

Einfluss des Baroreflexes auf die endogene Schmerzhemmung

- eine Mikroneurographie Studie

Gothje Lautenschläger

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



schön sein dürfen
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Einfluss des Baroreflexes auf die endogene Schmerzhemmung

- eine Mikroneurographie Studie

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Gothje Lautenschläger, geb. Klappstein

aus Wilhelmshaven

Gießen 2015

Aus dem Zentrum für Neurologie, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität
Gießen

Direktor der Abteilung: Prof. Dr. Manfred Kaps

Gutachter: Prof. Dr. Krämer-Best

Gutachter: Prof. Dr. Skrandies

Datum der Disputation: 18.01.2017

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	1
I. Nozizeptives System	2
a. Periphere Nozizeptoren	2
b. Weiterleitung der nozizeptiven Reize ins Rückenmark	3
c. Spinale nozizeptive Projektionsbahnen	4
d. Kortikale Schmerzverarbeitung	5
e. Endogene Schmerzhemmung durch descendierende schmerzmodulierende Systeme	6
II. Autonomes Nervensystem	7
a. Sympathisches Nervensystem	7
III. Interaktion zwischen sympathischen Nervensystem und Schmerz	10
IV. SIA-Stress-induzierte Analgesie	11
a. Endogenes Opioidsystem	12
b. Monoaminerges System	13
c. Stress-induzierte Analgesie - eine Top-down Kontrolle	15
V. Andere Formen der endogenen Schmerzhemmung	17
a. Plazebo-Effekt	17
b. Habituation	18
c. Condition modulated pain - CMP	18
VI. Mikroneurographie	20
a. Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)	21
VII. Ziel und Fragestellung der Studie	23

II. METHODEN	24
I. Probanden-Kollektiv	24
II. Multi-Unit Mikroneurographie	24
III. Bestimmung der thermischen Schmerzschwellen	26
IV. Stress-Stimulation	27
V. Versuchsprotokoll	28
VI. Statistische Methoden	29
III. ERGEBNISSE	30
I. Ergebnisse der Mikroneurographie-Messungen	30
a. Burstfrequenz	30
b. Burstinzidenz	35
II. Schmerzratings - VAS	40
a. Kälteschmerz	40
b. Hitzeschmerz	42
III. Emotionale Schmerzbewertung	44
IV. Korrelationen zwischen MSNA-Parameter und Schmerz	44
V. Stress-Ratings	44
VI. Herzfrequenz	44
IV. DISKUSSION	48
I. MSNA während Hitze- und Kälteschmerz	48
II. MSNA und Stress	50
III. MSNA und Stress-induzierte Analgesie	51
IV. Fazit und Ausblick	52
V. ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY	53
I. Zusammenfassung: Einfluss des Baroreflexes auf die endogene Schmerz- hemmung - eine Mikroneurographie Studie	53
II. Summary: The impact of baroreflex function on endogenous pain con- trol - a microneurography study	55

Abkürzungsverzeichnis	57
Abbildungsverzeichnis	59
Tabellenverzeichnis	62
Literaturverzeichnis	63
Publikationsverzeichnis	77

I. EINLEITUNG

Schmerz ist eine lebenserhaltende Warnfunktion des Körpers, um vor Verletzungen oder Schädigung des Körpers zu schützen [BF09]. Die Wahrnehmung von Schmerz ist eine subjektive Sinnesempfindung, welche kognitiven und emotionalen Einflüssen unterliegt und dadurch zu einem sehr variablen Phänomen wird. Die Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes (IASP) definiert Schmerz folgendermaßen: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlereignis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebsschädigung einhergeht, oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebsschädigung die Ursache“[MB94]. Die Empfindung „Schmerz“ ist also als ein multifaktorielles Geschehen, welches von affektiv-emotionalen und sensorischen, aber auch von kulturellen und genetischen Aspekten geprägt wird [TM07]. Es ist wichtig, zwischen Nozizeption, welche auf der Detektion und Verarbeitung von nozizeptiven Reizen über das nozizeptive System beruht, und der tatsächlichen Wahrnehmung und Bewertung des Schmerzes zu unterscheiden. Der empfundene Schmerz korreliert nicht linear zur nozizeptiven Erregung sondern kann auf vielen Ebenen sowohl pronozizeptiv als auch antinozizeptiv moduliert werden. So kann beispielsweise die ängstliche Erwartung eines schmerzhaften Reizes, diesen Reiz in seiner Schmerzintensität verstärken, hingegen kann positiver Affekt die empfundene Intensität eines Schmerzreizes reduzieren [RM00]. Auch der bloße Anblick oder die Vorstellung davon wie jemandem Schmerz zugefügt wird, kann bereits das Phänomen Schmerz auslösen, wie aus der Definition der IASP hervorgeht.

Eine wichtige Komponente, welche mit der Schmerzwahrnehmung unterschiedlich interagiert, ist das sympathische Nervensystem. Das sympathische Nervensystem ist Teil unseres autonomen Nervensystems und wird unter anderem durch Stress aktiviert [FSP⁺08]. Bei einem gesunden Menschen bewirkt eine kurzfristige Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine Schmerzreduktion [SLT⁺84], während eine anhaltende Überaktivierung des sympathischen Nervensystems mit einer Chronifizierung von Schmerzsyndromen assoziiert sein kann [PB04].

In unserer Studie wurde die Interaktion zwischen Schmerz und dem sympathischen Nervensystem am Phänomen der sympathischen Analgesie untersucht, welches eine kurzfristige Schmerzminderung durch ein akutes Stressereignis beschreibt [SLT⁺84]. Zur Beurteilung der sympathischen Nervenaktivität wählten wir die Methode der

Mikroneurographie, um sympathische Nervenaktivität direkt aufzuzeichnen.

I. Nozizeptives System

a. Periphere Nozizeptoren

Die primär nozizeptiven Afferenzen lassen sich in Abhängigkeit von der Erregungsleitgeschwindigkeit in unterschiedliche Gruppen unterteilen und können verschiedene Arten von Schmerzen detektieren. Die nozizeptiven Nervenfasern der Haut unterteilen sich in zwei Gruppen: 1. marklose C-Fasern (Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) 0,4-1,8 m/s); 2. dünn-myelinisierte A-delta-Fasern (NLG 2-33 m/s) [JB01]. Aufgrund der unterschiedlichen Erregungsleitgeschwindigkeit kann zwischen zwei Schmerzkomponenten unterschieden werden. Die erste Schmerzkomponente, welche einen stechenden Charakter hat, wird über A-delta-Fasern geleitet. Die zweite, etwas später auftretende Komponente welche einen brennenden Charakter hat, wird über C-Fasern vermittelt [JB01]. Die meisten Nozizeptoren sind polymodal und können durch unterschiedliche somatosensorische Stimuli wie thermisch, mechanisch oder chemisch aktiviert werden. Es gibt jedoch auch Nozizeptoren, welche auf nur eine Art von Stimulus reagieren [SSF+95].

C-Fasernozizeptoren

Die überwiegende Zahl unmyelinisierter C-Fasern sind polymodale Nozizeptoren und reagieren überwiegend sowohl auf thermische (*Hitze*) als auch auf mechanische Reize (*Mechanisch*), weshalb sie auch als CMH (C-Mechano-Hitze) Nozizeptoren bezeichnet werden [Mag11]. Chemische Reize können auch zu einer Aktivierung der Rezeptoren führen. Die durch Aktivierung von CMH Nozizeptoren hervorgerrufene Schmerzen haben eine relativ lange Latenzzeit und einen primär brennenden Charakter. Insbesondere bei Hitzeschmerz scheinen CMH Nozizeptoren eine entscheidende Rolle zu spielen, denn trotz selektiver Blockade von A-Fasern bleibt die Wahrnehmung von Hitzeschmerz nahezu unverändert bestehen [TH73].

A-delta-Fasern

Bei den A-delta-Fasern können zwei unterschiedliche Arten von Fasern unterschieden werden, zum einen finden sich A-delta-Mechanonozizeptoren (Typ I AMH) und zum anderen polymodale A-delta-Nozizeptoren (Typ II AMH) [Mag11]. Während die Mechanonozizeptoren primär auf mechanische Reize wie beispielsweise Nadelstiche reagieren, werden die polymodalen Nozizeptoren vor allem durch thermische

und chemische Reize erregt [SGZ01]. Anders als die CMH Nozizeptoren, welche bei wiederholter Applikation thermischer Reize eine Erschöpfung der Reizantwort zeigen (Habituation) [Mag11], sensibilisieren die Typ I AMH Fasern bei lang anhaltenden Reizen und reagieren ohne Ermüdung auf den einwirkenden Reiz [MC81].

Mechanoinsensitive “stumme“ Nozizeptoren

Diese Gruppe stellt sich sowohl aus nozizeptiven Afferenzen aus der Gruppe der C-Fasern als auch der A-delta Fasern zusammen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass sie im gesunden Gewebe sehr hohe Erregungsschwellen für mechanische Reize besitzen, jedoch bei Gewebeverletzungen eine stark gesteigerte Sensitivität entwickeln. Aus diesem Grund werden sie auch als „silent“ oder als „schlafende“ Nozizeptoren (CMiHi - C-mechanoinsensitiv und Hitzeinsensitiv) bezeichnet und spielen eine Rolle bei der Entstehung von Entzündungsschmerz [MRCR06, Mag11].

b. Weiterleitung der nozizeptiven Reize ins Rückenmark

Transduktionsmechanismen an peripheren Nozizeptoren

An peripheren Nozizeptoren findet die Umwandlung eines nozizeptiven Reizes in eine Membranpotenzialänderung statt. Dieses wird auf nozizeptive Zellen im Hinterhorn des Rückenmarks übertragen. Für diesen Vorgang sind zahlreiche Rezeptormoleküle und Ionenkanäle charakterisiert worden [JB01]. Ein wichtiger Rezeptor für noxische Hitze ist der Vanilloidrezeptor 1, welcher in die Gruppe der transienten Rezeptorpotenzialkanäle gehört (TRPV1) und überwiegend von unmyelinisierten Afferenzen (C-Fasern) exprimiert wird [CJ01]. Der Rezeptor kann sowohl durch Capsaicin, sowie durch Hitze ($> 43^{\circ}\text{C}$) und durch Säure ($\text{pH} < 6,9$) aktiviert werden [JB01]. TRPV 2 Rezeptoren können wiederum durch starke Hitzereize, jedoch nicht durch Capsaicin aktiviert werden [WJ07]. Bei der Nozizeption von Kälte sind ebenfalls Rezeptoren aus der TRP-Familie sowie ein Kaliumkanal (TREK1) und amiloridsensitive Natriumkanäle involviert [CGMss]. Für die Transduktion von mechanischen Reizen sind unterschiedliche Rezeptorgruppen relevant wie transiente rezeptorpotential Kanäle (TRPV) und „acid sensing Ion Channel (ASIC)“ [LM04]. Weitere wichtige Rezeptoren, welche an afferenten Nervenendigungen exprimiert werden und die Nozizeption modulieren, sind unter anderem ATP-gesteuerte Kanäle, Cannabinoidrezeptoren, Bradykininrezeptoren, Histaminrezeptoren, Prostanoidrezeptoren, 5-HT-Rezeptoren sowie unterschiedliche Ionenkanäle [JB01].

Erregungsleitung ins Rückenmark

Durch die Aktivierung eines Rezeptors an der Nervenendigung kommt es durch den Einstrom von Ionen zu einer Membranpotentialveränderung und dadurch zum Auslösen eines Aktionspotentials. Für die Fortleitung des Aktionspotential spielen spannungsabhängige Natriumkanäle eine wichtige Rolle, diese können in unterschiedliche Subgruppen unterteilt werden. Es sind 10 Alpha-Untereinheiten und 4 Beta Untereinheiten bekannt [CGMss]. Die Alpha-Untereinheiten beinhalten unter anderem den spannungsabhängigen Sensor und die Kanalpore, die Beta-Untereinheiten nehmen Einfluss auf biophysische Merkmale wie die Verteilungsdichte an der Zellmembran. Durch verschiedene Untereinheiten haben die Natriumkanäle unterschiedliche pharmakologische und biophysische Merkmale [CGMss]. Die Rezeptoren kommen sowohl in myelinisierten als auch in unmyelinisierten Axonen vor [CGMss].

Spinale Projektion von primär afferenten Nozizeptoren

Primäre Afferenzen von Nozizeptoren treten über die Hinterwurzel der Spinalnerven ins Rückenmark ein und werden im Hinterhorn des Rückenmarks auf ihre Zielneurone verschaltet. Nozizeptive sowie thermorezeptive Afferenzen von A-delta Fasern und C-Fasern verlaufen vor allem in der Lamina I und II des Hinterhorns [Tod10]. Das zweite nozizeptive Neuron, welches ipsilateral im Hinterhorn des Rückenmarks lokalisiert ist, kreuzt mit seinem Axon zur kontralateralen Seite. Dort zieht es im kontralateralen Vorderseitenstrang (anterolaterales System) unter anderem zum Thalamus, sowie Bereiche des Mittelhirns und Hirnstammes [TRdS05, Mag11].

Eine weitere Population von Neuronen, die ihren Input von primären Afferenzen erhalten, sind Interneurone. Diese sind wichtig für motorische und vegetative Reflexbögen, spielen aber auch eine Rolle bei der Modulation der intraspinalen Reizweiterleitung [Mag11]. Sie haben häufig eine inhibitorische Wirkung [Tod10]. An exzitatorischen Synapsen innerhalb des Rückenmarks ist Glutamat der primäre Transmitter [CKVM93].

c. Spinale nozizeptive Projektionsbahnen

Nach Verschaltung im Hinterhorn des Rückenmarks ziehen die Axone der spinalen Projektionsneurone über den kontralateralen spinothalamischen/trigeminothalamischen Trakt (TSTT) zum Thalamus. Von hier ziehen sie über den spinoretikulären Trakt und den spinomesenzephalen Trakt zu Schaltzentren im Mittelhirn, in der Medulla und im Hirnstamm [TM07].

Folgende Gehirnregionen sind bei der Weiterleitung spinaler Projektionsneurone involviert, aus Todd 2010 [Tod10]:

- die kaudale ventrolaterale Medulla oblongata
- der Nucleus tractus solitarius
- die laterale parabrachiale Region
- das periaqueductale Grau
- verschiedene Nuclei im Thalamus

Die Projektion spinaler Nozizeptoren in Regionen des Hirnstammes ist vor allem wichtig für die Integration nozizeptiver Information mit autonomen Prozessen sowie die weitere Projektion zu supraspinalen Strukturen [TM07].

d. Kortikale Schmerzverarbeitung

Bei der Integration und Schmerzverarbeitung sind multiple Areale involviert, unter anderem der insuläre Kortex, Anteile des anterioren cingulären Kortex, die somatosensorischen Cortices sowie der Thalamus [WPT08, YDD⁺10, VST10]. Diese Strukturen stehen unter anderem in Zusammenhang mit der sensorisch-diskriminativen Komponente nozizeptiver Reize und wurden in der Vergangenheit als sogenannte „Pain matrix“ bezeichnet [IM10]. Jedoch handelt es sich bei diesen Arealen nicht nur um schmerzspezifische Areale sondern vielmehr um ein generell reizwahrnehmendes System, auch als „salience detection“ bezeichnet, das auch bei anderen sensorischen Reizen aktiviert wird [V. 11]. Die Inselregion hat außerdem eine wichtige Funktion bei der affektiv-emotionalen Schmerzverarbeitung, insbesondere bei der Schmerzmodulation durch Angst und Bedrohung [WT13]. Weitere Areale, welche in Bezug auf die affektiv-emotionalen Verarbeitung von Schmerzen eine wesentliche Rolle spielen, sind unter anderem Hippokampus, Amygdala, der anteriore cinguläre Kortex, mediale Anteile des Thalamus, insuläre Anteile sowie präfrontale Kortexareale [VB09, VST10]. Insbesondere die Amygdala, der anteriore insuläre Kortex und der präfrontale Kortex sind involviert in Schmerzverstärkung durch Antizipation. Es wird ihnen eine entscheidende Rolle im sogenannten „Schmerzgedächtnis“ zugewiesen [TM07].

e. Endogene Schmerzhemmung durch descendierende schmerzmodulierende Systeme

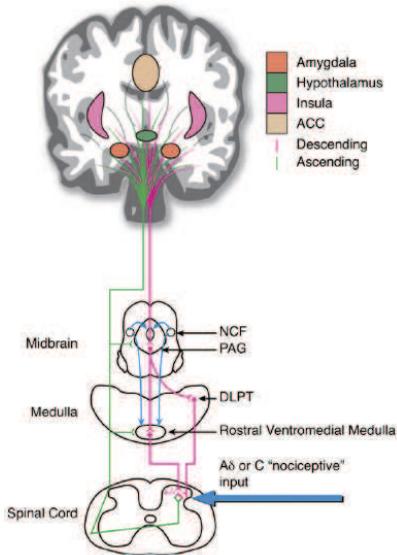


Abbildung I.1.
Descendierende Schmerzhemmung, Grafik von Tracey et al. [TM07]

on nachgewiesen werden [Geb04]. Auch in bildgebenden Studien an Menschen konnte eine Aktivität dieser Areale bei Schmerzmodulation nachgewiesen werden [HDBT06]. Weitere Areale, welche sowohl pro- als auch antinozizeptiv fungieren können, sind die rostroventrale Medulla oblongata (RVM) und der parabrachiale Nucleus (PBN) [TM07]. Die Areale im Hirnstamm sind als ein Netzwerk zu verstehen, welches ankommende nozizeptive Reize über descendierende Bahnen im Rückenmark sowohl pro- als auch antinozizeptiv modulieren kann. Mit übergeordneten kortikalen Strukturen stehen sie im Sinne einer „Top-down-Regulation“ [TM07] in Verbindung. So konnte zwischen PAG und NCS eine Konnektivität über den Thalamus zum präfrontalen Kortex nachgewiesen werden [HDBT06], welcher wiederum eine wichtige Instanz der affektiv-emotionalen Schmerzwahrnehmung darstellt.

Der empfundene Schmerz korreliert nicht mit dem nozizeptiven Input in der Peripherie sondern wird durch z.B. Erwartung, Affekt, etc. moduliert. Um ein besseres Verständnis für die Modulation von Schmerzen zu entwickeln, wurde in den letzten Jahren eine Vernetzung kortikaler und subkortikaler Strukturen untersucht, welche eine schmerzmodulierende Funktion einnehmen [TM07]. Für das Periaqueductale Grau (PAG) und dem Nucleus cuneiformis (NCS) konnte in Tierexperimenten sowohl eine pro- als auch eine antinozizeptive Funkti-

II. Autonomes Nervensystem

Das autonome Nervensystem, oder auch als unwillkürliches Nervensystem bezeichnet, wird nicht bewusst wahrgenommen und kann nicht willkürlich beeinflusst werden. Wesentliche Funktion des autonomen Nervensystems ist die Steuerung und Funktion der inneren Organe und der Aufrechterhaltung der körperlichen Homöostase [Jor01]. Das autonome Nervensystem besteht aus zwei miteinander in Wechselwirkung stehenden Komponenten, zum einen das sympathische, und zum anderen das parasympathische Nervensystem. Beide Komponenten haben antagonistische Wirkungen auf ihre Erfolgsorgane [Jor01].

Das sympathische Nervensystem ist für eine schnelle Rekrutierung und Mobilisierung von Energie zuständig, so kommt es unter anderem zu einer Adrenalinausschüttung, Induktion der Glykolyse, zu einer Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktilität des Herzmuskels sowie einer bronchodilatativen Wirkung. Insgesamt lässt sich die Funktion des sympathischen Nervensystems auch als Stress-Reaktion zusammenfassen [Gab01]. Das parasympathische Nervensystem hingegen ist für die Regeneration wichtig und bewirkt unter anderem die Glykogenbildung in der Leber, regt durch Verdauungsenzyme den Magen-Darm-Trakt an, wirkt bronchokonstriktorisch und negativ chronotrop am Herzen [Gab01].

