

Aus dem Med. Zentrum für Nervenheilkunde  
aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Direktor: Prof. Dr. med. Tilo Kircher  
des Fachbereichs Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

# **Pilotstudie zur Untersuchung des geschlechter- spezifischen Schmerzverhaltens unter Verwen- dung des tonischen Hitzeschmerzmodells**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
**Eva Alina Werth**  
aus Darmstadt

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 19.05.2011.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

**Dekan:** Prof. Dr. M. Rothmund

**Referent:** Prof. Dr. M. Huber

**Korreferent:** Prof. Dr. G. Geldner

# Danksagung

Mein erster Dank geht an meinem Doktorvater Professor Dr. Martin Huber, für seine kompetente, fachliche Beratung über die gesamte Entstehungszeit dieser Arbeit.

Auch möchte ich Frank Lohmüller und Stefan Gebhardt für die praktische Hilfe im Versuch und insbesondere für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen danken.

Weiter möchte ich mich bei allen Studenten und Personen bedanken, die an der (mitunter schmerzhaften) Testung teilgenommen haben. Ohne sie wäre diese Arbeit gar nicht erst möglich gewesen.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und meine Freunde, für die liebe Unterstützung während des über sieben Jahre andauernden Martyriums.

Ein besonderer Dank gilt dabei vor allem meiner Freundin Katharina, für die stundenlange Hilfe beim Formatieren, Tabellensetzen und für die uneingeschränkte Unterstützung.

Und natürlich meiner Oma Gretel für die akribischen Rechtschreibe- und Zeichensetzungskorrekturen.

Meinem Tom für die Hilfe und Motivation auf den letzten Metern und einfach dafür, dass Du da bist!

Meinen Eltern danke ich für Alles!

*Alina Werth*

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Stand der Forschung .....	2
1.2	Grundlagen der Schmerzforschung.....	11
1.3	Ausblick auf die vorliegende Arbeit .....	15
2	Methoden .....	16
2.1	Versuchspersonen .....	16
2.2	Untersuchungsablauf .....	18
2.3	Bestimmung der Hitzeschmerzschwellenwerte .....	20
2.4	Stimulation .....	21
2.5	Fragebogeninstrumente .....	22
2.5.1	Visuelle Analog Skala .....	22
2.5.2	Fremdbeurteilungsbögen.....	23
2.5.3	Selbsteinschätzungsbögen.....	23
3	Darstellung der Ergebnisse .....	24
3.1	Subjektiver Parameter: Rating Intensität.....	25
3.1.1	Ergebnis der männlichen Probanden.....	25
3.1.2	Ergebnis der weiblichen Probanden .....	27
3.1.3	Geschlechterspezifischer Vergleich.....	29
3.2	Physiologischer Parameter: Herzfrequenz .....	31
3.2.1	Ergebnis der männlichen Probanden.....	32
3.2.2	Ergebnis der weiblichen Probanden .....	33
3.2.3	Geschlechterspezifischer Vergleich.....	34
4	Diskussion.....	36
5	Zusammenfassung.....	46
5.1	Fragestellung .....	46
5.2	Methoden .....	47
5.3	Ergebnisse .....	48
5.4	Schlussfolgerung.....	48
6	Literaturverzeichnis .....	50
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	I
8	Anhang.....	A

# 1 Einleitung

Schmerz ist eine facettenreiche Sinnesempfindung unterschiedlicher Funktion, welche sich aus mehreren Aspekten zusammensetzt und eine Bedeutung in allen Bereichen des klinischen Alltages hat. Neben den einzelnen Schmerzformen gewinnt die unterschiedliche Schmerzreaktion von Männern und Frauen an zusätzlicher Bedeutung, denn insbesondere das Verständnis der Ursache des unterschiedlichen Schmerzempfindens sowie die daraus eventuell resultierenden geschlechterspezifischen Therapien sind von großem wissenschaftlichem und praktischem Interesse.

In der vorliegenden Arbeit wird das unterschiedliche Schmerzverhalten von Männern und Frauen durch tonische Schmerzstimulation im Experiment untersucht. Hierbei wird insbesondere auf die psychophysiologische Komponente von Schmerzen eingegangen. Bisher gab es eine Vielzahl von Untersuchungen, welche die Effekte artifiziell kurzer, phasischer Schmerzreize (zum Beispiel Cold Water Pressure Test) untersucht haben. Wenige gehen dabei auf eine länger-anhaltende, tonische Hitzeschmerzstimulation und deren Auswirkung auf Schmerzen ein.

Die Studie wurde als Pilotprojekt zur Untersuchung des Schmerzverhaltens depressiver Patienten mittels eines Schmerzmodells konzipiert. Da Depressionen bei Frauen fast doppelt so häufig auftreten wie bei Männern, wurde in der vorliegenden Arbeit die Auswirkung von tonischem Hitzeschmerz auf subjektive Schmerzantworten sowie die Herzfrequenz gesunder Männer und Frauen hinsichtlich der geschlechterspezifischen Schmerzwahrnehmung untersucht.

Häufig treten Depressionen in Kombination mit chronischen Schmerzen auf. Auch hier ist der geschlechterspezifische Unterschied mit annähernd Faktor 2 bei Frauen deutlich höher [Unruh, 1996], [Meana, 2004], [Munce, 2007].

Für die Entwicklung dieses speziellen Studiendesigns war es wichtig, einen tonischen Schmerzreiz zu applizieren, welcher in der Qualität klinischem Schmerz

ähnelt und für die Versuchspersonen unschädlich ist. Weiter mussten Messmethoden eingesetzt werden, die sowohl das objektive als auch das subjektive Schmerzempfinden wiedergeben können.

Aufbauend auf den Ergebnissen und Beobachtungen der im Folgenden aufgeführten Studien und unter Berücksichtigung ihrer Limitationen, wie zum Beispiel zu kurze Testungsdauer oder der Verwendungen einseitiger Tests, wurde ein methodisch weiterentwickeltes Studiendesign eingesetzt, um weitere Einblicke in das unterschiedliche Schmerzverhalten von Männern und Frauen zu erlangen.

## **1.1 Stand der Forschung**

In der Schmerzforschung sind bisher viele bestehende Testungen nur an Männern durchgeführt worden, selbst bei Tierversuchen wurden meistens nur die Männchen getestet. Dies verstellte den Blick auf eventuell bestehende Geschlechtsunterschiede in der Schmerzwahrnehmung und verhinderte somit die Möglichkeit, Schmerzprävention geschlechtsspezifisch durchzuführen und Schmerzen gezielt zu behandeln.

Dabei zeigen Studien signifikante Unterschiede im Schmerzverhalten von Männern und Frauen [Cairns, 2001], [Gazerani, 2005], [Gazerani, 2006] vor allem hinsichtlich Reaktionen auf experimentell zugeführtem Schmerz und Analgesie [Berkley, 2006], [Craft, 2003], [Wiesenfeld-Hallin, 2005].

Die bisher gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung tauchen jedoch nicht in allen Aspekten des Schmerzes auf [Cairns, 2001], [Gazerani, 2005], [Gazerani, 2006]. Auch sind Abhängigkeiten von Studien, Spezies und von dem jeweiligen Belastungsgrad der Testungen zu beobachten [Mogil, 2000], [Greenspan, 2007].

Eine Meta-Analyse zeigte, dass der Geschlechterunterschied für Schmerzschwellenwerte und -toleranzen unter elektrischer Stimulation und Druckschmerz am größten und am kleinsten unter Hitzeschmerz Stimulation, war

[Riley, 1998]. Wichtig ist hierbei zu verstehen welche Voraussetzungen zu einem unterschiedlichen Schmerzerfahren und -verhalten von Frauen und Männern führen, welche Mechanismen diese Unterschiede begleiten und wie dieser Unterschied zukünftig in das Schmerzmanagement bei Frauen oder Männern integriert werden kann [Greenspan, 2007].

Aufbauend auf den Erfahrungen bei Patienten mit depressiven Erkrankungen, bei denen sich der Unterschied in der Schmerzwahrnehmung bei lang anhaltender Stimulation deutlicher zeigt, wird in der vorliegenden Testung ein gut kontrollierbares und entsprechend länger andauerndes Schmerzmodell verwendet- das tonische Hitze-Schmerz-Modell (THSM). Als besondere Eigenschaft des verwendeten THSM wird über einen längeren Zeitraum ein pulsierender, tonischer Schmerzreiz zugeführt. Hierdurch wird ein klinischer (chronischer) Schmerz, welcher unter physiologischen Bedingungen Minuten bis Stunden anhält, im Vergleich zu kurzen phasischen Schmerzreizen, sehr gut simuliert [Lautenbacher, 1995].

Phasischer Schmerz wird pulsierend, einschließend und scharf charakterisiert, während tonischer Schmerz mehr als zerrend und dumpf beschrieben wird. Diese Eigenschaften des tonischen Schmerzes ähneln denen des chronischen (klinischen) Schmerzes bei Befragungen mit dem „McGill“-Schmerzfragebogen [Chen, 1989].

Weiter kann der applizierte Reiz sehr gut gesteuert werden, da die Thermode nicht nur Wärme erzeugen, sondern auch kühlen kann. Somit kann bei zu hohen Temperaturen rasch gegengesteuert werden und umgekehrt. Dies ermöglicht das Schmerzverhalten unter weitestgehend physiologischen und doch gut kontrollierbaren Voraussetzungen zu untersuchen [Chapman, 1985], [Chen, 1985], [Chen, 1989], [Lautenbacher, 1990].

Eine weitere Studie [Severin, 1985] zeigte, dass konstante Wärmezufuhr nur einen sehr engen Spielraum um die Schmerzschwelle zulässt, wohingegen [Price, 1977], [Price, 1985] zeigen konnte, dass pulsierende Wärmezufuhr als Dauerstimulus ausreicht, um physiologische Veränderungen, wie etwa eine temporale Potentialänderung, hervorzurufen. Daraus folgend entwickelte [Lau-

tenbacher, 1995] das THSM, welches pulsierende Hitze um die individuelle Schmerzschwelle produziert. Im Vergleich zu einem häufig eingesetzten Schmerzmodell, dem Cold Water Pressure Test (CPT), zeigt das THSM keine Anzeichen einer Dichotomie. Diese Dichotomie ist charakteristisch für den CPT, bei dessen Anwendung sich die Probandengruppen jeweils in eine schmerz-sensible und schmerztolerante Gruppe aufteilen. Weiter ist unklar, ob die durch CPT vermittelten Schmerzreize neben der nozizeptiven auch eine vasoreaktive Komponente besitzen [Wolf, 1943], [Teichner, 1966], [Lovallo, 1975], [Klement, 1992]. In der von [Rainville, 1992] durchgeführten Studie konnte nachgewiesen werden, dass Kontaktwärme, im Gegensatz zum CPT, als am wenigsten unangenehm empfunden wird und somit für psychophysiologische und neurophysiologische Studien über die sensible Schmerzkomponente sehr gut geeignet ist.

Ein weiterer Vorteil des THSM ist die Möglichkeit, durch die Dauer und Art der Stimulation, den hemmenden Einfluss des Schmerzes auf den Schmerz selber zu umgehen [Pertovaara, 1982], [Willer, 1984], [Chen, 1985], [Arendt-Nielsen, 1992]. Diese Bedingung erlaubt es, die mögliche fehlende Hemmung der Schmerzwahrnehmung bei depressiv Erkrankten optimal zu untersuchen [Lautenbacher, 1995].

Weiter wird in der vorliegenden Arbeit neben der unterschiedlichen Schmerzwahrnehmung der Geschlechter, auch untersucht, in wieweit es unter tonischer Schmerzstimulation zu einer Reduktion der Schmerzwahrnehmung kommt.

Neben dem Verfahren der Schmerzmessung wurde nach jeder Stimulation das subjektive Empfinden der Probanden erfragt. Hierbei wurde einmal zwischen einer unangenehmen (Intensität) und einer als schmerzhaft (Aversivität) empfundenen Reizwahrnehmung unterschieden, um den verschiedenen Komponenten des Schmerzes gerecht zu werden [Douglass, 1988], [Price, 1989]. Anhand einer Analog-Skala wurden die Probanden gebeten, einmal zu bewerten, wie unangenehm und einmal wie schmerzhaft sie den zugeführten Reiz empfanden [Price, 1992].



