

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

**Zusammenhänge zwischen psychologischen Einflussfaktoren
und der Schmerzsensitivität für überschwellige nozizeptive Reize
- eine experimentelle Studie mit gesunden Probanden**

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

Vorgelegt von

Josche Sebastian van der Ven
aus Duisburg

Mainz, Januar 2021

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Ziele und Fragestellungen.....	2
2	LITERATURDISKUSSION	3
2.1	Humanexperimentelle Modelle der Schmerztoleranz.....	3
2.1.1	Interindividuelle Unterschiede in der Schmerztoleranz bei Gesunden....	3
2.2	Psychologische Einflussfaktoren	5
2.2.1	Risikofaktoren.....	5
2.2.2	Resilienzfaktoren.....	6
2.3	Schmerzhemmung - Konditionierte Schmerzmodulation (CPM)	7
3	METHODIK	9
3.1	Stichprobe	9
3.2	Studiendesign	9
3.3	Messvariablen	10
3.3.1	Schmerzmessungen.....	10
3.3.2	Psychologische Faktoren	20
3.4	Statistische Auswertung	23
3.4.1	Deskriptive Statistik.....	23
3.4.2	Körperareal- und geschlechtsabhängige Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung	23
3.4.3	Korrelationsanalysen.....	23
3.4.4	Klassifikation der Probanden in Schmerztoleranz-Subtypen.....	24
3.4.5	Differenzierung der Schmerztoleranz-Untergruppen durch psychologische Faktoren, QST-Parameter und endogene Schmerzinhibitionsscores.....	25
3.4.6	Beziehung SWE, Schmerztoleranz und dispositioneller Optimismus ...	25
4	ERGEBNISSE	28
4.1	Deskriptiv Statistik	28
4.1.1	Stichprobe	28
4.1.2	Psychologische Fragebögen.....	29
4.1.3	Schmerzsensitivität und Schmerzschwellen	31
4.1.4	Schmerzhemmung - Konditionierte Schmerzmodulation (CPM)	36

4.1.5	Schmerztoleranzmessung	38
4.1.6	Körperareal- und geschlechtsabhängige Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung	42
4.2	Korrelationsanalyse QST- mit Schmerztoleranzparametern	43
4.3.	Klassifikation der Probanden in Schmerztoleranz-Subtypen	45
4.4	Differenzierung der Schmerztoleranz-Untergruppen durch psychologische Faktoren, QST-Parameter und endogene Schmerzinhibitionsscores...47	
4.5.	Beziehung SWE, Schmerztoleranz und dispositioneller Optimismus	52
5	DISKUSSION	55
5.1	Einfluss von Körperareal und Geschlecht auf die Schmerzparameter	55
5.2	Phänotypen der Schmerztoleranz	58
5.3	Einfluss physiologischer und psychologischer Faktoren auf Subgruppen ..	59
5.4	Implikationen	63
5.5	Limitationen	65
5.6	Ausblick	66
6	ZUSAMMENFASSUNG	67
7	LITERATURVERZEICHNIS	68
8	ANHANG	79
8.1	Poster 3. Resilienz Symposium 09/2017 Mainz	78
9	DANKSAGUNG	80
10	TABELLARISCHER LEBENS LAUF	81

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Becks Depression Inventory
CPM	Conditioned Pain Modulation
CS	Konditionierender Stimulus
CPT	Cold pain threshold, Kälteschmerzschwelle
CPTol	Cold Pressor Task, Kälteschmerztest
DMA	Dynamic mechanical Allodynia
DNIC	Diffuse noxious inhibitory control
df	„degree of freedom“ –Anzahl der frei variierbaren Variablen
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
HPT	Heat pain threshold, Hitzeschmerzschwelle
HPTol	Heat pain tolerance, Hitzeschmerztoleranz
HWB	Hot water bath, Heißwasserbad
IASP	International Association for the Study of Pain
IschTol	Ischämische Toleranz
LOT	Life Orientation Test
MPT	Mechanical pain threshold, Mechanische Schmerzschwelle
MPS	Mechanical pain sensitivity, Mechanische Schmerzsensitivität
NV	Normalverteilung
PCI	Proactive Coping Inventory
PCS	Pain catastrophizing Scale
PPDT	Pressure Pain Detection Threshold
PPT	Pressure pain threshold, Druckschmerzschwelle
PPTol	Pressure pain tolerance, Druckschmerztoleranz
PPTolDT	Pressure Pain Tolerance Detection Threshold
QST	Quantitativ Sensorische Testung
rmANOVA	repeated measures Analysis of Variance
SWE	Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung

SD	Standard deviation, Standardabweichung
ToISumScore	Schmerztoleranzsummenscore
TSA	Thermal Sensory Analyzer
TS	Teststimulus
WUR	Wind-up ratio

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a, b; Standardisierte Nadelreizstimulatoren.....	12
Abbildung 2: Erfassung der Druckschmerzschwelle.....	13
Abbildung 3 a,b: Der Thermal Sensory Analyzer.....	13
Abbildung 4: Hitzetestung mit dem TSA.....	15
Abbildung 5 a,b: Ischämie-Toleranztestung.....	16
Abbildung 6 a,b: Konditionierte Schmerzmodulation.....	19
Abbildung 7: Grundprinzip der Konditionierten Schmerzmodulation (Schema).....	19
Abbildung 8: Bedingte Mediationsanalyse.....	26
Abbildung 9: Indirekte Mediationsanalyse.....	27
Abbildung 10: Altersverteilung der Stichprobe.....	28
Abbildung 11: Histogramme der psycholog. Fragebögen.....	30
Abbildung 12 a,b,c,d: Boxplots der QST Parameter CPT, HPT, MPT, MPS.....	31
Abbildung 13: Boxplots der QST Parameter WUR, PPT.....	32
Abbildung 14: Manhattan-Plot der z-transformierten QST-Parameter Hand.....	33
Abbildung 15: Manhattan-Plot der z-transformierten QST-Parameter Fuß.....	34
Abbildung 16: Darstellung der pathologischen Parameter.....	35
Abbildung 17 a,b,c: Boxplots für die CPM-Testung der Hitzeschmerzschwelle.....	37
Abbildung 18: Boxplots der Drucktoleranzmessung.....	38
Abbildung 19: Boxplots der Hitzetoleranzmessung.....	39
Abbildung 20: Boxplots der Kältetoleranzmessung.....	40
Abbildung 21: : Boxplots der Ischämietoleranzmessung.....	41
Abbildung 22: Hierarchische Cluster-Analyse.....	45
Abbildung 23: Summentoleranz z-Score.....	46
Abbildung 24: CPM PPT Scores der Hand.....	49

Abbildung 25: QST PPT Scores der Hand	49
Abbildung 26: QST HPT Scores und Schmerztoleranz – Subgruppierung.....	50
Abbildung 27: : QST HPT Scores und Schmerztoleranz – Subgruppierung.....	50
Abbildung 28: Selbstwirksamkeitserwartung und Subgruppierung.....	51
Abbildung 29: Boxplots der SWE und Subgruppierung	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MW + SD der QST-Parameter für Hand und Fuß.....	31
Tabelle 2: Übersicht der CPM Modelle.....	36
Tabelle 3: Responder und Non-Responder in den 3 CPM-Modellen.....	36
Tabelle 4: MW, SD, Median, Min.-Max. der Drucktoleranzmessung	38
Tabelle 5: MW, SD, Median, Min.-Max. der Hitzetoleranzmessung	39
Tabelle 6: MW, SD, Median, Min.-Max. und NRS der Kältetoleranzmessung	40
Tabelle 7 MW, SD, Median, Min.-Max. und NRS der Ischämietoleranzmessung	41
Tabelle 8: Korrelationen QST/Schmerztoleranzparameter für Kälteschmerz	43
Tabelle 9: Korrelationen QST/Schmerztoleranzparameter für Hitzeschmerz	43
Tabelle 10: Korrelationen QST/Schmerztoleranzparametern für Druckschmerz;	44
Tabelle 11: Subgruppenmittelwerte der z-Summentoleranzscores	46
Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test über die psychologischen Fragebögen	47
Tabelle 13: Kruskal-Wallis-Test über die CPM-Testung.....	47
Tabelle 14: Kruskal-Wallis-Test über die QST-Testung Hand	48
Tabelle 15: Kruskal-Wallis-Test über die QST-Testung Fuß	48
Tabelle 16: Korrelationen von Resilienz- und Risikofaktoren mit der SWE;	52
Tabelle 17: Ergebnisse indirekte Mediation SWE und der Schmerztoleranz.....	53
Tabelle 18: Ergebnisse direkter, konditioneller Effekt SWE, LOT, Schmerztoleranz.	53
Tabelle 19: Ergebnisse des lineares Regressionsmodell	54

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist dabei gleichermaßen mit eingeschlossen.

1 Einleitung

Schmerz ist ein allgegenwärtiges und sowohl für die Forschung als auch für die Betroffenen, herausforderndes Phänomen. Die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung sind das Ergebnis komplexer, neurobiologischer Netzwerke und stehen unter dem Einfluss von genetischen, psychologischen und sozio-kulturellen Determinanten (Basbaum et al., 2009).

Unter einer anhalten Schmerzerfahrung wird die Schmerzwahrnehmung durch Neuroplastizität geformt: Diese Veränderungen, die als Adaptationsniveaus bezeichnet werden, können zu einer Sensibilisierung oder Anpassung an Schmerzen führen. Dies bedeutet eine Anpassung an niedrige oder hohe Toleranz auf schmerzvolle Stimuli. Neben depressiver Verstimmung und Ängstlichkeit beeinflussen auch schmerzbezogene, kognitiv-emotionale Mechanismen wie die Schmerzkatastrophisierung, die Variabilität der Schmerzwahrnehmung und die Entwicklung chronischer Schmerzen. Außer der Risikovulnerabilität konnten Resilienzfaktoren wie die optimistische Lebenseinstellung mit einem positiven Langzeitergebnis, z.B. nach Operationen, in Verbindung gebracht werden (Peters ML et al., 2010).

Es wird deshalb angenommen, dass Resilienzfaktoren die psychologische Anpassungsfähigkeit der Patienten an chronische Schmerzen formen. Einige Untersuchungen legen nahe, dass sowohl Risiko- als auch Resilienzfaktoren zur Variabilität der Schmerzwahrnehmung auf Schmerzschwellenniveau bei gesunden Probanden beitragen. Resilienz ist als ein Adaptionsprozess im Angesicht widriger Ereignisse definiert, der nach Anpassungsbemühungen in einem positiven Ergebnis resultiert. In diesem Kontext wird Schmerzresilienz als das Aufrechterhalten effektiven Funktionierens trotz der Anwesenheit eines kontinuierlichen Stressfaktors wie chronischer Schmerz dargestellt (Sturgeon et al., 2010).

Weniger Forschungsergebnisse existieren in Bezug auf die Beiträge von Resilienz zur Schmerztoleranz. Die Schmerztoleranz wird von der IASP (*International Association for the Study of Pain* (IASP)) als die maximale Intensität eines schmerzproduzierenden Reizes, die eine Person zu akzeptieren gewillt ist, definiert (Merskey and Bogduk, 1994).

1.1 Ziele und Fragestellung

Die vorliegende Dissertation untersucht die Frage, ob sich bei jungen, gesunden Probanden durch schmerzhaft stimuli unterschiedlicher Modalität verschiedene Toleranzphänotypen darstellen lassen und ob diese anhand psychologischer Risiko- und Resilienzfaktoren sowie der endogenen Schmerz-inhibition erklärt werden können.

Zu diesem Zweck wurden psychologische Faktoren gewählt, deren Einfluss auf chronischen Schmerz bereits belegt wurde. Dazu gehörten Stimmung, Zustandsangst, Schmerzkatastrophisierung und Resilienz-faktoren, die allgemeine selbstregulatorische, kognitiv-behaviorale Prozesse wie Selbstwirksamkeitserwartung und Lebenseinstellungen wie Optimismus und proaktive Bewältigung beinhalteten.

Für Schmerz-toleranzmessungen existieren bisher im Gegensatz zu Schmerz-schwellenmaßen keine Sammlungen von Normwerten bei gesunden Probanden. Mit den zusätzlichen Fragen nach geschlechterspezifischen sowie körperareal-abhängigen Unterschieden, wurden Schmerz-schwellen und Schmerz-toleranzmessungen an Hand und Fuß durchgeführt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Humanexperimentelle Modelle der Schmerztoleranz

In der vorliegenden Arbeit meint „Schmerztoleranz“ den Punkt, an dem die Probanden den Schmerz nicht mehr aushalten konnten und den Versuch aktiv beendet haben. Teilweise wird von der „Schmerztoleranzschwelle“, als dem Punkt gesprochen, an dem der Reiz im Experiment gerade noch tolerierbar ist (Kröner-Herwig and Lautenbacher, 2017, Lautenbacher, 2012).

Aus anfänglich vielen verschiedenen und relativ einfachen Modellen zur Erfassung der Schmerztoleranz bei Menschen haben sich erst im Laufe der Zeit einige als besonders valide herausgestellt. Schon in den 1950er Jahren wurde im militärischen Forschungsbereich mit Schmerztoleranzexperimenten versucht, mehr über Zusammenhänge von Kälteschmerztoleranz und Blutdruck, Alter und Flugzeitstunden herauszufinden (Armstrong and Rafferty, 1950). Es gab Versuche, die Schmerztoleranz durch Muskelschmerz beim Zusammendrücken des Kiefers (Christensen, 1979) oder durch Halten von Eisblöcken in der Hand für mindestens 10 Minuten zu erfassen (Vaid et al., 1998). Chapman et al. forderten in den 80er Jahren eine bessere Verknüpfung der physiologischen Methoden und Methoden der Verhaltensforschung, zur Messung von Schmerzen (Chapman et al., 1985). In den 2000er Jahren wurden zunehmend psychologische Parameter meist gesunder Probanden miterfasst, z.B. mit dem McGill Pain Questionnaire (Ferracuti and De Carolis, 2005). Schmerztoleranzmessungen sind sog. stimulusbasierte Methoden, da die Klassifikation an Hand der Einheit der Reizstärke (Zeit oder Intensität) vorgenommen wird. Hier wird dem Probanden bspw. die Aufgabe gegeben, den Reiz zu beenden, wenn er den Eindruck hat, den Schmerz nicht mehr aushalten zu können. Als Parameter wird die Grenze der Schmerztoleranz in der jeweiligen Reizstärkeeinheit erfasst; im vorliegenden Experiment in °C für Hitzetoleranz, in kPA für Drucktoleranz, in Sekunden für Kältetoleranz (da die Temperatur in der CPTol Messung konstant gleich bleibt) und ischämische Toleranz. Diese Methode wird gegen die sog. antwort-abhängige Methode abgegrenzt. Hierfür ist der Schmerzreiz (Qualität, Dauer, Intensität) vorgegeben und die Reaktion auf den Reiz wird erfragt (Gallacchi and Pilger, 2005, Kröner-Herwig and Lautenbacher, 2017).

Aktuell wird v.a. mit Modellen der Erfassung der Kälteschmerztoleranz (Birklein et al., 2008, Birnie et al., 2016, Bouaziz et al., 2017, Tesarz et al., 2013), der Hitzeschmerztoleranz (Cruz-Almeida et al., 2013, Lue et al., 2018, Schaffner et al., 2008), der Druckschmerztoleranz (Cruz-Almeida et al., 2013, Petrini et al., 2015, Vaegter et al., 2017) und ischämischer Schmerztoleranz (Benedetti et al., 1999, Graven-Nielsen et al., 2003) gearbeitet. Ein vorher definierter Reiz wird hier an einer bestimmten Körperstelle über einen Zeitraum appliziert, den die Probanden, in dem Moment, wenn sie den Schmerz nicht mehr aushalten, selbst beenden.

2.1.1 Interindividuelle Unterschiede in der Schmerztoleranz bei Gesunden

Spezifischere Studien, wie „A family-based investigation of cold pain tolerance“ erforschten die Unterschiede zwischen Familienmitgliedern bezogen auf Kälteschmerz und versuchten nebenbei genetische Merkmale als Begründung für die Differenzen im Cold Pressor Task abzuleiten (COMT-Polymorphismen). Sie zeigten deutliche Hinweise, dass Schmerztoleranz zumindest teilweise vererbbar ist (Birklein et al., 2008). Auch Trost et al. untersuchten auf der Grundlage der Rolle der COMT-Polymorphismen, Zusammenhänge zur Vererbung von Schmerzkatastrophisierung als schmerzspezifischer, psychologischer Einflussvariable. In ihrer Zwillingsstudie konnten sie im Experiment mit der Kälteschmerztoleranz einen Hinweis auf eine teilweise Vererbung der Schmerzkatastrophisierung darstellen (Trost et al., 2015).

Die Schmerztoleranz bei unterschiedlichen ethnischen Gruppen (Bagwath Persad et al., 2017, Hsieh et al., 2010, Mechlin et al., 2005, Rahim-Williams et al., 2012) und zwischen Probanden mit differierendem soziökonomischen Status (Miljkovic et al., 2014) wurde in zahlreichen Studien untersucht. Miljkovic et al. zeigten hier deutliche Hinweise auf eine Assoziation von niedrigem sozio-ökonomischen Status und höherer Schmerzempfindlichkeit. Die Ergebnisse hinsichtlich ethnischer Gruppen und des Geschlechts sind selten kongruent und unterscheiden sich ebenfalls auch deutlich je nach Aufbau des Versuchs. Es konnten Zusammenhänge zwischen der Schmerztoleranz und der Größe sozialer Netzwerke der einzelnen Probanden gezeigt werden (Johnson and Dunbar, 2016).

Wiederholt beschäftigten sich Arbeitsgruppen mit den Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung zwischen Männern und Frauen (Bartley and Fillingim, 2013, Fillingim, 2000, Hurley and Adams, 2008, Riley et al., 1998). Es herrscht Konsens,

dass sich diese in einigen Parametern der experimentellen Schmerzforschung unterscheiden (Fillingim, 2000, Racine et al., 2012), jedoch bleibt weiterhin ausstehend, genau und konsistent aufzuzeigen, in welchen Parametern diese Differenzen bestehen (Bartley and Fillingim, 2013, Lautenbacher and Rollman, 1993). Analysen der Bartley et al. - Reviewstudie bekräftigten den Unterschied zwischen Mann und Frau, ließen allerdings keinen definitiven Aussagen über die Relevanz und die Ausprägung dieser Unterschiede zu (Mogil, 2012).

2.2 Psychologische Einflussfaktoren

2.2.1 Risikofaktoren

Von psychiatrisch manifesten Erkrankungen abzugrenzen sind psychologische Risikofaktoren, die die psychologische Vulnerabilität einer Person beschreiben. Hier sind bei Gesunden bisher eher Zusammenhänge mit den Schmerzschwellen oder der körpereigenen Schmerzschwelle untersucht worden – weniger Einflüsse auf die Schmerztoleranz. Einige Untersuchungen zeigen aber dennoch Verbindungen auf: So bildeten Lee et al. Cluster aus psychologischen Risikofaktoren bei gesunden Probanden und testeten sie auf Schmerztoleranz für experimentellen Muskelschmerz; Probanden im höchsten negativ-emotionalen Cluster berichteten den größten lokal applizierten Schmerz (Lee et al., 2013).

In der vorliegenden Studie wurden Einzelsymptome einer Depression oder einer depressiven Stimmungslage (Beck et al., 1961) und Ängstlichkeit (State-Trait-Anxiety (Laux L, 1981)) als generelle Einflussfaktoren untersucht. Als schmerzbezogener Einflussfaktor wird in dieser Studie die Schmerzkatastrophisierung (*Pain catastrophizing*, (Sullivan et al., 1995)) herangezogen.

Die Schmerzkatastrophisierung wurde in Bezug auf experimentellen Schmerz in unterschiedlichen Paradigmen getestet und fungierte z.B. bei Trost et al. als signifikanter Prädiktor für das Ergebnis des Kälteschmerztests (Trost et al., 2015). Goodin et al. beschreiben einen direkten Zusammenhang zwischen der Schmerzkatastrophisierung und der Funktion der körpereigenen, endogenen Schmerzhemmung; durch eine höhere Katastrophisierung konnte eine verminderte Schmerzhemmung für Druckschmerz am Unterarm prognostiziert werden (Goodin et al., 2009).

2.2.2 Resilienzfaktoren

Erfassung und Beschreibung von Resilienz ist ein relativ neues und sehr heterogenes Feld der Forschung, da der Begriff u.a. auch in Biologie, Soziologie und Wirtschaft verwendet wird. In der Schmerzforschung wird die Resilienz als die Fähigkeit angesehen, trotz eines aversiven Ereignisses oder hoher Beanspruchung, wieder ein erfülltes Leben herzustellen und zu führen (Goubert and Trompeter, 2017). Resilienz wird als Ergebnis eines dynamischen Prozesses verstanden, dem verschiedene Faktoren unterliegen (Kalisch et al., 2015, Mancini and Bonanno, 2009). Die „Resilienz“ als Konzept sollte zu Studienzwecken in kleinere Untereinheiten geteilt werden, um einzelne Faktoren ebendieser zu erfassen. Dazu zählen „positive Charaktereigenschaften und Ressourcen des Individuums“, eine „kohärente, stabile und supportive familiäre Umgebung“ und „ein soziales Netzwerk, welches anpassungsfähige Bewältigung unterstützt“ (Friborg et al., 2006). Friborg et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen den Antworten auf einer „Resilience Scale for Adults“ und der Schmerztoleranz für Ischämie bei Gesunden (Friborg et al., 2006).

Besonders relevant sind hier die Selbstwirksamkeit (*Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung* (Bandura, 1997)), dispositioneller Optimismus (*Life-Orientation-Test* (Scheier and Carver, 1985, Scheier et al., 1994)) und proaktive Bewältigungsstrategien (*Proaktive Stressbewältigung*, „Coping“ (Schwarzer, 1999b)). Sind Menschen vielleicht weniger schmerzempfindlich, wenn sie über eine hohe Resilienz verfügen oder verarbeiten sie schmerzhaft Reize besser? Mit dieser Fragestellung setzt sich Bandura schon 1987 auseinander und versuchte, eine Verbindung herzustellen, indem er mittels einer Intervention die Selbstwirksamkeit von Probanden stärkte. Dies wiederum konnte die Schmerztoleranz stärken und wies deutliche Unterschiede zur interventions-naiven Kontrollgruppe auf (Bandura et al., 1987). Optimismus als Resilienzfaktor wird normalerweise als kontinuierliche Charaktereigenschaft angesehen (Keefe and Wren, 2013). Es zeigt sich zusätzlich eine kurzfristige Auswirkung auf experimentellen Schmerz: So reduziert selbst-induzierter Optimismus (Best possible self-task, 15 Minuten) die Schmerzwahrnehmung im Cold Pressor Task bei gesunden (Hanssen et al., 2013, Hanssen et al., 2014). Extremgruppen innerhalb der Bevölkerung, die als „resilient“ eingeschätzt werden, sind ebenfalls Ziel von Selbstwirksamkeitsuntersuchungen:

Schmerz-spezifische Selbstwirksamkeit als protektiver Faktor war zwischen Marathon-Läufern und Nicht-Marathon-Läufern signifikant unterschiedlich (Johnson et al., 2012).

2.3 Schmerzhemmung - Konditionierte Schmerzmodulation (CPM)

Die konditionierte Schmerzmodulation (CPM, Conditioned Pain Modulation) beschreibt die Kapazität der körpereigenen Schmerzhemmung. Dieses Phänomen ist auch als „Schmerz unterdrückt Schmerz“ bekannt (Nir and Yarnitsky, 2015, Yarnitsky, 2010). Die Modelle beinhalten einen konditionierenden Stimulus (kontinuierliche Hitze-, Kälte- oder Druckapplikation) und einen Teststimulus, der meist auf der dominanten Körperseite ausgeführt wird. Der Teststimulus wird von den Probanden in Bezug auf Schmerz bewertet; dies geschieht vor, während und nach der Stimulation mit einem konditionierenden Reiz (Kennedy et al., 2016, Yarnitsky et al., 2015).

Moont et al. fanden klare Hinweise, dass das CPM Modell über ein Ablenkungsphänomen hinaus unabhängig und als eigenständiger Trigger der endogenen Schmerzhemmung, funktioniert (Moont et al., 2010).

Dieses Phänomen wurde ursprünglich mit Hitze als konditionierendem Stimulus bei Ratten entdeckt und als DNIC, „Diffuse noxious inhibitory control“ beschrieben (Le Bars et al., 1979). Im Laufe der letzten Jahre wurde dies in humanexperimentellen Studien bestätigt (Kennedy et al., 2016). Zum tierexperimentellen Modell bestehen nur leichte Unterschiede. So sind konditionierende Stimuli unterhalb der Schmerzschwelle bei der Ratte nicht in der Lage, die inhibitorischen Effekte des DNIC zu aktivieren, im humanexperimentellen Modell konnte aber unterschwellige Reize die schmerzhaft empfundene Empfindung des Teststimulus bereits abschwächen (Sprenger et al., 2010).

Der Einfluss der konditionierten Schmerzhemmung auf die experimentell gemessene Schmerztoleranz ist bisher nicht untersucht worden. Zusammenhänge sind hier bisher zu akutem Schmerz und zu chronischen Schmerzen aufgezeigt worden (Yarnitsky, 2010). So kann die Ausprägung der CPM-Antwort als Prädiktor für postoperativen Schmerz verwendet werden (Yarnitsky, 2010).

Es scheint außerdem Zusammenhänge zwischen Persönlichkeitsfaktoren und psychologischen Risikofaktoren wie Depression, Ängstlichkeit und Schmerzkatastrophisierung und der Ausprägung der konditionierten

Schmerzmodulation zu geben (Nahman-Averbuch et al., 2016, Hermans et al., 2016).

Auch für die konditionierte Schmerzmodulation werden Geschlechterunterschiede vermutet: Eine Studie an gesunden Männern und Frauen zeigte eine geringere körpereigene Schmerzhemmung bei Frauen im CPM Modell (Bulls et al., 2015). Diese Hypothese konnte in einer Meta-Analyse von 17 Studien nur teilweise bestätigt werden, da die Ergebnisse hinsichtlich Geschlechterunterschieden nicht kongruent waren (Popescu et al., 2010).

