasters erwartet man eine Defunktionalisierung von C- und A-delta-Fasern. Geht man nun von einer sympathisch-afferenten Kopplung aus, müsste es nach Desensibilisierung mit veränderter Afferenz zur vermehrten Ausbildung von Adrenorezeptoren kommen (siehe Literaturdiskussion Seite 13-18). Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes sollten die Probanden daher verstärkt auf die Injektionen

mit Adrenoagonisten reagieren. Da mehr C-Fasern TRPV1-Kanäle tragen als A-delta-Fasern und diese mehr auf Hitze reagieren, würde man bei der QST eine größere Veränderung in WDT- und HPT-Werten erwarten als bei CDT und CPT [120].

5.1.3 CDT und CPT

Die statistische Auswertung ergab, dass die Injektionen von Phenylephrin und Clonidin zu signifikant niedrigeren CDT-Werten nach Injektion im Vergleich zu den Ausgangswerten führten. Die Kälte wurde später wahrgenommen als zu Beginn der Testung. NaCl zeigte keinen Effekt. Qutenza bewirkte im Phenylephrin-Testareal lediglich in Woche 4 nach Applikation, dass Kälte etwas früher wahrgenommen wurde. Im weiteren Verlauf konnten aber keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Im Clonidin-Testareal konnten durch Qutenza keine Effekte auf die Kältewahrnehmung festgestellt werden. Bezüglich der Kälteschmerzwahrnehmung zeigten weder Phenylephrin noch Clonidin oder NaCl signifikante Veränderungen. Nach Qutenza-Applikation konnten im Phenylephrin-Testareal signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu denen in Woche 0 gemessen werden. Die Kälte wurde etwas später als schmerzhaft empfunden als zu Beginn der Testungen. Im Verlauf konnten aber keine weiteren Effekte festgestellt werden.

Es konnte somit weder eine eindeutig vermehrte noch eine verminderte Empfindlichkeit nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Kältestimuli entweder vom TRPM8 [197, 198] oder TRPA1 [199] aus der Familie der TRP-Kationenkanäle übermittelt werden und nicht über den TRPV1-Kanal. Sie sind Verwandte des TRPV1, werden aber nicht über Hitzestimuli und Capsaicin aktiviert [198]. Eine zentrale Rolle bei der Kältehyperalgesie spielen zudem die A-delta-Fasern und nicht die C-Fasern [200]. Es ist noch nicht ganz geklärt, wo genau diese Rezeptoren in der menschlichen Haut lokalisiert sind. Einige Forscher gehen auch von einer Koexpression von TRPA1 und TRPV1 in Nervenfasern aus [199], was ursächlich für eine potentielle Veränderung der Kältewahrnehmungsschwelle in manchen Studien sein kann [7, 12] und in anderen nicht [11]. Bei Versuchen mit Mäusen konnte deren Effekt auf die Kältehyperalgesie jedoch bestätigt werden [201]. Malmberg et al. (2004) versuchten in ihrer Studie zu klären, ob eine einzelne, hoch dosierte, topische Applikation von Capsaicin für 120 min oder weniger denselben Effekt auf kutane Nozizeptoren erzielt wie eine andauernde Exposition in niedriger Dosierung. Sieben Tage nach

Pflaster-Applikation wurden eine QST und eine Biopsie durchgeführt, wobei eine signifikante Verminderung der Hitzesensibilität festgestellt werden konnte, nicht jedoch eine Veränderung des Kälteempfindens. Außerdem kam es zu einer Verminderung der Nervenfasern in der Immunfärbung nach Pflaster-Applikation nach 60 und 120 min im Vergleich zur Placebo-Gruppe [202]. Dies ähnelt den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

5.1.4 WDT und HPT

Bezüglich der Wärmewahrnehmung führten Phenylephrin und NaCl zu signifikant höheren Werten nach Injektion im Vergleich zu den Ausgangswerten, die Wärme wurde später wahrgenommen. Clonidin führte dagegen zu keinen Veränderungen des Wärmeempfindens. Die Qutenza-Applikation wirkte sich nicht signifikant auf die Wärmewahrnehmung aus. Bezüglich der Hitzeschmerzwahrnehmung führten Clonidin und Phenylephrin nach Injektion zu signifikant niedrigeren Werten, die Hitze wurde früher als schmerzhaft empfunden im Vergleich zu den Ausgangswerten. NaCl zeigte keinen Effekt. Nach Qutenza-Applikation zeigten sich sowohl im Phenylephrin- als auch im Clonidin-Testareal signifikant erhöhte Werte. Die Hitze wurde im Verlauf über die Wochen später, bei höheren Temperaturen, schmerzhaft empfunden. Es gab keine Signifikanzen zwischen den Substanzen.

Malmberg et al. (2004) beschreiben die Reduzierung der Hitzesensibilität durch topische Capsaicin-Applikation durch die Transduktion von Hitzestimuli als die primäre physiologische Rolle des TRPV1 [202]. Capsaicin ist hoch selektiv für TRPV1 und verursacht eine schnelle, dosisabhängige Degeneration intrakutaner Nervenfasern und eine Verminderung des Schmerzempfindens auf Hitze- und mechanische Stimuli [10, 120]. In einer Studie nach Baad-Hansen et al. (2003) konnte eine Hitzehyperalgesie und eine signifikante Verminderung von WDT in einer intraoralen QST direkt nach topischer Capsaicin-Applikation auf die Alveolarmukosa festgestellt werden, wohingegen bei allen anderen Parametern keine Veränderungen auftraten [203]. In einer weiteren Studie von Simone et al. (1991) wurde ein Anstieg der subjektiven Wärmedetektions- und Hitzeschmerzschwelle beobachtet, was durch die Desensibilisierung der C-Fasern erklärt wird. Die veränderte Wahrnehmung ist jedoch nur temporär. Sobald die Applikation unterbrochen wird, normalisieren sich die Schwellenwerte wieder [11]. Auch in der Studie von Nolano et al. (1999) kam es zu einer

Abnahme dieser Schwellen sowie zu einer Regeneration des Wärme- und Hitzeempfindens nach Unterbrechen der Capsaicin-Behandlung [12]. Gibbons et al. (2010) untersuchten die Effekte topischer Capsaicin-Applikation an Unterarmen gesunder Probanden. Dazu wurde 0,1%-ige Capsaicin-Creme mittels Bandagen für 48 h auf den Unterarm aufgetragen und über 150 Tage beobachtet. Es wurde ein Abfall der Hitze- und Hitzeschmerzempfindung festgestellt. Nach 100 Tagen kehrten die Werte wieder zur Baseline zurück [7]. Die Ergebnisse in der vorliegenden Studie bestätigen die Beobachtungen in der Literatur. Steigen die Schwellenwerte nach Pflasterapplikation, regenerieren sie sich im Verlauf der Wochen wieder.

5.1.5 MPT, NRS und MDT

Da C- und A-delta Fasern auch Untergruppen besitzen, die auf mechanische Reize reagieren, könnte man nach Desensibilisierung durch Capsaicin auch eine Veränderung in der mechanischen Schmerzschwelle, im Schmerzrating sowie im Hyperalgesiemapping erwarten. Schmerz würde weniger stark nach Qutenza-Applikation empfunden werden [120].

Im Hinblick auf die mechanische Schmerzschwelle (MPT) konnte Qutenza im Phenylephrin-Testareal keine Veränderung hervorrufen. Im Clonidin-Testareal wurden nach Applikation signifikant höhere Werte im Verhältnis zum vorherigen Untersuchungstermin festgestellt, im Verlauf zeigten sich aber keine signifikanten Veränderungen mehr. Gegenüber Phenylephrin und Clonidin bewirkte NaCl signifikant höhere Werte nach Injektion. Die Probanden reagierten weniger schmerzempfindlich. Beim Schmerzrating (NRS) führte Qutenza zu keinen signifikanten Veränderungen. NaCl-Injektionen wurden weniger schmerzhaft empfunden als solche mit Phenylephrin und Clonidin. Raber et al. (2015) untersuchten die analgetische Wirkung von Capsaicin-Pflastern an Patienten mit neuropathischen Schmerzen und dokumentierten zu unterschiedlichen Messzeitpunkten den NRS. Dabei ergab sich, dass die Schmerzempfindung zwischen zwei bis vier Wochen nach Pflasterapplikation reduziert werden konnte. Ab Woche 8-12 jedoch erlosch dieser Effekt wieder. Ähnliches zeigt sich in der vorliegenden Studie und deren deskriptiven Daten zu NRS. Sowohl im Phenylephrin- als auch im Clonidin-Testareal kam es vier Wochen nach Qutenza-Applikation zu einem Minimum der NRS-Werte, bevor sie ab Woche sechs nach Capsaicin-Anwendung wieder stiegen [204]. In einer Studie von Simone et al. (1991) veränderte Capsaicin die mechanische Schmerzschwelle nicht. Es wird davon

ausgegangen, dass diese über A-delta-Nozizeptoren vermittelt wird, weshalb eine niedrige Dosis an Capsaicin keine Wirkung an diesen zeigt, da es selektiver an C-Fasern wirkt [11]. In hohen Dosen kann Capsaicin aber auch die MPT verringern und A-delta-Fasern desensibilisieren [205].

Drummond et al. (2018) untersuchten, ob eine erhöhte Expression von α_1 -Adrenorezeptoren die Schmerzursache bei Patienten mit CRPS darstellt. Dazu kamen neben Immunhistochemie Pinprick und Phenylephrin-Injektionen zum Einsatz. Die Adrenorezeptoren waren vermehrt in Nervenbündel bei CRPS-Patienten zu finden, die eine längere Schmerzdauer und eine Pinprick-Hyperalgesie rund um die Injektionsstelle zeigten als bei denen, die transienten Schmerz nach der Injektion empfanden. Insgesamt war die Expression bei Patienten mit CRPS II höher als bei CRPS I, vermehrt in akuten Stadien als in chronischen und stärker im Schmerzareal als auf der kontralateralen Seite. Die Ergebnisse dieser Studie sind vereinbar mit nozizeptiver Beteiligung kutaner α_1 -Adrenorezeptoren in CRPS-Patienten. Dabei wurde ein Schmerzrating ähnlich wie in der vorliegenden Studie durchgeführt. NRS zwischen null bis zehn wurden im fünf-Minuten-Takt bis 40 min dokumentiert, außerdem die Sensibilität auf Pinprick in zehnminütigem Abstand. In der Kontrollseite klang der Schmerz im Vergleich zu erkrankten Seite nach Phenylephrin-Injektion innerhalb von fünf bis zehn Minuten wieder ab, was vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie ist [206]. Man muss aber beachten, dass in der vorliegenden Studie gesunde Probanden untersucht wurden.

Bezüglich der Hyperalgesieareale (MDT) führte Qutenza im Phenylephrin-Testareal zu keinen Veränderungen. Im Clonidin-Testareal kam es nach Applikation im Verhältnis zu Woche 0 zunächst zu signifikant kleineren Hyperalgesiearealen, gegen Ende der Testung nahmen sie aber signifikant an Größe zu. Allgemein konnten Phenylephrin und Clonidin größere Hyperalgesieareale erzielen als NaCl. Zwischen den Substanzen konnte über allen Messzeitpunkten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Drummond et al. (1998) beschrieben die Vergrößerung des Hyperalgesieareals durch Adrenorezeptoren in einem mit Capsaicin behandelten Testareal am Unterarm. Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob endogene Noradrenalinausschüttung die Hitzehyperalgesie nach Capsaicin-Anwendung beeinflusst. Um die Katecholaminausschüttung anzuregen, wurde Tyramin in mit Capsaicin vorbehandelte Haut transkutan mittels Iontophorese in den volaren Unterarm eingebracht. Dabei

sank die Hitzeschmerzschwelle, aber veränderte sich nicht signifikant zu den Werten in unbehandelter Haut. Die Hitzeschmerzschwelle nahm ebenfalls nach Iontophorese mittels NaCl ab. Die Iontophorese mit dem Adrenoantagonisten Phenoxybenzamin hemmte den Hyperalgesieeffekt von Tyramin, was vermuten lässt, dass thermische Hyperalgesie durch Adrenorezeptoren vermittelt wird. Jedoch war die Iontophorese an sich ineffektiv. Hitzehyperalgesie wird laut der Studie durch erhöhte Noradrenalin-ausschüttung nach Capsaicin beeinflusst [50]. In der vorliegenden Studie wurden die Hyperalgesieareale nach Qutenza-Pflaster ebenfalls im zeitlichen Verlauf größer und es zeigten sich Veränderungen in der Wärmewahrnehmungs- und Hitzeschmerzschwelle.

5.1.6 Flux mean

Wie im Kapitel Material und Methoden beschrieben, wirkt Phenylephrin hauptsächlich an α_1 -Rezeptoren, Clonidin an α_1 - und an α_2 -Rezeptoren (siehe Seite 40-43). Periphere Effekte beider Substanzen nach Injektion sind eine passagere Vasokonstriktion und damit gesteigerter Blutfluss [173, 186]. Der veränderte Blutfluss wurde im LDI über flux mean registriert. Bei beiden Testarealen wurde deskriptiv ein Anstieg des flux mean ab Woche 8 beobachtet, was vermuten lassen könnte, dass sich in dem Zeitraum zwischen Woche 4 und Woche 8 nach Qutenza-Applikation vermehrt Adrenorezeptoren gebildet haben könnten. Ab Woche 12 regeneriert sich der Zustand jedoch und die Werte fallen bis zur letzten Untersuchung ab, kehren aber nicht zur Baseline zurück. Bei der statistischen Analyse konnten im Phenylephrin-Testareal keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, weder nach Injektion noch nach Qutenza-Applikation. Im Clonidin-Testareal zeigten sich nach Applikation des Pflasters in Woche 4 signifikant niedrigere Werte als in Woche 0. Auch in Woche 24-26 wurden die Werte im Verhältnis zum Zeitpunkt nach Applikation signifikant kleiner, was insgesamt gegen eine Ausbildung von Katecholaminrezeptoren spricht.