Dies bietet weiter die Möglichkeit potentielle Ursachen und Wirkmediatoren bezüglich der Schmerzverarbeitung differenzieren zu können. Nicht nur im Vergleich zwischen gesunden und depressiv Erkrankten, sondern auch im Vergleich innerhalb dieser beiden Probanden Gruppen gibt es Unterschiede im geschlechtsspezifischen Schmerzverhalten.

Bei der physiologischen Schmerztestung, speziell Geschlechtsunterschiede betreffend, muss bedacht werden, dass die Geschlechtsunterschiede sich nicht nur auf das unterschiedliche Schmerzverhalten, sondern auf nahezu jedes physiologische System im Körper beziehen. Dies hat wiederum direkt beziehungsweise indirekt Einwirkungen auf die Schmerzwahrnehmung. Zum Beispiel wirkt sich die unterschiedliche Fettverteilung bei Männern und Frauen anders auf den Metabolismus von lipophilen Substanzen (wie Medikamente) aus und beeinflusst den Körper unterschiedlich [Greil, 2006].

Auch andere Aspekte der Pharmakogenetik müssen hierbei beachtet werden. Hierzu zählt der unterschiedliche Lebermetabolismus sowie Unterschiede im Membrantransport [Mode, 2006], [Morris, 2003]. Auch Immunantworten sind geschlechterspezifisch zu betrachten [Berkley, 2006]. Reaktionen auf Analgesien, wie Atemdepressionen und Übelkeit, können bei Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägt auftreten [Cepeda, 2005], [Dahan, 1998], [Sarton, 2000], [Greenspan, 2007].

Weiter muss der weibliche Zyklus mit seinen unterschiedlichen Phasen beachtet werden. Der ideale Testungszeitpunkt des weiblichen Zyklus existiert nicht. Um mögliche Fehlerquellen auszuschließen wurde in der vorliegenden Arbeit darauf geachtet, dass bei beiden Testungen die einzelnen Frauen sich in der gleichen Zyklusphase wie bei der vorangegangenen Testung befanden. Weiter wurde eine kurze Zyklusanamnese durchgeführt um eventuelle Dysmenorrhoe [Bajaj, 2002], [Giamberardino, 1997] als Störfaktor, sowohl den Zyklus als auch die Schmerzvorgeschichte betreffend, auszuschließen. An der Studie nahmen keine schwangeren Frauen teil. Die Anzahl der Geburten wurde erfragt, da mehrere Geburten eine größere Erfahrung mit Schmerzen und daraus folgend eine eventuell andere Schmerzbewertung mit sich bringen können [Holdcroft,

2003] und Multipara Frauen eine höhere Schmerzschwelle als Nullpara Frauen aufweisen [Hapidou, 1992].

Neben dem weiblichen Zyklus sollte auch der zirkadiane Rhythmus der Steroidhormone beachtet werden [Buijs, 2001], [Klerman, 2001]. Um tageszeitliche Schwankungen zu vermeiden, wurden alle Probanden (Männer und Frauen) stets zur gleichen Tageszeit getestet.

Auch eine eventuelle Hormonbehandlung mittels eines Kontrazeptivums bei Frauen oder eines Androgenpräparates bei Männern sollten berücksichtigt werden [Greenspan, 2007].

Hierbei tritt auch die Frage auf, ab welchem Alter geschlechtsspezifische Unterschiede deutlich werden. Studien an Nagetieren [Cicero, 2002], [Krzanowska, 2002], [Sternberg, 2004] zeigen, dass sich hier die Unterschiede bereits in der frühen neonatalen Periode ausbilden. Es ist bislang nicht geklärt, zu welchem Zeitpunkt Geschlechtsunterschiede im Schmerzverhalten bei Menschen festgestellt werden können [Fuller, 2002], [Guinsburg, 2000], [Owens, 1984]. Diese konnte bislang erst mit dem Beginn der Pubertät bei Menschen beobachtet werden [Greenspan, 2007].

In einer Studie von [Zachariae, 2003] konnte nachgewiesen werden, dass gerade Angst und Stress die Schmerzwahrnehmung stark geschlechtsspezifisch beeinflussen. Auch Emotionen und andere psychosozialen Faktoren haben einen starken Einfluss auf Schmerzen und sind oft sogar noch stärker mit dem Schmerz assoziiert, als die biologischen Ursachen [Robinson, 2001], [Robinson, 2003], [Wise, 2002], [Greenspan, 2007].

Emotionen beeinflussen Schmerzen durch verschiedene physiologische Mechanismen. Es gibt Mechanismen, die bei emotional verursachten Aktivitäten aus der Amygdala die nozizeptiven Signale auf Höhe des Rückenmarks entweder hemmen oder weiterleiten können, bevor diese das Gehirn zur Interpretation erreichen [Rhudy, 2001]. So führen zum Beispiel positive Emotionen zu einer Schmerzreduktion. Negative Emotionen führen nur zu einer Schmerzhemmung, wenn sie sehr stark ausgeprägt sind. Negative Emotionen geringerer Ausprägung hingegen verstärken die Schmerzwahrnehmung [Rhudy, 2001]. Passive Resignation zum Beispiel triggert stärker die Opiatausschüttung als Emotio-

nen, welche den Sympathikus (Fight and Flight) aktivieren [Keay, 2001], [Frew, 2007].

Soziale Einflüsse auf das Schmerzverhalten konnten in einer Studie [Langford, 2006] an Mäusen nachgewiesen werden. So veränderte sich die Schmerzsensitivität der Mäuse, wenn sie zuschauten wie ein Käfiggenosse (keine fremden Mäuse) unter Schmerzen litt [Greenspan, 2007].

Neben den psychosozialen Faktoren und deren Wirkung auf Schmerz im Allgemeinen ist es auch wichtig, die unterschiedlichen Expressionen der psychosozialen Faktoren bei Männern und Frauen, in die Schmerzerforschung mit einzubeziehen. So haben Männer und Frauen zum Beispiel unterschiedliche Coping Strategien. Frauen neigen häufiger dazu Situation zu katastrophisieren, was wiederum mit einem negativen Einfluss auf chronische Schmerzen assoziiert ist [Keogh, 2006]. Andersherum suchen aber Frauen mit chronischen Schmerzen mehr soziale Unterstützung und ziehen sich nicht so zurück wie Männer.

Dazu zählt auch der Umgang mit Stress. Es existieren gut dokumentierte Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Stressreaktion, sowohl bei Menschen als auch bei Tieren [Kudielka, 2005]. Geschlechtsabhängige Unterschiede bei Stress induzierten Analgesien konnten in der Studie von [Mogil, 1993] an Nagetieren nachgewiesen werden [Greenspan, 2007]. Da Schmerz selber eine stressvolle Erfahrung ist, ist es möglich, dass unterschiedliches Stressverhalten von Männern und Frauen, auch ein unterschiedliches Schmerzverhalten impliziert.

Studien an Männern und Frauen zeigten, in Bezug auf Stimmung [Sloan, 2003], physische Kondition [Paykel, 2005] und somatische Symptome [von Korff, 1988], eine größere Anzahl an Komorbiditäten bei Frauen [Greenspan, 2007].

Dies erklärt vielleicht auch die höhere Prävalenz von Depressionen und Angststörungen bei Frauen. Auch zeigen Frauen eine unterschiedliche vegetative Reaktion auf Schmerzen und eine erhöhte Funktionseinschränkung unter chronischen Schmerzen als Männer [von Korff, 1992].

Hierbei muss das unterschiedliche Schmerzempfinden und -bewerten von Männern und Frauen außer Acht gelassen werden. So zeigte eine Studie von

[Haley, 1985], dass Frauen heftigen, ernsthaften Schmerz mit Depressionen verbinden, wo hingegen Männer Funktionsstörungen mit Depressionen assoziieren.

Da Frauen öfter als Männer eine schmerzhaftes Krankheitsgeschichte haben und bereits erfahrener Schmerz das aktuelle Schmerzerleben beeinflusst [Rollman, 2003], sind chronische Schmerzen vielleicht der relevanteste Faktor im geschlechtsspezifischen Schmerzverhalten. Formalin Tests [Aloisi, 2003] konnten eine gonadale Hormon-Abhängigkeit der Adaption der Nozizeption nachweisen, welche wiederum Einfluss auf die Schmerz- und Analgesiesensitivität haben [Aloisi, 2005], [Amini, 2005], [Daniell, 2002] [Khoromi, 2006]. Dies spricht für eine unterschiedliche Schmerzchronifizierung bei den Geschlechtern.

Manche pathologischen Schmerzzustände können wohl eher inadäquaten endogenen Analgesien als übersensiblen Nozizeptoren zugeordnet werden. So konnten [Kosek, 1997] und [Lautenbacher, 1997] nachweisen, dass Menschen, welche an Fibromyalgie leiden, nicht in der Lage sind endogene Schmerzinhibitoren zu produzieren. Dies verdeutlichte auch eine Studie von [Staud, 2003], welche nachweisen konnte, dass DINIC (diffuse noxious inhibitory control) induzierte Schmerzmilderung im Experiment nicht bei Fibromyalgie-Patienten und symptomfreien, normalen Frauen auftrat. Dies scheint in dem Mangel an endogenen Schmerzinhibitoren begründet zu sein und erklärt somit auch die deutlich höhere Frauenprävalenz bei Fibromyalgie-Patienten. Weiter konnten [Loyd, 2006], [Loyd, 2007] geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anatomie und Physiologie der endogen modulierten, aufsteigenden Bahnen bei Ratten nachweisen [Greenspan, 2007].

Studien konnten eine erhöhte temporale Summation bei Schmerzreizen bei Frauen im Vergleich zu Männern zeigen, welche nicht nur unter chronischen Schmerzen sondern auch bei asymptomatischen Probanden auftraten [Fillin-gim, 1998], [Sarlani, 2002], [Sarlani, 2004]. Dies könnte möglicherweise ein Grund für die erhöhte Schmerzsensitivität von Frauen darstellen.

Die erhöhte temporale Summation bei Frauen könnte unter pathologischen Einflüssen, viel schneller hoch reguliert werden, als eine niedrigere Summation bei Männern [Sarlani, 2005].

In der Therapie bei irritativen Darmsyndrom (IDS) gibt es Hinweise, dass Serotonin beinhaltende Wirkstoffe, wie zum Beispiel 5HT4 Agonist und 5HT3 Antagonist, effizienter bei der Behandlung von Frauen als bei Männern sind [Camilieri, 1999], [Kellow, 2003], [Muller-Lissner, 2001], [Nyhlin, 2004]. Hierzu muss kritisch angemerkt werden, dass das IDS eine wesentlich höhere Prävalenz bei Frauen als bei Männern hat und dies eventuell auch ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein könnte.

Wohingegen die Studien von [Kornstein, 2000] und [Thase, 2005] nachweisen konnten, dass Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs) viel effektiver bei an Depressionen erkrankten Frauen als bei erkrankten Männern wirken. Hier wäre es interessant zu erforschen, ob dieser Unterschied auch bei der Behandlung von Schmerzen mit SSRIs, bestehen bleibt. In diesem Zusammenhang wird ein Einfluss von Östrogenen auf das Serotonin-System diskutiert [Bethea, 2002], [Greenspan, 2007].

Speziell im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen scheinen Depressionen eine gesonderte Rolle einzunehmen. Dies wird auch durch die Studien von [von Knorring, 1983] und [Kuch, 1991] verdeutlicht, die einerseits einen Zusammenhang zwischen erhöhter Schmerzvulnerabilität bei Patienten mit depressiven Störungen [Haythornthwaite, 1991] und dem Auftreten depressiver Symptomen bei Patienten mit chronischen Schmerzerkrankungen beobachten [Brown, 1990], [Dworkin, 1991].

