

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. N. Roewer

**Die Wirkung des NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine auf die Wahrnehmung
von noxischen und nicht-noxischen Temperaturreizen auf der Haut beim
Menschen**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Carsten Söllmann

aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2007

Referent: Prof. Dr. med. M. Herbert

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. E. Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2008

Der Promovend ist Arzt

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	MATERIAL UND METHODEN	6
2.1	PROBANDEN	6
2.1.1	Training	6
2.1.2	Gesundheitsuntersuchung	6
2.2	MEDIKATION	7
2.2.1	Darreichungsform	7
2.2.2	Einnahme	7
2.3	VERSUCHSABLAUF	8
2.3.1	Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen für Temperaturreize	8
2.3.1.1	Wahrnehmungsschwelle für Warmreize	9
2.3.1.2	Wahrnehmungsschwelle für Kaltreize	9
2.3.1.3	Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerz	9
2.3.2	Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize	9
2.3.3	Schmerzintensitätsmessung bei noxischem Hitzereiz	10
2.3.4	Bestimmung der Flarefläche	10
2.3.5	Quantitative Erfassung von Allodynie, primärer und sekundärer Hyperalgesie	11
2.3.5.1	Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize	11
2.3.5.2	Ausdehnung der Allodyniezone	11
2.3.5.3	Ausdehnung der sekundären Hyperalgesiezone	11
2.3.5.4	Wahrnehmungsschwellen für Temperaturreize	11
2.3.6	Perfusionsmessung innerhalb und außerhalb des Reizareals	12
2.4	STATISTIK	13
3	ERGEBNISSE	14
3.1	AUSWIRKUNG VON MEMANTINE AUF DIE WAHRNEHMUNGSSCHWELLEN FÜR TEMPERATURREIZE	14
3.1.1	Wahrnehmungsschwellen für Warmreize	14
3.1.1.1	Ausgangswerte	14
3.1.1.2	Veränderungen nach Applikation des noxischen Hitzereizes	14
3.1.2	Wahrnehmungsschwellen für Kaltreize	17
3.1.2.1	Ausgangswerte	17
3.1.2.2	Veränderungen nach Applikation des noxischen Hitzereizes	17
3.1.3	Wahrnehmungsschwellen für Hitzeschmerzreize	19
3.1.3.1	Ausgangswerte	19
3.1.3.2	Veränderungen nach Applikation des noxischen Hitzereizes	20

3.2 AUSWIRKUNG VON MEMANTINE AUF DIE WAHRNEHMUNGSSCHWELLE FÜR MECHANISCHE REIZE	22
3.2.1 Ausgangswerte.....	22
3.2.2 Veränderungen im Reizareal nach Applikation des noxischen Hitzeizes.....	22
3.3 AUSWIRKUNG VON MEMANTINE AUF DIE SCHMERZINTENSITÄT BEI NOXISCHEM HITZEREIZ	23
3.4 AUSWIRKUNG VON MEMANTINE AUF DIE HAUTDURCHBLUTUNG INNERHALB UND AUßERHALB DES REIZAREALS	24
3.4.1 Größe der Flarefläche.....	24
3.4.2 Perfusion	25
3.5 AUSWIRKUNG VON MEMANTINE AUF DIE ZONEN ERHÖHTER SENSIBILITÄT	27
3.5.1 Ausdehnung der Allodyniezone	27
3.5.2 Ausdehnung der sekundären Hyperalgesiezonen.....	28
4 DISKUSSION	29
4.1 SCHMERZWahrnehmung UND -MODULATION.....	29
4.2 SENSORISCHE WAHRNEHMUNG UND DEREN MODULATION	31
4.3 DIE FLAREREAKTION	33
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	35
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	37

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

WS	<u>W</u> armschwelle; Wahrnehmungsschwelle für Warmreize
KS	<u>K</u> altschwelle; Wahrnehmungsschwelle für Kaltreize
HSS	<u>H</u> itz <u>e</u> schmerzschwelle; Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerzreize
P	<u>P</u> erfusion
FF	<u>F</u> lare <u>f</u> läche
AZ	<u>A</u> llodynie <u>z</u> one
HZ	<u>H</u> yperalgesie <u>z</u> one
v	<u>v</u> or Verabreichung des Hitzereizes von 47 °C
n	<u>n</u> ach Verabreichung des Hitzereizes von 47 °C
i	<u>i</u> nn <u>e</u> rhalb des Reizareals
a	<u>a</u> u <u>e</u> ßerhalb des Reizareals
(Mem)	<u>M</u> emantinegruppe
(Plac)	<u>P</u> lacebogruppe

1 EINLEITUNG

Die Therapie neuropathischer Schmerzen, unter denen etwa 40 % aller Patienten in Schmerzambulanzen und Schmerzkliniken leiden, gilt bis heute als eine der größten Herausforderungen für Arzt und Patient. Da trotz übereinstimmender klinischer Schmerzbilder den meisten Erkrankungen oft unterschiedliche pathophysiologische Veränderungen zugrunde liegen, können die Therapieschritte nicht nach den individuellen Mechanismen der einzelnen Krankheitsbilder ausgerichtet werden. Dabei gibt es regelmäßig Problemfälle, denen man trotz aller Bemühungen nur unzureichende Linderung verschaffen kann.

Im Gegensatz zu Nozizeptorschmerzen bzw. Nozizeptor-vermittelten Schmerzen, die einen wirklichen oder drohenden Gewebeschaden anzeigen und bei denen die peripheren und zentralen neuronalen Strukturen von Nozizeption und Schmerz intakt sind, sind neuropathische Schmerzen nach der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes definiert als Schmerzen, die durch eine Läsion oder Dysfunktion des Nervensystems ausgelöst oder bedingt sind, und stellen somit eine Fehlinformation des Organismus dar (Bennett 2003; Zenz und Jurna 2001).

Die schädigende Ursache für die Entstehung neuropathischer Schmerzen kann mechanisch, inflammatorisch, bakteriell, viral, metabolisch, toxisch, vaskulär bedingt, paraneoplastisch, paraproteinämisch und hereditär sein. Warum neuropathische Schmerzen bei quantitativ gleichen neuronalen Läsionen nur in einem kleinen Prozentsatz dieser Patienten auftreten, kann beim derzeitigen Wissensstand nicht beantwortet werden.

Entsprechend der Vielfältigkeit der pathophysiologischen Veränderungen, die an den peripheren und zentralen somatoviszeralen sensorischen Neuronen und ihren Kontrollsystemen stattfinden, sind neuropathische Schmerzen in ihrer Qualität sowie räumlichen und zeitlichen Ausbreitung vielfältig. Da meist nicht allein nozizeptive Systeme betroffen sind, werden neuropathische Schmerzen häufig von anderen somatosensorischen Missempfindungen begleitet. Häufig klagten Patienten über brennende Dauerschmerzen in Ruhe, Kribbelparästhesien („Ameisenlaufen“), Dysästhesien (unangenehm veränderte Empfindungen) und zusätzlich intermittierend einschießende elektrisierende Schmerzen. Der Ruheschmerz wird häufig auch als Gefühl des Eingeschnürtseins beschrieben.

Weitere Symptome neuropathischer Schmerzen sind Allodynie, die Wahrnehmung normalerweise nicht schmerzhafter Stimuli (z. B. Berührung, Kälte) als schmerzhaft, Hyperalgesie, die vermehrte Schmerzempfindung auf schmerzhaft Reize (z. B. mechanische Hyperalgesie, Hitzehyperalgesie), und paradoxer Brennschmerz auf Kaltreize (Hansen et al. 1996; Susser et al. 1999; Wasner und Baron 2006; Yarnitsky und Ochoa 1990).

Die Beschreibung einer Vielzahl peripherer und zentraler modulierender Mechanismen in der Schmerzverarbeitung hat in den letzten Jahren zu einem erheblichen Wandel im Verständnis des Phänomens Schmerz geführt. Schmerzreize können zu komplexen neuroplastischen Veränderungen im reizverarbeitenden System führen, an denen verschiedene Rezeptor- und Transmittersysteme beteiligt sind. Neben der unangenehmen Qualität der Sinneswahrnehmung Schmerz, die das Augenmerk auf Schäden und Verletzungen lenkt und die Motivation steigert deren Ursprung zu beseitigen, d. h. den noxischen Reiz zu meiden, gibt es Mechanismen, die die Regenerationsvorgänge in geschädigten Körperzonen optimieren und weitere noxische Einflüsse von diesen Arealen fernhalten sollen. Diese Mechanismen umfassen im Besonderen die Phänomene der neurogenen Entzündung, eine durch Vasodilatation verursachte Rötungsreaktion an einer Reizstelle und deren Umgebung, sowie die gesteigerte Gefäßpermeabilität in diesem Bereich, Allodynie, sowie primäre und sekundäre Hyperalgesie. Primäre Hyperalgesie entsteht charakteristischerweise nach Gewebeverletzungen innerhalb des geschädigten Bereichs und beinhaltet eine schmerzhaft Überempfindlichkeit auf mechanische und thermische Reize. Demgegenüber beschreibt der Begriff sekundäre Hyperalgesie ein mehr oder weniger großes Areal, das das geschädigte primär hyperalgetische Gebiet umgibt und sich durch schmerzhaft Überempfindlichkeit auf mechanische Reize auszeichnet.

Die Ähnlichkeit dieser physiologischen Sensibilisierungsprozesse mit der neuropathischen Schmerzsymptomatik hat zur Entwicklung zahlreicher experimenteller Schmerzmodelle geführt, anhand derer die Wirksamkeit von Pharmaka zur Therapie neuropathischer Schmerzen getestet werden kann.

Voraussetzung für das Auftreten einer neurogenen Entzündung ist die intakte Innervation mit afferenten nozizeptiven Nervenfasern (Bruce 1910; Jancsó et al. 1967). Mechani-

sche, elektrische und thermische Reize noxischer Intensität, UV-Strahlung und bestimmte chemische Substanzen, wie z. B. Capsaicin, Senföl und Xylene (Benrath et al. 1995; Holzer 1992; Jancsó et al. 1967/68; Maggi et al. 1988) bewirken die Freisetzung von Neuropeptiden aus peripheren Nervenendigungen, die zusammen mit sekundären Mediatoren am Reizort eine neurogene Entzündung auslösen (Herbert und Holzer 2002a, 2002b; Holzer 1988, 1992, 1998). Die durch einen gereizten peripheren Nozizeptor generierten Aktionspotenziale werden zunächst orthodrom, d. h. in Richtung Rückenmark geleitet. Laufen diese Impulse an den Abzweigungen von Axonkollateralen wieder antidrom nach peripher, führt dieser Axonreflex zur Rötung im Innervationsgebiet des gereizten Neurons (Bruce 1910, 1913). Daneben bewirkt die Umschaltung über Interneurone auf spinaler Ebene die Weiterleitung der Aktionspotenziale via Hinterwurzel und afferenter Neurone in die Peripherie und bedingt eine Rötung außerhalb des Innervationsareals der eigentlich gereizten Nervenfasern (Lin et al. 1999; Willis 1999). Obwohl mittlerweile viele der beteiligten Neuropeptide identifiziert wurden, von denen nach übereinstimmender Meinung Substanz P und Calcitonin Gene-related Peptide die Hauptmediatoren sind (Brain 1996; Holzer 1992), und auf der anderen Seite viele Substanzen und Mediatorantagonisten gefunden wurden, die eine neurogene Entzündung modulieren oder vermindern, konnte in klinischen Studien bisher kein Benefit dieser Antagonisten nachgewiesen werden (Herbert und Holzer 2002c).

Forschungsergebnisse der letzten Jahre bzw. Jahrzehnte deuten darauf hin, dass die Mechanismen, die für die Entstehung eines Areals mit sekundärer Hyperalgesie verantwortlich sind, ihren Ursprung im zentralen Nervensystem haben (Koltzenburg et al. 1994; Torebjörk et al. 1992). Dabei spielen sogenannte „wide-dynamic-range“ Neurone (WDR) im Hinterhorn des Rückenmarks, die sowohl Input von noxischen als auch nichtnoxischen Afferenzen erhalten, eine wichtige Rolle (Simone et al. 1991). In diesem Zusammenhang ist das „wind-up“ Phänomen zu nennen, das eine schrittweise Erhöhung der neuronalen Impulsantwort nach wiederholter Stimulation beschreibt und laut Woolf (1992) die Grundlage erhöhter zentraler Erregbarkeit und zentraler Plastizität nach Gewebsverletzungen darstellt. Der Rezeptor, dessen Aktivität die zentrale Plastizität zu modulieren vermag und damit für die Entstehung der sekundären Hyperalgesie und des wind-up Mechanismus von Bedeutung ist, bindet N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)

(Dougherty und Willis 1992; Nagasaka et al. 1993; Woolf und Thompson 1991). Durch Blockade dieses Rezeptors mittels NMDA-Antagonisten könnten Verläufe von Schmerzsyndromen positiv beeinflusst werden, bei deren Entstehung zentrale Übererregbarkeit von Bedeutung ist.

Diese Hypothese wird mittlerweile von zahlreichen Untersuchungen gestützt. So konnte beispielsweise das wind-up Phänomen bei nozizeptiven, d. h. schmerzverarbeitenden Neuronen im Rückenmarkshinterhorn der Ratte durch den kompetitiven bzw. nichtkompetitiven NMDA-Antagonisten AP5 (2-Amino-5-phosphonovalerat) bzw. Ketamin signifikant vermindert werden (Davies und Lodge 1987; Dickenson und Sullivan 1987; Thompson et al. 1990). In verschiedenen experimentell induzierbaren Schmerzmodellen im Tierversuch erwiesen sich außer AP5 (Coderre und Melzack 1991; Murray et al. 1991) auch D-CPP (3((R)-2-Carboxypiperazin-4-yl)-propyl-1-phosphonat; kompetitiver Antagonist) und MK 801 (Dizocilpin; nichtkompetitiver Antagonist) als wirksam (Davvar et al. 1991; Mao et al. 1992; Ren et al. 1992a, 1992b; Woolf und Thompson 1991; Yamamoto und Yaksh 1992). Beim Menschen gelang es durch den Einsatz von NMDA-Antagonisten sowohl experimentell erzeugte Schmerzen, Allodynie und Hyperalgesie (Andersen et al. 1996; Backonja et al. 1994; Byas-Smith et al. 1993; Klepstad et al. 1990; Maurset et al. 1989; Park et al. 1993; Segerdahl et al. 1994) als auch klinische Schmerzsyndrome, z. B. chronischer Rückenschmerz (Kleinböhl et al. 2006), postoperativer Schmerz (Maurset et al. 1989), Neuralgie nach Varizenoperation (Kristensen et al. 1992), postherpetische Neuralgie (Eide et al. 1994; Fisher 1982; Galbraith 1983) und Phantomschmerzen nach Gliedmaßenamputation (Stannard und Porter 1993) günstig zu beeinflussen.