In einer Studie von Illigens et al. (2013) wurde das LDI dazu verwendet, um periphere Neuropathien zu detektieren. Dazu wurde gesunden Probanden eine 0,1%-ige Capsaicin-Creme für 48 h am Oberschenkel appliziert, was eine standardisierte, reversible Small-fiber-Neuropathie hervorrief. Kontralateral wurde ein Placebo aufgetragen. LDI wurde wöchentlich für vier Wochen gemessen. Danach wurden Stanzbiopsien entnommen, die eine deutliche Verminderung der Nervenfasern in den mit Capsaicin behandelten Arealen zeigten. Direkt nach der Capsaicin-Applikation konnte das Maximum der Flare-Abnahme beobachtet werden. Im Verlauf zeigte sich

eine Regeneration und nach etwa zwei Monaten ein Rückgang zu den Baseline-Werten [207]. Gibbons et al. (2010) benutzten das LDI, um den nozizeptiven Axonreflex-Flare nach Acetylcholin-Iontophorese zu messen. Dabei wurde bei gesunden Probanden der Unterarm mit 0,1%-iger Capsaicin-Salbe behandelt, welche mittels Bandagen für 48 h einwirkte. Es wurde eine Abnahme des Flares festgestellt, mit einem Maximum nach 16 Tagen und eine Rückkehr zur Baseline nach 100 Tagen [7]. In der vorliegenden Studie konnte eine Flare-Abnahme nach Capsaicin-Applikation deskriptiv ebenfalls nachgewiesen werden, jedoch kehrten die Werte sowohl im Phenylephrin- als auch im Clonidin-Testareal nicht zu den Baseline-Daten zurück. Es konnte keine Ausbildung von Adrenorezeptoren auf sich regenerierenden Nervenfasern nachgewiesen werden.

5.2 Eignung des Modells zur Untersuchung von SMP

Das Versuchsmodell der vorliegenden Studie konnte einige in der Literatur bereits beschriebenen Effekte bestätigen. Eindeutige Hinweise zur Ausbildung von Adrenorezeptoren auf sich regenerierenden Nervenfasern und damit zusammenhängende Alterationen in der Schmerzwahrnehmung konnten mit diesem Modell nicht gezeigt werden. Gründe hierfür könnten der Aufbau des Modells an sich sein, Mängel in der Versuchsdurchführung oder dass in diesem Modell gar keine Ausbildung von Adrenorezeptoren möglich ist. Eine zentrale Limitation stellt die geringe Fallzahl an Probanden dar, die aufgrund der Komplexität des Modells nicht repräsentativ genug erscheint. Weiterhin gibt es Fehlerquellen bei den Methoden. Die QST ist ein rein subjektives Testverfahren, das auf die Mitarbeit der Probanden angewiesen ist. Durch unkontrollierbare, externe Faktoren, wie z.B. Müdigkeit und Unkonzentriertheit können durch eine Verringerung der Aufmerksamkeit die tatsächlichen Werte beeinträchtigt werden. Da die QST bei allen Terminen nach Qutenza-Applikation im Anschluss an die einstündige LDI-Untersuchung durchgeführt wurde, kann es sein, dass die Wirkung der intrakutan applizierten Adrenoagonisten zu diesem Zeitpunkt bereits gänzlich verschwunden war. Während der LDI-Untersuchungen konnte deskriptiv eine Abnahme des Blutflusses beobachtet werden, sodass bei der anschließenden QST vermutlich keine starke Wirkung der Substanzen mehr vorhanden war. Möglicherweise wären die Ergebnisse der QST anders ausgefallen, wäre der zeitliche Abstand zwischen Injektion und QST kleiner gewesen. Außerdem sind die Wahrnehmungsschwellen der Probanden abhängig davon, wie viele sensible Nervenfasern im

Testareal vorhanden sind. Dies kann individuell variieren. Da laut Protokoll (siehe Anhang Seite 98-101) nach der thermischen Testung immer die mechanische Schmerzschwelle mittels Pinprick erfolgte, ist nicht auszuschließen, dass die vorangegangene Hitze der Thermode die Wahrnehmung der darauffolgenden Nadelreize verzerrte. Da der rechte Arm zuerst getestet wurde, ist es möglich, dass die Schmerzempfindung im linken Arm danach weniger stark empfunden wurde, da sich die Probanden auf den weiteren Ablauf und die Situation einstellen konnten. Ein affektiver Zusammenhang oder ein Trainingseffekt sind nicht auszuschließen.

Bei den Injektionen von Phenylephrin und Clonidin kann es zu unterschiedlichen Konzentrationen in den Hautarealen kommen, je nach Tiefe der Injektion. Bei der anschließenden LDI Untersuchung war es wichtig, dass die Probanden ihre Unterarme in der fixierten Position halten. Waren sie unkonzentriert, kam es zu Artefakten und Spiegelungen in den Bildern. Faktoren wie warme Getränke, vorangegangene sportliche Aktivität oder die Außentemperatur haben möglicherweise Einfluss auf die periphere Durchblutung der Probanden und somit auf die Messergebnisse. Dennoch konnte mit Hilfe oben genannter Verfahren eine Defunktionalisierung der Nozizeptoren nach Qutenza-Applikation erreicht werden. Größere Fehler in der Versuchsdurchführung sind somit nicht anzunehmen. Da die Testungen sehr lokalisiert und bei gesunden Probanden durchgeführt wurden, können die Bedingungen des Modells nicht mit denen von Schmerz- oder chronischen Schmerzpatienten verglichen werden. Schmerzerkrankungen haben in unserer Gesellschaft einen hohen gesundheitlichen und ökonomischen Stellenwert, sodass weitere Forschung, auch im Teilgebiet des sympathisch unterhaltenen Schmerzes notwendig ist, um die eindeutige Pathophysiologie des Schmerzes weiter erfassen zu können. Die Komplexität der Vorgänge kann in der vorliegenden Studie nicht wiedergespiegelt werden.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie wurde das Thema sympathetically maintained pain näher beleuchtet. Es wurde der Frage nachgegangen, welchen Einfluss Katecholamin-Rezeptoren auf die Entstehung und Wahrnehmung von Schmerzen haben. Das Capsaicin-Schmerzmodell wurde verwendet, um Nervenläsionen an volaren Unterarmen von 20 gesunden Probanden zu simulieren. Danach wurden die Testareale über 24 Wochen mittels QST, Injektionen von Phenylephrin und Clonidin sowie LDI-Messungen untersucht und fotodokumentiert. Bei der Kontrollgruppe mit insgesamt 15 Probanden wurde mittels NaCl-Injektionen weiterhin getestet, ob der Einstich unabhängig von der Substanz Auswirkungen auf die Schmerzempfindung hat. Die sympathisch-afferente Kopplung wird in der Literatur kritisch diskutiert. Die vorliegende Arbeit kann diese ebenfalls nicht sicher bestätigen und keine endgültigen Antworten liefern. Wie in vorangegangenen Studien konnte eine Veränderung in WDT- und HPT-Werten nach Capsaicin-Applikation, jedoch nicht in CDT- und CPT-Werten, festgestellt werden. Man könnte eine Ausbildung von Adrenorezeptoren in der Vergrößerung der Flare- und Hyperalgesieareale vermuten, dies ist aber nicht signifikant. Die erhobenen Ergebnisse zeigen, dass es noch viele weitere Untersuchungen benötigt, um das Thema SMP vollständig zu verstehen. Es müssen weitere Studien realisiert werden, mit klar definierten Endpunkten, standardisierten, objektiveren Methoden und kontrollierter Durchführung. Die Zahl der Probanden müsste sich erheblich erhöhen, sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe.

7. Literaturverzeichnis

1. Bonica, J.J., *Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies*. Postgrad Med, 1973. **53**(6): p. 143-8.
2. Schattschneider, J., et al., *[The symptom sympathetic maintained pain]*. Schmerz, 2003. **17**(5): p. 317-24.
3. Schlereth, T., P.D. Drummond, and F. Birklein, *Inflammation in CRPS: role of the sympathetic supply*. Auton Neurosci, 2014. **182**: p. 102-7.
4. Kinnman, E., E.B. Nygard, and P. Hansson, *Peripheral alpha-adrenoreceptors are involved in the development of capsaicin induced ongoing and stimulus evoked pain in humans*. Pain, 1997. **69**(1-2): p. 79-85.
5. Chen, S.S. and J.M. Zhang, *Progress in Sympathetically Mediated Pathological Pain*. J Anesth Perioper Med, 2015. **2**(4): p. 216-225.
6. Knudsen, L.F., et al., *Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system*. Clin Auton Res, 2019.
7. Gibbons, C.H., N. Wang, and R. Freeman, *Capsaicin induces degeneration of cutaneous autonomic nerve fibers*. Annals of neurology, 2010. **68**(6): p. 888-898.
8. Liu, M., et al., *The sympathetic nervous system contributes to capsaicin-evoked mechanical allodynia but not pinprick hyperalgesia in humans*. Journal of Neuroscience, 1996. **16**(22): p. 7331-7335.
9. Khalili, N., et al., *Influence of thermode size for detecting heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss*. Pain, 2001. **91**(3): p. 241-250.
10. Simone, D.A., et al., *Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function*. Journal of Neuroscience, 1998. **18**(21): p. 8947-8959.
11. Simone, D.A. and J. Ochoa, *Early and late effects of prolonged topical capsaicin on cutaneous sensibility and neurogenic vasodilatation in humans*. Pain, 1991. **47**(3): p. 285-94.
12. Nolano, M., et al., *Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation*. Pain, 1999. **81**(1-2): p. 135-145.
13. Max, M.B. and I. Gilron, *Sympathetically maintained pain: has the emperor no clothes?* Neurology, 1999. **52**(5): p. 905-7.
14. Koltzenburg, M., L.E. Lundberg, and H.E. Torebjörk, *Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin*. Pain, 1992. **51**(2): p. 207-219.
15. Caterina, M.J., et al., *The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway*. Nature, 1997. **389**(6653): p. 816-24.
16. Gibbs, G.F., et al., *Unravelling the pathophysiology of complex regional pain syndrome: focus on sympathetically maintained pain*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008. **35**(7): p. 717-24.
17. Drummond, P.D., *Involvement of the sympathetic nervous system in complex regional pain syndrome*. The international journal of lower extremity wounds, 2004. **3**(1): p. 35-42.
18. Drummond, P.D. and P.M. Finch, *Persistence of pain induced by startle and forehead cooling after sympathetic blockade in patients with complex regional pain syndrome*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(1): p. 98-102.
19. Maier, C. and M. Gleim, *Diagnostik und Therapie des sympathisch unterhaltenen Schmerzes*. Der Schmerz, 1998. **12**(4): p. 282-303.

20. Roberts, W.J., *A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains*. Pain, 1986. **24**(3): p. 297-311.
21. Burgess, P.T. and E. Perl, *Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors*, in *Somatosensory system*. 1973, Springer. p. 29-78.
22. Roberts, W.J. and M.E. Foglesong, *Spinal recordings suggest that wide-dynamic-range neurons mediate sympathetically maintained pain*. Pain, 1988. **34**(3): p. 289-304.
23. Stanton-Hicks, M., et al., *Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy*. Pain, 1995. **63**(1): p. 127-133.
24. Gungor, S., et al., *NEUROPATHIC PAIN SECTION*. Pain Medicine, 2017. **18**: p. 2187-2197.
25. Baron, R., et al., *Komplexe regionale Schmerzsyndrome*. Der Nervenarzt, 2002. **73**(4): p. 305-320.
26. Treede, R.-D., *Pathophysiologie und Diagnostik von sensiblen Störungen bei sympathikusabhängigen Schmerzen*. Der Schmerz, 1998. **12**(4): p. 250-260.
27. Janig, W., *[Sympathetic nervous system and pain: ideas, hypotheses, models.]* Schmerz, 1993. **7**(4): p. 226-40.
28. Thacker, M. and L. Gifford, *Sympathetically maintained pain: myth or reality*. Topical Issues in Pain. **3**.
29. Bennett, G.J., *An animal model of neuropathic pain: A review*. Muscle & Nerve, 1993. **16**(10): p. 1040-1048.
30. Wall, P.D., et al., *Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa*. Pain, 1979. **7**(2): p. 103-11.
31. Janig, W., J.D. Levine, and M. Michaelis, *Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma*. Prog Brain Res, 1996. **113**: p. 161-84.
32. Devor, M. and W. Janig, *Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rat*. Neurosci Lett, 1981. **24**(1): p. 43-7.
33. Ruocco, I., A.C. Cuello, and A. Ribeiro-Da-Silva, *Peripheral nerve injury leads to the establishment of a novel pattern of sympathetic fibre innervation in the rat skin*. J Comp Neurol, 2000. **422**(2): p. 287-96.
34. Isaacson, L.G., B.N. Saffran, and K.A. Crutcher, *Nerve growth factor-induced sprouting of mature, uninjured sympathetic axons*. J Comp Neurol, 1992. **326**(3): p. 327-36.
35. McLachlan, E.M., et al., *Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia*. Nature, 1993. **363**(6429): p. 543-6.
36. Levine, J.D., et al., *Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors*. Nature, 1986. **323**(6084): p. 158-60.
37. Baron, R. and W. Jänig, *Schmerzsyndrome mit kausaler Beteiligung des Sympathikus*. Der Anaesthesist, 1998. **47**(1): p. 4-23.
38. Hannington-Kiff, J.G., *Intravenous regional sympathetic block with guanethidine*. Lancet, 1974. **1**(7865): p. 1019-20.
39. Chang, C.C., E. Costa, and B.B. Brodie, *INTERACTION OF GUANETHIDINE WITH ADRENERGIC NEURONS*. J Pharmacol Exp Ther, 1965. **147**: p. 303-12.
40. Davis, K.D., et al., *Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain*. Pain, 1991. **47**(3): p. 309-17.