Die gefundene Korrelation von Schmerzen mit Depressionen ließ zunächst eine erhöhte Schmerzsensibilität bei Patienten mit depressiven Symptomen vermuten. Doch die in diesem Zusammenhang durchgeführten Studien von [Hall, 1954], [Ben-Tovim, 1981] und [von Knorring, 1974] zeigten fast gegenteilige Ergebnisse. So zeigte die Studie von [Hall, 1954] erstmals eine Zunahme der Schwellenwerte für Hitzeschmerz bei depressiven Patienten. [von Knorring, 1981] konnte keinen Unterschied zwischen der Schmerzwahrnehmung von erkrankten und nicht erkrankten Probanden feststellen. Dafür aber zeigten die Probanden mit depressiver Symptomatik eine paradoxerweise zu höheren Reizstärken verschobene Schmerzschwelle als die gesunden Probanden. Dies

ließ die Schlussfolgerung zu, dass depressive Erkrankungen speziell die Schmerzwahrnehmung beeinflussen. So konnten Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung bei den verschiedenen Manifestationen der Depression festgestellt werden [Bezzi, 1981], [von Knorring, 1978] sowie eine unterschiedliche Schmerzwahrnehmung bei verschieden starker Ausprägung der Depression [Hall, 1954], [von Knorring, 1974], [Otto, 1989]. Obwohl Neuroendokrine Dysfunktionen bei Depressionen bekannt sind [Holsboer, 1992], konnte eine Studie von [Lautenbacher, 1994] keine Relation zwischen opioider Schmerzvermittlung und veränderter Schmerzempfindlichkeit bei depressiv Erkrankten erkennen. Dagegen konnte [Haier, 1983] in seiner Studie darstellen, dass es bei depressiv Erkrankten zu keiner Unterdrückung der Dexamethason Ausschüttung kam, was möglicherweise im Zusammenhang mit mangelnder Hemmung der Schmerzwahrnehmung steht [Lautenbacher, 1994].

Es konnte festgestellt werden, dass es bei depressiv Erkrankten zu einer Abnahme der Schmerzwahrnehmung im Experiment und zu einer Zunahme der klinischen Schmerzsymptomatik kommt. Diesen Befund erklärt [Le Bars, 1992] wie folgt: Bei Patienten mit depressiven Symptomen könne es zu einer Erhöhung der Schwelle des schmerz-inhibitorischen Systems kommen, wodurch es wiederum zu einer fehlenden Hemmung der Schmerzwahrnehmung und somit zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit depressiver Patienten käme [Lautenbacher, 1994].

Dieser mögliche pathologische Prozess ist bei experimentellen nozizeptiven Reizen nicht immer sichtbar und abhängig von der gewählten Testmethode. Dieser Unterschied wird häufig erst bei lang anhaltender Stimulation deutlich [Mersky, 1965], [Lautenbacher, 1994].

Ob diese, aufgrund der engen Korrelation zwischen Depressionen, Schmerzen und dem weiblichen Geschlecht, auch auf die unterschiedliche Schmerzwahrnehmung von Männern und Frauen zutrifft, wird in der vorliegenden Arbeit geprüft.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nachgewiesen werden konnte, dass Frauen in Experimenten unterschiedlicher Art, größere Schmerzsensibilität zeigen als Männer [Fillingim, 2009] und sie fast doppelt so häufig unter chroni-

schen Schmerzen leiden. Die Ursachen liegen in unterschiedlichen Schmerzmechanismen und -verarbeitungen bei Männern und Frauen, sowohl die biologische als auch die psychosoziale Ebene betreffend.

Obwohl in diesem Bereich schon viele Fortschritte erzielt wurden, sind gewisse Zusammenhänge und Wirkmechanismen noch nicht abschließend geklärt.

## **1.2 Grundlagen der Schmerzforschung**

In Westeuropa leiden etwa 70 Millionen Menschen unter chronischen Schmerzen. Allein in Deutschland wird die Inzidenz auf fünf bis acht Millionen geschätzt [Niesert, 2005], wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer. Dies kann in verschiedenen Ursachen begründet liegen. Um mögliche Unterschiede im Schmerzverhalten von Männern und Frauen zu verstehen, ist es wichtig einen genauen Blick auf das Phänomen Schmerz im Allgemeinen zu werfen.

Akuter Schmerz ist ein Signal, dass dem Körper Schaden droht, im Gegensatz zu chronischen Schmerzen, welcher sich zu einer eigenständigen Krankheit entwickeln kann.

Das subjektive Schmerzerleben setzt sich aus verschiedenen Schmerzkomponenten zusammen: die sensorische, die motorische, die vegetative und die affektive Komponente.

Die sensorische Komponente ermittelt Ort, Dauer und Intensität des Schmerzes, die motorische Komponente gilt als sympathisch innervierte motorische Reaktion auf die sensorische Komponente, wie z.B. der Fluchtreflex. Oftmals wird intensiver Schmerz von einer vegetativen Symptomatik, wie Übelkeit und Tachykardie, begleitet. Die affektive Komponente bewertet den empfundenen Schmerzreiz und spielt im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen, speziell affektiven Störungen, eine wichtige Rolle.

Die unterschiedlichen Schmerzkomponenten sind unterschiedlichen Phasen in der Schmerzerkennung zugeordnet. So unterscheidet man zwischen Nozizeption und dem neuralen Prozess, mit dem der Schmerz weitergeleitet wird. Die

affektive und die sensible Komponente werden dem neuronalen Prozess zugeordnet [Zimmermann, 1976].

Zu Unterscheidung der einzelnen Komponenten bietet sich ebenfalls die dauerhafte Hitzestimulation an. Neben dem Vorteil der kontrollierten Applikation [Hardy, 1940], [Dubner, 1976], werden durch diese Form der Stimulation nur eine Sorte periphere Rezeptoren (nozizeptive Thermosensoren) aktiviert. Dadurch kann die folgende neuronale Reaktion gut charakterisiert und den einzelnen Stationen des Nervensystems zugeordnet werden [Price, 1992].

Gerade die sensorische und affektive Schmerzkomponente scheinen mit akuten und chronischen Krankheiten assoziiert zu sein. Durchgeführte Tierexperimente konnten ein unterschiedliches Ansprechen von sensorischer und affektiver Komponenten auf verschiedene Schmerztestverfahren nachweisen. So sprach die sensorische Komponente eher auf phasische Schmerzreize an, wo hingegen die affektive Komponente mit der tonischen Stimulation assoziiert zu sein scheint [Rainville, 1992]. Zusätzlich existiert ein sogenanntes Schmerzgedächtnis, welches bereits erlebte Schmerzen erinnert und bewertet.

Die Schmerzweiterleitung erfolgt über mehrere Stationen und Bahnen [Melzack, 1968], [Price, 1988], [Willis, 1985]. Dies verifiziert auch eine Studie von [Stein, 1989] an Patienten mit durchtrenntem Corpus callosum [Price, 1992]. Ein Schmerzreiz wird über Nozisektoren in Form von markhaltigen A $\delta$ -Fasern (schneller, heller Schmerz) und marklose C-Fasern (dumpfer, langsamer Schmerz) zum Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet und dort auf das sekundäre nozizeptive Neuron umgeschaltet. Die marklosen C-Fasern reagieren auf mechanische, chemische sowie Kälte- und Hitzereize mit hoher Intensität und sind somit polymodal. A $\delta$ -Fasern reagieren hauptsächlich auf extreme Temperaturen und gehören zu den seltenen unimodalen Nozisektoren. Bei vermehrten Schmerzreizen adaptieren Nozisektoren nicht, im Gegenteil, die Schmerzschwelle wird sogar herabgesetzt [Silbernagel, 2001].

Lediglich eine minimale Adaption konnten [Beitel, 1976], [Kenshalo, 1979] und [Willis, 1985] in ihren Studien unter Hitzestimulation nachweisen. Diese Adaption nimmt während der Schmerzweiterleitung von Peripher nach Zentral progressiv ab [Kenshalo, 1980], [Kenshalo, 1983], [Willis, 1985]. So adaptieren



zum Beispiel nociceptive Neurone im Thalamus wesentlich langsamer als Neurone im Tractus spinothalamicus [Kenshalo, 1979], [Kenshalo, 1980]. [Price, 1992].

Über Signalstoffe, die entweder excitatorisch oder inhibitorisch auf die Rezeptoren der Nozisenoren einwirken, kann die Intensität des Schmerzreizes beeinflusst werden. Opiate und Endophine wirken desensibilisieren Entzündungsmediatoren wie Bradykin oder Prostaglandin E hingegen sensibilisierend [Silbernagel, 2001].

Nach der Beendigung des schmerzauslösenden Reizes normalisiert sich in der Regel die Schmerzschwelle der Nozisenoren wieder. Bleibt der Zustand der Übererregbarkeit bestehen, kommt es zu Umbauprozessen, zur Ausschüttung von Neurotransmittern und schließlich zur Degeneration von C-Fasern und zum Einsprossen von A $\beta$ -Fasern in die Laminae der C-Fasern im Hinterhorn des Rückenmarks [Niesert, 2005]. Die A $\beta$ -Fasern vermitteln Druck- und Berührungsempfinden. Elektrische Stimulation der A $\beta$ -Fasern vermitteln Druck oder Vibrationen, aber nie Schmerz, auch bei Stimulationen mit sehr hohen Frequenzen [Woolf, 1994]. Durch die Einsprossung der A $\beta$ -Fasern in die C-Faser-Regionen im Hinterhorn, kommt es schon bei leichter Berührung zur Weiterleitung von Schmerzreizen. Das schmerzhaft empfundene leichter Druckberührungen wird als Allodynie bezeichnet.

Eine dauernde neuronale Übererregbarkeit führt zu einer Störung der inhibitorischen (GABA, Katecholamine, Endophine, Serotonin) und excitatorischen (Glutamat, Substanz P) Transmitter im Hinterhorn und somit zu einer Änderung des physiologischen Gleichgewichts. Durch eine Phosphorylierung ändert sich die Struktur von GABA, so dass deren inhibitorische Wirkung aufgehoben wird. Weiter verändert eine erhöhte Glutamatkonzentration die Glutamatrezeptoren. Diese Veränderungen lösen einen vermehrten Calciumeinstrom in den intrazellulären Raum aus. Diese ganzen molekularen Veränderungen bewirken letztendlich eine völlige Umstrukturierung der Zellmembran durch veränderte Rezeptorproteine und Ionenkanäle. Nach einer gewissen Zeit sind diese Prozesse nicht mehr reversibel. Es folgt ein Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration, welche zur Aktivierung von Second-Messenger führt. Diese ganze Kaska-

de führt zu einer dauerhaften Störung des physiologischen Gleichgewichts mit der Folge einer anhaltenden Übererregung des Schmerzleitungssystems. Dies spielt bei chronischen Schmerzen eine wichtige Rolle. Die Schmerzweiterleitung gelangt über die aufsteigenden Hinterstrangbahnen des Rückenmarks in das Gehirn. Dort sind viele Areale an der Schmerzwahrnehmung und -bewertung beteiligt. Zu den wichtigsten gehören der primäre und sekundäre somatische Kortex, der Insel- und präfrontale Kortex sowie der Thalamus [Niesert, 2005], [Silbernagel, 2001].

Diese ganze Kaskade an Schmerzweiterleitung, mit peripheren und zentralen Anteilen, bietet auf verschiedenen Ebenen Angriffspunkte zur Funktionsstörungen und oder Möglichkeiten zum Eingreifen in die Schmerzverarbeitung. So wird die Schmerzwahrnehmung, wie oben erwähnt, vom opoiden, adrenergen und serotonergen Neurotransmittersystem [Thomas, 1993], [Tura, 1990] und vom neuroendokrinen Hypothalamischen-Limbischen-Hypophysen-System [Hargraves, 1990] beeinflusst, also vom Neurotransmittersystem, dessen Dysregulationen bei der Pathogenese psychiatrischer Erkrankungen auftritt. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen ist es nicht überraschend, dass antidepressive Medikamente, wie trizyklische Antidepressiva, neben einer Stimmungs- und Schlaf verbessernden, auch eine analgetische Komponente besitzen [Onghena, 1992] und dass andersherum Patienten mit chronischen Schmerzen unter Stimmungs- und Schlafstörungen leiden [Boissevain, 1991], [Lautenbacher, 1994].

Aus diesem Grund kommen trizyklische Antidepressiva nicht nur in der Therapie von Depressionen zum Einsatz, sondern auch in der Therapie der chronischen Schmerzen nutzt man deren serotonerge und adrenerge Wirkung zur Verstärkung hemmender, körpereigener Neurotransmitter [Niesert, 2005].

Trotz der bereits erreichten Erkenntnis, dass Schmerz ein multidimensionales Verständnis erfordert, bleiben noch viele Fragen über das genaue Zusammenspielen der einzelnen Komponenten ungeklärt, wie unter anderem die genauen Hintergründe im unterschiedlichen Schmerzverhalten von Männern und Frauen und ihre, wie in der vorliegenden Arbeit beobachteten, unterschiedlichen Reaktionen auf Schmerzreize.