In der aktuellen Arbeit wird nur auf das sympathische Nervensystem Bezug genommen.

a. Sympathisches Nervensystem

Die erstmalige Verschaltung der sympathischen Neurone findet in zentralnervösen Zentren im Bereich des Hirnstammes statt. Danach erfolgt eine zweite Verschaltung in den peripher gelegenen vegetativen Ganglien, von wo aus die Innervation der Effektororganen ihren Ursprung nimmt [Gab01]. Die sympathischen Nervenfaser werden unmittelbar nach Austritt aus dem Rückenmark in den paravertebral liegenden Ganglien des Truncus sympathicus oder auch des sympathischen Grenzstranges umgeschaltet. Danach ziehen die Fasern der zweiten Neurone mit den jeweiligen peripheren Nerven zu den Effektororganen. Darüber hinaus bilden die sympathischen Fasern nach Verschaltung den Plexus caroticus, Plexus cardiacus, Plexus oesophageus, Plexus pulmonalis und Plexus coeliacus, von wo aus die Efferorgane innerviert werden [Gab01]. Das Nebennierenmark kann als Äquivalent eines sympathischen Ganglions aufgefasst werden. Hier enden präganglionäre sympathische Fasern, welche jedoch nicht umgeschaltet werden, sondern über Innervation der endokrinen Zellen des Nebennierenmarks die Adrenalin/und Noradrenalin Ausschüttung beeinflussen [Har55]. Die Beckenorgane werden durch sympathische Grenzstrangganglien

aus den sakralen Wirbelsäulenbereichen und von Neuronen aus den Lumbalmark bis L2 versorgt [Gab01].

Zentrale sympathische Zentren

Im Wesentlichen wird das vegetative Nervensystem über Zentren im Hirnstamm gesteuert, aber auch kortikale Strukturen wie die insulären Cortices, der anteriore cinguläre Kortex, der orbitofrontale Kortex, die Amygdala sowie der Thalamus und cerebelläre Areale sind involviert [KAB⁺13]. Die *Formatio reticularis* ist ein vegetatives Integrationssystem bestehend aus mehreren Kernen, welches sich über den gesamten Hirnstamm vom Ende des Rückenmarks bis zum Übergang ins Zwischenhirn erstreckt. In diesem System werden die Funktionen der jeweiligen Hirnstammkerne koordiniert, weiterhin hat sie einen wesentlichen Stellenwert in Schlaf- und Wachrhythmen [CMB⁺86]. Die Aufrechterhaltung eines stabilen Blutdruckes ist eine weitere wesentliche Aufgabe des autonomen Nervensystems. Hierbei kommt dem Baroreflex eine Schlüsselfunktion zu [Jor01]. Arterielle Barorezeptoren sind unter anderem im Aortenbogen und im Glomus caroticus lokalisiert und registrieren kontinuierlich den Blutdruck und leiten die Information an kortikale Strukturen weiter. Strukturell spielen die *Medulla oblongata* und der *Nucleus tractus solitarius* eine entscheidende Rolle [Jor01]. Aus Tierstudien konnte der autonome Schaltkreis des Baroreflexes im Bereich des Hirnstammes weitestgehend aufgeklärt werden [DHT⁺03]. Der *Nucleus tractus solitarius* erhält neuronale Affenzen von den arteriellen Barorezeptoren und stellt die erste Schaltstation des Baroreflexes dar. Vom *Nucleus tractus solitarius* wiederum erhält die kaudale ventrolaterale *Medulla oblongata* exzitatorische Einflüsse, welche zu einem inhibitorischen Effekt auf die rostrale ventrolaterale *Medulla oblongata* führen und damit eine Hemmung sympathischer Efferenzen zur Folge hat [DHT⁺03, MH10, KAB⁺13]. In fMRT Studien an Menschen konnte eine Aktivierung dieser Areale ebenfalls nachgewiesen werden [MH10] und wird detailliert in dem Kapitel „zentrale Repräsentation der MSNA“ beschrieben.

Messmethoden des sympathischen Nervensystems

Es gibt viele Methoden die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu messen. Die meisten Methoden spiegeln sympathische Nervenaktivität nur indirekt wieder, sind daher sensibel für externe Einflüsse und dadurch zur sicheren Quantifizierung sympathischer Aktivität nur eingeschränkt nutzbar. Eine Möglichkeit zur indirekten Quantifizierung sympathischer Aktivität ist die Ableitung von Parametern der jeweiligen Effektororgane. So können beispielsweise die Herzrate, Blutdruck oder die Vasokonstriktion der Haut herangezogen werden [FSP⁺08]. Als weiterer Parameter,

sowohl der kardialen sympathischen als auch der parasympathischen Aktivität, wurde die Herzratenvariabilität (HRV) herangezogen, in welcher die Frequenzspektrien der Herzfrequenz analysiert werden [YSS⁺93]. Jedoch stellt auch diese Methode keine direkte Messung sympathischer Aktivität dar sondern zeigt die Organ-Reaktion auf sympathische Aktivität auf [KTK⁺94]. Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung des Noradrenalin Spiegels im Blut [DM80], wobei die Konzentration von Noradrenalin nicht nur von der Ausschüttung, sondern auch vom Abbau des Transmitters abhängt. Desweiteren besteht eine kontinuierliche Basiskonzentration von Noradrenalin im Blut [Esl82]. Als genauere Messung wurde die „Übertritt-Rate“ (Spill-over) von Noradrenalin ins Plasma bestimmt, jedoch kann bei der generellen Spill-over Bestimmung keine Aussage zum Ort der Ausschüttung gemacht werden [Esl82]. Durch radioaktive Tracer war es möglich, organspezifische Spill-over Raten zu errechnen [Esl95]. Es bleibt aber immer noch der Nachteil, dass der Noradrenalin Spill-over vom neuronalen Reuptake oder der präsynaptischen Modulation der Transmitter Ausschüttung abhängt [Esl95]. Die Messung von Cortisol im Blut und im Speichel kann ebenfalls herangezogen werden, [KH94, FCD⁺00] unterliegt jedoch auch weiteren endokrinen Einflüssen. Eine Methode den sympathischen outflow sicher zu quantifizieren, ist die intraneuronale Ableitung der sympathischen Aktivität mittels der Methode der Mikroneurographie, welche in dieser Studie angewandt wurde.

III. Interaktion zwischen sympathischen Nervensystem und Schmerz

Es besteht eine komplexe Interaktion zwischen dem autonomen Nervensystem und der Schmerz Wahrnehmung. Zum einen führt Schmerz zu einer Reaktion des autonomen Nervensystems. Schmerz aktiviert Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks, welche monosynaptisch zu segmentalen präganglionären sympathischen Neuronen projizieren und damit die Grundlage für somatosympathische und viserosympathische Reflexe darstellen [Ben06]. Autonome Reaktionen auf nozizeptive Reize werden auch über das periaquaeductale Grau (PAG), den Nucleus parabrachialis (PBN), den Nucleus tractus solitarius (NTS) sowie den Nucleus Raphe in der ventrolateralen Formatio reticularis vermittelt [Ben06]. So können zur Prädiktion von Schmerzen autonome Parameter wie Pupillen-Durchmesser und Hautleitfähigkeit herangezogen werden [GGOB14]. Als Bindeglied zwischen Schmerz und den autonomen Parametern wurden der Hypothalamus und der Locus coeruleus (LC) diskutiert, die über spinothalamische und spinoretikuläre Bahnen nozizeptive Afferenzen erhalten [GGOB14]. Der PBN hat eine wichtige Funktion für Salivation, Steuerung von gastrointestinaler als auch kardiovaskulärer Aktivität [Ben06]. Die ventrolaterale Formatio reticularis inklusive des Nucleus Raphe ist zusammen mit dem Nucleus tractus solitarius eine wesentliche Schaltstation für Herzkreislauffunktion [Ben06]. Diese Strukturen sind wiederum verbunden mit der Inselrinde, dem anterioren cingulären Kortex und der Amygdala. Sie spielen bei der Steuerung von autonomen Funktionen [Ben06], aber auch bei der affektiv/emotional beeinflussten Schmerzverarbeitung eine wesentliche Rolle [TM07].

Das sympathische Nervensystem kann wiederum auch Einfluss auf die Schmerzverarbeitung nehmen. Bei gesunden Menschen führt eine kurze Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer subjektiven Schmerzminderung, auch bekannt als Phänomen der „Stress-induzierten-Analgesie“ (SIA) [BF09]. Andererseits ist eine anhaltende Überaktivität des sympathischen Nervensystems mit Schmerzchronifizierung assoziiert [PB04, SB08, Ben06]. Beispielsweise wird bei dem Krankheitsbild der Fibromyalgie, einem chronischen Schmerzsyndrom mit bisher ungeklärter Ätiopathogenese [Mod04], eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren (HPA)-Achse beschrieben [Mod04]. Es kommt zu einer verminderten Produktion von CRH und Kortisol, welches eine höhere Schmerzempfindlichkeit zur Folge haben kann und bei diesem Krankheitsbild eine Rolle zu spielen scheint [TSS⁺05, Mod04].

In der aktuellen Arbeit wird die Interaktion zwischen Schmerz und sympathischem Nervensystem in Hinblick auf die Stress-induzierte Analgesie untersucht.

IV. SIA-Stress-induzierte Analgesie

Der Begriff der „Stress-induzierten Analgesie“ (SIA) beschreibt eine durch Stress hervorgerrufene Schmerzhemmung [BF09]. Dieses Phänomen kann soweit führen, dass in extremen Stresssituation, wie beispielsweise einem Autounfall oder Kriegsverletzungen, die nur gering empfundene Schmerzintensität in deutlichem Widerspruch zum Ausmaß der Verletzung steht [Bin10]. Unter evolutionären Gesichtspunkten betrachtet, hat dies eine biologische, lebenserhaltende Funktion. Dadurch war es Säugetieren möglich, in einer Stresssituation, wie zum Beispiel einer Bedrohung durch ein Raubtier, Verletzungen zum Trotz, Fluchtmechanismen aufrecht erhalten zu können. In den siebziger Jahren konnte SIA in Tierversuchen reproduziert werden, in welchen Mäuse einer Stresssituation durch wiederholt auftretende Stromschläge der Pfoten ausgesetzt wurden. Im Anschluss konnte mittels eines tail-flick-test eine temporäre Analgesie sowie eine erhöhte Konzentration von Opioiden nachgewiesen werden (footshock-induced-analgesia) [MAPB77, TSL⁺84]. Bei dem Tail-flick test wird der Schwanz eines Versuchstieres auf einer Platte erwärmt und die Zeit bis zum Wegziehen des Schwanzes als Maß für die Schmerzschwelle gemessen [DS41].

SIA konnte in zurückliegenden Studien zuverlässig bei gesunden Probanden reproduziert werden [FSK⁺09]. Als Schmerzreiz wurden meistens thermische, elektrische oder mechanische Stimuli wie tonischer Druck verwendet [FSK⁺09, YDD⁺10]. Um das sympathische Nervensystem zu aktivieren, können verschiedene Stimulationsmöglichkeiten herangezogen werden. Mentaler Stress kann durch das Zeigen von Bildern aus dem International Affective Picture System (IAPS), color-word-interference Test, Kopfrechnen, lautes Singen oder Vortrag halten ausgelöst werden [FSP⁺08]. Diese Methoden zur sympathischen Aktivierung wurden erfolgreich in anderen Studien angewandt [FSK⁺09, ELH⁺06, HY97]. Einen wichtigen Aspekt bei der Induktion von Stress-induzierter Analgesie durch mentalen Stress zeigte eine Studie von Fehir und Mitarbeitern [FSK⁺09], bei welchen die Schmerzreduktion abhängig vom Grad der sympathischen Aktivierung im Sinne des empfundenen Stress war. Als Parameter der sympathischen Aktivierung wurde die Herzfrequenz herangezogen. Nur bei den als schwer eingestuften Kopfrechnen Aufgaben kam es zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz verbunden mit einer stärkeren Schmerzreduktion als bei den einfachen Kopfrechnen Aufgaben [FSK⁺09]. Somit ist anzunehmen, dass das Phänomen SIA durch mentalen Stress nur effektiv funktioniert, wenn dieser als stressvoll und schwierig empfunden wird. Ob die Methode der sympathischen Aktivierung auch unterschiedliche Wirkung auf die Schmerzwahrnehmung hat, wurde ebenfalls von Fehir und Kollegen [FSK⁺09] untersucht. An Probanden wurde SIA einmal während thermoregulatorischen Stress mittels Thermoanzügen und mit

den Stress-Konditionen color-word-interference Test und Kopfrechnen durchgeführt. Beide Methoden führten zu einem Anstieg der sympathischen Parameter, wobei der color-word-interference Test und Kopfrechnen zu einem Anstieg des Blutdruckes, Herzfrequenz, periphere Vasokonstriktion und Schwitzen führten, die Thermoregulation hingegen führte bei Kälte zu einem Anstieg des Blutdruckes und bei Hitze zu einer Steigerung der Herzfrequenz und zu vermehrtem Schwitzen. Allerdings führten nur die Stress-Konditionen Kopfrechnen und der color-word-interference Test zu einer signifikanten Schmerzabnahme [FSK⁺09].

Der analgetische Effekt bei der SIA wird durch ein endogenes Opioidsystem sowie über adrenerge und serotonerge deszendierende Bahnen vermittelt, [Mil02, SB08, BF09] welche im Folgendem detailliert beschrieben werden.

a. Endogenes Opioidsystem

Die ersten Hinweise für ein endogenes analgetisches System konnten in Tierversuchen gefunden werden. Durch die Stimulation bestimmter Regionen im Hirnstamm (SPA - stimulation produced Analgesia) von Ratten konnte eine ausgeprägte Analgesie erzielt werden [MWA⁺71]. Dieser Effekt zeigt sich insbesondere bei Stimulation des periaqueductalen Grau und des Nucleus raphe magnus [BF79]. Parallel dazu wurden Hirnregionen identifiziert, welche bei der Opioid induzierten Analgesie beteiligt sind. Diese beinhalten ebenfalls das periaqueductale Grau sowie Strukturen in der rostroventralen Medulla oblongata, welche viele Opioid- und Enkephalin Rezeptoren aufweisen [BF78]. Zusätzlich konnte durch die Injektion von Naloxon der analgetische Effekt der SPA aufgehoben werden [Ada76]. So ist man bereits 1970 zu der Erkenntnis gekommen, dass der Effekt der SPA durch das körpereigene Opioidsystem vermittelt wird [WM82].

Im Bereich des periaqueductalen Grau (PAG), der rostroventralen Medulla oblongata (RVM) und im Hinterhorn des Rückenmarks sind viele μ -Opioid sowie in etwas geringerer Zahl κ - δ - Rezeptoren vorhanden [BF84]. Das periaqueductale Grau und die rostroventrale Medulla oblongata sind vielschichtig vernetzt [OLK⁺04]. So führt eine Erregung der Neurone im PAG auch zu einer Aktivierung der Neurone in der Medulla oblongata. Die Opioid produzierenden Neurone des PAG und der RVM projizieren ins Hinterhorn des Rückenmarks und können dort nozizeptive Neurone inhibieren [WHM77, OLK⁺04]. Innerhalb der RVM können unterschiedliche Populationen von Neuronen identifiziert werden; zum einen liegen ON und zum anderen OFF Zellen vor. Während eine Erregung der OFF Zellen zu einer Schmerzinhibition führt, haben die ON Zellen einen pronozizeptiven Effekt [OLK⁺04, Geb04]. Auch in suprakortikalen Strukturen wie dem anterioren cingulären Cortex, Insel, Thala-

mus und Hypothalamus konnten Opioid Rezeptoren nachgewiesen werden. Alle drei Opioid Rezeptoren finden sich auch an primären Afferenzen der C-Fasern und der A-delta-Fasern sowie an deren Projektionsneuronen im Hinterhorn des Rückenmarks [BF09, OLK⁺04].

Die Rolle des endogenen Opioid-Systems bei der SIA sowie die Interaktion mit dem autonomen Nervensystem wurde 2012 von Fehir und Mitarbeitern [FBK⁺12] näher untersucht. Als mentaler Stressor wurde der color-word interference Test angewandt, den Probanden wurde ein Schmerzreiz durch elektrische Stimulation zugeführt. Durch den color-word-interference Test kam es zu einem Anstieg der sympathischen Parameter (Blutdruck, Herzrate und Baroreflexsensitivität) sowie zu einer Schmerzreduktion. Naloxon verhinderte eine Schmerzhemmung und schwächte die Parameter der sympathischen Aktivierung ab. Dadurch ist anzunehmen, dass das endogene Opioid System auch mit der Regulation des sympathischen Nervensystems interagiert [FBK⁺12].

b. Monoaminerges System

noradrenerges System

Eine weitere Komponente der SIA ist die Schmerzmodulation durch absteigende adrenerge Bahnen [BF09, Mil02]. Durch die Gabe von Alpha-2-Agonisten (Clonidin) wurde in Tierversuchen eine Potenzierung des antinozizeptiven Effekts der SIA gezeigt [BMS83, BF09]. Für das adrenerge System haben catecholaminerge Zellen (A7 Zellen), die im dorsolateralen pontinen Tegmentum lokalisiert sind, eine wichtige Funktion [NP00]. Sie erhalten ihre Afferenzen unter anderem aus der rostroventralen Medulla und dem periaqueductalen Grau. Die A7 katecholaminergen Zellen wiederum stehen in Verbindung mit den Laminae I-IV des dorsalen Rückenmarks. Die Laminae I-IV sind Endstelle vieler nozizeptiver Afferenzen [CP91]. Die adrenergen Zellkörper werden durch GABAerge Afferenzen tonisch inhibitiert. Eine Disinhibition dieser GABAergen Neurone führt zu einer Aktivierung der adrenergen Zellkörper, welche sich in zwei Subtypen unterscheiden und unterschiedliche Wirkung auf Schmerzwahrnehmung haben. Die eine Population vermittelt über Alpha-2-Rezeptoren eine deszendierende Schmerzhemmung während die andere Population über Alpha-1-Rezeptoren zu einer Schmerzverstärkung führen kann [NP00].

serotonerges System

Die serotonergen Zellen sind hauptsächlich im dorsalen Nucleus Raphe angesiedelt. Die Efferenzen dieser Zellkerne führen über deszendierende Bahnen bis in das Hinterhorn des Rückenmarks, hier insbesondere in Laminae IV-VI [Mil02]. Die Rolle der serotonergen Bahnen ist komplex und eng mit dem Opioidsystem verknüpft. Es

können unterschiedliche Gruppen mit unterschiedlicher Wirkung auf das serotonerge System differenziert werden. Die primäre Zellgruppe enthält 5-HT-Rezeptoren und κ -Opioidrezeptoren und wird tonisch durch GABAerge Afferenzen inhibiert [QPN94, PWO90]. Opiode können diese Zellen durch eine Disinhibition der GABAergen Afferenzen aktivieren und somit auch die absteigenden, im Hinterhorn antinozizeptiv wirkenden serotonergen Bahnen, aktivieren. Die sekundären Zellen sind GABAerge Neurone, welche die primären Zellen inhibieren [PWW93]. Eine Inhibition dieser Zellen über μ - und δ -Opioid Agonisten führt ebenfalls zu einer Aktivierung von primären Zellen und den deszendierenden Bahnen. [PWW93, Mil02] Die serotonergen Bahnen können jedoch auch faszilatorische Einflüsse auf Nozizeption haben [Mil02].

c. Stress-induzierte Analgesie - eine Top-down Kontrolle

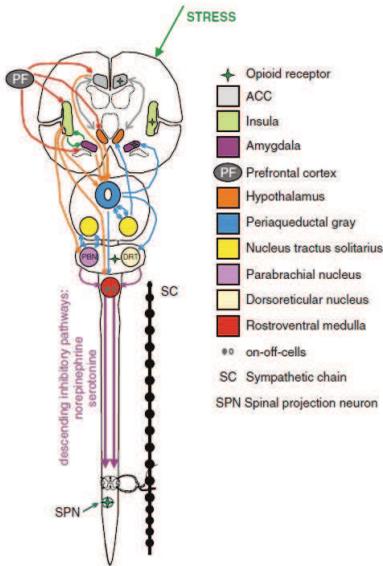


Abbildung I.2.
Prinzip der Stress-induzierten Analgesie mit beteiligten Strukturen, Grafik von Schlereth et al. [SB08]

Vor allem durch Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik, insbesondere der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Positronen-Emissions-Tomographie konnten die kortikal und subkortikal involvierten Strukturen beim Menschen untersucht werden und so neue Aufschlüsse zu den Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung, in diesem Fall der SIA, gewonnen werden [VPMR⁺13].

Die subkortikal gelegenen Regionen, welche in Zusammenhang mit der SIA identifiziert werden konnte, sind der Nucleus tractus solitarius, parabrachial Nucleus, das periaqueductale Graue und die rostroventromediale Medulla oblongata [TM07, BF09]. Diese schmerzhemmenden Areale auf Ebene des Hirnstamms können über descendierende Bahnen nozizeptive Verarbeitung im Hinterhorn des

Rückenmarks reduzieren [BF09]. Die kortikalen, mit den schmerzhemmenden Strukturen im Hirnstamm in Verbindung stehenden Areale, sind bislang noch nicht vollständig untersucht.