Der limitierende Faktor bei der Anwendung von NMDA-Antagonisten ist jedoch häufig das Auftreten von unerwünschten, insbesondere psychomimetischen, teilweise schizophrenieähnlichen Nebenwirkungen (Eide et al. 1995; Felsby et al. 1995; Illkaer et al. 1996; Maurset et al. 1989; Mercadante 1996). Besonderes Augenmerk wird diesbezüglich seit einiger Zeit auf das antiviral wirksame und in der Parkinsontherapie gebräuchliche Derivat von Amantadine, das Memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantane), gerichtet. Memantine zeichnet sich im Gegensatz zu anderen NMDA-Rezeptorblockern durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aus (Chen et al. 1992, 1998; Chen und

Lipton 1997; Lipton 1993), ist außerdem bereits in klinischem Gebrauch und oral applizierbar.

Die vorliegende Studie untersucht, ob Memantine beim Menschen die subjektiv empfundene Schmerzintensität hervorgerufen durch einen noxischen Hitzereiz beeinflusst und die primäre und sekundäre Hyperalgesie abgeschwächt werden kann. Desweiteren wird die Rolle des NMDA-Rezeptors bei der Wahrnehmung thermischer und mechanischer Stimuli sowie bei der Entstehung einer durch Hitze induzierten neurogenen Antwort untersucht.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden

Die Studie wurde an 40 freiwilligen männlichen Probanden im Alter von 18 bis 40 Jahren (Alter der Memantinegruppe $26 \pm 2,8$ Jahre; Alter der Placebogruppe $25,7 \pm 3,0$ Jahre) am Institut für Anästhesiologie der Universität Würzburg durchgeführt. Voraussetzungen für die Teilnahme an den Untersuchungen war eine schriftliche Einverständniserklärung der Probanden, nachdem sie ausführlich über den theoretischen Hintergrund sowie über die Art und den Ablauf der Versuche informiert worden waren. Eine ärztliche Voruntersuchung innerhalb von 14 Tagen vor Einnahme der Prüfmedikation durfte keine pathologischen Befunde ergeben. Der Prüfplan dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt.

2.1.1 Training

Im Rahmen der Aufklärung wurden die Probanden mit den Versuchsanordnungen vertraut gemacht und sie erhielten die Gelegenheit zu Probeläufen sowohl bei der Bestimmung der Temperaturschwellen (s.u.) als auch bei der Anwendung der visuellen Analogskala (s. u.).

2.1.2 Gesundheitsuntersuchung

Die Überprüfung der Gesundheit des Probanden erfolgte durch Anamnese, körperliche Untersuchung, hämatologische und serologische Blutuntersuchungen und eine Urinuntersuchung mittels Teststreifen. Der Proband durfte keine Medikamente innerhalb der letzten vier Wochen regelmäßig eingenommen haben; zusätzlich wurde ein Drogenscreening auf Benzodiazepine, Kokain, Amphetamin/Methamphetamin, Opiate, Barbiturate und Tetrahydrocannabinol durchgeführt. Innerhalb von 14 Tagen nach Beendigung

der Experimente erfolgte wiederum eine ärztliche Untersuchung und ein klinisch-chemisches Laborscreening von Blut und Urin.

2.2 Medikation

Die Wirkung des Medikamentes Memantine wurde bei der Durchführung der unter 2.3 beschriebenen Versuche gegen ein Placebo verglichen. Die Probanden wurden zufällig der Memantine- oder Placebogruppe zugeordnet. Es handelte sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie im Parallelgruppendesign.

2.2.1 Darreichungsform

Sowohl Memantine (Memantine x HCl, Firma Merz + Co. GmbH & Co., Frankfurt/Main) als auch Placebo standen in Tablettenform (10 und 20 mg) zur peroralen Applikation zur Verfügung.

2.2.2 Einnahme

Die Studiendauer betrug 19 Tage. Die Einnahme der zugeteilten Medikation war in zwei Phasen unterteilt: In der vierzehntägigen Aufdosierungsphase erhielt der Proband je nach Gruppenzuordnung an den ersten sieben Tagen jeweils 10 mg, an den zweiten sieben Tagen jeweils 20 mg des Verums bzw. Placebos. Während der Untersuchungsphase (15. – 19. Versuchstag) wurden täglich wiederum jeweils 20 mg des Verums bzw. Placebos verabreicht. Die Applikation der Prüfmedikation erfolgte nüchtern morgens zwischen 8.00 und 10.00 Uhr an den Tagen 1 –14 sowie um 8.00 Uhr an den Tagen 15 – 19 zusammen mit 200 ml Wasser im Beisein eines Prüfarztes. Die Einnahme anderer Medikamente war den Probanden während der Teilnahme an der Studie nicht gestattet.

2.3 Versuchsablauf

Die Versuche zur Wahrnehmung und Auswirkung noxischer und nichtnoxischer Temperaturereize wurden bei jedem Probanden jeweils am Tag 16 der Studie durchgeführt. In diesem Zusammenhang ist wichtig zu erwähnen, dass die Teilnahme an den für Studientag 15 festgelegten psychologischen Tests keine Auswirkung auf den Ausgang der Experimente am darauffolgenden Tag 16 hatte. Die Versuche wurden bei allen Probanden immer vom selben Untersucher vorgenommen, um prüferabhängigen Effekten vorzubeugen. Nach einer Ruhe- bzw. Akkommodationsphase von ca. 30 Minuten unterzogen sich die Probanden in sitzender Position auf einem bequemen Stuhl und bei einer Raumtemperatur von 22-24 °C folgenden Tests.

2.3.1 Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen für Temperaturereize

Mit einem PATH-Tester MPI 100 der Firma Phywe, Göttingen, erfolgte die Ermittlung der Temperaturschwellen der Probanden für Warm-, Kalt- und Hitzeschmerzreize am nicht-dominanten Arm, d. h. für Rechtshänder am linken Arm und umgekehrt. Ein Peltierelement mit einer Fläche von 16 x 36 mm² wurde auf die Haut der Unterarmnenseite aufgebracht und beginnend mit einer bestimmten Ausgangstemperatur (Indifferenztemperatur) die Temperatur des Peltierelementes kontinuierlich um 0,4 °C/s gesteigert bzw. gesenkt. Per Tastendruck beendete der Proband selbst den Versuchsdurchgang, sobald er die entsprechende Temperaturveränderung (warm bzw. kalt) wahrnahm oder den Temperaturereiz als schmerzhaft empfand (Hitzeschmerz). Das Gerät stellte daraufhin computergesteuert wieder die festgelegte Indifferenztemperatur her und die Probanden bekamen vor jedem Durchgang ca. 30 Sekunden zur Readaptation eingeräumt. Der Mittelwert aus jeweils sechs Versuchsdurchgängen galt als die für diesen Probanden relevante Warm-, Kalt- bzw. Hitzeschmerzschwelle.

2.3.1.1 Wahrnehmungsschwelle für Warmreize

Ausgehend von einer Indifferenztemperatur von 32 °C wurde die Temperatur des Peltierelementes kontinuierlich um 0,4 °C/s gesteigert bis der Proband mittels Tastendruck auf die Temperaturänderung reagierte. Vor Beginn der sechs Versuchsdurchläufe standen jedem Probanden je nach Wunsch ein bis zwei Probeläufe zur Verfügung, die anschließend verworfen wurden.

2.3.1.2 Wahrnehmungsschwelle für Kaltreize

Mit analoger Vorgehensweise wurde die Wahrnehmungsschwelle für Kaltreize ermittelt (Indifferenztemperatur 32 °C, Temperatursenkung um 0,4 °C/s, 1-2 Probeläufe, 6 Versuchsdurchläufe).

2.3.1.3 Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerz

Die Temperatur des Peltierelementes wurde beginnend mit einer Indifferenztemperatur von 40 °C kontinuierlich um 0,4 °C/s gesteigert. Sobald die angebotene Temperatur als schmerzhaft empfunden wurde, reagierte der Proband wiederum durch Druck auf eine Taste und die Ausgangstemperatur wurde wieder hergestellt. Auch hier gingen ein bis zwei Probeläufe den sechs Versuchsdurchläufen voraus.

2.3.2 Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize

In dem Hautareal, in dem vorher die Temperaturschwellen bestimmt worden waren, wurde nun die Schwelle für die Wahrnehmung mechanischer Reize bestimmt. Mittels von Frey-Haaren definierter Reizstärke (in Gramm) wurden taktile Stimuli auf die Haut appliziert. Der Proband, der die Augen während dieser Untersuchung geschlossen halten mußte, teilte dem Untersucher mit, sobald er eine Berührung wahrnahm. Kontakte mit Haaren im Reizgebiet wurden vermieden, um keine fehlerhaften Werte zu erhalten. Als

Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize galt der kleinste vom Probanden wahrgenommene Druck in Gramm.

2.3.3 Schmerzintensitätsmessung bei noxischem Hitzereiz

Den Versuchsteilnehmern wurde im Hautareal, dessen Wahrnehmungsschwellen für Warm-, Kalt- und Hitzeschmerzreize sowie für mechanische Reize bestimmt worden waren, ein überschwelliger Hitzeschmerzreiz verabreicht. Das Peltierelement wurde dazu auf die Haut des Probanden gesetzt, auf 47 °C erhitzt und für zwei Minuten dort belassen. Während dieser Zeit quantifizierte der Proband kontinuierlich die empfundene Schmerzintensität mittels einer visuellen Analogskala auf einem Computerbildschirm. Minimum und Maximum der Skala waren definiert als „0 = kein Schmerz“ und „100 = maximal vorstellbarer Schmerz“. Die Schmerzintensität wurde automatisch alle 10 Sekunden abgespeichert. Der Versuchsleiter informierte die Probanden vor Beginn des Experiments, dass ein Abbruch zu jedem Zeitpunkt möglich ist. Für eine quantitative Auswertung wurde nach einem Versuchsabbruch die Schmerzintensität zu den vorgegebenen Messzeitpunkten auf das Maximum 100 gesetzt.

2.3.4 Bestimmung der Flarefläche

Drei Minuten nach Beendigung des Hitzeschmerzreizes wurde die sich ausbildende gerötete Fläche (Flarefläche) mit einem Filzstift umrandet. Nach Abschluß aller Versuche übertrug der Untersucher diese Fläche auf Transparentpapier und bestimmte diese planimetrisch.

2.3.5 Quantitative Erfassung von Allodynie, primärer und sekundärer Hyperalgesie

2.3.5.1 Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize

Fünf Minuten nach Applikation des Hitzeschmerzreizes wurde wiederum mit von Frey-Haaren nach der in 2.3.2 vorgestellten Methode überprüft, ob und in welchem Ausmaß sich die Sensibilität für taktile Stimuli im Reizareal verändert hatte.

2.3.5.2 Ausdehnung der Allodyniezone

Die Fläche erhöhter Sensibilität für nichtnoxische mechanische Reize wurde durch den Untersucher mit einem von Frey-Haar (3,3 g) bestimmt. Wenn der Proband mit geschlossenen Augen eine Änderung der Empfindung angab („empfindlicher“, „schmerzhaft“, ...), wurde diese Stelle markiert und weiter getestet, bis das Areal durch mindestens acht Meßpunkte in der Senk- und Waagerechten sowie in Richtung beider Diagonalen eingegrenzt war. Diese Fläche wurde nach Beendigung aller Versuche auf Transparenzpapier übertragen und planimetriert.

2.3.5.3 Ausdehnung der sekundären Hyperalgesiezone

Die Fläche erhöhter Sensibilität für noxische mechanische Reize wurde ermittelt, indem in analoger Vorgehensweise eine aufgebogene Büroklammer zur Applikation der taktile Stimuli verwendete wurde (Pinprick-Test).

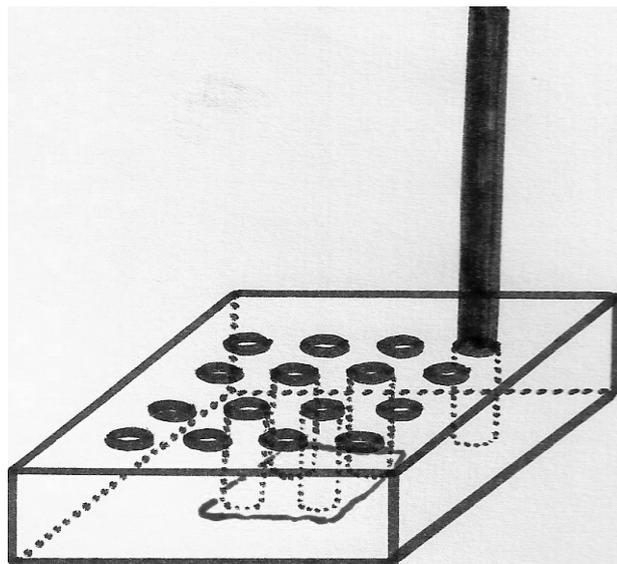
2.3.5.4 Wahrnehmungsschwellen für Temperaturreize

Fünfzehn Minuten nach Verabreichung des Hitzereizes von 47 °C wurden die Bestimmungen der Warm-, Kalt- und Hitzeschmerzschwelle wiederholt. Das unter 2.3.1 beschriebene Verfahren wurde jedoch in der Art modifiziert, dass jede Wahrnehmungs-

schwelle aus jeweils nur zwei Versuchsdurchgängen ermittelt wurde. Außerhalb der Hitzereizapplikationsstelle wurden die Wahrnehmungsschwellen in der Flarefläche mit ebenfalls jeweils zwei Durchgängen überprüft.