### 1.3 Ausblick auf die vorliegende Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird eine Kontrollgruppe, bestehend aus 15 Teilnehmern in jeweils zwei Sitzungen, untersucht. Es wird für die Schmerzreizapplikation das tonische Hitzeschmerzmodell (THSM) verwendet. Durch die verschiedenen Stimulationsqualitäten wie *Wärme*, *Hitze* und *Hitzeschmerz* werden zusätzliche Kontrollmechanismen hinzugefügt. Dieses Modell ermöglicht eine langfristige Schmerzsimulation und ähnelt somit dem chronischen Schmerz. In dem vorliegenden Modell werden Schmerzreize wiederholt über einen Zeitraum von 5 Minuten zugefügt, subjektiv bewertet und abgefragt. Zusätzlich wird der Einfluss auf die Herzfrequenz gemessen und mit den subjektiven Werten, im Unterschied männliche und weibliche Probanden, verglichen.

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass erstens die schmerzhafteste Hitze im Vergleich zur Hitze- und Wärmestimulation als deutlich höher bezüglich der Empfindungsintensität beurteilt wurde, und dass Männer und Frauen in der Hitzeschmerzadaption im zeitlichen Verlauf Abweichungen in der Schmerzintensität zeigen.

Die Ergebnisse zeigen vor allem einen signifikanten Einfluss von Zeit und Geschlecht auf das Rating der Intensität.

Abschließend muss gesagt werden, dass auch diese Doktorarbeit nicht zu einer endgültigen Lösung oder endgültigen Ergebnissen kommen wird. Sie soll vielmehr eine Anregung sein, sich weiter intensiv mit der komplexen Thematik des Schmerzes in der unterschiedlichen Ausprägung und Wahrnehmung bei Männern und Frauen auseinanderzusetzen.

## 2 Methoden

### 2.1 Versuchspersonen

Es wurde eine Kontrollgruppe von 15 Teilnehmern untersucht, die aus acht weiblichen und sieben männlichen Personen im Alter zwischen 20 und 60 Jahren bestand. Da unterschiedliche Schmerzreaktionen bei Männern und Frauen bis jetzt erst mit dem Beginn der Pubertät [Greenspan, 2007] bei Menschen beobachtet werden konnten, wurden beide Geschlechter erst nach Beendigung der Pubertät (älter als 20 Jahre) getestet.

Da die Studie als Pilotstudie zur Untersuchung depressiver Patienten konzipiert wurde, wurde entsprechend der Geschlechterverteilung bei depressiven Erkrankungen, von etwa 60% weiblichen zu 40 % männlichen Personen, auch die Anzahl der Kontrollgruppe in einem ähnlichen Verhältnis gewählt. Die größte Kategorie der getesteten Personen stellte die Altersgruppe zwischen 30 und 45 Jahren, da in dieser Zeitspanne die häufigsten Manifestationen der depressiven Erkrankungen liegen.

Um den Einfluss der weiblichen Menstruationszyklusphasen so gering wie möglich zu halten, erfolgten die Testungen der weiblichen Probanden nach einem randomisierten Schema.

Alle Probanden wurden in einem Zeitraum zwischen 15:00 und 19:00 Uhr nachmittags getestet, um tageszeitabhängige Schwankungen weitestgehend zu vermeiden.

Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig und konnte zu jedem Zeitpunkt zurückgezogen werden. Die Testungen bestanden aus zwei Terminen. Bei jedem Termin lagen schriftliche Einverständniserklärungen vor und jeder Termin wurde mit 25 € vergütet.

Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Schmerzstudie waren Erkrankungen und Ereignisse, die auf die Schmerzwahrnehmung Einfluss haben könnten. Um dies zu vermeiden wurde eine gründliche Anamnese durchgeführt sowie verschiedene Fragebögen (siehe Kapitel 2.5) zum Ausschluss einer depressiven Erkrankung verwendet. Die Anamnese diente hauptsächlich dazu, Faktoren welche die Nervenleitung und somit die Sensibilität verringern, auszuschließen. Hierzu zählen Erkrankungen wie Diabetes Mellitus, Neuropathien, Bandscheibenschäden oder frühere Ereignisse, die in den zu testenden Gebieten zu Sensibilitätsstörungen führen könnten wie zum Beispiel Knochenbrüche. Die Probanden wurden im Vorfeld auf eventuell bestehende Dauermedikationen hin überprüft und bei Unverträglichkeit von der Untersuchung ausgeschlossen. Schwangerschaft galt ebenfalls als Ausschlusskriterium. Weiter interessierten generelle Schmerzwahrnehmungsstörungen und oder Substanzenabusus wie zum Beispiel Alkoholismus.

Der Ausschluss der depressiven Erkrankungen diente zur sicheren Abgrenzung der Kontrollgruppe von der Patientengruppe.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung mussten die Probanden körperlich und geistig gesund und im vollen Maß belastbar sein.

Die Untersuchungsteilnehmer wurden dazu angehalten 24 Stunden vor der Testung keine Schmerz-, Beruhigungs- und Schlafmedikamente oder sonstige Drogen zu sich zunehmen, da diese die Schmerzwahrnehmung und somit die Messungen gravierend beeinflussen könnten.

Dieses wissenschaftliche Projekt wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Marburg genehmigt.

## 2.2 Untersuchungsablauf

Die vorliegende Studie folgt dem Prinzip einer Fall-Kontroll-Studie.

Die Zeit für die Durchführung der Untersuchungen wurde auf nachmittags zwischen 15.00 und 19.00 Uhr festgelegt, um tageszeitliche Schwankungen der Schmerzwahrnehmungsschwellen auszuschließen.

Dem ersten Untersuchungstermin (MZP 1) folgte vier Wochen später ein zweiter Termin (MZP 2). Der Untersuchungsablauf war immer gleich und folgte einem festgelegten Schema.

Zu Beginn wurden der Anamnesebogen und die Fragebögen durch die Probanden und die Versuchsleiter ausgefüllt und gemeinsam besprochen. Anschließend folgten standardisierte Instruktionen zur Versuchsdurchführung, um die individuelle tonische Schmerzschwelle durch Bewertung der Einzelreize (Ratings) zu bestimmen. Die Aufklärung der Probanden über einen Versuch mit experimentell erzeugtem Schmerz wurde standardisiert durchgeführt, um unterschiedliches Vorwissen, welches das Schmerzerleben beeinflussen kann und somit unterschiedliche Reaktionen der Probanden hervorrufen kann, zu vermeiden.

Für die experimentelle Durchführung wurden den Probanden zuerst die EKG-Elektroden zur einfachen Brustwandableitung, in den Positionen des 5. Interkostalraums (ICR) der mittleren Medioclavikularlinie rechts und links sowie im 8 ICR der linken vorderen Axillarlinie, angelegt. Danach die beiden Elektroden zur Messung des sympathischen Hautwiderstandes an der rechten Hand auf dem Musculus abductorpollicis brevis und Musculus flexor radialis. Weiter wurde mit Hilfe eines Oberbauchgurts ein Sensor zur Respirationmessung oberhalb des Solarplexus befestigt.

Für die Messung des tonischen Schmerzreizes wurde am linken Oberschenkel des Patienten eine Wärmeelektrode angebracht, die im Laufe des Versuches in ihrer Position variierte. Die Probanden wurden so positioniert, dass sie mit dem

Rücken zu dem Untersucher saßen, um dessen Vorgehen nicht verfolgen zu können. Anschließend folgte die Schmerzschwellenbestimmung für die Temperaturreize. Sechs Probedurchläufe mit gleichbleibender Position der Wärmelektrode für die Temperaturschwellenbestimmung mit anschließender Ermittlung des Mittelwertes. Das Vorgehen orientierte sich an [Lautenbacher, 1995]. Direkt im Anschluss an die Schmerzschwellenbestimmung folgten die experimentellen Stimulationsbedingungen, die aus einem Block von drei mal fünf Minuten Stimulation mit jeweils fünf Minuten Pause bestanden. Dieser Block wurde insgesamt zweimal mit einem Abstand von 10 Minuten durchgeführt.

Ein Block bestand jeweils aus *Wärme*-, *Hitze*- sowie *Hitzeschmerz*-Stimulation von je fünf Minuten Dauer. *Wärme* wurde als  $-3^{\circ}\text{C}$ , *Hitze* als  $-1^{\circ}\text{C}$  unter und *Hitzeschmerz* als  $+1^{\circ}\text{C}$  über der individuellen Schmerzschwelle definiert.

Während der Durchführung wurde jeweils nach 50 Sekunden ein im Vorfeld mit den Probanden erläutertes Rating anhand einer Analog-Skala (siehe Anhang) durchgeführt. Dadurch wurden subjektive Empfindungen für die Intensivität und Aversivität festgehalten. Die Skala reichte von 0 (keine Reizung spürbar) bis 100 (Schmerz ist nicht mehr tolerabel), wobei der Anker bei 50 lag und eben merklichem Schmerz entsprach. Eine schematische Darstellung des Versuchsablaufs ist

Abbildung 2.1 zu entnehmen.

**A: Instruktion der Versuchspersonen**

Anlegen der Messfühler und Elektroden für EKG, Respiration  
Wärmesonde und Elektroden für den Hautwiderstand.

**B: Bestimmung der Schmerzschwellen**

6 Durchgänge zur Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle

**C: Stimulationsblock**

*Wärme*-Stimulation ( $-3^{\circ}\text{C}$ ) (5 Minuten) \*

Pause 5 Minuten

*Hitze*-Stimulation ( $-1^{\circ}\text{C}$ ) (5 Minuten) \*

Pause 5 Minuten

*Hitzeschmerz*-Stimulation ( $+1^{\circ}\text{C}$ ) (5 Minuten) \*

Pause 10 Minuten (nach erstem Durchlauf)

\* Abgabe des Schmerzratings jeweils nach 50 Sekunden

Die Reihenfolge der *Wärme*-, *Hitze*- und *Hitzeschmerz*-Stimulation variiert nach einem randomisierten Schema.

**Wenn C zweimal durchlaufen, dann zu D**

**D: Ende der experimentellen Untersuchung**

**Abbildung 2.1:** Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

## 2.3 Bestimmung der Hitzeschmerzschnellenwerte

Für die Bestimmung der individuellen Schmerzsensibilität des jeweiligen Probanden wurde das Computerprogramm DNIC verwendet, welches über eine Kontakt-Thermode Temperaturreize herstellt [Kunz, 2006].

Die Hitzestimulation erfolgte über eine Peltier Thermode (Phywe Systeme, Göttingen). Stimulationsort war der linke Oberschenkel, wo die Thermode mit einer Fläche von 6 cm<sup>2</sup> und einem Kontaktdruck von 0,4 N/cm<sup>2</sup> medial dem Quadriceps Femoris aufsaß. Während der Schmerzschwellenbestimmung war die Position der Thermode konstant und ein gesicherter Kontakt zwischen Thermodeoberfläche und Haut bestand.

Die Untersuchung wurde in aufrechter Position in einem bequemen Sessel sitzend durchgeführt. Die Probanden saßen mit dem Rücken zu dem Untersucher. Um die Temperatur eigenständig regulieren zu können erhielt der Proband in die linke Hand eine Computermaus über deren Tasten er die Temperatur höher (rechte Maustaste) oder niedriger (linke Maustaste) regulieren konnte. Vor Beginn der eigentlichen Schwellenwerttestungen erhielt der Proband die Möglichkeit sich mit der Handhabung der Computermaus und der Temperatur vertraut zu machen.

Während der sechs Testdurchläufe bestimmten die Versuchsteilnehmer jeweils ihre persönliche Schmerzschwelle. Die Probanden wurden instruiert, genau die Temperatur heraus zu filtern, bei der sie eben merklichen Schmerz empfanden (Anker bei 50), wobei eine Temperatur von 35°C nicht unter- und eine Temperatur von 50°C nicht überschritten werden konnte.

Bei jedem MZP und nach jedem Versuchsdurchlauf wurde der Schwellenwert notiert und der nächste Durchgang neu gestartet.