Es gibt nur wenige Studien, in denen eine Kombination von Schmerztoleranzexperimenten an verschiedenen Körperarealen durchgeführt wurde. Die vorliegende Studie bündelt vier Schmerztoleranztestmodelle und untersucht an zwei verschiedenen Körperarealen, Hand und Fuß. Das Wissen über die Entwicklung und die Ausprägung der Schmerztoleranz bei Frauen und Männern ist weiterhin lückenhaft. Auch über den Einfluss von psychologischen und physiologischen, körpereigenen Faktoren lassen sich bisher nur vage Zusammenhänge darstellen.

3 Methodik

3.1 Stichprobe

Die Studie wurden durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bewilligt. Alle Studienteilnehmer wurden vor der Teilnahme über die Studienziele und die Untersuchungen informiert und erklärten schriftlich ihr Einverständnis teilzunehmen. Es wurden 47 gesunde Personen (Alter: $24,7 \pm 3.2$ Jahre; davon 25 Frauen) eingeschlossen. Das Einschlusskriterium war die Volljährigkeit. Folgende Ausschlusskriterien wurden angewandt:

- regelmäßige Medikamenteneinnahme ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn (Ausnahme: hormonelle Kontrazeptiva und Vitaminpräparate)
- Einnahme von Analgetika innerhalb der letzten 5 Tage vor der Untersuchung
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Sensibilitätsstörungen der oberen und/oder unteren Extremität
- Hauterkrankungen (u.a. Neurodermitis, Psoriasis)
- Akut bestehenden Schmerzen und chronische Schmerzerkrankungen
- neurologische und psychiatrische Erkrankungen
- BMI $> 30,0 \text{ kg/m}^2$
- Blutdruck $> 140/90 \text{ mmHg}$

3.2 Studiendesign

Nach einem telefonischen Screening und der Aufklärung über die Studie, nahmen die Probanden an zwei Testsitzungen an separaten Tagen teil. Die Untersuchungsdauer betrug pro Sitzung ca. 3-3,5 Stunden und der Abstand zwischen den Untersuchungstagen betrug mindestens 1 Woche. Die Studie wurde in dem humanexperimentellen Schmerzlabor von Prof. Dr. Frank Birklein an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Durch ein Interview wurden zunächst demographische Daten aufgenommen. Vor Beginn der Tests erfolgte jeweils ein medizinisches Screening auf aktuelle Krankheit, Analgetika-Gebrauch, Blutdruckparameter und Menstruationsphase. Im Anschluss folgte die Aufnahme der psychologischen Variablen. Es wurden experimentelle Schmerzmodelle an der dominanten oberen- sowie unteren Extremität durchgeführt. Dazu zählten im Folgenden: Mechanische Schmerzschwelle, Mechanische

Schmerzsensitivität, Wind-up Ratio, Druckschmerzschwelle, Druckschmerztoleranz, Kälteschmerzschwelle, Kälteschmerztoleranz, Hitzeschmerzschwelle, Hitzeschmerztoleranz und Toleranz für ischämischen Schmerz; Conditioned Pain Modulation für Druckschmerzschwelle, Hitzeschmerzschwelle und Hitzeschmerztoleranz. Nach jeder Schmerzschwellenmessung wurde eine Pause von 5 Minuten, nach Schmerztoleranzmessungen und Messungen der körpereigenen Schmerzhemmung (CPM) eine Pause von 10 Minuten eingehalten. Die Probanden wurden während der Tests nicht über Reizintensität oder Ergebnisse informiert. Außerdem wurden sie dazu instruiert entweder die Augen zu schließen oder in die dem Untersuchungsmaterial (dem Bildschirm, den Messanzeigen) entgegengesetzte Richtung zu schauen. Die Zuteilung des Testareals zum Testtag erfolgte nach Randomisierung der Probanden. Nach vollständigem Abschluss beider Testsitzungen erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100€.

3.3 Messvariablen

3.3.1 Schmerzmessungen

3.3.1.1 Schmerzssensitivität und Schmerzschwellen

Die Schmerzschwellenmessungen und die Erfassung der Schmerzsensitivität wurden nach dem standardisierten Protokoll des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS), Quantitativ Sensorische Testung, (QST) (Rolke et al., 2006a, Rolke et al., 2006b) durchgeführt. Die Quantitativ Sensorische Testung, also die Messung von Detektions- und Schmerzschwellen mit Stimuli unterschiedlicher Qualität, wird häufig verwendet, um Rückschlüsse auf die Entwicklung von bspw. postoperativen oder chronischen Schmerzen zu ziehen (Pfau et al., 2014). Aktuell wird das Protokoll standardmäßig vor allem in der Diagnostik von polyneuropathischem Schmerz angewendet. Die Instruktion der Probanden wurde hier durch Zuhilfenahme der Handlungsanweisungen an den Untersucher vorgenommen (Rolke et al., 2010). Die genannten Tests wurden auf einem 9cm² messenden Hautareal am Handrücken und Fußrücken der jeweils dominanten Seite der Probanden durchgeführt. Die Areale entsprechen den Dermatomen des *N.ulnaris* und *N.radialis* (Hand) sowie des *N.fibularis profundus* (bzw. synonym *N.peroneus*

profundus, Fuß). Die Druckschmerzmodelle wurden an der Hand am *M.thenar* und am Fuß am *M.abductor hallucis* durchgeführt. Die Probanden schätzen die Schmerzen mittels der NRS-Skala ein (0 = kein Schmerz; 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz).

3.3.1.1.1 Mechanische Schmerzschwelle (Mechanical Pain Threshold, MPT)

Die Messung der mechanischen Schmerzschwelle erfolgte mit standardisierten Nadelreizstimulatoren (Pinprick-Stimulatoren: 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN, Kontaktfläche Ø 0,2mm; „The Pin-Prick“, MRC Systems GmbH, Heidelberg, Germany; Abbildung 1a) in einem 3x3 cm großen Hautareal des dominanten Handrückens und des dominanten Fußrückens (s. Abb. 1b). Die Probanden gaben an, ob sich der Kontaktreiz jeweils „stumpf“/„wie eine Berührung“ oder „spitz“/„stechend“ anfühlte. Beginnend mit einer Kraft von 8mN, wurde der Reiz der nächsthöheren Intensität dargeboten, bis der Proband eine spitze Berührung angab. Danach erfolgte die umgekehrte Reizdarbietung und die jeweils nächstkleinere Intensität wurde bis zum Auslösen der „stumpfen Berührung“ dargeboten. Dieser Wert wurde als unterschwelliger Wert festgelegt. Es erfolgten fünf Messdurchgänge nach diesem Stufenmodell. Die endgültige Schmerzschwelle errechnet sich durch das geometrische Mittel der 5 Serien.

3.3.1.1.2 Mechanische Schmerzsensitivität (Mechanical Pain Sensitivity, MPS) und dynamisch mechanische Allodynie (Dynamic Mechanical Allodynia, DMA)

Die Messung der mechanischen Schmerzsensitivität erfolgte in einem 3x3 cm großen Hautareal und wurde mit Hilfe der standardisierten Nadelreizstimulatoren (Pinprick-Stimulatoren: 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN, Kontaktfläche Ø 0,2mm, Abbildung 1a), sowie mit einem Set von drei Stimulatoren für leichte Berührungsreize unterschiedlicher Intensität (Wattebausch 3mN, Q-Tip 100mN, Zobelhaar-Pinsel 200 bis 400mN) durchgeführt, siehe Bild rechts (2). Die Probanden waren aufgefordert, jeden Reiz nach Darbietung auf der NRS-Skala hinsichtlich der Schmerzhaftigkeit zu bewerten. MPS wurde durch Errechnung des geometrischen Mittels aller numerischen Einstufung für Pinprick-Stimuli errechnet. DMA wurde dann durch die

Bildung des geometrischen Mittels aller numerischen Einstufungen von allen drei Typen leichter Berührungsreize errechnet.

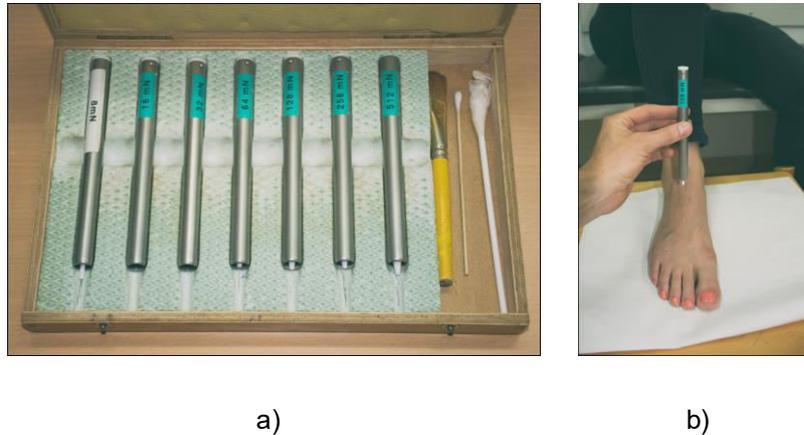


Abbildung 1a, b; Standardisierte Nadelreizstimulatoren (Pinprick-Stimulatoren: 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN, Kontaktfläche \varnothing 0,2mm); Pinprick-Testung des MPT am rechten Fuß

3.3.1.1.3 Wind-up ratio (repetitive Nadelreizstimulation, WUR)

Der Test erfolgte mit dem Pinprick 256mN. Nach der Applikation eines einzelnen Reizes wurde in einem Abstand von 10 Sekunden eine Serie von 10 Reizen der gleichen Stärke (Frequenz: $1s^{-1}$, Applikationsfläche: $1cm^2$) appliziert. Die Probanden beurteilten die Intensität des Schmerzes jeweils nach dem ersten und nach den 10 Reizen mit Hilfe der NRS-Skala. Durch diese Technik wird die periphere zeitliche Summation erfasst (Herrero et al., 2000). Die Messung wurde 5 Mal wiederholt. WUR wurde durch Division der durchschnittlichen Bewertung der Reizserie durch die durchschnittliche Bewertung der fünf Einzelstimuli berechnet.

3.3.1.1.4 Druckschmerz (Pressure Pain Threshold, PPT)

Die Druckschmerzschwelle (Pressure Pain Threshold, PPT,) wurde mit einem standardisierten Druckalgesiometer (Algometer, FDN200, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA) gemessen. Die Auflagefläche des Druckalgesiometers ist gummiert und beträgt $1cm^2$. Die mit dem Gerät maximal applizierbare Kraft liegt bei 20kg/200N/2000kPa und kann durch eine eingebaute Anzeige abgelesen werden. Für die Schmerzschwellenmessung wurde mit einer kontinuierlichen Kraft von ca. 0.5 kg/s an der Hand (Thenarmuskulatur, s. Abb. 3) und am Fuß (M. abductor hallucis) so lange Druck appliziert, bis eine beginnende Schmerzempfindung auftrat, bzw. die

Probanden den Reiz als „stechend, brennend, ziehend oder bohrend“ wahrnahmen. Die Messung wurde dreimal wiederholt. Die Schmerzschwelle errechnet sich aus dem Mittelwert der drei Testungen.



Abbildung 2: Erfassung der Druckschmerzschwelle und Toleranz mittels manuell bedienbarem Druckalgometer

3.3.1.1.5 Kälteschmerz (Cold Pain Threshold, CPT)

Die Kälteschmerzschwelle wurde mit dem Thermal Sensory Analyzer (TSA; 2001-II, Ramat Yishai, Israel) bestimmt. Durch die Thermode des Geräts erfuhr der Proband eine sinkende Kontaktkälte im Testareal von der Baselinetemperatur 32°C bis minimal 0°C (Cut-off Temperatur zur Sicherheit des Probanden und zur Vermeidung von Hautschäden). Der Temperaturabstieg betrug 1°C/s. Der Proband wurde aufgefordert, die Messungen per Mausclick zu beenden, sobald eine beginnende, schmerzhafte Kälteempfindung auftrat, also zusätzlich zur Kälte ein „Stechen, Brennen, Ziehen oder Bohren“ wahrgenommen wurde. Es wurden jeweils 3 Messungen durchgeführt, deren Ergebnis als Mittelwert den CPT-Wert bildeten.



a)

b)

Abbildung 3 a,b: Der Thermal Sensory Analyzer, TSA 2001-II

3.3.1.1.6 Hitzeschmerz (Heat Pain Threshold, HPT)

Die Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle erfolgte mit dem *Thermal Sensory Analyzer* (TSA; 2001-II, Ramat Yishai, Israel). Durch die Thermode des Geräts, mit

einer Fläche von 9,0cm², erfuhr der Proband eine steigende Kontakthitze im Testareal von 32°C bis maximal 50°C (Cut-off Temperatur zur Sicherheit des Probanden und zur Vermeidung von Hautschäden). Der Temperaturanstieg betrug 1°C/s. Der Proband wurde aufgefordert, die Messung per Mausklick zu beenden, sobald eine beginnende, schmerzhaft empfundene Wärme auftrat, also zusätzlich zur Wärme ein „Stechen, Brennen, Ziehen oder Bohren“ wahrgenommen wurde. Die HPT wurde dreimalig getestet und durch Bildung des Mittelwerts der drei Messungen ermittelt.

3.3.1.2 Schmerztoleranzmessungen

3.3.1.2.1 Druckschmerztoleranz (PPTol)

Die Druckschmerztoleranz (PPTol) wurde mit einem standardisierten Druckalgesiometer (Algometer, FDN200, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA) gemessen. Die Auflagefläche des Druckalgesiometers ist gummiert und beträgt 1cm². Die mit dem Gerät maximal applizierbare Kraft liegt bei 20kg/200N/2000kPa und kann durch eine eingebaute Anzeige abgelesen werden. Für die Schmerztoleranzmessung wurde mit einer kontinuierlichen Kraft von ca. 0.5 kg/s an der Hand (*M. thenar*) und am Fuß (*M. abductor hallucis*) so lange Druck appliziert, bis der Schmerz den tolerierbaren Bereich der Probanden gerade überschritt. Die Messung wurde dreimal wiederholt – der Mittelwert der drei Testungen wurde als Druckschmerztoleranz festgehalten.

3.3.1.2.2 Hitzeschmerztoleranz (HPTol)

Die Hitzeschmerztoleranzmessung (HPTol) erfolgte mit dem *Thermal Sensory Analyzer* (TSA; 2001-II, Ramat Yishai, Israel). Durch die Thermode des Geräts mit einer Fläche von 9,0cm² wurde eine steigende Kontakthitze im Testareal von 32°C bis maximal 50°C (Cut-off Temperatur zur zur Vermeidung von Hautschäden) appliziert. Der Temperaturanstieg betrug 1°C/s. Die Messung wurde ebenfalls dreimal mit einem Intervall von 25 – 35 Sekunden zwischen zwei Stimuli durchgeführt. Hierzu waren die Probanden aufgefordert, die Maus erst zu betätigen, wenn die schmerzhaft empfundene Hitze den tolerierbaren Bereich gerade

überschritt (s. Abbildung 6). Die Hitzeschmerztoleranz (HPTol) wurde dann als Mittelwert aus den drei Messungen definiert.



Abbildung 4: Hitzetestung mit dem TSA an der linken Hand von dorsal

3.3.1.2.3 Kälteschmerztoleranz (CPTol)

Die Kälteschmerztoleranz wurde mittels des Eiswassertests (Cold pressor test) erfasst. Der Eiswassertest wird anhand eines standardisierten Protokolls vorgenommen (Birklein et al., 2008, Peerdeman et al., 2015, Rebhorn et al., 2012, Roelofs et al., 2004). Die Messung wurde einmalig mit Hilfe eines auf $< 1^{\circ}\text{C}$ temperierten Wasserbades durchgeführt. Das Wasser wurde durch Eis heruntergekühlt und die Temperatur mit dem Thermometer (IR-561, FLUKE Deutschland GmbH) vor Beginn kontrolliert. Die Probanden waren aufgefordert, die Hand bzw. den Fuß bis zum Knöchel so lange in das Wasserbad zu tauchen, bis der Schmerz nicht mehr tolerierbar war. Während dieses Zeitraums schätzten die Probanden alle 10 Sekunden die Schmerzhaftigkeit ihrer Kälteempfindung mit Hilfe der NRS-Skala ein. Falls ein Rating von 100 abgegeben wurde, wurde die Messung beendet. Die maximale Verweildauer im Wasserbad betrug 3 Minuten. Die Reaktionszeit wurde mit einer Stoppuhr (Hudora, JS-307) erfasst, in Sekunden festgehalten und als individueller Kälteschmerztoleranzwert (CPTol) festgelegt.

3.3.1.2.4 Toleranz für ischämischen Schmerz (IschTol)

Das Modell erfasst den Schmerz, der durch verminderte Blutzufuhr mit oxygeniertem Blut entsteht und wurde entsprechend des mehrfach publizierten Paradigmas ermittelt (Bulls et al., 2015, Graven-Nielsen et al., 2003, Posner, 1984). Zur Förderung des Blutrückflusses wurden die Probanden zunächst aufgefordert, den dominanten Arm bzw. das dominante Bein für 2 Minuten in vertikaler Position (Arm über Schulterhöhe, Bein im Liegen auf einer Untersuchungsliege über Hüfthöhe) zu halten. Die Messung erfolgte dann durch Anbringen und Aufpumpen (200mmHg) einer Blutdruckmanschette proximal zum Ellbogen bzw. proximal zum Knie. Mit der Hand kneteten die Probanden einen Gummiball („Hand Exerciser“, Stärke 5 Thera-Band, The Hygenic Corporation, USA) im Takt (60 Beats/Minute) vorgegeben von einem Metronom (KORG Inc., Japan, MA-1). Mit dem Fuß wurden wiederholte Beugebewegungen (dorsale Flexion und plantare Extension) im Takt zum Metronom durchgeführt. Die Probanden wurden aufgefordert „Stopp!“ zu sagen, wenn die Empfindung an Arm bzw. Bein nicht mehr tolerierbar war. Die Zeit vom Start der Übung bis zum Abbruch wurde mit einer Stopp-Uhr (Hudora, JS-307) erfasst und als Parameter für ischämische Schmerztoleranz aufgenommen.

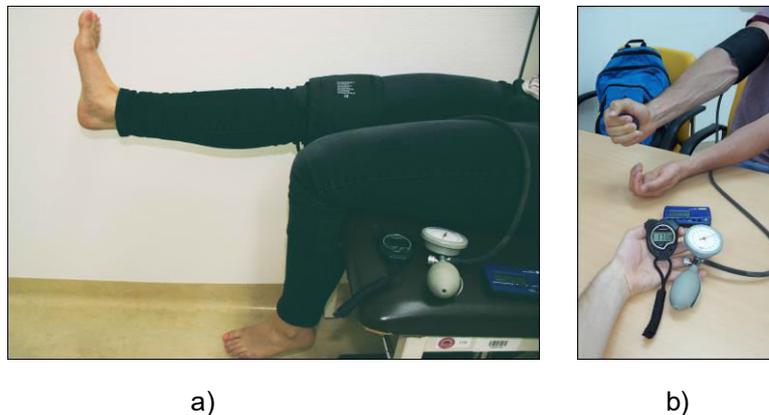


Abbildung 5 a,b: Ischämie-Toleranztestung des rechten Beins und des rechten Arms

3.3.1.3 Endogene Schmerzhemmung mittels konditionierter Schmerzmodulation (Conditioned Pain Modulation (CPM))

Endogene Schmerz-inhibition, also körpereigene Schmerzkontrollmechanismen, wurden durch das Paradigma der konditionierten Schmerzmodulation (*Conditioned Pain Modulation* (CPM)) erfasst. Nach aktuell veröffentlichten Empfehlungen beschreibt dieses einen räumlichen Filtermechanismus für Schmerz (Granovsky et al., 2016, Nir and Yarnitsky, 2015, Yarnitsky et al., 2015). Während ein konditionierender Stimulus (CS) auf einer Körperseite appliziert wird, wird auf der gegenüberliegenden Seite ein Teststimulus (TS) dargeboten: Der Schmerz-inhibitionseffekt zeigt sich durch eine (durch den konditionierenden Stimulus) reduzierte Schmerzantwort auf den Teststimulus im Vergleich zur Baseline-Bestimmung ohne den konditionierenden Stimulus (z.B. höhere Schmerzschwelle oder niedrigere Schmerz-Ratings des Teststimulus).

Zur Darbietung des konditionierenden Stimulus (CS) wurde bei allen folgenden drei Testverfahren standardisiert ein auf 46,5°C temperiertes Wasserbad verwendet. Diese Temperatur wurde mit Hilfe eines Infrarot-Thermometers zu Anfang der Messung möglichst konstant eingestellt (IR-561, FLUKE Deutschland GmbH). Außerdem verwendeten wir für den Teststimulus sowohl mechanische Reize (Druckalgesiometer FDN 200 Wagner Instruments, USA) als auch thermische Reize (TSA; 2001-II, Ramat Yishai, Israel).

Den Schmerzkontrollexperimenten gingen die Messungen des QST-Protokolls voraus, sodass die Ergebnisse der Druck- und Hitzeschmerzschwelle (jeweils Mittelwerte aus 3 Einzelmessungen) als Baseline-Werte angenommen wurden.

Die Probanden tauchten die nicht-dominante Seite (Hand bzw. Fuß) für maximal 60 Sekunden bis zum Knöchel in das Wasserbad (konditionierender Stimulus) und bewerteten die Reizempfindung auf der NRS-Skala innerhalb von 30 Sekunden 4 Mal.

Nach Ablauf der 30 Sekunden kam es zur dreimaligen Darbietung des Teststimulus (TS) im jeweiligen Testareal der dominanten Seite (Hand/Fuß). Die maximale Verbleibedauer im heißen Wasserbad (HWB, hot water bath) betrug 60 Sekunden (s. Abbildung 10).

Dieses Protokoll wurde für drei Modelle angewendet. Hier unterschieden sich jeweils die Teststimuli (TS). Alle Teststimuli wurden dreimal angewendet (s. Abbildung 10). Zunächst wurde als Teststimulus die Druckschmerzschwelle (PPT) verwendet, anschließend die Hitzeschmerzschwelle (HPT) und zuletzt ein überschwelliger Teststimulus (HPT+3°C). Für das „HPT+3°C“-Modell ließ sich eine Teststimulustemperatur durch Addition von 3°C zur durchschnittlichen Hitzeschmerzschwelle des Testareals errechnen (3x Hitzeschmerzschwelle => HPT-Mittelwert + 3°C). Die Teststimulustemperatur von HPT+3°C stellte eine Schmerzhaftigkeit für jeden Probanden sicher.

Die Cut-Off Temperatur des TSA-Gerätes für eine Stimulation über 10 Sekunden beträgt 45.9°C, sodass dieser Wert als Maximaltemperatur zur Stimulation festgelegt wurde.

Anschließend wurde der CPM-Score an Hand des folgenden Grundprinzips berechnet:

$$\Delta \text{Score} = \text{Mittelwert}(\text{Baseline}) - \text{Mittelwert}(\text{Test-Stimulus})$$

Daher ergab sich im Einzelnen:

$$1. \text{CPM}_{\text{PPT}} = \text{MW PPT}_{\text{Baseline}} - \text{MW PPT}_{\text{Test}}$$

$$2. \text{CPM}_{\text{HPT}} = \text{MW HPT}_{\text{Baseline}} - \text{MW HPT}_{\text{Test}}$$

Für beide Rechnungen wies ein negativer CPM-Score auf eine endogene Schmerzinhibition hin.

$$3. \text{CPM}_{\text{HPT}+3^\circ\text{C}} = \text{MW NRS}_{\text{Baseline}} - \text{MW NRS}_{\text{Test}}$$

Für diese Rechnung wies ein positiver CPM-Score auf eine endogene Schmerzinhibition hin. Für die weitere Analyse und Interpretation wurde dieser Wert nachfolgend durch die Multiplikation mit „-1“ vereinheitlicht.