41. Fuchs, P.N., R.A. Meyer, and S.N. Raja, *Heat, but not mechanical hyperalgesia, following adrenergic injections in normal human skin*. Pain, 2001. **90**(1-2): p. 15-23.
42. Campbell, J.N., R.A. Meyer, and S.N. Raja, *Is nociceptor activation by alpha-1 adrenoceptors the culprit in sympathetically maintained pain?* APS journal, 1992. **1**(1): p. 3-11.
43. Arnold, J.M., et al., *Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy*. Ann Intern Med, 1993. **118**(8): p. 619-21.
44. Torebjörk, E., et al., *Noradrenaline-evoked pain in neuralgia*. PAIN, 1995. **63**(1): p. 11-20.
45. Ali, Z., et al., *Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain*. Pain, 2000. **88**(2): p. 161-8.
46. Drummond, P.D., S. Skipworth, and P.M. Finch, *alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin*. Clin Sci (Lond), 1996. **91**(1): p. 73-7.
47. Drummond, P.D., P.M. Finch, and G.A. Smythe, *Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs*. Brain, 1991. **114 (Pt 5)**: p. 2025-36.
48. Wasner, G., et al., *Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery*. Archives of neurology, 1999. **56**(5): p. 613-620.
49. Baron, R., et al., *Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia, and vasodilatation*. Neurology, 1999. **52**(5): p. 923-32.
50. Drummond, P.D., *Enhancement of thermal hyperalgesia by alpha-adrenoceptors in capsaicin-treated skin*. J Auton Nerv Syst, 1998. **69**(2-3): p. 96-102.
51. Price, D.D., et al., *Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients*. Clin J Pain, 1998. **14**(3): p. 216-26.
52. Borchers, A.T. and M.E. Gershwin, *Complex regional pain syndrome: a comprehensive and critical review*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(3): p. 242-65.
53. Scadding, J., *Complex regional pain syndrome*. Textbook of pain, 1999: p. 835-850.
54. Mailis, A. and A. Furlan, *Sympathectomy for neuropathic pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. Cd002918.
55. Bennett, G.J. and W.J. Roberts, *Animal models and their contribution to our understanding of complex regional pain syndromes I and II*. Prog. Pain Res. Manage, 1996. **6**: p. 107-122.
56. Kramis, R.C., W.J. Roberts, and R.G. Gillette, *Post-sympathectomy neuralgia: hypotheses on peripheral and central neuronal mechanisms*. Pain, 1996. **64**(1): p. 1-9.
57. Maier, C., *Was ist der "sympathisch unterhaltene Schmerz" oder wie, 'Pu der Bär' den Nordpol entdeckte*. Schmerz, 1995. **9**(6): p. 269-72.
58. Blumberg, H., *Clinical manifestation of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain*. Textbook of pain, 1994: p. 685-698.
59. Wahren, L.K., E. Torebjörk, and B. Nystrom, *Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand*. Pain, 1991. **46**(1): p. 23-30.
60. Woolf, C.J. and R.J. Mannion, *Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management*. Lancet, 1999. **353**(9168): p. 1959-64.

61. Loeser, J.D. and R.-D. Treede, *The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology*☆. Pain, 2008. **137**(3): p. 473-477.
62. Treede, R.D., et al., *Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia*. Prog Neurobiol, 1992. **38**(4): p. 397-421.
63. Simone, D.A., T.K. Baumann, and R.H. LaMotte, *Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin*. Pain, 1989. **38**(1): p. 99-107.
64. Simone, D.A., et al., *Sensitization of cat dorsal horn neurons to innocuous mechanical stimulation after intradermal injection of capsaicin*. Brain Res, 1989. **486**(1): p. 185-9.
65. Raja, S.N., J.N. Campbell, and R.A. Meyer, *Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin*. Brain, 1984. **107 (Pt 4)**: p. 1179-88.
66. Campbell, J.N., S.N. Raja, and R.A. Meyer, *Painful sequelae of nerve injury*. Pain, 1987. **30**: p. S334.
67. Torebjork, H.E., L.E. Lundberg, and R.H. LaMotte, *Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans*. J Physiol, 1992. **448**: p. 765-80.
68. LaMotte, R.H., et al., *Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms*. J Neurophysiol, 1991. **66**(1): p. 190-211.
69. McMahon, S.B., G.R. Lewin, and P.D. Wall, *Central hyperexcitability triggered by noxious inputs*. Curr Opin Neurobiol, 1993. **3**(4): p. 602-10.
70. Raja, S., et al., *Does hyperalgesia to cold stimuli characterize patients with sympathetically maintained pain (reflex sympathetic dystrophy)?* PAIN, 1987. **30**: p. S344.
71. Treede, R.D., et al., *The plasticity of cutaneous hyperalgesia during sympathetic ganglion blockade in patients with neuropathic pain*. Brain, 1992. **115 (Pt 2)**: p. 607-21.
72. Wehnert, Y., et al., *[Sympathetically maintained pain (SMP): phentolamine test vs sympathetic nerve blockade. Comparison of two diagnostic methods]*. Orthopade, 2002. **31**(11): p. 1076-83.
73. Verdugo, R.J. and J.L. Ochoa, *'Sympathetically maintained pain.' I. Phentolamine block questions the concept*. Neurology, 1994. **44**(6): p. 1003-10.
74. DelleMijn, P.L., et al., *The interpretation of pain relief and sensory changes following sympathetic blockade*. Brain, 1994. **117 (Pt 6)**: p. 1475-87.
75. Rowbotham, M.C., L.A. Reisner-Keller, and H.L. Fields, *Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia*. Neurology, 1991. **41**(7): p. 1024-8.
76. Glynn, C., R. Basedow, and J. Walsh, *Pain relief following post-ganglionic sympathetic blockade with IV guanethidine*. British journal of anaesthesia, 1981. **53**(12): p. 1297-1302.
77. Raja, S.N., et al., *Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain*. Anesthesiology, 1991. **74**(4): p. 691-8.
78. Maier, C. and M. Gleim, *Interventionelle Verfahren*, in *Schmerztherapie*. 2017, Elsevier. p. 485-504.
79. Böttger, E. and K. Diehlmann, *Ausgewählte interventionelle Verfahren zur Behandlung chronischer Schmerzen*. Der Anaesthesist, 2011. **60**(5): p. 479-492.

80. Arner, S., *Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy*. Pain, 1991. **46**(1): p. 17-22.
81. Day, M., *Sympathetic blocks: the evidence*. Pain Pract, 2008. **8**(2): p. 98-109.
82. Schürmann, M., et al., *Clinical and Physiologic Evaluation of Stellate Ganglion Blockade for Complex Regional Pain Syndrome Type I*. The Clinical Journal of Pain, 2001. **17**(1): p. 94-100.
83. Haynsworth, R.F., Jr. and C.E. Noe, *Percutaneous lumbar sympathectomy: a comparison of radiofrequency denervation versus phenol neurolysis*. Anesthesiology, 1991. **74**(3): p. 459-63.
84. Bale, R., [*Ganglion block. When and how?*]. Radiologe, 2015. **55**(10): p. 886-95.
85. Paraskevas, K.I., et al., *Treatment of complex regional pain syndrome type I of the hand with a series of intravenous regional sympathetic blocks with guanethidine and lidocaine*. Clin Rheumatol, 2006. **25**(5): p. 687-93.
86. Bonelli, S., et al., *Regional intravenous guanethidine vs. stellate ganglion block in reflex sympathetic dystrophies: a randomized trial*. Pain, 1983. **16**(3): p. 297-307.
87. Jackson, T.P. and R. Gaeta, *Neurolytic blocks revisited*. Current pain and headache reports, 2008. **12**(1): p. 7-13.
88. Birklein, F.e.a., *Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS), S1-Leitlinie, 2018*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018: p. 51.
89. Straube, S., et al., *Cervico-thoracic or lumbar sympathectomy for neuropathic pain and complex regional pain syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(9): p. Cd002918.
90. Bandyk, D.F., et al., *Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes*. Journal of vascular surgery, 2002. **35**(2): p. 269-277.
91. AbuRahma, A.F., et al., *Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome*. Annals of vascular surgery, 1994. **8**(4): p. 372-379.
92. Demey, K., et al., *Endoscopic thoracic sympathectomy for posttraumatic complex regional pain syndrome*. Eur J Trauma Emerg Surg, 2011. **37**(6): p. 597-604.
93. Hassantash, S.A., M. Afrakhteh, and R.V. Maier, *Causalgia: a meta-analysis of the literature*. Archives of Surgery, 2003. **138**(11): p. 1226-1231.
94. Geurts, J.W., et al., *Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I: a prospective cohort study with long-term follow-up*. Neuromodulation, 2013. **16**(6): p. 523-9; discussion 529.
95. Harke, H., et al., *Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability. A prospective clinical study*. Eur J Pain, 2005. **9**(4): p. 363-73.
96. Iolascon, G., et al., *Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues*. Clin Cases Miner Bone Metab, 2015. **12**(Suppl 1): p. 4-10.
97. Mitchell, S.W., G.R. Morehouse, and W.W. Keen, *Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **458**: p. 35-9.
98. Sudeck, P., *On acute inflammatory bone atrophy*. J Hand Surg Br, 2005. **30**(5): p. 477-81.
99. Leriche, R., *De la causalgie envisagee comme une nevrite du sympathique et son traitement par la denervation et l'excision des plexus nerveux periarteriels*. Presse med, 1916. **24**: p. 178-180.

100. Harden, R.N., et al., *Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome*. Pain Med, 2007. **8**(4): p. 326-31.
101. Sandroni, P., et al., *Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study*. Pain, 2003. **103**(1-2): p. 199-207.
102. de Mos, M., et al., *The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study*. Pain, 2007. **129**(1-2): p. 12-20.
103. Shirani, P., et al., *Familial occurrence of complex regional pain syndrome*. Can J Neurol Sci, 2010. **37**(3): p. 389-94.
104. de Rooij, A.M., et al., *Familial occurrence of complex regional pain syndrome*. European journal of pain, 2009. **13**(2): p. 171-177.
105. Borucki, A.N. and C.D. Greco, *An update on complex regional pain syndromes in children and adolescents*. Curr Opin Pediatr, 2015. **27**(4): p. 448-52.
106. Guler-Uysal, F., et al., *A 2 1/2-year-old girl with reflex sympathetic dystrophy syndrome (CRPS type I): case report*. Clin Rehabil, 2003. **17**(2): p. 224-7.
107. Higashimoto, T., et al., *Reflex sympathetic dystrophy: complex regional pain syndrome type I in children with mitochondrial disease and maternal inheritance*. Arch Dis Child, 2008. **93**(5): p. 390-7.
108. Birklein, F. and V. Dimova, *Complex regional pain syndrome-up-to-date*. Pain Rep, 2017. **2**(6): p. e624.
109. Bruehl, S., et al., *Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample*. Pain, 2016. **157**(8): p. 1674-81.
110. Marinus, J., et al., *Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome*. Lancet Neurol, 2011. **10**(7): p. 637-48.
111. Dimova, V. and F. Birklein, *[Complex regional pain syndrome (CRPS) : An update]*. Anaesthesist, 2019. **68**(2): p. 115-128.
112. Birklein, F., et al., *Activation of cutaneous immune responses in complex regional pain syndrome*. The Journal of Pain, 2014. **15**(5): p. 485-495.
113. Blaes, F., et al., *Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome (M. Sudeck)*. Neurology, 2004. **63**(9): p. 1734-6.
114. Kohr, D., et al., *Autoimmunity against the beta2 adrenergic receptor and muscarinic-2 receptor in complex regional pain syndrome*. Pain, 2011. **152**(12): p. 2690-700.
115. Dubuis, E., et al., *Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors*. PAIN®, 2014. **155**(11): p. 2408-2417.
116. Uceyler, N., et al., *Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome*. Pain, 2007. **132**(1-2): p. 195-205.
117. Oprea, A. and M. Kress, *Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin*. Journal of Neuroscience, 2000. **20**(16): p. 6289-6293.
118. Lanz, S. and C. Maihofner, *[Symptoms and pathophysiological mechanisms of neuropathic pain syndromes]*. Nervenarzt, 2009. **80**(4): p. 430-44.
119. Vandewauw, I., et al., *A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing*. Nature, 2018. **555**(7698): p. 662-666.
120. Caterina, M.J. and D. Julius, *The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway*. Annu Rev Neurosci, 2001. **24**: p. 487-517.
121. Julius, D. and A.I. Basbaum, *Molecular mechanisms of nociception*. Nature, 2001. **413**(6852): p. 203-10.

122. Weber, M. and F. Birklein, *Complex regional pain syndrome: an actual survey*. Expert Rev Neurother, 2001. **1**(1): p. 100-9.
123. Schlereth, T., et al., *Peripheral amplification of sweating--a role for calcitonin gene-related peptide*. J Physiol, 2006. **576**(Pt 3): p. 823-32.
124. Birklein, F., et al., *The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome*. Neurology, 2001. **57**(12): p. 2179-84.
125. CLINE, M.A., J. OCHOA, and H.E. TOREBJÖRK, *Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors*. Brain, 1989. **112**(3): p. 621-647.
126. Kuttikat, A., et al., *Neurocognitive and Neuroplastic Mechanisms of Novel Clinical Signs in CRPS*. Front Hum Neurosci, 2016. **10**: p. 16.
127. Geha, P.Y., et al., *The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions*. Neuron, 2008. **60**(4): p. 570-81.
128. Barad, M.J., et al., *Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain*. J Pain, 2014. **15**(2): p. 197-203.
129. Moseley, G.L., et al., *Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(5): p. 623-31.
130. Harhaus, L., et al., *[Complex regional pain syndrome following distal fractures of the radius : Epidemiology, pathophysiological models, diagnostics and therapy]*. Unfallchirurg, 2016. **119**(9): p. 732-41.
131. Birklein, F. and T. Schlereth, *[Current aspects of the therapy of complex regional pain syndrome]*. Nervenarzt, 2013. **84**(12): p. 1436-44.
132. Gierthmuhlen, J., et al., *Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury*. Pain, 2012. **153**(4): p. 765-74.
133. Birklein, F., et al., *Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases*. Acta Neurol Scand, 2000. **101**(4): p. 262-9.
134. DRUMMOND, P.D., P.M. FINCH, and G.A. SMYTHE, *Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma catecholamine concentrations in affected and unaffected limbs*. Brain, 1991. **114**(5): p. 2025-2036.
135. Birklein, F., et al., *Experimental tissue acidosis leads to increased pain in complex regional pain syndrome (CRPS)*. Pain, 2000. **87**(2): p. 227-34.
136. Eisenberg, E., et al., *Serum and salivary oxidative analysis in Complex Regional Pain Syndrome*. Pain, 2008. **138**(1): p. 226-232.
137. Harden, R.N., et al., *Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome*. Pain, 2010. **150**(2): p. 268-74.
138. Harden, R.N., et al., *Development of a severity score for CRPS*. Pain, 2010. **151**(3): p. 870-6.
139. Harden, R.N., et al., *A prospective, multisite, international validation of the Complex Regional Pain Syndrome Severity Score*. Pain, 2017. **158**(8): p. 1430-1436.
140. Singh, G., et al., *The value of interdisciplinary pain management in complex regional pain syndrome type I: a prospective outcome study*. Pain Physician, 2004. **7**(2): p. 203-9.
141. Perez, R.S., et al., *Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1*. BMC Neurol, 2010. **10**: p. 20.