Um die Temperaturschwankungen um die Baseline mit einzubeziehen wurde zunächst der Mittelwert der sechs Durchläufe ermittelt und als Absolutwert der



Schmerzwahrnehmungsschwelle übernommen. Von dem Absolutwert wurde dann die Temperaturschwankung mit einer Amplitude von  $1,3^{\circ}\text{C}$  abgezogen. Die drei späteren Stimulationsbedingungen (*Hitze*, *Wärme* und *Hitzeschmerz*) wurden erreicht, indem vom Absolutwert minus Amplitude die entsprechende Gradanzahl dazu addiert oder abgezogen wurde. Hierbei schwankte die Temperatur um  $0,3^{\circ}\text{C}$  unter und  $1^{\circ}\text{C}$  über dem eingestellten Wert, wobei *Wärme* mit  $-3^{\circ}\text{C}$ , *Hitze* mit  $-1^{\circ}\text{C}$ , und *Hitzeschmerz* mit  $+1^{\circ}\text{C}$  unter beziehungsweise über dem Schwellenwert definiert wurde.

## 2.4 Stimulation

Die Messung begann mit der über DNIC [Kunz, 2006] computergesteuerten konstanten Hitzestimulation in einer der drei Bedingungen über die am linken Oberschenkel befestigten Thermode. Die Lage der Thermode auf dem linken Oberschenkel variierte nach einem festen Schema für jede Einheit, wobei der Kontakt zwischen Thermode und Haut zu jedem Zeitpunkt der Messung gesichert war. Während der ersten 5 Minuten erfolgt die reine thermische Stimulation des Probanden.

Nach je 50 Sekunden bewertete der Proband die Intensität und Aversität der Hitzestimulation an Hand eines im Vorfeld erläuterten Ratingschemas. Bei Intolerabilität der administrierten Reize hatte der Proband jederzeit die Möglichkeit, die Applikation weiterer thermischer Stimulationen zu unterbinden und den Versuch abubrechen.

## 2.5 Fragebogeninstrumente

Im Vorfeld der Untersuchung wurden die Probanden gebeten verschiedene Fragebögen auszufüllen. Dies beinhaltete einmal ein Anamnesebogen zum Ausschluss von Vorerkrankungen (siehe Kapitel 2.1). Eine depressive Erkrankung wurde durch Fragebögen zu diesem Thema ausgeschlossen. Hierbei wurden zwei verschiedene Verfahren angewandt. Einmal wurden die Fragebögen durch den Untersucher in interviewähnlicher Form bearbeitet, so genannte Fremdbeurteilungsbögen und einmal füllten die Probanden selber die Fragebögen aus, sogenannte Selbsteinschätzungsbögen.

### 2.5.1 Visuelle Analog Skala

Nach jedem Stimulationsdurchgang wurden die Probanden gebeten, ihre Empfindungen zu dieser Stimulation anzugeben. Für eine einheitliche Bewertung der subjektiven Empfindungen wurde eine Skala mit Zahlenwerten verwendet. Proportional zu Wahrnehmungsstärke konnten die Probanden ihren Empfindungen Zahlenwerte (Ratings) zuordnen. Während des Versuchsdurchlaufs erfolgten Messungen an den Armen beziehungsweise Händen der Probanden zu dem war der Blick auf die Kamera ausgerichtet, sodass zu den Zeitpunkten der Ratings die Skala den Probanden nicht vorlag. Aus diesem Grund wurde die Skala bereits im Vorfeld erläutert und besprochen, sodass die Probanden sie sich einprägen konnten. Die Skala nutzte Zahlenwerte von 0-100, wobei 0, 50 und 100 als Fixpunkte dienten, so entsprach 0 keiner Empfindung, 100 nicht mehr tolerablen Schmerzen und der Anker 50 entsprach eben merklichem Schmerz. Nach jedem Durchgang wurden die empfundene Aversivität und die empfundene Intensität zunächst getrennt voneinander und dann als Ganzes

erfragt. Visuelle Analog-Skalen wurden bereits in verschiedenen Schmerzstudien erfolgreich eingesetzt [Douglass, 1988], [Price, 1989], [Price, 1992].

### **2.5.2 Fremdbeurteilungsbögen**

Zu den in dieser Studie verwendeten Fremdbeurteilungsbögen zählen die Hamilton Depressions-Skala (HAMD), die Montgomery Asberg Depressions-Skala (MADRS) und die visuelle Analog Skala.

### **2.5.3 Selbsteinschätzungsbögen**

Zur Selbsteinschätzung wurden in der vorliegenden Studie die Beck Depressions-Skala (BDI), die Befindlichkeitsskala (Bf-S), die Depressivitäts-Skala (D-S) und die Beschwerdeliste (D-L) verwendet.

### 3 Darstellung der Ergebnisse

Die Stimulation der Probanden erfolgte durch eine pulsierende Wärmeelektrode am Oberschenkel. Dies erfolgte nach einem randomisierten Schema in den drei verschiedenen Stimulationsbedingungen *Wärme*, *Hitze* und *Hitzeschmerz* für eine Dauer von jeweils fünf Minuten. Die drei Stimulationsbedingungen wurden vorab für jeden Probanden, abhängig der individuellen Schmerzschwellen, wie folgt definiert:

- 3°C unter der individuellen Schmerzgrenze: *Wärme*
- 1°C unter der individuellen Schmerzgrenze: *Hitze*
- +1°C über der individuellen Schmerzgrenze: *Hitzeschmerz*

Die Ergebnisse der Tests wurden unmittelbar digital erfasst, individuell validiert und später mittels des Statistikprogramms SPSS ausgewertet. Die Ergebnisse werden für die signifikanten Messungen, wie Herzfrequenz und Rating Intensität, aufgeführt. Hierbei wurde zwischen den Geschlechtern und dem zeitlichen Verlauf verglichen. Zur Analyse der Adaptionseffekte wurden zwei annähernd identische Stimulationen zu zwei bestimmten Messzeitpunkten (MZP 1 und MZP 2) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Messungen werden in Tabellen und Diagrammen dargestellt. Des Weiteren werden die Ergebnisse unter der Berücksichtigung verschiedener Effekte in Bezug auf die Stimulationsart betrachtet. Dabei gilt das Signifikanzniveau .01 (positiv hoch signifikant). Wenn der Geschlechtereffekt positiv signifikant ist, bedeutet dies, dass sich ein Geschlecht in der Bewertung und in den Parametern signifikant von dem anderen Geschlecht unterscheidet.

### 3.1 Subjektiver Parameter: Rating Intensität

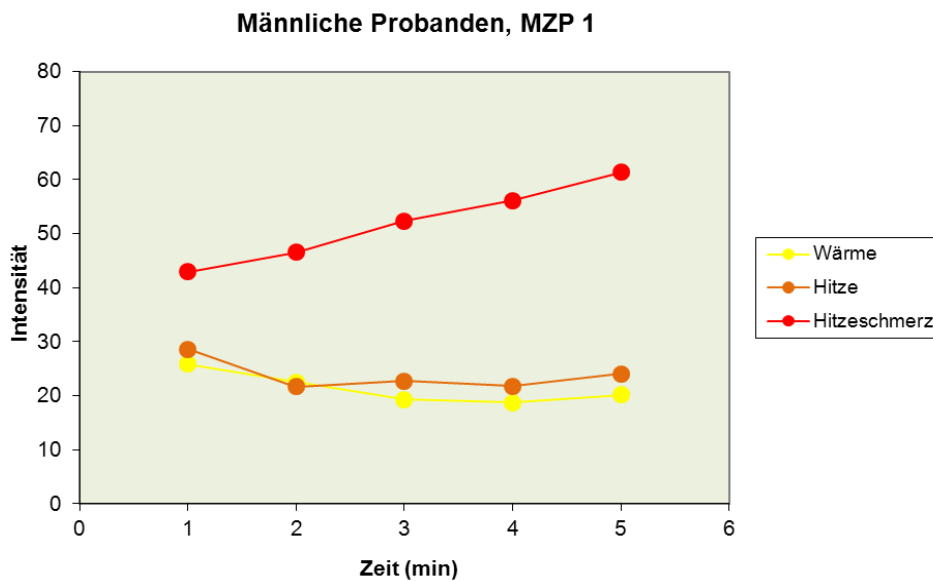
Nach jeder Stimulation wurden die Probanden gebeten anhand einer Ratingskala anzugeben, wie intensiv sie den beigefügten Stimulus empfunden haben. Die Skala reichte von 0 (keine Reizung spürbar) bis 100 (Schmerz ist nicht mehr tolerabel), wobei der Anker bei 50 lag und eben merklichem Schmerz entsprach.

#### 3.1.1 Ergebnis der männlichen Probanden

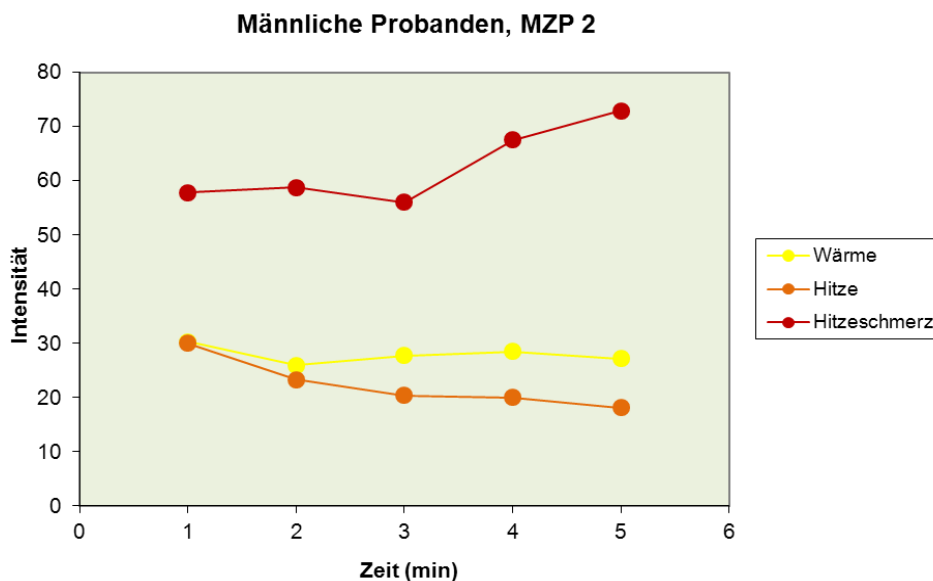
Der Unterschied in den numerischen Intensitätsbewertungen unter den drei thermischen Stimulationsbedingungen (*Wärme*, *Hitze* und *Hitzeschmerz*) ist in Abbildung 3.1 und Abbildung 3.2 anhand des Abstandes der drei Kurven zu erkennen.

Die Kurven verdeutlichen zwei unterschiedliche Effekte: Zum einen führt die Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz*, verglichen mit den Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze*, während der gesamten Stimulationsdauer zu deutlich höheren Intensitätsbewertungen. Zum anderen findet eine Abnahme der Empfindungsintensität für die Stimulationsbedingung *Wärme* und *Hitze* mit dem zeitlichen Verlauf der Stimulation statt, wohingegen sich bei der Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* ein deutlicher Anstieg im zeitlichen Verlauf zeigt.

Dies zeigt sich auch bei MZP 2.



**Abbildung 3.1:** Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 1 der männlichen Probanden



**Abbildung 3.2:** Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 2 der männlichen Probanden.

Diese Ergebnisse bestätigen die bereits zum MZP 1 festgestellten Effekte, dass sowohl der als *Hitzeschmerz* erzeugte Reiz als schmerzhaft empfunden und bewertet wird und dass diese Empfindung im zeitlichen Verlauf der Messung an Intensität zunimmt.

Zum MZP 2 lässt sich neben den oben aufgeführten Effekten noch ein dritter Effekt feststellen: Unter der Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* zeigt sich bereits bei Beginn der Messung eine höhere Eingangsintensität im Vergleich zum MZP 1. Dieser Effekt ist bei den als nicht schmerzhaft empfundenen Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze*, nicht sichtbar.

Alle Effekte erwiesen sich als statistisch signifikant (siehe Tabelle 3.1).