2.3.6 Perfusionsmessung innerhalb und außerhalb des Reizareals

Zur Untersuchung der Hautdurchblutung nach Applikation des Hitzereizes wurde mittels Laserdoppler-Flowmetrie die Perfusion (in perfusion units, PU) innerhalb und außerhalb des gereizten Hautareals gemessen. Mit einem speziellen Meßsondenhalter wurde die Perfusion an vier Punkten innerhalb und an vier Punkten außerhalb der Hitzereizapplikationsstelle bestimmt und der jeweilige Mittelwert berechnet. Der Abstand zwischen zwei Meßpunkten betrug jeweils 10 mm.



Skizze: Platzierung des Messsondenhalters mit den zentralen vier Messpunkten innerhalb des Reizareals

2.4 Statistik

In diesem Versuchsdesign werden von jedem Probanden Ergebnisse vor und nach der Applikation eines noxischen Hitzeereizes gewonnen. Der „Vorher-Nachher“ Aspekt dieses Designs wird auch als „within-Subject-Faktor“ bezeichnet. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert mit dazugehöriger Standardabweichung angegeben. Die statistischen Analysen erfolgten mit einfaktoriellen Varianzanalysen bzw. mit zweifaktoriellen ANOVAs mit Messwiederholung entsprechend dem Modell von SPSS 7.5. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant akzeptiert. Der F-Wert ist der Quotient aus größerer und kleinerer Varianz. Der p-Wert ist die Fehlerwahrscheinlichkeit.

3 ERGEBNISSE

3.1 Auswirkung von Memantine auf die Wahrnehmungsschwellen für Temperaturreize

Für beide Probandengruppen (Memantine, Placebo) wurden die Mittelwerte der untersuchten Wahrnehmungsschwellen (Warm-, Kalt-, Hitzeschmerzreiz) berechnet. Die Werte vor Applikation des noxischen Hitzereizes ergaben sich für jede Gruppe aus den arithmetischen Mitteln von jeweils 20 individuellen Wahrnehmungsschwellen (6 Messungen/Proband). In analoger Vorgehensweise lieferte die Wiederholung des Meßverfahrens nach Hitzereizapplikation (siehe 2.3.5.4) für jede Gruppe einen Mittelwert für die Wahrnehmungsschwelle innerhalb und einen zweiten für die Wahrnehmungsschwelle außerhalb des gereizten Hautareals.

3.1.1 Wahrnehmungsschwellen für Warmreize

3.1.1.1 Ausgangswerte

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo) und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Warmreize ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen ($F < 1$).

3.1.1.2 Veränderungen nach Applikation des noxischen Hitzereizes

Veränderungen innerhalb des Reizareals

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo), dem „within-Subject-Faktor“ noxischer Hitzereiz und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Warmreize innerhalb des Reizareals vor und nach der Reizapplikation ergab keinen Unterschied zwischen der Memantine- und der Placebo-

gruppe ($F < 1$). Der Hitzereiz von 47°C hatte einen signifikanten Einfluß auf die gemessenen Wahrnehmungsschwellen ($F(1,38) = 66,03$; $p < 0,001$). Die Versuchsteilnehmer hatten nach der Applikation des noxischen Hitzereizes höhere Wahrnehmungsschwellen für Warmreize, die innerhalb des Reizareals verabreicht wurden. Es besteht jedoch keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Medikation und noxischer Hitzereiz ($F < 1$).

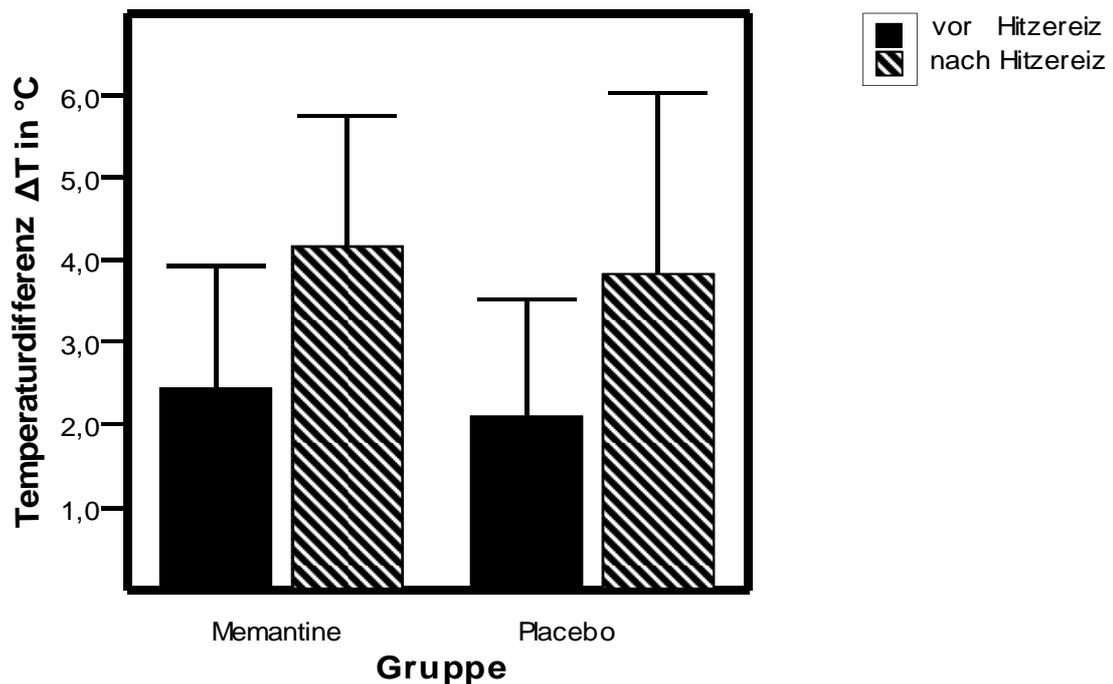


Abb. 1: Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für Warmreize innerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD jeweils vor und nach Verabreichung des noxischen Hitzereizes von 47°C .

Veränderungen außerhalb des Reizareals

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo), dem „within-Subject-Faktor“ noxischer Hitzereiz und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Warmreize außerhalb des Reizareals vor und nach Hitze-reizapplikation zeigt keinen Unterschied zwischen der Memantine- und der Placebo-gruppe ($F < 1$). Der Hitzereiz von 47°C hatte einen signifikanten Einfluß auf die gemessenen Wahrnehmungsschwellen ($F(1,38) = 8,79$; $p = 0,005$). Die Versuchsteilnehmer

reagierten nach der Reizung weniger sensibel auf Warmreize außerhalb der Reizstelle. Es besteht außerdem eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Medikation und noxischer Hitzereiz ($F(1,38) = 4,81$; $p = 0,034$). Die Probanden der Placebogruppe hatten nach Reizapplikation höhere Wahrnehmungsschwellen für Warmreize als Probanden der Memantinegruppe.

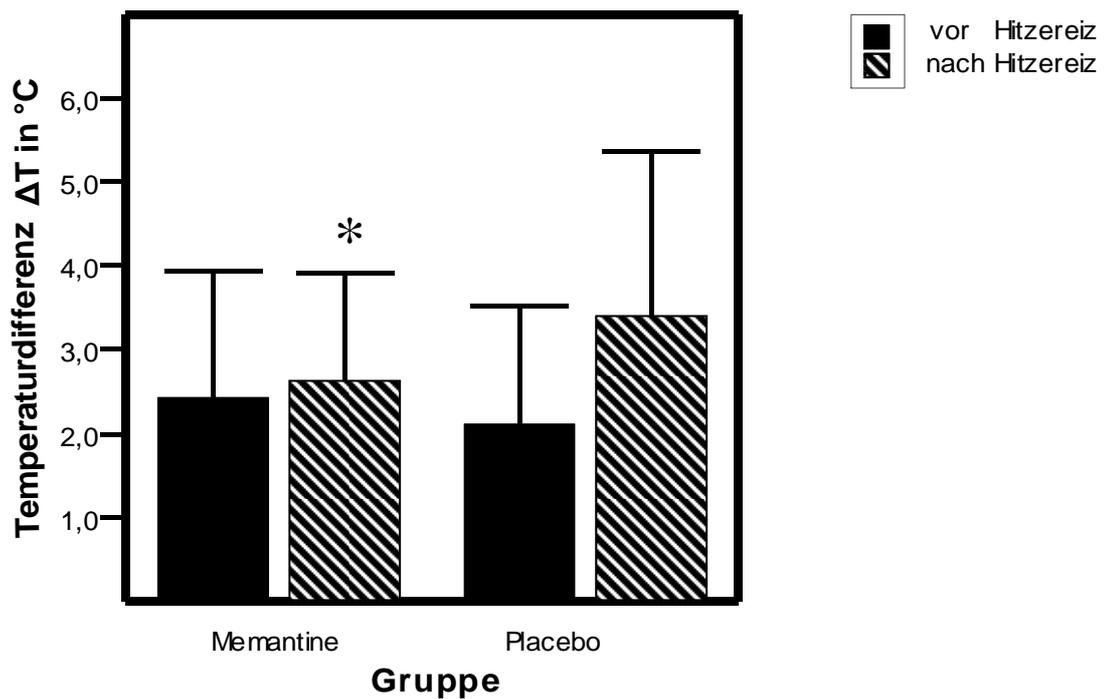


Abb. 2: Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für Warmreize außerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD jeweils vor und nach Verabreichung des noxischen Hitzereizes von 47°C .

3.1.2 Wahrnehmungsschwellen für Kaltreize

3.1.2.1 Ausgangswerte

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo) und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Kaltreize ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen ($F(1,38) = 5,0883$; $p = 0,0299$). Probanden der Memantinegruppe hatten höhere Wahrnehmungsschwellen für Kaltreize.

3.1.2.2 Veränderungen nach Applikation des noxischen Hitzereizes

Veränderungen innerhalb des Reizareals

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo), dem „within-Subject-Faktor“ noxischer Hitzereiz und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Kaltreize innerhalb des Reizareals vor und nach der Reizapplikation ergab keinen Unterschied zwischen der Memantine- und der Placebogruppe ($F(1,38) = 2,58$; $p = 0,116$). Der Hitzereiz von 47°C hatte einen signifikanten Einfluß auf die ermittelten Wahrnehmungsschwellen ($F(1,38) = 13,91$; $p = 0,001$). Die Versuchsteilnehmer reagierten nach der Reizung weniger sensibel auf Kaltreize, die innerhalb des Reizareals verabreicht wurden. Es besteht jedoch keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Medikation und noxischer Hitzereiz ($F < 1$).

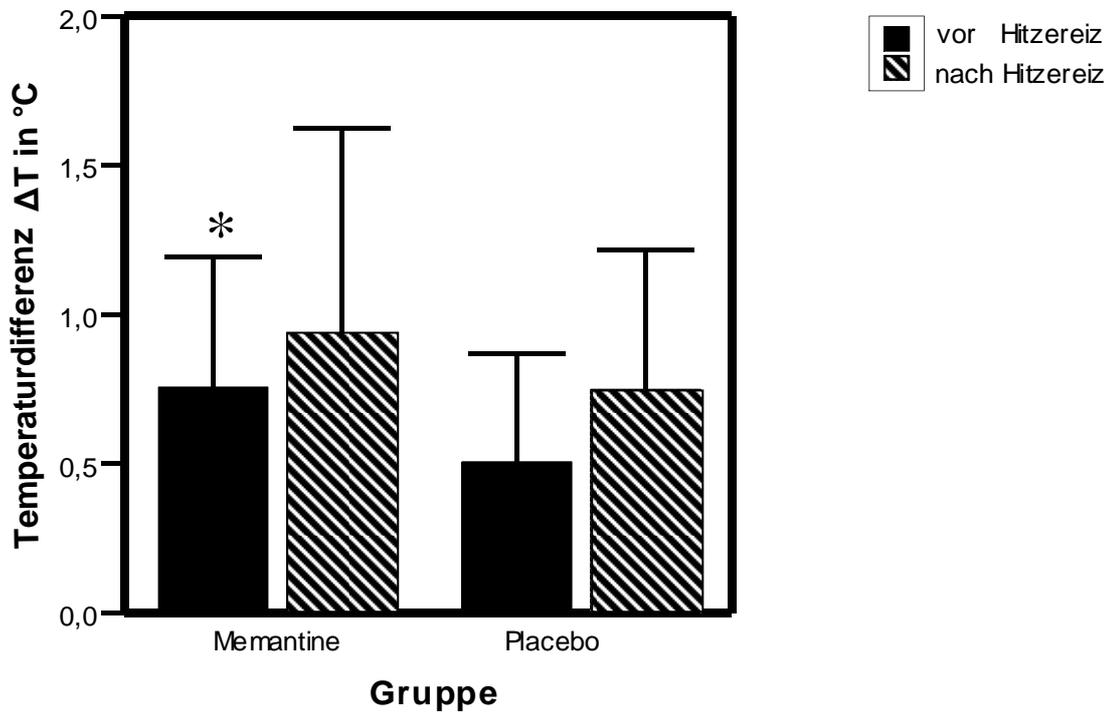


Abb. 3: Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für Kaltreize innerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD jeweils vor und nach Verabreichung des noxischen Hitzeizes von 47°C.

Veränderungen außerhalb des Reizareals

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo), dem „within-Subject-Faktor“ noxischer Hitzereiz und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Kaltreize außerhalb des Reizareals vor und nach Hitzereizapplikation führte zu keinem Unterschied zwischen der Memantine- und der Placebogruppe ($F(1,38) = 2,57$; $p = 0,117$). Der Hitzereiz von 47°C hatte keinen signifikanten Einfluß auf die gemessenen Wahrnehmungsschwellen ($F < 1$). Es besteht weiterhin keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Medikation und noxischer Hitzereiz ($F(1,38) = 1,46$; $p = 0,234$).