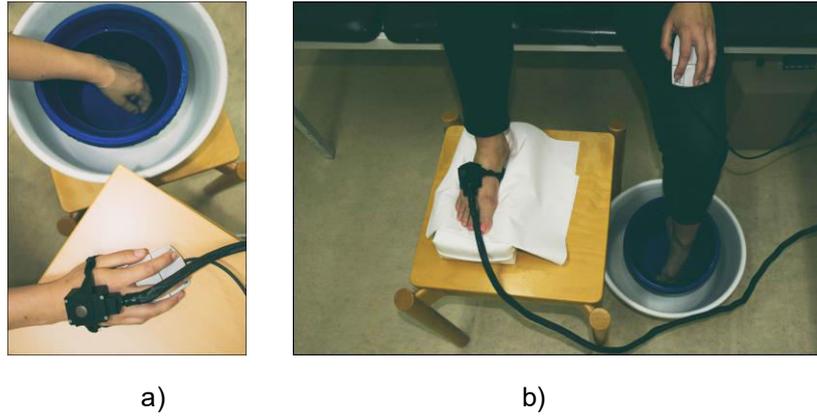


Abbildung 6 a,b: Konditionierte Schmerzmodulation, HWB (hot water bath, 46,5°C) - CS links, nicht dominante Seite; TS rechts über TSA Thermode, dominante Seite

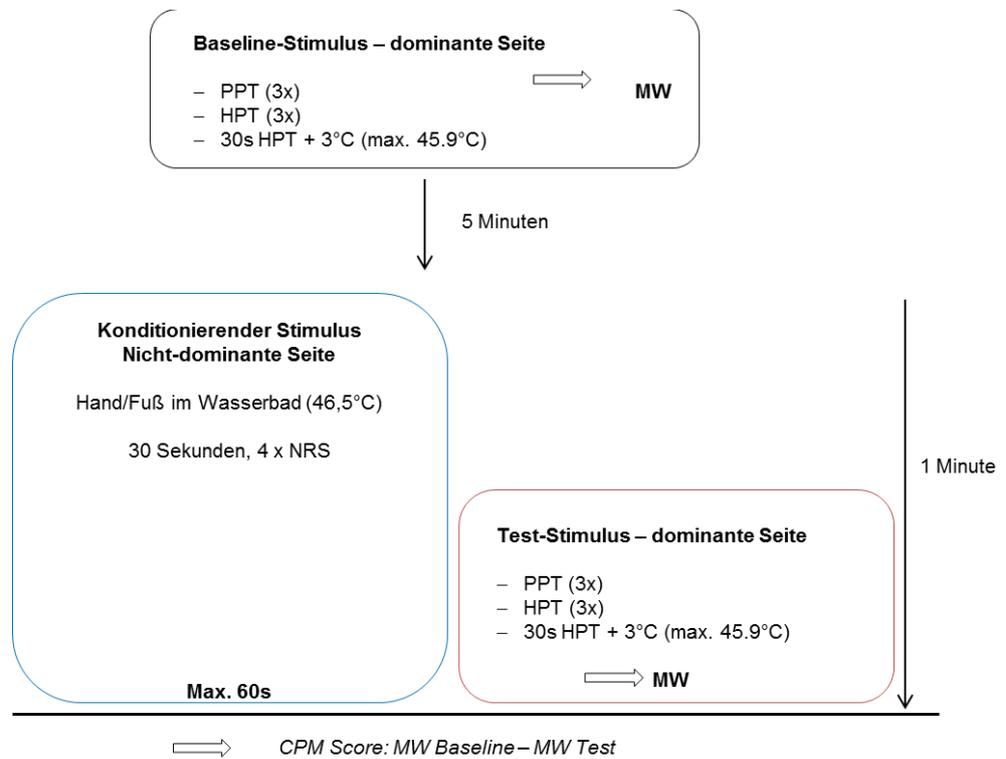


Abbildung 7: Zeitabläufe und Grundprinzip der Konditionierten Schmerzmodulation (CPM), Baselinestimulus in blau, Teststimulus in rot

3.3.2 Psychologische Faktoren

Nach Instruktion durch den Untersucher vervollständigten die Probanden 7 Fragebögen, die sich - wie in der Literaturdiskussion beschrieben - in Risiko- und Resilienzfaktoren unterteilen lassen. Der Untersucher blieb während des Ausfüllens anwesend und beantwortete etwaige Rückfragen. Die Bearbeitungszeit betrug insgesamt ca. 30 Minuten. Die weitere Analyse der jeweiligen Fragebögen wurde mittels der Summenscores vorgenommen.

3.3.2.1 Risikofaktoren

Zur Erfassung von psychologischen Risikofaktoren dienten folgende 3 Fragebögen:

Die deutsche Adaptation des Fragebogens *Pain Catastrophizing Scale, PCS* ((Sullivan et al., 1995), deutsche Version der DFNS) diente zur Erfassung des Schmerzkatastrophisierens. Der Fragebogen besteht aus 13 Items, die in die Subskalen „Rumination“, „Verstärkung“ und „Hilflosigkeit“ eingeordnet werden können. Die Items (z.B. „Ich wünsche mir verzweifelt, dass die Schmerzen weggehen“ oder „Es gibt nichts, was ich tun kann, um die Schmerzen zu lindern“) werden auf einer 5-stufigen Skala von „trifft ausgesprochen zu“ bis „trifft überhaupt nicht zu“ bewertet werden. Die erreichbare Punktzahl variiert von 0-52.

Der *Becks Depression Inventory, BDI-II*, in der deutschen Adaptation (Kuhner et al., 2007), 21 Items, diente zur Erfassung emotionaler, somatischer und kognitiver Symptome einer depressiven Phase. Die Items bieten vier Antwortmöglichkeiten zur Abwägung des Schweregrades der Symptome. Der Ergebnisbereich liegt zwischen 0 und 63 Punkten, wobei höhere Punktzahlen einen höheren Grad der Depression anzeigten (0-12 keine Depression, 13-19 milde Depression, 20-28 mittlere Depression, 30-63 schwere Depression).

Dispositionelle Ängstlichkeit wurde durch die Subskala „Trait-Angst“, 20 Items, aus dem *State-Trait-Angstinventar, STAI-T* (Renner et al., 2016), ursprüngliche Version (Laux L, 1981), erfasst; die Aussagen wie z.B. „Ich bin vergnügt“ oder „Ich fühle mich geborgen, wurden von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ auf einer 4-Punkte-Skala eingeordnet. Der mögliche Ergebnisbereich liegt zwischen 0-80 Punkten.

3.3.2.2 Resilienzfaktoren

Life-Orientation-Tests, LOT-R, deutsche Version, 10 (Glaesmer, 2008); der Fragebogen untersuchte die generelle Erwartung eines positiven oder negativen Ergebnisses in verschiedenen Lebenssituationen. Auf der 5-stufigen Skala („trifft ausgesprochen zu“ bis „trifft überhaupt nicht zu“) sollten die Probanden einordnen, wie sehr Aussagen wie z.B. „In meinem Freundeskreis fühle ich mich wohl“ oder „Ich zähle selten darauf, dass mir etwas Gutes wiederfährt“ mit ihrer persönlichen Einstellung übereinstimmen. Der Summenscore definiert ein kontinuierliches Niveau an Optimismus. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 50 Punkten.

Die Skala der *Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung* (SWE, (Schwarzer and Jerusalem, 1995) erfasst die generelle Fähigkeit, mit schwierigen Lebenssituationen umzugehen; die Probanden waren aufgefordert Aussagen wie z.B. „Es bereitet mir keine Schwierigkeiten, meine Absichten und Ziele zu verwirklichen“ von „stimmt nicht“ bis „stimmt genau“ (4 Stufen) einzuordnen. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 40 Punkten.

Der *Fragebogen zur Proaktiven Stressbewältigung* (PCI, deutsche Testversion FU Berlin, 68 Items (Schwarzer, 1999b) erfasst verhaltensregulative Strategien, sich in belastenden oder stresserfüllten Lebenssituationen selbst zu helfen und Lösungen für ebensolche Situationen zu finden. Aussagen wie z.B. „Mir kommt es immer darauf an, etwas zu bewirken“ oder „Wenn ich niedergeschlagen bin, treffe ich mich mit Leuten, damit sie mich aufmuntern“ sind in 7 Subskalen (*Proaktive Bewältigung, Reflektive Bewältigung, Vorbeugende/Präventive Bewältigung, Vermeidende Bewältigung, Aufsuchen von instrumentalisierter Unterstützung, Aufsuchen von emotionaler Unterstützung, Strategisches Planen*) geordnet und sollten von „stimmt nicht“ bis „stimmt genau“ (4 Stufen) „spontan“ eingeschätzt werden. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 272 Punkten.

3.3.2.3 Hochsensibilität – „*sensory processing sensitivity*“

Dieser Fragebogen nimmt eine Sonderrolle ein, da sich die psychologischen Faktoren nicht direkt einer der beiden Gruppierungen (Resilienz- oder Risikofaktoren) zuordnen lassen. Das Merkmal „Hochsensibilität“ stellt ein psychophysiologisches Konstrukt dar, welches erstmals von Aron et al. (Aron and Aron, 1997) beschrieben wurde. Es charakterisiert Personen, die „eine hohe Sensitivität für subtile Reize, sowie eine leichte Überregbarkeit“ aufweisen. Die *Highly Sensitive Person scale*, HSP (C. Gearhart, 2017), deutsche Version von Dr. M. Herrnberger, Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsmedizin Mainz, beinhaltet 27 Fragen, wie z.B. „Nehmen sie Feinheiten in Ihrer Umgebung deutlich wahr?“, „Reagieren Sie stark auf Hunger, so dass Ihre Konzentration und Stimmung sinken?“ oder „Fühlen Sie sich unwohl, wenn es laut ist?“. Diese werden in 7 Stufen von „gar nicht“ bis „sehr stark“ eingeordnet. Die erreichbare Punktzahl beträgt zwischen 27 und 189 Punkten.

3.4 Statistische Auswertung

Die Statistische Analyse wurde mit Hilfe der SPSS-Software (Version 23 für Windows; IBM SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0.05$ festgelegt.

3.4.1 Deskriptive Statistik

Demographische Daten, Fragebögenscores, QST, CPM und Schmerztoleranzparameter) wurden deskriptiv mittels Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) und mit dem *Kolmogorov-Smirnov* Test hinsichtlich einer Normalverteilung analysiert. Schmerzschwellen und Schmerzsensitivitätsparameter wurden standardgemäß nach den Empfehlung der DFNS log-transformiert und nach z-Transformierung mittels Referenzwerten für Alter, Geschlecht und Körperareal abgeglichen (Magerl et al., 2010, Rolke et al., 2006a). Schmerztoleranzparameter wurden zur weiteren Analyse log-transformiert.

3.4.2 Körperareal- und geschlechtsabhängige Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung

Die erste Fragestellung der vorliegenden Dissertation zielte auf die Analyse von körperareal- und geschlechtsabhängigen Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung. Diese wurde mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung (mANOVA) mit „Körperareal“ (Hand versus Fuß) als Innersubjektfaktor und „Geschlecht“ (männlich versus weiblich) als Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Die Haupteffekte beider Faktoren sowie ihr Interaktionseffekt wurden getestet.

3.4.3 Korrelationsanalysen

Korrelationsanalysen zwischen QST und Schmerztoleranzparametern wurden, nach z-Transformierung der QST-Werte mit den Grunddaten der eigenen Stichprobe, mittels des Pearsons-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Des Weiteren wurden auf dieselbe Art und Weise die Korrelationen zwischen den Ergebnissen der psychologischen Fragebögen errechnet.

3.4.4 Klassifikation der Probanden in Schmerztoleranz-Subtypen

Die zweite Fragestellung der vorliegenden Dissertation zielt auf die Ermittlung unterschiedlicher Schmerztoleranz-Subtypen. Diese sollte anhand eines Maßes erfolgen, das die Körperareal und Reizmodalität unabhängige Schmerztoleranz darstellen. Zu diesem Zweck wurden die mittleren Schmerztoleranzwerte von Hand und Fuß für jedes der einzelnen Schmerztoleranzmodelle gebildet. Die hierdurch entstandenen Körperareal unabhängigen Mittelwerte der Druck-, Hitze-, Kälte- und Ischämietoleranz wurden z-transformiert, um diese Parameter in einen dimensionslosen Raum weiter analysieren zu können.

Die z-Transformation erfolgte anhand der Formel:

$$\mathbf{z\text{-Wert} = (X - \mu) / \sigma}$$

X = Mittlere Toleranz aus Hand und Fuß, μ = Mittelwert der mittleren Toleranz aus Hand und Fuß der vorliegenden Stichprobe, σ = Standardabweichung der vorliegenden Stichprobe.

Hierbei bedeutet ein z-Wert > 0 in Kontinuum eine steigende Schmerztoleranz und ein z-Wert < 0 in Kontinuum eine sinkende Schmerztoleranz. Die Zweistandardabweichung definiert dann eine „hohe“ (z-Wert $> +2$) und eine „niedrige“ (z-Wert < -2) Schmerztoleranz.

Ein individueller Toleranzsummenscore (TolSumScore) wurde durch Addition der 4 z-transformierten Toleranzparameter gebildet. Die Berechnung des TolSumScore ist im Folgenden an Hand eines fiktiven Beispiels dargestellt:

Beispiel individueller TolSumScore für Proband Nr. X:

1. **MW (HPTol_{Hand} X°C + HPTol_{Fuß} X°C) = X°C**
2. **z-Score Mean = X**
3. **\sum z-Scores (TolSumScore) = z-Score_{Hitze} + z-Score_{Druck} + z-Score_{Kälte} + z-Score_{Ischämie}**

Zur Klassifikation der Probanden in Schmerztoleranz-Subtypen wurde zunächst als Datenexploration eine hierarchische, agglomerative Cluster-Analyse als ward-Dendrogramm ausgeführt (distanzbasiertes Verfahren, Varianzmethode, quadrierte euklidische Distanz (Ward, 1963)). Hier wurden die Probanden mit ihren individuellen Schmerztoleranzmaßen in Gruppen „geclustert“. Die Wahl fiel auf eine hierarchische

Analyse und nicht auf einen k-Means-Algorithmus, da diese zulässt, dass der Untersucher am Ende selbst über die Partitionierung entscheidet. Für die Berechnung des k-Means-Algorithmus ist die Vorgabe der Menge der einzelnen Cluster notwendig. Diese Analyse gab den ersten Anhaltspunkt einer hypothesenunabhängigen, statistisch plausiblen Aufteilung der Probanden in drei Untergruppen. Im Anschluss wurde die Trennung in die Untergruppen via Standardabweichung bei $-1,96$ und $+1,96$ angewendet.

3.4.5 Differenzierung der Schmerztoleranz-Untergruppen durch psychologische Faktoren, QST-Parameter und endogene Schmerzinhibitionsscores

Die Subgruppen wurden anschließend hinsichtlich ihrer Unterschiede in den psychologischen Fragebögen, den log-transformierten Schmerzschwellen (CPT, HPT, MPT, PPT) und Sensitivitätsparametern (MPS und WUR) sowie CPM-Scores analysiert. Da die Gruppen starke Unterschiede in der Größe aufwiesen, wurde hierzu eine nichtparametrische Varianzanalyse mit Hilfe des *Kruskal-Wallis Test* durchgeführt (Kruskal H, 1952). Signifikante Gruppenunterschiede wurden posthoc auf paarweise Gruppenunterschiede mittels des *Mann-Whitney-U Test* analysiert (Mann HB, 1947). Zum Vergleich der Mittelwerte der Selbstwirksamkeitserwartung mit denen der Gesamtstichprobe wurden einfache T-Tests durchgeführt.

3.4.6 Beziehung SWE, Schmerztoleranz und dispositioneller Optimismus

Bandura beschreibt in seinem Konzept der Selbstwirksamkeit eine enge Beziehung zwischen der Ausprägung ebendieser und einer „positive life attitude“, also einer positiven Lebenseinstellung (Bandura, 1997). Das Konzept der Mediations-/Moderationsanalyse wurde hier zur Prüfung genutzt, ob der dispositionelle Optimismus (LOT-R) ein Mediator oder Moderator in der Beziehung zwischen Selbstwirksamkeit und Schmerztoleranz darstellte. Die Analyse wurde durch ein lineares Regressionsmodell mit Hilfe von PROCESS für SPSS (PROCESS Procedure for SPSS Release 2.16.3, by Andrew F. Hayes, Ph.D.) durchgeführt (Hayes AF, 2017).

Zur Vorbereitung und genaueren Analyse der Beziehungen wurde eine Korrelationsanalyse der psychologischen Einflussfaktoren mit dem Faktor Selbstwirksamkeit durchgeführt. Ebenso wurden die psychologischen Faktoren mit dem Summentoleranzscore korreliert. Die Korrelationsanalyse wurde mittels der Berechnung des Pearsons-Korrelationskoeffizienten durchgeführt.

Die Grundlage des Konzepts von Hayes sind in Abbildung 8 schematisch für den bedingten, konditionellen Effekt und in Abbildung 9 für den indirekten Effekt, die Mediationsanalyse, dargestellt.

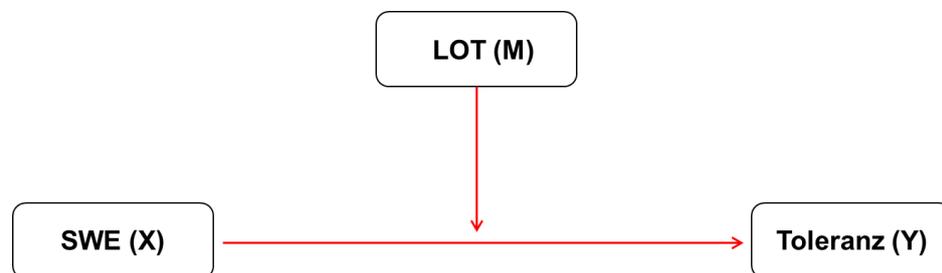


Abbildung 8: Schematische Darstellung des bedingten, konditionellen Effekts; x = abhängige Variable, y = unabhängige Variable, m = Moderator, xm = Moderationseffekt; Model 1 nach A. Hayes

Zu Abbildung 8 gehört folgendes Regressionsmodell: $y = x * xm$. Die Variable „ xm “ stellt den bedingten Effekt von LOT und SWE auf die Toleranz dar.

Für die indirekte Mediationsanalyse (s. Abb. 9) wird in jedem Schritt die Signifikanz der Beziehung getestet; die Schritte lassen sich wie folgt darstellen:

Schritt 1 - $y = x$; (Schmerztoleranz) = (Selbstwirksamkeitserwartung)

Schritt 2 - $x = m$; (Selbstwirksamkeitserwartung) = (dispositioneller Optimismus)

Schritt 3 - $y = m$; (Schmerztoleranz) = (dispositioneller Optimismus)

Im 4. Schritt wird dann geprüft, ob der Regressionskoeffizient, also der Effekt des Prädiktors im Schritt 1, kleiner wird, wenn der Prädiktor m als Mediatorvariable (Schritt 3) in der Regression aufgenommen wird. (D. Urban und J. Mayerl, 2018).

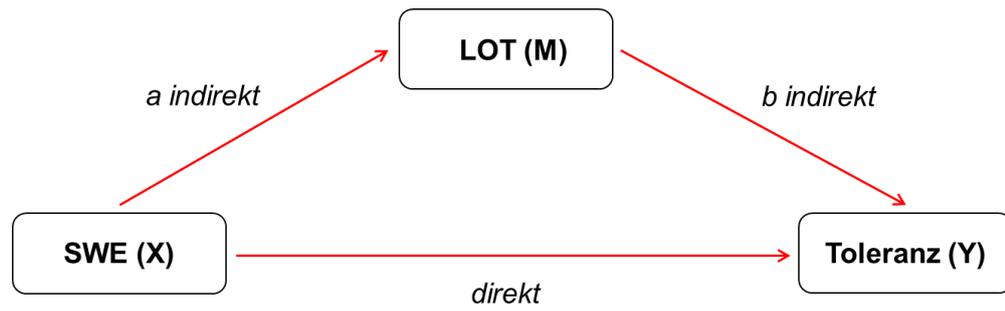


Abbildung 9: Schematische Übersicht der indirekten Mediationsanalyse als multiples lineares Regressionsmodell in drei Schritten; Model 4 nach A. Hayes

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptiv Statistik

4.1.1 Stichprobe

Der Altersdurchschnitt betrug zum Erhebungszeitpunkt $24,5 \pm 3,22$ Jahre (Min.-Max: 19-35 Jahre). In Abbildung 13 ist die Altersverteilung der Stichprobe in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt. Die dominante Körperseite war bei 44 Probanden rechts und bei 3 Probanden links.

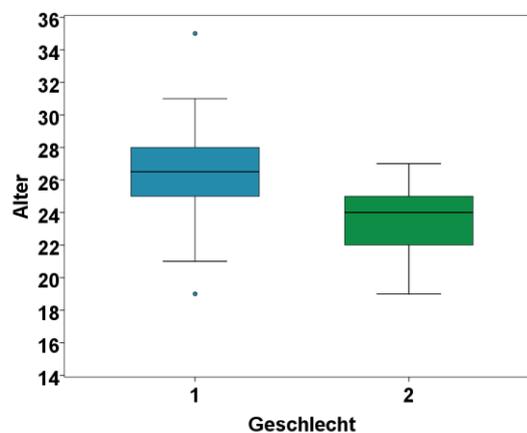


Abbildung 10: Altersverteilung der Stichprobe in Abhängigkeit vom Geschlecht,

1 = männlich, 2 = weiblich

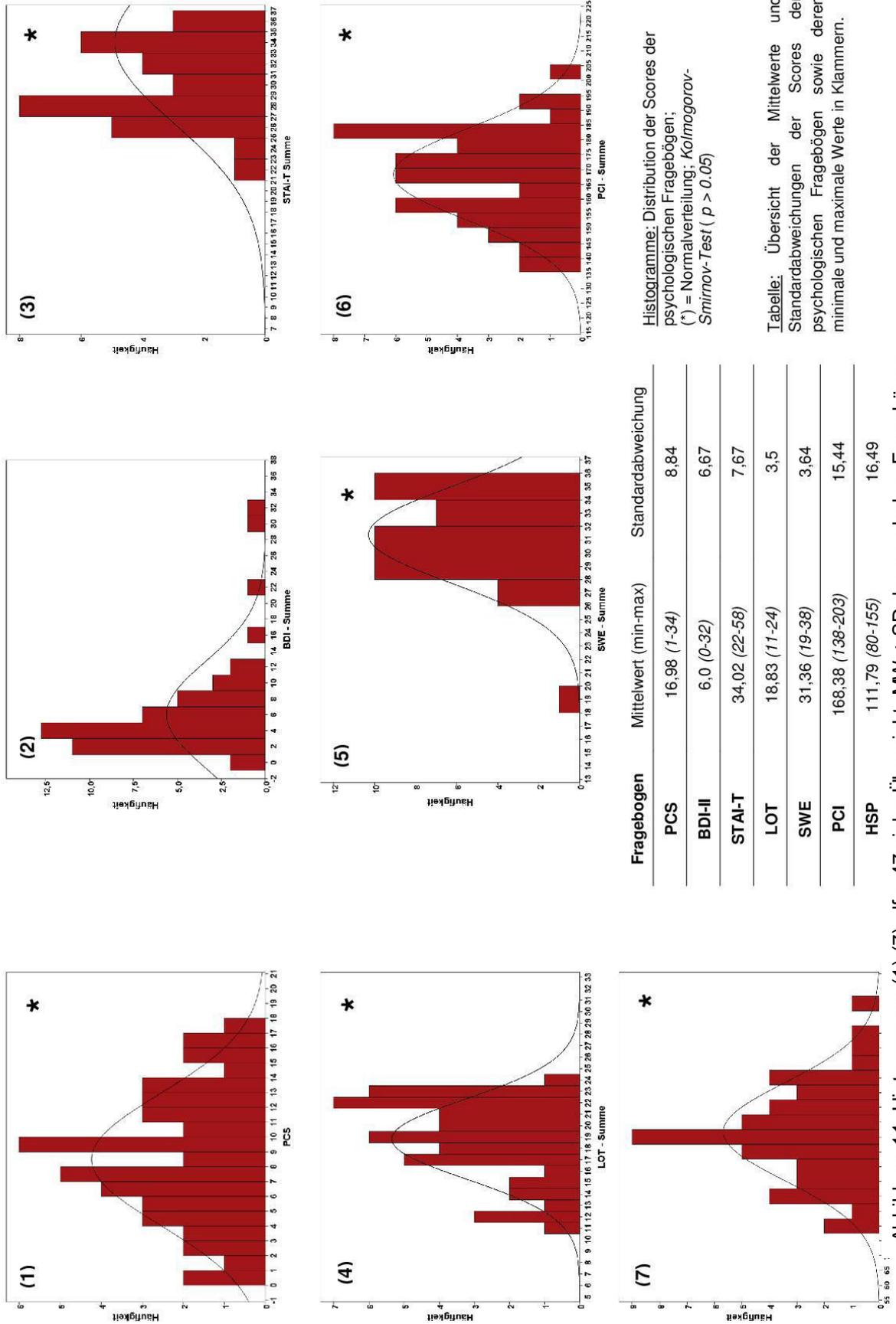
Siebzehn der weiblichen Probanden (69,23%) nahmen ein hormonelles Kontrazeptivum ein. Zwei Probanden wurden wegen sprachlicher ($n=1$) und gesundheitlicher ($n=1$) Einschränkung aus der Studie ausgeschlossen. Eine Person brach die Studie nach der ersten Sitzung ab. In der endgültigen Stichprobe ($N = 47$) befinden sich 22 Männer (46,8%) und 25 Frauen (53,2%). 40 der Teilnehmenden (85,1%) befanden sich zum Studienzeitpunkt in Schule, Ausbildung oder Studium (davon 17 Studierende der Humanmedizin).

4.1.2 Psychologische Fragebögen

Der Kolmogorov-Smirnov Test zeigte, dass die Fragebögenscores von PCS, STAI-T, LOT, SWE, PCI und HSP normalverteilt sind. Abbildung 13 stellt die Histogramme der einzelnen Fragebogendatenverteilungen und die dazugehörige deskriptive Statistik (MW, SD) dar. Nach dem BDI-Summenscore wiesen zum Zeitpunkt der ersten Messung 1 Proband eine milde Depression, 1 Proband eine mittlere Depression und 2 Probanden eine schwere Depression auf. Anamnestisch gaben diese Probanden bei dem Screening für Ein- und Ausschlusskriterien keine psychische Beschwerden oder diagnostizierte Depression an.

Eine leichte Abweichung zum Mittelwert der Normierungsstichprobe zeigte sich nur für den LOT (MW $18,83 \pm 3,5$ Punkte der Studienstichprobe; $14,18 \pm 2,75$ der Normierungsstichprobe (Glaesmer, 2008))

Der MW für die LOT-Subskala „Optimismus“ liegt in der vorliegenden Stichprobe bei $9,66 \pm 1,97$ Punkten (vgl. Normierungsstichprobe $9,0 \pm 2,44$ Punkten), der MW für die LOT-Subskala „Pessimismus“ bei $9,17 \pm 1,98$ Punkten (vgl. Normierungsstichprobe $6,81 \pm 2,75$ Punkten).



Histogramme: Distribution der Scores der psychologischen Fragebögen; (*) = Normalverteilung; Kolmogorov-Smirnov-Test ($p > 0.05$)

Tabelle: Übersicht der Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores der psychologischen Fragebögen sowie deren minimale und maximale Werte in Klammern.

Fragebogen	Mittelwert (min-max)	Standardabweichung
PCS	16,98 (1-34)	8,84
BDI-II	6,0 (0-32)	6,67
STAI-T	34,02 (22-58)	7,67
LOT	18,83 (11-24)	3,5
SWE	31,36 (19-38)	3,64
PCI	168,38 (138-203)	15,44
HSP	111,79 (80-155)	16,49

Abbildung 1: Histogramme (1)-(7), $df = 47$ siehe Übersicht; MW + SD der psycholog. Fragebögen

4.1.3 Schmerzssensitivität und Schmerzschwellen

Tabelle 2 gibt eine Übersicht der Schmerzschwellen und -sensitivitätsparameter.