In einer aktuellen bildgebenden Studie zur Stress-induzierten Analgesie von Vachon-Presseau [VPMR⁺13] wurde nachgewiesen, dass erhöhter Stress die Konnektivität zwischen dem anterioren midcingulären Kortex und dem periaqueductalen Graue sowie der rostroventralen Medulla reduziert. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Konzentration des Kortisols und dem empfundenen Schmerz auf thermische Reize [VPMR⁺13]. Dementsprechend scheinen hemmende Einflüsse auf die descendierenden schmerzhemmenden Bahnen des PAG bei Stress nachzulassen.

Die Stress-induzierte Analgesie ist als ein Phänomen der „Top-down-Kontrolle“ anzusehen. Die antinozizeptiven Pfade beginnen auf kortikaler Ebene und erreichen über Verschaltung subkortikaler Strukturen im Hirnstamm, hier insbesondere des periaqueductalen Graues und der rostroventralen Medulla oblongata, descendierende

Einleitung

Bahnen, welche bis zur Hinterhornzellen des Spinalmarks führen. Auf dieser Ebene können die ankommenden nozizeptiven Reize bereits auf Ebene des Rückenmarks moduliert werden und damit der nozizeptive Input reduziert werden [Bin10].

V. Andere Formen der endogenen Schmerzhemmung

Es sind verschiedene Formen der endogenen Schmerzhemmung beschrieben. Der Placebo-Effekt wird klinisch-therapeutisch schon lange benutzt. Auch weitere Phänomene, die der endogenen Schmerzhemmung zuzuordnen sind, wie z.B. Habituation, Ablenkung oder die konditionierte Modulation von Schmerzreizen (CMP = condition modulated pain) wurden im Rahmen von Studien näher untersucht. Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen kann hier auch therapeutische Relevanz nach sich ziehen.

a. Placebo-Effekt

Unter einem Placebo-Effekt versteht man einen physiologisch oder psychologisch positiven Effekt durch Einnahme eines „Scheinmedikaments“, also eines Medikaments ohne Wirkstoff [BLS⁺06]. In Kontext mit Schmerz bedeutet dies, dass nur die Erwartung einer schmerzlindernden Wirkung einen analgetischen Effekt erzeugen kann [TM07]. Der Mechanismus des Placebo Effektes ist multifaktoriell, jedoch sind das endogene Opioidsystem und die dezendierende Schmerzmodulation auch hier wichtige Instanzen [BT08]. Durch aktuelle Positronen-Emissions-Tomographie Studien, die μ -Opiode als Tracer nutzen, wurde gezeigt, dass es während der Placebo-Hypoalgesie zu einer Ausschüttung von Opioiden in schmerz-assoziierten Gehirnarealen wie dem dorsolateralen, präfrontalen Kortex, dem rostralen anterioren cingulären Kortex und dem periaqueductalen Grau kommt [BT08]. Darüber hinaus kam es zu einer verminderten Aktivität im Thalamus, den insulären Cortices und dem dorsalen Anteil des cingulären Kortex [WRS⁺04]. Auch andere Studien bestätigten eine erhöhte Aktivität im präfrontalen Kortex und dem dorsalen Anteil des anterioren cingulären Kortex [LJB⁺04, ZBJ⁺05]. Eine Konnektivität zwischen dem anterioren cingulären Kortex, dem periaqueductalen Grau und der Amygdala [BLS⁺06] scheinen bei der Placebo-Hypoalgesie eine wichtige Rolle zu spielen. Das der Placeboeffekt durch Gabe von Naloxon antagonisiert werden kann, wurde bereits in den 80er Jahren festgestellt [GAG83]. Mittels fMRT konnten Eippert und Mitarbeiter [EBS⁺09] zeigen, dass es nach Gabe von Naloxon zu einer Reduktion der Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem rostralen anterioren cingulären Kortex, dem Hypothalamus, dem periaqueductalen Grau sowie der rostroventralen Medulla oblongata kommt. Die Konnektivität zwischen dem anterioren cingulären Kortex und dem periaqueductalen Grau war ebenfalls abgeschwächt [EBS⁺09]. Somit ist anzunehmen, dass die Placebo-Hypoalgesie über eine Aktivierung des präfrontalen Kortex und dem anterioren cingulären Kortex, folgender subkortikaler Verschaltung mit dem periaqueductalen Grau und der rostroventralen Medulla oblongata, und dann über dezendierende antinozizeptive Bahnen vermittelt wird. Diese ver-

laufen von der rostralen Medulla oblongata, speziell dem Nucleus Raphe Magnus (NRM), über Bahnsysteme im lateralen Seitenstrang des Rückenmarks zu Nozizeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks. Es kommt zu einer Inhibition von Interneuronen und spinothalamisch und spinoretikulär projizierenden nozizeptiven Neuronen [BF78, BF84].

b. Habituation

Eine mögliche Form der Schmerzmodulation bei Menschen und bei Tieren ist die Habituation. Diese bezeichnet die verminderte schmerzhaftige Wahrnehmung eines identischen nozizeptiven Stimulus in Folge einer repetitiven Wiederholung des Reizes [Str78]. Dieses Phänomen trifft auch für andere sensorische Reize, wie zum Beispiel auditorische oder visuelle Reize zu. Somit ist die Habituation als ein zentraler Prozess anzusehen. Das auch hier das endogene Opioidsystem eine Rolle spielt, konnte bereits 1978 gezeigt werden, indem die Habituation nozizeptiver Reize durch Naloxon in Tierexperimenten verhindert werden konnte [JLG78]. Eine aktuelle bildgebende Studie von Bingel und Kollegen [BSH⁺07] untersuchte das Phänomen der Habituation. Bei gesunden und freiwilligen Probanden wurde an acht aufeinander folgenden Tagen sowie am 22. Tag Hitzeschmerz appliziert, wodurch es zu einer signifikanten Schmerzreduktion kam. Die Reduktion in den Schmerzratings konnte mittels fMRT in einer abnehmenden Aktivierung in den schmerzverarbeitenden Strukturen wie des Thalamus, des insulären Kortex, des somatosensorischen Kortex und im Putamen wiedergespiegelt werden. Eine Zunahme cerebraler Aktivität hingegen konnte im rostralen Anteil des anterioren cingulären Kortex nachgewiesen werden [BSH⁺07]. Somit scheint auch bei der Habituation der anteriore cinguläre Kortex eine entscheidende Rolle zu spielen.

c. Condition modulated pain - CMP

„Schmerz unterdrückt Schmerz“ ist ein lang bekanntes Prinzip, was bisher unter dem Begriff DNIC (diffus-noxious-inhibitory-control) untersucht wurde. Im Tierversuch werden durch einen spino-bulbären-spinalen Regelkreis, schmerzverarbeitende Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks und im N. trigeminus durch einen zweiten, an einer anderen Körperstelle applizierten und „konkurrierenden“ Schmerzreiz gehemmt [LBDB79]. Bei Menschen wurde dieses Phänomen ebenfalls untersucht und der Begriff des „condition modulated pain = CMP“ eingeführt [YANB⁺10]. Hierbei wird in der Regel ein tonischer Schmerzreiz (Test-stimulus) kombiniert mit einem zusätzlichen, kurz andauernden Schmerzreiz (konditionierter Schmerzreiz), wodurch die Schmerzintensität des Test-stimulus abnimmt. Der Effekt des „condition modulated pain“ ist nicht ausschließlich durch Ablenkung, welche ebenfalls zu einer Schmerz-

hemmung führt, zu erklären. Ein additiver analgetischer Effekt von CMP und Ablenkung konnte gezeigt werden [MPS⁺10]. Vielmehr scheint ein kortikales Netzwerk dieses Phänomen zu vermitteln. So konnte mittels EEG-basierter, standardisierter „low-resolution brain electromagnetic tomography“ (sLORETA), eine erhöhte cerebrale Aktivität im orbitofrontalen Kortex und in der Amygdala, eine reduzierte Aktivität hingegen in schmerzverarbeitenden Regionen wie dem somatosensorischen Kortex, der Inselrinde, dem anterioren cingulären Kortex und dem Motorkortex festgestellt werden [MCL⁺11]. In einer fMRT Studie wurde eine erhöhte cerebrale Aktivität in Subregionen des anterioren cingulären Kortex, sowie eine höhere Aktivität einer Konnektivität zwischen dem anterioren cingulären Kortex und subkortikal gelegenen Schaltstationen der endogenen Schmerzhemmung gezeigt. Dieser Effekt war zum Teil durch Naloxon antagonisierbar. Somit sind auch bei diesem Phänomen sowohl das endogene Opioidsystem mit subkortikalen Schlüsselstrukturen, als auch kortikale Areale beteiligt [BB11].

VI. Mikroneurographie

Die Methode der Mikroneurographie wurde in den siebziger Jahren in Schweden entwickelt. Sie stellt eine Methode dar, intraneuronal sympathische Nervenaktivität aufzuzeichnen. Folgende Parameter können unterschieden werden: muskuläre

sympathische Nervenaktivität (MSNA - muscle sympathetic nerve activity) und sympathische Nervenaktivität der Haut

(SSNA - skin sympathetic nerve activity). Während beim MSNA das Erfolgsorgan die Widerstandsgefäße im Muskelbett (MSNA) sind, sind hingegen beim SSNA die Erfolgsorgane die Blutgefäße, Schweißdrüsen und die piloerectorische Muskulatur der Haut (SSNA).

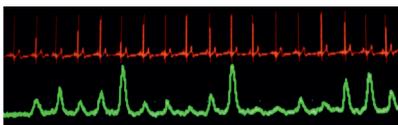


Abbildung I.4.
Mikroneurographie Aufnahme der MSNA aus dem N. peroneus

in die sympathisch efferenten Faszikel des Nerven platziert wird. Nach Verstärkung des Signals kann die Aktivität der efferenten sympathischen Fasern als sogenannte bursts sichtbar gemacht werden (siehe Abbildung I.3). Die Amplitude der bursts variiert in Abhängigkeit der Anzahl der entladenden Neurone. Die Burstfrequenz (b/min.) ist jeweils individualspezifisch und im jeweiligen Individuum reproduzierbar, jedoch existieren interindividuell durchaus beachtliche Unterschiede der Burstfrequenz [SW77].

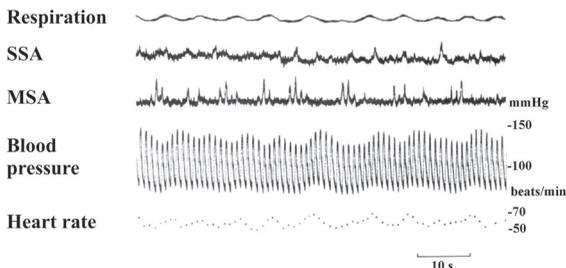


Abbildung I.3.
Simultane Aufnahme von SSNA und MSNA jeweils im N. peroneus mit Aufzeichnung des Blutdrucks und der Herzrate. Während die MSNA eine inverse Beziehung zum Blutdruck aufweist, ist die SSNA unabhängig. Grafik von Vallbo et al. [VHW04]

Je nach Technik können sowohl Potentiale einzelner (single-unit) als auch die Potentiale mehrerer (multi-unit) sympathischer Neurone erfasst werden [VHW04, Man98]. Das Ableiten der MSNA erfolgt über eine multi-unit Mikroneurographie. Die Punktion des Nerven wird mit einer Wolfram Nadel durchgeführt, welche

a. Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)

Die MSNA spiegelt die sympathisch innervierte Efferenz zu den Widerstandsgefäßen des Muskelbettes wieder und reguliert damit den peripheren Gefäßwiderstand. Es wurde bereits früh festgestellt, dass die Entladungen der MSNA pulssynchron sind und durch Schwankungen im Blutdruck verändert werden können [VHW04]. Bei Erhöhung des Blutdrucks kommt es zu einer Reduktion der Entladungen, während hingegen ein Abfall des Blutdrucks zu einer Erhöhung der Entladungsrates führen kann [SW78, MIT06]. Dies ist dadurch zu erklären, dass spontane Blutdruckschwankungen im Wesentlichen durch den Baroreflex reguliert werden. Barorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen messen kontinuierlich Änderungen im Blutdruck und leiten diese zum Hirnstamm weiter. Diese Schwankungen werden durch den Baroreflex abgefangen, zum einen durch die hauptsächlich parasympathisch beeinflusste Änderung der Herzfrequenz und zum anderen durch sympathisch innervierte Vasokonstriktion der peripheren Blutgefäße [KAB⁺13]. Das MSNA stellt den sympathisch efferenten Kontrollarm des Baroreflexes dar. Durch Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße wird der periphere Gefäßwiderstand erhöht und dadurch eine Erhöhung des zentralen Blutvolumens zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes erreicht [VHTW79]. Die SSNA hingegen ist unabhängig vom kardialen Kreislauf und kann durch taktile Stimuli der Haut oder andere sensorische Stimuli, wie laute auditorische Reize, ausgelöst werden [MIT06].

Zentrale Repräsentation der MSNA

2010 gelang es Macefield Henderson in einer real-time-fMRT Studie mit zeitgleicher Ableitung der MSNA, die Strukturen des Baroreflexes darzustellen [MH10]. Es zeigte sich, dass eine Steigerung der MSNA zu einer Aktivierung in der dorsolateralen Region der Medulla oblongata führt. Diese scheint beim Menschen das Äquivalent zu der im Tierversuch gut beschriebenen rostral ventrolateralen Medulla oblongata zu sein. Weiterhin kommt es zu einer Deaktivierung im Nucleus tractus solitarius und in der kaudal ventrolateralen Medulla oblongata [MH10]. Dem kortikalen autonomen Netzwerk, welches mit den eben genannten Hirnstammstrukturen interagiert und diese beeinflusst, können folgende Strukturen zugerechnet werden: bifrontaler, dorsolateraler präfrontaler Kortex, posteriore cinguläre Kortex bilateral, mittlere Inselregion, Precuneus, der Hypothalamus [JMH13] und der linke orbitofrontalen Kortex [KAB⁺13].

Stimulation der MSNA

Mentaler Stress kann MSNA verändern. Durch mentalen Stress kommt es trotz Erhöhung des Blutdrucks, welches normalerweise eine Hemmung der MSNA zur

Folge hätte, zu einer Erhöhung der MSNA [AWM87]. Hier scheint der „Stress“ der wesentliche Faktor zu sein. Callister et al. [CSS92] zeigten in einer Mikroneurographie Studie, dass kognitive Aufgaben wie der color-word-interference Test und Kopfrechnen nur dann zu einer Erhöhung der MSNA führen, wenn der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben als stressvoll empfunden wurden [CSS92]. Unterschiede zwischen den Stimuli fanden sich nicht [CSS92]. Auch sensorische Stimuli können die MSNA beeinflussen, eine kurzzeitige Abnahme der MSNA zeigte sich bei sensorischen Stimuli durch elektrischen Stimulus der Haut und durch visuelle Reize mittels Blitze [DKK⁺02]. Jedoch waren hier starke interindividuelle Unterschiede zu verzeichnen [DKK⁺02].

Für Applikation von akutem Schmerz, wie z.B. mechanischer Druck [SRB⁺96], konnte ebenfalls ein Anstieg der MSNA erfasst werden. Sowohl bei oberflächlichen als auch bei tiefen Muskelschmerzen, ausgelöst durch Applikation von hypertoner Lösung in den M. tibialis anterior, kam es zu einem Anstieg der Burstfrequenz der MSNA [BBB⁺09]. Die Reaktion der MSNA auf thermische Reize ist bislang noch nicht ausreichend untersucht. Lokale Applikation von Wärme scheint MSNA zu hemmen [TNK⁺11]. Durch den stark schmerzhaften Cold-Pressor-Test kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit einem Anstieg des Blutdruckes und einem Anstieg der MSNA [VLS⁺87]. Es existieren jedoch keine Studien die untersuchen, wie die Kombination aus mentalen Stress und thermischen Schmerzreizen die MSNA beeinflussen. Die unterschiedliche Wirkung von thermischen Reizen auf die MSNA war eine Fragestellung, welche in unserer Studie näher untersucht wurde. Eine andere Möglichkeit die MSNA zu erhöhen ist durch Baroreflexstimulation mittels LBNP (lower-body-negative-pressure). LBNP führt durch den Unterdruck an den unteren Extremitäten zu einem erniedrigten intrathorakalen Druck und über Kompensationsmechanismus zu einer Erhöhung der MSNA [Man98, KAB⁺13]. Neben dem Baroreflex können auch die Blutgase die MSNA beeinflussen. Chemorezeptoren am Glomus Caroticum und am Glomus Aorticum erfassen den Sauerstoffpartialdruck als auch den Kohlendioxidpartialdruck im Blut. Beide Komponenten beeinflussen die MSNA, indem sowohl eine Hypoxie als auch eine Hyperkapnie einen Anstieg der MSNA zur Folge hat [MCPS95, CSK⁺04].

VII. Ziel und Fragestellung der Studie

Ziel dieser Dissertationsarbeit zugrunde liegender Studie war es, eine quantitativ objektive Aussage über die Veränderung der sympathischen Aktivität während Schmerz und Stressstimulation zu treffen. Als objektiver Parameter wurde die MSNA erfasst. Unsere Fragestellung lautete:

1. Führen thermische Schmerzreize zu einer Veränderung der MSNA?
2. Führt Stress zu einer zusätzlichen Aktivierung der MSNA?
3. Ist es möglich, die Stress-induzierte Analgesie mittels MSNA zu objektivieren?
4. Ist eine Korrelation zwischen Reduktion des Schmerzreizes und Aktivierung des sympathischen Nervensystems möglich?
5. Haben Hitze- und Kälteschmerz unterschiedlichen Einfluss auf die MSNA?
6. Inwiefern haben die unterschiedlichen Stress-Aufgaben Einfluss auf
 - a) den induzierten Schmerz?
 - b) die MSNA?

II. METHODEN

I. Probanden-Kollektiv

23 gesunde Männer nahmen freiwillig an der Studie teil. Von 18 Männern konnte eine suffiziente Ableitung der MSNA während des gesamten Versuchsablaufs aufgezeichnet werden. Bei 2 Probanden kam es zu einer temporären Taubheit im Bein weshalb die Untersuchung unverzüglich abgebrochen wurde und sich die Sensibilitätsstörung daraufhin zurück bildete. Bei 3 Probanden konnte durch Dislokation der Elektrode keine kontinuierlich Aufzeichnung der MSNA erzielt werden, so dass die Datensätze von der Analyse ausgeschlossen werden mussten.

Das Durchschnittsalter der 18 Probanden betrug 28 Jahre (IQR 27-31 Jahre). Rekrutiert wurden die Probanden durch Aushang und mündlicher Empfehlung der Studie. Alle Teilnehmer waren Studenten der Justus Liebig Universität oder Assistenzärzte der neurologischen Klinik. Bei keinem der Probanden lag eine Krankheit oder eine Medikamenteneinnahme mit Einfluss auf das sympathische Nervensystem vor. Auch orale Antikoagulanzen wurden nicht eingenommen. Bei keinem der Probanden gab es Hinweise für eine Schädigung des N. peroneus. Vor Beginn der Messung wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität genehmigt (220/12).

II. Multi-Unit Mikroneurographie

Während der Messung lagen die Probanden in entspannter Position auf einer Liege mit Lagerung des zu untersuchenden Beines auf einem Vakuumkissen. Die Ableitung der MSNA erfolgte entweder im rechten N. peroneus ($n=8$) oder im linken N. peroneus ($n=10$) auf Höhe des Caput fibulae. Das Set-Up ist vergleichbar mit dem vom Hornyak et. al [HCE⁺91]. Aufgezeichnet wurde die MSNA mit sterilisierten Wolfram Mikroelektroden (Schaft-Durchmesser 0,2 mm; Spitze Durchmesser 5 μm). Zuerst wurde mittels transkutaner elektrischer Stimulation der Verlauf des Nervs nachvollzogen. Der Einstich durch die Haut erfolgte an der Stelle, an welcher bei der transkutanen Stimulation die deutlichste Muskelkontraktion der peronealen Muskelgruppe auftrat.

Zuerst wurde eine Referenzelektrode ca. 2-3 cm von der Ableitstelle entfernt subkutan eingestochen. Danach wurde die Ableitelektrode (Impedanz 20-100 kOhm) an der vorher markierten Stelle durch die Haut punktiert und mit elektrischer Stimulation der N. peroneus aufgesucht. Umso näher die Nadel an den Nerv herangeschoben wurde, um so geringer wurde der nötige Strom (mA) zur Auslösung einer motorischen Antwort. Nach erfolgreicher Platzierung der Nadel in den Nervenfaszikel war die sympathische Nervenaktivität als „bursts“ sichtbar. Durch bewegungsabhängige Stimulation der Dehnungsrezeptoren ist eine Aktivierung der afferent verlaufenden Neurone möglich und kann zur Kontrolle der korrekten Lage herangezogen werden. Durch den Apnoe-Test wurde eine Zunahme der MSNA als Beweis der korrekten Lage der Nadel registriert. Bei einem Teil der Probanden konnte zunächst die sympathische Innervation der Haut dargestellt werden, welche unabhängig vom Blutdruck ist, und durch taktile Reize oder laute auditorische Reize stimuliert werden kann. In diesem Fall wurde die Nadel nachjustiert bis MSNA verlässlich aufgezeichnet werden konnte.