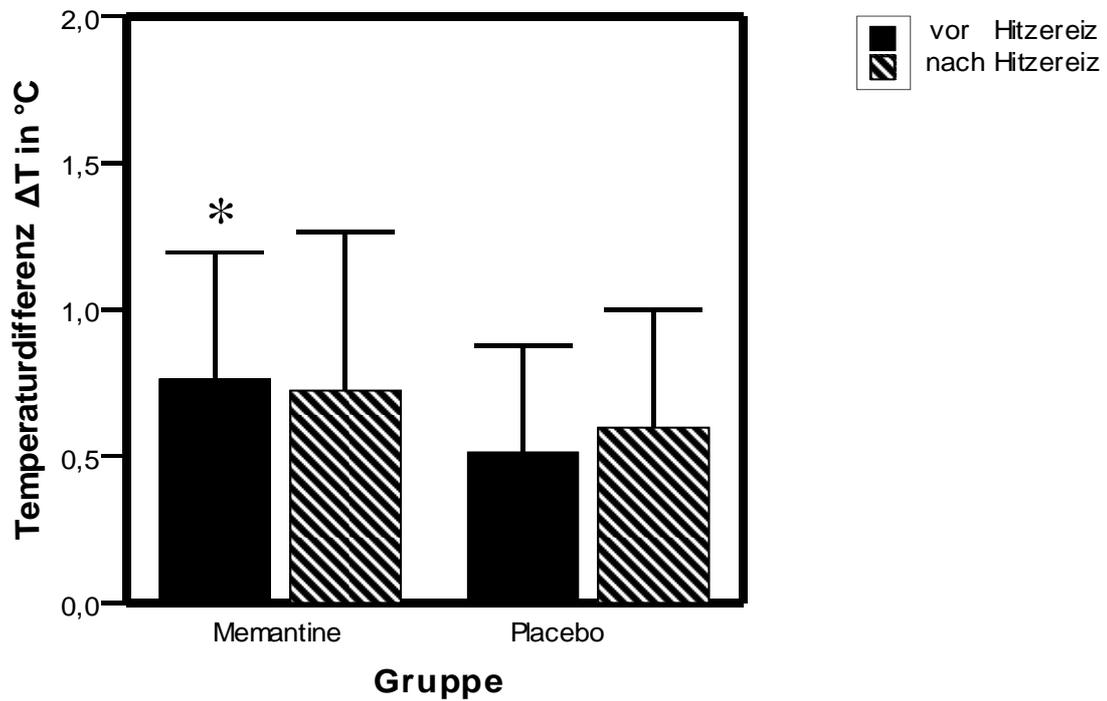


Abb. 4: Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für Kaltreize außerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD jeweils vor und nach Verabreichung des noxischen Hitzereizes von 47°C.

3.1.3 Wahrnehmungsschwellen für Hitzeschmerzreize

3.1.3.1 Ausgangswerte

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo) und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerzreize ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen ($F < 1$).

3.1.3.2 Veränderungen nach Applikation des noxischen Hitzereizes

Veränderungen innerhalb des Reizareals

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo), dem „within-Subject-Faktor“ noxischer Hitzereiz und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerzreize innerhalb des Reizareals vor und nach der Applikation des noxischen Reizes ergab keinen Unterschied zwischen der Memantine- und der Placebogruppe ($F < 1$). Der Hitzereiz von 47°C stellte einen signifikanten Einfluß auf die gemessenen Schmerzschwellen ($F(1,38) = 67,89$; $p < 0,001$) dar. Beide Gruppen empfanden ansteigende Warmreize nach Verabreichung des überschwelligen Hitzereizes bereits bei niedrigeren Temperaturen als schmerzhaft. Es besteht jedoch keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Medikation und noxischer Hitzereiz ($F < 1$).

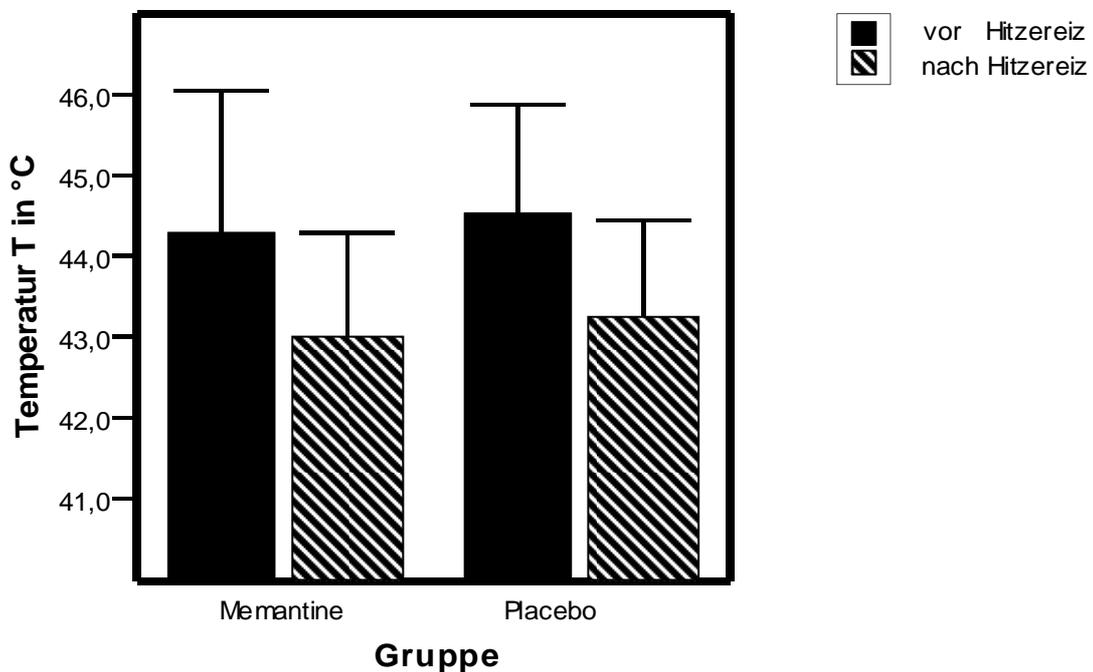


Abb. 5: Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für Hitzeschmerzreize innerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD jeweils vor und nach Verabreichung des noxischen Hitzereizes von 47°C .

Veränderungen außerhalb des Reizareals

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo), dem „within-Subject-Faktor“ noxischer Hitzereiz und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für Hitzeschmerzreize außerhalb des Reizareals vor und nach Verabreichung des noxischen Reizes zeigte keinen Unterschied zwischen der Memantine- und der Placebogruppe ($F < 1$). Der Hitzereiz von 47°C hatte einen signifikanten Einfluß auf die ermittelten Hitzeschmerzschnellen ($F(1,38) = 16,86; p < 0,001$). Die Versuchsteilnehmer reagierten nach der Reizung auch außerhalb der Reizstelle empfindlicher auf ansteigende Temperaturen. Es besteht desweiteren keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Medikation und noxischer Hitzereiz ($F < 1$).

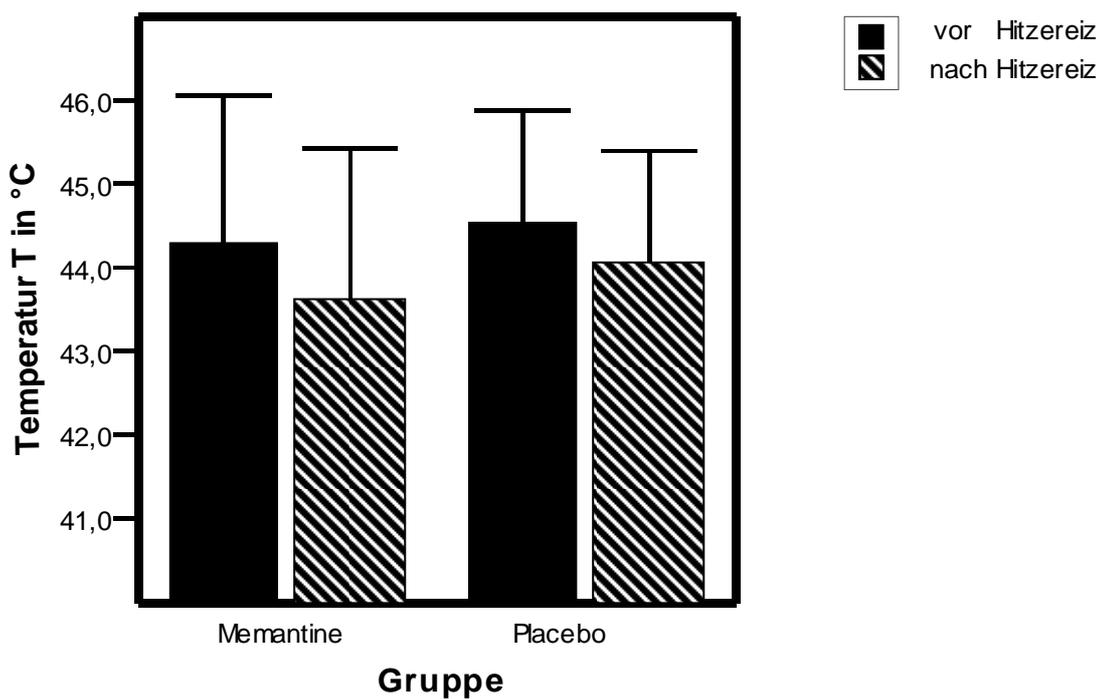


Abb. 6: Veränderungen der Wahrnehmungsschnellen für Hitzeschmerzreize außerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD jeweils vor und nach Verabreichung des noxischen Hitzereizes von 47°C .

3.2 Auswirkung von Memantine auf die Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize

3.2.1 Ausgangswerte

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo) und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen erkennen ($F < 1$).

3.2.2 Veränderungen im Reizareal nach Applikation des noxischen Hitze- reizes

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo), dem „within-Subject-Faktor“ noxischer Hitzereiz und der abhängigen Variable Wahrnehmungsschwelle für mechanische Reize vor und nach Hitzereizapplikation zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Probandengruppen ($F < 1$). Weiterhin stellten weder der Hitzereiz selbst für diese Bestimmungen einen signifikanten Einfluß dar ($F < 1$), noch ergab sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Medikation und noxischer Hitzereiz ($F < 1$).

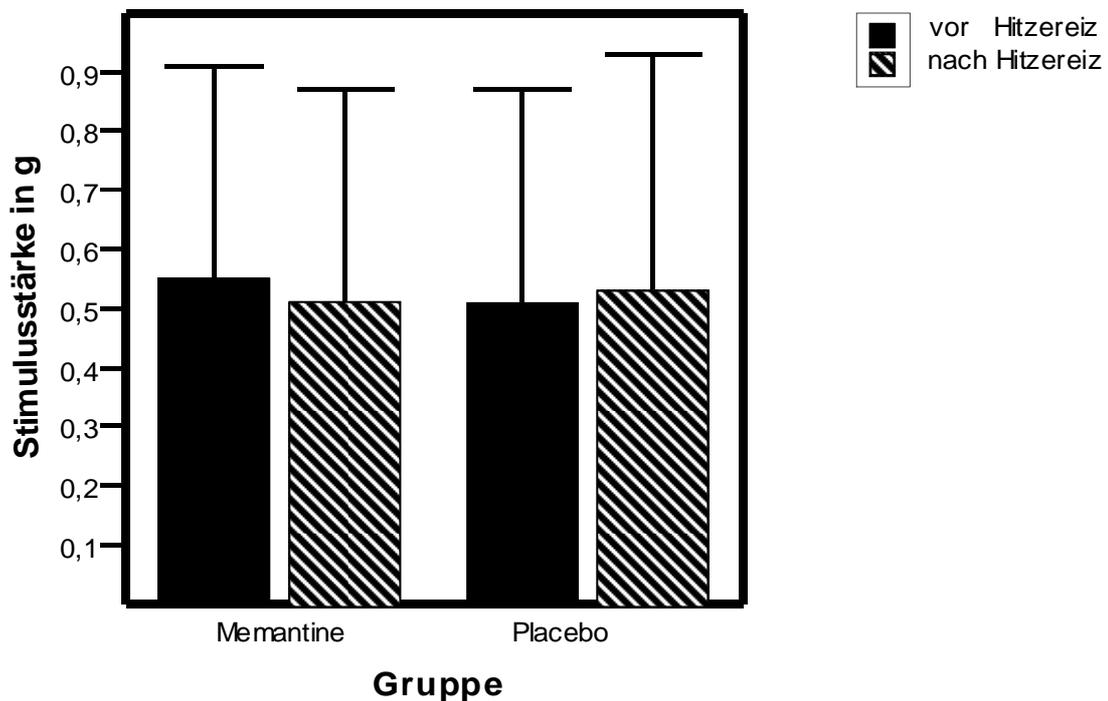


Abb. 7: Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für mechanische Reize innerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD jeweils vor und nach Verabreichung des noxischen Hitzereizes von 47°C.

3.3 Auswirkung von Memantine auf die Schmerzintensität bei noxischem Hitzereiz

Die hier durchgeführte zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo), dem „within-Subject-Faktor“ zeitlicher Verlauf und der abhängigen Variable Schmerzintensität zeigte zu keinem Meßzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Probanden beider Versuchsgruppen ($F < 1$). Der zeitliche Verlauf hatte einen deutlich nachweisbaren Einfluß auf die Schmerzintensität ($F(1,38) = 14,09$; $p < 0,001$). Die Schmerzintensität nahm über 90 Sekunden stetig zu bis sie ein Plateau erreichte. Eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Faktoren Gruppe und zeitlicher Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden ($F < 1$).