(Originaleinheit)	Hand MW ± SD	Fuß MW ± SD
CPT (°C)	12,94 ± 7,66	11,63 ± 7,34
HPT (°C)	43,34 ± 3,09	43,37 ± 2,48
MPT (mN)	101,87 ± 74,76	91,05 ± 73,52
DMA (mN)	0,001 ± 0,01 (/)	0,0004 ± 0,003 (/)
MPS (mN)	1,61 ± 3,47	1,75 ± 3,75
WUR (mN)	3,52 ± 3,11	3,47 ± 2,25
PPT (kPa)	399,08 ± 177,95	608,85 ± 244,04

Tabelle 1: MW + SD der QST-Parameter für Hand und Fuß; (/)=Normalverteilung nicht berechnet; Parameter, die im Kolmogorov-Smirnov Test (bei jeder Analyse df = 47; WUR df = 44, auf Grund fehlender Werte) nicht normalverteilt waren, sind fettgedruckt.

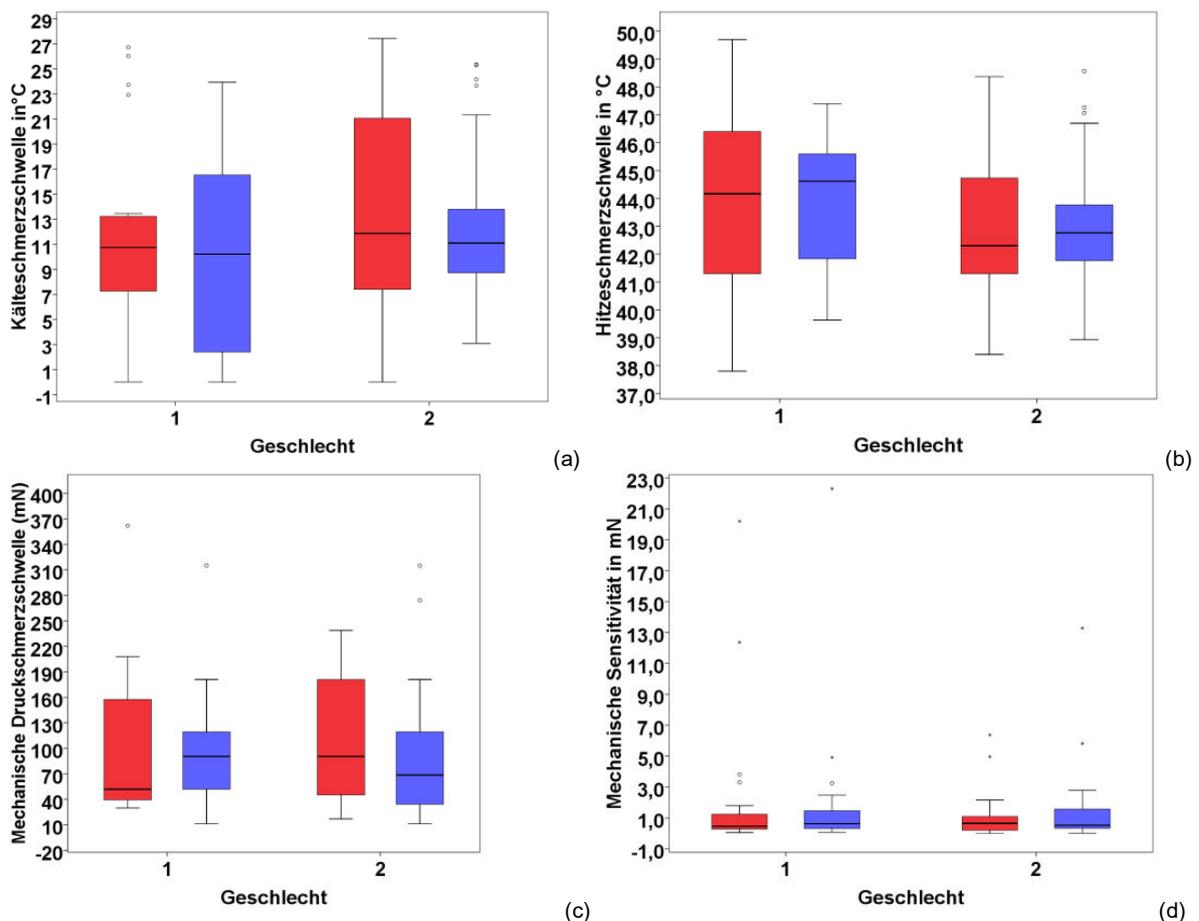
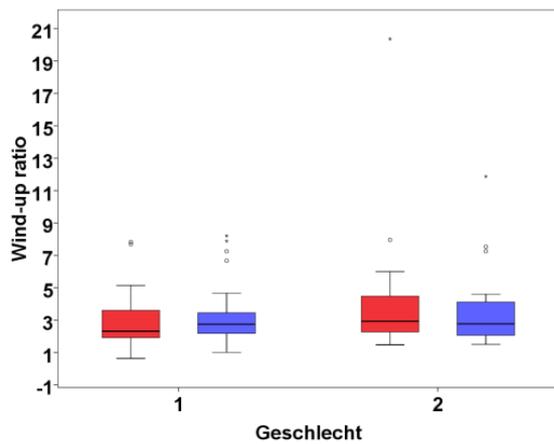
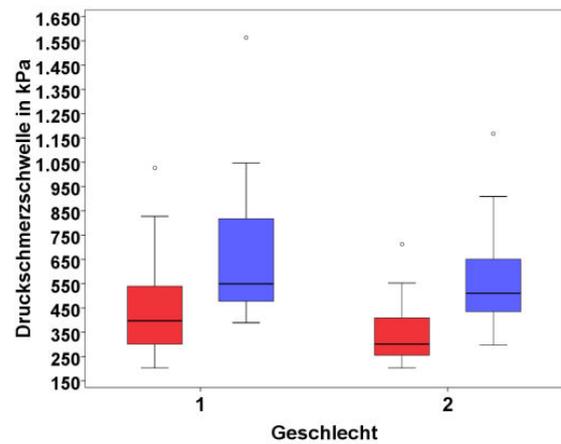


Abbildung 12 a,b,c,d: Boxplots der QST Parameter CPT (14), HPT (15), MPT (16), MPS (17) für Hand (rot) und Fuß (blau), abhängig vom Geschlecht 1 = männlich, 2 = weiblich



(18)



(19)

Abbildung 13: Boxplots der QST Parameter WUR (19) und PPT (20) für Hand (rot) und Fuß (blau), abhängig vom Geschlecht 1 = männlich, 2 = weiblich

Die Abbildungen 12 a,b,c,d sowie 13 zeigen die Boxplots der QST Parameter für alle Schmerzzschwellenmessungen. In den Abbildungen 14 und 15 sind alle QST Parameter den Probanden zugeordnet und bieten so eine Übersicht über die Verteilung der z-transformierten QST-Parameter.

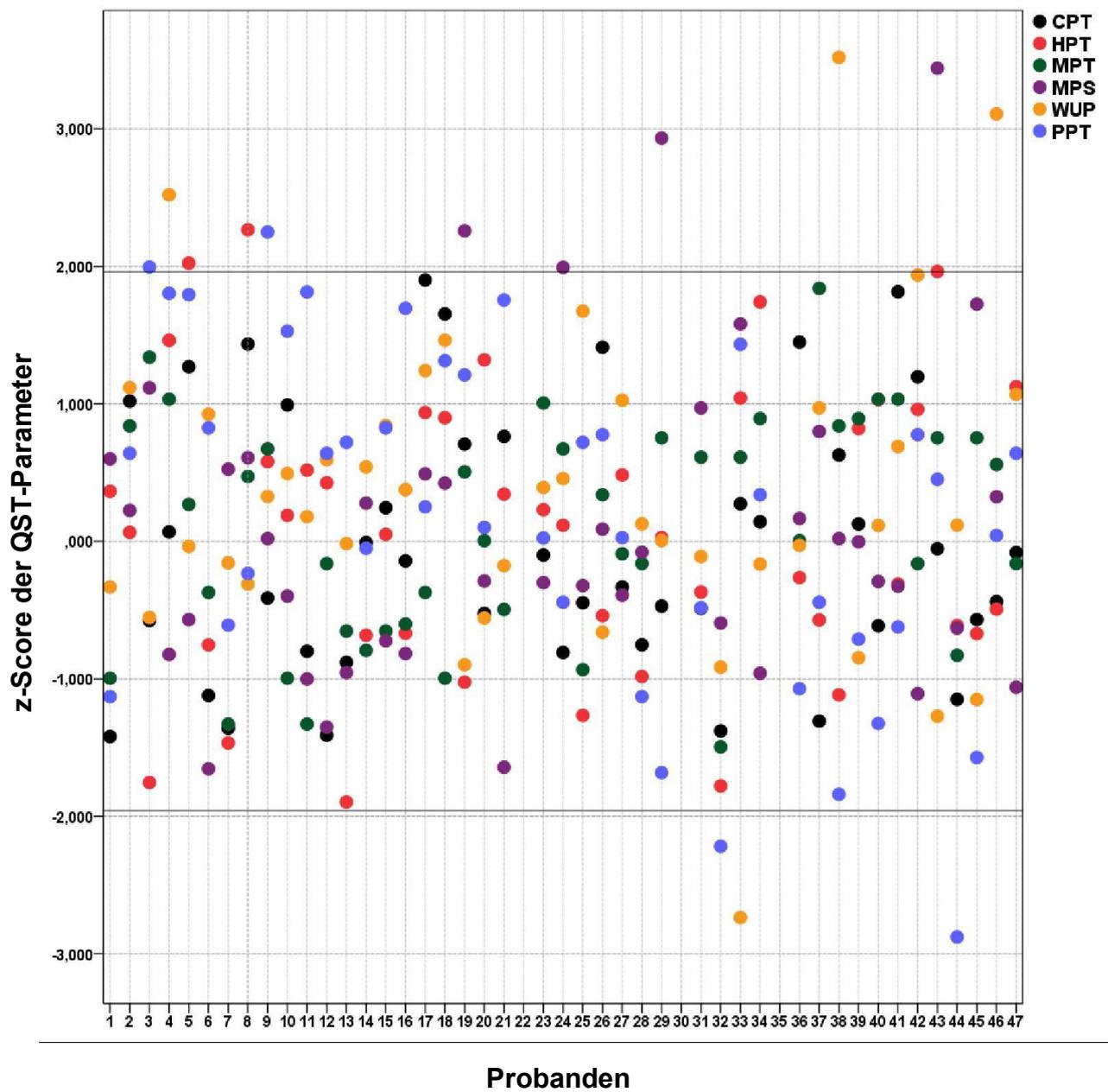


Abbildung 14: Manhattan-Plot der individuellen z-transformierten QST-Parameter der Hand (x-Achse: Probanden, y-Achse z-Score) mit 2. SD als Hilfslinie zur Abgrenzung pathologischer Werte mit CPT (schwarz), HPT (Meyer et al.), PPT (blau), MPT (grün), MPS (violett), WUP (gelb).

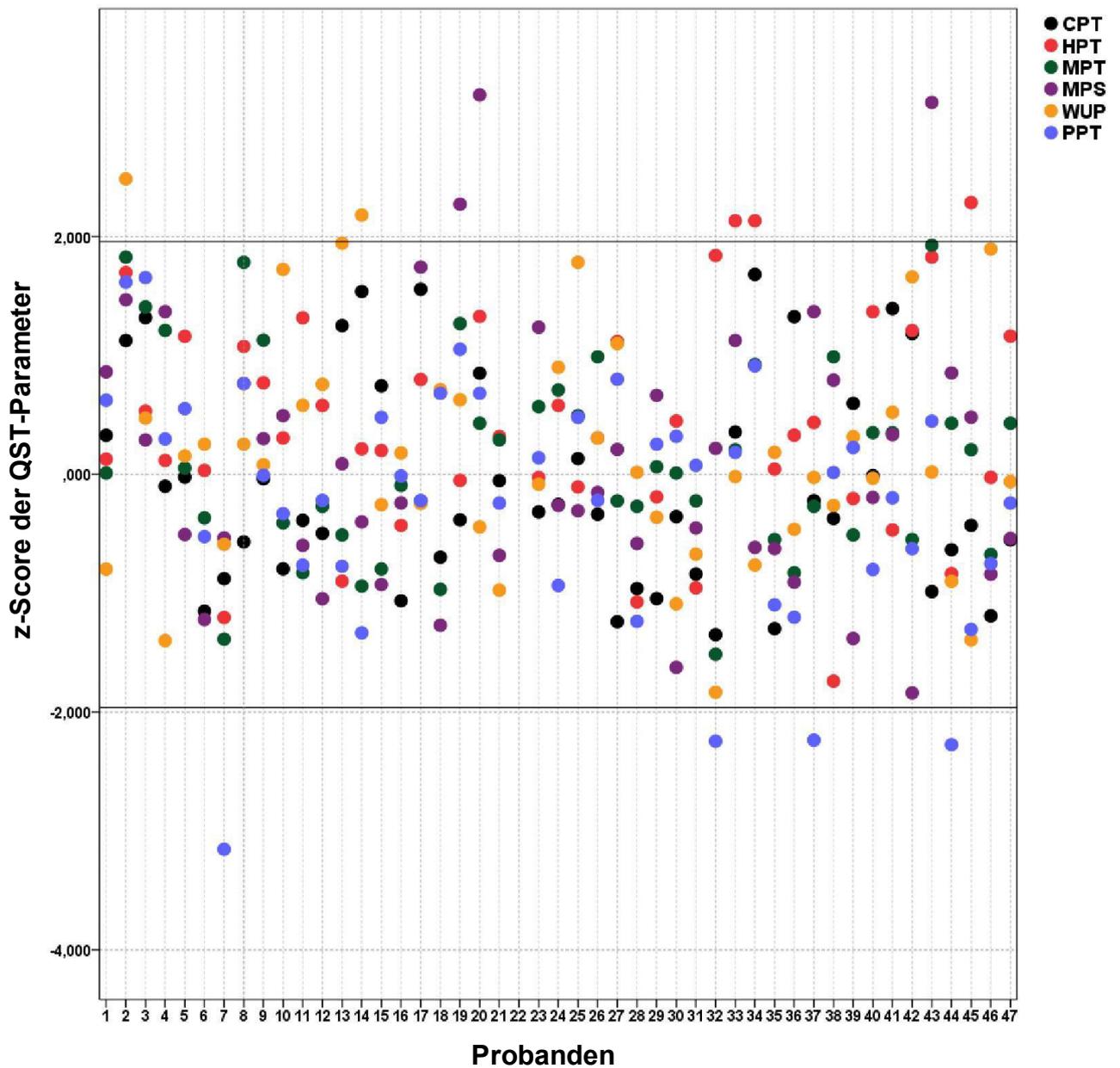


Abbildung 15: Manhattan-Plot der individuellen z-transformierten QST-Parameter des Fußes (x-Achse: Probanden, y-Achse z-Score) mit 2. SD als Hilfslinie zur Abgrenzung pathologischer Werte mit CPT (schwarz), HPT (Meyer et al.), PPT (blau), MPT (grün), MPS (violett), WUP (gelb).

Zur Darstellung des 95%-Konfidenzintervalls ($>95\%$ = pathologisch im Vergleich zu Referenzwerten) wurden die QST-Parameter z-transformiert. In Abbildung 16 ist die Summe der in unserer Messung im Vergleich zur Referenzpopulation pathologisch aufgefallen Werte dargestellt (Magerl et al., 2010, Rolke et al., 2006a)). An der Hand fielen 22/282 Parametern, am Fuß 16/282 auf.

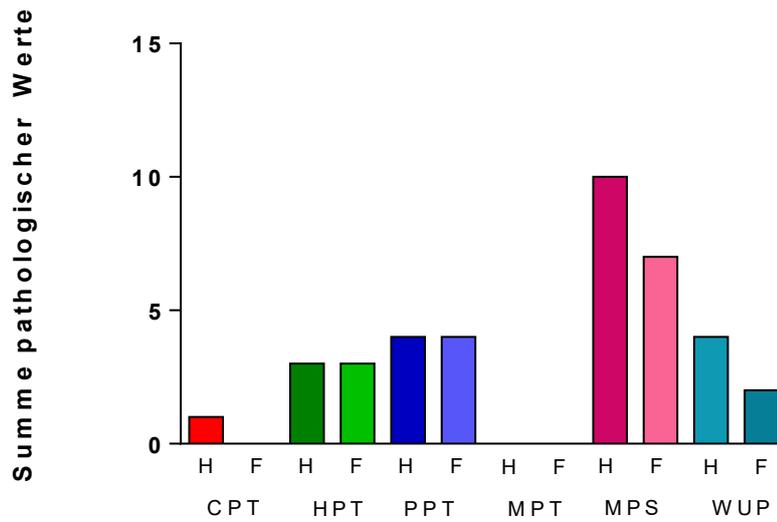


Abbildung 16: Darstellung der pathologischen Parameter im Vergleich zu Referenzdatensätzen;
H = Hand, F = Fuß

4.1.4 Schmerzhemmung - Konditionierte Schmerzmodulation (CPM)

Die Ergebnisse der Tests für konditionierte Schmerzmodulation stellten sich, wie in Tabelle 3 gezeigt dar. Die zugehörigen Boxplots sind in Abbildung 17 a,b,c dargestellt.

<i>DRUCK</i>	CS (NRS)	Baseline (kPA)	Test (kPA)	CPM Score (kPA)
Hand	17,56 ± 17,80	398,97 ± 178,19	449,38 ± 208,45	-50,41 ± 72,75
Fuß	31,40 ± 24,69	608,85 ± 244,04	706,04 ± 294,35	-97,2 ± 141,83

<i>HITZE</i>	CS (NRS)	Baseline (°C)	Test (°C)	CPM Score (°C)
Hand	18,27 ± 20,35	43,13 ± 3,18	45,84 ± 2,73	-2,71 ± 1,58
Fuß	27,83 ± 23,59	43,3 ± 2,35	46,2 ± 2,05	-2,9 ± 1,36

<i>HITZE + 3°C</i>	CS (NRS)	Baseline NRS	Test NRS	CPM Score NRS
Hand	20,03 ± 20,28	15,27 ± 14,07	10,14 ± 10,26	-5,13 ± 8,2
Fuß	29,72 ± 23,52	16,7 ± 15,0	9,62 ± 11,88	-7,07 ± 11,03

Tabelle 2: Übersicht der CPM Modelle mit Mittelwerten und Standardabweichungen für Hand und Fuß und Signifikanzniveaus für Unterschiede zwischen Hand und Fuß (CS = konditionierender Stimulus), NV = im Kolmogorov-Smirnov Test normalverteilt, df = 47 für alle Analysen

Durch die Ausprägung der CPM Scores, lassen sich die Probanden in Responder und Non-Responder einteilen (s. Tabelle 4). Wenn eine Reduktion des Schmerzes im Teststimulus erreicht wurde, also der CPM Score negativ war, wurden die Probanden als Responder klassifiziert.

CPM	Responder	Non-Responder
<i>PPT Hand</i>	38	9
<i>PPT Fuß</i>	37	10
<i>HPT Hand</i>	46	1
<i>HPT Fuß</i>	47	0
<i>HPT+3°C Hand</i>	38	9
<i>HPT+3°C Fuß</i>	39	8

Tabelle 3: Responder und Non-Responder in den 3 CPM-Modellen

Während die Schmerzreduktion für Druck im Durchschnitt (MW) am Fuß nahezu doppelt so hoch war wie an der Hand (MW Score Hand -50,41 kPA, MW Score Fuß -

97,2kPa), fanden sich für die Hitzeschwelle sowie für die überschwellige Hitze sehr nahe beieinander liegende Werte (Hitzeschmerzschwelle MW CPM Score Hand - 2,7°C; MW CPM Score Fuß -2,9°C; Hitzeschmerzschwelle +3°C: MW CPM Score Hand -5,13°C, MW CPM Score Fuß -7.08°C). Die Effektivität der konditionierenden Schmerzmodulation unterschied sich zwischen den Modellen. So gab es im gesamten Hitzeschmerzschwellenmodell nur einen Non-Responder, der folglich keine Reduktion des HPT in der Testmessung zeigte. In allen anderen Modellen gab es jeweils zwischen 8 und 10 Non-Responder.

Der Vergleich der relativen Reduktion im CPM Modell ist hier mit Vorsicht zu betrachten. Es handelt sich um relative Skalenniveaus und diese sind nicht direkt untereinander vergleichbar sind (z.B. CPM PPT vs. CPM HPT), da unterschiedliche Grundeinheiten vorliegen (Yarnitsky et al., 2010).

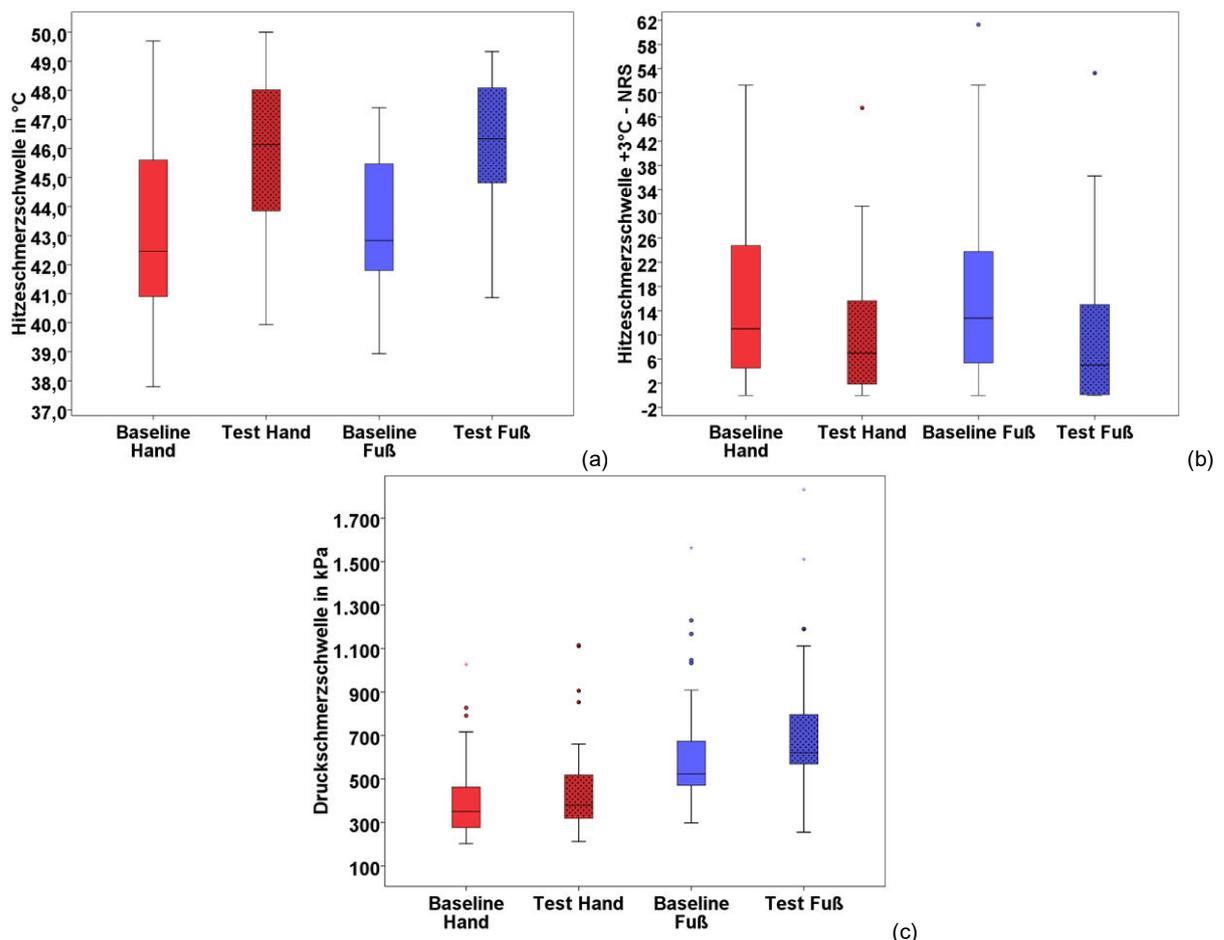


Abbildung 17 a,b,c: Boxplots für die CPM-Testung der Hitzeschmerzschwelle (a), Hitzeschmerzschwelle+3°C (b) und Druckschmerzschwelle (c), jeweils Baseline (einfarbig) und Testmessung (schraffiert) für Hand (rot) und Fuß (blau)

4.1.5 Schmerztoleranzmessung

Die Ergebnisse der Schmerztoleranztests stellen sich, wie in den Abbildungen 18 bis 21 beschrieben, dar. Parameter, die im Kolmogorov-Smirnov Test (df bei allen Analysen = 47) normalverteilt waren, sind mit *NV* gekennzeichnet. Mittelwerte, Standardabweichungen und Median- sowie Minimal- und Maximalwerte sind in den Tabellen 4 bis 7 dargestellt.