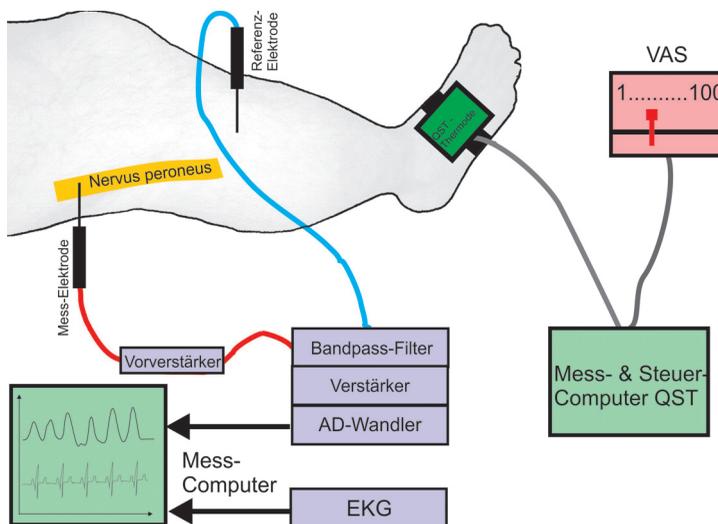


Abbildung II.1.

Schematischer Aufbau des verwendeten Mikroneurographie Versuchsaufbaus

Das intraneurale Signal wurde durch einen Vorverstärker und einem Hauptverstärker auf das 5000fache amplifiziert. Die Hoch- und Tiefpassfilter wurden mit einer Bandbreite zwischen 0,7 - 2 kHz gefiltert und mit einer Zeit-Konstante von 100 ms integriert. Mit einem Computerprogramm, welches von der Abteilung für Neurophysiologie der Sahlgrenska Universität in Göteborg (Schweden) entwickelt wurde

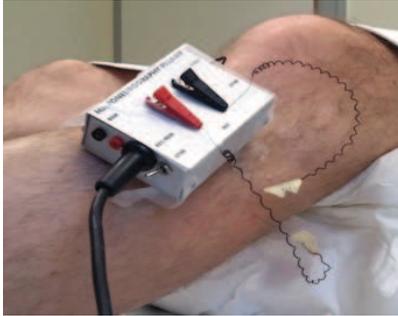


Abbildung II.2.
Messelektrode, Referenzelektrode und Vorverstärker am Bein eines Probanden

erfolgte die Analyse der Signale. MSNA-Bursts wurden durch das System automatisch erkannt, jedoch wurden alle Signale zusätzlich visuell durch den Untersucher kontrolliert und bestätigt. Einen schematischen Aufbau des in dieser Arbeit verwendeten Mikroneurographie-Aufbaus zeigt Abbildung II.1. Abbildung II.2 zeigt die Lage der Messelektrode, der Referenzelektrode sowie des Vorverstärkers während des Versuchs.

Es wurden sowohl die Burstfrequenz (Bursts pro Minute) und Burstinzidenz (Bursts pro 100 Herzschläge) untersucht. Während die Burstfrequenz die Übertragung der sympathischen Aktivität auf die Effektororgane widerspiegelt, reflektiert die Burstinzidenz die zentrale Kontrolle der sympathischen Aktivität [SW77].

Bei erfolgreicher Aufzeichnung der MSNA erfolgte immer zuerst eine Aufnahme der Baseline. Um die Stimulus erzielten Veränderungen der MSNA besser darzustellen, wurde die MSNA zur Baseline normiert [ACMN+10].

III. Bestimmung der thermischen Schmerzschwellen

Die Schmerzschwellen für Hitze und Kälte wurden für jeden Probanden individuell mit dem *thermal sensory Analyzer II* (TSA 2001-II, Medoc Inc., Israel) vor Beginn der Mikroneurographie getestet. Mit dem TSA-II ist es möglich, durch ein computergestütztes Gerät, unter anderem die Funktion der unmyelinisierten C-Fasern und der dünn-



Abbildung II.3.
Fotographie des thermal sensory Analyzers II

myelinisierten A δ -Fasern quantitativ zu erfassen.

Entwickelt wurde die quantitativ sensorische Testung um Plus- und Minussymptome von neuropathischen Schmerzen zu erfassen und pathophysiologisch zuzuordnen. In einer vollständigen quantitativ sensorischen Testung werden Detektions- und Schmerzschwellen für Temperatur sowie Detektions- und Schmerzschwellen für mechanische Stimuli getestet. Weiterhin wird das Phänomen der Allodynie und ein Wind-Up Phänomen durch Summation von Einzelreizen getestet. Ein standardisiertes Protokoll mit Alter- und Geschlecht angepassten Normwerten wurde in der Multicenter-Studie von Rolke et al. [RBM⁺06] veröffentlicht.

Bei der Testung der thermischen Schmerzschwellen wird eine Thermode auf den Fußrücken des Probanden platziert. Ausgehend von einer Baseline Temperatur von 32°C wird die Temperatur um 1°C pro Sekunde verändert bis maximal 50°C oder minimal 0°C. Der Proband kann nach vorheriger Instrukti-



Abbildung II.4.

Fotographie der Thermode am Fußrücken

on durch Mausclick die Temperatur anzeigen, bei welcher er die Wärme als Hitzeschmerz und die Kälte als Kälteschmerz empfindet. Der Vorgang wird 4malig wiederholt, danach wird der jeweilige Mittelwert berechnet. Die individuelle Kälte- und Hitzeschmerzschwelle wurde während des Experiments appliziert.

IV. Stress-Stimulation

Die Stress-Stimulation in dieser Studie erfolgte durch drei unterschiedliche Stress Aufgaben, welche während der Schmerzapplikation durchgeführt wurden. Die ausgewählten Stimulationen haben in vorherigen Studien eine zuverlässige Stimulation des sympathischen Nervensystems gezeigt [ELH⁺06, SKM91, FSP⁺08].

Folgende Aufgaben wurden den Probanden gestellt:

- Kopfrechnen: Hierbei wurde der Zahlenraum von $1-250 \pm 125$ benutzt. Die Aufgaben wurden dem Probanden verbal gestellt, die Antwort erfolgte ebenfalls verbal.

- lautes Singen: Die Probanden mussten dem Untersucher laut vorsingen. Die Lieder waren allgemein bekannte Volkslieder oder Weihnachtslieder.
- freier Vortrag: Die Probanden erhielten ein vorher nicht bekanntes Thema und mussten spontan einen Vortrag dazu halten. Die vorgegebenen Themen umfassten Todesstrafe, Atomkraft, Euro-Schulden-Krise, Auslandseinsätze der Bundeswehr, Euthanasie oder andere Themen aus der aktuellen Politik.

V. Versuchsprotokoll

Zuerst wurden bei den Probanden mit der bereits erwähnten Methode die Schmerzschwellen für Hitze- und Kälteschmerz bestimmt. Danach erfolgte das Aufsuchen des Nerven. Bei erfolgreicher Platzierung der Mikroneurographie Elektrode in den Nerv wurde mit der Aufzeichnung der MSNA begonnen. Zuerst wurde eine Ruhe-Baseline über 300 Sekunden aufgenommen (Baseline MSNA), danach erfolgte die weitere Aufzeichnung unter folgenden Bedingungen:

1. Applikation des Hitzeschmerzes oder Kälteschmerzes mittels Thermode auf dem Fußrücken des Probanden für 300 Sekunden ohne mentalen Stress-Stimulus
2. Applikation von Hitzeschmerz oder Kälteschmerz kombiniert mit Kopfrechnen über 300 Sekunden
3. Applikation von Hitzeschmerz oder Kälteschmerz kombiniert mit lautem Vorsingen über 300 Sekunden
4. Applikation von Hitzeschmerz oder Kälteschmerz kombiniert mit einem freien Vortrag zum vorgegebenen Thema über 300 Sekunden

Zwischen allen Bedingungen wurde eine Ruhephase durchgeführt, um die sympathische Aktivität wieder stabil auf das Ruhenniveau zurückzuführen.

Während der oben genannten Bedingungen mussten die Probanden auf einer visuellen Analog-Skala (CoVAS, Medoc, Israel) kontinuierlich die hervorgerufene Schmerzintensität beurteilen. Dabei war Null kein Schmerz und 100 der schlimmste vorstellbare Schmerz. Erfasst wurde der Schmerz über einen manuellen Schieberegler, welcher mit der Computersoftware verbunden ist. Dadurch wird der Schmerz kontinuierlich elektronisch in der Versuchsaufzeichnung erfasst. Zusätzlich wurden die Probanden dazu angehalten, nach jeder mentalen Stress Aufgabe ihren empfundenen Stress auf einer Skala von null bis zehn (null = kein Stress, zehn = extremer Stress) zu bewerten.

Zuletzt wurden die Probanden dazu aufgefordert, den Schmerz emotional zu bewerten. Auf einer Skala von null bis zehn musste von den Probanden angegeben werden, wie unangenehm der Schmerz empfunden wurde. Dabei war ein null gar nicht unangenehm und zehn sehr unangenehm.

VI. Statistische Methoden

Die Daten wurden mit dem Programm SPSS Statistics (IBM, Version 22.0 für Windows) ausgewertet. Um die Effekte der thermischen Schmerzreize sowie der Stress-tasks auf die MSNA (betreffend Burstinzidenz und Burstfrequenz) darzustellen wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) angewandt, die verschiedenen Stimulationen wurden hierbei als Zwischensubjektfaktoren benutzt. Zur Korrektur von Verletzungen der Sphärizität der Daten wurde die Greenhouse Geisser Korrektur der Freiheitsgrade verwendet. Zur Präsentation des Zusammenhanges zwischen den Hitze- und Kälte bedingten Einflüssen auf die MSNA und Schmerzintensität, sowie dem Stress-induzierter Einfluss auf die Schmerzintensität und den Stress Level wurden Korrelationen nach Pearson gerechnet. Kolmogorow-Smirnow-Tests wurde zur Analyse einer Normverteilung für alle Datensätze gerechnet und parametrische (t-Test) und nonparamtrische Test (Wilcoxon Test) kamen entsprechend zur Anwendung. Alle Werte werden als Mittelwert \pm Standardfehler (SEM) bei Normalverteilung und als Mediane und interquartil Range (IQR) bei nicht Normalverteilung dargestellt. Als signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ definiert.

III. ERGEBNISSE

I. Ergebnisse der Mikroneurographie-Messungen

a. Burstfrequenz

Ruhebaseline

In der Ruhephase betrug die mittlere Burstfrequenz $31,8 \pm 1,1$ burst/min. die bei den Probanden über die Zeit stabil blieb.

Veränderung der MSNA durch die thermischen Schmerzreize

Die MSNA nahm durch die thermische Schmerzstimulation signifikant zu (Hitze-schmerz: $F(4, 683, 14, 050) = 44,65, p < 0,001$, Kälteschmerz: $F(4, 683, 14, 050) = 33,87, p < 0,001$.) Auffällig war, dass die Hitze-stimulation die BF signifikant mehr erhöhte als die Kältestimulation ($F(1, 1) = 4,9, p = 0,034$), siehe Abbildung III.1.

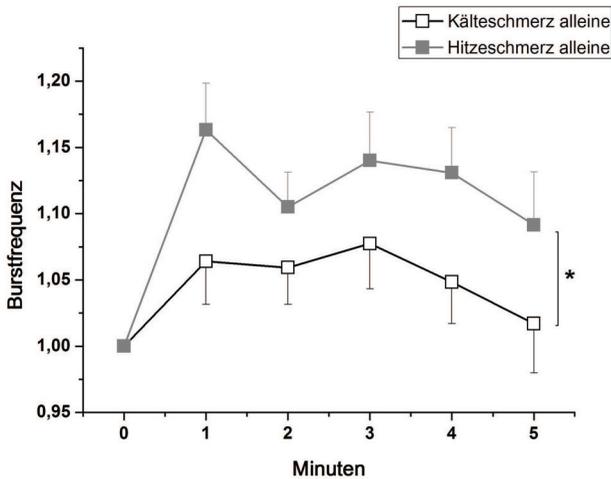


Abbildung III.1.

Die Burstfrequenz zeigt einen signifikant höheren Anstieg durch die Hitzeapplikation im Vergleich zur Kälteapplikation ($F(1, 1) = 4,9, p = 0,034$).

Stress-Stimulation

Die Stress-Stimulation durch die unterschiedlichen Stress Bedingungen (Kopfrechnen, Vorsingen und Vortrag halten) führte, additiv zum Anstieg durch die thermische Schmerzapplikation, zu einem weiteren signifikanten Anstieg der MSNA bei Kälteschmerz ($F(1, 1) = 32, 500, p < 0, 001$) und bei Hitzeschmerz ($F(1, 1) = 5, 651, p = 0, 021$). Bei Kälteschmerz führten alle Stress Bedingungen einzeln betrachtet zu einer zusätzlichen Erhöhung der sympathischen Aktivität im Vergleich zur Kälteschmerz Stimulation alleine (siehe Tabelle III.1). Bei Hitzeschmerz ergaben die Bedingungen Singen und Vortrag halten einen signifikanten Anstieg der MSNA, Kopfrechnen erreichte nicht das Signifikanzniveau (siehe Tabelle III.2). Eine detaillierte Darstellung findet sich in den Graphen III.2 und III.3 sowie in den folgenden Tabellen III.1 und III.2.

Bei Vergleich des Stress induzierten Anstieges der MSNA zwischen den Stress Bedingungen während Hitzeschmerz und Kälteschmerz, zeigte die BF formal einen höheren Anstieg während der Kälteschmerzapplikation als während der Hitzeschmerzapplikation ($F(1, 1) = 7, 879, p = 0, 006$). Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Hitzeschmerzapplikation ohne Stress per se einen höheren Anstieg der MSNA im Vergleich zu Kälteschmerz zeigte. In einer Kovarianz Analyse lässt sich berechnen, dass die Stress induzierte Zunahme der BF abhängig ist von der Reaktion der MSNA während der thermischen Schmerzapplikation ohne Stress ($F(1, 1) = 29, 408, p < 0, 001$). Unter diesem Aspekt zeigt die MSNA Aktivität während der thermischen Schmerzapplikation und zusätzlichen Stress Stimulation keinen signifikanten Unterschied.

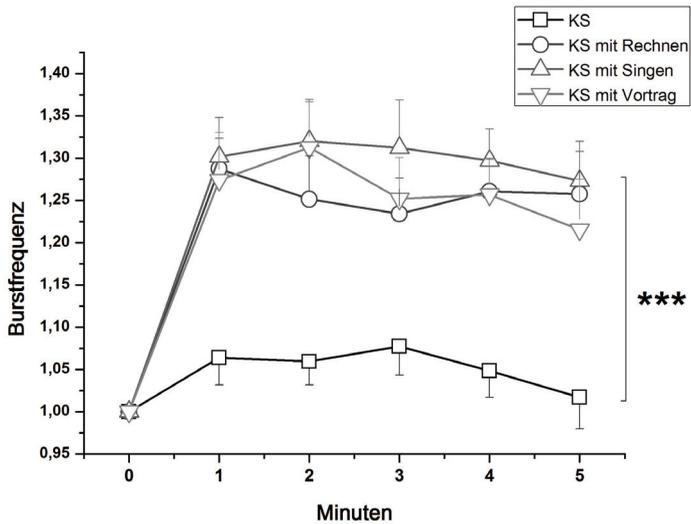


Abbildung III.2.

Burstfrequenz während Kälteschmerz (KS) unter den Bedingungen: Kälteschmerzapplikation allein (Viereck); Kälteschmerz mit Kopfrechnen (Kreis); Kälteschmerz mit Singen (Dreieck); Kälteschmerz mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Burstfrequenz durch Kälteschmerz ($F(4,683, 14,050) = 33,87, p < 0,001$) und ein signifikanter additiver Anstieg durch alle Stress-Bedingungen ($F(1,1) = 32,500, p < 0,001$).

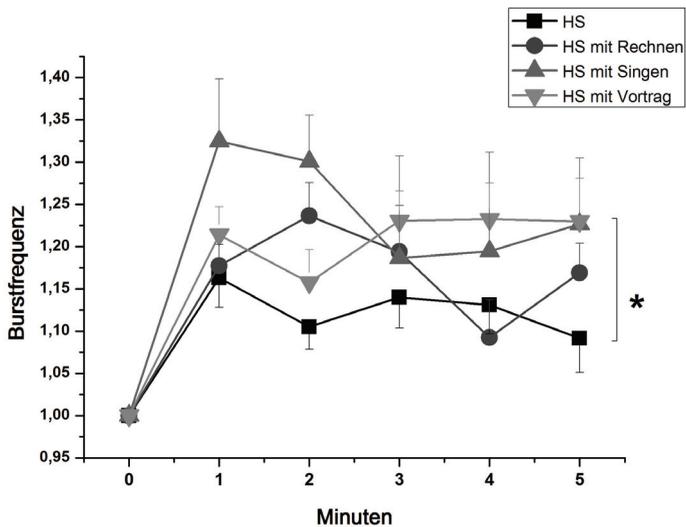


Abbildung III.3.

Burstfrequenz während Hitzeschmerz (HS) unter den Bedingungen: Hitzeschmerzapplikation allein (Viereck); Hitzeschmerz mit Kopfrechnen (Kreis); Hitzeschmerz mit Singen (Dreieck); Hitzeschmerz mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Burstfrequenz durch Hitzeschmerz ($F(4, 683, 14, 050) = 44, 65, p < 0, 001$) und ein signifikanter additiver Anstieg durch alle Stress-Bedingungen ($F(1, 1) = 5, 651, p = 0, 021$). Im einzelnen waren Hitzeschmerz mit Singen ($F(1, 1) = 8, 20, p = 0, 008$) und Hitzeschmerz mit Vortrag halten ($F(1, 1) = 4, 95, p = 0, 04$) signifikant, Hitzeschmerz mit Kopfrechnen n.s..

Tabelle III.1.: Ergebnisse Burstfrequenz bei Kälteschmerz

Ergebnisse Burstfrequenz bei Kälteschmerz	
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Kopfrechnen	$F(1,1) = 32,72$ $P < 0,001$
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Singen	$F(1,1) = 32,95$ $P < 0,001$
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Vortrag	$F(1,1) = 15,99$ $P < 0,001$
Alle Konditionen	$F(1,1) = 32,500$ $P < 0,001$

Tabelle III.2.: Ergebnisse Burstfrequenz bei Hitzeschmerz

Ergebnisse Burstfrequenz bei Hitzeschmerz	
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Kopfrechnen	$F(1,1) = 1,63$ $P = 0,21$
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Singen	$F(1,1) = 8,20$ $P = 0,008$
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Vortrag	$F(1,1) = 4,95$ $P = 0,04$
Alle Konditionen	$F(1,1) = 5,651$ $P = 0,021$

b. Burstinzidenz

Ruhebaseline

In den Ruhephasen blieb die MSNA Baseline bei den jeweiligen Probanden über die Zeit stabil. Die mittlere Rate der Burstinzidenz beträgt $45,9 \pm 1,6 / 100$ heart beats.

Veränderung der MSNA durch die thermischen Schmerzreize

Die MSNA konnte wieder sofort durch den Hitze- und Kälteschmerz signifikant angehoben werden. (Hitzeschmerz: $F(4, 683, 14, 050) = 21,32, p = < 0,001$, Kälteschmerz: $F(4, 683, 14, 050) = 40,95, p < 0,001$). Der durch den Hitzeschmerz bedingte Anstieg der MSNA war geringfügig höher als der MSNA Anstieg durch Kälteschmerz, erreichte jedoch nicht Signifikanzniveau. Siehe Abbildung III.2

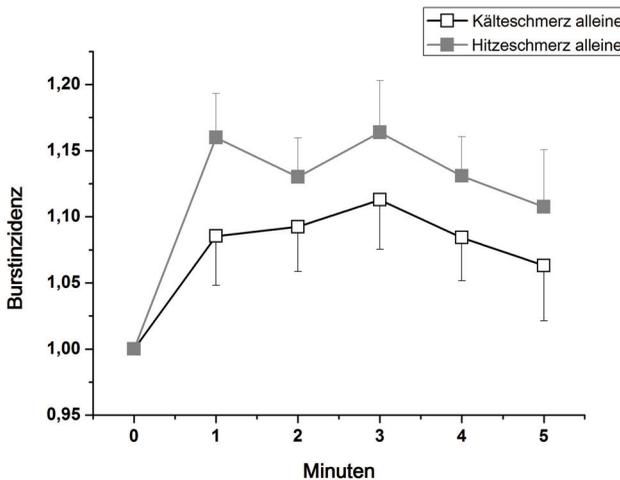


Abbildung III.4.