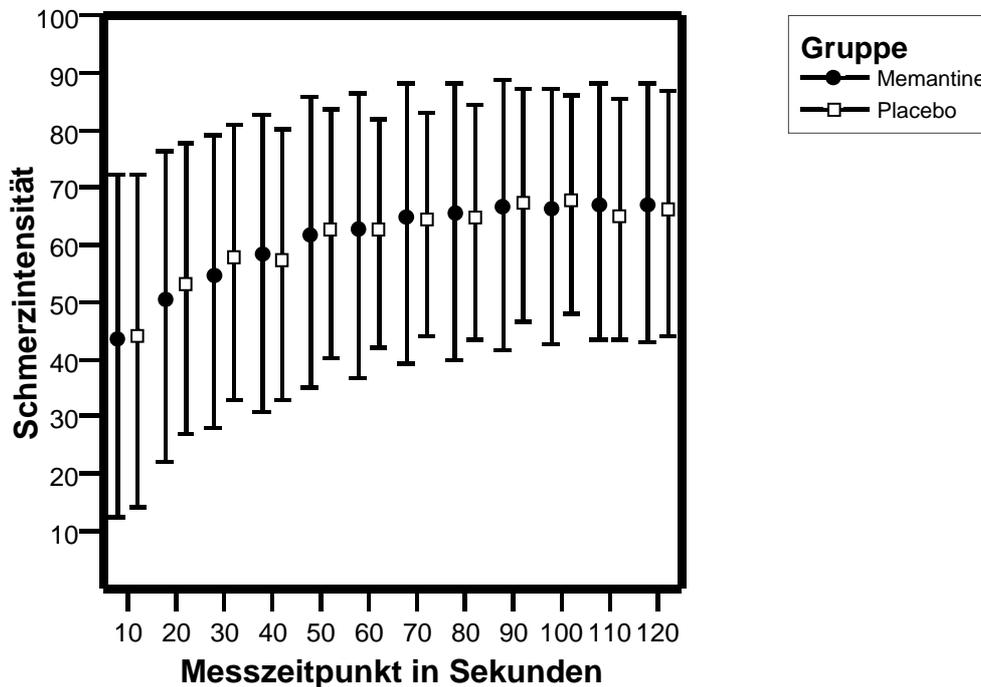


Abb. 8: Schmerzintensität während der Verabreichung eines noxischen Hitzereizes von 47°C über 120 Sekunden: Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SD über den einzelnen Meßzeitpunkten.

3.4 Auswirkung von Memantine auf die Hautdurchblutung innerhalb und außerhalb des Reizareals

3.4.1 Größe der Flarefläche

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo) und der abhängigen Variable Größe der Flarefläche ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($F(1,38) = 4,5175$; $p = 0,0401$). Versuchsteilnehmer, die Memantine erhalten hatten, entwickelten im Durchschnitt eine kleinere Flarefläche als die Probanden der Placebogruppe.

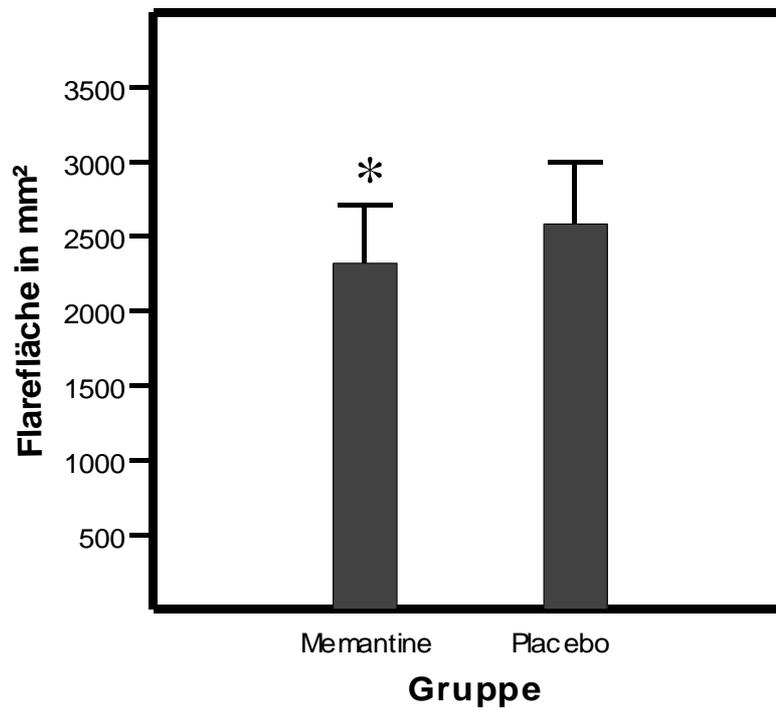


Abb. 9: Ausdehnung der Flareflächen: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD.

3.4.2 Perfusion

Einfaktorielle Varianzanalysen mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo) und der abhängigen Variable Perfusion innerhalb bzw. außerhalb des Reizareals ergaben im Gebiet der Hitzereizapplikation einen signifikanten ($F(1,38) = 4,688$; $p = 0,037$), außerhalb jedoch keinen Unterschied ($F < 1$) zwischen den Probandengruppen. Die Durchblutung innerhalb des gereizten Hautbezirks war in der Memantinegruppe im Vergleich zur Placebogruppe reduziert.

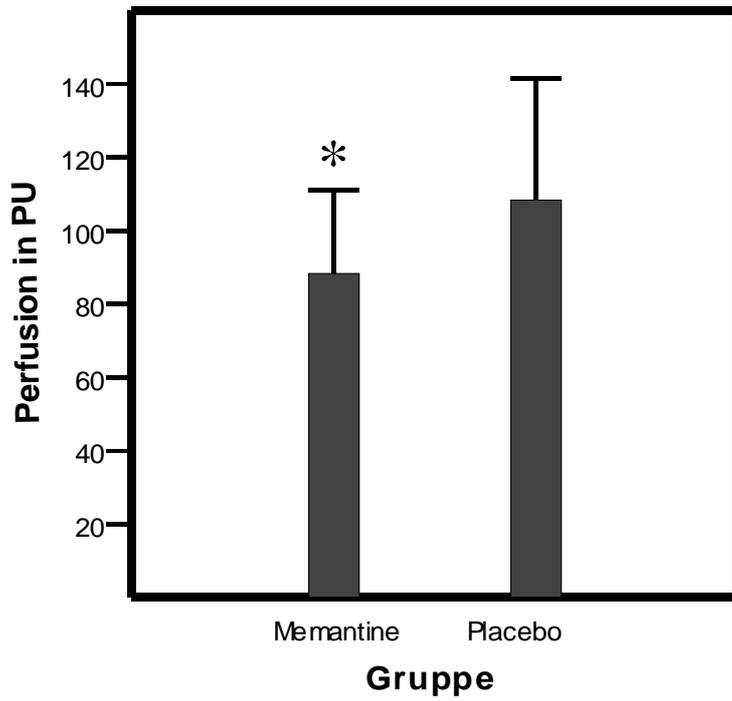


Abb. 10: Perfusion innerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD.

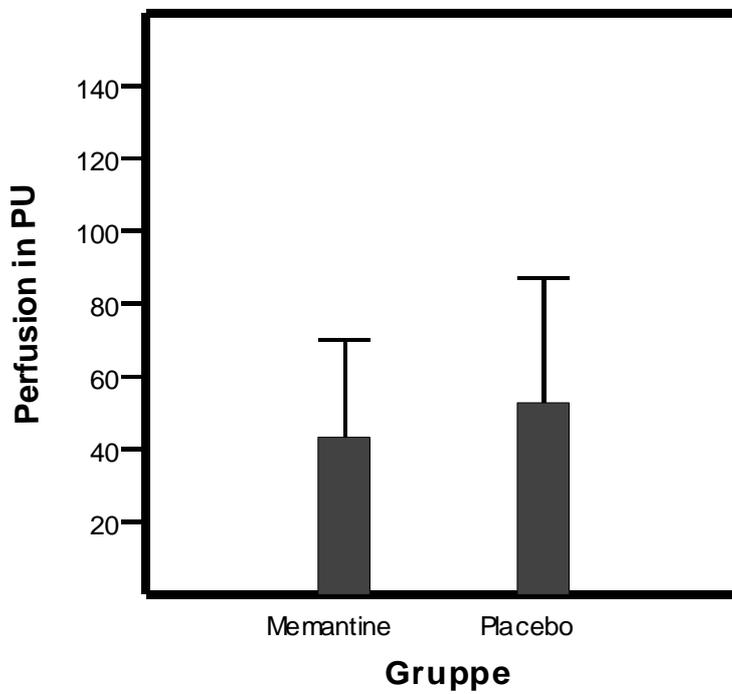


Abb. 11: Perfusion außerhalb des Reizareals: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD.

3.5 Auswirkung von Memantine auf die Zonen erhöhter Sensibilität

3.5.1 Ausdehnung der Allodyniezone

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit dem Faktor Medikation (Memantine vs. Placebo) und der abhängigen Variable Flächeninhalt der Allodyniezone ließ keinen Unterschied zwischen den Gruppen erkennen ($F(1,38) = 1,3586$; $p = 0,251$).

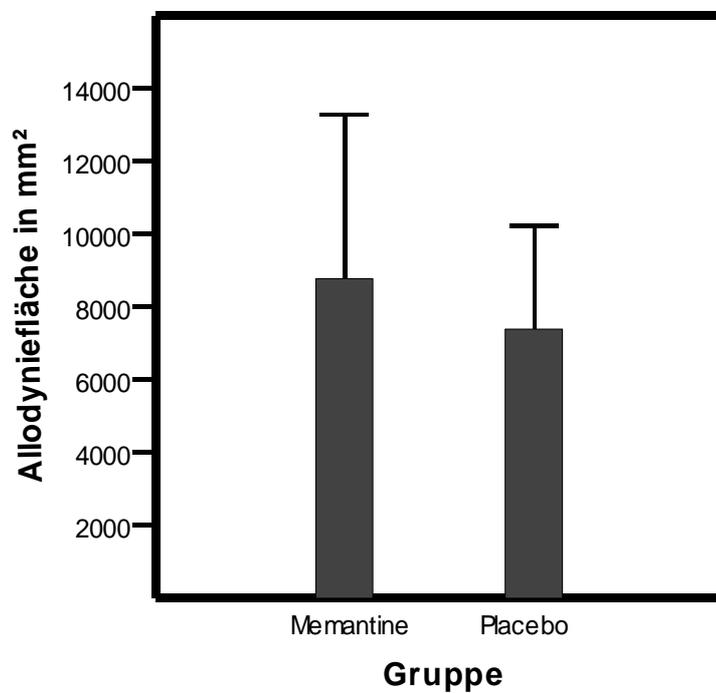


Abb. 12: Ausdehnung der Allodyniezonen: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD.

3.5.2 Ausdehnung der sekundären Hyperalgesiezonen

Auch beim Vergleich der sekundären Hyperalgesiezonen war nach Durchführung einer einfaktoriellen Varianzanalyse (Faktor = Medikation; abhängige Variable = Flächeninhalt der Hyperalgesiezone) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen feststellbar ($F < 1$).

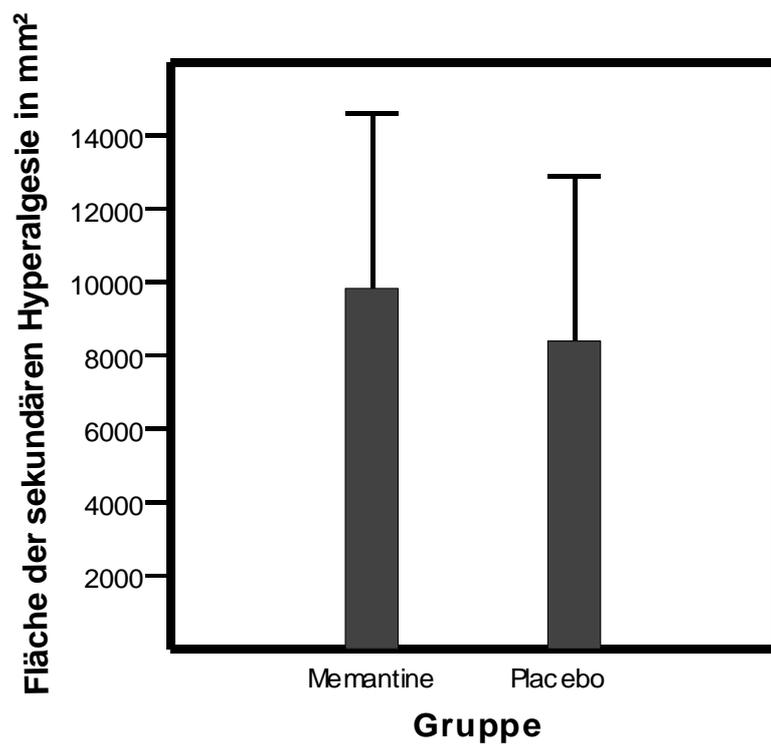


Abb. 13: Ausdehnung der sekundären Hyperalgesiezonen: Dargestellt sind die Mittelwerte + SD.

4 DISKUSSION

4.1 Schmerzwahrnehmung und -modulation

Die Rolle des NMDA-Rezeptors bei physiologischen Prozessen der Schmerzwahrnehmung und -modulation ist unumstritten. Neben NMDA sollen auch die C-Faser Neuropeptide Substanz P und Neurokinin A als Neurotransmitter an Nozizeption und Entstehung von Hyperalgesie beteiligt sein (Coderre und Melzack 1991; Kantner et al. 1985; Piercey et al. 1981; Piercey et al. 1986). Je mehr unterschiedliche Transmitter aber zur Nozizeption beitragen, desto uneffektiver wird sich die Rezeptorblockade einer einzelnen Substanz auswirken. So könnte beispielsweise nach Blockade des NMDA-Rezeptors durch Memantine die synaptische Übertragung der Sinneswahrnehmung „Schmerz“ über Substanz P und/oder Neurokinin A alleine möglich sein.

Bei neuropathischen Schmerzen NMDA-Rezeptor-Antagonisten einzusetzen kann anhand der Ergebnisse dieser Studie nur mit Einschränkung empfohlen werden. Die fehlende Wirkung von Memantine könnte an einer zu niedrigen Dosierung von Memantine liegen, da die verwendete Dosierung von 20 mg im unteren Bereich der oralen Parkinsontherapiedosis von 20-30 mg (Kornhuber und Streifler 1992) liegt. Eine genauere Analyse der Memantinewirkung durch Dosis-Wirkungs-Beziehungen war mit diesem Versuchsdesign nicht möglich. Eine zweite, höhere Dosierung hätte jedoch zusätzliche Informationen liefern können.