142. van de Vusse, A.C., et al., *Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]*. BMC Neurol, 2004. **4**: p. 13.
143. Dimova, V. and F. Birklein, [*Complex regional pain syndrome (CRPS) : An update*]. Schmerz, 2018. **32**(3): p. 217-230.
144. Schattschneider, J., et al., *Complex regional pain syndromes: the influence of cutaneous and deep somatic sympathetic innervation on pain*. Clin J Pain, 2006. **22**(3): p. 240-4.
145. O'Connell, N.E., et al., *Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): p. Cd009416.
146. Gungor, S., R. Aiyer, and B. Baykoca, *Sympathetic blocks for the treatment of complex regional pain syndrome: A case series*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(19): p. e0705.
147. Niaki, A.S., et al., *Intravenous regional block with phentolamine in the treatment of complex regional pain syndrome*. Acta Med Iran, 2011. **49**(8): p. 523-6.
148. Lenz, M., et al., *Local cytokine changes in complex regional pain syndrome type I (CRPS I) resolve after 6 months*. Pain, 2013. **154**(10): p. 2142-9.
149. Ltd, A.P.E., *Summary of product characteristics: Qutenza 179 mg cutaneous patch*. 2013.
150. Arora, R., et al., *An overview about versatile molecule capsaicin*. Int J Pharm Sci Drug Res, 2011. **3**(4): p. 280-86.
151. Toh, C.C., T.S. Lee, and A.K. Kiang, *The pharmacological actions of capsaicin and analogues*. Br J Pharmacol Chemother, 1955. **10**(2): p. 175-82.
152. Nelson, E., *THE CONSTITUTION OF CAPSAICIN, THE PUNGENT PRINCIPLE OF CAPSICUM*. Journal of the American Chemical Society, 1919. **41**(7): p. 1115-1121.
153. Lee, J., et al., *Natural products and body weight control*. N Am J Med Sci, 2011. **3**(1): p. 13-9.
154. Planells-Cases, R., et al., *Functional aspects and mechanisms of TRPV1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia*. Pflugers Arch, 2005. **451**(1): p. 151-9.
155. Pedersen, S.F., G. Owsianik, and B. Nilius, *TRP channels: an overview*. Cell Calcium, 2005. **38**(3-4): p. 233-52.
156. Conway, S.J., *TRPping the switch on pain: an introduction to the chemistry and biology of capsaicin and TRPV1*. Chem Soc Rev, 2008. **37**(8): p. 1530-45.
157. Schmidt, R. and F. Lang, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage*. 2007, Springer, Heidelberg. p. 329.
158. Anand, P. and K. Bley, *Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch*. British journal of anaesthesia, 2011. **107**(4): p. 490-502.
159. Cortright, D.N. and A. Szallasi, *TRP channels and pain*. Curr Pharm Des, 2009. **15**(15): p. 1736-49.
160. Bhawe, G., et al., *Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(21): p. 12480-5.
161. Bhawe, G., et al., *cAMP-dependent protein kinase regulates desensitization of the capsaicin receptor (VR1) by direct phosphorylation*. Neuron, 2002. **35**(4): p. 721-31.

162. A. Kalantzis, P.P.R., A.R. Loescher, *Effects of capsaicin and menthol on oral thermal sensory thresholds*, in *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*, W.B. Liedtke and S. Heller, Editors. 2007, CRC Press/Taylor & Francis Taylor & Francis Group, LLC.: Boca Raton (FL).
163. Morenilla-Palao, C., et al., *Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity*. *J Biol Chem*, 2004. **279**(24): p. 25665-72.
164. Prescott, E.D. and D. Julius, *A modular PIP2 binding site as a determinant of capsaicin receptor sensitivity*. *Science*, 2003. **300**(5623): p. 1284-8.
165. Schmidt, R. and F. Lang, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage*. 2007, Springer, Heidelberg. p. 28-33.
166. Chung, M.K., A.D. Guler, and M.J. Caterina, *TRPV1 shows dynamic ionic selectivity during agonist stimulation*. *Nat Neurosci*, 2008. **11**(5): p. 555-64.
167. Huang, W., et al., *Transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel mediated neuropeptide secretion and depressor effects: role of endoplasmic reticulum associated Ca²⁺ release receptors in rat dorsal root ganglion neurons*. *J Hypertens*, 2008. **26**(10): p. 1966-75.
168. Holzer, P., *The pharmacological challenge to tame the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) nociceptor*. *British journal of pharmacology*, 2008. **155**(8): p. 1145-1162.
169. Burness, C.B. and P.L. McCormack, *Capsaicin 8 % Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain*. *Drugs*, 2016. **76**(1): p. 123-34.
170. Athanasiou, A., et al., *Vanilloid receptor agonists and antagonists are mitochondrial inhibitors: how vanilloids cause non-vanilloid receptor mediated cell death*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007. **354**(1): p. 50-5.
171. Babbar, S., et al., *Pharmacokinetic analysis of capsaicin after topical administration of a high-concentration capsaicin patch to patients with peripheral neuropathic pain*. *Ther Drug Monit*, 2009. **31**(4): p. 502-10.
172. Chanda, S., et al., *In vitro hepatic and skin metabolism of capsaicin*. *Drug Metab Dispos*, 2008. **36**(4): p. 670-5.
173. *Phenylephrine HCL Injection, USP*. 2012 [cited 2018 11.08.2018]; Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwiholnt_OTcAhUPsaQKHauNBWEQFjACegQICBAC&url=https%3A%2F%2Fdailymed.nlm.nih.gov%2Fredirect%2Fdailymed%2FgetFile.cfm%3Fsetid%3D46c75ffd-d03a-420e-ae71-10ffffd94321%26type%3Dpdf%26name%3D46c75ffd-d03a-420e-ae71-10ffffd94321&usg=AOvVaw2ytWdJgUExf6dg2_ekBcT.
174. SID=46506961, P.S.D., *Phenylephrine* National Center for Biotechnology Information. Substance Database; .
175. Pierce, K.L., R.T. Premont, and R.J. Lefkowitz, *Seven-transmembrane receptors*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002. **3**(9): p. 639-50.
176. Lier, H., S. Schröder, and F. Stüber, *Adrenorezeptoren–Aktueller Kenntnisstand und Bedeutung für die perioperative Phase*. 2007.
177. Wettschureck, N. and S. Offermanns, *Mammalian G proteins and their cell type specific functions*. *Physiological reviews*, 2005. **85**(4): p. 1159-1204.

178. Schmidt, R. and F. Lang, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie, 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage*. 2007, Springer, Heidelberg. p. 445-450.
179. Yang, M., et al., *Differential regulation of human α 1-adrenoceptor subtypes*. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 1999. **359**(6): p. 439-446.
180. Information., N.C.f.B., *Clonidine*.
181. Guimaraes, S. and D. Moura, *Vascular adrenoceptors: an update*. Pharmacol Rev, 2001. **53**(2): p. 319-56.
182. Cotecchia, S., et al., *Multiple second messenger pathways of alpha-adrenergic receptor subtypes expressed in eukaryotic cells*. J Biol Chem, 1990. **265**(1): p. 63-9.
183. Khan, Z., C. Ferguson, and R. Jones, *Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role*. Anaesthesia, 1999. **54**(2): p. 146-165.
184. Regunathan, S. and D.J. Reis, *Imidazoline receptors and their endogenous ligands*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1996. **36**: p. 511-44.
185. Pettinger, W.A., *Pharmacology of clonidine*. J Cardiovasc Pharmacol, 1980. **2 Suppl 1**: p. S21-8.
186. *Fachinformation Clonidin-ratiopharm Ampullen*. [PDF] Juni 2015 [cited 2018 11.08.2018]; Available from: <http://www.ratiopharm.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=59612&g=-1&r=1894%2C1894&token=0b62f96a76571a9b7307890b74caffe9107218e6>.
187. Fachinformation. *Fachinformation isotone Kochsalzlösung 0,9% Braun*. 2014 [cited 2019 27.10.2019]; Available from: <https://www.bbraun.de/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AEM2015/de-de/b/isotone-natriumchloridloesung09brauninjektionsloesung.pdf.bb-.59371185/isotone-natriumchloridloesung09brauninjektionsloesung.pdf>.
188. Williamson, A. and B. Hoggart, *Pain: a review of three commonly used pain rating scales*. J Clin Nurs, 2005. **14**(7): p. 798-804.
189. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. Pain, 2006. **123**(3): p. 231-43.
190. M. Mücke, H.C., L. Radbruch, R. Baron, C. Maier, T. Tölle, R.-D. Treede, R. Rolke *Quantitative sensorische Testung in CME Zertifizierte Fortbildung - Der Schmerz*. 2014, Springer-Verlag Berlin. p. 635-646.
191. Rolke, R., M.W. AK, and R. Treede, *Handlungsanweisungen für den Untersucher*. Eine standardisierte Testbatterie für die sensorische Testung. Mainz, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz, 2002.
192. Kubli, S., et al., *Reproducibility of Laser Doppler Imaging of Skin Blood Flow as a Tool to Assess Endothelial Function*. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2000. **36**(5): p. 640-648.
193. Opazo Saez, A.M., et al., *Laser Doppler imager (LDI) scanner and intradermal injection for in vivo pharmacology in human skin microcirculation: responses to acetylcholine, endothelin-1 and their repeatability*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **59**(5): p. 511-9.
194. Ltd, M.I. *Large area, high resolution blood flow imaging with moorLDI2™* 2007 18.08.2018]; Available from: <http://www.humanmonitoring.fr/wp-content/uploads/2014/12/LDI2.pdf>.
195. Pape, H.-C., A. Kurtz, and S. Silbernagl, *Physiologie, Kapitel 17 Somatoviszzerale Sensibilität*. 2018: Georg Thieme Verlag.

196. Group, C.S., *Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study.* Arch Intern Med, 1991. **151**(11): p. 2225-9.
197. McKemy, D.D., W.M. Neuhauser, and D. Julius, *Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation.* Nature, 2002. **416**(6876): p. 52.
198. Peier, A.M., et al., *A TRP channel that senses cold stimuli and menthol.* Cell, 2002. **108**(5): p. 705-715.
199. Story, G.M., et al., *ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures.* Cell, 2003. **112**(6): p. 819-829.
200. Ji, G., et al., *Plasticity in intact A delta- and C-fibers contributes to cold hypersensitivity in neuropathic rats.* Neuroscience, 2007. **150**(1): p. 182-93.
201. Dhaka, A., et al., *TRPM8 is required for cold sensation in mice.* Neuron, 2007. **54**(3): p. 371-378.
202. Malmberg, A.B., et al., *Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch.* Pain, 2004. **111**(3): p. 360-367.
203. Baad-Hansen, L., T.S. Jensen, and P. Svensson, *A human model of intraoral pain and heat hyperalgesia.* Journal of orofacial pain, 2003. **17**(4).
204. Raber, J.M., et al., *Capsaicin 8% as a cutaneous patch (Qutenza™): analgesic effect on patients with peripheral neuropathic pain.* Acta Neurologica Belgica, 2015. **115**(3): p. 335-343.
205. Baumann, T.K., et al., *Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia.* Journal of Neurophysiology, 1991. **66**(1): p. 212-227.
206. Drummond, P.D., et al., *Complex Regional Pain Syndrome: Intradermal Injection of Phenylephrine Evokes Pain and Hyperalgesia in A Subgroup of Patients with Upregulated Alpha1-Adrenoceptors on Dermal Nerves.* Pain, 2018.
207. Illigens, B.M., et al., *Laser Doppler imaging in the detection of peripheral neuropathy.* Auton Neurosci, 2013. **177**(2): p. 286-90.

8. Anhang

Protokoll für sympathisch unterhaltenen Schmerz

30.05.2015

Durchführung: Saskia Schröger

Probanden: ca. 20 junge, gesunde Personen, ohne dermatologische, neurologische, psychiatrische oder andere chronische Erkrankungen und ohne Medikation.