Burstinzidenz zeigt einen tendenziell höheren Anstieg durch die Hitzeapplikation als durch Kälteapplikation; das Signifikanzniveau wird nicht erreicht.

Stress-Stimulation

Ähnlich wie bei der BF konnte durch die unterschiedlichen Stress Bedingungen (Kopfrechnen, Vorsingen und Vortrag halten) bei der BI, additiv zum Anstieg durch die thermische Schmerzapplikation, ein weiterer signifikanten Anstieg der MSNA während Kälteschmerz ($F(1, 1) = 25,588, p < 0,001$), jedoch nicht bei Hitzeschmerz ($F(1, 1) = 2,711, p = 0,105$) beobachtet werden. Bei Kälteschmerz führten alle Bedingungen auch einzeln betrachtet zu einem signifikanten Anstieg (siehe Tabelle

III.3), hinsichtlich der einzelnen Stress-tasks bei Hitzeschmerz ergab sich nur für Hitzeschmerz mit Singen ein signifikanter Anstieg der MSNA während die anderen Bedingungen das Signifikanzniveau verfehlten (siehe Tabelle III.4). Eine detaillierte Darstellung findet sich in den Graphen III.5 und III.6 sowie in folgenden Tabellen III.3 und III.4.

Bei Vergleich des Stress induzierten Anstieges der MSNA zwischen den Stress Bedingungen während Hitzeschmerz und Kälteschmerz, zeigte auch die BI formal einen höheren Anstieg während der Kälteschmerzapplikation als während der Hitzeschmerzapplikation ($F(1,1) = 7,49, p = 0,007$). Auch bei der BI lässt sich jedoch in einer Kovarianz Analyse nachweisen, dass die Stress induzierte Zunahme der BI abhängig ist von der Reaktion der MSNA während der thermischen Schmerzapplikation ohne Stress ($F(1,1) = 31,39, p < 0,001$). Unter diesem Aspekt zeigt die MSNA Aktivität während der thermischen Schmerzapplikation und zusätzliche Stress-Stimulation keinen signifikanten Unterschied.

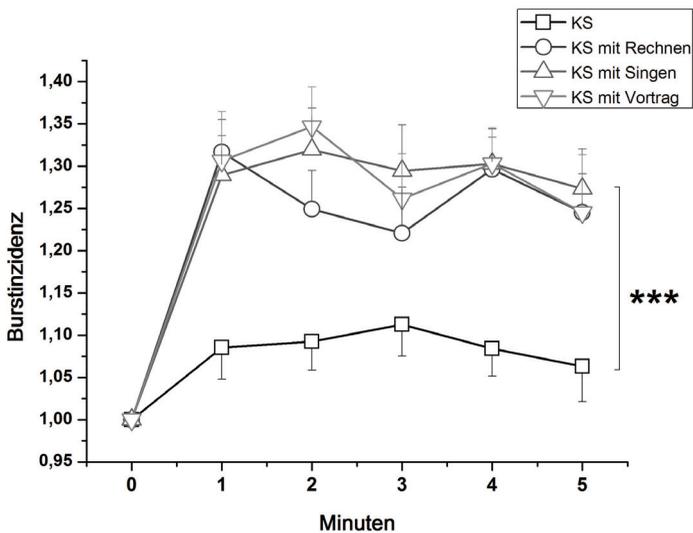


Abbildung III.5.

Burstinzidenz während Kälteschmerz (KS) unter den Bedingungen: Kälteschmerzapplikation alleine (Viereck); Kälteschmerz mit Kopfrechnen (Kreis); Kälteschmerz mit Singen (Dreieck); Kälteschmerz mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Burstinzidenz durch Kälteschmerz ($F(4, 683, 14, 050) = 40,95, p < 0,001$) und ein signifikanter additiver Anstieg durch alle Stress-Bedingungen ($F(1, 1) = 25,588, p < 0,001$).

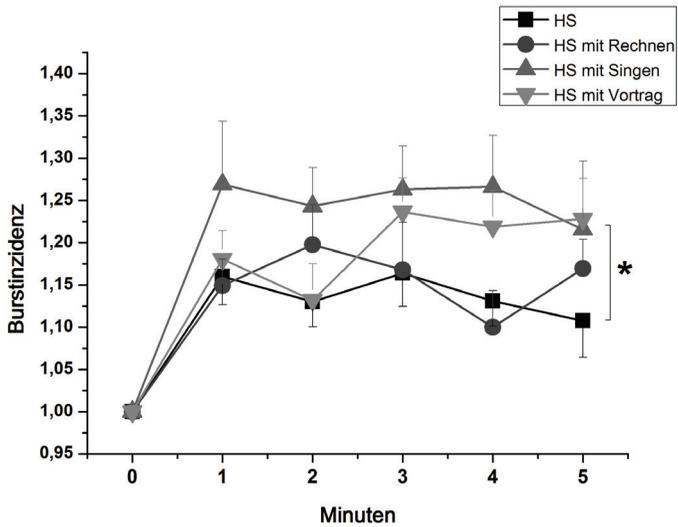


Abbildung III.6.

Burstinzidenz während Hitzeschmerz (HS) unter den Bedingungen: Hitzeschmerzapplikation alleine (Viereck); Hitzeschmerz mit Kopfrechnen (Kreis); Hitzeschmerz mit Singen (Dreieck); Hitzeschmerz mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Burstinzidenz durch Hitzeschmerz ($F(4, 683, 14, 050) = 21, 32, p < 0, 001$), der additive Anstieg durch die Stress-Bedingungen war nur für Hitzeschmerz mit Singen signifikant ($F(1, 1) = 4, 54, p = 0, 042$).

Tabelle III.3.: Ergebnisse Burstinzidenz bei Kälteschmerz

Ergebnisse Burstinzidenz bei Kälteschmerz	
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Kopfrechnen	$F(1,1) = 19,13$ $P < 0,001$
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Singen	$F(1,1) = 22,98$ $P < 0,001$
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Vortrag	$F(1,1) = 15,38$ $P < 0,001$
Alle Konditionen	$F(1,1) = 25,588$ $P < 0,001$

Tabelle III.4.: Ergebnisse Burstinzidenz bei Hitzeschmerz

Ergebnisse Burstinzidenz bei Hitzeschmerz	
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Kopfrechnen	$F(1,1) = 0,09$ $P = 0,769$
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Singen	$F(1,1) = 4,54$ $P = 0,042$
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Vortrag	$F(1,1) = 2,345$ $P = 0,112$
Alle Konditionen	$F(1,1) = 2,711$ $P = 0,105$

II. Schmerzratings - VAS

Die Schmerzschwelle bezüglich des Hitzeschmerzes lag im Median bei 45,7 °C (IQR: 43,3 - 46,8°C) und bei Kälteschmerz im Median bei 4,8°C (IQR: 0 - 10,15°C). Die durchschnittliche VAS während der Hitzeschmerzapplikation betrug $25,54 \pm 4,10$, die durchschnittliche VAS während des Kälteschmerzes betrug $19,37 \pm 3,02$.

a. Kälteschmerz

Durch die zusätzlichen Stress-Bedingungen (Kopfrechnen, Singen, Vortrag halten) konnte die empfundene Schmerzintensität von Kälteschmerz gesenkt werden ($F(1,1) = 10,64, p = 0,002$). Bezüglich der einzelnen Bedingungen hat Singen ($F(1,1) = 10,26, p = 0,005$) und Vortrag halten ($F(1,1) = 9,16, p = 0,007$) zu einer signifikanten Schmerzreduktion geführt während dies für die Bedingung Kopfrechnen nicht der Fall war. Für eine detaillierte Darstellung siehe Tabelle III.5 und Abbildung III.7.

Tabelle III.5.: VAS Kälteschmerz

Ergebnisse Schmerzintensität bei Kälteschmerz	
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Kopfrechnen	$F(1,1) = 2,48$ $P = 0,13$
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Singen	$F(1,1) = 10,26$ $P = 0,005$
Kälteschmerz vs. Kälteschmerz mit Vortrag	$F(1,1) = 9,16$ $P = 0,007$
Alle Konditionen	$F(1,1) = 10,64$ $P = 0,002$

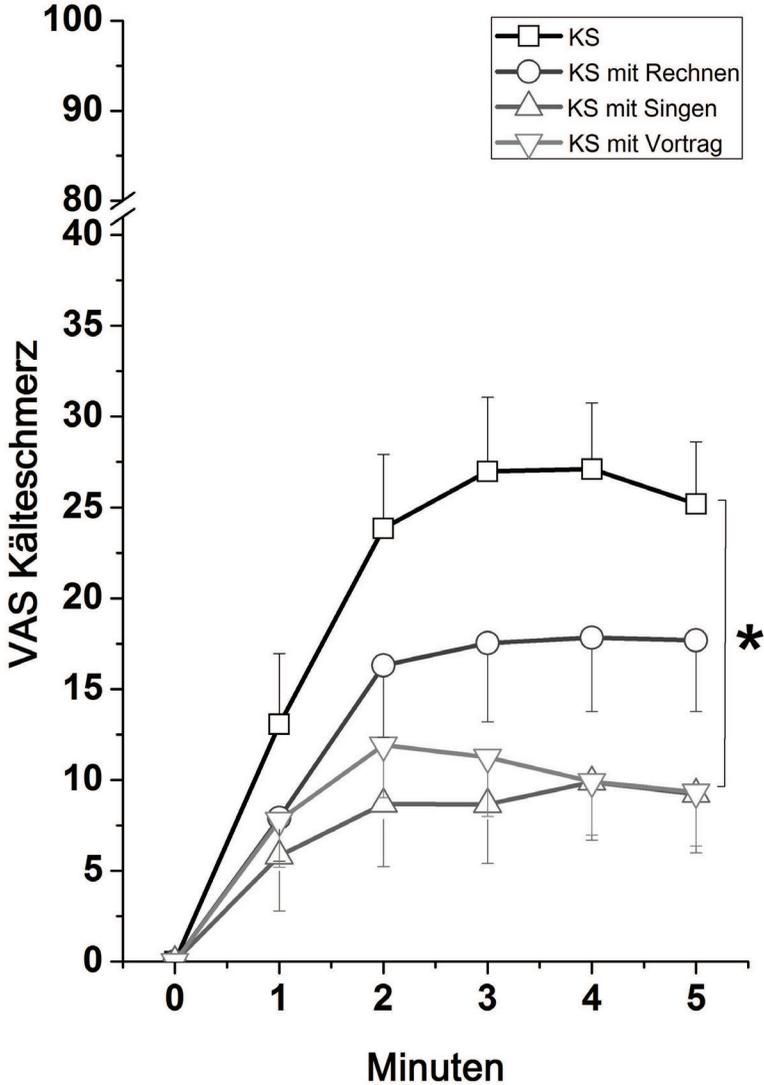


Abbildung III.7.

Die Intensität des Kälteschmerzes (Viereck) wird durch die Stress-Tasks signifikant gesenkt ($F(1, 1) = 10,64, P = 0,002$). Dies ist für Kälteschmerz mit Singen (Dreieck; $F(1, 1) = 10,26, p = 0,005$) und mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck; $F(1, 1) = 9,16, p = 0,007$) signifikant, die Bedingung Kälteschmerz mit Kopfrechnen (Kreis) hat das Signifikanzniveau verfehlt.

b. Hitzeschmerz

Bei der Hitzeschmerz Stimulation wurde durch die Stress-Bedingungen (Kopfrechnen, Singen, Vortrag halten) eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität erreicht ($F(1, 1) = 6,50, p = 0,015$). Die Bedingungen im einzelnen betrachtet hat jedoch sowohl Singen ($F(1, 1) = 4,76, p = 0,043$) als auch Vortrag halten ($F(1, 1) = 4,5, p = 0,048$) zu einer signifikanten Schmerzreduktion geführt. Für Kopfrechnen war die gleiche Tendenz zu sehen, jedoch mit knapper Verfehlung des Signifikanzniveaus ($F(1, 1) = 4,22, p = 0,055$). Für eine detaillierte Darstellung siehe Tabelle III.6 und Abbildung III.8.

Tabelle III.6.: VAS Hitzeschmerz

Ergebnisse Schmerzintensität bei Hitzeschmerz	
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Kopfrechnen	F (1,1) = 4,22 P = 0,055
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Singen	F (1,1) = 4,76 P = 0,043
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Vortrag	F (1,1) = 4,5 P = 0,048
Alle Konditionen	F (1,1) = 6,50 P = 0,015

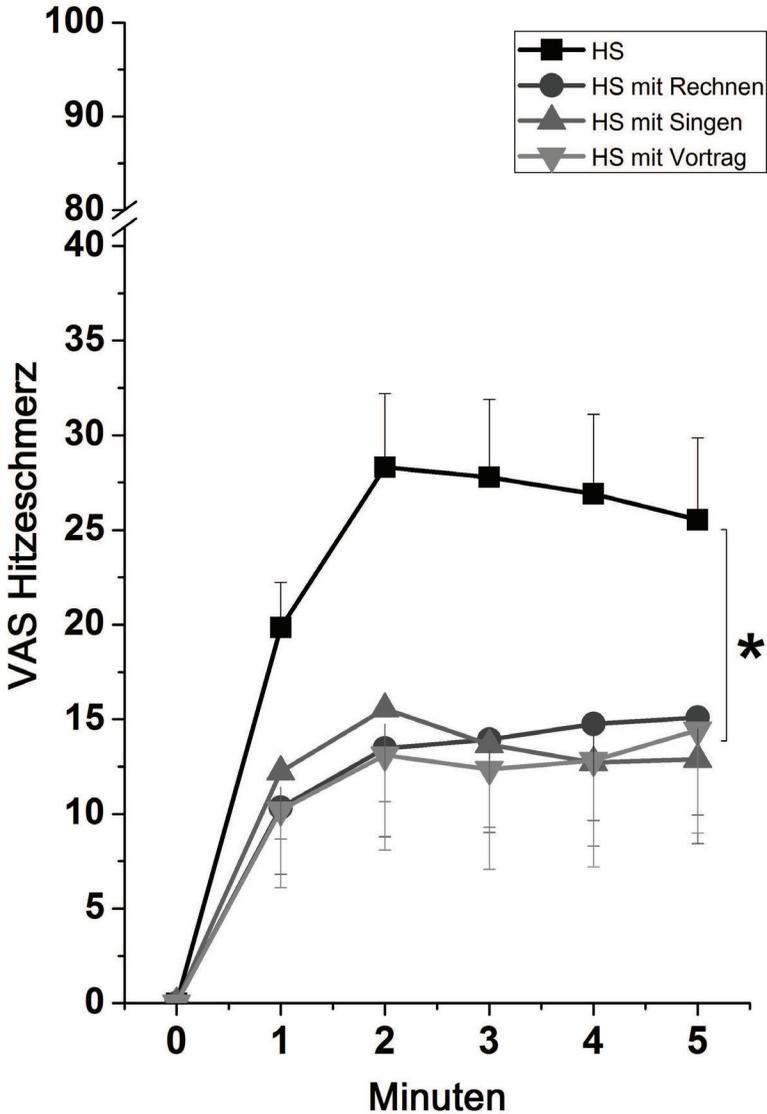


Abbildung III.8.

Die Intensität des Hitzeschmerzes (Viereck) wird durch die Stress-Tasks signifikant gesenkt ($F(1, 1) = 6,50, p = 0,015$). Dies ist für Hitzeschmerz mit Singen (Dreieck; $F(1, 1) = 4,76, p = 0,043$) und mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck; $F(1, 1) = 4,5, p = 0,048$) signifikant, die Bedingung Hitzeschmerz mit Kopfrechnen (Kreis) hat das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

III. Emotionale Schmerzbewertung

Die emotionale Schmerzbewertung der thermischen Schmerzreize ergab keinen signifikanten Unterschied für Hitze- und Kälteschmerz (Hitzeschmerz: $5,4 \pm 0,7$, Kälteschmerz bei $4,4 \pm 0,7$; n.s.).

IV. Korrelationen zwischen MSNA-Parameter und Schmerz

Burstfrequenz

Bei zusammengefasster Analyse aller Stressbedingungen unter Hitze- und unter Kälteschmerz zeigt sich, dass die Schmerzintensität negativ mit der Burstfrequenz korreliert ($r = -0,304$; $p = 0,012$). Der Anstieg der Burstfrequenz und die Reduktion der Schmerzintensität ergaben eine positive Korrelation ($r = 0,261$; $p = 0,048$).

Burstinzidenz

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Burstinzidenz und Schmerzintensität. Bei Analyse der Hitze- und Kälteschmerzbedingungen zusammen ergibt sich für die Schmerzintensität ein deutlicher Trend zur negativ Korrelation mit der Burstinzidenz, welche jedoch nicht Signifikanzniveau erreicht ($r = -0,221$; $p = 0,07$).

V. Stress-Ratings

Die empfundene Stressintensität wurde bei den jeweiligen Stress-Stimulationen unterschiedlich bewertet (Stress-Ratings: Kopfrechnen: $5,03 \pm 1,5$; Singen: $5,9 \pm 2,1$; Vortrag halten: $3,8 \pm 1,8$; $F = 11,022$, $p > 0,001$). Kopfrechnen und Singen wurde verglichen mit Vortrag halten als anstrengender empfunden (Kopfrechnen $p = 0,003$, Singen $p < 0,001$). Ein linearer Zusammenhang zwischen den Stress-Ratings und dem MSNA Anstieg oder der Schmerzreduktion konnte nicht hergestellt werden.

VI. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz zeigte sich stabil während der Baseline mit einer durchschnittlichen Herzfrequenz von $70,32 \pm 2,60$ pro Minute. Durch die unterschiedlichen Bedingungen mit Kälteschmerz und mit Hitzeschmerz ist es zu keinem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz gekommen. Auch die jeweiligen Bedingungen im einzelnen betrachtet haben weder bei Hitze- noch bei Kältestimulation mit Stress-Tasks zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz geführt (n.s.). Für eine detaillierte Darstellung siehe Abbildung III.9 und III.10 und Tabelle III.7 und III.8.

Tabelle III.7.: Herzfrequenz bei Hitzeschmerz

Ergebnisse Herzfrequenz bei Hitzeschmerz	
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Kopfrechnen	$F(1,1) = 1,116$ $P = 0,299$
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Singen	$F(1,1) = 0,657$ $P = 0,425$
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Vortrag	$F(1,1) = 0,3441$ $P = 0,563$
Alle Konditionen	$F(1,3) = 0,425$ $P = 0,736$

Tabelle III.8.: Herzfrequenz bei Kälteschmerz

Ergebnisse Herzfrequenz bei Kälteschmerz	
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Kopfrechnen	$F(1,1) = 0,331$ $P = 0,569$
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Singen	$F(1,1) = 0,237$ $P = 0,630$
Hitzeschmerz vs. Hitzeschmerz mit Vortrag	$F(1,1) = 0,027$ $P = 0,870$
Alle Konditionen	$F(1,3) = 0,279$ $P = 0,84$

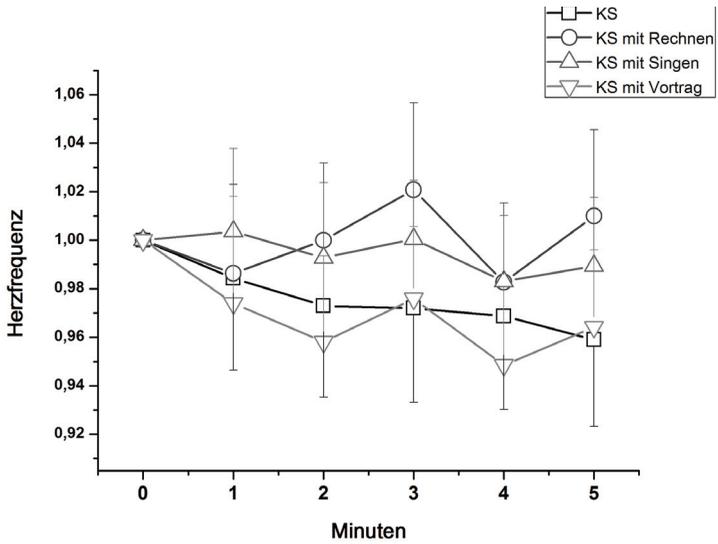


Abbildung III.9.