Die Wahrnehmungsschwellen für Hitzeschmerzreize vor Applikation des noxischen Hitzereizes unterschieden sich nicht signifikant bei der Memantine- und der Placebogruppe. Auch bei der über 120 Sekunden aufgezeichneten Schmerzintensität während der Verabreichung des Hitzereizes von 47°C blieb ein nachweisbarer Effekt von Memantine aus. Diese Resultate decken sich mit den Ergebnissen von Herrero et al. (1994), die durch Memantine die neuronale Entladungsaktivität im Rückenmark der Ratte als Reaktion auf Hitzeschmerzreize (47-49,5°C) nicht signifikant senken konnten. Im Gegensatz dazu stellten Neugebauer et al. (1993) durch die Anwendung von Memantine bei Ratten eine Reduktion der Impulsantworten auf noxischen Druckreiz fest und konn-

ten damit die Rolle des NMDA-Rezeptors zumindest bei der Wahrnehmung akuter mechanischer Schmerzreize belegen.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der NMDA-Rezeptor bei der Ausbildung primärer Hyperalgesie, der schmerzhaften Überempfindlichkeit sowohl für mechanische als auch für thermische Stimuli am Ort einer Gewebeverletzung (Hardy et al. 1950; Lewis 1936), keine wichtige Rolle spielt. Veränderungen der Sensibilität von Hitze-nozizeptoren tragen zumindest zum Teil zu diesem Phänomen bei (Raja et al. 1984); dies beinhaltet Abnahme der Schwelle, erhöhte Entladungsaktivität bei überschwelligem Reizen und Spontanaktivität. Die Freisetzung verschiedener endogener vasoaktiver Substanzen, z. B. Bradykinin, am Ort einer Verletzung soll an der Entwicklung dieser Sensibilisierungsprozesse maßgeblich beteiligt sein (Raja et al. 1988). Die verstärkte Schmerzwahrnehmung für mechanische Stimuli innerhalb des Reizareals wurde von uns nicht systematisch überprüft. Es kam jedoch bei keiner Gruppe zu einer bedeutsamen Veränderung der Wahrnehmungsschwellen für nicht-noxische Druckreize. Diese Beobachtung ist dahingehend interpretierbar, dass die typische Hyperalgesie gegenüber mechanischen Reizen nicht aus einer erhöhten Sensibilität niedrigschwelliger Mechanorezeptoren resultiert (siehe auch LaMotte et al. 1991).

Per Definition entsteht außerhalb eines Reizareals sekundäre Hyperalgesie, die sich durch erhöhte Schmerzempfindlichkeit gegenüber mechanischer Stimulation auszeichnet (Hardy et al. 1950; Lewis 1936). Das Gebiet sekundärer Hyperalgesie nach lokalen Verbrennungen, mechanischer oder elektrischer Verletzung oder nach elektrischer Stimulation eines Hautnervs entwickelt sich schrittweise und erreicht seine maximale Ausdehnung erst nach 15-60 Minuten (LaMotte et al. 1991). Bei der Bestimmung dieser Flächen bereits 5-10 Minuten nach noxischer Reizung haben wir demzufolge nur eine Momentaufnahme der Ausbreitung von Allodynie und Hyperalgesie erhalten. Da die Hyperalgesie in der Regel ca. 2-48 Stunden andauert (LaMotte et al. 1991), wäre eine Flächenbestimmung 1-2 Stunden nach Hitze-reizapplikation mit weniger Fehlern behaftet und würde besser der „maximalen Ausdehnung der Hyperalgesiezone“ entsprechen. Unseren Ergebnissen zufolge bildete sich zusätzlich - zumindest direkt neben dem verletzten Gebiet - eine schmerzhaft Überempfindlichkeit für Hitze-reize aus. Mechanische und thermische Hyperalgesie wurden von der Substanz Memantine nicht beein-

flusst. Baumann et al. (1991) und LaMotte et al. (1991) postulierten, dass die Ausbreitung von sekundärer Hyperalgesie über das geschädigte Areal hinaus durch weitverzweigte chemozizeptive Fasern vermittelt wird, die unter anderem auf Entzündungsmediatoren ansprechen, die bei Verletzungen freigesetzt werden. Durch synaptische Verbindung mit ausschließlich mechanorezeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks sollen diese sensibilisiert werden. Dies steht auf den ersten Blick im Widerspruch zu unseren Beobachtungen. Ein 47°C heißer Stimulus erwärmt jedoch nicht nur die Haut direkt unter der Thermode, sondern auch in geringerem Maße und über sehr kurze Distanz benachbarte Areale durch Wärmeleitung. Dabei freigesetzte Mediatoren könnten wie bei der Ausbildung primärer Hyperalgesie lokal nozizeptive Fasern sensibilisieren.

Mjelle-Joly et al. (1992) fanden, dass die Ausbildung zentraler Übererregbarkeit gegenüber Schmerzreizen nicht allein von der Aktivierung spinaler NMDA- und Substanz P-Rezeptoren, sondern auch von der Intensität des peripheren Stimulus abhängig ist. Eine nochmalige Überprüfung der Auswirkungen einer NMDA-Rezeptorblockade bei unterschiedlichen Reizstärken und mit verschiedenen Dosierungen, z. B. von Memantine, könnte genauere Informationen über die Ausbreitungsmechanismen von Hyperalgesie und Allodynie liefern.

4.2 Sensorische Wahrnehmung und deren Modulation

Der Temperatursinn der Haut hat zwei Qualitäten, den Kaltsinn und den Warmsinn (Hensel 1966; Kenshalo 1968, 1979; Zottermann 1976). Es gibt spezifische Kalt- und Warmpunkte, von denen sich jeweils nur Kalt- oder Warmempfindungen auslösen lassen. Ihre Verteilungsdichte ist abhängig von der Körperregion, wobei Kaltpunkte zahlenmäßig überwiegen. Freie Nervenendigungen, die als rezeptive Endigungen für Kaltreize fungieren, gehen meist aus dünn myelinisierten A δ -Fasern (Leitungsgeschwindigkeit 12 – 30 m/s, Durchmesser 3 μ m) hervor (Fowler et al. 1988; Gruener und Dyck 1994; Ochoa und Torebjork 1983, 1989; Torebjork et al. 1987; Yarnitsky und Ochoa 1990, 1991a, 1991b). Warmreize werden durch unmyelinisierte C-Fasern (Leitungsgeschwindigkeit 0,5 – 2 m/s, Durchmesser 1 μ m) in Richtung zentrales Nervensystem

tem weitergeleitet (Fowler et al. 1988; Gruener und Dyck 1994; Ochoa und Torebjork 1983, 1989; Torebjork et al. 1987; Yarnitsky und Ochoa 1990, 1991a, 1991b). Obwohl die Antworten dieser Rezeptoren auf thermische Stimuli intensiv untersucht wurden (Clapham 2003; Okazawa et al. 2002; Reid und Flonta 2002; Suto und Gotoh 1999), ist die Temperaturwahrnehmung die gegenwärtig am wenigsten verstandene Sinnesmodalität (Reid 2002).

Kaltreize wurden in der Memantinegruppe vor Hitzereizapplikation deutlich weniger stark wahrgenommen als in der Placebogruppe. Ein ähnlicher Trend zeigt sich bei der Betrachtung der Warmschwellen. Ein unspezifischer Effekt durch Beeinträchtigung der Reaktionszeiten kann ausgeschlossen werden, da Rammsayer 2006 bei der Präsentation von Lichtreizen herausfinden konnte, dass eine Tagesdosis von 30 mg Memantine die Reaktionszeit menschlicher Probanden nicht beeinflusst. Somit kann aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gefolgert werden, dass die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren spezifisch zur Wahrnehmung nicht-noxischer Kälte beiträgt. Zwei Mechanismen sind meiner Meinung nach dabei hypothetisch denkbar:

1. NMDA-Agonisten sind synaptische Transmitter bei der Wahrnehmung von Kaltreizen. Nach Erregung von Kälterezeptoren der Haut werden bei der Reizweiterleitung an präsynaptischen Membranen innerhalb des ZNS NMDA-Agonisten (z.B. Glutamat, NMDA) freigesetzt.
2. NMDA-Agonisten modulieren die Wahrnehmung von Kälte, indem sie prä- bzw. postsynaptisch die Reizweiterleitung bahnen. Wird einer dieser Mechanismen durch ausreichende Blockade des Rezeptors, wie in diesem Beispiel durch Memantine, gehemmt, resultiert eine Abschwächung der Sensibilität für Kaltreize.

Ein weiterer Befund unserer Untersuchung ist die offensichtliche Hyposensibilität beider Gruppen für nicht-noxische thermische Stimulationen an der Hitzereizapplikationsstelle. Wie diese Hyposensibilität zustande kommt ist auch im Kontext der bisher publizierten Befunde nicht klar. Sowohl peripher freigesetzte Mediatoren als auch zentrale Hemmmechanismen könnten dafür verantwortlich sein.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Wahrnehmungsschwellen für Warmreize außerhalb des Reizareals. Während hier für beide Versuchsgruppen die Sensibilität verringert war, zeigten Versuchsteilnehmer der Memantinegruppe diese Empfindlich-

keitsabnahme in signifikant geringerem Maße. Die durch den Hitzereiz von 47°C in Gang gesetzten Modulationsvorgänge beziehen offensichtlich NMDA-Rezeptoren mit ein, durch deren Aktivierung die Sensibilität für Warmreize direkt oder indirekt herabgesetzt wird. Da der NMDA-Rezeptor exzitatorische synaptische Transmission vermitteln soll (Cotman und Iversen 1987), ist die verringerte Sensibilität für Warmreize möglicherweise auf eine NMDA-Rezeptor gesteuerte Aktivierung inhibitorischer Interneurone zurückzuführen.

Alle Ergebnisse der Bestimmung thermischer Reizschwellen müssen jedoch mit Vorbehalt diskutiert werden, da laut Hansson et al. (1991) die Wahrnehmung von Temperaturschwankungen nicht allein von der, von uns erfassten, Stimulustemperatur abhängig ist, sondern auch von der, von uns nicht gemessenen, Hauttemperatur der Versuchsperson. Eventuell vorhandene Unterschiede der Hauttemperatur der verschiedenen Probanden hätten über die Formel $\text{Temperaturschwelle} = \text{gemessene Temperaturschwelle} + (\text{Indifferenztemperatur} - \text{Hauttemperatur}) \times 0,4$ in standardisierter Weise einander angeglichen werden müssen.

4.3 Die Flarereaktion

Chapman et al. (1961) konnten zeigen, dass die durch noxische Stimulation hervorrufbare Flarereaktion nach ca. fünf bis zehn Minuten ihre maximale Ausprägung erreicht und durch eine lokal aus Nervenfasern freigesetzte Substanz provoziert wird, der sie den Namen „Neurokinin“ gaben. Dieser Mechanismus setzt keine Verbindung zu Neuronen des Rückenmarks voraus und läuft auch dann ab, wenn das entsprechende Hautareal nicht mehr durch efferente bzw. autonome Nerven versorgt wird. Selbst wenn man die Verbindung peripherer afferenter Axone mit ihren Nervenzellkörpern distal der Spinalganglien unterbricht, ist die Rötungsreaktion noch wenige Tage auslösbar, solange bis die abgetrennten Fasern degeneriert sind. Die Entstehung einer Flarefläche als Reaktion auf einen noxischen Reiz wurde damit auf einen Axonreflex afferenter Nervenfasern zurückgeführt.

Neuere elektrophysiologische Untersuchungen zeigen, dass die intradermale Injektion von Capsaicin über eine Aktivierung von NMDA- und non-NMDA-Rezeptoren eine

erhöhte Erregung spinaler GABAerger Neurone bewirkt. Dies führt zur Entstehung von Hinterwurzelreflexen (DRR von engl. „dorsal root reflex“), die zur Entwicklung einer neurogenen Entzündung beitragen. Durch GABA-, NMDA- und non-NMDA-Rezeptorantagonisten konnte die neurogene Entzündung im Tierexperiment signifikant abgeschwächt werden (Lin et al. 1999; Zou et al. 2001). Gamma-amino-buttersäure (GABA) ist einer der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter, die zur Modulation der Nozizeption auf spinaler Ebene beitragen (Willis und Coggeshall 1991). Bei akuten und chronischen Entzündungen wird eine Hochregulierung von GABAergen Mechanismen im Hinterhorn des Rückenmarks angenommen (Castro-Lopes et al. 1994, 1995; Nahin und Hylden 1991; Rees et al. 1995). Lin et al. (2003) konnten zeigen, dass die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren aus Capsaicin-sensitiven afferenten Nerven außerdem durch periphere $\alpha 1$ -Adrenozeptoren moduliert wird.

Betrachtet man die Ergebnisse unserer Studie, wird auch beim Menschen der Beitrag des NMDA-Rezeptors zur Entwicklung einer neurogenen Entzündung offensichtlich. Sowohl die Ausdehnung der Flarefläche als auch die Perfusion innerhalb des Reizareals konnte durch Gabe von Memantine vermindert werden. Modulationsvorgänge, die über den NMDA-Rezeptor vermittelt werden, führen offenbar zu einer vergrößerten Flarefläche und einer gesteigerten Durchblutung innerhalb des Reizareals.

Therapieerfolge bei der Behandlung des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS), das durch Schmerzen, trophische Störungen (z. B. Ödembildung, Temperatur- und Hautveränderungen) und Funktionseinschränkungen unterschiedlichen Ausmaßes charakterisiert ist, mit Memantine (Sinis et al. 2006) bzw. einer schmerzhaften peripheren Neuropathie mit einer Kombinationstherapie aus Amantadine und Clonidin (Inomata et al. 2005) ermutigen dazu, die Wirksamkeit von NMDA-Rezeptorantagonisten bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen in weiteren klinischen Untersuchungen zu überprüfen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Bei einigen Krankheitsbildern mit neuropathischen und zum Teil therapieresistenten Schmerzen sollen Modulationsprozesse innerhalb des zentralen Nervensystems eine wichtige Rolle spielen. Hierbei hat der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor eine große Bedeutung.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob der nichtkompetitive NMDA-Rezeptorantagonist Memantine die Wahrnehmung noxischer und nichtnoxischer Temperatureize beim Menschen signifikant beeinflusst. Dazu wurden bei 40 Probanden, doppelblind und placebokontrolliert, mittels eines computergesteuerten Peltierelementes die Wahrnehmungsschwellen für Warm-, Kalt- und Hitzeschmerzreize bestimmt. Anschließend wurde über 120 Sekunden ein noxischer Hitzereiz von 47°C appliziert; die dabei empfundene Schmerzintensität quantifizierten die Versuchsteilnehmer auf einer visuellen Analogskala. Durch nochmalige Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen konnten Veränderungen innerhalb und außerhalb des Reizareals registriert werden. Zusätzlich wurde die Ausdehnung von Allodynie, sekundärer Hyperalgesie und Flareaktion vermessen und die Perfusion innerhalb des geröteten Areals mittels Laserdoppler-Flowmetrie untersucht.