Testareal: beide Unterarme der Probanden (ca. 5x5 cm)

Ablauf:

1. Markieren von 5x5 cm großen Hautarealen an beiden Unterarmen der Probanden mit Hilfe von Schablonen
2. QST (Thermische Testung mit Kalt-/Warm, Kälte- und Hitzeschmerzschwellen, sowie Pinprick)
→ nur bei der ersten Sitzung (etwas unterhalb des markierten Hautareals)
3. LDI einstellen (Baseline Bild)
4. Intrakutane Injektion von Clonidin im markierten Hautbereich in den linken Unterarm und Phenylephrin in den rechten:
 - Präparation Phenylephrin (α 1 Agonist) Zugabe von 19 ml NaCl zu einer Ampulle Phenylephrin (10 mg/ml), um eine Konzentration von 0,5 mg/ml (500 μ g/ml) zu erhalten. Davon 0,5 ml in 29G Insulinspritze aufziehen, um 0,1 ml zu injizieren.
 - Präparation 10 μ g Clonidin (α 2 Agonist) in 0,1 ml. Dazu 0,5 ml NaCl in 1 Amp. Clonidin 150 μ g (in 1 ml) dazu geben, um eine Konzentration von 0,1 mg/ml (100 μ g/ml) zu erreichen. Davon 0,5 ml vorbereiten, um 0,1 ml zu injizieren (enthält 10 μ g)
5. Durchlaufen des LDI
6. Spontanes Schmerzrating für jede Injektionsstelle, dann innerhalb der ersten 5 Minuten jede Minute nach Injektion (NRS 0-10), dann alle 5 Minuten, Abschätzen des lokalen Schmerzareals alle 5 min 30 min lang
7. Markieren des Hyperalgesieareals mittels 128 mN von-Frey-Filament alle 10 min (oder Pinprick, falls nur geringe Hyperalgesie)
8. QST (Thermische Testung mit Kalt-/Warm, Kälte- und Hitzeschmerzschwellen, sowie Pinprick)
9. Applikation eines 4x4 cm großen Capsaicin-Pflasters für 1h, bedeckt mit einer Folie

Weitere Injektionen und Tests voraussichtlich nach 1, 4, 6 und 8 Wochen

Name des Probanden: _____

Datum: _____

Geburtsdatum: _____

Größe: _____ Gewicht: _____

Rechts	0 min	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Schmerzrating NRS 0-10											
Länge des Schmerzareals											
Breite des Schmerzareals											
Fläche insgesamt											

Links	0 min	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Schmerzrating NRS 0-10											
Länge des Schmerzareals											
Breite des Schmerzareals											
Fläche insgesamt											

LDI-Protokoll:

Messabstand: 50 cm Uhrzeit Beginn: _____ Rechts im LDI-Bild: _____
 Oben im LDI-Bild: _____

Bild	Bedingung	Zeitpunkt (min)
1	Vorlauf	0
2	Injektion von Clonidin	5
3	Nachlauf	10
4	Nachlauf	15
5	Nachlauf	20
6	Nachlauf	25
7	Nachlauf	30

Bild	Bedingung	Zeitpunkt (min)
1	Vorlauf	0
2	Injektion von Phenylephrin	5
3	Nachlauf	10
4	Nachlauf	15
5	Nachlauf	20
6	Nachlauf	25
7	Nachlauf	30

QST – vor der ersten Sitzung

1. Thermotestung

Rechter Arm:

CDT	WDT	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C

PHS: _____ °C

Linker Arm:

CDT	WDT	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C

PHS: _____ °C

2. MPT Mechanische Schmerzschwelle (Pinprick)

Rechter Arm

piksend	
stumpf	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	

Linker Arm

piksend	
stumpf	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	

QST – Nach Injektion

3. Thermotestung

Rechter Arm:

CDT	WDT	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C

PHS: ____ °C

Linker Arm:

CDT	WDT	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C

PHS: ____ °C

4. MPT Mechanische Schmerzschwelle (Pinprick)

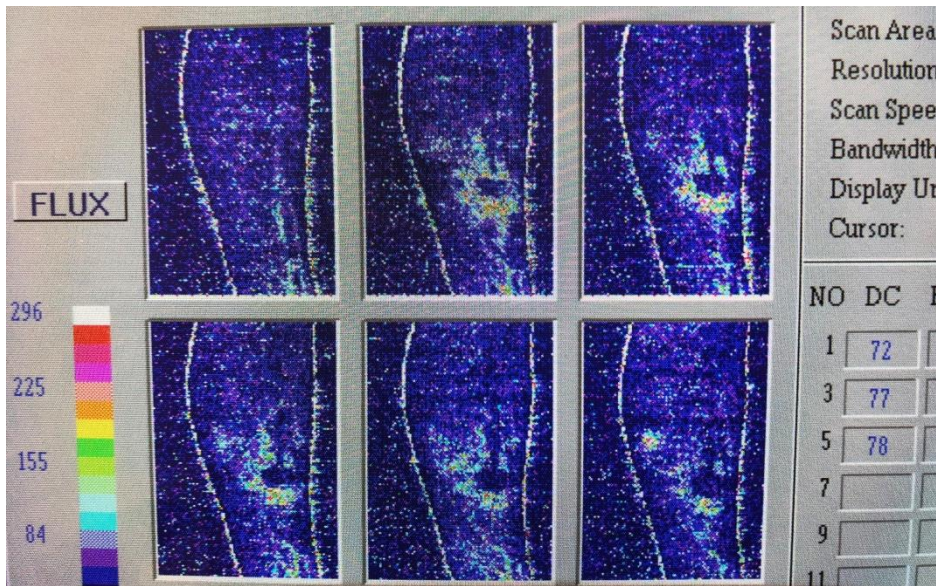
Rechter Arm

piksend	
stumpf	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	

Linker Arm

piksend	
stumpf	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	
	mN
mN	

Beispiele Fotodokumentation LDI und Hyperalgesieareal



LDI-Bilder des Phenylephrin-Testareals einer Probandin in Woche 4 vor Injektion und nach 5,10,15,20 und 25 min mit Flare nach Injektion



Hyperalgesieareale in Woche 12 und Woche 24 einer Probandin

QST-Befundbogen

Name/ID:

		Diagnose:		
Schmerzmedikation:		betroffenes Areal:		
Geschlecht (m/w):		Schmerzstärke /100:		
Datum:		Testort (Hand/Fuß):		
Geburtsdatum:		Kontroll-Seite (re/li):		
Alter (Jahre):		Test-Seite (re/li):		
Test	Nr.	Modalität	Kontroll-seite	Test-seite
		Volumetrie	ml	ml
		Temperatur	°C	°C
		Dynamometer	kg	kg
Thermische Testung:				
a.	1.	Kaltschwelle (CDT) (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	2.	Warmchwelle (WDT) (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	3.	Unterschiedsschwelle (TSL)	°C	°C
	4.	Paradoxe Hitzeempfindung (PHS)	/3	/3
	5.	Kälteschmerzschwelle (CPT)	°C	°C
	6.	Hitzeschmerzschwelle (HPT)	°C	°C
Mechanische Testung				
b.	7.	Taktile Detektionsschwelle (MDT)	mN	mN
c.	8.	Mechanische Schmerzschwelle (MPT)	mN	mN
d.	9.	Schmerzsensitivität für Nadelreize (MPS) (mittlere Empfindungsstärke)		
	10.	Mechanisch dynamische Allodynie (ALL) (mittlere Empfindungsstärke)		
e.	11.	Windup-Quotient (WUR) (Empfindungsstärke der Reizserie 1Hz/Einzelreiz)		
f.	12.	Vibrationsschwelle (VDT)	/8	/8
g.	13.	Druckschmerzschwelle (PPT)	kPa	kPa

Beurteilung:

Univ.-Prof. Dr. Frank Birklein
Oberarzt der Klinik für Neurologie

Vorstand IST Mainz

Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1, Geb. 503
55131 Mainz

Telefon: +49 (0) 6131 17-5486 (Sekretariat)
Telefax: +49 (0) 6131 17-5625

E-Mail: Frank.Birklein@unimedizin-mainz.de
<http://www.unimedizin-mainz.de/neurologie>

Probandenaufklärung

Auswirkung von intrakutan applizierten Alpha-Adrenoagonisten nach Anwendung eines Qutenza-Pflasters

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie hiermit zunächst fragen, ob Sie Interesse haben, an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Durch Ihre Teilnahme tragen Sie persönlich dazu bei, Funktionsstörungen des Autonomen Nervensystems (Gefäßreaktion), wie sie bei Schmerzkrankheiten und Neuropathien auftreten, besser zu verstehen und damit Schmerzpatienten langfristig zu helfen. Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile Ihre Einwilligung widerrufen.

Ziel der Studie

Die Studie beschäftigt sich mit der Frage, welchen Einfluss Katecholamin-Rezeptoren auf die individuelle Schmerzwahrnehmung ausüben. Des Weiteren soll untersucht werden, in welchem zeitlichen Rahmen diese Rezeptoren auf sich regenerierenden Nervenfasern ausgebildet werden.

Hintergrund der Studie

Um das Therapieregime bei der überwiegend selten auftretenden Erkrankung CRPS (Komplex regionales Schmerzsyndrom) verbessern zu können, möchten wir durch diese Studie die Hintergründe besser verstehen. CRPS tritt häufig nach Frakturen auf. Man geht von einem inkompletten Heilungsprozess des Gewebes aus, wodurch Mediatoren ausgeschüttet werden, die zu einer Entzündungsreaktion führen und das sympathische Nervensystem fehlregulieren. Die Patienten zeigen Symptome wie Überempfindlichkeit auf Reize wie Kälte, Hitze oder simples Bestreichen der Haut. Zusätzlich kommt es zu Schmerzen, Schwellung, Verfärbung der Haut, trophische Veränderungen (Haarwuchs beispielsweise), sowie Einschränkungen in der Motorik des betroffenen Areals. Anhand vorangegangener Studien konnte gezeigt werden, dass im Laufe der Zeit an den neu generierten Schmerzfasern vermehrt Rezeptoren ausgebildet werden, die auf Katecholamine (Hormone wie Adrenalin oder Dopamin) reagieren. Die Stimulation dieser Rezeptoren verstärkt Schmerzen und steigert die Ausschüttung von bestimmten Mediatoren. Um möglichst früh der Schmerzsymptomatik entgegenwirken zu können, soll untersucht werden, wie sich die Empfindung im ausgewählten Hautareal nach Applikation

eines Capsaicin Pflasters und unter Einwirkung von Clonidin und Phenylephrin im Seitenvergleich, verändert.

Ablauf der Studie

- Zunächst wird ein 5x5 cm großen Hautareal an beiden Unterarmen bei Ihnen mit Hilfe von Schablonen markiert.
- Danach wird eine Quantitativ-sensorische-Testung (**QST**) durchgeführt. Dies ist eine standardisierte und formalisierte klinische Sensibilitätsprüfung, bei der es auf Ihre Mitarbeit ankommt. Mit kalibrierten Reizen werden Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen erfasst, indem natürliche thermische oder mechanische Reize imitiert werden. So werden die Kalt-/Warm, Kälte- und Hitzeschmerzschwellen mittels einer wasserdurchströmten Thermode gemessen.
- Im Anschluss wird die taktile Detektionsschwelle mittels von-Frey-Haaren ermittelt, wobei fünf Schwellenbestimmungen in einer Serie auf- und absteigender Stimulusintensitäten erfolgen. Als Schwelle wird dann der Mittelwert angegeben.
- Daraufhin wird die Mechanische Detektionsschwelle mit Nadelreizstimulatoren (Pinprick) bestimmt, wiederum in fünf aufeinanderfolgenden Serien. Diese Tests sollen eine Bewertung der Funktion von Nervenfasern (C-Fasern und A-delta Fasern) erlauben.
- Nach dem QST wird das LDI (Laser Doppler Imaging) zur Messung der Hautdurchblutung eingestellt, um Aufnahmen der Hautareale vor der Injektion zu sichern. Nach dem Baseline Bild wird nun Clonidin in den einen und Phenylephrin in den anderen Arm **intrakutan** (innerhalb der obersten Hautschicht) im markierten Hautbereich injiziert (Jeweils 0,1 ml). Während des LDI weitere Bilder im 5 min Takt macht, wird ein spontanes Schmerzrating für jede Injektionsstelle, dann innerhalb der ersten 5 Minuten jede Minute nach Injektion auf einer Skala von Null bis Zehn durchgeführt und das lokale Schmerzareal abgeschätzt (Mittels von Frey-Filamenten).
- Ein weiteres QST wird durchgeführt, bevor dann ein 4x4 cm großen Capsaicin-Pflaster für 1h, bedeckt mit einer Folie, appliziert wird. Das durch das Pflaster verursachte Brennen wird mittels einer lokalen Kühlung verringert.

Zeitlicher Rahmen: Der Versuchsablauf sollte in der Regel bei der ersten Sitzung etwa 2,5 Std. dauern, alle weiteren Sitzungen in Woche 2,4,6 und 8 etwa 1,5 Std.

Arzneimittelinformationen:

1) Clonidin (Clonidinhydrochlorid):

ist eine Substanz, die systemisch als Alpha2-Rezeptor-Agonist zur Behandlung von arterieller Hypertonie verwendet wird. 0,1 ml werden in einer Konzentration von 0,1 mg/ml injiziert.

2) Phenylephrin:

ist ein alpha-1 Adrenorezeptor-Agonist, der als lokaler Vasokonstriktor verwendet wird. Zu den weiteren Anwendungsgebieten zählen Schock, Hypotension bei Spinalanästhesie und paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie. 0,5 ml werden in einer Konzentration von 0,5 mg/ml injiziert. (Zu 1) und 2) Vgl.: BfArM Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung § 42 Abs. 2 AMG, Inhaltliche Prüfung der Antragsunterlagen gemäß § 9 Abs. 1 GCP-V Vorlagennummer 4031283)

3) Qutenza 179 mg kutanes Pflaster mit Reinigungsgel (0,2 mg/g Butylhydroxyanisol):

Jedes Pflaster mit einer Fläche von 80 cm² enthält insgesamt 179 mg Capsaicin, entsprechend 640 Mikrogramm Capsaicin pro cm² Pflaster. Dies wird angewendet für die Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, die nicht an Diabetes leiden. Es kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Schmerzen angewendet werden. Eine ausführliche Patienteninformation liegt bei.

Voraussetzungen für die Teilnahme

Um die Schmerzwahrnehmung nicht zu beeinflussen, sollten Sie in den letzten vier Wochen *keine Schmerzmittel* eingenommen haben (z.B. Aspirin/Ibuprofen bei Kopfschmerzen, Zahnschmerzen). Sie sollten in dieser Zeit auch keine größeren Schmerzereignisse erlebt haben, wie z.B. *Operationen*. Da bestimmte psychische Störungen einen Einfluss auf die Schmerzverarbeitung ausüben können, dürfen Sie an *keiner Depression oder Angststörung* leiden. *Stoffwechselkrankheiten*, wie z.B. Diabetes mellitus, sowie *neurologische Erkrankungen* schließen Sie von der Studie aus, da diese Krankheiten ein herabgesetztes oder verstärktes Schmerzempfinden hervorbringen können. *Schwangere und Stillende* können ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen. Vor den Experimenten sollten Sie mindestens vier Stunden *keinen Kaffee* getrunken haben.