Die Herzfrequenz zeigt keinen signifikanten Anstieg während der Kälteschmerz Bedingungen (Kälteschmerz = Viereck, Kälteschmerz mit Kopfrechnen = Kreis, Kälteschmerz mit Singen = Dreieck, Kälteschmerz mit Vortrag = umgekehrtes Dreieck).

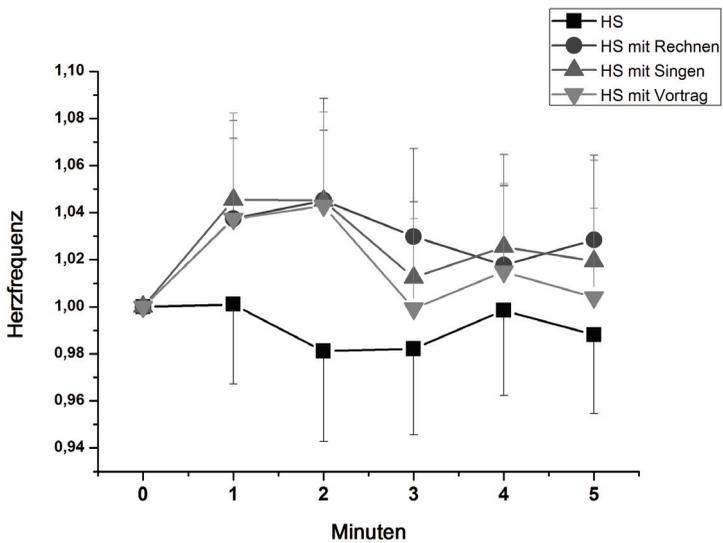


Abbildung III.10.

Die Herzfrequenz zeigt einen tendenziellen Anstieg bei den Hitzeschmerz Bedingungen, jedoch ist der Anstieg nicht signifikant (Hitzeschmerz = Viereck, Hitzeschmerz mit Kopfrechnen = Kreis, Hitzeschmerz mit Singen = Dreieck, Hitzeschmerz mit Vortrag = umgekehrtes Dreieck).

IV. DISKUSSION

Ziel dieser Studie war es durch direkte intraneuronale Ableitung der MSNA den Zusammenhang zwischen sympathischer Aktivität, thermischen Schmerzreizen und der Schmerz-Reduktion durch Stress-tasks näher zu untersuchen. Die thermischen Reize führten zu einer signifikanten Erhöhung der Vasokonstriktorenaktivität verglichen zur Ruhebaseline. Die unterschiedlichen Stress-Aufgaben hatten alle eine weitere Erhöhung der MSNA zur Folge welche unabhängig von dem empfundenen Stresslevel war. Auch konnte durch die Stress-Aufgaben eine Reduktion der empfundenen Schmerzintensität erzielt werden. Unsere Ergebnisse unterstreichen den Einfluss der zentralen Baroreflex Regulation auf das endogene, schmerzhemmende System.

I. MSNA während Hitze- und Kälteschmerz

Nozizeptive Reize beeinflussen das sympathische Nervensystem und damit auch dessen Stellgrößen wie den Blutdruck und die Verteilung des Blutflusses. Dass akute Schmerzereignisse sowohl die muskuläre sympathische Nervenaktivität als auch den Blutdruck erhöhen, konnte bereits durch schmerzhaften Druck auf das Nagelbett, bei Kontakt einer Seifen-Lotion mit dem Auge [NF95] oder durch mechanischen Druck auf die Haut [SRB⁺96] nachgewiesen werden. Bislang wurde angenommen, dass das Herz-Kreislauf System unterschiedlich reagiert, je nachdem der applizierte Schmerz tiefen Körperregionen oder oberflächlichen Körperregionen zugeführt wird. Bei Rattenversuchen provozierten Schmerzen durch Rotationen im Kniegelenk eine Erhöhung des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Bei zusätzlicher Inflammation des Kniegelenks und damit assoziierter Sensibilisierung der unmyelinisierten C-Fasern, konnte dieser Effekt verstärkt und auch bei vorher nicht schmerzhaften Bewegungen ausgelöst werden [SSS84]. Ob sich dieser Effekt auch in der muskulären sympathischen Nervenaktivität widerspiegelt, wurde 2009 von Burton et. al untersucht. Ein tiefer Muskelschmerz wurde provoziert durch Injektion von Kochsalzlösung in den M. tibialis anterior; der oberflächliche Schmerz wurde durch Injektion von Kochsalzlösung subkutan provoziert. Es konnte keine unterschiedliche Reaktion auf die Schmerzen beobachtet werden, die MSNA zeigte sowohl beim tiefen als auch beim oberflächlichen Schmerz einen signifikanten Anstieg [BBB⁺09]. In unserer Studie war bei allen Probanden ein deutlicher Anstieg der muskulären sympathischen Ner-

venaktivität zu verzeichnen, zu einer Reduktion der MSNA kam es bei keinem der Probanden. Jedoch war während Kälteschmerz Stimulation ein geringerer MSNA Anstieg zu beobachten als während Hitzeschmerz Stimulation. Weder die Schmerzratings noch die emotionale Schmerzbewertung zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Hitze- und Kälteschmerz welche diesen Unterschied erklärt. Physiologisch führt die Erwärmung des ganzen Körpers beim Menschen zu einem Anstieg der MSNA [NMS⁺97, YST⁺97, CEF99, CWC02]. Es kommt zu einer Vasodilatation der Haut und dadurch zu einer Umverteilung des zirkulierenden Blutes. Die höhere Perfusion der Haut wird durch Vasokonstriktion der Blutgefäße im Gefäßbett kompensiert und zieht eine Erhöhung der MSNA nach sich [NMS⁺97]. Wir gehen jedoch davon aus, dass die Applikation von Hitzeschmerz mit einer Thermode von 9,0 Quadratzentimetern Fläche nicht ausreicht, um eine thermoregulatorische Umverteilung des Blutes nach sich zu ziehen. Bei lokaler Erwärmung von 42°C am Schienbein zeigte eine Mikroneurographie Studie von Takahashi und Mitarbeitern sogar eine Abnahme der MSNA [TNK⁺11].

Die Ergebnisse unserer Arbeit werden durch die thermische Beeinträchtigung des Metaboreflex von Muskeln während muskulärer Anstrengung unterstützt. Der Muskelmetaboreflex wird über afferente Typ III und IV Nervenfasern mit chemosensitiven Nervenendigungen vermittelt [MVNW85]. Bei Muskelarbeit kommt es zur Freisetzung von Produkten aus dem anaeroben Stoffwechsel sowie freier Sauerstoffradikalen. Es kommt zu einer Steigerung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der muskulären sympathischen Nervenaktivität [HTJV94]. Lokale Wärme induzierte eine Zunahme der MSNA Aktivierung während des ischämischen Händegriffes, möglicherweise induziert durch die Sensibilisierung der Rezeptoren und einer erleichterten afferenten Übertragung [RG97, KSKR09]. Lokale Kühlung hingegen schwächte die MSNA Aktivierung bei einer isometrischen Handgrip-Übung ab, ein Effekt den Ray und Mitarbeiter auf eine Verzögerung des Muskelmetaboreflex zurückführten [RHGM97].

Eine andere Erklärung könnte die unterschiedliche zentrale Verarbeitung von Hitze- und Kälteschmerz sein. Die kortikale Repräsentation von autonomen Funktionen und Schmerzverarbeitung sind eng miteinander verknüpft. So konnte eine Aktivierung des orbitofrontalen Kortex sowohl bei der Verarbeitung von Kälteschmerz [BVN⁺15] als auch bei der Baroreflex abhängigen Aktivierung der MSNA nachgewiesen werden [KAB⁺13]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die autonome Reaktion auf Hitzeschmerz Stimulation durch den medialen präfrontalen Kortex vermittelt wird [POS⁺15], ein Areal, welches einen Teil des schmerzverarbeitenden Systems als auch einen Teil des autonomen Netzwerkes darstellt. Die zentralen Pfade für die Ver-

arbeitung von Hitze und Kälte unterscheiden sich jedoch. Über spinothalamische Bahnen erreichen die Afferenzen von thermorezeptiven Neuronen des Rückenmarks den Hypothalamus, die erste wichtige Schaltstelle sowohl für Hitze- als auch für Kältereize [Ben07]. In Tierversuchen zeigte sich bei Nagetieren eine ausschlaggebende Rolle von Kälte sensiblen Neuronen lokalisiert im Nukleus raphe pallidus und im paraventriculären hypothalamischen Nukleus für die sympathische Reaktion auf kurze Kältestimuli [CVR⁺12]. Bei Ratten wird diese sympathische Reaktion über das periaqueductale Grau vermittelt, der kaudale Teil ist involviert in einer Reaktion auf Kältestimuli während der rostrale Teil durch Wärmestimulation aktiviert wird [YKN⁺05]. Bei Katzen zeigt sich zusätzlich eine Beteiligung des kaudalen Anteils des Nukleus raphe pallidus bei Wärmestimuli [ASL⁺07]. Obwohl die unterschiedlichen Signalwege von thermischen Stimuli beim Menschen noch nicht so detailliert erfasst sind, zeigen erste Studien bei bilateraler Stimulation mit Kälteschmerz eine lateralisierte Aktivierung der rechten, anterioren Inselregion, welche sich nicht bei bilateraler Hitzestimulation reproduzieren ließ [SDD⁺]. Auch beim Menschen ist daher eine unterschiedliche Verarbeitung und sympathische Reaktion auf thermische Reize anzunehmen.

II. MSNA und Stress

Vorherige Mikroneurographie Studien zeigten eine Beeinflussung der MSNA durch mentalen Stress. Sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme der MSNA wurden durch kurze sensorische Stimuli und mentalen Stress dokumentiert [DLE⁺12]. Zum einen zeigte sich das Verhalten der MSNA abhängig vom Schweregrad des mentalen Stresses [CSS92], bei leichten Kopfrechnen Aufgaben kam es zur Abnahme, bei schweren Aufgaben zur Zunahme der MSNA [CSS92]. Carter und Mitarbeitern [CR09] zeigten, dass die Reaktion der MSNA bei Stress durch Kopfrechnen zwar auch variabel ist, jedoch unabhängig von dem empfundenen Stresslevel [CR09]. Die Zu- oder Abnahme der MSNA ist möglicherweise durch eine Verstärkung oder eine Hemmung der Baroreflexsensitivität zu erklären [DKC11].

Die Kombination aus tonisch applizierten thermischen Schmerzreizen und tonisch anhaltenden Stress erhöhte in unserer Studie die MSNA durchgehend. Die Schmerzvermittelte Steigerung der MSNA wird durch bottom-up Aktivierung supraspinal gelegener sympathischer Kerne aufrechterhalten, weshalb dieses Phänomen bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen unterhalb der Höhe des geschädigten Rückenmarks nicht mehr nachweisbar ist [BBM08]. Der additive mentale Stress erhöhte die MSNA zusätzlich. Hierbei zeigte sich, dass eine hohe Aktivität der MSNA mit niedriger Schmerzintensität assoziiert ist und mit dem Maß der Stress induzierten Reduktion korreliert. Unterschiede im Ausmaß der sympathischen Aktivierung

waren in unserer Studie während der verschiedenen Kombinationen aus mentalen Stressbedingungen und thermischen Schmerz, trotz voneinander abweichender Bewertungen des empfundenen Stresslevels, nicht nachweisbar. Als ursächlich ist ein Ceiling-effect, im Sinne einer funktionierenden inhibitorischen Kontrolle der MSNA durch den Baroreflex, zu diskutieren.

Die in unserer Studie festgestellte Zunahme der MSNA Aktivität durch Stress spiegelt möglicherweise ein zentral gesteuertes Phänomen wieder. Dadurch können wir demonstrieren, dass die zentralen Steuerungsmechanismen des Baroreflex auch die Schmerzempfindung kontrollieren bzw. modulieren

III. MSNA und Stress-induzierte Analgesie

Unsere mentalen Stressbedingungen führten zu einer Erhöhung der MSNA und einer Reduktion der empfundenen Schmerzintensität. Die Schmerzreduktion kann als Folge von Ablenkung oder als Folge der sympathischen Aktivierung auftreten. Leider haben wir keine Kontrollbedingungen für Ablenkung in unserem experimentellen Aufbau. Da jedoch die Stressbewertung, welche als ungefähres Maß für das Engagement und dem Grad der Ablenkung anzunehmen ist, nicht mit dem Ausmaß der Schmerzreduktion korrelierte, spricht gegen die Ablenkung als hauptursächlich und unterstützt die Annahme des führenden Einfluss der sympathischen Aktivierung auf die Schmerzreduktion. Stress-induzierte Analgesie ist ein komplexes Phänomen, welches auf ein deszendierendes endogenes Opioidsystem [VPMR⁺13, FBK⁺12], absteigende monoaminerge Pfade [Mil02, SB08] und Baroreflex Mechanismen [RE01] zurück zu führen ist. Vielfach wurde in Studien ein Einfluss des Baroreflexes auf die Schmerzmodulation gezeigt [BC04]. Durch Stimulation der Afferenzen des Baroreflexes mittels elektrischer Stimulation des N. vagus [KBSH00] oder Unterdruck im Bereich des Halses zur Stimulation der Barorezeptoren im Karotissinus [DER⁺94] konnte eine Schmerzreduktion gezeigt werden.

In unserer Studie war eine Steigerung der MSNA mit einer Herabsetzung der Schmerzintensität assoziiert und spiegelt damit die Stress-induzierte Schmerzreduktion wieder. Die Aktivierung der MSNA kann womöglich auf eine Zunahme der zentralen Steuerung zurückgeführt werden. Folglich konnten wir zeigen, dass die zentralen Baroreflex Verbindungen sowohl im physiologischen als auch unter Stress einen kontrollierenden Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben.

Viele mentale Stressbedingungen führen zu einer Erhöhung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz [FSP⁺08]. Beide Parameter fungieren als Stellgrößen der sympathischen Aktivierung, werden reziprok über den Baroreflex kontrolliert, weisen jedoch eine höhere Variabilität auf [FG99, YDD⁺10]. Leider haben wir in unserem experimentellen Design den arteriellen Blutdruck nicht erfasst. Da sich die

Herzfrequenz nicht signifikant verändert, ist eine signifikante Änderung des arteriellen Blutdrucke unwahrscheinlich. Die Quantifizierung eines direkten intraneuronalen Korrelates der sympathischen Nervenaktivität scheint den anderen Methoden in vorangegangenen Studien überlegen zu sein.

IV. Fazit und Ausblick

Unsere Ergebnisse spiegeln die enge Beziehung zwischen dem sympathischen Nervensystem und Schmerzempfinden wieder. Wir konnten zeigen, dass durch die Methode der Mikroneurographie eine deutlich differenziertere Exploration der Interaktion zwischen dem Baroreflex und Schmerz möglich ist. Unsere Studie trägt zum besseren Verständnis der Kontrollmechanismen zwischen endogener Schmerzhemmung und autonomen Nervensystem bei. Insbesondere bei chronischen Schmerzkrankungen, in welchen die Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung versagen, besteht eine Assoziation zu sympathischer Fehlregulation. Mittels Mikroneurographie können auch hier Parameter der sympathischen Aktivierung quantifiziert werden und zum besseren Verständnis der sympathischen Interaktion beitragen. Eine Studie, welche den Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen am Beispiel von Fibromyalgie Patienten und sympathischer Dysregulation näher beleuchtet, wird aktuell noch durchgeführt. Auch hier wird eine Fehlregulation des Baroreflex diskutiert welches durch Ableitung der MSNA näher exploriert wird. Weitere laufende Studien beschäftigen sich mit autonomen Fehlregulationen bei Parkinson Patienten.

Im Zuge dieser Dissertation entstand folgende Publikation: „The impact of baroreflex function on endogenous pain control - a microneurography study“, Autoren: Gothje Lautenschläger, Kathrin Habig, Christoph Best, Manfred Kaps, Mikael Elam, Frank Birklein, Heidrun H. Krämer. Die Publikation ist aktuell im European Journal of Neuroscience nach Revision resubmitted.

V. ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY

I. Zusammenfassung: Einfluss des Baroreflexes auf die endogene Schmerzhemmung - eine Mikroneurographie Studie

Schmerz ist eine multifaktorielle beeinflusste Empfindung und kann auf vielen Ebenen sowohl pronozizeptiv als auch antinozizeptiv moduliert werden. Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Schmerzwahrnehmung ist das sympathische Nervensystem. Eine kurzfristige Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt bei gesunden Menschen zu einer Reduktion der Schmerzempfindung. Dies kann in Extremsituationen, wie einem Autounfall oder einer Kriegsverletzung, zu einer starken Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Verletzung und der empfundenen Schmerzintensität führen. Eine dauerhafte Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist wiederum assoziiert mit chronischen Schmerzsyndromen.

Das Phänomen der Stress-induzierten Analgesie wird über das endogene Opioidsystem als auch deszendierende adrenerge und serotonerge Bahnen vermittelt. Wichtige Schaltstationen sind im Hirnstamm lokalisiert und beinhalten das periaqueductale Grau und die rostroventromediale Medulla oblongata. Von hier nehmen deszendierende Bahnen ihren Ursprung, welche in den Hinterhornzellen des Rückenmarks enden und dort nozizeptive Reize antinozizeptiv modulieren können. Jedoch spielen auch kortikale Regionen eine wichtige Rolle bei der Schmerzmodulation. Bildgebende Studien zeigten, dass der anteriore cinguläre Kortex, Anteile des insulären Kortex, Thalamus und präfrontale Kortexareale essentielle kortikale Kontrollfunktionen einnehmen. Somit ist das Phänomen der Stress-induzierten Analgesie als ein Phänomen der Top-down Kontrolle anzusehen, dessen Kontrollinstanzen kortikal sind und über Verschaltung wichtiger schmerzmodulierender Zentren im Hirnstamm, über deszendierende Bahnen die ankommenden nozizeptiven Reize bereits auf Rückenmarksebene hemmen.

In unserer Studie wurde mittels der Methode der Mikroneurographie die Wirkung thermischer Schmerzreize auf den sympathischen Ausfluss sowie die Modulation dessen durch mentalen Stress untersucht. Bei der Mikroneurographie wird die sympathisch innervierte Nervenaktivität zu den Vasokonstriktoren der Widerstandsgefäße

(MSNA = muskuläre sympathische Nervenaktivität) intraneuronal abgeleitet.

Es nahmen 23 gesunde männliche Probanden an der Studie teil, von 18 Teilnehmern konnte eine suffiziente MSNA abgeleitet werden. Als Schmerzreiz wurden thermische Reize auf den Fußrücken appliziert, die Schmerzschwellen für Hitze- und Kälteschmerz wurde vorher individuell bei jedem Probanden bestimmt. Der Hitze- und Kälteschmerz wurde allein und mit zusätzlicher sympathischer Aktivierung durch mentale Stressbedingungen appliziert. Das Versuchsprotokoll umfasste: 1. Ruhe-Baseline; 2. Hitzeschmerz oder Kälteschmerz allein; 3. Hitzeschmerz oder Kälteschmerz mit Kopfrechnen; 4. Hitzeschmerz oder Kälteschmerz mit lautem Singen; 5. Hitzeschmerz oder Kälteschmerz mit Vortrag halten. Jede Bedingung wurde für 300 Sekunden und mit 300 Sekunden dazwischenliegender Pause appliziert. Die Probanden mussten während der Bedingungen kontinuierlich ihren Schmerz auf einer numerischen Rating Skala bewerten.

Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der MSNA durch die Applikation von Hitzeschmerz und Kälteschmerz. Der Anstieg war bei Hitzeschmerz ausgeprägter als bei Kälteschmerz. Durch die zusätzlichen Stress-Bedingungen konnte ein weiterer Anstieg der MSNA erreicht werden. Bezüglich der Schmerzratings kam es durch die Stress-Bedingungen zu einer signifikanten Schmerzreduktion sowohl bei Hitze- und bei Kälteschmerz. Die Schmerzintensität unterschied sich nicht zwischen den thermischen Reizen. Die MSNA Aktivität zeigte eine negative Korrelation mit der Schmerzintensität und eine positive Korrelation mit der Schmerz-Reduktion. Die Herzfrequenz zeigte keinen signifikanten Anstieg.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse mit additivem MSNA Anstieg durch die Stress-Bedingungen und simultaner Schmerzreduktion sind wir überzeugt davon, dass der Baroreflex als Teil der endogenen Schmerzhemmung im Sinne der Stress-induzierten Analgesie gesehen werden kann. Auch Ablenkung kann zu einer Schmerzreduktion führen, da jedoch der empfundene Stresslevel als Maß für die Ablenkung, keinen Einfluss auf die Schmerzreduktion hatte, gehen wir davon aus, dass in unserem Fall die sympathische Aktivierung der wesentliche einflussnehmende Faktor ist. Die Aktivierung der MSNA kann womöglich auf eine Zunahme der zentralen Steuerung zurückgeführt werden. Folglich konnten wir zeigen, dass die zentralen Baroreflex Verbindungen sowohl im physiologischen als auch unter Stress einen kontrollierenden Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben.