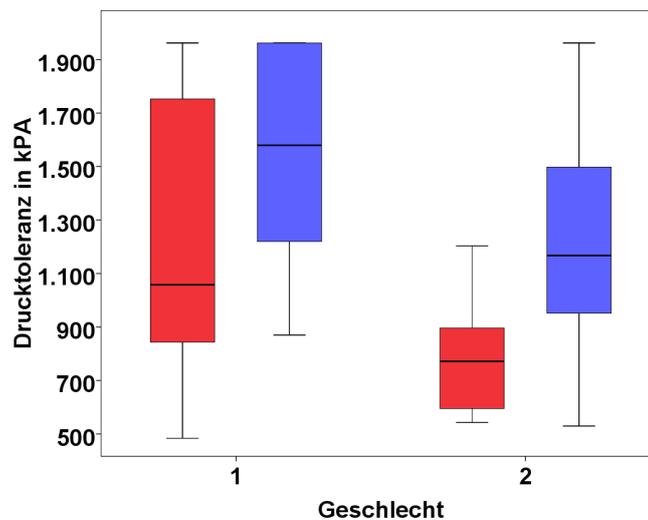


Abbildung 17: Boxplots der Drucktoleranzmessung (PPTol) für Hand (Meyer et al.) und Fuß (blau), abhängig vom Geschlecht 1 = männlich, 2 = weiblich

Drucktoleranz (kPa)	MW	Median	Min-Max
<i>Hand</i>	982,89 ± 424,57	869,82	483,96 - 1962
<i>Fuß</i>	1368,04 ± 425,73	1294,92	529,74 - 1962

Tabelle 4: MW, SD, Median, Min.-Max. der Drucktoleranzmessung für Hand (rot) und Fuß (blau)

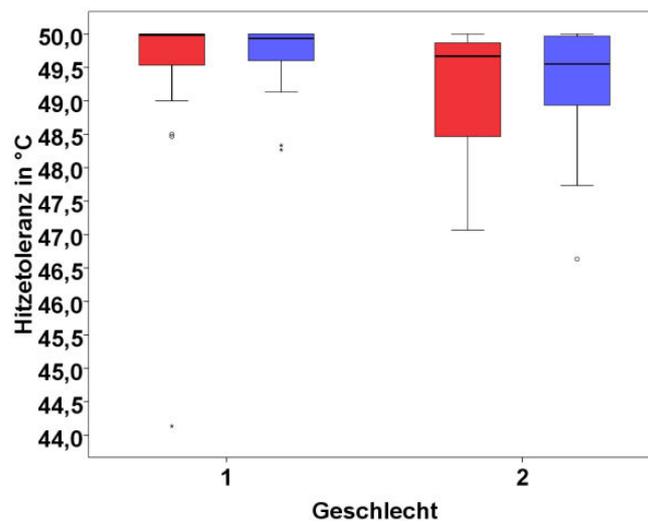


Abbildung 18: Boxplots der Hitzetoleranzmessung (HPTol) für Hand (rot) und Fuß (blau), abhängig vom Geschlecht 1 = männlich, 2 = weiblich

Hitzetoleranz (°C)	MW	Median	Min-Max
<i>Hand</i>	49,3 ± 1,13	49,77	44,13 - 50,0
<i>Fuß</i>	49,46 ± 0,75	49,83	46,63 - 50,0

Tabelle 5: MW, SD, Median, Min.-Max. der Hitzetoleranzmessung für Hand und Fuß

Die Cut-off Temperatur betrug bei der Hitzeschmerztoleranz (HPTol) 50°C. Jeweils an Hand und Fuß erreichten 16 von 47 Probanden (34%) diesen Grenzwert.

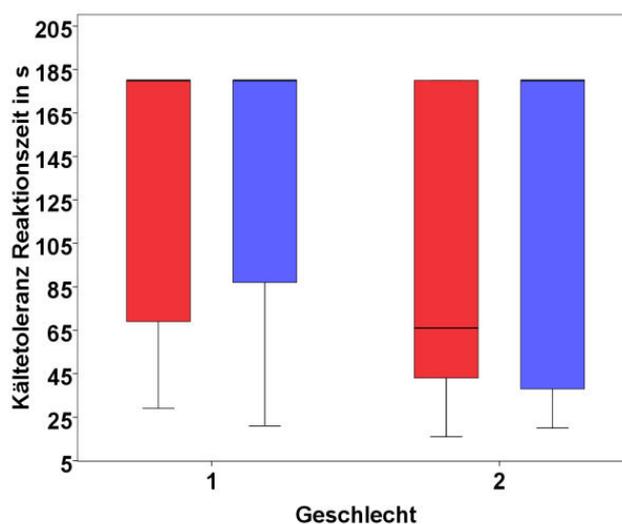


Abbildung 19: Boxplots der Kältetoleranzmessung (CPTol) für Hand (rot) und Fuß (blau), abhängig vom Geschlecht 1 = männlich, 2 = weiblich

Kältetoleranz (s)	MW	Median	Min-Max
<i>Hand</i>	115,98 ± 64,81	130,0	16
<i>Fuß</i>	131,55 ± 66,47	180,0	180
NRS (Kälte)	MW	Median	Min-Max
<i>Hand</i>	63,75 ± 20,01	65,39	18,22 - 96,25
<i>Fuß</i>	65,0 ± 21,7	70,56	3,0 - 96,88

Tabelle 6: MW, SD, Median, Min.-Max. und NRS der Kältetoleranzmessung für Hand und Fuß

Bei der Kältetoleranztestung (CPTol) tolerierten 22 von 47 (46,8%; Hand) und 31 von 47 (66,0%; Fuß) Probanden die komplette Zeit der Immersion im Kaltwasserbad (180s).

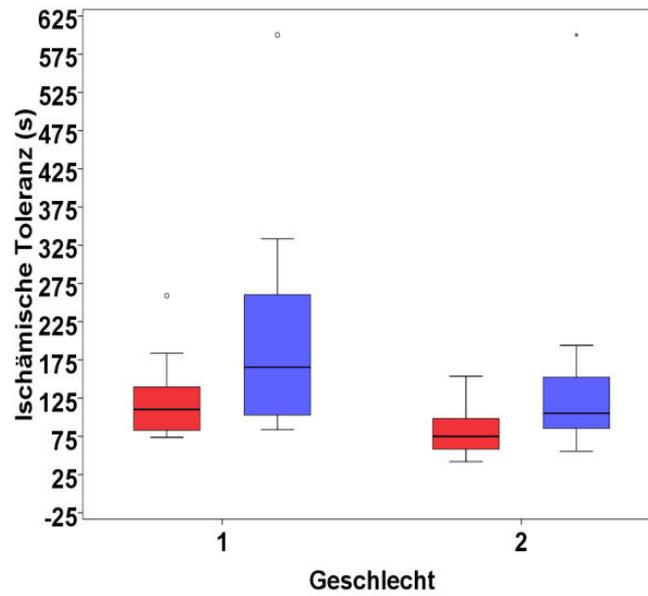


Abbildung 20: : Boxplots der Ischämietoleranzmessung (IschTol) für Hand (rot) und Fuß (blau), abhängig vom Geschlecht 1 = männlich, 2 = weiblich

<i>Ischämietoleranz (s)</i>	MW	Median	Min-Max
<i>Hand</i>	98,43 ± 41,33	85,33	42 - 259
<i>Fuß</i>	163,47 ± 116,81	118,0	55,67 - 600

Tabelle 7 MW, SD, Median, Min.-Max. und NRS der Ischämietoleranzmessung für Hand und Fuß

4.1.6 Körperareal- und geschlechtsabhängige Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung

Im Vergleich der verschiedenen Messareale (Handrücken gegen Fußrücken, mit Ausnahme der Druckapplikation: an der Hand - *M.thenar* und am Fuß - *M.abductor hallucis*), konnten vereinzelt signifikante Unterschiede festgestellt werden: Herausstechen hier besonders alle Modelle mit Druckschmerz. Hier wurden für die Druckschmerzschwelle im QST ($F = 63,76$, $df = 46$, $p = 0.00$) und für die Druckschmerztoleranz ($F = 72,1$, $df = 46$, $p = 0.00$) signifikante Unterschiede an Hand und Fuß gemessen.

Für die Messareale signifikant unterschiedlich waren außerdem in den CPM-Modellen die NRS-Ratings für alle drei konditionierenden Reize ($p = 0.00$; Hot Water Bath, 46,5°C; nicht-dominante Seite).

Des Weiteren fanden sich in der Schmerztoleranz für ischämische Reize signifikante Unterschiede zwischen Hand und Fuß ($F = 45,26$, $df = 46$, $p = 0.00$).

Es fanden sich im Druckschmerzschwellen- (PPT; $F = 4,30$, $df = 46$, $p = 0.04$) und Druckschmerztoleranzmodell (HPTol; $F = 12,09$, $df = 46$, $p = 0.001$) sowie im QST-Modell Kälteschmerzschwelle (CPT; $F = 4,9$, $df = 46$, $p = 0.03$) signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden.

In keinem der anderen gemessenen Parameter (QST, CPM-Modelle, Toleranzmodelle) gab es hinsichtlich des Geschlechts signifikante Differenzen. Es zeigten sich keinerlei geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen den Testarealen (Interaktion „Geschlecht“ und „Körperareal“).

Im CPM Modell PPT gab es 12 weibliche vs. 7 männliche, im CPM Modell HPT+3°C 6 weibliche vs. 9 männliche non-Responder.

4.2 Korrelationsanalyse QST- mit Schmerztoleranzparametern

Die QST-Parameter wurden mit den Schmerztoleranzparametern für Hand und Fuß jeweils einzeln korreliert. Auffällig waren für den Kälteschmerz, die signifikante Korrelation zwischen Hand und Fuß bei Schmerzschwelle und Schmerztoleranz (s. Tabelle 8).

	H - CPT	F - CPT	H - CPTol	F - CPTol
H - CPT	1			
F - CPT	,45*	1		
H - CPTol	-,17	,14	1	
F - CPTol	-,08	,01	.67**	1

Tabelle 8: Übersicht der Korrelationen zwischen QST Parametern und Schmerztoleranzparametern für Kälteschmerz; Korrelationen sind mit ** $p < 0.01$ und * $p < 0.05$ gekennzeichnet; H = Hand, F = Fuß

Für Hitzeschmerz zeigten sich Korrelationen zwischen Hand und Fuß im Schmerzschwellenmodell und marginal signifikante Korrelationen ($p = 0.051$) für die Beziehung zwischen Hitzeschmerzschwelle und Hitzeschmerztoleranz am Fuß (s. Tabelle 9).

	H - HPT	F - HPT	H - HPTol	F - HPTol
H - HPT	1			
F - HPT	,57**	1		
H - HPTol	,25	,21	1	
F - HPTol	,27	,29(*)	,2	1

Tabelle 9: Übersicht der Korrelationen zwischen QST Parametern und Schmerztoleranzparametern für Hitzeschmerz; Korrelationen sind mit ** $p < 0.01$ und * $p < 0.05$ gekennzeichnet, (*) marginal signifikant; H = Hand, F = Fuß

Im Druckschmerzmodell zeigten sich signifikante Korrelationen für die Beziehungen zwischen Hand und Fuß in der Schmerzschwelle sowie in der Schmerztoleranz (s. Tabelle 10).

	H - PPT	F - PPT	H - PPTol	F - PPTol
H - PPT	1			
F - PPT	,59**	1		
H - PPTol	,64**	,30*	1	
F - PPTol	,44*	,53**	,72**	1

Tabelle 10: Übersicht der Korrelationen zwischen QST Parametern und Schmerztoleranzparametern für Druckeschmerz; Korrelationen sind mit ** $p < 0.01$ und * $p < 0.05$ gekennzeichnet; H = Hand, F = Fuß

Für die Korrelationen der psychologischen Einflussfaktoren mit dem Summen Toleranz z-Score s. Tabelle 16 im Kapitel Mediation und Moderation (4.6).

4.3 Klassifikation der Probanden in Schmerztoleranz-Subtypen

Die explorative Analyse im ward-Dendrogramm, ergab den Anhalt für eine Subgruppierung in drei Untergruppen wie folgt: In der Abbildung 22 sind die Probandennummern (x-Achse) fortlaufend den skalierten Abstands-Clustern (y-Achse) zugeordnet. Für eine Clusteranalyse dieser Art ist die Anzahl der Probanden dennoch relativ klein. Eine deutliche Aufteilung ist zunächst in zwei große Cluster zu erkennen (s. Abb. 22). Somit ließen sich von „niedrig“ und „hoch“-schmerztoleranten Probanden keine „normal“-toleranten differenzieren. Eine Aufteilung in vier kleinere Gruppen wäre möglich, die Abstände zwischen den Gruppenclustern differieren dann aber nicht mehr sehr eindeutig. Daraus resultierte die Aufteilung in drei Gruppen.

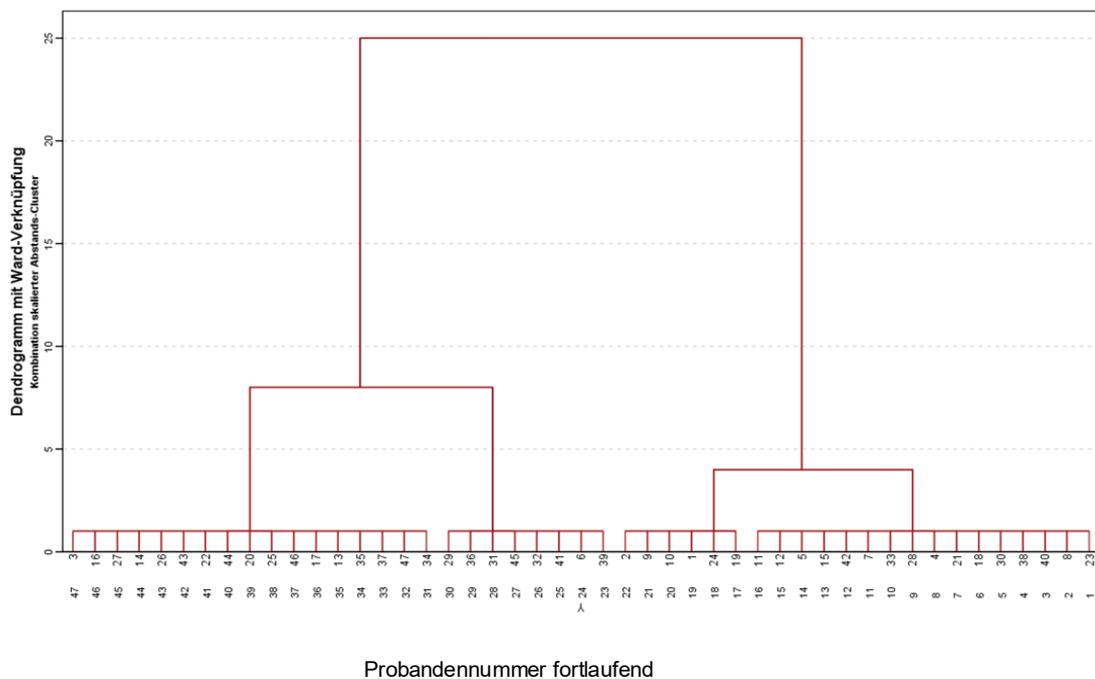


Abbildung 22: Hierarchische Cluster-Analyse

Die hypothesengeleitete Analyse (s.o.) ergab dann durch die Klassifikation der individuellen z-TolSumscores $\pm 1,96$ Standardabweichungen, ebenfalls drei Gruppen: Eine niedrig schmerztolerante („low“) Gruppe mit $n = 13$, eine durchschnittliche („average“) Gruppe mit $n = 24$ und eine hoch schmerztolerante („high“) Gruppe mit $n = 10$ (s. Tabelle 11).

Gruppe	n	Mittelwert
„low“	13	-3,10
„average“	24	0,09
„high“	10	3,76

Tabelle 11: Subgruppenmittelwerte der z-Summentoleranzscores

Diese Gruppen sind erneut in Abbildung 23 aufgezeigt, um die Zuordnung zu den Gruppen Anhand der Standardabweichungen zu veranschaulichen.

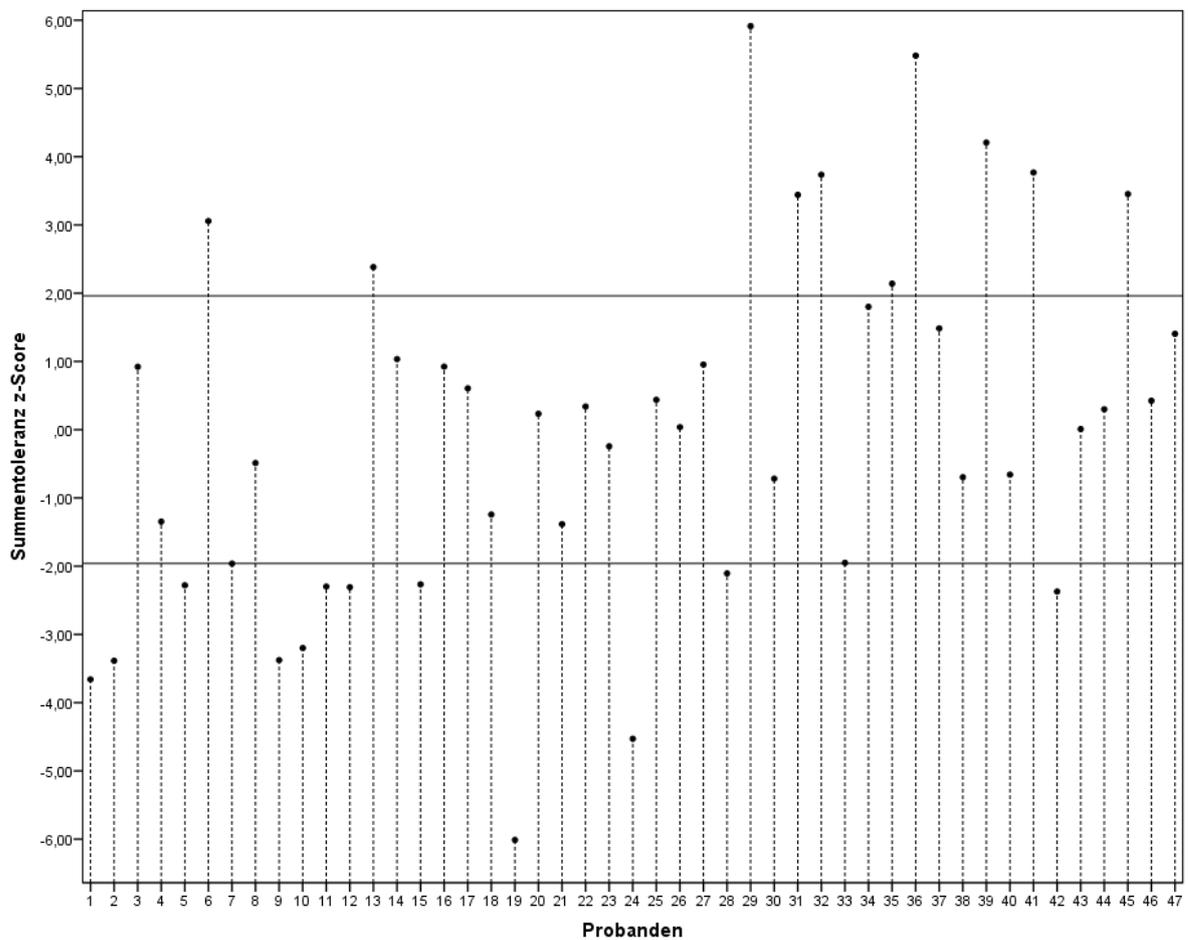


Abbildung 23: Summentoleranz z-Score (y-Achse) der einzelnen Probanden (x-Achse) mit Einteilung durch Standardabweichung ($SD \pm 1,96$)

4.4 Differenzierung der Schmerztoleranz-Untergruppen durch psychologische Faktoren, QST-Parameter und endogene Schmerzinhibitionsscores

In der non-parametrischen Analyse der Subgruppen hinsichtlich Differenzen der psychologischen Einflussparameter, ergaben sich signifikante Unterschiede für den Fragebogen der *Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung* (SWE, $\text{Chi}^2 = 7,1$, $p = 0.03$). Alle anderen psychologischen Fragebögen, siehe Tabelle 12, zeigten keine signifikanten Differenzen.

Kruskal-Wallis-Test*

	PCS	BDI-II	STAI-T	LOT	SWE*	PCI	HSP
Chi-Quadrat	1,57	1,88	1,99	1,75	7,1	2,70	4,04
Asympt. Signifikanz	0,46	0,39	0,37	0,42	0,03	0,26	0,13

***df = 2**

Tabelle 12: Auswertung des Kruskal-Wallis-Test über die psychologischen Fragebögen

Non-parametrische Tests der Untergruppen hinsichtlich Differenzen in den Messungen der Konditionierenden Schmerzmodulation (CPM) ergaben signifikante Differenzen für die Druckschmerzschwelle der Hand (PPT). Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt:

Kruskal-Wallis-Test*

	PPT-Hand	HPT-Hand	HPT+3°C-Hand	PPT -Fuß	HPT -Fuß	HPT+3°C -Fuß
Chi-Quadrat	15,9	0,39	3,37	4,19	0,83	2,2
Asympt. Signifikanz	0,00	0,82	0,19	0,12	0,66	0,33

***df = 2**

Tabelle 13: Auswertung des Kruskal-Wallis-Test über die **CPM-Testung**

Non-parametrische Tests der Untergruppen hinsichtlich der QST Messungen der Hand ergaben für die QST Druckschmerzschwelle ($\text{Chi}^2 = 10,9$; $p = 0.00$) sowie für

die QST Hitzeschmerzschwelle ($\text{Chi}^2 = 6,9$; $p = 0,03$) signifikante Differenzen. Die Werte der Hand sind in Tabelle 14 dargestellt.

Kruskal-Wallis-Test*

	CPT	HPT	MPT	MPS	WUP	PPT
Chi-Quadrat	4,1	6,9	1,99	0,07	2,7	10,9
Asympt. Signifikanz	0.13	0.03	0.37	0.96	0.26	0.00

*df = 2

Tabelle 14: Auswertung des Kruskal-Wallis-Test über die QST-Testung Hand

Non-parametrische Tests der Untergruppen hinsichtlich der QST Messungen am Fuß ergaben keinerlei signifikante Differenzen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Kruskal-Wallis-Test*

	CPT	HPT	MPT	MPS	WUP	PPT
Chi-Quadrat	1,46	2,73	5,26	1,83	3,39	7,2
Asympt. Signifikanz	0.48	0.26	0.07	0.4	0.18	0.03

*df = 2

Tabelle 15: Auswertung des Kruskal-Wallis-Test über die QST-Testung Fuß

In den Abbildungen 24, 25, 26, 27 sind die 4 signifikanten Ergebnisse (CPM PPT Hand, QST PPT Hand, QST HPT Hand, QST HPT Fuß) als Boxplots in Abhängigkeit der Schmerztoleranz-Subgruppierung dargestellt.

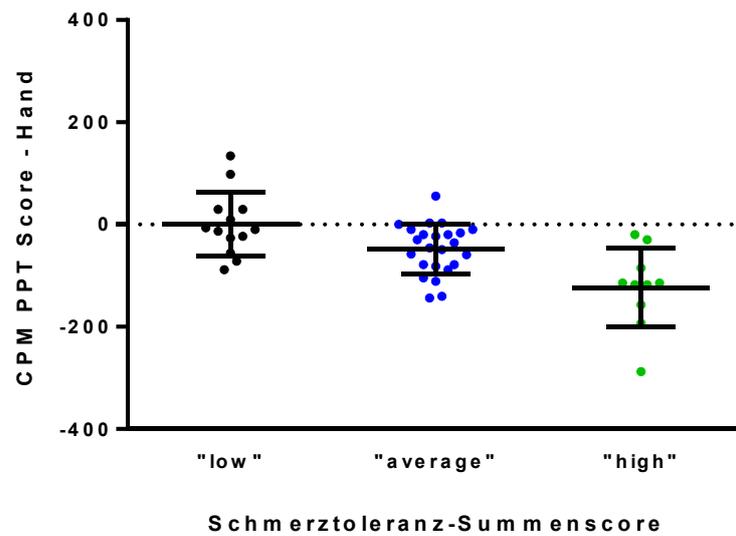


Abbildung 24: CPM PPT Scores der Hand in Abhängigkeit der Schmerztoleranz – Subgruppierung; „low“ - niedrig; „average“ - durchschnittlich; „high“ - hoch

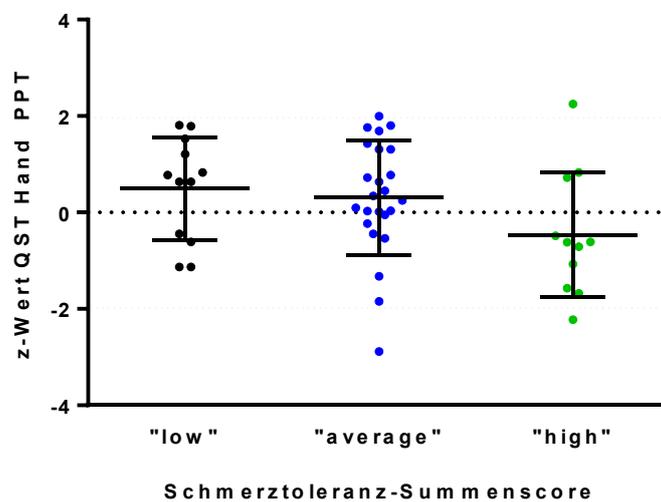


Abbildung 25: QST PPT Scores der Hand in Abhängigkeit der Schmerztoleranz – Subgruppierung; „low“ - niedrig; „average“ - durchschnittlich; „high“ – hoch

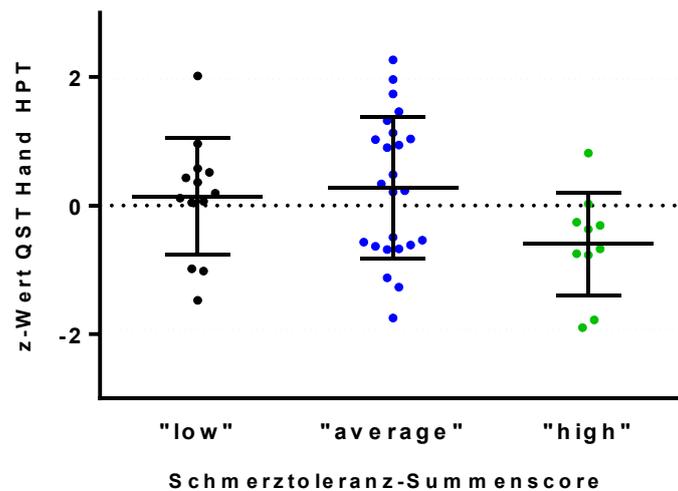


Abbildung 26: QST HPT Scores der Hand in Abhängigkeit der Schmerztoleranz – Subgruppierung; „low“ - niedrig; „average“ - durchschnittlich; „high“ – hoch

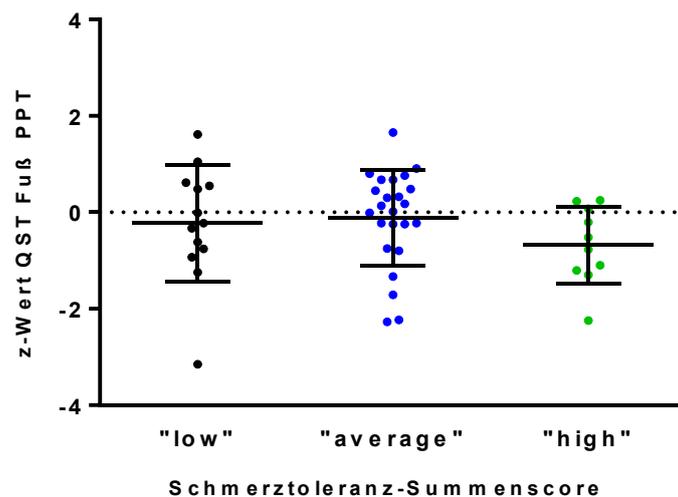


Abbildung 27: : QST HPT Scores des Fußes in Abhängigkeit der Schmerztoleranz – Subgruppierung; „low“ - niedrig; „average“ - durchschnittlich; „high“ – hoch

Posthoc ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „high“ und „low“ (s. Abbildung 28, fettgedruckt; $Z = -2,72$; $p=0,007$), in Bezug auf den Fragebogen zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung. Ebenfalls signifikant war der Unterschied zwischen den Gruppen „high“ und „average“ ($Z = -2,08$; $p=0,04$). Der Unterschied zwischen der Gruppe „average“ und „low“ war nicht signifikant. Die Selbstwirksamkeit als psychologischer Resilienz-Faktor war deutlich

unterschiedlich zwischen den durch die Schmerztoleranzmaße vorgegebenen Gruppen.