Memantine hatte in der verwendeten Dosierung von 20 mg keinen Effekt auf die Wahrnehmungsschwellen für Hitzeschmerzreize, die Schmerzintensität und auf die Ausdehnung von Allodynie und sekundärer Hyperalgesie. Bei der Memantinegruppe zeigte sich vor der Applikation noxischer Hitze eine signifikante Reduktion der Sensibilität für Kaltreize. Durch die Verabreichung des Hitzeschmerzreizes von 47°C wurden die Probanden beider Gruppen weniger sensibel gegenüber Warm- und Kaltreizen innerhalb und gegenüber Warmreizen außerhalb der Hitzereizapplikationsstelle. Die Desensibilisierung gegenüber Warmreizen konnte durch Memantine außerhalb der Reizstelle vermindert werden. Die Ausdehnung der Flarefläche und die Perfusion innerhalb des gereizten Areals waren bei Probanden durch die Memantinevorbehandlung deutlich reduziert.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Vermutungen ableiten:

1. Die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung wird beim Menschen nicht nur über den NMDA-Rezeptor vermittelt. Durch alleinige Blockade dieses Rezeptors mittels Memantine besteht bei chronischen Schmerzzuständen wenig Aussicht auf Schmerzlinderung.
2. Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors ist für die Wahrnehmung von Kaltreizen von Bedeutung.
3. Bei Modulationsvorgängen, die eine Desensibilisierung gegenüber Warmreizen außerhalb eines durch Hitze geschädigten Hautareals bewirken, ist der NMDA-Rezeptor beteiligt.
4. Ein Axonreflex löst die Flarereaktion nach Verabreichung eines noxischen Hitzereizes aus. Intensität und Ausdehnung dieser Reaktion werden durch NMDA-Rezeptoren moduliert.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Andersen O. K., Felsby S., Nicolaisen L., Bjerring P., Jensen T. S., Arendt-Nielsen L. (1996)
The effect of Ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin - a double-blind, placebo-controlled, human experimental study.
Pain 66: 51-62
- Arner S., Meyerson B. A. (1988)
Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain.
Pain 33: 11-23
- Backonja M., Arndt G., Gombar K. A., Check B., Zimmermann M. (1994)
Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study.
Pain 56: 51-57
- Bakshi R., Ni R.-X., Faden A. I. (1992)
N-Methyl-D-aspartate (NMDA) and opioid receptors mediate dynorphin-induced spinal cord injury: behavioural and histological studies.
Brain Research 580: 255-264
- Baumann T. K., Simone D. A., Shain C. N., LaMotte R. H. (1991)
Neurogenic Hyperalgesia: The search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and Hyperalgesia.
Journal of Neurophysiology 66: 212-227
- Bennet G.J. (2003)
Neuropathic Pain: A Crisis of Definition?
Anesthesia Analgesia 97: 619-620
- Benrath J., Eschenfelder C., Zimmermann M., Gillardon F. (1995)
Calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide are involved in cutaneous inflammation following ultraviolet irradiation.
European Journal of Pharmacology/Environmental Toxicology and Pharmacology Section 293: 87-96
- Bruce N. A. (1910)
Über die Beziehung der sensiblen Nervenendigungen zum Entzündungsvorgang.
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 63: 424-433
- Bruce N. A. (1913)
Vasodilator axon-reflexes.
Quarterly Journal of Experimental Physiology 6: 339-354
- Bormann J. (1989)
Memantine is a potent blocker of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor channels.
European Journal of Pharmacology 166: 591
- Brain S. M. (1996)
Sensory neuropeptides in the skin. Gepetti P., Holzer P. (eds)
Neurogenic inflammation.
CRC Press, Boca Raton New York London Tokyo: 229-244

- Brookhart J. D., Mountcastle V. B. (eds.) (1984)
The Nervous System.
Handbook of Physiology, Sect. 1. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Burgess P. R., Perl E. R. (1967)
Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin.
Journal of Physiology 190: 541 - 562
- Byas-Smith M. G., Max M. B., Gracely R. H., Bennett G. J. (1993)
Intravenous ketamine and alfentanil in patients with chronic causalgic pain and allodynia.
7th World Congress on Pain, IASP Publ., Seattle, WA
- Campbell J. N., Khan A. A., Meyer R. A., Raja S. N. (1988)
Responses to heat of C-fiber nociceptors in monkey are altered by injury in the receptive field but not by adjacent injury.
Pain 32: 327-332
- Castro-Lopes J. M., Malcangio M., Pan B. H., Bowery N. G. (1995)
Complex changes of GABAA and GABAB receptor binding in the spinal cord dorsal horn following peripheral inflammation or neurectomy.
Brain Research 679: 289-297
- Castro-Lopes J. M., Tavares I., Tolle T. R., Coimbra A. (1994)
Carrageenan-induced inflammation of the hind foot provokes a rise of GABA-immunoreactive cells in the rat spinal cord that is prevented by peripheral neurectomy or neonatal capsaicin treatment.
Pain 56: 193-201
- Chapman L. F., Goodell H., Wolff H. G. (1959)
Increased inflammatory reaction induced by central nervous system activity.
Transactions of the Association of American Physicians 72: 84-110
- Chapman L. F., Ramos A. O., Goodell H., Wolff H. G., (1961)
Neurohumoral features of afferent fibers in man.
Archives of Neurology 4: 617-650
- Chen H.-S. V., Lipton S. A. (1997)
Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells: uncompetitive antagonism.
Journal of Physiology 499: 27-46
- Chen H.-S. V., Pellegrini J. W., Aggarwal S. K., Lei S. Z., Warach S., Jensen F. E., Lipton S. A. (1992)
Open-channel block of NMDA responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity.
Journal of Neuroscience 12: 4427-4436
- Chen H.-S. V., Wang Y. F., Rayudu P. V., Edgecomb P., Neill J. C., Segal M. M., Lipton S. A., Jensen F. E. (1998)
Neuroprotective concentrations of the NMDA open-channel blocker memantine are effective without cytoplasmic vacuolation following post-ischemic administration and do not block maze learning or LTP.
Neuroscience 86: 1121-1132

- Chen L., Huang L., Yen M. (1992)
 Protein kinase C reduces Mg²⁺ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation.
 Nature 356: 521-523
- Clapham D. E. (2003)
 TRP channels as cellular sensors.
 Nature 426: 517-524
- Coderre T. J., Katz J., Vaccarino A. L. and Melzack R. (1993)
 Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence.
 Pain 52: 259-285
- Coderre T. J., Melzack R. (1991)
 Central neural mediators of secondary hyperalgesia following heat injury in rats: neuropeptides and excitatory amino acids.
 Neuroscience Letters 131: 71-74
- Coderre T. J., Melzack R. (1985)
 Increased pain sensitivity following heat injury involves a central mechanism.
 Behavioural Brain Research 15: 259-262
- Cotman C. W. and L. L. Iversen (1987)
 Excitatory amino acids in the brain - focus on NMDA-Receptors.
 Trends in Neuroscience 10: 263
- Davar G., Hama A., Deykin A., Vos B., Maciewicz R. (1991)
 MK-801 blocks the development of thermal hyperalgesia in a rat model of experimental painful neuropathy.
 Brain Research 553: 327-330
- Davies S. N., Lodge D. (1987)
 Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat.
 Brain Research 424: 402-406
- Dickenson A. H., Sullivan A. F. (1987)
 Evidence for a role of the NMDA-receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurons following C fibre stimulation.
 Neuropharmacology 26 (8): 1235-1238
- Dougherty P. M., Willis W. D. (1992)
 Enhanced responses of spinothalamic tract neurons to excitatory amino acids accompany capsaicin-induced sensitizations in the monkey.
 Journal of Neuroscience 12: 883-894
- Dubner R. (1991)
 Pain and hyperalgesia following tissue injury: new mechanisms and new treatments.
 Pain 44: 213
- Dubner R. (1992)
 Hyperalgesia and expanded receptive fields.
 Pain 48: 3-4

- Eide P. K., Jorum E., Stubhaug A., Bremnes J., Breivik H. (1994)
Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-d-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo.
Pain 58: 347-354
- Eide P. K., Stubhaug A., Oye I, Breivik H. (1995)
Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia.
Pain 61: 221-228
- Eisenberg E., LaCross S., Strassman A. M. (1994)
The effects of the clinically tested NMDA receptor anagonist memantine on carrageenan-induced thermal hyperalgesia in rats.
European Journal of Pharmacology 255: 123-129
- Eisenberg E., Vos B. P., Strassman A. M. (1993)
The NMDA antagonist memantine blocks pain behaviour in a rat model of formalin induced facial pain.
Pain 54: 301-307
- Felsby S., Nielsen J., Arendt-Nielson L., Jensen T. S. (1995)
NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride.
Pain 64: 283-291
- Fisher D. A. (1982)
Recurrent herpes simplex sciatica and its treatment with amantadine hydrochlorid.
Cutis 29: 467-472
- Fowler C. J., Sitzoglou K., Ali Z., Halonen P. (1988)
The conduction velocities of peripheral nerve fibres conveying sensations of warming and cooling
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 51: 1164-1170
- Fruhstorfer H., Lindblom U. and Schmidt W. C. (1976)
Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 39: 1071-1075
- Galbraith A. W. (1983)
Prevention of post-herpetic neuralgy by amantadine hydrochloride (Symmetrel).
British Journal of Clin Pract 37: 304-306
- Garthwaite J. (1991)
Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system.
Trends in Neuroscience 14: 60-67
- Gracely R. H., Lynch S. A., Bennett G. J. (1992)
Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input.
Pain 51: 175-194
- Gruener G., Dyck P. J. (1994)
Quantitative sensory testing: methodology, applications, and future directions.
Journal of Clinical Neurophysiology 11: 568 – 583

- Hansen C., Hopf H. C., Treede R. D. (1996)
Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation.
Brain 119: 1729-1736
- Hansson P., Lindblom U., Lindström P. (1991)
Graded assessment and classification of impaired temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 54: 527-530
- Hardy J. D., Wolff H. G., Goodell H. (1950)
Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia.
Journal of Clinical Investigation 29: 115-140
- Hensel H. (1966)
Allgemeine Sinnesphysiologie. Hautsinne, Geschmack, Geruch.
Berlin – Heidelberg – New York: Springer: 1 – 345
- Hensel H. (1974)
Thermoreceptors.
Annual Review of Physiology 36: 233
- Hensel H. (1981)
Thermoreception and Temperature Regulation.
London – New York – Toronto – Sydney – San Francisco: Academic Press
- Herbert M. K., Holzer P. (2002a)
Die neurogene Entzündung. I. Grundlegende Mechanismen, Physiologie und Pharmakologie.
Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 37: 314-325
- Herbert M. K., Holzer P. (2002b)
Die neurogene Entzündung. II. Pathophysiologie und klinische Implikationen.
Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 37: 386-394
- Herbert M. K., Holzer P. (2002c)
Warum versagen Substanz P (NK1)-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie?
Anaesthesist 51: 308-319
- Herrero J. F., Headley P. M., Parsons C. G. (1994)
Memantine selectively depresses NMDA receptor-mediated responses of rat spinal neurones in vivo.
Neuroscience Letters 165: 37-40
- Holzer P. (1988)
Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides.
Neuroscience 24: 739-768
- Holzer P. (1992)
Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds.
Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology 121: 49-146
- Holzer P. (1998)
Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin.
General Pharmacology 30: 5-11

- Iggo A (ed.) (1973)
Somatosensory System.
Handbook of Sensory Physiology, Vol. 2. Berlin – Heidelberg – New York:
Springer
- Illkaer S., Petersen K. L., Brennum J., Wernberg M., Dahl J. B. (1996)
Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on
primary and secondary hyperalgesia in humans.
British Journal of Anaesthesia 76: 829-834
- Inomata, S., Kakiuchi Y., Miyabe M., Ohara Y., Sukegawa I., Osaka Y., Kohda Y.,
Toyooka H. (2005)
Combined therapy with clonidine and amantadine may act in two stages of
glutamate-mediated neuropathic pain caused by a needle puncture in an upper
extremity.
Anaesthesia and Analgesia 101: 921-922
- Jancsó N., Jancsó-Gabor A., Szolcsnyi J. (1967)
Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation
and pretreatment with capsaicin.
British Journal of Pharmacology and Chemotherapy 31: 138-151
- Jancsó N., Jancsó-Gabor A., Szolcsnyi J. (1968)
The role of sensory nerve endings in neurogenic inflammation induced in human
skin and in the eye and paw of the rat.
British Journal of Pharmacology and Chemotherapy 32: 32-41
- Jung E. G. (Hrsg.) (1995)
Dermatologie.
Stuttgart: Hippokrates Verlag
- Kantner R. M., Kirby M. L., Goldstein B. D. (1985)
Increase in substance P in the dorsal horn during a chemogenic nociceptive
stimulus.
Brain Research 338: 196-199
- Katz J., Melzack R. (1990)
Pain "memories" in phantom limbs: review and clinical observations.
Pain 43: 319-336
- Kenshalo D. R. (ed.) (1968)
The Skin Senses.
Springfield: Thomas
- Kenshalo D. R. (ed.) (1979)
Sensory Functions of the Skin of Humans.
New York – London: Plenum Press
- Kenshalo D. R. Jr., Leonard R. B., Chung J. M., Willis W. D. (1982)
Facilitation of the responses of primate spinothalamic cells to cold and to tactile
stimuli by noxious heating of the skin.
Pain 12: 141-152
- Kenshalo D. R. Jr., Leonard R. B., Chung J. M., Willis W. D. (1979)
Responses of primate spinothalamic neurons to graded and to repeated noxious
heat stimuli.
Journal of Neurophysiology 42: 1370-1389