<b>rat1 = Rating Intensität</b>	<b>Erstmessung</b>	<b>Zweitmessung</b>
	Zeit: <b>p=0,002</b>	Zeit: <b>p=0,001</b>
	Zeit X Stimulation: <b>p=0,022</b>	Zeit X Stimulation: <b>p=0,045</b>
	Zeit X Geschlecht: <b>p=0,034</b>	Zeit X Geschlecht: <b>p=0,013</b>

**Tabelle 3.1:** Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable Schmerzintensität im Vergleich der Ergebnisse der Erst- und Zweituntersuchung.

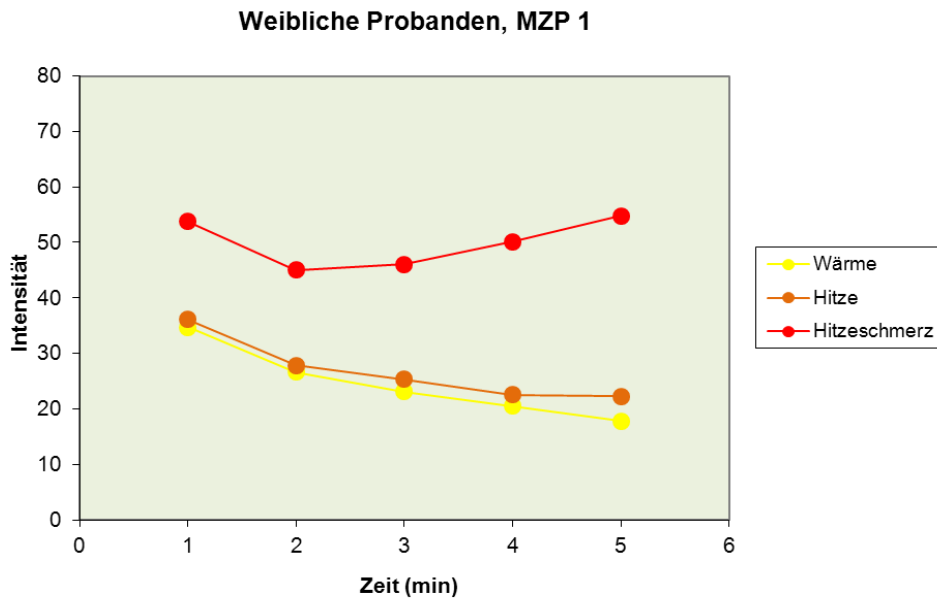
### 3.1.2 Ergebnis der weiblichen Probanden

Bei den weiblichen Probanden zeigte sich zum MZP 1 ebenfalls ein Unterschied in den numerischen Intensitätsbewertungen unter den drei thermischen Stimulationsbedingungen.

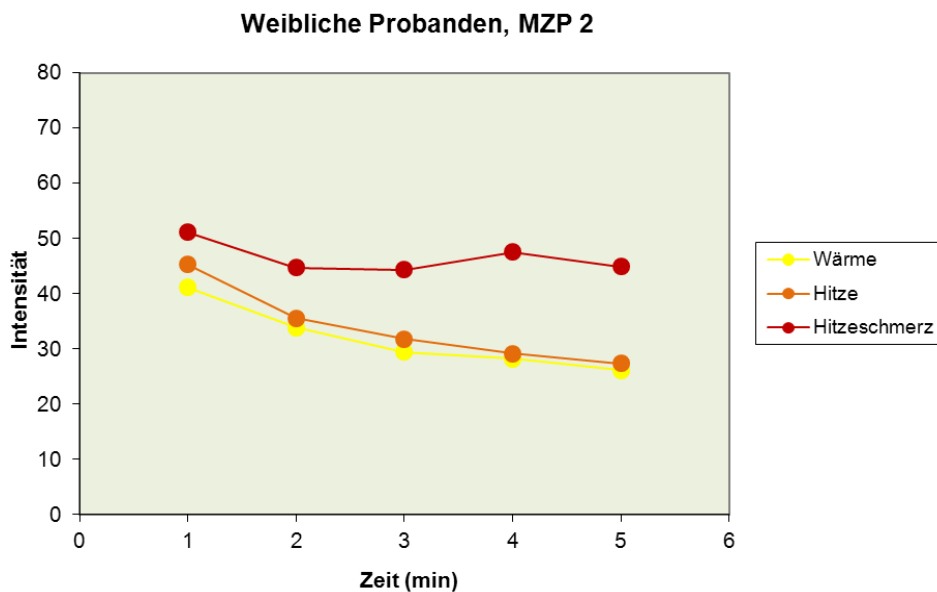
Für die Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* liegen die numerischen Bewertungen zunächst deutlich über 50, fallen dann in der zweiten Minute ab, um dann gegen Ende der Stimulation auf nahezu den Ausgangswert zurück anzusteigen.

Auch zum MZP2 nimmt die Empfindungsintensität bei den Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze* im zeitlichen Verlauf ab. Beim *Hitzeschmerz* zeigt sich auch in der Zweituntersuchung eine Abnahme der Empfindungsintensität im zeitlichen Verlauf, ähnlich der Abnahme, die zunächst auch bei der Erstuntersuchung beobachtet werden konnte, nur dass es hier zu keinem erneuten Anstieg bis zum Testende, sondern es zu einer deutlichen Abnahme bis unter das Ausgangsniveau von 45 kommt.

Im Vergleich zu den Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze* zeigt sich, dass die Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* während der gesamten Stimulationsdauer zu höheren Intensitätsbewertungen führt.



**Abbildung 3.3:** Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 1 der weiblichen Probanden.



**Abbildung 3.4:** Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 2 der weiblichen Probanden.



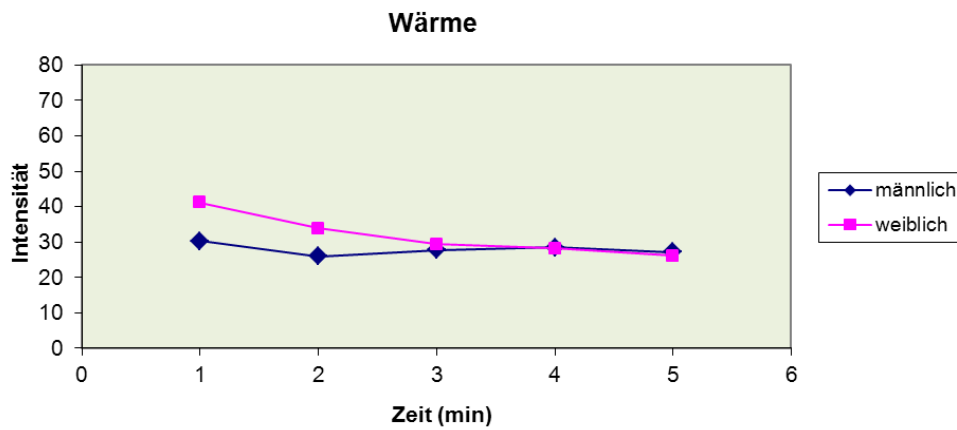
Diese Ergebnisse bestätigen die bereits zum MZP 1 festgestellten Effekte, dass sowohl der als *Hitzeschmerz* erzeugte Reiz als schmerzhaft empfunden und bewertet wurde und dass diese Empfindung im zeitlichen Verlauf der Messung an Intensität abnimmt. Dieser Effekt ist bereits bei der MZP 1 in Ansätzen zu sehen, tritt aber zum MZP 2 deutlich in Erscheinung. Beim MZP 2 lässt sich neben den oben aufgeführten Effekten noch ein dritter Effekt feststellen: Unter allen drei Stimulationsbedingungen zeigen sich bereits bei Beginn der Messung geringfügig höhere Eingangsentensitäten im Vergleich zum MZP 1.

Alle Effekte erwiesen sich als statistisch signifikant (siehe Tabelle 3.1).

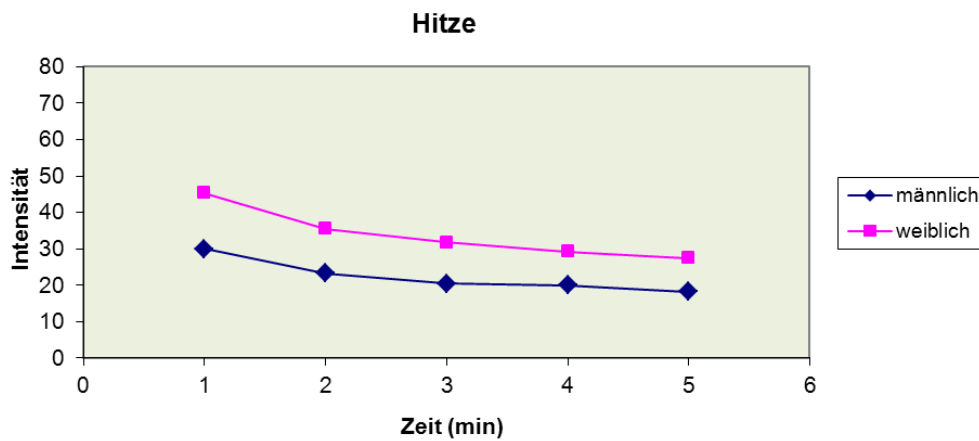
### **3.1.3 Geschlechterspezifischer Vergleich**

Um den Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Probanden zu erleichtern, werden im folgendem nur noch die Ergebnisse zum MZP 2 miteinander verglichen.

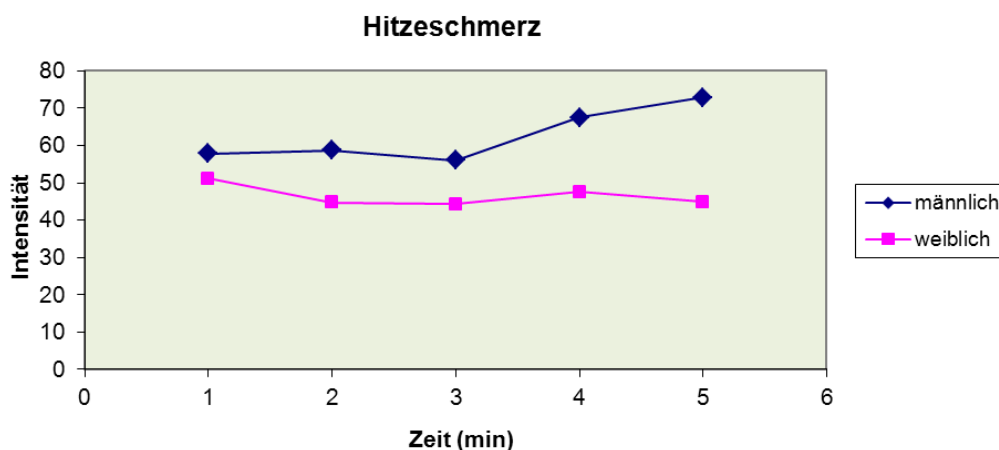
Zum einen zeigten sich nur minimale Veränderung in der Schmerzwahrnehmung zwischen MZP 1 und MZP 2 innerhalb der Geschlechter. Dies zeigt, dass der Effekt der Adaptation, zwischen MZP 1 und MZP 2 bei dem Rating der Intensität bei beiden Geschlechtern nur vernachlässigbar gering aufgetreten ist. Zum anderen kann bei der alleinigen Verwendung von MZP 2 davon ausgegangen werden, dass dem Proband das Setting der Untersuchung bekannt ist und dadurch Unsicherheitsfaktoren wie Nervosität, Wissen über den Versuchsaufbau und die Bewertungsmodalitäten etc. im Vergleich zu MZP 1, weitestgehend ausgeschlossen werden können.



**Abbildung 3.5:** Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen *Wärme* bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden im direkten Vergleich.



**Abbildung 3.6:** Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen *Hitze* bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden im direkten Vergleich.



**Abbildung 3.7:** Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen *Hitzeschmerzintensität* bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden im direkten Vergleich.