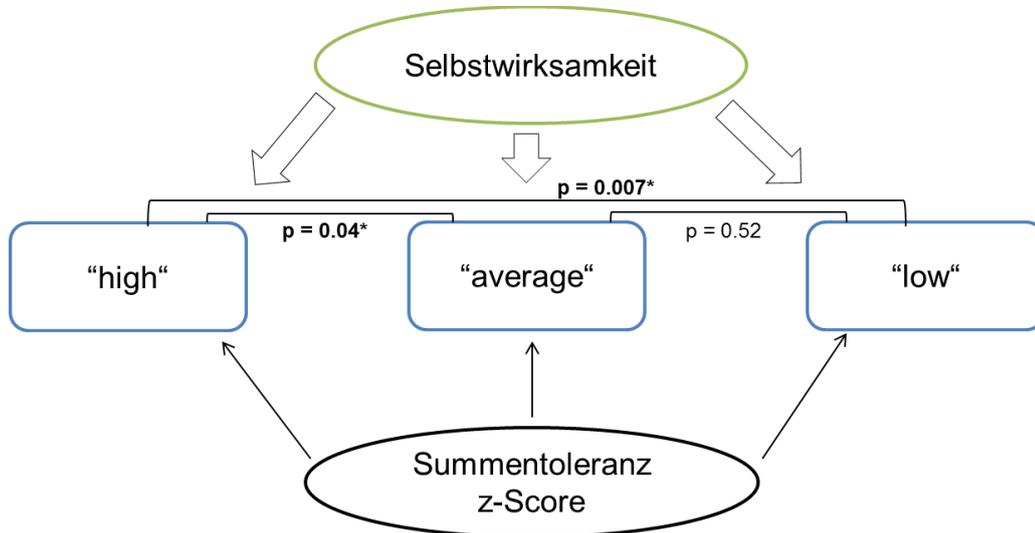


Abbildung 28: Schematische Übersicht, Selbstwirksamkeitserwartung und Subgruppierung „high“, „average“ und „low“ des Schmerztoleranz Summen-z-Scores

Die effektiven Mittelwerte der Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) der Einzelgruppen (siehe Abbildung 29) verteilen sich wie folgt: Gruppe „average“ $31,29 \pm 2,99$ Punkte, „low“ $29,62 \pm 4,15$ Punkte, „high“ $33,8 \pm 3,26$ Punkte.

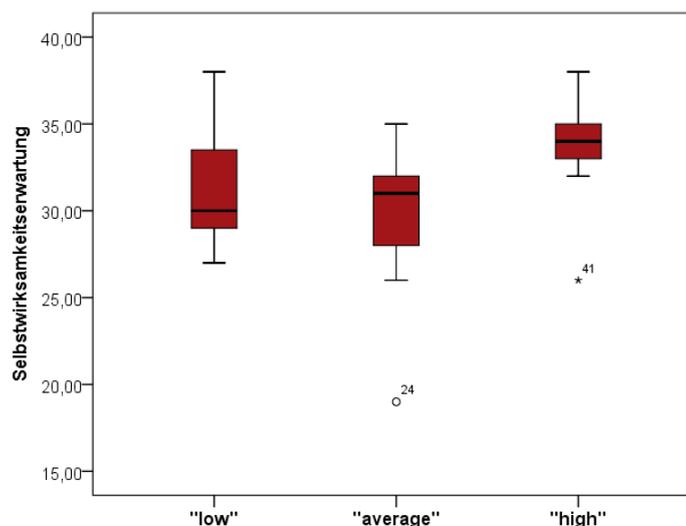


Abbildung 29: Boxplots der Ergebnisse der Allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) in Abhängigkeit von der Aufteilung zu drei Subgruppen „low“ - niedrig; „average“ - durchschnittlich; „high“ - hoch

4.5 Beziehung SWE, Schmerztoleranz und dispositioneller Optimismus

Die Analyse der Einflussfaktoren auf die Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) ergab positive Korrelationen der Resilienzfaktoren, also zwischen LOT-R und SWE ($r=0,73$; $p<0.001$), PCI und SWE ($r=0,56$; $p<0.001$) und negative Korrelationen für die Risikofaktoren STAI-T und SWE ($r=-0,60$; $p<0.001$), PCS und SWE ($r= -0,33$; $p<0.05$), BDI und SWE ($r= -0,41$; $p = 0.004$) sowie den Fragebogen der Hypersensibilität ($r= -6,0$; $p<0.01$). Die Korrelationen sind in der folgenden Tabelle 16 dargestellt:

	PCS	BDI	STAI-T	LOT	SWE	PCI	HSP	Toleranz-z-score
PCS	1							
BDI	,44**	1						
STAI-T	,35*	,73**	1					
LOT	-,25	-,27	-,57**	1				
SWE	-,33*	-,41*	-,60**	,73**	1			
PCI	-,17	-,17	-,27	,38**	,56**	1		
HSP	,15	,16	,16	-,16	-,25	,09	1	
Toleranz-z-score	-0.7	-,27	-,17	,07	,39**	,17	-,29*	1

Tabelle 16: Übersicht der Korrelationen von Resilienz- und Risikofaktoren mit der SWE; Korrelationen sind mit ** $p < 0.01$ und * $p < 0.05$ gekennzeichnet.

Kein psychologische Risikofaktor und kein anderer protektiver Faktor zeigten Korrelation mit dem Summenscore der Toleranz. Der Fragebogen der Hypersensibilität korrelierte negativ mit dem Summenscore der Toleranz ($r=-0,29$, $p < 0.05$). Die Grundannahme unserer Studie war, dass Risiko- und Resilienzfaktoren einen Einfluss auf die Schmerztoleranz nehmen. Es zeigte sich, dass die Selbstwirksamkeit (SWE) einen Faktor darstellt, der Gruppen der Schmerztoleranz bei Gesunden definieren kann (Kapitel 4.5). Mit dem Process Model 4 (Hayes, 2013) wurde getestet, ob die psychologischen Variablen PCS/BDI/STAI-T (Risikofaktoren) und PCI/HSP/LOT (Resilienzfaktoren), eine indirekte Mediation der direkten

Beziehung zwischen SWE und der Schmerztoleranz darstellen (Gesamtmodell: $F = 2,62$, $df = 46$, $R = 0,57$, $R^2 = 0,32$). Dies war nicht der Fall. Die Ergebnisse des Modells sind in Tabelle 17 dargestellt.

Risikofaktoren	B-Koeffizient	t	p
<i>PCS</i>	0,35	0,0	0.38
<i>BDI</i>	-0,66	-1,8	0.24
<i>STAI-T</i>	0,48	0,77	0.44
Resilienzfaktoren			
<i>PCI</i>	0,48	-0,10	0.92
<i>LOT</i>	-0,99	-1,8	0.08
<i>HSP</i>	-0,5	-1,34	0.19
<i>SWE</i>	1,77	2,79	0.01*

Tabelle 17: Ergebnisse PROCESS Model 4, Test auf indirekte Mediation der direkten Beziehung zwischen SWE und der Schmerztoleranz, * = signifikant

Im Anschluss wurde mittels des Process Models 1 (Hayes, 2013) ein konditioneller, also bedingender Effekt, ebenfalls durch die Faktoren PCS/BDI/STAI-T (Risikofaktoren) und PCI/HSP/LOT (Resilienzfaktoren) auf die Beziehung zwischen SWE und Schmerztoleranz getestet; auch dieser konnte nicht bestätigt werden (R^2 Anstieg durch Interaktion nicht signifikant; $F = 4,9$, $df = 46$, $R = 0,5$, $R^2 = 0,25$). Beispielhaft ist in Tabelle 19 der vorher vermutete bedingte Effekt von LOT dargestellt. Dieser Effekt wurde für alle Faktoren mit dem gleichen Modell untersucht.

Faktoren	B-Koeffizient	t	p
<i>LOT</i>	-1,19	-2,34	0.02
<i>SWE</i>	1,94	3,79	0.00*

R^2 Anstieg durch die Interaktion = 0.00; $F = 0,13$, $p = 0.72$, * = signifikant

Tabelle 18: Ergebnisse PROCESS Model 1, Test direkte, konditionellen Effekt der direkten Beziehung zwischen SWE und der Schmerztoleranz für LOT (Life-Orientations-Test) und SWE (Selbstwirksamkeit)

Trotzdem gibt es eine Beziehung zwischen Resilienz- und Risikofaktoren sowie der SWE. Diese lässt sich auf Grund der Korrelationen (s.o., Tabelle 18) annehmen. Der Faktor SWE ist der einzige der eindeutig zuordenbaren psychologischen

Einflussvariablen, die eine Korrelation mit der Schmerztoleranz aufweist. Dieser Faktor allerdings korreliert wiederum mit allen Risikofaktoren negativ und allen Resilienzfaktoren positiv. Zur genaueren Darstellung der Beziehungen, wurden diese durch ein lineares Regressionsmodell mit der „Schrittweise-Selektion“-Methode getestet.

Faktoren	R	R ²	Änderung in F	p (der Änderung in F)
LOT	0,73	0,53	51,28	0.00*
LOT, PCI	0,793	0,63	11,42	0.00*
LOT, PCI, BDI	0,82	0,67	5,26	0.03*

Tabelle 19: Ergebnisse des lineares Regressionsmodell für psychologische Einflussfaktoren auf SWE, * = signifikant

Hier zeigte sich nun deutlich, dass LOT der Haupteinflussfaktor der untersuchten Variablen war (siehe Tabelle 19, Änderung in F und Zuwachs im R²). Zusammengefasst bedeutet dies nun, dass die LOT weder einen indirekten, noch einen direkten Effekt auf die Beziehung zwischen SWE und Schmerztoleranz ausmacht, sondern alleinig als Einflussvariable auf die SWE wirkt.

5 Diskussion

Für die vorliegende Dissertation wurden Schmerzschwellenparameter, konditionierte Schmerzmodulation (*Conditioned Pain Modulation*) und Schmerztoleranzparameter an zwei unterschiedlichen Körperarealen, Hand und Fuß, bei Männern sowie Frauen gemessen. Außerdem wurden psychologische Variablen und deren Einfluss auf die Schmerztoleranzmaße untersucht.

5.1 Einfluss von Körperareal und Geschlecht auf die Schmerzparameter

Für die Druckmodelle (Schmerzschwelle, Schmerztoleranz und körpereigene Schmerzhemmung) sowie im ischämischen Schmerztoleranzmodell konnten signifikante Unterschiede zwischen den Körperarealen Hand und Fuß festgestellt werden. Die Probanden waren hier jeweils an den Händen sensibler für die Schmerzreize. Männer zeigten höhere Schwellen für Druck und Kälte sowie eine höhere Toleranz für Druck.

Für den Referenzdatensatz der DFNS wurde die QST mit den Schmerzschwellenparametern jeweils auf beiden Körperseiten an Hand, Fuß und Gesicht durchgeführt. Dort zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Körperseiten (links und rechts), allerdings Unterschiede zwischen den Körperarealen (Magerl et al., 2010, Rolke et al., 2006a). Auch Dimova et al. konnten signifikante Unterschiede für die Druckschmerzschwelle an verschiedenen Körperarealen (in dem Fall Hand und Unterarm) zeigen (Dimova et al., 2016).

Für Schmerztoleranzmessungen war bisher nicht bekannt, ob Unterschiede zwischen den Körperarealen bestehen. Wir fanden Differenzen im Druckschmerztoleranzmodell und im ischämischen Schmerztoleranzmodell. Im Druckschmerzmodell war die Schwelle an den Füßen deutlich höher, genauso wie die ischämische Schmerztoleranz.

Ein Erklärungsmodell für diese Differenzen bzgl. des Druckschmerzes könnte die unterschiedliche Vorgehensweise der Stimulation sein. Die Messung mit dem Druckalgesiometer stimuliert einen Tiefenschmerz, wohingegen die Messung z.B. der Hitzeschmerzschwelle einen oberflächlichen Schmerzreiz produziert (Kröner-Herwig and Lautenbacher, 2017). Beim experimentellen, ischämischen Schmerz kann man ebenfalls eher von einer tiefen Stimulation ausgehen. Gerade wenn dieser durch

eine akute Minderdurchblutung und nicht durch eine chronische Insuffizienz ausgelöst wird (Sendera M., 2015).

Auch im heißen Wasserbad (HWB) des konditionierenden Reizes beim CPM Modell zeigten sich signifikante Unterschiede. Die Schmerzratings (NRS) fielen an der Hand niedriger aus als am Fuß – die Hand ist also weniger sensitiv. Diese lassen sich eventuell auf den großflächigen Stimulusbereich und unterschiedliche Verteilung der Warm-Kalt-Rezeptoren im Gesamtareal zurückführen. Wahrscheinlich spielt dies in der Messung mit dem TSA (9,0 cm²) keine große Rolle, da das Testareal für unterschiedliche Körperareale gleich groß, aber insgesamt sehr viel kleiner ist, als das im HWB. Da die Unterschiede in der Schmerzbewertung (NRS-Rating) aufzufinden waren, ist die stärkere, alltägliche Benutzung der Hand (im Vergleich zum Fuß) und der häufigere Kontakt mit heißen Gegenständen eine weitere mögliche Erklärung.

Außerdem zeigten sich sowohl im CPM Modell für die Druckschmerzschwelle als auch im CPM Modell für überschwellige Hitzereize signifikante Unterschiede. Hier waren die Probanden jeweils an den Händen sensibler auf die Schmerzreize, hielten also längere Reize an den Füßen aus.

Bezogen auf das Geschlecht ließen sich in der vorliegenden Studie, mit Ausnahme des Druckschmerzmodells und der Kälteschmerzschwelle – im Gegensatz zu vorherigen Erkenntnissen - keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Es gibt zahlreiche Studienbeispiele für Unterschiede in der Druckschmerzschwelle und -toleranz zwischen Frauen und Männern (Dawson and List, 2009, Rolke et al., 2006a). *Chesterton et al.* zeigten klare PPT Geschlechtsunterschiede für die Stimulation am ersten M. interosseus digitalis bei gesunden Probanden (Chesterton et al., 2003). Rolke et al. fanden im Referenzdatensatz für die QST in Deutschland klare Unterschiede zwischen den Geschlechtern für CPT, HPT, MPT und PPT (Rolke et al., 2006a). Über alle Altersgruppen hinweg konnten Geschlechterunterschiede aber nur für die Hitzeschmerzschwelle festgestellt werden (Magerl et al., 2010).

Die Ergebnisse sind extrem heterogen (Bartley and Fillingim, 2013): Im selben Jahr wie Magerl et al. beobachteten Selim et al. keine Geschlechtsunterschiede für die Hitzeschmerzschwelle (Selim et al., 2010).

Es ist zu beachten, dass nach den Empfehlungen der Special Interest Group „Sex, Gender and Pain“ (Greenspan et al.) klar getrennt werden muss zwischen „Gender“ und „Sex“ (Greenspan et al., 2007). In der vorliegenden Studie wurden demnach

„sex-differences“ untersucht, also Unterschiede zwischen den biologischen Geschlechtern Mann und Frau, da lediglich zwischen diesen beiden Geschlechtern aufgeteilt wurde und keine weitere Untersuchung von Geschlechterrollen oder Identitätsfragen unternommen wurde. Viele Studien, gerade ältere, so auch die von Chesterton et al. untersuchten zwar „sex-differences“, benannten diese aber als „gender“-differences“. „Sex“ (Geschlecht) bezieht sich auf eine dichotome Variabel (Mann und Frau), „Gender“ im Gegensatz dazu ist als kontinuierliche Variabel zu betrachten auf der jede Ausprägung, von „komplett männlich“ bis „komplett weiblich“, angenommen werden kann (Greenspan et al., 2007). Dies erschwert, neben den Unterschieden in den Messtechniken sowie in den Messorten, die Vergleichbarkeit verschiedener Studien.

Auch die CPM Modelle wurden hinsichtlich Differenzen zwischen den Geschlechtern untersucht. France et al. konnten bei Frauen signifikant höhere Schmerz-Ratings für ischämischen Schmerz am Unterarm feststellen, die Abmilderung durch den konditionierenden Stimulus war aber bei beiden Geschlechtern ähnlich (France and Suchowiecki, 1999).

Im Gegensatz zu einer aktuellen dänischen Erhebung, bei der sich auch Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden für die Druckschmerzschwelle im CPM Modell zeigten (Skovbjerg et al., 2017), ergaben sich in der vorliegenden Dissertation keinerlei Differenzen.

Bei Skovbjerg et al. zeigten Männer eine höhere CPM-Antwort als Frauen. Diese differierenden Ergebnisse könnten einerseits auf das unterschiedliche zu Grunde liegende Körperareale zurückzuführen sein; die Messungen wurden am Musculus tibialis ant. und am Musculus deltoideus durchgeführt (im Vergleich zu Thenar und Ballen in dieser Studie). Andererseits wurde für den konditionierenden Stimulus ein kaltes Wasserbad genutzt (im Vergleich zu HWB, 46,5°C, in der vorliegenden Studie). Die Modalität der Stimulation spielt daher vermutlich eine Rolle.

Es gibt durchaus weitere Einflussfaktoren, die eine Rolle für die Schmerzschwelle und die Schmerztoleranz spielen: So fanden Petrini et al. signifikante Unterschiede für Drucker kennungsschwelle und Drucktoleranz-Schwelle (Petrini et al., 2015) für verschiedene Altersgruppen heraus. Sowohl Schwelle, als auch Toleranz waren bei jüngeren Probanden höher; die Intensität der Schmerzen und Unbehagen durch die Schmerzen wurden von älteren Probanden allerdings niedriger bewertet. Auch Magerl et al. differenzieren zwischen Altersgruppen (Magerl et al., 2010). Die

Untersuchung von Altersunterschieden war in der vorliegenden Studie nicht sinnvoll, da die Stichprobe eine sehr homogene Altersverteilung aufwies. Prinzipiell sollte dies aber auch für Toleranzmaße beachtet werden.

5.2 Phänotypen der Schmerztoleranz

In der vorliegenden Studie wurde aus Schmerztoleranzmaßen für Hitze, Kälte, Druck und Ischämie ein dimensionsloser Summentoleranz-Wert für jeden einzelnen Probanden gebildet. Durch die Aufteilung der Stichprobe an Hand der Standardabweichung bei $\pm 1,96$ wurden drei Subgruppen gebildet. Dadurch konnte gezeigt werden, dass Gesunde durch ihre Schmerztoleranz in Untergruppen eingeteilt werden können.

Die Bildung von Subphänotypen der Schmerztoleranz hat bisher zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt, die sich nur teilweise mit der vorliegenden Ergebnissen vergleichen lassen: Auf der Basis von Schmerzschwellen und Schmerztoleranzmessungen für Hitze und Druckschmerz konnten Coronado et al. Wirbelsäulen-Schmerzpatienten in Schmerz-Cluster (Subgruppen) unterteilen. Patienten des „niedrigen“ Clusters (niedrige Schwellen und Toleranzwerte für Hitze und Druck) zeigten bezogen auf die Schmerzintensität ihrer Erkrankung ein schlechteres klinisches Outcome (Coronado et al., 2014).

Im Unterschied zu der vorliegenden Studie wurden z.B. bei Cruz-Almeida et al. zur Cluster-Bildung die einzelnen Parameter der Schmerztoleranz betrachtet (Cruz-Almeida et al., 2013). Die Betrachtung durch einen subjekt-spezifischen, also auf eine Einzelperson bezogenen, Summen-Toleranz-Score hat den Vorteil, dass einzelne Probanden nicht in mehreren Clustern erscheinen.

In der „niedrigtoleranten“ Gruppe („low“) waren mehr weibliche Probanden vertreten als männliche, während nur wenige weibliche Probanden in die hochtolerante („high“) Gruppe fielen. Dies kann in Teilen der signifikant unterschiedlichen Ausprägung der Druckschmerztoleranz (PPTol) zwischen Männern und Frauen geschuldet sein. Dieses Ergebnis floss zu einem Viertel in den gebildeten Summentoleranz-Score ein. Diese höhere Sensitivität für Druckschmerztoleranz ist im Literaturvergleich bisher nicht konstant beschrieben worden: Woodrow et al. verzeichneten eine höhere Schmerztoleranz für Männer, während Petrini et al. keine Differenzen fanden (Petrini et al., 2015, Woodrow et al., 1972).

5.3 Einfluss physiologischer und psychologischer Faktoren auf die Subgruppen

Die Testungen der konditionierenden Schmerzmodulation (CPM) ergaben hinsichtlich der Subgruppierung in Schmerztoleranz-Phänotypen lediglich einen signifikanten Unterschied für die Druckschmerzschwelle der Hand. Auffällig war, dass sich in der hochtoleranten Gruppe kein einziger „Nicht-inhibierender“ Proband (Non-Responder) befand, während der überwiegende Teil der „nicht-inhibierenden“ Probanden in die niedrigtolerante Gruppe fiel. Dieser Effekt konnte allerdings nur für einen der sechs erhobenen Parameter gezeigt werden und weist demnach bisher keine Konsistenz über Körperareale und verschiedene CPM-Modelle auf. Es deutet dennoch darauf hin, dass physiologische Parameter, wie die endogene Hemmung von Schmerz, möglicherweise einen geringeren Einfluss auf die Schmerztoleranz haben als anzunehmen wäre.

Im Vergleich der QST Parameter für Hand und Fuß über die drei Schmerztoleranzsubgruppen zeigte sich auch hier für die Druckschmerzschwellen an Hand und Fuß sowie für die Hitzeschmerzschwelle der Hand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Offensichtlich nimmt der Druckschmerz in vielerlei Hinsicht eine Sonderstellung ein. Die Stimulation eines tiefen Schmerzreizes (Tiefensensibilität, Mechanozeption) im Gegensatz zur oberflächlichen Stimulation, bei der Hitzeschmerz- und Kälteschmerzschwelle (Oberflächensensibilität, Thermozeption), könnte dafür verantwortlich sein (s.o. Kapitel 5.1).

Die Subphänotypen ließen sich in den vorliegenden Ergebnissen durch den protektiven Faktor Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) am Besten beschreiben. Kein anderer psychologischer Faktor konnte signifikant zwischen den Subgruppen differenzieren. Die sozial-kognitive Theorie der Selbstwirksamkeit (SWE) von Albert Bandura definiert die Selbstwirksamkeitserwartung als *“people's believes about their capabilities to produce designated levels of performance that exercise influence over events that effect their lifes“*(Bandura, 1994). Bandura geht davon aus, dass die Überzeugung in die eigene Wirksamkeit, das Level an Motivation und die Funktionsqualität, die Resilienz bei widrigen Lebensumständen sowie die Vulnerabilität für Stress und Depressionen beeinflussen. Bandura beschreibt vier

Hauptressourcen für den Aufbau der eigenen Selbstwirksamkeit: Eigene Erfolgserlebnisse, stellvertretende Erfahrung, verbale Ermutigung, emotionaler Erregungszustand. Hierbei sollen die Effekte der eigenen Erfolgserlebnisse („Mastery experience“) auf die Selbstwirksamkeit am größten sein (Bandura, 1994).

Die Schmerztoleranz steht in engem Zusammenhang zu dieser Theorie. Für das Aushalten von Schmerzen, ist die Überzeugung der eigenen Wirksamkeit von enormer Bedeutung. Die eigene Motivation, trotz des Schmerzes Aufgaben des Alltags zu erledigen, hängt natürlich einerseits stark mit der Ausprägung und der Qualität des Schmerzes zusammen, aber auch mit der Frage, ob die Funktionsqualität trotz der Schmerzen aufrecht erhalten werden kann oder nicht. Andererseits ist die Motivation aber auch durch die vier von Bandura genannten Hauptressourcen geprägt: Vorherige Erfahrungen der Überwindung von Schmerzen (*Mastery*, diese Erfahrungen festigen die Selbstwirksamkeit am meisten), stellvertretende oder indirekte Erfahrungen („Die Zahnschmerzen waren nicht so schlimm, dann schaffe ich bestimmt auch die Schmerzen vom Muskelfaserriss auszuhalten“ oder „Mein Kollege in einer ähnlichen Situation hat das auch geschafft“), verbale Ermutigung z.B. durch ein intaktes soziales Netzwerk („Du schaffst das!“, „Bald ist es vorbei!“, „Konzentriere Dich auf die schönen Dinge!“) und emotionale Erregung (physiologische Reaktion des Körpers auf Stress, wie z.B. Herzfrequenzsteigerung).