- Kleinböhl D., Görtelmeyer R., Bender H.-J., Hölzl R. (2006)
Amantadine sulfate reduces experimental sensitization and pain in chronic back pain patients.
Anaesthesia and Analgesia 102: 840-847
- Klepstad P., Maurset A., Moberg E.R., Oye I. (1990)
Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception.
European Journal of Pharmacology 187: 513-518
- Koltzenburg M., Torebjörk H. E., Wahren L. K. (1994)
Nociceptor modulated central sensitization causes hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain.
Brain 117: 579-591
- Kornhuber H. H. (ed.) 1975
The Somatosensory System.
Stuttgart: Thieme Verlag
- Kornhuber J., Streifler M., (1992)
Adamantanamine.
Neuro-Psychopharmaka Bd. 5: 59-76
- Kornhuber J., Weller M., Schoppmeyer K., Riederer P. (1994)
Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties.
Journal of Neural Transmission (Suppl) 43: 91-104
- Kristensen J. D., Svensson B., Gordh T. Jr. (1992)
The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic "wind-up-pain" after intrathecal administration in humans.
Pain 51: 249-253
- LaMotte R. H., Shain C. N., Simone D. A., Tsai E.-Fun P. (1991)
Neurogenic Hyperalgesia: Psychophysical studies of underlying mechanisms.
Journal of Neurophysiology 66: 190-211
- LaMotte R. H., Thalhammer J. G. (1983)
Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: A comparison of neural events in monkey with sensory judgements in human.
Journal of Neurophysiology 50: 1-26
- Leonhardt H. (1990)
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.
Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag
- Lewis T. (1935)
Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic fibres.
Clinical Science 2: 373-423
- Lin Q., Wu J., Willis W. D. (1999)
Dorsal root reflexes and cutaneous neurogenic inflammation after intradermal injection of capsaicin in rats.
Journal of Neurophysiology 82: 2602-2611
- Lin Q., Zou X, Fang L., Willis W. D. (2003)
Sympathetic modulation of acute cutaneous flare induced by intradermal injection of capsaicin in anaesthetized rats.
Journal of Neurophysiology 89 (2): 853-861

- Lipton S. A. (1993)
Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide.
Trends in Neuroscience 16: 527-532
- MacDermott A. B., Mayer M. L., Westbrook G. L., Smith D. J., Barber J. L. (1986)
NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentrations in cultured spinal cord neurones.
Nature 321: 519-521
- Maggi C. A., Abelli L., Giuliani S., Santicioli P., Geppetti P., Somma V., Frilli S., Meli A. (1988)
The contribution of sensory nerves to xylene-induced cystitis in rats.
Neuroscience 26: 709-723
- Mao J., Price D. D., Mayer D. J., Lu J., Hayes R. L. (1992)
Intrathecal MK-801 and local nerve anesthesia synergistically reduce nociceptive behaviors in rats with experimental peripheral mononeuropathy.
Brain Research 576: 254-262
- Maurset A., Skoglund L. A., Hustveit O. Oye I. (1989)
Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain.
Pain 36: 37-41
- Mayer M. L., Westbrook G., Land Guthrie P. B. (1984)
Voltage-dependent block by Mg of NMDA responses in spinal cord neurones.
Nature 309: 261-263
- McMahon S. B. and Wall P. D. (1984)
Receptive fields of rat lamina 1 projection cells move to incorporate a nearby region of injury.
Pain 19: 235-247
- Meller S. T., Gebhart G. F. (1993)
Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord.
Pain 52: 127-136
- Melzack R. (1983)
Pain measurement and assessment.
Raven Press, New York
- Mendell L. M., Wall P. D. (1965)
Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres.
Nature 206: 97-99
- Mercadante S. (1996)
Ketamine in cancer pain: an update.
Palliative Medicine 10: 225-230
- Mjellem-Joly N. Lund A., Berge O.-G., Hole K. (1992)
Intrathecal co-administration of substance P and NMDA augments nociceptive responses in the formalin test.
Pain 51: 195-198
- Murray C. W., Cowan A., Larson A. A. (1991)
Neurokinin and NMDA antagonists (but not a kainic acid antagonist) are antinociceptive in the mouse formalin model.
Pain 44: 179-185

- Nagasaka H., Nagasaka I., Sato S., Matsumoto I., Hori T. (1993)
The effects of Ketamine on the excitation and inhibition of dorsal horn WDR neuronal activity induced by bradykinin injection into the femoral artery in cats after spinal cord transection.
Anaesthesiology 78: 722-732
- Nahin R. L., Hylden J. L. (1991)
Peripheral inflammation is associated with increased glutamic acid decarboxylase immunoreactivity in the rat spinal cord.
Neuroscience Letters 128: 226-230
- Neugebauer V., Kornhuber J., Lücke T., Schaible H.-G. (1993)
The clinically available NMDA receptor antagonist memantine is antinociceptive on rat spinal neurones.
NeuroReport 4: 1259-1262
- Ochoa J. L., Torebjörk E. (1983)
Sensations evoked by intraneural microstimulation of single mechanoreceptor units innervating the human hand.
Journal of Physiology 342: 633 – 654
- Ochoa J. L., Torebjörk E. (1989)
Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves.
Journal of Physiology 415: 583 – 599
- Okazawa M., Keizo T., Hori A., Shiraki T., Matsumura K., Kobayashi S. (2002)
Ionic Basis of Cold Receptors Acting as Thermostats.
Journal of Neuroscience 22(10): 3994 - 4001
- Oye I., Paulsen O., Maurset A. (1991)
Effects of Ketamine on Sensory Perception: Evidence for a Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptors.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 260 (3): 1209-1213
- Park K. M., Max M. B., Robinovitz E., Gracely R. H., Bennett G. J. (1993)
Effects of intravenous ketamine and alfentanil on hyperalgesia induced by intradermal capsaicin.
7th World Congress on Pain, IASP Publ., Seattle, WA
- Parsons C. G., Gruner R., Rozental J., Millar J., Lodge D. (1993)
Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-d-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan).
Neuropharmacology 32 (12): 1337-1350
- Piercey M. F., Dobry P. J. K., Schroeder L. A., Einspahr J. (1981)
Behavioral evidence that substance P may be a spinal cord sensory neurotransmitter.
Brain Research 210: 407-412
- Piercey M. F., Moon M. W., Blinn J. R., Dobry-Schreur P. J. K. (1986)
Analgesic activities of spinal cord substance P antagonists implicate substance P as a neurotransmitter of pain sensation.
Brain Research 385: 74-85

- Price D. D., Hayes R. L., Ruda M., Dubner R. (1978)
 Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relation to somatic sensations.
Journal of Neurophysiology 41: 933-947
- Price D. D., Hu J. W., Dubner R., Gracely R. H. (1977)
 Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses.
Pain 3: 57-68
- Raja S., Campbell J. N., Meyer R. A. (1984)
 Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin.
Brain 107: 1179-1188
- Raja S., Meyer J. N., Meyer R. A. (1988)
 Peripheral mechanisms of somatic pain.
Anesthesiology 68: 571-590
- Rammsayer T. H. (2006)
 Effects of pharmacologically induced changes in NMDA receptor activity on human timing and sensorimotor performance.
Brain Research 1073-1074: 407-416
- Rees H., Sluka K. A., Westlund K. N., Willis W. D. (1995)
 The role of glutamate and GABA receptors in the generation of dorsal root reflexes by acute arthritis in the anaesthetized rat.
Journal of Physiology 484 (Suppl. 2): 437-445
- Reid G., Flonta M.-L. (2002)
 Ion channels activated by cold and menthol in cultured rat dorsal root ganglion neurones.
Neuroscience Letters 324: 164 - 168
- Ren K. (1994)
 Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans.
Pain 59: 157-158
- Ren K., Hylden L. K., Williams G. M., Ruda M. A. and Dubner R. (1992a)
 The effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist, MK-801, on behavioural hyperalgesia and dorsal horn neuronal activity in rats with unilateral inflammation.
Pain 50: 331-344
- Ren K., Williams G. M., Hylden L. K., Ruda M. A., Dubner R. (1992b)
 The intrathecal administration of excitatory amino acid receptor antagonists selectively attenuates carrageenan-induced behavioral hyperalgesia in rats.
European Journal of Pharmacology 219: 235-243
- Schiebler T. H., Schmidt W. (Hrsg.) (1991)
 Anatomie.
 Berlin – Heidelberg – New York: Springer - Verlag
- Schmidt R. F., Thews G. (Hrsg.) (1993)
 Physiologie des Menschen.
 Berlin – Heidelberg – New York: Springer - Verlag

- Schmidt W. J. (1994)
Behavioural effects of NMDA-receptor antagonists.
Journal of Neural Transmission (Suppl) 43: 63-69
- Segerdahl M., Ekblom A., Sollevi A. (1994)
The Influence of Adenosine, Ketamine, and Morphine on Experimentally Induced Ischemic Pain in Healthy Volunteers.
Anaesthesia and Analgesia 79: 787-791
- Silbernagl S., Despopoulos A. (1988)
Taschenatlas der Physiologie.
Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag
- Simone D. A., Sorkin L. S., Oh U., Chung J. M., Owens C., LaMotte R. H., Willis W. D. (1991)
Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons.
Journal of Neurophysiology 66: 228-246
- Sinis N., Birbaumer N., Schwarz A., Gustin S., Unertl K., Schaller H.-E., Haerle M. (2006)
Memantine und komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS): Behandlungseffekte und kortikale Reorganisation.
Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie 38: 164-171
- Stannard C. F., Porter G. E. (1993)
Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain.
Pain 54: 227-230
- Susser E., Sprecher E., Yarnitsky D. (1999)
Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A δ or C fibres
Brain 122: 239-246
- Suto K., Gotoh H. (1999)
Calcium signaling in cold cells studied in cultured dorsal root ganglion neurons.
Neuroscience 92: 1131 - 1135
- Thalhammer J. G., LaMotte R. H. (1982)
Spatial properties of nociceptor sensitization following heat injury of the skin.
Brain Research 231: 257-265
- Thompson S. W. N., King A. E., Woolf C. J. (1990)
Activity-dependent changes in rat ventral horn neurones in vitro; summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations produce a d-AP5 sensitive windup.
European Journal of Neuroscience 2: 638-649
- Torebjörk H. E., Hallin R. G. (1973)
Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves.
Experimental Brain Research 16: 321 - 332
- Torebjörk H. E., Lundberg L. E. R., LaMotte R. H. (1992)
Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans.
Journal of Physiology 448: 765-780

- Torebjörk H. E., Vallbo A. B., Ochoa J. L. (1987)
 Intraneural microstimulation in man. Its relation to specificity of tactile sensations.
 Brain 110: 1509 – 1529
- Treede R.-D., Meyer R. A., Campbell J. N. (1998)
 Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: Heat response properties.
 Journal of Neurophysiology 80: 1082 – 1093
- Wasner G., Baron R. (2006)
 Peripheral burning cold pain.
 Pain 120: 325-327
- Willis W. D. Jr. (1999)
 Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword.
 Experimental Brain Research 124: 395-421
- Willis W. D., Coggeshall R. E. (1991)
 Sensory mechanisms of the spinal cord.
 New York: Plenum
- Wolff B. B., Kantor T. G. and Cohen P. (1976)
 Laboratory pain induction methods for human analgesic assays.
 Advanced Pain Research and Therapy 1: 363-367
- Woolf C. J. (1983)
 Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity.
 Nature 308: 686-688
- Woolf C. J. (1987)
 Physiological, inflammatory and neuropathic pain.
 Advances and Technical Standards in Neurosurgery 15: 39-62
- Woolf C. J. (1989)
 Recent advances in the pathophysiology of acute pain.
 British Journal of Anaesthesiology 63: 139-146
- Woolf C. J. (1992)
 Excitability changes in central neurons following peripheral damage - role of central sensitization in the pathogenesis of pain.
 In: Willis W. D. (Hrsg.), Hyperalgesia and Allodynia, Raven Press, New York: 221-243
- Woolf C. J., Thompson W. N. (1991)
 The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states.
 Pain 44: 293-299
- Yamamoto T. and Yaksh T. L. (1992)
 Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve. Excitatory amino acid antagonists.
 Pain 49: 121-128
- Yarnitsky D., Ochoa J. L. (1990)
 Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input.
 Brain 113: 893 – 902

- Yarnitsky D., Ochoa J. L. (1991a)
Differential effect of compression-ischemia block on warm sensation and heat-induced pain.
Brain 114: 907 – 913
- Yarnitsky D., Ochoa J. L. (1991b)
Warm and cold specific somatosensory systems. Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities.
Brain 114: 1819 – 1826
- Zenz M., Jurna I. (Hrsg.) (2001)
Lehrbuch der Schmerztherapie.
Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
- Zimmermann H. (1993)
Das somatoviscerale sensorische System.
In: Schmidt R. F., Thews G. (Hrsg.), Physiologie des Menschen, 25. Auflage, Springer-Verlag, Berlin: 207-233
- Zottermann Y. (ed.) (1976)
Sensory Functions of the Skin in Primates.
Oxford: Pergamon Press
- Zou X., Lin Q., Willis W. D. (2001)
NMDA or non-NMDA receptor antagonists attenuate increased Fos expression in spinal dorsal horn GABAergic neurons after intradermal injection of capsaicin in rats.
Neuroscience 106 (1): 171-182

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Herbert, ohne dessen Vorarbeiten und Mithilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Carsten Söllmann
Wohnort: Eibelstädter Weg 7
97288 Theilheim
Geburtsdatum: 04.05.1971
Geburtsort: Coburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1978 – 1982 Grundschole Creidlitz
1982 – 1991 Gymnasium Ernestinum Coburg
Abschluß: Abitur
Abschlussnote: 1,0

Zivildienst

1991 – 1992 Zivildienst beim Rettungsdienst des
Bayerischen Roten Kreuzes – Kreisverband Coburg
Ausbildung zum Rettungsdiensthelfer
Seit 1992 Ehrenamtliche Tätigkeit beim Rettungsdienst des
Bayerischen Roten Kreuzes – Kreisverband Coburg
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Berufsausbildung

1992 – 2000 Studium der Humanmedizin an der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Herbst 1994 Ärztliche Vorprüfung
Herbst 1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Herbst 1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Frühling 2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit 01.01.2001 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie der Universitätsklinik Würzburg

Würzburg, 13.12.2007

Carsten Söllmann