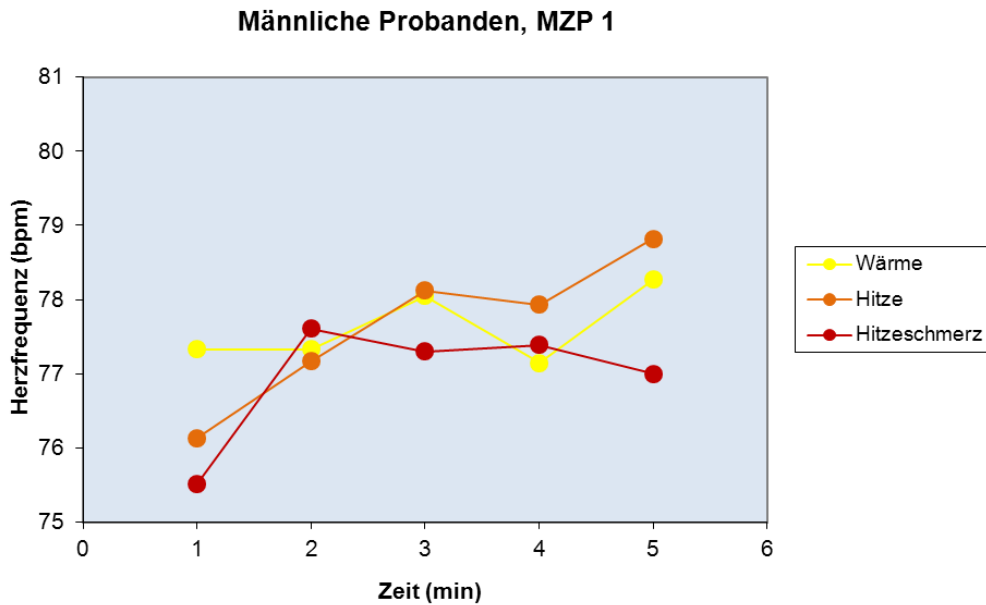
Bei der Betrachtung der Abbildungen 3.5 bis 3.7 fällt auf, dass bei den Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze* die weiblichen Probanden die Ratingintensität höher bewerteten. Bei der Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* ist es jedoch umgekehrt, hier liegen die männlichen Ratingintensitäten signifikant über denen der weiblichen Probanden.

### **3.2 Physiologischer Parameter: Herzfrequenz**

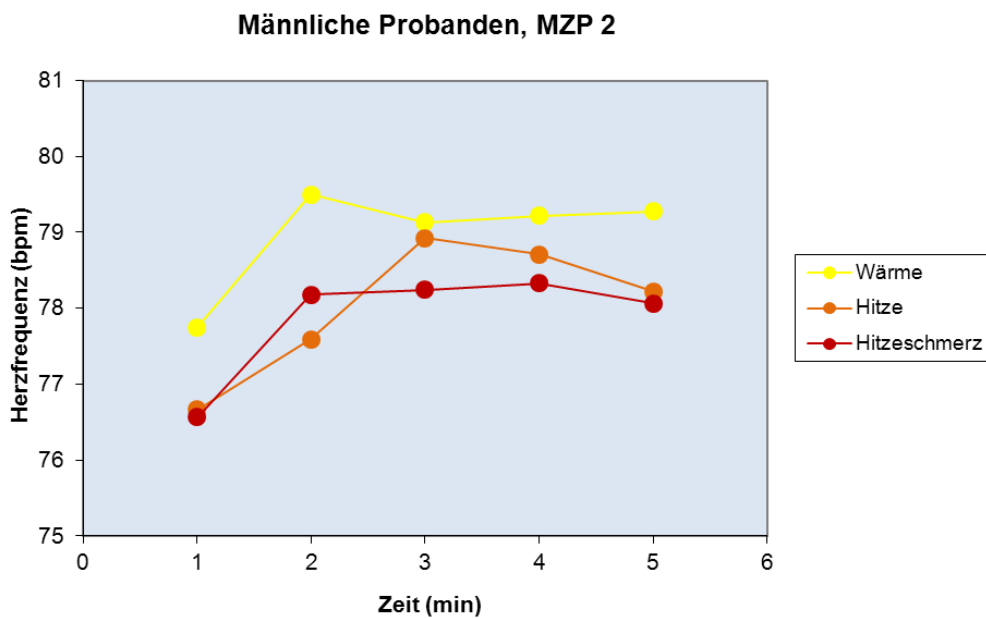
Während der Testdurchführungen wurden die Herzfrequenzen der Probanden kontrolliert und mittels eines Drei-Kanal Elektrokardiogramms aufgezeichnet. Hierdurch wurden neben den subjektiven Rating-Intensitäten auch objektive, physiologische Parameter gesammelt. Die Aufzeichnung erfolgte bei allen drei Stimulationsbedingungen.

Die Entwicklung der Herzfrequenz (in Beats per Minute, bpm) unter den drei thermischen Stimulationsbedingungen (*Wärme*, *Hitze* und *Hitzeschmerz*) wird für die männlichen Probanden in den Abbildung 3.8 und Abbildung 3.9 und für die weiblichen Probanden in Abbildung 3.10 und Abbildung 3.11 dargestellt.

### 3.2.1 Ergebnis der männlichen Probanden

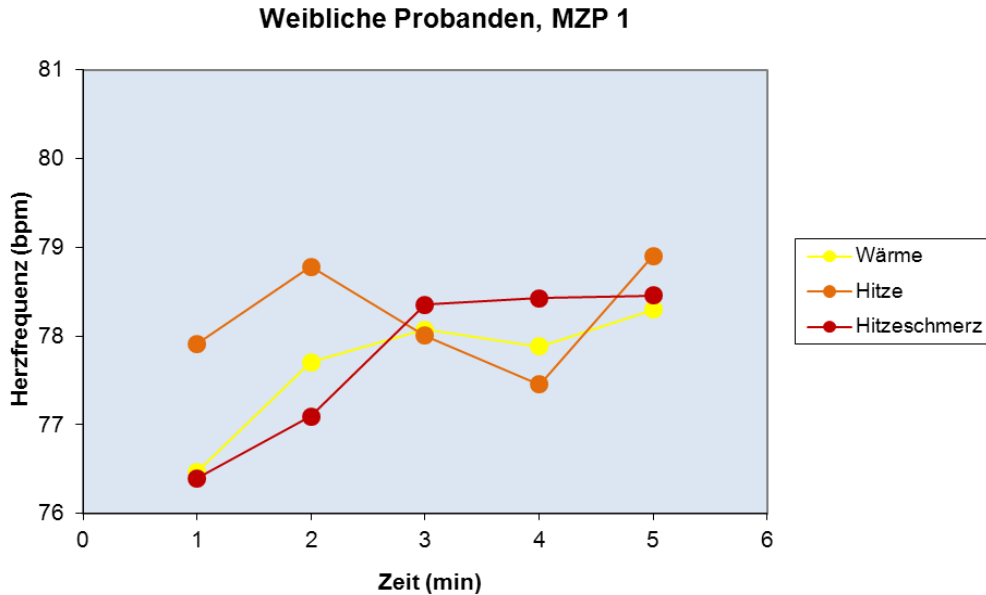


**Abbildung 3.8:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 1 der männlichen Probanden.

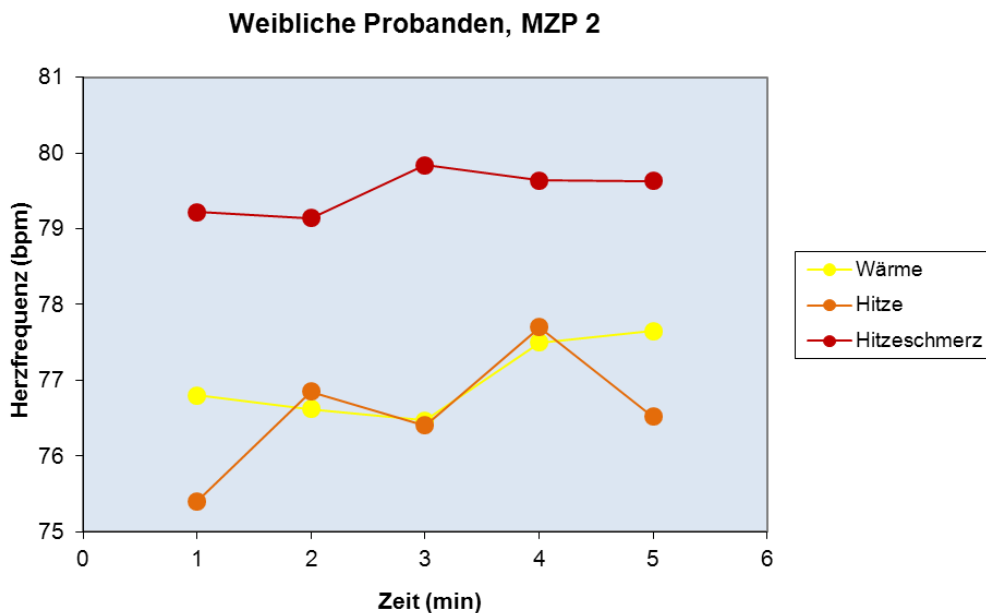


**Abbildung 3.9:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 2 der männlichen Probanden.

### 3.2.2 Ergebnis der weiblichen Probanden



**Abbildung 3.10:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz Intensität bei MZP 1 der weiblichen Probanden.



**Abbildung 3.11:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz Intensität bei MZP 2 der weiblichen Probanden.

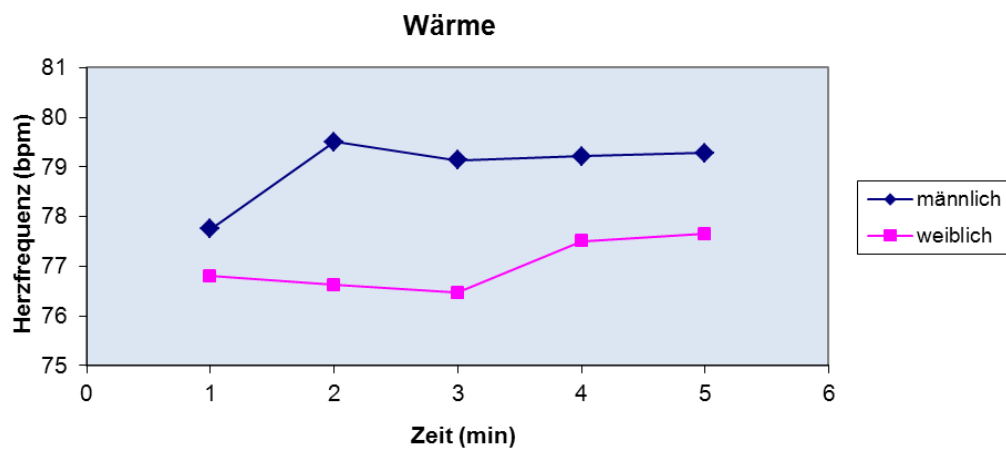
### 3.2.3 Geschlechterspezifischer Vergleich

Bei beiden Geschlechtern zeigt sich eine Zunahme der Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf der Untersuchung unter allen drei Stimulationsbedingungen. Einen leicht unterschiedlichen Verlauf zeigt die Kurve *Hitzeschmerz* bei den weiblichen Probanden im Vergleich zu den männlichen auf. Diese liegt im Verhältnis zu den beiden übrigen Kurven um durchschnittlich zwei Herzschläge höher. Dies ist bei den männlichen Probanden nicht zu beobachten. Weiter fällt bei den weiblichen Probanden auf, dass die Stimulationsbedingung *Wärme* und *Hitze*, verglichen mit der Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz*, während der gesamten Stimulationsdauer zu niedrigeren Herzfrequenzen führt.

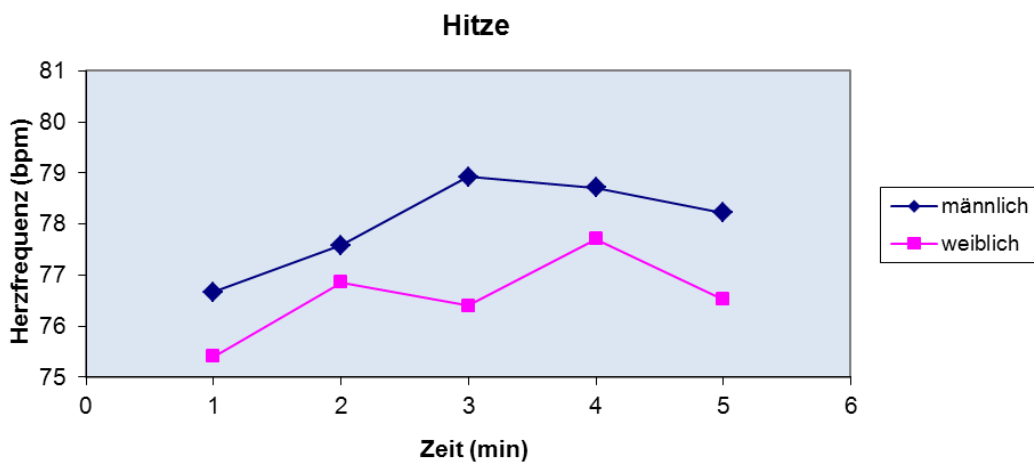
Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es bei beiden Geschlechtern zu einem Anstieg der Herzfrequenz kommt und dass es einen Unterschied zwischen den Geschlechtern bei der objektiven Bewertung der Herzfrequenz gibt. Dieser zeigt sich aber, bei einem Anstieg und Unterschied von nur zwei bpm, nicht als statistisch signifikant.