II. Summary: The impact of baroreflex function on endogenous pain control - a microneurography study

Pain is a feeling which does not directly correlate with the nociceptive input. It is a sensation that can be modulated by different mechanisms resulting in pain reduction or enhancement. One component that closely interacts with the sensation of pain is the sympathetic nervous system. In healthy humans stress is a natural stimulus that can trigger pain suppression, a phenomenon called stress induced analgesia (SIA). SIA explains the discrepancy between severe injuries and the little amount of pain felt in extreme stress situations like car accidents or war injuries. On the contrary, ongoing activation of the sympathetic nervous system is associated with the development and maintenance of pain chronicity.

SIA is mediated through an endogenous opioid-system and descending noradrenergic and serotonergic pathways. Important subcortical structures are the periaqueductal gray and the rostroventromedial medulla oblongata. Cortical structures such as the insular cortex, the prefrontal and orbitofrontal cortices and the anterior mid-cingulate cortex are involved in SIA as well. SIA can be attributed as a top-down regulation.

In our study we used the method of microneurography to further investigate the relationship between the sympathetic nervous system, pain and stress. Microneurography is a method to directly quantify neural sympathetic nerve activity. We observed the sympathetic-muscle-nerve-activity (MSNA) which represents exclusively vasoconstrictor impulses to the vessels of the muscular bed.

23 young men participated in this study; from 18 participants MSNA of the peroneal nerve was successfully recorded throughout the entire experiment. As painful stimulus we applied heat and cold pain with a thermode on the dorsum of the foot. The thermal pain thresholds were obtained individually. Heat and cold pain was applied alone and combined with mental stress tasks. MSNA was investigated during the following conditions, each condition lasting 300 seconds: 1. baseline; 2. heat and cold pain on its own; 3. heat and cold pain with mental arithmetic; 4. heat and cold pain with loud singing; 5. heat and cold pain with giving a speech. The stimulation was interrupted by recording of a 300 seconds resting baseline. The participants were asked to continuously rate their pain on numerical rating scale.

We were able to show a significant increase of the MSNA by exposing the participants to painful heat and cold. The increase was higher for heat pain compared to cold pain. The mental stress tasks led to a further increase of MSNA. No difference in the elicited pain intensity between heat and cold stimulation could be detected. Concerning the VAS ratings, the different stress stimuli significantly reduced cold as well as heat elicited pain intensity. MSNA activity correlated negatively with pain

intensity and positively with pain reduction. The heart rate showed no significant increase through the mental stress tasks.

In summary we were able to demonstrate MSNA increase by thermal pain combined with mental stress tasks as well as pain reduction. We showed that the baroreflex plays an important role for the endogenous pain inhibition. Distraction is another factor that can induce pain reduction. In our study stressfulness ratings (as an estimate for engagement and distraction) did not predict analgesia which supports the role of sympathetic activation and argues against distraction as a major confounder. The augmented MSNA activity detected in our study could represent increased central drive. Thus, we could demonstrate that central baroreceptor circuits control pain under physiological conditions and during stress.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC = Anterior cingular cortex
ANOVA = Analysis of variance, Varianzanalyse
ASIC = Acid sensing Ion Channel
ATP = Adenosin-Triphosphat
BF = Burstfrequenz (Bursts pro Minute)
BI = Burstinzidenz (Bursts pro 100 Herzschläge)
CMH-Nozizeptoren = C-Mechano-Hitze Nozizeptoren
CMiHi -Rezeptoren = C-mechanoinsensitiv und hitzeinsensitiv Nozizeptoren
CMP = Condition modulated pain
CRH = Corticotropin-releasing Hormone
DNIC = Diffus-noxious-inhibitory-control
EEG = Elektroenzephalogramm
fMRT = Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA = γ -Aminobuttersäure
HPA-Achse = Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren Achse
HRV = Herzratenvariabilität
HS = Hitzeschmerz
HT = Hydroxytryptamin
IAPS = International Affective Picture System
IASP = Internationale Gesellschaft zur Erforschung des Schmerzes
IQR = Interquartile range
kHz = Kiloherz
KS = Kälteschmerz
LBNP = Lower-body-negative-pressure
LC = Locus coeruleus
mA = Milliampere
MSNA = muscle sympathetic nerve activity, muskuläre sympathische Nervenaktivität
NCS = Nucleus cuneiformes
NLG = Nervenleitgeschwindigkeit
NRM = Nucleus Raphe Magnus
NTS = Nucleus tractus solitarius

PAG = Periaqueductale Grau
PBN = Nucleus parabrachialis
RVM = Rostroventrale Medulla oblongata
SIA = Stress-induzierte Analgesie
sLORETA = Low-resolution brain electromagnetic tomography
SPA = Stimulation produced Analgesia
SSNA = Skin sympathetic nerve activity, sympathische Nervenaktivität der Haut
TREK1 = Mechano-gated potassium Channel. Kaliumkanal
TRPV = Transienten Rezeptorpotenzialkanäle
TSA = Thermal sensory Analyzer II
TSTT = Spinothalamischen-trigeminothalamischen Trakt
TYP I AMH Rezeptoren = A-delta-Mechanorezeptoren
Typ II AMH Rezeptoren = polymodale A-delta-Nozizeptoren
VAS = Visuelle Analogskala

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

I.1.	Deszendierende Schmerzhemmung, Grafik von Tracey et al. [TM07]	6
I.2.	Prinzip der Stress-induzierten Analgesie mit beteiligten Strukturen, Grafik von Schlereth et al. [SB08]	15
I.3.	Simultane Aufnahme von SSNA und MSNA jeweils im N. peroneus mit Aufzeichnung des Blutdrucks und der Herzrate. Während die MSNA eine inverse Beziehung zum Blutdruck aufweist, ist die SSNA unabhängig. Grafik von Vallbo et al. [VHW04]	20
I.4.	Mikroneurographie Aufnahme der MSNA aus dem N. peroneus	20
II.1.	Schematischer Aufbau des verwendeten Mikroneurographie Versuchsaufbaus	25
II.2.	Messelektrode, Referenzelektrode und Vorverstärker am Bein eines Probanden	26
II.3.	Fotographie des thermal sensory Analyzers II	26
II.4.	Fotographie der Thermode am Fußrücken	27
III.1.	Die Burstfrequenz zeigt einen signifikant höheren Anstieg durch die Hitzeapplikation im Vergleich zur Kälteapplikation ($F(1, 1) = 4, 9, p = 0, 034$).	30
III.2.	Burstfrequenz während Kälteschmerz (KS) unter den Bedingungen: Kälteschmerzapplikation allein (Viereck); Kälteschmerz mit Kopfrechnen (Kreis); Kälteschmerz mit Singen (Dreieck); Kälteschmerz mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Burstfrequenz durch Kälteschmerz ($F(4, 683, 14, 050) = 33, 87, p < 0, 001$) und ein signifikanter additiver Anstieg durch alle Stress-Bedingungen ($F(1, 1) = 32, 500, p < 0, 001$).	32

III.3. Burstfrequenz während Hitzeschmerz (HS) unter den Bedingungen: Hitzeschmerzapplikation allein (Viereck); Hitzeschmerz mit Kopfrechnen (Kreis); Hitzeschmerz mit Singen (Dreieck); Hitzeschmerz mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Burstfrequenz durch Hitzeschmerz ($F(4, 683, 14, 050) = 44, 65, p < 0, 001$) und ein signifikanter additiver Anstieg durch alle Stress-Bedingungen ($F(1, 1) = 5, 651, p = 0, 021$). Im einzelnen waren Hitzeschmerz mit Singen ($F(1, 1) = 8, 20, p = 0, 008$) und Hitzeschmerz mit Vortrag halten ($F(1, 1) = 4, 95, p = 0, 04$) signifikant, Hitzeschmerz mit Kopfrechnen n.s..	33
III.4. Burstinzidenz zeigt einen tendenziell höheren Anstieg durch die Hitzeapplikation als durch Kälteapplikation; das Signifikanzniveau wird nicht erreicht.	35
III.5. Burstinzidenz während Kälteschmerz (KS) unter den Bedingungen: Kälteschmerzapplikation alleine (Viereck); Kälteschmerz mit Kopfrechnen (Kreis); Kälteschmerz mit Singen (Dreieck); Kälteschmerz mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Burstinzidenz durch Kälteschmerz ($F(4, 683, 14, 050) = 40, 95, p < 0, 001$) und ein signifikanter additiver Anstieg durch alle Stress-Bedingungen ($F(1, 1) = 25, 588, p < 0, 001$).	37
III.6. Burstinzidenz während Hitzeschmerz (HS) unter den Bedingungen: Hitzeschmerzapplikation alleine (Viereck); Hitzeschmerz mit Kopfrechnen (Kreis); Hitzeschmerz mit Singen (Dreieck); Hitzeschmerz mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Burstinzidenz durch Hitzeschmerz ($F(4, 683, 14, 050) = 21, 32, p < 0, 001$), der additive Anstieg durch die Stress-Bedingungen war nur für Hitzeschmerz mit Singen signifikant ($F(1, 1) = 4, 54, p = 0, 042$).	38
III.7. Die Intensität des Kälteschmerzes (Viereck) wird durch die Stress-Tasks signifikant gesenkt ($F(1, 1) = 10, 64, P = 0, 002$). Dies ist für Kälteschmerz mit Singen (Dreieck; $F(1, 1) = 10, 26, p = 0, 005$) und mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck; $F(1, 1) = 9, 16, p = 0, 007$) signifikant, die Bedingung Kälteschmerz mit Kopfrechnen (Kreis) hat das Signifikanzniveau verfehlt.	41

III.8. Die Intensität des Hitzeschmerzes (Viereck) wird durch die Stress-Tasks signifikant gesenkt ($F(1, 1) = 6,50, p = 0,015$). Dies ist für Hitzeschmerz mit Singen (Dreieck; $F(1, 1) = 4,76, p = 0,043$) und mit Vortrag halten (umgekehrtes Dreieck; $F(1, 1) = 4,5, p = 0,048$) signifikant, die Bedingung Hitzeschmerz mit Kopfrechnen (Kreis) hat das Signifikanzniveau knapp verfehlt.	43
III.9. Die Herzfrequenz zeigt keinen signifikanten Anstieg während der Kälteschmerz Bedingungen (Kälteschmerz = Viereck, Kälteschmerz mit Kopfrechnen = Kreis, Kälteschmerz mit Singen = Dreieck, Kälteschmerz mit Vortrag = umgekehrtes Dreieck).	46
III.10 Die Herzfrequenz zeigt einen tendenziellen Anstieg bei den Hitzeschmerz Bedingungen, jedoch ist der Anstieg nicht signifikant (Hitzeschmerz = Viereck, Hitzeschmerz mit Kopfrechnen = Kreis, Hitzeschmerz mit Singen = Dreieck, Hitzeschmerz mit Vortrag = umgekehrtes Dreieck).	47

TABELLENVERZEICHNIS

III.1. Ergebnisse Burstfrequenz bei Kälteschmerz	34
III.2. Ergebnisse Burstfrequenz bei Hitzeschmerz	34
III.3. Ergebnisse Burstinzidenz bei Kälteschmerz	39
III.4. Ergebnisse Burstinzidenz bei Hitzeschmerz	39
III.5. VAS Kälteschmerz	40
III.6. VAS Hitzeschmerz	42
III.7. Herzfrequenz bei Hitzeschmerz	45
III.8. Herzfrequenz bei Kälteschmerz	45

LITERATURVERZEICHNIS

- [ACMN⁺10] L. M. Antunes-Correa, R. C. Melo, T. S. Nobre, L. M. Ueno, F. G. Franco, A. M. Braga, M. U. Rondon, P. C. Brum, A. C. Barretto, H. R. Middlekauff, and C. E. Negrao. Impact of gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 12(1):58–65, 2010.
- [Ada76] John E Adams. Naloxone reversal of analgesia produced by brain stimulation in the human. *Pain*, 2(2):161–166, 1976.
- [ASL⁺07] Masato Asahina, Ryuji Sakakibara, Zhi Liu, Takashi Ito, Yoshitaka Yamanaka, Ken Nakazawa, Eiji Shimizu, and Takamichi Hattori. The raphe magnus/pallidus regulates sweat secretion and skin vasodilation of the cat forepaw pad: a preliminary electrical stimulation study. *Neurosci Lett*, 415(3):283–287, 2007.
- [AWM87] E A Anderson, B G Wallin, and A L Mark. Dissociation of sympathetic nerve activity in arm and leg muscle during mental stress. *Hypertension*, 9(6 Pt 2):III114–9, 1987.
- [BB11] C. Sprenger; U. Bingel and C. Büchel. Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation. *Pain*, 152(2):428–439, 2011.
- [BBB⁺09] AR Burton, I Birznieks, PS Bolton, LA Henderson, and VG Macefield. Effects of deep and superficial experimentally induced acute pain on muscle sympathetic nerve activity in human subjects. *J Physiol*, 587(1):183–193, 2009.
- [BBM08] AR Burton, R Brown, and VG Macefield. Selective activation of muscle and skin nociceptors does not trigger exaggerated sympathetic responses in spinal-injured subjects. *Spinal Cord*, 46(10):660–665, 2008.
- [BC04] Stephen Bruehl and Ok Yung Chung. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(4):395–414, 2004.

- [Ben06] E. E. Benarroch. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci*, 27 Suppl 2:S130–3, 2006.
- [Ben07] Eduardo E Benarroch. Thermoregulation recent concepts and remaining questions. *Neurology*, 69(12):1293–1297, 2007.
- [BF78] Allan I Basbaum and Howard L Fields. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol*, 4(5):451–462, 1978.
- [BF79] Michael M. Behbehani and Howard L. Fields. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res*, 170(1):85–93, 1979.
- [BF84] Allan I Basbaum and Howard L Fields. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual review of neuroscience*, 7(1):309–338, 1984.
- [BF09] R. K. Butler and D. P. Finn. Stress-induced analgesia. *Prog Neurobiol*, 88(3):184–202, 2009.
- [Bin10] U Bingel. Mechanismen der endogenen schmerzmodulation am beispiel der placeboanalgesie. *Der Schmerz*, 24(2):122–129, 2010.
- [BLS⁺06] U Bingel, J Lorenz, E Schoell, C Weiller, and C Büchel. Mechanisms of placebo analgesia: racc recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, 120(1):8–15, 2006.
- [BMS83] Richard J. Bodnar, Kevin P. Merrigan, and Ellen Sperber. Potentiation of cold-water swim analgesia and hypothermia by clonidine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 19(3):447–451, 1983.
- [BSH⁺07] U Bingel, E Schoell, W Herken, C Büchel, and A May. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system. *Pain*, 131(1):21–30, 2007.
- [BT08] Ulrike Bingel and Irene Tracey. Imaging cns modulation of pain in humans. *Physiology*, 23(6):371–380, 2008.
- [BVN⁺15] Volodymyr B Bogdanov, Alessandro Vigan, Quentin Noirhomme, Olena V Bogdanova, Nathalie Guy, Steven Laureys, Perry F Renshaw, Radhouane Dallel, Christophe Phillips, and Jean Schoenen. Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: an fmri study in healthy subjects. *Behav Brain Res*, 281:187–198, 2015.

- [CEF99] CG Crandall, RA Etzel, and DB Farr. Cardiopulmonary baroreceptor control of muscle sympathetic nerve activity in heat-stressed humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 277(6):H2348–H2352, 1999.
- [CGMss] Michael J Caterina, Michael S Gold, and Richard A Meyer. Molecular biology of nociceptors. *The neurobiology of pain*, pages 1–33, 2005, Oxford University Press.
- [CJ01] Michael J Caterina and David Julius. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annual review of neuroscience*, 24(1):487–517, 2001.
- [CKVM93] Terence J Coderre, Joel Katz, Anthony L Vaccarino, and Ronald Melzack. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52(3):259–285, 1993.
- [CMB+86] Michael H. Chase, Francisco R. Morales, Peter A. Boxer, Simon J. Fung, and Peter J. Soja. Effect of stimulation of the nucleus reticularis gigantocellularis on the membrane potential of cat lumbar motoneurons during sleep and wakefulness. *Brain Res*, 386(1&2):237–244, 1986.
- [CP91] Frank M Clark and Herbert K Proudfit. Projections of neurons in the ventromedial medulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *Brain Res*, 540(1):105–115, 1991.
- [CR09] Jason R Carter and Chester A Ray. Sympathetic neural responses to mental stress: responders, nonresponders and sex differences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 296(3):H847–H853, 2009.
- [CSK+04] Michael J. Cutler, Nicolette Muentner Swift, David M. Keller, Wendy L. Wasmund, and Michael L. Smith. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea. *Journal of Applied Physiology*, 96(2):754–761, 2004.
- [CSS92] R Callister, N O Suwarno, and D R Seals. Sympathetic activity is influenced by task difficulty and stress perception during mental challenge in humans. *J Physiol*, 454(1):373–387, 1992.
- [CVR+12] Agustina Cabral, Spring Valdivia, Mirta Reynaldo, Nicole E Cyr, Eduardo A Nillni, and Mario Perello. Short-term cold exposure activa-

tes trh neurons exclusively in the hypothalamic paraventricular nucleus and raphe pallidus. *Neurosci Lett*, 518(2):86–91, 2012.

- [CWC02] Jian Cui, Thad E Wilson, and Craig G Crandall. Baroreflex modulation of sympathetic nerve activity to muscle in heat-stressed humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 282(1):R252–R258, 2002.
- [DER⁺94] B. R. Dworkin, T. Elbert, H. Rau, N. Birbaumer, P. Pauli, C. Droste, and C. H. Brunia. Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(14):6329–33, 1994.
- [DHT⁺03] R. A. L. Dampney, J. Horiuchi, T. Tagawa, M. A. P. Fontes, P. D. Potts, and J. W. Polson. Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. *Acta Physiol Scand*, 177(3):209–218, 2003.
- [DKC11] John J Durocher, Jenna C Klein, and Jason R Carter. Attenuation of sympathetic baroreflex sensitivity during the onset of acute mental stress in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 300(5):H1788–H1793, 2011.
- [DKK⁺02] Vincenzo Donadio, Mika Kallio, Tomas Karlsson, Magnus Nordin, and B Gunnar Wallin. Inhibition of human muscle sympathetic activity by sensory stimulation. *J Physiol*, 544(1):285–292, 2002.
- [DLE⁺12] Vincenzo Donadio, Rocco Liguori, Mikael Elam, Tomas Karlsson, Maria Pia Giannoccaro, Goran Pegenius, Federica Giambattistelli, and Bengt Gunnar Wallin. Muscle sympathetic response to arousal predicts neurovascular reactivity during mental stress. *J Physiol*, 590(12):2885–2896, 2012.
- [DM80] Joel E Dimsdale and Jonathan Moss. Plasma catecholamines in stress and exercise. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 243(4):340–342, 1980.
- [DS41] Fred E D’Amour and Donn L Smith, E. A method for determining loss of pain sensation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 72(1):74–79, 1941.
- [EBS⁺09] Falk Eippert, Ulrike Bingel, Eszter D Schoell, Juliana Yacubian, Regine Klingler, Jürgen Lorenz, and Christian Büchel. Activation of the

opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, 63(4):533–543, 2009.

- [ELH⁺06] Sigrid Elsenbruch, Ayscha Lucas, Gerald Holtmann, Sebastian Haag, Guido Gerken, Natalie Riemenschneider, Jost Langhorst, Annemieke Kavelaars, Cobi J. Heijnen, and Manfred Schedlowski. Public speaking stress-induced neuroendocrine responses and circulating immune cell redistribution in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 101(10):2300–2307, 2006.
- [Esl82] M Esler. Assessment of sympathetic nervous function in humans from noradrenaline plasma kinetics. *Clin Sci*, 62:247–254, 1982.
- [Esl95] M Esler. The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging, and in hypertension. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2:755–73, 1995.
- [FBK⁺12] M. Fechir, M. Breimhorst, S. Kritzmann, C. Geber, T. Schlereth, B. Baier, and F. Birklein. Naloxone inhibits not only stress-induced analgesia but also sympathetic activation and baroreceptor-reflex sensitivity. *European Journal of Pain*, 16(1):82–92, 2012.
- [FCD⁺00] J. E. Fischer, A. Calame, A. C. Dettling, H. Zeier, and S. Fanconi. Objectifying psychomental stress in the workplace â an example. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 73(1):S46–S52, 2000.
- [FG99] Herta Flor and Sabine M Grosser. Conditioned stress-induced analgesia in humans. *European Journal of Pain*, 3(4):317–324, 1999.
- [FSK⁺09] M. Fechir, T. Schlereth, S. Kritzmann, S. Balon, N. Pfeifer, C. Geber, M. Breimhorst, T. Eberle, M. Gamer, and F. Birklein. Stress and thermoregulation: different sympathetic responses and different effects on experimental pain. *Eur J Pain*, 13(9):935–41, 2009.
- [FSP⁺08] M Fechir, T Schlereth, T Purat, S Kritzmann, C Geber, T Eberle, M Gamer, and F Birklein. Patterns of sympathetic responses induced by different stress tasks. *Open Neurol J*, 2:25, 2008.
- [Gab01] Giorgio Gabella. Autonomic nervous system. In *eLS*. John Wiley & Sons, Ltd, 2001.