Schon 1986 wurde der Zusammenhang von Selbstwirksamkeit und der Toleranz für Kälteschmerz untersucht. Dolce et al. fanden eine signifikant positive Korrelation zwischen der Einschätzung der eigenen Selbstwirksamkeit und der Schmerztoleranz (Dolce et al., 1986). Allerdings wurde diese durch die Frage „Wie lange (in s) denken Sie, können Sie ihre Hand in das kalte Wasserbecken halten?“ festgestellt und nicht durch den Fragebogen der allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE).

Bandura selbst untersuchte 1987 die Zusammenhänge von Selbstwirksamkeit und (induziertem) Schmerz mit der Idee psychologische und physiologische Mechanismen der Schmerzkontrolle zu verstehen (Bandura et al., 1987). Probanden wurden mit verschiedenen Methoden zur Steigerung der schmerz-spezifischen Selbstwirksamkeit sowie der Schmerztoleranz vertraut gemacht (z.B. Aufmerksamkeitsverschiebung, kognitive Umwandlung und Selbstermunterung). Es konnte eine signifikante Änderung der Schmerztoleranz im Kälteschmerzmodell vor und nach Intervention im Vergleich zu einer Placebo- und einer naiven

Kontrollgruppe festgestellt werden. Bandura ging hier von einer Möglichkeit, Selbstwirksamkeit in Bezug auf die Schmerztoleranz zu erlernen, aus (Bandura et al., 1987).

Vielfach wird die Selbstwirksamkeit direkt als Resilienzfaktor angesehen. So untersuchten Kalapurakkel et al. Akzeptanz und schmerzspezifische Selbstwirksamkeit als Resilienzfaktoren bei Kindern mit chronischen Kopfschmerzen. Sie fanden heraus, dass beide Faktoren mit weniger Behinderung, weniger depressiven Symptomen und besserer Schulfunktion assoziiert waren (Kalapurakkel et al., 2015). Die Rolle der Selbstwirksamkeit als Prädiktor für Krankheits- oder Genesungsentwicklung ist ebenfalls vielfach untersucht worden. So fanden Wylde et al. signifikante Zusammenhänge für präoperativ erfragte Selbstwirksamkeitserwartung und Funktionsfähigkeit nach Knie-TEP (Wylde et al., 2012). Eine Meta-Analyse von 8 Studien (n=961) argumentiert zurückhaltender und fand ausschließlich Zusammenhänge von postoperativ erfragter Selbstwirksamkeitserwartung und Funktionsfähigkeit bei Gelenkersatz für Arthritis-Patienten (Magklara et al., 2014).

Doch wie nun bildet sich die Selbstwirksamkeit aus? Die protektiven Faktoren korrelierten alle positiv mit der SWE während die Risikofaktoren negativ mit dieser korrelierten. In der weiteren Mediations-Analyse der Einflussfaktoren zeigten sich hoch signifikante Zusammenhänge in der Korrelation sowie im linearen Regressionsmodell für den Life-Orientations-Test, also dispositionellen Optimismus, und die allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung. Der Optimismus spielt hier womöglich eine modulierende Rolle auf die Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) und beeinflusst somit die Fähigkeit, mit besonderen Lebenssituationen und Herausforderungen umzugehen. Auf Grund der Theorien von Bandura beeinflusst u.a. Optimismus die Selbstwirksamkeitserwartung (Bandura, 1994). Die gebildete Subgruppe mit hoher Schmerztoleranz und hoher Selbstwirksamkeit hatte im Durchschnitt auch die höchsten Punktwerte für dispositionellen Optimismus.

Oftmals ist in den bisherigen Studien schwer zwischen psychologischen Charaktervariablen und manifesten psychiatrischen Erkrankungen zu trennen: Die Zusammenhänge von Depressionen o. Angststörungen und der Veränderung der Schmerzwahrnehmung sind vielfach untersucht (Lautenbacher and Krieg, 1994). In einer Meta-Analyse mit Daten aus 32 Studien (n=1317) fanden sich Hinweise für eine veränderte Schmerzwahrnehmung in humanexperimentellen Modellen bei

depressiven Menschen, allerdings scheinen diese stark von der Qualität des Schmerzreizes abhängig zu sein (Thompson et al., 2016). Zambito Marsala et al. konnten signifikante Unterschiede mit geringeren Schmerzschwellen- und Schmerztoleranzwerten für elektrische Stimulation bei Patienten mit einer schweren Depression, Major Depression nach DSM-V, feststellen (Zambito Marsala et al., 2015)

Die Schwierigkeit der Trennung wird in beiden Richtungen deutlich: So werden andererseits häufig Patienten mit chronischen Schmerzen hinsichtlich ihrer psychologischen Einflussfaktoren untersucht (Karoly and Ruhlman, 2006, Alschuler et al., 2016, Cousins et al., 2015). Sie suggerieren einen wichtigen Zusammenhang nicht nur zwischen diesen und Vulnerabilitätsfaktoren (z.B. Depressionen, Schmerzkatastrophisierung), sondern auch zwischen der Ausprägung chronischer Schmerzen und Resilienzfaktoren wie Optimismus, Schmerzakzeptanz und insbesondere Schmerzselbstwirksamkeit.

Für Resilienzfaktoren konnte über Vulnerabilitätsfaktoren hinaus gezeigt werden, dass sie bei Rückenmarksverletzungen, Amputationen oder Multipler Sklerose einen entscheidenden Faktor zur Ausprägung der Schmerzen und somit der Gesamterkrankung ausmachen (Alschuler et al., 2016).

Cruz-Almeida et al. untersuchten Schmerzphänotypen in einer ethnisch sehr diversen Gruppe ("African Americans", "Non-Hispanic Whites", "Hispanics"), die die amerikanische Bevölkerung widerspiegeln sollte. Auch sie konnten durch eine Cluster-Analyse signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen definieren. Diese wurden u.a. durch die Schmerzkatastrophisierung (PCS) und das Geschlecht beeinflusst (Cruz-Almeida et al., 2013).

5.4 Implikationen

Durch die Studie ließen sich, bezogen auf die Körperareale Hand und Fuß, Unterschiede in einigen Parametern der Schmerzschwelle, Schmerztoleranzmaße und in der endogenen Schmerzinhibition erkennen. Die Unterschiede in der Schmerzschwelle sind im klinischen Kontext (z.B. QST) in Referenzdatenbanken repräsentiert. Für Schmerztoleranzmaße gibt es bisher keine vergleichbare Datengrundlage; dies sollte ein Ziel weiterer Forschung sein, da auch hieraus Möglichkeiten entwickelt werden können, mit chronischen Schmerzen im klinischen Alltag besser umzugehen.

Schon bei jungen und gesunden Probanden sind in der vorliegenden Stichprobe deutliche Unterschiede in der Ausprägung der Schmerztoleranz zu erkennen. Es konnte gezeigt werden, dass Resilienzfaktoren für diese Ausprägung einen Einfluss darstellen. Ihre Bedeutung für die Schmerztoleranz war höher als die der „klassischen“ Risikofaktoren. Zwischen dem protektiven Faktor Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) und der Ausprägung von Schmerztoleranzmaße zeigten sich klare Beziehungen: Je höher die Selbstwirksamkeitserwartung ausgeprägt war, desto höher war auch der Summenscore der Schmerztoleranz.

Eine Herausforderung stellt es nun dar, dieses Wissen auf die Klinik von Schmerzpatienten zu übertragen: Was bedeutet dies für die Einzelperson oder den klinischen Alltag? Halten Personen mit höheren Werten der Selbstwirksamkeitserwartung auch außerhalb des experimentellen Umfeldes klinisch relevante Schmerzen länger aus? Dies könnte einerseits eine raschere Chronifizierung zur Folge haben: Wenn die Betroffenen durch die höhere eigene Erwartung, mit der Krankheit alleine umgehen zu können, keine medizinische bzw. psychologische Versorgung in Anspruch nehmen, könnte dies eine schlechtere und spätere Versorgung der Krankheit zur Folge haben.

Andererseits könnte diese Fähigkeit auch einen „Coping“-Mechanismus, also eine Bewältigungsstrategie, darstellen und z.B. zu einer schnelleren Genesung führen. Hier würde man davon ausgehen, dass Betroffene aufgrund eigener Ressourcen einen Zeitraum der Krankheit mit weniger psycho- oder psychosomatischer Komorbidität überstehen oder besser lernen, mit der neuen (durch die chronischen Schmerzen) gegebenen Situation umzugehen.

Wenn man die zweite Variante annimmt, sollte der Fokus besonders auf die schmerz-spezifische Selbstwirksamkeit gelegt werden (Nicholas, 2007). Eine prospektive Studie mit 145 chronischen Schmerzpatienten konnte zeigen, dass die erfragte schmerz-spezifische Selbstwirksamkeit ein Einflussfaktor für das Schmerzverhalten und schmerzassoziierte Behinderung ist (Asghari and Nicholas, 2001). Eine Interventionsstudie zur Steigerung von Selbstwirksamkeit (>150 Teilnehmenden aus dem medizinischen Arbeitsumfeld) konnte eine Verbesserung in der Kommunikation erzielen, wie auch eine „erhöhte Selbstwirksamkeit in klinischen Situationen“. Daraus kann man schließen, dass dies eine Fähigkeit ist, die trainiert werden kann. Auch *Zagorska et al.* zeigten bei jungen Athleten, dass eine Steigerung der Selbstwirksamkeitserwartung möglich ist. Hierzu wurden diese durch fünf unabhängige Workshop-Sitzungen angeleitet und über fünf Monate durch Psychologen begleitet. Außerdem trainierten die Athleten mit Hilfe eines Biofeedback-Programm die Kontrolle ihrer eigenen Aufregung (Zagorska and Guskowska, 2014).

Für chronische Schmerzpatienten ist die Entwicklung von Maßnahmen zur Steigerung der Selbstwirksamkeit ein möglicher Therapieansatz. Studien zur Verbesserung der schmerzspezifischen Selbstwirksamkeit oder kognitive Übungen zur speziellen Förderung dieser sind bisher äußerst selten. *Damush et al.* konnten zeigen, dass die schmerzspezifische Selbstwirksamkeitserwartung bei Patienten mit chronischen muskuloskeletalen Schmerzen (n=250) durch ein angeleitetes, sogenanntes PSM „pain self-management“ Programm, erhöht wurde (*Damush et al., 2016*).

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass ein korrelativer Zusammenhang zwischen dem dispositionellen Optimismus und der Selbstwirksamkeit besteht. Diese wiederum beeinflusste die Schmerztoleranz. Für den dispositionellen Optimismus existieren bereits verschiedene Beispiele zur Steigerung der sog. „Life-Orientiation“, z.B. die „best possible self-Aufgabe“. Hier sollen sich Patienten oder Probanden innerhalb von 15 Minuten in ihrem bestmöglichen Selbstbild in der Zukunft beschreiben. Diese Übung konnte im Gegensatz zu einer Kontrollübung signifikant höheren Optimismus hervorrufen (Meevissen et al., 2011).

Weitere solcher Interventionen sollten Bestandteil zukünftiger Forschung zu Schmerzen und Resilienzfaktoren wie Selbstwirksamkeit sein.

5.5 Limitationen

Die Stichprobe stellt keinen repräsentativen Querschnitt durch die Bevölkerung, sondern eine Auswahl dar. So entsprach sie nicht dem Altersdurchschnitt der Gesamtbevölkerung und wies einen hohen Anteil an Akademikern auf. Insbesondere bei den medizinisch vorgebildeten Probanden kann man außerdem davon ausgehen, dass ein Grundwissen über Schmerzen, Schmerzverarbeitung und ähnliche Versuchsaufbauten bestand (Cold Pressor Test ist oftmals Teil des Physiologie-Praktikums im vorklinischen Studienabschnitt).

Zur genaueren Analyse der Subgruppen, z.B. hinsichtlich Geschlechterunterschieden, waren die entstandenen Gruppen zu klein.

Die Durchführung der Ischämie-Toleranztestung war mit einigen Probanden problematisch. Durch den unterschiedlich großen Oberschenkel-Umfang bedingt rief der Druck (200mmHg) bei einigen Probanden überhaupt kein schmerzhaftes Ereignis hervor (Test wurde dann nach Maximalzeit abgebrochen). In anderen Versuchsprotokollen wurde der Stauschlauch auf 300mmHg aufgepumpt (Graven-Nielsen et al., 2003). In Probeversuchen durch die Arbeitsgruppe war dies aber für viele Probanden nicht erträglich und hätte den Ablauf unnötig verkompliziert. Die Applikation des Stauschlauches an der Wade war hier nicht sinnvoll, da der Stopp der Blutzufuhr dann an dem zur Durchführung der Übung notwendigen Muskel (M. tibialis ant.) stattgefunden hätte. Eine Überarbeitung des Studienprotokolls für Folgestudien wäre anzuraten.

Für die Skala der allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) existiert eine frei verfügbare, umfangreiche Datenbank mit 18.000 Datensätzen von gesunden Personen aus 23 Ländern (Scholz et al., 2002, Schwarzer and Jerusalem, 2012). Der Mittelwert über alle Datensätze liegt bei $29,59 \pm 5,29$ Punkten. Im Vergleich dazu lagen die Ergebnisse in der vorliegende Studie bei im Durchschnitt $31,36 \pm 3,64$ (Min.-Max.: 19-38 Punkte; $T = 3,339$, $p = 0.002$). In einer repräsentativen deutschen Stichprobe mit $n=203$ Gesunden (Hinz et al., 2006), liegt der Wert für Probanden zwischen 14 und 30 Jahren für Männer bei 31.15 ± 5.66 Punkten und für Frauen bei 29.65 ± 4.89 Punkten (vs. vorliegende Studie Männer $32,77 \pm 3,41$ Punkte [Min.-Max. 26-38 Punkte; $T = 2,234$, $p = 0.04$] und Frauen $30,12 \pm 3,43$ Punkte [Min.-Max. 19-35 Punkte; $T = 0,685$, $p = 0.5$]). Der Mittelwert für Männer aus der vorliegenden Stichprobe wich signifikant von dem für die gleiche Altersgruppe der

Referenzstichprobe ab (+1,62, $df = 21$, $p = 0.037$). Der Mittelwert für Frauen war nicht unterschiedlich (+ 0,47, $df = 24$, $p = 0.5$).

Da den Probanden schon durch die Ausschreibung der Studie bewusst war, dass sie an Experimenten mit schmerzhaften Reizen teilnehmen würden, lässt sich auch eine gewisse Präselektion hinsichtlich der Selbstwirksamkeit vermuten. Probanden, die sich nicht zutrauen, Schmerzen für einen rein wissenschaftlichen Zweck auszuhalten, nehmen eventuell überhaupt nicht an den Studien teil. Problematisch hinsichtlich der Verwertung der Selbstwirksamkeit als Resilienzfaktor ist der einmalige Zeitpunkt der Erhebung. Ideal wäre die mehrfache Messung über längere Zeiträume und die Beurteilung von Schmerztoleranzniveaus z.B. nach einer Intervention.

5.6 Ausblick

Die Bildung eines Schmerztoleranzparameters aus mehreren Qualitäten für einzelne Probanden ist bisher eine Neuheit und bildet somit einen Ansatz, mehrere Toleranzmaße mit verschiedenen Schmerzqualitäten in einer klinischen Untersuchung zu integrieren. Ebenso wäre die Untersuchung unterschiedlicher Altersgruppen von Interesse und Relevanz, da sich die Parameter, wie bereits gezeigt wurde, in verschiedenen Altersgruppen unterscheiden können. Hier wäre eine Option, nochmal genauer die schmerz-spezifische Selbstwirksamkeit zu untersuchen. Der genaue Einfluss der körpereigenen Schmerzmodulation auf die Schmerztoleranz sollte ebenfalls weiter untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Schmerz wird als komplexes Phänomen aus physiologischen, neurobiologischen und psychologischen Faktoren verstanden. Deshalb wurden in der vorliegenden Studie 47 junge, gesunde Probanden hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen psychologischen Einflussfaktoren und überschwelligem Schmerzreizen für Hitze, Kälte, Ischämie und Druck untersucht. Zusätzlich wurde die Kapazität zur körpereigenen Schmerzhemmung erfasst.

Hier entwickelten sich folgende Hauptfragestellungen: Lassen sich bei Schmerztoleranzmessungen Unterschiede in Bezug auf verschiedene Körperareale, sowie geschlechtsspezifische Unterschiede nachweisen? Sind gesunde Probanden durch Schmerztoleranzparameter in Untergruppen einzuteilen? Inwieweit lassen sich diese Gruppen durch psychologische sowie physiologische Faktoren weiter klassifizieren?

Für die Druckmodelle (Schmerzschwelle, Schmerztoleranz und körpereigene Schmerzhemmung), sowie im ischämischen Schmerztoleranzmodell konnten signifikante Unterschiede zwischen den Körperarealen Hand und Fuß festgestellt werden. Die Probanden waren hier jeweils an den Händen sensibler für die Schmerzreize. Männer zeigten höhere Schwellen für Druck und Kälte sowie eine höhere Toleranz für Druck.

Die Probanden ließen sich in dieser Studie durch einen Schmerztoleranz-Score in Untergruppen mit verschiedenen Schmerztoleranzprofilen einteilen. Eine weitere Analyse der Untergruppen zeigte signifikante Gruppendifferenzen für das von A. Bandura entwickelte Konzept der Selbstwirksamkeitserwartung. Die Gruppe mit den höchsten zusammengefassten Schmerztoleranzwerten wies den höchsten Selbstwirksamkeitswert auf. Im Gegensatz zu psychologischen Risikofaktoren konnte also ein Einfluss auf die Ausprägung der Schmerztoleranz durch einen protektiven Faktor gezeigt werden. Die Ausprägung hing nur bedingt von der Kapazität zur körpereigenen Schmerzhemmung ab.

Hierauf aufbauend lassen sich Methoden zur Optimierung der Selbstwirksamkeit bei Schmerzpatienten entwickeln. Es bedarf weiterer Untersuchungen zu Resilienzfaktoren als präventive Einflussfaktoren auf die Schmerztoleranz.

7 Literaturverzeichnis

- ALSCHULER, K. N., KRATZ, A. L. & EHDE, D. M. 2016. Resilience and vulnerability in individuals with chronic pain and physical disability. *Rehabil Psychol*, 61, 7-18.
- ARMSTRONG, H. G. & RAFFERTY, J. A. 1950. Cold pressor test follow-up study for seven years on 166 officers. *Am Heart J*, 39, 484-90.
- ARON, E. N. & ARON, A. 1997. Sensory-processing sensitivity and its relation to introversion and emotionality. *J Pers Soc Psychol*, 73, 345-68.
- ASGHARI, A. & NICHOLAS, M. K. 2001. Pain self-efficacy beliefs and pain behaviour. A prospective study. *Pain*, 94, 85-100.
- BAGWATH PERSAD, L. A., KAMERMAN, P. R. & WADLEY, A. L. 2017. Predictors of Cold and Pressure Pain Tolerance in Healthy South African Adults. *Pain Med*.
- BANDURA, A. 1994. Self-efficacy. *Encyclopedia of human behavior*, 4, 71-81.
- BANDURA, A. 1997. Self-efficacy: The exercise of control. V. S. Ramachandran (Ed.), *Encyclopedia of human behavior*, New York: Academic Press, Vol. 4, 71-81.
- BANDURA, A., O'LEARY, A., TAYLOR, C. B., GAUTHIER, J. & GOSSARD, D. 1987. Perceived self-efficacy and pain control: opioid and nonopioid mechanisms. *J Pers Soc Psychol*, 53, 563-71.
- BARTLEY, E. J. & FILLINGIM, R. B. 2013. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*, 111, 52-8.
- BASBAUM, A. I., BAUTISTA, D. M., SCHERRER, G. & JULIUS, D. 2009. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139, 267-84.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BENEDETTI, F., VIGHETTI, S., RICCO, C., LAGNA, E., BERGAMASCO, B., PINESSI, L. & RAINERO, I. 1999. Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain*, 80, 377-82.
- BIRKLEIN, F., DEPMEIER, C., ROLKE, R., HANSEN, C., RAUTENSTRAUSS, B., PRAWITT, D. & MAGERL, W. 2008. A family-based investigation of cold pain tolerance. *Pain*, 138, 111-8.
- BIRNIE, K. A., PARKER, J. A. & CHAMBERS, C. T. 2016. Relevance of Water Temperature, Apparatus, and Age to Children's Pain during the Cold Pressor Task. *Pain Pract*, 16, 46-56.

- BOUAZIZ, N., MOULIER, V., LETTELIER-GALLE, T., OSMOND, I., FAIVRE-WOJAKIEWICZ, A., BENADHIRA, R. & JANUEL, D. 2017. Impact of reward on pain threshold and tolerance to experimental pain (Cold Pressor Task) in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 254, 275-278.
- BULLS, H. W., FREEMAN, E. L., ANDERSON, A. J., ROBBINS, M. T., NESS, T. J. & GOODIN, B. R. 2015. Sex differences in experimental measures of pain sensitivity and endogenous pain inhibition. *J Pain Res*, 8, 311-20.
- C. GEARHART, C. 2017. *Highly Sensitive Person Scale (HSPS)*.
- CHAPMAN, C. R., CASEY, K. L., DUBNER, R., FOLEY, K. M., GRACELY, R. H. & READING, A. E. 1985. Pain measurement: an overview. *Pain*, 22, 1-31.
- CHESTERTON, L. S., BARLAS, P., FOSTER, N. E., BAXTER, G. D. & WRIGHT, C. C. 2003. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain*, 101, 259-66.
- CHRISTENSEN, L. V. 1979. Influence of muscle pain tolerance on muscle pain threshold in experimental tooth clenching in man. *J Oral Rehabil*, 6, 211-7.
- CLAUW, D. J., WILLIAMS, D., LAUERMAN, W., DAHLMAN, M., ASLAMI, A., NACHEMSON, A. L., KOBRINE, A. I. & WIESEL, S. W. 1999. Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, 24, 2035-41.
- CORONADO, R. A., BIALOSKY, J. E., ROBINSON, M. E. & GEORGE, S. Z. 2014. Pain sensitivity subgroups in individuals with spine pain: potential relevance to short-term clinical outcome. *Phys Ther*, 94, 1111-22.
- COUSINS, L. A., COHEN, L. L. & VENABLE, C. 2015. Risk and Resilience in Pediatric Chronic Pain: Exploring the Protective Role of Optimism. *J Pediatr Psychol*, 40, 934-42.
- CRUZ-ALMEIDA, Y. & FILLINGIM, R. B. 2014. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Med*, 15, 61-72.
- CRUZ-ALMEIDA, Y., RILEY, J. L., 3RD & FILLINGIM, R. B. 2013. Experimental pain phenotype profiles in a racially and ethnically diverse sample of healthy adults. *Pain Med*, 14, 1708-18.
- D. URBAN UND J. MAYERL 2018. *Angewandte Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Praxis. Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, ein Teil von Springer Nature*
- DAMUSH, T. M., KROENKE, K., BAIR, M. J., WU, J., TU, W., KREBS, E. E. & POLESHUCK, E. 2016. Pain self-management training increases self-efficacy, self-management behaviours and pain and depression outcomes. *Eur J Pain*, 20, 1070-8.

- DAWSON, A. & LIST, T. 2009. Comparison of pain thresholds and pain tolerance levels between Middle Easterners and Swedes and between genders. *J Oral Rehabil*, 36, 271-8.
- DIMOVA, V., OERTEL, B. G. & LOTSCH, J. 2016. Using a Standardized Clinical Quantitative Sensory Testing Battery to Judge the Clinical Relevance of Sensory Differences between Adjacent Body Areas. *Clin J Pain*.
- DOLCE, J. J., DOLEYS, D. M., RACZYNSKI, J. M., LOSSIE, J., POOLE, L. & SMITH, M. 1986. The role of self-efficacy expectancies in the prediction of pain tolerance. *Pain*, 27, 261-72.
- EDWARDS, R. R., DOLEYS, D. M., FILLINGIM, R. B. & LOWERY, D. 2001. Ethnic differences in pain tolerance: clinical implications in a chronic pain population. *Psychosom Med*, 63, 316-23.
- FERRACUTI, S. & DE CAROLIS, A. 2005. Relationships among Eysenck's extraversion, Rorschach's Erlebnistypus, and tolerance of experimental tonic pain (Cold Water Pressor Test). *Percept Mot Skills*, 100, 237-48.
- FILLINGIM, R. B. 2000. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain*, 4, 24-30.
- FRANCE, C. R. & SUCHOWIECKI, S. 1999. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*, 81, 77-84.
- FRIBORG, O., HJEMDAL, O., ROSENVINGE, J. H., MARTINUSSEN, M., ASLAKSEN, P. M. & FLATEN, M. A. 2006. Resilience as a moderator of pain and stress. *J Psychosom Res*, 61, 213-9.
- GALLACCHI, G. & PILGER, B. 2005. Subjektive Algesimetrie. In: GALLACCHI, G. & PILGER, B. (eds.) *Schmerzkompandium*. 2., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- GLAESMER, H. H., J; KLOTSCHKE, J; HERZBERG, PY 2008. Die Deutsche Version des Life-Orientation-Tests (LOT-R) zum dispositionellen Optimismus und Pessimismus. . *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*.
- GOODIN, B. R., MCGUIRE, L., ALLSHOUSE, M., STAPLETON, L., HAYTHORNTHWAITE, J. A., BURNS, N., MAYES, L. A. & EDWARDS, R. R. 2009. Associations between catastrophizing and endogenous pain-inhibitory processes: sex differences. *J Pain*, 10, 180-90.
- GOUBERT, L. & TROMPETTER, H. 2017. Towards a science and practice of resilience in the face of pain. *Eur J Pain*, 21, 1301-1315.
- GRANOVSKY, Y., MILLER-BARMAK, A., GOLDSTEIN, O., SPRECHER, E. & YARNITSKY, D. 2016. CPM Test-Retest Reliability: "Standard" vs "Single Test-Stimulus" Protocols. *Pain Med*, 17, 521-529.