Freiwilligkeit und Anonymität

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an dem Forschungsprojekt beenden. Alle Informationen, die im Rahmen der Studie von Ihnen erhoben werden, werden absolut vertraulich behandelt. Bei der Auswertung und Aufbereitung Ihrer Daten werden die Unterlagen anonymisiert, so dass keine Rückschlüsse auf Sie gezogen werden können.

Vergütung

Für die Teilnahme an allen Sitzungen erhalten Sie für den zeitlichen und organisatorischen Aufwand eine Aufwandsentschädigung von 10,00 Euro pro Stunde. Die gesamte Summe wird ausgezahlt nach erfolgreichem Abschluss aller Sitzungen.

Mögliche Risiken und Nebenwirkungen:

Ein Risiko für einen ernsthaften oder bleibenden Schaden ist bei den beschriebenen Untersuchungen nicht zu befürchten. Alle technischen Untersuchungen sind harmlos und Verletzungen sind ausgeschlossen. Das Injizieren von Clonidin und Phenylephrin ist aber immer mit einem Stich verbunden und prinzipiell besteht dabei ein geringes Risiko einer örtlichen Infektion oder einer kleinen Blutung (blauer Fleck). Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass ein unbeabsichtigter Kontakt mit dem Qutenza-Pflaster oder anderen Materialien, die mit den behandelten Hautarealen in Kontakt waren, vermieden wird. Dieser kann zu vorübergehendem Erythem und Brennen (wobei die Schleimhäute besonders empfindlich sind), Augenschmerzen, Augen- und Rachenirritationen und Husten führen. Die Pflaster sollten nicht in Augen- oder Schleimhautnähe gelangen.

Datenschutz

Ihre Daten werden einschließlich Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße anonymisiert aufgezeichnet. Personenbezogene Daten werden grundsätzlich nicht weitergegeben und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten in jedem Falle gewahrt. Das Bundesdatenschutzgesetz findet seine volle Beachtung.

Ich hatte bei der Anwendung von Clonidin

- noch nie Nebenwirkungen
 - schon einmal unerwünschte Nebenwirkungen, nämlich
-

Ich hatte bei der Anwendung von Phenylephrin

- noch nie Nebenwirkungen
 - schon einmal unerwünschte Nebenwirkungen, nämlich
-

Ich hatte bei der Anwendung von Capsaicin

- noch nie Nebenwirkungen
 - schon einmal unerwünschte Nebenwirkungen, nämlich
-

(Ort, Datum)

(Unterschrift Patient)

(Unterschrift Versuchsleiter)

Deskriptive Statistik von NRS

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
NRS_1_R_0min	20	3,00	9,00	6,3750	1,70815
NRS_1_R_1min	20	,00	7,00	1,6000	1,66702
NRS_1_R_2min	20	,00	2,00	,4250	,67424
NRS_1_R_3min	20	,00	1,00	,2000	,41039
NRS_1_R_4min	20	,00	1,00	,1000	,30779
NRS_1_R_5min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_1_R_10min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_1_R_15min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_R_20min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_1_R_25min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_1_R_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_L_0min	20	2,00	9,00	5,9500	2,01246
NRS_1_L_1min	20	,00	8,00	1,5750	1,94175
NRS_1_L_2min	20	,00	2,00	,2500	,55012
NRS_1_L_3min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_1_L_4min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_1_L_5min	20	,00	1,00	,1000	,30779
NRS_1_L_10min	20	,00	1,00	,1000	,30779
NRS_1_L_15min	20	,00	2,00	,1000	,44721
NRS_1_L_20min	20	,00	1,00	,1500	,36635
NRS_1_L_25min	20	,00	2,00	,1000	,44721
NRS_1_L_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_0min	20	2,00	8,00	6,5000	1,84961
NRS_2_R_1min	20	,00	5,00	1,6750	1,39807
NRS_2_R_2min	20	,00	3,00	,5000	,82717
NRS_2_R_3min	20	,00	1,00	,1500	,36635
NRS_2_R_4min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_2_R_5min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_2_R_10min	20	,00	2,00	,1000	,44721
NRS_2_R_15min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_2_R_20min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_25min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_0min	20	2,00	9,00	5,8750	2,23533
NRS_2_L_1min	20	,00	4,00	,9750	1,26153
NRS_2_L_2min	20	,00	1,00	,1500	,36635
NRS_2_L_3min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_4min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_5min	20	,00	,00	,0000	,00000

NRS_2_L_10min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_2_L_15min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_20min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_25min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_0min	20	1,00	9,00	6,1000	2,04939
NRS_3_R_1min	20	,00	4,00	1,3750	1,15707
NRS_3_R_2min	20	,00	3,00	,5500	,82558
NRS_3_R_3min	20	,00	2,00	,3000	,57124
NRS_3_R_4min	20	,00	1,00	,2000	,41039
NRS_3_R_5min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_3_R_10min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_15min	20	,00	1,00	,0500	,22361
NRS_3_R_20min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_25min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_0min	20	,00	9,00	5,7000	2,29645
NRS_3_L_1min	20	,00	3,00	,5500	,88704
NRS_3_L_2min	20	,00	1,00	,1500	,36635
NRS_3_L_3min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_4min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_5min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_10min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_15min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_20min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_25min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_0min	20	2,00	9,00	6,7500	1,94327
NRS_4_R_1min	20	,00	4,00	1,6750	1,28016
NRS_4_R_2min	20	,00	2,00	,4250	,67424
NRS_4_R_3min	20	,00	1,00	,1500	,36635
NRS_4_R_4min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_5min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_10min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_15min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_20min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_25min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_0min	20	1,00	9,00	6,2500	2,07428
NRS_4_L_1min	20	,00	5,00	,7750	1,36184
NRS_4_L_2min	20	,00	2,00	,1500	,48936
NRS_4_L_3min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_4min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_5min	20	,00	,00	,0000	,00000

NRS_4_L_10min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_15min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_20min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_25min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_0min	20	2,00	9,00	6,5000	1,90567
NRS_5_R_1min	20	,00	5,00	1,4000	1,63514
NRS_5_R_2min	20	,00	3,00	,4500	,82558
NRS_5_R_3min	20	,00	1,00	,1500	,36635
NRS_5_R_4min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_5min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_10min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_15min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_20min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_25min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_0min	20	1,00	9,00	5,7500	1,99671
NRS_5_L_1min	20	,00	3,00	,6000	,82078
NRS_5_L_2min	20	,00	1,00	,1000	,30779
NRS_5_L_3min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_4min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_5min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_10min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_15min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_20min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_25min	20	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_30min	20	,00	,00	,0000	,00000
Gültige Werte (Listenweise)	20				

Deskriptive Statistik NRS bei weiblichen Probanden

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
NRS_1_R_0min	10	4,00	9,00	7,0000	1,49071
NRS_1_R_1min	10	,00	4,00	1,6000	1,26491
NRS_1_R_2min	10	,00	2,00	,4500	,83166
NRS_1_R_3min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_1_R_4min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_R_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_R_10min	10	,00	,00	,0000	,00000

NRS_1_R_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_L_0min	10	4,00	9,00	6,8000	1,61933
NRS_1_L_1min	10	,00	4,00	1,4500	1,21221
NRS_1_L_2min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_1_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_L_5min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_L_10min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_L_15min	10	,00	2,00	,2000	,63246
NRS_1_L_20min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_1_L_25min	10	,00	2,00	,2000	,63246
NRS_1_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_0min	10	6,00	8,00	7,2000	,63246
NRS_2_R_1min	10	,00	3,00	1,1500	1,15590
NRS_2_R_2min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_2_R_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_0min	10	4,00	8,00	6,6500	1,24833
NRS_2_L_1min	10	,00	3,00	,9000	1,10050
NRS_2_L_2min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_2_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_0min	10	4,00	8,00	6,4000	1,34990
NRS_3_R_1min	10	,00	3,00	1,0500	,89598
NRS_3_R_2min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_3_R_3min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_3_R_4min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_3_R_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_10min	10	,00	,00	,0000	,00000

NRS_3_R_15min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_3_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_0min	10	,00	9,00	6,0000	2,49444
NRS_3_L_1min	10	,00	2,00	,4000	,69921
NRS_3_L_2min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_3_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_0min	10	6,00	9,00	7,4000	1,07497
NRS_4_R_1min	10	,00	4,00	1,3500	1,20301
NRS_4_R_2min	10	,00	2,00	,3000	,67495
NRS_4_R_3min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_4_R_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_0min	10	5,00	8,00	6,8000	1,03280
NRS_4_L_1min	10	,00	3,00	,6500	,94428
NRS_4_L_2min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_4_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_0min	10	5,00	8,00	6,9000	1,19722
NRS_5_R_1min	10	,00	4,00	,8000	1,31656
NRS_5_R_2min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_5_R_3min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_5_R_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_10min	10	,00	,00	,0000	,00000

NRS_5_R_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_0min	10	5,00	9,00	6,6000	1,17379
NRS_5_L_1min	10	,00	3,00	,5000	,97183
NRS_5_L_2min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_5_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
Gültige Werte (Listenweise)	10				

NRS bei männlichen Probanden

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
NRS_1_R_0min	10	3,00	8,00	5,7500	1,75198
NRS_1_R_1min	10	,00	7,00	1,6000	2,06559
NRS_1_R_2min	10	,00	1,00	,4000	,51640
NRS_1_R_3min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_1_R_4min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_R_5min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_R_10min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_R_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_R_20min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_R_25min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_L_0min	10	2,00	8,00	5,1000	2,07900
NRS_1_L_1min	10	,00	8,00	1,7000	2,54078
NRS_1_L_2min	10	,00	2,00	,3000	,67495
NRS_1_L_3min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_L_4min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_L_5min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_L_10min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_1_L_20min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_1_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000

NRS_1_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_0min	10	2,00	8,00	5,8000	2,39444
NRS_2_R_1min	10	,00	5,00	2,2000	1,47573
NRS_2_R_2min	10	,00	3,00	,9000	,99443
NRS_2_R_3min	10	,00	1,00	,3000	,48305
NRS_2_R_4min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_2_R_5min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_2_R_10min	10	,00	2,00	,2000	,63246
NRS_2_R_15min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_2_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_0min	10	2,00	9,00	5,1000	2,76687
NRS_2_L_1min	10	,00	4,00	1,0500	1,46154
NRS_2_L_2min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_2_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_10min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_2_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_2_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_0min	10	1,00	9,00	5,8000	2,61619
NRS_3_R_1min	10	,00	4,00	1,7000	1,33749
NRS_3_R_2min	10	,00	3,00	,9000	,99443
NRS_3_R_3min	10	,00	2,00	,5000	,70711
NRS_3_R_4min	10	,00	1,00	,3000	,48305
NRS_3_R_5min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_3_R_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_0min	10	2,00	8,00	5,4000	2,17051
NRS_3_L_1min	10	,00	3,00	,7000	1,05935
NRS_3_L_2min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_3_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_3_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000

NRS_3_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_0min	10	2,00	8,00	6,1000	2,42441
NRS_4_R_1min	10	,00	4,00	2,0000	1,33333
NRS_4_R_2min	10	,00	2,00	,5500	,68516
NRS_4_R_3min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_4_R_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_0min	10	1,00	9,00	5,7000	2,71006
NRS_4_L_1min	10	,00	5,00	,9000	1,72884
NRS_4_L_2min	10	,00	2,00	,2000	,63246
NRS_4_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_4_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_0min	10	2,00	9,00	6,1000	2,42441
NRS_5_R_1min	10	,00	5,00	2,0000	1,76383
NRS_5_R_2min	10	,00	3,00	,8000	1,03280
NRS_5_R_3min	10	,00	1,00	,2000	,42164
NRS_5_R_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_25min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_R_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_0min	10	1,00	8,00	4,9000	2,33095
NRS_5_L_1min	10	,00	2,00	,7000	,67495
NRS_5_L_2min	10	,00	1,00	,1000	,31623
NRS_5_L_3min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_4min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_5min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_10min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_15min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_20min	10	,00	,00	,0000	,00000
NRS_5_L_25min	10	,00	,00	,0000	,00000

NRS_5_L_30min	10	,00	,00	,0000	,00000
Gültige Werte (Listenweise)	10				

Deskriptive Statistik Hyperalgesieareal

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Schmerzar- eal_1_R_cm_5min	20	3,00	65,25	37,6375	19,47679
SA_1_R_10min	20	5,00	129,50	47,0750	31,00181
SA_1_R_15min	20	1,50	119,00	44,9875	34,59792
SA_1_R_20min	20	,00	120,00	37,8500	34,50786
SA_1_R_25min	20	,00	114,00	34,2000	33,81243
SA_1_R_30min	20	,00	90,00	30,5125	31,23873
Schmerzar- eal_1_L_cm_5min	20	4,00	105,00	48,5875	30,09582
SA_1_L_10min	20	6,00	105,00	46,3250	32,92676
SA_1_L_15min	20	2,00	93,00	37,5250	30,97387
SA_1_L_20min	20	,75	82,50	35,5500	29,39361
SA_1_L_25min	20	,00	78,00	27,3375	25,43752
SA_1_L_30min	20	,00	91,00	24,1625	25,93378
Schmerzar- eal_2_R_cm_5min	20	,00	96,00	45,6125	29,57534
SA_2_R_10min	20	,00	116,25	48,5750	34,04951
SA_2_R_15min	20	,00	112,00	47,8450	33,41960
SA_2_R_20min	20	,00	112,50	43,9125	37,43145
SA_2_R_25min	20	,00	126,00	39,5625	35,23034
SA_2_R_30min	20	,00	102,00	35,7500	29,88949
Schmerzar- eal_2_L_cm_5min	20	3,00	120,00	46,1625	37,35254
SA_2_L_10min	20	,00	131,75	41,3500	36,41125
SA_2_L_15min	20	,00	94,50	35,4000	31,15923
SA_2_L_20min	20	,00	87,75	25,7300	26,92211
SA_2_L_25min	20	,00	90,00	26,6225	26,73919
SA_2_L_30min	20	,00	108,00	22,6250	29,34779
Schmerzar- eal_3_R_cm_5min	20	7,00	133,00	58,1250	38,11483
SA_3_R_10min	20	1,00	156,00	61,6500	44,97575
SA_3_R_15min	20	,00	150,00	54,4050	40,50822
SA_3_R_20min	20	,00	142,50	42,5200	37,23796
SA_3_R_25min	20	,00	140,00	40,0800	42,24201
SA_3_R_30min	20	,00	99,00	35,1500	29,97953