- [GAG83] Priscilla Grevert, Leonard H Albert, and Avram Goldstein. Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain*, 16(2):129–143, 1983.
- [Geb04] GF Gebhart. Descending modulation of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(8):729–737, 2004.
- [GGOB14] Stephan Geuter, Matthias Gamer, Selim Onat, and Christian Büchel. Parametric trial-by-trial prediction of pain by easily available physiological measures. *Pain*, 155(5):994–1001, 2014.
- [Har55] Geoffrey Wingfield Harris. *Neural control of the pituitary gland*, volume 3. E. Arnold London, 1955.
- [HCE+91] Magdolna Hornyak, Michael Cejnar, Mikael Elam, Milos Matousek, and B Gunnar Wallin. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain*, 114(3):1281–1295, 1991.
- [HDBT06] George Hadjipavlou, Paul Duncley, Timothy E. Behrens, and Irene Tracey. Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: A diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*, 123(1&2):169–178, 2006.
- [HTJV94] J Hansen, GD Thomas, TN Jacobsen, and RG Victor. Muscle metaboreflex triggers parallel sympathetic activation in exercising and resting human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 266(6):H2508–H2514, 1994.
- [HY97] Yoshikawa Hoshikawa and Yoshiharu Yamamoto. Effects of stroop color-word conflict test on the autonomic nervous system responses. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 272(3):H1113–H1121, 1997.
- [IM10] G. D. Iannetti and A. Mouraux. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental Brain Research*, 205(1):1–12, 2010.
- [JB01] David Julius and Allan I. Basbaum. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852):203–210, 2001.
- [JLG78] P Janicki, J Libich, and W Gumulka. Lack of habituation of pain evoked potentials after naloxone. *Polish journal of pharmacology and pharmacy*, 31(3):201–205, 1978.

- [JMH13] Cheree James, Vaughan G Macefield, and Luke A Henderson. Real-time imaging of cortical and subcortical control of muscle sympathetic nerve activity in awake human subjects. *Neuroimage*, 70:59–65, 2013.
- [Jor01] David Jordan. Autonomic control. In *eLS*. John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
- [KAB⁺13] Heidrun H Krämer, Stephan-Johann Ament, Markus Breimhorst, Andre Klega, Katharina Schmieg, Corina Endres, Hans-Georg Buchholz, Mikael Elam, Mathias Schreckenberger, and Frank Birklein. Central correlation of muscle sympathetic nerve activation during baroreflex unloading - a microneurography - positron emission tomography study. *European Journal of Neuroscience*, 2013.
- [KBSH00] A. Kirchner, F. Birklein, H. Stefan, and H.O. Handwerker. Left vagus nerve stimulation suppresses experimentally induced pain. *Neurology*, 55(8):1167–1171, 2000.
- [KH94] Clemens Kirschbaum and Dirk H. Hellhammer. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19(4):313–333, 1994.
- [KSKR09] Nathan T Kuipers, Charity L Sauder, Matthew L Kearney, and Chester A Ray. Interactive effect of aging and local muscle heating on renal vasoconstriction during isometric handgrip. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 297(2):F327, 2009.
- [KTK⁺94] B A Kingwell, J M Thompson, D M Kaye, G A McPherson, G L Jennings, and M D Esler. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation*, 90(1):234–40, 1994.
- [LBDB79] Daniel Le Bars, Anthony H Dickenson, and Jean-Marie Besson. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3):283–304, 1979.
- [LJB⁺04] Matthew D. Lieberman, Johanna M. Jarcho, Steve Berman, Bruce D. Naliboff, Brandall Y. Suyenobu, Mark Mandelkern, and Emeran A. Mayer. The neural correlates of placebo effects: a disruption account. *Neuroimage*, 22(1):447–455, 2004.
- [LM04] Gary R. Lewin and Rabih Moshourab. Mechanosensation and pain. *J Neurobiol*, 61(1):30–44, 2004.

- [Mag11] PD Dr Walter Magerl. Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In *Schmerzpsychotherapie*, pages 29–75. Springer, 2011.
- [Man98] T. Mano. Microneurographic research on sympathetic nerve responses to environmental stimuli in humans. *Jpn J Physiol*, 48(2):99–114, 1998.
- [MAPB77] JT Madden, H Akil, RL Patrick, and JD Barchas. Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. 1977.
- [MB94] Harold Merskey and Nikolai Bogduk. Classification of chronic pain, iasp task force on taxonomy. *Seattle, WA: International Association for the Study of Pain Press. (Also available online at www.iasp-pain.org)*, 1994.
- [MC81] Richard A Meyer and James N Campbell. Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science*, 213(4515):1527–1529, 1981.
- [MCL⁺11] Ruth Moont, Yonatan Crispel, Rina Lev, Dorit Pud, and David Yarnitsky. Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (cpm), a loreta study. *Pain*, 152(7):1469–1477, 2011.
- [MCPS95] B. J. Morgan, D. C. Crabtree, M. Palta, and J. B. Skatrud. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *Journal of Applied Physiology*, 79(1):205–213, 1995.
- [MH10] Vaughan G Macefield and Luke A Henderson. Real-time imaging of the medullary circuitry involved in the generation of spontaneous muscle sympathetic nerve activity in awake subjects. *Hum Brain Mapp*, 31(4):539–549, 2010.
- [Mil02] M. J. Millan. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 66(6):355–474, 2002.
- [MIT06] T. Mano, S. Iwase, and S. Toma. Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans. *Clin Neurophysiol*, 117(11):2357–84, 2006.
- [Mod04] A New Biopsychosocial Model. Fibromyalgie als störung der zentralen schmerz-und stressverarbeitung. 2004.
- [MPS⁺10] Ruth Moont, Dorit Pud, Elliot Sprecher, Gil Sharvit, and David Yarnitsky. ppain inhibits pain mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain*, 150(1):113–120, 2010.

- [MRCR06] Richard A Meyer, M Ringkamp, JN Campbell, and SN Raja. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. *Wall and Melzack's textbook of pain*, 5:3–34, 2006.
- [MVNW85] A L Mark, R G Victor, C Nerhed, and B G Wallin. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*, 57(3):461–9, 1985.
- [MWA⁺71] David J Mayer, Thomas L Wolfe, Huda Akil, Brooks Carder, and John C Liebeskind. Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science*, 174(4016):1351–1354, 1971.
- [NF95] Magnus Nordin and Jan Fagius. Effect of noxious stimulation on sympathetic vasoconstrictor outflow to human muscles. *J Physiol*, 489(Pt 3):885–894, 1995.
- [NMS⁺97] Yuki Niimi, Toshiyoshi Matsukawa, Yoshiki Sugiyama, A. S. M. Shamsuzzaman, Hiroki Ito, Gen Sobue, and Tadaaki Mano. Effect of heat stress on muscle sympathetic nerve activity in humans. *J Auton Nerv Syst*, 63(1&2):61–67, 1997.
- [NP00] K. Nuseir and H. K. Proudfit. Bidirectional modulation of nociception by gaba neurons in the dorsolateral pontine tegmentum that tonically inhibit spinally projecting noradrenergic a7 neurons. *Neuroscience*, 96(4):773–783, 2000.
- [OLK⁺04] Michael H Ossipov, Josephine Lai, Tamara King, Todd W Vanderah, T Philip Malan, Victor J Hruby, and Frank Porreca. Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *J Neurobiol*, 61(1):126–148, 2004.
- [PB04] Donald D Price and MC Bushnell. Overview of pain dimensions and their psychological modulation. *Psychological methods of pain control: basic science and clinical perspectives, progress in pain research and management*, 29:3–17, 2004.
- [POS⁺15] Gabor Perlaki, Gergely Orsi, Attila Schwarcz, Peter Bodi, Eniko Plozer, Kristof Biczó, Mihaly Aradi, Tamas Doczi, Samuel Komoly, and Laszlo Hejmel. Pain-Related Autonomic Response Is Modulated By The Medial Prefrontal Cortex: An ECG-fMRI Study In Men. *J Neurol Sci*, 2015.
- [PWO90] ZZ Pan, JT Williams, and PB Osborne. Opioid actions on single nucleus raphe magnus neurons from rat and guinea-pig in vitro. *J Physiol*, 427(1):519–532, 1990.

- [PWW93] Z. Z. Pan, M. W. Wessendorf, and J. T. Williams. Modulation by serotonin of the neurons in rat nucleus raphe magnus in vitro. *Neuroscience*, 54(2):421–429, 1993.
- [QPN94] Wang Qing-Ping and Yasumitsu Nakai. The dorsal raphe: An important nucleus in pain modulation. *Brain Res Bull*, 34(6):575–585, 1994.
- [RBM⁺06] R Rolke, R Baron, C Maier, TR Tölle, R-D Treede, A Beyer, A Binder, N Birbaumer, F Birklein, and IC Bötefür. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3):231–243, 2006.
- [RE01] Harald Rau and Thomas Elbert. Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension. *Biological Psychology*, 57(1):179–201, 2001.
- [RG97] Chester A Ray and Kathryn H Gracey. Augmentation of exercise-induced muscle sympathetic nerve activity during muscle heating. *Journal of Applied Physiology*, 82(6):1719–1733, 1997.
- [RHGM97] Chester A Ray, Keith M Hume, Kathryn H Gracey, and Edward T Mahoney. Muscle cooling delays activation of the muscle metaboreflex in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 273(5):H2436–H2441, 1997.
- [RM00] Jamie L. Rhudy and Mary W. Meagher. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84(1):65–75, 2000.
- [SB08] T. Schlereth and F. Birklein. The sympathetic nervous system and pain. *Neuromolecular Med*, 10(3):141–7, 2008.
- [SDD⁺] WP Schirner, K Döring, B Dassinger, C Best, M Kaps, ER Gizewski, and HH Krämer. Gibt es eine Lateralisierung bei der Schmerzverarbeitung von Hitze-und Kälteschmerz? *Klinische Neurophysiologie*, 45(01):P95.
- [SGZ01] Cheryl L. Stucky, Michael S. Gold, and Xu Zhang. Mechanisms of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(21):11845–11846, 2001.
- [SKM91] RP Sloan, JB Korten, and Marvin M Myers. Components of heart rate reactivity during mental arithmetic with and without speaking. *Physiol Behav*, 50(5):1039–1045, 1991.

- [SLT+84] Yehuda Shavit, James W Lewis, Gregory W Terman, Robert Peter Gale, and John C Liebeskind. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science*, 223(4632):188–190, 1984.
- [SRB+96] Hans P Schobel, Matthias Ringkamp, Annja Behrmann, Clemens Forster, Roland E Schmieder, and Hermann O Handwerker. Hemodynamic and sympathetic nerve responses to painful stimuli in normotensive and borderline hypertensive subjects. *Pain*, 66(2):117–124, 1996.
- [SSF+95] Roland Schmidt, Martin Schmelz, Clemens Forster, Matthias Ringkamp, E Torebjork, and H Handwerker. Novel classes of responsive and unresponsive c nociceptors in human skin. *The Journal of Neuroscience*, 15(1):333–341, 1995.
- [SSS84] Akio Sato, Yuko Sato, and Robert F Schmidt. Changes in blood pressure and heart rate induced by movements of normal and inflamed knee joints. *Neurosci Lett*, 52(1):55–60, 1984.
- [Str78] H Stempel. [adaptive modifications of cold pain. iii. communication: short-term experiments with 1-min-intervals (author’s transl)]. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 39(1):63–72, 1978.
- [SW77] Göran Sundlöf and B. Gunnar Wallin. The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man. *J Physiol*, 272(2):383–397, 1977.
- [SW78] G Sundlöf, G.f and BG Wallin. Human muscle nerve sympathetic activity at rest. relationship to blood pressure and age. *J Physiol*, 274(1):621–637, 1978.
- [TH73] HE Torebjoerk and RG Hallin. Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of a and c fibre responses in intact human skin nerves. *Experimental Brain Research*, 16(3):321–332, 1973.
- [TM07] I. Tracey and P. W. Mantyh. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3):377–91, 2007.
- [TNK+11] N. Takahashi, T. Nakamura, N. Kanno, K. Kimura, Y. Toge, K. H. Lee, and F. Tajima. Local heat application to the leg reduces muscle sympathetic nerve activity in human. *Eur J Appl Physiol*, 111(9):2203–11, 2011.

- [Tod10] Andrew J Todd. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(12):823–836, 2010.
- [TRdS05] Andrew J Todd and Alfredo Ribeiro-da Silva. Molecular architecture of the dorsal horn. *The neurobiology of pain*, pages 65–94, 2005.
- [TSL+84] Gregory William Terman, Yehuda Shavit, James W Lewis, J Timothy Cannon, and John C Liebeskind. Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress. *Science*, 226(4680):1270–1277, 1984.
- [TSS+05] Kati Thieme, Claudia Spies, Pranav Sinha, Dennis C. Turk, and Herta Flor. Predictors of pain behaviors in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care & Research*, 53(3):343–350, 2005.
- [V. 11] V. Legrain, GD. Lannetti, L. Plaghki; A. Mouraux. The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body. *Prog Neurobiol*, 93(1):111–124, 2011.
- [VB09] Chantal Villemure and M Catherine Bushnell. Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *The Journal of Neuroscience*, 29(3):705–715, 2009.
- [VHTW79] A. B. Vallbo, K. E. Hagbarth, H. E. Torebjork, and B. G. Wallin. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev*, 59(4):919–957, 1979.
- [VHW04] A. B. Vallbo, K. E. Hagbarth, and B. G. Wallin. Microneurography: how the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol*, 96(4):1262–9, 2004.
- [VLS+87] R G Victor, W N Leimbach, D R Seals, B G Wallin, and A L Mark. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*, 9(5):429–36, 1987.
- [VPMR+13] E Vachon-Preseau, MO Martel, M Roy, E Caron, G Albouy, MF Marin, I Plante, MJ Sullivan, SJ Lupien, and P Rainville. Acute stress contributes to individual differences in pain and pain-related brain activity in healthy and chronic pain patients. *The Journal of Neuroscience*, 33(16):6826–6833, 2013.
- [VST10] M Valet, T Sprenger, and TR Tölle. Untersuchungen zur zerebralen Verarbeitung von Schmerzen mit funktioneller Bildgebung. *Der Schmerz*, 24(2):114–121, 2010.

- [WHM77] WD Willis, LH Haber, and RF Martin. Inhibition of spinothalamic tract cells and interneurons by brain stem stimulation in the monkey. *J Neurophysiol*, 40(4):968–981, 1977.
- [WJ07] William D. Willis Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Research Reviews*, 55(2):297–313, 2007.
- [WM82] Linda R Watkins and David J Mayer. Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control systems. *Science*, 216(4551):1185–1192, 1982.
- [WPT08] Katja Wiech, Markus Ploner, and Irene Tracey. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(8):306–313, 2008.
- [WRS+04] Tor D Wager, James K Rilling, Edward E Smith, Alex Sokolik, Kenneth L Casey, Richard J Davidson, Stephen M Kosslyn, Robert M Rose, and Jonathan D Cohen. Placebo-induced changes in fmri in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303(5661):1162–1167, 2004.
- [WT13] Katja Wiech and Irene Tracey. Pain, decisions, and actions: a motivational perspective. *Frontiers in neuroscience*, 7, 2013.
- [YANB+10] David Yarnitsky, Lars Arendt-Nielsen, Didier Bouhassira, Robert R Edwards, Roger B Fillingim, Michal Granot, Per Hansson, Stefan Lautenbacher, Serge Marchand, and Oliver Wilder-Smith. Recommendations on terminology and practice of psychophysical dnc testing. *European Journal of Pain*, 14(4):339–339, 2010.
- [YDD+10] P. Yilmaz, M. Diers, S. Diener, M. Rance, M. Wessa, and H. Flor. Brain correlates of stress-induced analgesia. *Pain*, 151(2):522–9, 2010.
- [YKN+05] K Yoshida, M Konishi, K Nagashima, CB Saper, and K Kanosue. Fos activation in hypothalamic neurons during cold or warm exposure: projections to periaqueductal gray matter. *Neuroscience*, 133(4):1039–1046, 2005.
- [YSS+93] Hiroyuki Yoshio, Masami Shimizu, Norihiko Sugihara, Yoshihito Kita, Kuniyoshi Shimizu, Fuyuki Minagawa, Hajime Nakabayashi, and Ryoyu Takeda. Assessment of autonomic nervous activity by heart rate spectral analysis in patients with variant angina. *Am Heart J*, 125(2):324–329, 1993.

- [YST⁺97] F. Yamazaki, S. Sagawa, R. Torii, Y. Endo, and K. Shiraki. Effects of acute hyperthermia on the carotid baroreflex control of heart rate in humans. *International Journal of Biometeorology*, 40(4):200–205, 1997.
- [ZBJ⁺05] Jon-Kar Zubieta, Joshua A Bueller, Lisa R Jackson, David J Scott, Yanjun Xu, Robert A Koeppe, Thomas E Nichols, and Christian S Stohler. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ -opioid receptors. *The Journal of Neuroscience*, 25(34):7754–7762, 2005.

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

Berghoff, Martin; Schänzer, Anne; Hildebrandt, Gerhard ; Dassinger, Benjamin; Klappstein, Gothje; Kaps, Manfred; Gizewski, Elke R; Acker, Till; Grams, Astrid (2013).

Development of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma 13 years after treatment with cladribine.

Leukemia lymphoma 54(6): 1340-1342.

Accepted bei European Journal of Neuroscience:

Lautenschläger, Gothje; Habig, Kathrin; Best, Christoph; Kaps, Manfred; Elam, Mikael; Birklein, Frank; Krämer, Heidrun.

The impact of baroreflex function on endogenous pain control - a micro-neurography study

Unter Submission bei Movement Disorders Journal:

Heidrun H. Krämer*; Gothje Lautenschläger*; Michael de Azevedo; Kathrin Dopple; Anne Schänzer; Christoph Best; Iris Reuter; Claudia Sommer; Frank Birklein.

both authors contributed equally

Reduced central sympathetic activity in early Parkinsons disease

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, den

Gothje Lautenschläger

Danksagung

Bedanken möchte ich mich

bei Herrn Prof. Kaps, für die qualifizierte Ausbildung im Bereich der Neurologie und die Förderung der wissenschaftlichen Arbeit innerhalb der Abteilung. Durch die Schaffung von Freiräumen für mein Forschungsprojekt wurde die Arbeit maßgebend gefördert.

bei Frau Prof. Heidrun Krämer-Best möchte ich mich herzlich für die umfassende Betreuung während der Dissertation, die Bereitstellung des Forschungsthemas und die gute Arbeitsatmosphäre innerhalb der Forschungsgruppe bedanken. Die Motivation und der Erfolg in unserer Forschungsgruppe wäre ohne Ihr persönliches und kreatives Engagement nicht denkbar.

bei meinem Ehemann Stefan, der mich während der Arbeit sowohl in technischen Belangen und dem Layout als auch bei der Motivation immer liebevoll unterstützt hat und der ein wichtiger Bestandteil meines Lebens ist.

im Besonderen bei meiner Familie. Ich möchte mich für die Unterstützung während des Studiums, des Berufslebens und auch in allen anderen Lebenslagen bei meinen Eltern bedanken. Ohne die liebevolle Unterstützung meiner Eltern wäre mir das nicht möglich gewesen. Auch bei meiner Schwester, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite steht möchte ich mich bedanken. Eure Unterstützung bedeutet mir sehr viel.

bei meinen Schwiegereltern die mir in Gießen ebenfalls eine große Stütze sind.

Auch einen herzlichen Dank an meine Arbeitsgruppe (Dr. Kathrin Habig, Ana Saygeh, Theda Hansen, Falk Göbel, Alexander Vlazak, Wolfgang Schirner und Michael deAzevedo) für euer Hilfe. Und noch ein herzliches Dankeschön an meine Arbeitskollegen und Freunde, von welchen viele als Probanden mit zum Erfolg der Arbeit beigetragen haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6365-8



9 783835 196365 8