- GRAVEN-NIELSEN, T., JANSSON, Y., SEGERDAHL, M., KRISTENSEN, J. D., MENSE, S., ARENDT-NIELSEN, L. & SOLLEVI, A. 2003. Experimental pain by ischaemic contractions compared with pain by intramuscular infusions of adenosine and hypertonic saline. *Eur J Pain*, 7, 93-102.
- GREENSPAN, J. D., CRAFT, R. M., LERESCHE, L., ARENDT-NIELSEN, L., BERKLEY, K. J., FILLINGIM, R. B., GOLD, M. S., HOLDCROFT, A., LAUTENBACHER, S., MAYER, E. A., MOGIL, J. S., MURPHY, A. Z., TRAUB, R. J., CONSENSUS WORKING GROUP OF THE SEX, G. & PAIN, S. I. G. O. T. I. 2007. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*, 132 Suppl 1, S26-45.
- GROSEN, K., FISCHER, I. W., OLESEN, A. E. & DREWES, A. M. 2013. Can quantitative sensory testing predict responses to analgesic treatment? *Eur J Pain*, 17, 1267-80.
- HANSEN, M. M., PETERS, M. L., VLAEYEN, J. W., MEEVISSSEN, Y. M. & VANCLEEF, L. M. 2013. Optimism lowers pain: evidence of the causal status and underlying mechanisms. *Pain*, 154, 53-8.
- HANSEN, M. M., VANCLEEF, L. M., VLAEYEN, J. W. & PETERS, M. L. 2014. More optimism, less pain! The influence of generalized and pain-specific expectations on experienced cold-pressor pain. *J Behav Med*, 37, 47-58.
- HAYES, A. F. 2013 Model Templates for PROCESS for SPSS and SAS.
- HAYES AF, R. N. 2017. Regression-based statistical mediation and moderation analysis in clinical research: Observations, recommendations, and implementation. . *Behav Res Ther*, 98, 39-57.
- HERMANS, L., VAN OOSTERWIJCK, J., GOUBERT, D., GOUDMAN, L., CROMBEZ, G., CALDERS, P. & MEEUS, M. 2016. Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. *Pain Pract*, 16, 758-69.
- HERRERO, J. F., LAIRD, J. M. & LOPEZ-GARCIA, J. A. 2000. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*, 61, 169-203.
- HEYMEN, S., MAIXNER, W., WHITEHEAD, W. E., KLATZKIN, R. R., MECHLIN, B. & LIGHT, K. C. 2010. Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls. *Clin J Pain*, 26, 104-9.
- HINZ, A., SCHUMACHER, J., ALBANI, C., SCHMID-MÜHLBAUER, G. & BRÄHLER, E. 2006. Bevölkerungsrepräsentative Normierung der Skala zur Allgemeinen Selbstwirksamkeit. *Diagnostica*, 52, 26-32.

- HSIEH, A. Y., TRIPP, D. A., JI, L. J. & SULLIVAN, M. J. 2010. Comparisons of catastrophizing, pain attitudes, and cold-pressor pain experience between Chinese and European Canadian young adults. *J Pain*, 11, 1187-94.
- HURLEY, R. W. & ADAMS, M. C. 2008. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg*, 107, 309-17.
- JOHNSON, K. V. & DUNBAR, R. I. 2016. Pain tolerance predicts human social network size. *Sci Rep*, 6, 25267.
- JOHNSON, M. H., STEWART, J., HUMPHRIES, S. A. & CHAMOVE, A. S. 2012. Marathon runners' reaction to potassium iontophoretic experimental pain: pain tolerance, pain threshold, coping and self-efficacy. *Eur J Pain*, 16, 767-74.
- KALAPURAKKEL, S., CARPINO, E. A., LEBEL, A. & SIMONS, L. E. 2015. "Pain Can't Stop Me": Examining Pain Self-Efficacy and Acceptance as Resilience Processes Among Youth With Chronic Headache. *J Pediatr Psychol*, 40, 926-33.
- KALISCH, R., MULLER, M. B. & TUSCHER, O. 2015. Advancing empirical resilience research. *Behav Brain Sci*, 38, e128.
- KAROLY, P. & RUEHLMAN, L. S. 2006. Psychological "resilience" and its correlates in chronic pain: findings from a national community sample. *Pain*, 123, 90-7.
- KEEFE, F. J. & WREN, A. A. 2013. Optimism and pain: a positive move forward. *Pain*, 154, 7-8.
- KENNEDY, D. L., KEMP, H. I., RIDOUT, D., YARNITSKY, D. & RICE, A. S. 2016. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*, 157, 2410-2419.
- KLEIN, T., MAGERL, W., ROLKE, R. & TREEDE, R. D. 2005. Human surrogate models of neuropathic pain. *Pain*, 115, 227-33.
- KRÖNER-HERWIG, B. & LAUTENBACHER, S. 2017. Schmerzpsychotherapie, Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung 215-235.
- KRUSKAL H, W. 1952. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47, pp. 583-621
- KUHNER, C., BURGER, C., KELLER, F. & HAUTZINGER, M. 2007. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*, 78, 651-6.
- LANGLEY, C. K., AZIZ, Q., BOUNTRA, C., GORDON, N., HAWKINS, P., JONES, A., LANGLEY, G., NURMIKKO, T. & TRACEY, I. 2008. Volunteer studies in pain research--opportunities and challenges to replace animal experiments: the report and recommendations of a Focus on Alternatives workshop. *Neuroimage*, 42, 467-73.

- LAUTENBACHER, S. 2012. Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Med*, 13 Suppl 2, S44-50.
- LAUTENBACHER, S. & KRIEG, J. C. 1994. Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *J Psychiatr Res*, 28, 109-22.
- LAUTENBACHER, S. & ROLLMAN, G. B. 1993. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain*, 53, 255-64.
- LAUX L, G. P., SCHAFFNER P, SPIELBERGER C 1981. Das State-Trait-Angstinventar (Testmappe mit Handanweisungen, Fragebogen STAI-G Form X 1 und Fragebogen STAI-G Form X 2). *Weinheim: Beltz*.
- LE BARS, D., DICKENSON, A. H. & BESSON, J. M. 1979. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6, 283-304.
- LEE, J. E., WATSON, D. & FREY-LAW, L. A. 2013. Psychological factors predict local and referred experimental muscle pain: a cluster analysis in healthy adults. *Eur J Pain*, 17, 903-15.
- LUE, Y. J., WANG, H. H., CHENG, K. I., CHEN, C. H. & LU, Y. M. 2018. Thermal pain tolerance and pain rating in normal subjects: Gender and age effects. *Eur J Pain*, 22, 1035-1042.
- MAGERL, W., KRUMOVA, E. K., BARON, R., TOLLE, T., TREEDE, R. D. & MAIER, C. 2010. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151, 598-605.
- MAGKLARA, E., BURTON, C. R. & MORRISON, V. 2014. Does self-efficacy influence recovery and well-being in osteoarthritis patients undergoing joint replacement? A systematic review. *Clin Rehabil*, 28, 835-46.
- MANCINI, A. D. & BONANNO, G. A. 2009. Predictors and parameters of resilience to loss: toward an individual differences model. *J Pers*, 77, 1805-32.
- MANN HB, W. D. 1947. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Annals of Mathematical Statistics* 8 (no. 1), 50-60.
- MECHLIN, M. B., MAIXNER, W., LIGHT, K. C., FISHER, J. M. & GIRDLER, S. S. 2005. African Americans show alterations in endogenous pain regulatory mechanisms and reduced pain tolerance to experimental pain procedures. *Psychosom Med*, 67, 948-56.
- MEEVISSSEN, Y. M., PETERS, M. L. & ALBERTS, H. J. 2011. Become more optimistic by imagining a best possible self: effects of a two week intervention. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 42, 371-8.

- MERSKEY, H. & BOGDUK, N. 1994. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl*, 3, 209-214.
- MEYER, K., SPROTT, H. & MANNION, A. F. 2008. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res*, 64, 469-78.
- MILJKOVIC, A., STIPCIC, A., BRAS, M., DORDEVIC, V., BRAJKOVIC, L., HAYWARD, C., PAVIC, A., KOLCIC, I. & POLASEK, O. 2014. Is experimentally induced pain associated with socioeconomic status? Do poor people hurt more? *Med Sci Monit*, 20, 1232-8.
- MOGIL, J. S. 2012. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*, 13, 859-66.
- MOONT, R., PUD, D., SPRECHER, E., SHARVIT, G. & YARNITSKY, D. 2010. 'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain*, 150, 113-20.
- NAHMAN-AVERBUCH, H., NIR, R. R., SPRECHER, E. & YARNITSKY, D. 2016. Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *Clin J Pain*, 32, 541-54.
- NEDDERMEYER, T. J., FLUHR, K. & LOTSCH, J. 2008. Principle components analysis of pain thresholds to thermal, electrical, and mechanical stimuli suggests a predominant common source of variance. *Pain*, 138, 286-91.
- NICHOLAS, M. K. 2007. The pain self-efficacy questionnaire: Taking pain into account. *Eur J Pain*, 11, 153-63.
- NIR, R. R. & YARNITSKY, D. 2015. Conditioned pain modulation. *Curr Opin Support Palliat Care*, 9, 131-7.
- OERTEL, B. G. & LOTSCH, J. 2013. Clinical pharmacology of analgesics assessed with human experimental pain models: bridging basic and clinical research. *Br J Pharmacol*, 168, 534-53.
- PEERDEMAN, K. J., VAN LAARHOVEN, A. I., DONDEERS, A. R., HOPMAN, M. T., PETERS, M. L. & EVERS, A. W. 2015. Inducing Expectations for Health: Effects of Verbal Suggestion and Imagery on Pain, Itch, and Fatigue as Indicators of Physical Sensitivity. *PLoS One*, 10, e0139563.
- PETERS ML, SOMMER M, VAN KLEEF M, MARCUS MA, 2010. Predictors of physical and emotional recovery 6 and 12 months after surgery. *Br J Surg*, 97 (10), 1518-27

- PETRINI, L., MATTHIESEN, S. T. & ARENDT-NIELSEN, L. 2015. The effect of age and gender on pressure pain thresholds and suprathreshold stimuli. *Perception*, 44, 587-96.
- PFAU, D. B., GEBER, C., BIRKLEIN, F. & TREEDE, R. D. 2012. Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: potential mechanistic and therapeutic implications. *Curr Pain Headache Rep*, 16, 199-206.
- PFAU, D. B., KRUMOVA, E. K., TREEDE, R. D., BARON, R., TOELLE, T., BIRKLEIN, F., EICH, W., GEBER, C., GERHARDT, A., WEISS, T., MAGERL, W. & MAIER, C. 2014. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain*, 155, 1002-15.
- POPESCU, A., LERESCHE, L., TRUELOVE, E. L. & DRANGSHOLT, M. T. 2010. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*, 150, 309-18.
- POSNER, J. 1984. A modified submaximal effort tourniquet test for evaluation of analgesics in healthy volunteers. *Pain*, 19, 143-51.
- RACINE, M., TOUSIGNANT-LAFLAMME, Y., KLODA, L. A., DION, D., DUPUIS, G. & CHOINIÈRE, M. 2012. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1: are there really differences between women and men? *Pain*, 153, 602-18.
- RAHIM-WILLIAMS, B., RILEY, J. L., 3RD, WILLIAMS, A. K. & FILLINGIM, R. B. 2012. A quantitative review of ethnic group differences in experimental pain response: do biology, psychology, and culture matter? *Pain Med*, 13, 522-40.
- REBHORN, C., BREIMHORST, M., BUNIATYAN, D., VOGEL, C., BIRKLEIN, F. & EBERLE, T. 2012. The efficacy of acupuncture in human pain models: a randomized, controlled, double-blinded study. *Pain*, 153, 1852-62.
- RENNER, K. H., HOCK, M., BERGNER-KOTHER, R. & LAUX, L. 2016. Differentiating anxiety and depression: the State-Trait Anxiety-Depression Inventory. *Cogn Emot*, 1-15.
- RILEY, J. L., 3RD, ROBINSON, M. E., WISE, E. A., MYERS, C. D. & FILLINGIM, R. B. 1998. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*, 74, 181-7.
- ROELOFS, J., PETERS, M. L., VAN DER ZIJDEN, M. & VLAEYEN, J. W. 2004. Does fear of pain moderate the effects of sensory focusing and distraction on cold pressor pain in pain-free individuals? *J Pain*, 5, 250-6.
- ROLKE, R., ANDREWS, K., MAGERL, W. & TREEDE, R. D. 2010. Handlungsanweisung für den Untersucher.

- ROLKE, R., BARON, R., MAIER, C., TOLLE, T. R., TREEDE, R. D., BEYER, A., BINDER, A., BIRBAUMER, N., BIRKLEIN, F., BOTEFUR, I. C., BRAUNE, S., FLOR, H., HUGE, V., KLUG, R., LANDWEHRMEYER, G. B., MAGERL, W., MAIHOFNER, C., ROLKO, C., SCHAUB, C., SCHERENS, A., SPRENGER, T., VALET, M. & WASSERKA, B. 2006a. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123, 231-43.
- ROLKE, R., MAGERL, W., CAMPBELL, K. A., SCHALBER, C., CASPARI, S., BIRKLEIN, F. & TREEDE, R. D. 2006b. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10, 77-88.
- SCHAFFNER, N., WITTEW, A., KUT, E., FOLKERS, G., BENNINGER, D. H. & CANDIA, V. 2008. Heat pain threshold and tolerance show no left-right perceptual differences at complementary sites of the human forearm. *Neurosci Lett*, 440, 309-13.
- SCHEIER, M. F. & CARVER, C. S. 1985. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol*, 4, 219-47.
- SCHEIER, M. F., CARVER, C. S. & BRIDGES, M. W. 1994. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *J Pers Soc Psychol*, 67, 1063-78.
- SCHOLZ, U., GUTIÉRREZ DOÑA, B., SUD, S. & SCHWARZER, R. 2002. Is General Self-Efficacy a Universal Construct? Psychometric Findings from 25 Countries. *European Journal of Psychological Assessment*, 18, 242-251.
- SCHWARZER, R. 1999b. The Proactive Attitude Scale (PA Scale). Proactive Coping Theory.
- SCHWARZER, R. & JERUSALEM, M. 1995. Generalized Self-Efficacy scale. *J. Weinman, S. Wright & M. Johnston, Measures in health psychology: A user's portfolio. Causal and control beliefs*, 35-37.
- SCHWARZER, R. & JERUSALEM, M. 2012. http://userpage.fu-berlin.de/~health/world_24nations_25nov2006.sav. Last Update: 14.02.2012 Access Date: 23.10.2017.
- SELIM, M. M., WENDELSCHAFER-CRABB, G., HODGES, J. S., SIMONE, D. A., FOSTER, S. X., VANHOVE, G. F. & KENNEDY, W. R. 2010. Variation in quantitative sensory testing and epidermal nerve fiber density in repeated measurements. *Pain*, 151, 575-81.
- SENDERA M., S. A. (2015). Ischämischer Schmerz. *Chronischer Schmerz, Springer, Vienna*, 97-99.
- SKOVBJERG, S., JORGENSEN, T., ARENDT-NIELSEN, L., EBSTRUP, J. F., CARSTENSEN, T. & GRAVEN-NIELSEN, T. 2017. Conditioned Pain

- Modulation and Pressure Pain Sensitivity in the Adult Danish General Population: The DanFunD Study. *J Pain*, 18, 274-284.
- SPRENGER, C., MAY, A. & BUCHEL, C. 2010. [Pain contra pain : the concept of DNIC]. *Schmerz*, 24, 569-74.
- STURGEON JA, Zautra AJ, 2010. Resilience: a new paradigm for adaptation to chronic pain. *Current pain and headache reports* 14 (2), 105-112
- SULLIVAN, M., BISHOP, S. & PIVIK, J. 1995. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess*, 527-532.
- TESARZ, J., GERHARDT, A., SCHOMMER, K., TREEDE, R. D. & EICH, W. 2013. Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: an experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task. *Pain*, 154, 1022-9.
- TROST, Z., STRACHAN, E., SULLIVAN, M., VERVOORT, T., AVERY, A. R. & AFARI, N. 2015. Heritability of pain catastrophizing and associations with experimental pain outcomes: a twin study. *Pain*, 156, 514-20.
- VAEGTER, H. B., HOEGER BEMENT, M., MADSEN, A. B., FRIDRIKSSON, J., DASA, M. & GRAVEN-NIELSEN, T. 2017. Exercise increases pressure pain tolerance but not pressure and heat pain thresholds in healthy young men. *Eur J Pain*, 21, 73-81.
- VAID, V. N., WILKHOO, N. S. & JAIN, A. K. 1998. Tolerance Time of Experimental Thermal Pain (Cold Induced) in Volunteers. *Med J Armed Forces India*, 54, 315-318.
- WARD, J. J. 1963. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*, 58:301, 236-244.
- WOODROW, K. M., FRIEDMAN, G. D., SIEGELAUB, A. B. & COLLEN, M. F. 1972. Pain tolerance: differences according to age, sex and race. *Psychosom Med*, 34, 548-56.
- WYLDE, V., DIXON, S. & BLOM, A. W. 2012. The role of preoperative self-efficacy in predicting outcome after total knee replacement. *Musculoskeletal Care*, 10, 110-8.
- YARNITSKY, D. 2010. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol*, 23, 611-5.
- YARNITSKY, D., ARENDT-NIELSEN, L., BOUHASSIRA, D., EDWARDS, R. R., FILLINGIM, R. B., GRANOT, M., HANSSON, P., LAUTENBACHER, S., MARCHAND, S. & WILDER-SMITH, O. 2010. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain*, 14, 339.

- YARNITSKY, D., BOUHASSIRA, D., DREWES, A. M., FILLINGIM, R. B., GRANOT, M., HANSSON, P., LANDAU, R., MARCHAND, S., MATRE, D., NILSEN, K. B., STUBHAUG, A., TREEDE, R. D. & WILDER-SMITH, O. H. 2015. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain*, 19, 805-6.
- ZAGORSKA, A. & GUSZKOWSKA, M. 2014. A program to support self-efficacy among athletes. *Scand J Med Sci Sports*, 24, e121-8.
- ZAMBITO MARSALA, S., PISTACCHI, M., TOCCO, P., GIOULIS, M., FABRIS, F., BRIGO, F. & TINAZZI, M. 2015. Pain perception in major depressive disorder: a neurophysiological case-control study. *J Neurol Sci*, 357, 19-21.

8 Anhang

8.1 Poster 3. Resilienz Symposium



Is tolerance to pain a matter of resilience?

Violeta Dimova¹, Josche van der Ven¹ & Frank Birklein¹

¹ Department of Neurology, University Medical Center of the Johannes-Gutenberg University Mainz, Germany

Aim

There is only little research exploring the contribution of resilience factors to pain perception and processing in healthy individuals. We addressed the question of whether tolerance to painful stimuli is influenced by psychological and endogenous pain control mechanisms (Figure 1).

Methods

47 healthy adults (mean age: 24,74 ± 3,22y; 25 women) were screened for psychological risk (pain catastrophizing (PCS), mood (BDI), trait anxiety (STAI-T)) and resilience factors (self-efficacy (SWE) and proactive behaviour (PCI)) via questionnaire.

Pain tolerance was assessed by experimental pain models for heat, cold, pressure and ischemic pain stimuli (Figure 2a-b) at the dorsal side of the dominant hand and foot. Conditioned pain modulation (CPM) for painful heat was measured as a physiological parameter of pain inhibitory control (Figure 3 a-b).

Mean values from hand and foot were pooled for each pain tolerance model. The resulting mean values were z-transformed and a "grand mean" sum z-score for pain tolerance was calculated for each individual. Subjects were classified into a "low tolerance", "high tolerance" and "average tolerance" groups according to their sum z-score with a value < -1.96, > 1.96 SD of the mean or into the normal range, respectively. Subgroups were subsequently analyzed for significant differences in their psychological and endogenous pain inhibition profiles using non-parametric approach.

Figure 1. The rationale of the study

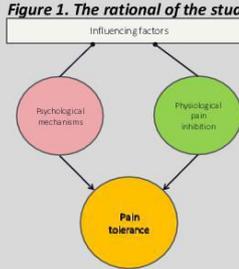
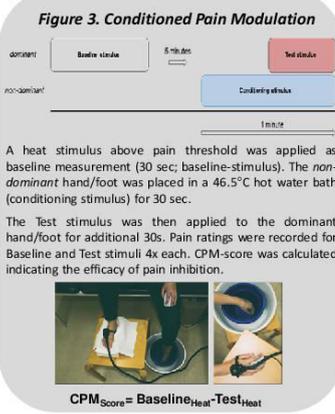


Figure 3. Conditioned Pain Modulation



CPM_{score} = Baseline_{Heat} - Test_{Heat}

Figure 2 a-b. Examples of pain tolerance measurements

a) Heat pain tolerance (HPTol) assessed by increasing heat stimuli via the TSA (Medoc 2001-I, Israel)



HPTol was measured 3x (baseline temperature 32° C, increase 1°C/s); subjects were requested to stop the stimulation when they could not tolerate the heat anymore.

b) Ischemic pain model (rubber ball, tourniquet)



Subjects were requested to raise their arm/leg for 2 minutes to promote blood-reflux; subsequently, a tourniquet was placed around the upper-arm/thigh and inflated up to 200mmHg. In time with a metronome (60beats/min), a working movement was performed with a rubberball until the subjects could not tolerate the pain anymore.

Results

N = 10, 13, 24 subjects were classified into the "low tolerance", "high tolerance" and "average tolerance" groups, respectively (Figure 4). The "low" and the "high tolerance" groups describing thereby the extreme phenotypes. *Kruskal-Wallis* test revealed significant group differences for the self-efficacy score ($\chi^2 = 7.9, p = 0.02$). Post-hoc *Mann-Whitney U* test showed borderline significant differences in self-efficacy scores between the "high tolerance" group and the "average group". Comparison between both extreme groups led to a highly significant difference in self-efficacy (Figure 5). In contrast, no significant group differences were found for CPM scores.

Figure 5. Classification of subjects to "low", "high" and "average" pain tolerance group according to the sum z-score values

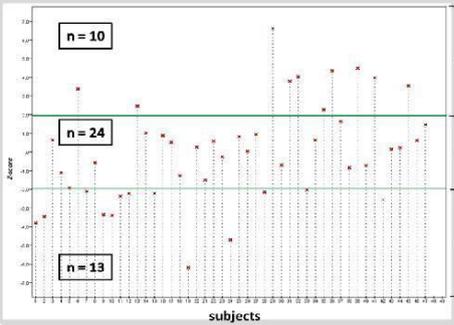
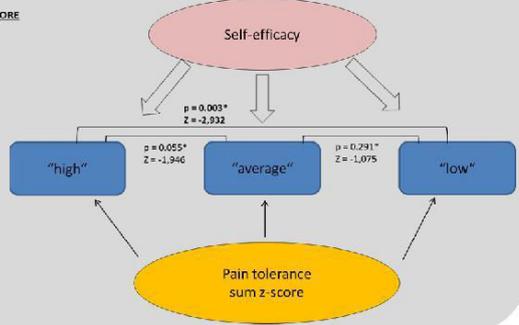


Figure 6. Summary and interpretation of results



Conclusion

Pain tolerance phenotypes are identifiable in a sample of healthy subjects. These could be described by *self-efficacy beliefs*, but not by pain inhibition mechanisms. Individuals with "high" pain tolerance reported higher self-efficacy than those with "low" and "average" pain tolerance.

Contact: violeta.dimova@unimedizin-mainz.de
 Acknowledgment: The study was supported by intramural funding (IFF Dimova-NE) to Violeta Dimova.

09/2017 Mainz

9 Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Frau Dr. D. für die großartige Unterstützung und die Zusammenarbeit bedanken. Deine Mühe, deine Geduld und dein Durchhaltevermögen haben mich gefordert und gefördert - ohne Dich wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen!

Ein ganz herzlicher Dank geht auch an meinen Doktorvater, Herrn Prof. B., für die tolle Begleitung, den Rat und die Möglichkeit der Dissertation in der Arbeitsgruppe Schmerz.

Vielen, vielen Dank an meine Eltern, meinen Großvater, meine Freunde (besonders aus der *Zanggassen-WG!*) und an meine Frau Alena, die auch in zähen Phasen und Zeiten schlechter Laune immer an meiner Seite standen und mich wundervoll unterstützt haben!

10 Tabellarischer Lebenslauf

*Josche Sebastian van der Ven (*21.05.1991, Duisburg)*

Schulbildung

06/2010

Allgemeine Hochschulreife,
Gymnasium Remigianum,
Borken (Westfalen)
Note: 1,6

Zivildienst

07/2010-07/2011

Anderer Dienst im Ausland in Fortaleza,
Brasilien, Gesellschaft für Internationale
Zusammenarbeit

Universität

10/2011

Studienbeginn, Humanmedizin
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

02/2012

Aufnahme als Stipendiat beim ev.
Studienwerk Villigst e.V.

08/2013

1. Staatsexamen, Note „*befriedigend*“

03/2015-07/2015

Auslandssemester
Universidad de Buenos Aires
Argentinien

04/2017

2. Staatsexamen, Note „*befriedigend*“

12/2018

3. Staatsexamen, Note „*gut*“

Praktisches Jahr

11/2017-03/2018

03/2018-07/2018

07/2018-10/2018

Innere Medizin, Inselspital Bern, Schweiz
Frauenheilkunde, Unimedizin Mainz
Allgemeinchirurgie, KKM Mainz

Med. Weiterbildung

Seit 02/2019

Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik
für Geburtshilfe und Frauengesundheit,
Unimedizin Mainz