Schmerzar- eal_3_L_cm_5min	20	9,00	152,00	52,3750	40,52619
SA_3_L_10min	20	4,00	120,00	44,0375	33,76352
SA_3_L_15min	20	,00	140,00	41,2125	37,27002
SA_3_L_20min	20	,00	126,00	36,1375	36,06030
SA_3_L_25min	20	,00	142,50	31,3750	36,30477
SA_3_L_30min	20	,00	129,50	29,2125	34,14879
Schmerzar- eal_4_R_cm_5min	20	18,00	126,00	64,8875	34,46666
SA_4_R_10min	20	19,25	138,75	68,4875	41,63789
SA_4_R_15min	20	7,00	128,00	62,6875	40,84421
SA_4_R_20min	20	3,50	133,00	56,8125	42,63954
SA_4_R_25min	20	1,50	115,50	47,8250	37,78402
SA_4_R_30min	20	,00	115,50	40,5250	36,81380
Schmerzar- eal_4_L_cm_5min	20	8,00	133,00	61,2125	36,80007
SA_4_L_10min	20	2,00	122,50	52,2125	41,25142
SA_4_L_15min	20	2,50	123,50	47,4125	39,41557
SA_4_L_20min	20	3,00	108,00	39,1250	34,78661
SA_4_L_25min	20	,00	110,50	36,8500	34,07880
SA_4_L_30min	20	,00	99,00	30,4500	29,37894
Schmerzareal_5_Rcm_5min	20	14,00	104,00	59,7625	24,79289
SA_5_R_10min	20	18,00	126,00	60,2250	36,00191
SA_5_R_15min	20	5,00	108,50	48,0625	32,03738
SA_5_R_20min	20	,00	98,00	43,1375	31,42383
SA_5_R_25min	20	,00	102,00	34,9625	30,02940
SA_5_R_30min	20	,00	128,00	35,6875	32,56480
Schmerzareal_5_Lcm_5min	20	11,00	126,75	64,8000	33,97112
SA_5_L_10min	20	6,00	133,00	55,1375	37,31529
SA_5_L_15min	20	,75	117,00	44,8375	35,36839
SA_5_L_20min	20	3,75	101,75	33,3875	30,29010
SA_5_L_25min	20	,00	110,50	32,8875	30,22498
SA_5_L_30min	20	,00	82,50	26,3250	23,82462
Gültige Werte (Listenweise)	20				

Deskriptive Statistik Hyperalgesieareal bei weiblichen Probanden

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Schmerzar- eal_1_R_cm_5min	10	5,00	65,25	44,1750	18,92825
SA_1_R_10min	10	5,00	100,00	53,0000	25,03442

SA_1_R_15min	10	5,00	90,00	47,3750	24,82697
SA_1_R_20min	10	3,75	72,00	38,0250	25,53795
SA_1_R_25min	10	1,50	91,00	34,2750	29,51140
SA_1_R_30min	10	,00	90,00	32,5500	32,49568
Schmerzar- eal_1_L_cm_5min	10	4,00	97,50	56,3500	27,28685
SA_1_L_10min	10	12,00	100,75	58,5250	30,04821
SA_1_L_15min	10	3,00	93,00	44,8500	29,94629
SA_1_L_20min	10	2,25	78,00	40,4750	29,03074
SA_1_L_25min	10	,75	78,00	34,3750	27,80818
SA_1_L_30min	10	1,00	66,00	27,6250	22,75328
Schmerzar- eal_2_R_cm_5min	10	,00	96,00	58,0500	33,51654
SA_2_R_10min	10	,00	116,25	59,3250	38,05260
SA_2_R_15min	10	,00	112,00	53,3250	36,37193
SA_2_R_20min	10	,00	112,00	50,8500	40,33337
SA_2_R_25min	10	,00	112,00	42,4000	33,69145
SA_2_R_30min	10	,00	97,50	36,7500	29,52706
Schmerzar- eal_2_L_cm_5min	10	7,50	105,00	59,1500	34,54309
SA_2_L_10min	10	10,00	101,50	50,5250	29,51517
SA_2_L_15min	10	6,25	93,75	47,1500	30,72960
SA_2_L_20min	10	1,50	68,75	31,5000	24,88892
SA_2_L_25min	10	1,25	90,00	30,9250	28,57909
SA_2_L_30min	10	1,00	108,00	26,3750	32,82302
Schmerzar- eal_3_R_cm_5min	10	7,00	133,00	62,9250	41,72463
SA_3_R_10min	10	1,00	156,00	68,5250	49,65051
SA_3_R_15min	10	,00	150,00	61,8600	44,03047
SA_3_R_20min	10	,00	142,50	50,0000	42,97932
SA_3_R_25min	10	,00	140,00	43,0500	42,53117
SA_3_R_30min	10	,00	80,00	37,3250	28,28846
Schmerzar- eal_3_L_cm_5min	10	9,00	152,00	63,2250	46,75534
SA_3_L_10min	10	4,00	120,00	49,4500	35,89061
SA_3_L_15min	10	7,50	140,00	49,7000	41,10045
SA_3_L_20min	10	7,00	126,00	44,4500	38,84760
SA_3_L_25min	10	3,00	142,50	36,6000	44,63435
SA_3_L_30min	10	2,50	129,50	37,3250	42,40284
Schmerzar- eal_4_R_cm_5min	10	18,00	126,00	68,1750	33,48633
SA_4_R_10min	10	19,50	138,75	72,5750	39,22744
SA_4_R_15min	10	21,00	112,50	65,4500	36,14300
SA_4_R_20min	10	6,00	133,00	59,8500	45,70424

SA_4_R_25min	10	5,25	110,50	47,6250	37,52041
SA_4_R_30min	10	,75	115,50	41,9500	39,36701
Schmerz- areal_4_L_cm_5min	10	12,00	133,00	64,8250	39,31604
SA_4_L_10min	10	6,00	122,50	59,9500	42,57572
SA_4_L_15min	10	6,00	123,50	53,3250	46,43933
SA_4_L_20min	10	4,50	108,00	47,5000	40,18706
SA_4_L_25min	10	1,00	110,50	42,9500	41,47251
SA_4_L_30min	10	,75	99,00	38,4250	36,53861
Schmerzareal_5_Rcm_5min	10	30,00	96,00	58,2250	18,17410
SA_5_R_10min	10	18,00	90,00	52,6000	28,45445
SA_5_R_15min	10	16,00	108,50	45,7000	31,46003
SA_5_R_20min	10	11,25	87,00	38,7500	29,46019
SA_5_R_25min	10	4,50	102,00	34,8250	32,76241
SA_5_R_30min	10	3,00	80,00	29,3000	27,30405
Schmerzareal_5_Lcm_5min	10	19,50	126,75	66,4500	33,92451
SA_5_L_10min	10	20,00	133,00	58,9250	41,76290
SA_5_L_15min	10	11,00	117,00	47,5500	38,58807
SA_5_L_20min	10	5,00	101,75	37,9000	37,51818
SA_5_L_25min	10	2,25	110,50	36,8500	37,50837
SA_5_L_30min	10	5,00	82,50	29,4500	29,93252
Gültige Werte (Listenweise)	10				

Deskriptive Statistik Hyperalgesieareal bei männlichen Probanden

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Schmerz- areal_1_R_cm_5min	10	3,00	60,00	31,1000	18,64366
SA_1_R_10min	10	6,00	129,50	41,1500	36,39067
SA_1_R_15min	10	1,50	119,00	42,6000	43,56591
SA_1_R_20min	10	,00	120,00	37,6750	43,14672
SA_1_R_25min	10	,00	114,00	34,1250	39,27666
SA_1_R_30min	10	,00	90,00	28,4750	31,54284
Schmerz- areal_1_L_cm_5min	10	8,75	105,00	40,8250	32,15091
SA_1_L_10min	10	6,00	105,00	34,1250	32,48317
SA_1_L_15min	10	2,00	93,00	30,2000	31,77018
SA_1_L_20min	10	,75	82,50	30,6250	30,45129
SA_1_L_25min	10	,00	70,00	20,3000	21,96993
SA_1_L_30min	10	,00	91,00	20,7000	29,58880

Schmerz- eal_2_R_cm_5min	10	18,00	66,00	33,1750	19,48006
SA_2_R_10min	10	19,50	90,00	37,8250	27,25345
SA_2_R_15min	10	4,00	105,00	42,3650	31,11567
SA_2_R_20min	10	,00	112,50	36,9750	34,98818
SA_2_R_25min	10	,00	126,00	36,7250	38,30478
SA_2_R_30min	10	,00	102,00	34,7500	31,81129
Schmerz- eal_2_L_cm_5min	10	3,00	120,00	33,1750	37,11320
SA_2_L_10min	10	,00	131,75	32,1750	41,72114
SA_2_L_15min	10	,00	94,50	23,6500	28,25877
SA_2_L_20min	10	,00	87,75	19,9600	28,92561
SA_2_L_25min	10	,00	81,25	22,3200	25,52470
SA_2_L_30min	10	,00	81,25	18,8750	26,63990
Schmerz- eal_3_R_cm_5min	10	14,00	126,00	53,3250	35,70365
SA_3_R_10min	10	8,75	130,00	54,7750	41,23332
SA_3_R_15min	10	5,00	104,50	46,9500	37,44288
SA_3_R_20min	10	,50	96,00	35,0400	30,91681
SA_3_R_25min	10	,00	119,25	37,1100	44,02883
SA_3_R_30min	10	,00	99,00	32,9750	32,96451
Schmerz- eal_3_L_cm_5min	10	9,00	114,00	41,5250	31,93058
SA_3_L_10min	10	4,50	110,00	38,6250	32,45579
SA_3_L_15min	10	,00	114,00	32,7250	32,91075
SA_3_L_20min	10	,00	110,50	27,8250	32,90117
SA_3_L_25min	10	,00	96,00	26,1500	27,01162
SA_3_L_30min	10	,00	77,50	21,1000	22,75082
Schmerz- eal_4_R_cm_5min	10	19,50	119,00	61,6000	36,91266
SA_4_R_10min	10	19,25	124,00	64,4000	45,65240
SA_4_R_15min	10	7,00	128,00	59,9250	46,88906
SA_4_R_20min	10	3,50	105,00	53,7750	41,57998
SA_4_R_25min	10	1,50	115,50	48,0250	40,07518
SA_4_R_30min	10	,00	91,00	39,1000	36,15000
Schmerz- eal_4_L_cm_5min	10	8,00	108,00	57,6000	35,83589
SA_4_L_10min	10	2,00	102,00	44,4750	40,57956
SA_4_L_15min	10	2,50	84,50	41,5000	32,33419
SA_4_L_20min	10	3,00	84,00	30,7500	27,99653
SA_4_L_25min	10	,00	60,00	30,7500	25,47766
SA_4_L_30min	10	,00	50,00	22,4750	18,59415
Schmerz- eal_5_Rcm_5min	10	14,00	104,00	61,3000	31,01810
SA_5_R_10min	10	20,00	126,00	67,8500	42,39615

SA_5_R_15min	10	5,00	90,00	50,4250	34,12763
SA_5_R_20min	10	,00	98,00	47,5250	34,26296
SA_5_R_25min	10	,00	81,25	35,1000	28,81507
SA_5_R_30min	10	,00	128,00	42,0750	37,45109
Schmerzareal_5_Lcm_5min	10	11,00	104,50	63,1500	35,76839
SA_5_L_10min	10	6,00	114,00	51,3500	34,11097
SA_5_L_15min	10	,75	112,50	42,1250	33,69641
SA_5_L_20min	10	3,75	67,50	28,8750	22,00134
SA_5_L_25min	10	,00	62,50	28,9250	22,06432
SA_5_L_30min	10	,00	50,00	23,2000	16,75220
Gültige Werte (Listenweise)	10				

Deskriptive Statistik Flux mean

		Flux mean (Perfusion Units)							
		Phenylephrin				Clonidin			
Zeitpunkt		MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
W0	0	103,66	27,25	60,00	176,00	100,77	22,38	61,00	164,00
	5	134,58	44,14	82,00	246,00	130,59	29,00	1,00	194,00
	10	119,38	34,10	68,00	208,00	122,72	26,45	76,00	186,00
	15	113,56	31,86	64,00	197,00	111,35	27,04	66,00	193,00
	20	110,11	31,60	63,00	195,00	104,94	25,89	65,00	179,00
	25	108,95	30,89	61,00	190,00	107,47	30,07	62,00	200,00
W4	0	101,63	26,40	58,00	150,00	104,73	28,55	60,00	187,00
	5	122,77	37,18	67,00	210,00	127,76	33,87	78,00	214,00
	10	115,43	36,03	63,00	198,00	117,93	29,61	71,00	184,00
	15	111,18	34,66	62,00	195,00	112,09	29,11	66,00	183,00
	20	108,74	31,19	62,00	177,00	110,87	32,18	61,00	189,00
	25	113,36	42,13	59,00	239,00	109,60	29,45	62,00	185,00
W8	0	121,59	70,78	62,00	395,00	105,32	29,41	57,00	183,00
	5	129,83	41,31	74,00	235,00	130,07	31,89	74,00	193,00
	10	119,91	39,21	68,00	215,00	122,61	30,51	70,00	183,00
	15	113,21	35,18	69,00	203,00	112,69	28,81	66,00	181,00
	20	113,07	41,64	69,00	230,00	108,22	27,13	63,00	177,00
	25	110,08	35,56	71,00	204,00	106,84	28,12	62,00	178,00
W12	0	95,37	18,02	60,00	145,00	95,79	14,66	66,00	118,00
	5	118,54	23,27	73,00	171,00	121,04	19,46	90,00	167,00
	10	110,67	20,76	75,00	159,00	112,00	17,80	77,00	142,00
	15	105,10	19,55	68,00	153,00	102,8	15,42	71,00	124,00
	20	102,46	17,51	66,00	138,00	98,76	14,57	67,00	122,00
	25	100,21	17,20	64,00	134,00	96,62	13,96	67,00	121,00
W24	0	93,11	30,57	60,00	204,00	85,94	14,60	51,00	112,00
	5	110,64	25,10	73,00	165,00	109,15	21,32	66,00	159,00
	10	101,24	21,45	64,00	140,00	105,43	22,42	58,00	142,00
	15	97,94	21,80	64,00	131,00	94,26	17,40	55,00	125,00
	20	100,63	37,99	61,00	237,00	90,75	16,75	53,00	124,00
	25	102,10	43,78	60,00	262,00	87,16	15,21	51,00	120,00

Deskriptive Statistik Flux mean bei weiblichen Probanden

		Flux mean (Perfusion Units) bei Frauen							
		Phenylephrin				Clonidin			
Zeitpunkt		MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
W0	0	88,95	16,27	60,00	111,00	87,31	15,66	61,00	112,00
	5	119,95	34,08	82,00	177,00	123,08	35,76	75,00	194,00
	10	103,59	23,33	68,00	140,00	109,07	21,95	76,00	139,00
	15	96,06	18,99	64,00	130,00	97,51	20,45	66,00	132,00
	20	93,53	19,60	63,00	126,00	90,73	18,67	65,00	122,00
	25	93,87	21,01	61,00	122,00	90,27	18,82	62,00	122,00
W4	0	96,62	24,83	58,00	142,00	90,36	19,28	60,00	120,00
	5	120,20	34,10	75,00	170,00	110,17	24,99	78,00	145,00
	10	110,07	32,30	65,00	155,00	99,38	18,33	71,00	118,00
	15	104,48	30,43	62,00	152,00	95,86	18,82	66,00	117,00
	20	102,72	29,72	62,00	151,00	93,66	20,54	61,00	121,00
	25	102,99	30,71	59,00	157,00	93,22	20,08	62,00	116,00
W8	0	96,56	19,35	62,00	116,00	92,55	16,92	57,00	114,00
	5	122,23	28,06	94,00	171,00	118,41	26,16	80,00	151,00
	10	107,67	23,50	79,00	147,00	108,16	22,93	70,00	146,00
	15	99,42	19,04	76,00	126,00	100,50	21,74	66,00	140,00
	20	96,08	17,78	75,00	124,00	96,56	17,18	63,00	123,00
	25	93,61	16,22	76,00	115,00	95,18	15,67	62,00	116,00
W12	0	94,67	22,45	60,00	145,00	90,08	15,08	66,00	113,00
	5	123,85	25,29	86,00	171,00	113,35	18,49	90,00	157,00
	10	111,67	24,07	75,00	159,00	101,15	16,10	77,00	136,00
	15	105,65	23,95	68,00	153,00	94,07	14,59	71,00	123,00
	20	101,60	21,30	66,00	138,00	91,42	15,17	67,00	118,00
	25	97,72	20,94	64,00	134,00	90,52	13,91	67,00	118,00
W24	0	95,69	40,30	60,00	204,00	82,66	16,14	51,00	109,00
	5	112,27	28,10	73,00	165,00	106,94	21,48	66,00	148,00
	10	99,39	20,33	64,00	132,00	102,36	21,76	58,00	128,00
	15	94,83	20,69	64,00	125,00	91,82	18,25	55,00	112,00
	20	103,22	49,98	61,00	237,00	87,83	17,03	53,00	114,00
	25	106,95	58,19	60,00	262,00	82,91	15,12	51,00	99,00

Deskriptive Statistik Flux mean bei männlichen Probanden

		Flux mean (Perfusion Units) bei Männern							
		Phenylephrin				Clonidin			
Zeitpunkt		MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
W0	0	118,36	28,67	84,00	176,00	114,22	20,25	92,00	164,00
	5	149,21	49,77	98,00	246,00	138,09	19,28	121,00	185,00
	10	135,16	36,84	96,00	208,00	136,37	24,11	97,00	186,00
	15	131,06	33,20	94,00	197,00	125,18	26,45	94,00	193,00
	20	126,69	33,36	94,00	195,00	119,15	24,84	92,00	179,00
	25	124,02	32,68	91,00	190,00	124,67	29,96	99,00	200,00
W4	0	106,63	28,27	60,00	150,00	119,10	29,83	86,00	187,00
	5	125,34	41,73	67,00	210,00	145,35	33,31	105,00	214,00
	10	120,78	40,41	63,00	198,00	136,49	27,37	97,00	184,00
	15	117,88	38,86	62,00	195,00	128,31	29,16	90,00	183,00
	20	114,75	33,01	63,00	177,00	128,08	33,24	91,00	189,00
	25	123,73	50,64	64,00	239,00	125,99	28,84	90,00	185,00
W8	0	146,61	93,56	66,00	395,00	118,10	34,30	62,00	183,00
	5	137,42	51,84	74,00	235,00	141,72	34,07	74,00	193,00
	10	132,16	48,58	68,00	215,00	137,06	31,23	74,00	183,00
	15	126,99	42,75	69,00	203,00	124,88	30,81	71,00	181,00
	20	130,07	51,99	69,00	230,00	119,88	30,93	66,00	177,00
	25	126,55	42,99	71,00	204,00	118,49	33,50	63,00	178,00
W12	0	96,06	13,42	72,00	113,00	101,50	12,40	81,00	118,00
	5	113,23	21,01	73,00	149,00	128,73	18,06	107,00	167,00
	10	109,67	18,12	75,00	132,00	122,85	12,18	104,00	142,00
	15	104,54	15,26	75,00	120,00	111,52	10,95	89,00	124,00
	20	103,32	13,86	77,00	120,00	106,1	9,93	93,00	122,00
	25	102,71	13,12	76,00	118,00	102,72	11,64	84,00	121,00
W24	0	90,52	18,27	60,00	115,00	89,22	12,88	67,00	112,00
	5	109,01	23,13	73,00	140,00	111,35	22,09	81,00	159,00
	10	103,08	23,45	68,00	140,00	108,5	23,80	74,00	142,00
	15	101,05	23,54	66,00	131,00	96,69	17,10	71,00	125,00
	20	98,04	23,10	66,00	133,00	93,66	16,84	65,00	124,00
	25	97,26	24,67	64,00	138,00	91,41	14,83	68,00	120,00

Deskriptive Statistik Flux mean relative Werte

		Flux mean (Perfusion Units) relative Werte							
		Phenylephrin				Clonidin			
Zeitpunkt		MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
W0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	29,52	22,13	-5,98	74,75	31,03	22,61	7,77	103,24
	10	15,38	14,26	-7,04	45,94	22,57	14,37	3,31	56,88
	15	9,60	10,66	-8,55	34,11	10,30	7,01	-0,08	25,22
	20	6,02	8,69	-9,06	25,91	3,86	6,30	-10,37	17,89
	25	4,76	6,70	-9,55	20,23	5,80	8,16	-9,30	22,48
W4	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	20,67	15,87	-1,33	60,90	22,77	15,28	7,11	77,19
	10	12,90	13,91	-8,56	49,44	13,33	9,99	-1,83	36,73
	15	8,61	11,08	-11,50	33,67	7,37	6,47	-2,50	21,97
	20	6,69	9,10	-12,70	29,48	5,60	8,32	-8,15	21,54
	25	10,28	21,44	-6,89	95,10	4,66	4,97	-3,24	14,75
W8	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	18,16	29,54	-71,47	54,04	24,94	15,53	5,04	69,75
	10	8,12	24,30	-72,48	41,57	17,31	9,39	-1,31	34,14
	15	2,25	22,28	-73,14	28,61	7,77	8,41	-2,93	23,45
	20	1,50	23,98	-74,81	34,07	3,50	6,07	-3,28	22,70
	25	-0,36	23,24	-74,91	28,57	10,63	38,90	-7,11	173,91
W12	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	25,53	20,02	-12,12	54,07	27,24	14,95	-11,79	61,08
	10	16,73	13,83	-11,02	39,87	17,45	11,75	-18,35	37,19
	15	10,63	10,36	-8,88	31,22	7,79	9,49	-22,34	22,10
	20	7,90	7,38	-8,41	18,59	3,6	8,77	-28,37	15,94
	25	5,48	6,17	-7,58	15,39	1,32	7,54	-26,51	10,75
W24	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	23,03	24,04	-37,10	72,18	27,2	12,75	3,94	50,66
	10	12,26	17,28	-46,42	37,76	22,53	15,19	-8,33	51,29
	15	8,40	16,49	-51,08	30,44	9,75	9,14	-3,66	31,09
	20	11,43	36,57	-55,45	148,33	5,58	7,72	-6,58	27,42
	25	12,64	42,67	-53,19	173,85	1,52	6,21	-12,09	16,28

Deskriptive Statistik Flux mean (relative Werte) bei weiblichen Probanden

		Flux mean (Perfusion Units) relativ bei Frauen							
		Phenylephrin				Clonidin			
Zeitpunkt		MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
W0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	33,65	20,07	5,02	63,55	40,15	27,66	14,65	103,24
	10	16,20	11,45	-5,34	28,32	25,05	13,29	9,07	45,82
	15	8,21	9,83	-8,55	24,89	11,25	5,58	5,19	21,03
	20	5,03	7,84	-5,34	15,28	3,79	7,70	-10,37	17,89
	25	5,04	7,69	-6,00	20,23	3,17	7,36	-9,30	15,79
W4	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	25,08	19,27	-0,54	60,90	21,97	9,25	10,35	38,93
	10	14,03	17,88	-8,56	49,44	10,74	7,25	-1,83	24,04
	15	7,93	13,85	-11,50	33,67	6,52	5,80	-2,50	15,12
	20	6,08	12,12	-12,70	29,48	3,72	7,63	-8,15	20,32
	25	5,90	10,69	-6,89	25,08	3,16	4,74	-3,24	14,75
W8	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	28,27	22,71	-15,77	54,04	27,83	13,00	5,04	45,68
	10	12,46	15,13	-23,66	30,66	16,72	8,75	-0,47	29,56
	15	4,35	14,31	-31,45	21,51	8,55	9,75	-2,93	23,45
	20	1,27	16,14	-29,84	19,90	4,74	7,85	-1,76	22,70
	25	-1,05	16,33	-32,26	22,31	20,66	54,39	-7,11	173,91
W12	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	33,34	22,47	-12,12	54,07	27,06	15,61	-11,79	41,97
	10	19,31	15,91	-11,02	39,87	13,19	12,42	-18,35	24,09
	15	12,25	11,65	-8,88	31,22	5,23	11,04	-22,34	18,72
	20	7,97	7,00	-6,34	18,10	2,22	11,46	-28,37	15,94
	25	3,73	5,77	-7,58	13,04	1,28	10,09	-26,51	8,62
W24	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	25,32	32,87	-37,10	72,18	29,91	12,80	3,94	50,66
	10	10,85	23,55	-46,42	37,76	23,69	11,53	11,36	51,29
	15	5,69	22,64	-51,08	30,44	11,34	10,18	-3,66	31,09
	20	14,98	52,39	-55,45	148,33	6,53	8,87	0,48	27,42
	25	18,55	60,73	-53,19	173,85	0,76	8,32	-12,09	16,28

Deskriptive Statistik Flux mean (relative Werte) bei männlichen Probanden

		Flux mean (Perfusion Units) relativ bei Männern							
		Phenylephrin				Clonidin			
Zeitpunkt		MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max
W0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	25,39	24,35	-5,98	74,75	21,92	11,36	7,77	41,44
	10	14,57	17,22	-7,04	45,94	20,09	15,68	3,31	56,88
	15	10,99	11,78	-4,15	34,11	9,35	8,40	-0,08	25,22
	20	7,02	9,78	-9,06	25,91	3,93	4,96	-3,93	10,64
	25	4,49	8,95	-9,55	11,67	8,44	8,42	-0,79	22,48
W4	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	16,26	10,83	-1,33	40,03	23,58	20,15	7,11	77,19
	10	11,76	9,27	0,36	31,75	15,92	11,97	-1,29	36,73
	15	9,30	8,14	0,44	29,89	8,23	7,28	-1,77	21,97
	20	7,30	5,23	0,89	18,28	7,48	8,94	-4,19	21,54
	25	14,66	28,53	1,23	95,10	6,15	4,97	-1,07	13,91
W8	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	8,04	33,15	-71,47	45,11	22,05	17,93	5,19	69,75
	10	3,77	31,23	-72,48	41,57	17,90	10,43	-1,31	34,14
	15	0,14	28,87	-73,14	28,61	6,99	7,28	-1,37	15,89
	20	1,72	30,88	-74,81	34,07	2,31	3,61	-3,28	6,16
	25	0,33	29,54	-74,91	28,57	0,60	3,45	-5,14	5,25
W12	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	17,73	14,36	0,88	41,06	27,42	15,10	10,05	61,08
	10	14,16	11,65	3,00	31,21	21,71	9,86	7,98	37,19
	15	9,01	9,23	-5,04	22,86	10,36	7,32	0,09	22,10
	20	7,88	8,12	-8,41	18,59	4,97	5,17	-0,78	15,20
	25	7,22	6,36	-6,46	15,39	1,41	4,26	-3,99	10,75
W24	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	20,75	11,33	2,63	42,74	24,49	12,76	5,38	41,28
	10	13,68	8,46	0,96	24,21	21,37	18,74	-8,33	49,21
	15	11,12	6,69	-0,12	22,40	8,16	8,20	-1,87	24,64
	20	7,88	7,12	0,39	22,80	4,63	6,71	-6,58	13,70
	25	6,72	8,87	-3,80	27,62	2,28	3,31	-4,39	7,66