Bei der Betrachtung der Abbildungen 3.12 bis 3.14 fällt auf, dass bei den Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze* die Herzfrequenzen bei weiblichen Probanden niedriger sind. Bei der Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* ist es jedoch umgekehrt, hier liegen die Herzfrequenzen der männlichen unter denen der weiblichen Probanden.

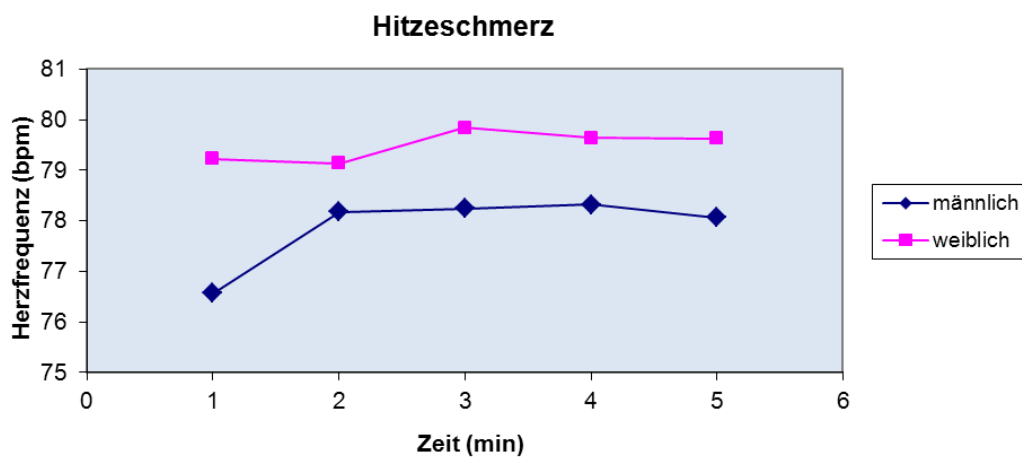
Auffällig ist, dass dieses Ergebnis komplett gegensätzlich zu den Ergebnissen der Rating-Intensität ist.



**Abbildung 3.12:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden.



**Abbildung 3.13:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Hitze bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden.



**Abbildung 3.14:** Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Hitzeschmerz bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Auswirkungen von tonischem *Hitzeschmerz* im Vergleich zu *Wärme* und *Hitze* auf subjektive Schmerzantworten und elektrophysiologische Reaktionen (Ableitung der Herzfrequenz) untersucht.

Um ein möglichst gut kontrollierbares und entsprechend länger andauerndes Studien- und Schmerzsetting zu erlangen wurde das tonische Hitzemodell (THSM) verwendet. Unter THSM gelingt es klinischen Schmerz, über einen längeren Zeitraum zugeführten pulsierenden tonischen Schmerz, welcher unter physiologischen Bedingungen Minuten bis Stunden anhält, zu simulieren [Lautenbacher, 1995].

Die Auswertung der subjektiven Daten ergab für beide Geschlechter, dass die Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* verglichen mit den Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze* während der gesamten Stimulationsdauer zu deutlich höheren Intensitätsbewertungen führte.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der Auswertung der subjektiven Daten zeigten sich bei der Betrachtung der Stimulationsbedingung *Hitze-schmerz* über den zeitlichen Verlauf der Stimulation. Bei den männlichen Probanden konnte ein signifikanter Anstieg der Intensität unter dieser Stimulationsbedingung beobachtet werden. Dies ließe sich neben der Definition des Hitzeschmerzes auch mit dem subjektiven Rating, also dem Benutzen der Analog-Skalen, erklären. Wurde der Reiz bereits mit Beginn der Messung als über dem Ankerpunkt liegend bewertet, so mussten die folgenden Bewertungen, um Verhältnismäßigkeit zu wahren, in den folgenden Minuten den Ausgangspunkt der Bewertung überschreiten.

Dieser Effekt konnte bei den weiblichen Probanden nicht festgestellt werden. Es kam, ähnlich den männlichen Probanden, zu Beginn zu einer höheren, über



dem Ankerpunkt liegenden, Intensitätsbewertung der Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz*. Doch zeigte sich bei den weiblichen Probanden im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der Empfindungsintensität für *Hitzeschmerz* bis zur Ankerpunktgrenze.

Ähnlich dem Anstieg der Rating-Intensität für die Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze* zeigten auch die elektrophysiologischen Daten einen Anstieg für diese Stimulationsbedingungen. Es kam bei beiden Geschlechtern zu einer Zunahme der Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern hingegen waren unter der Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* zu beobachten. Die Kurve der weiblichen Probanden verlief konstant auf einem hohen Niveau mit kaum Veränderungen im zeitlichen Verlauf. Wohingegen die Kurve der männlichen Probanden niedriger begann und sichtbar anstieg, jedoch zu keinem Zeitpunkt das hohe Niveau der weiblichen Probanden erreichte.

Dies zeigte sich bei den Rating-Intensitäten für die Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* jedoch umgekehrt, hier lagen die männlichen signifikant über denen der weiblichen Probanden.

Ein genaues Erklärungsmodell für dieses Phänomen konnte nicht gefunden werden, auffällig war in diesem Zusammenhang aber, dass männliche Probanden einen steileren Anstieg der Herzfrequenz, im Vergleich zu den weiblichen Probandinnen, unter der *Hitzeschmerz* Stimulation zeigten. Hierbei wäre es interessant zu sehen, ob dieser Anstieg bei länger anhaltender Testung weiter steil nach oben und höher als die Kurve der weiblichen Probandinnen verlaufen wäre und ob sich so vielleicht eine positive Korrelation zwischen Herzfrequenz und Schmerzen ergeben hätte. Diese Möglichkeit wird durch das Ergebnis einer Studie von [Tousignant-Laflamme, 2005] gestützt, welche eine positive Korrelation von Herzfrequenz und Schmerzen im Experiment nur bei Männern, nicht aber bei Frauen, nachweisen konnte.

Bei beiden Geschlechtern konnte ein konstanter Anstieg der Herzfrequenz bei allen Kurven im zeitlichen Verlauf festgestellt werden. Da dieser Anstieg unabhängig von der Art der Stimulation und dem Untersuchungszeitpunkt war, las-

sen sich diese Ergebnisse eher als ein Stresseffekt durch den Versuch selbst und nicht als spezifischer Schmerzefekt, interpretieren.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass es bei weiblichen Probanden, im Vergleich zu den männlichen, zu einer Abnahme der Schmerzwahrnehmung im Experiment kam. Dieser Befund ließe sich durch folgende zwei Hypothesen erklären: Erstens könne es bei weiblichen Probandinnen im zeitlichen Verlauf der Messung zu einer Adaptation des schmerzsensiblen Systems kommen und somit zu einer Abnahme der Schmerzempfindlichkeit führen. Es ließe darauf schließen, je höher der zugeführte Schmerzreiz, desto später trete die Adaptation auf. Dies zeigte der deutlich raschere Kurvenabfall während den Stimulationsbedingungen Wärme und Hitze im Vergleich zu Hitzeschmerz.

Die These der Adaptation wird von den begleitenden elektrophysiologischen Messungen insoweit gestützt, dass es bei den weiblichen Probandinnen unter der Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* zu kaum einer Beeinträchtigung der Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf kam. Die Kurve verlief zwar auf einem hohen Niveau mit einem leichten Anstieg, blieb jedoch relativ konstant im zeitlichen Verlauf. Dies konnte bei den männlichen Probanden nicht beobachtet werden. Hierbei stellt sich die Frage, wie der Kurvenverlauf unter längeren zeitlichen Stimulationen ausgesehen hätte.

Zweitens konnte, siehe Einleitung, eine erhöhte Komorbidität von Frauen und Depressionen in verschiedenen Experimenten nachgewiesen werden. So zeigten die Studien von [Dersh, 2002] und [Munce, 2007] eine erhöhte Komorbidität zwischen Depressionen und Schmerzen und dies insbesondere verstärkt bei Frauen mit Depressionen [Fillingim, 2009].

Bei Patienten mit depressiven Erkrankungen fiel vor allem auf, dass es zu einer Abnahme der Schmerzsensibilität im Experiment (ähnlich der weiblichen Probandinnen in der vorliegenden Studie) und zu einer Zunahme der klinischen Schmerzsymptomatik kam.

Dieser Befund ließe sich durch die Zweite und folgende Hypothese erklären: Bei Patienten mit depressiven Symptomen könne es zu einer Erhöhung der Schwelle des schmerzhemmenden Systems kommen, wodurch es wiederum

zu einer fehlenden Hemmung der Schmerzwahrnehmung und somit zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit depressiver Patienten käme [Le Bars, 1992], [Lautenbacher, 1994].

Dies wirft die Frage auf, ob es bei den weiblichen Probandinnen unter länger anhaltender zeitlicher Stimulation nicht ebenfalls, durch die mögliche Erhöhung der Schwelle des schmerzinhibitorischen Systems, zu einer fehlenden Hemmung der Schmerzwahrnehmung und somit zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit, ähnlich Patienten mit depressiver Erkrankung, kommen könne.

Dieser mögliche pathologische Prozess ist bei Patienten mit depressiven Erkrankungen nicht immer im Experiment sichtbar und von der Dauer der Testung abhängig ist. So wird dieser Unterschied bei langanhaltender Stimulation eher deutlich [Mersky, 1965], [Lautenbacher, 1994].

Um die erste These der Adaptation und die zweite These der ähnlichen pathologischen Prozesse wie bei Patienten mit depressiven Erkrankungen zu stützen, wäre es sicher interessant weitere Studien durchzuführen, welche unter anderem eine längere Testungsdauer in ihrem Aufbau beinhalten und an einer größeren Kohorte durchgeführt würden.

Kritisch ist bei der vorliegenden Studie anzumerken, dass die ausgewählte Probandengruppe sehr klein war und deshalb möglicherweise nicht vollständig repräsentativ für eine gesicherte Aussage über das unterschiedliche Schmerzverhalten von Männern und Frauen ist.

Den Unterschieden in der subjektiven und objektiven Schmerzbewertung von Männern und Frauen könnten, neben den oben erwähnten Thesen, noch verschiedene andere Erklärungsmodelle zu Grunde liegen.

Zum einen gibt es Geschlechtsunterschiede in einer Vielzahl von physiologischen Systemen, die entweder direkt oder indirekt Einfluss auf die Schmerzeinschätzung und –Bewertung haben können. Dazu gehören zum Beispiel unterschiedlich Immunantworten bei Männern und Frauen, welche wiederum zu unterschiedlichen Schmerzreaktionen, gerade bei kontinuierlichem Schmerz, führen können [Greenspan, 2007].

Auf physiologischer Ebene ist kritisch anzumerken, dass vor der Aufzeichnung der Herzfrequenz kein Ruhepuls erhoben wurde. Und somit zum einen nicht die Verhältnismäßigkeit der Herzfrequenz berücksichtigt wurde und zum anderen, auch nicht untersucht wurde, ob es im Vorfeld zu dem Versuch nicht schon Unterschiede in den Ruhepulsen von männlichen und weiblichen Probanden gegeben hätte.

Weiter sollte auch bei der Schmerztestung von Frauen der hormonelle Zyklus nicht außer Acht gelassen werden. Gerade der Einfluss der Hormone und im speziellen der Einfluss der Östrogene auf die Schmerzwahrnehmung wurde und wird in vielen Studien beschrieben und diskutiert [Hurley, 2008]. Aus diesem Grund fand die Erst- und Zweitmessung der hier vorliegenden Studie immer zum gleichen Zykluspunkt der weiblichen Probanden statt. Kritisch ist hierbei anzumerken, dass dies immer nur eine Probandin selbst betraf. Es gab kein standardisiertes Setting, welches sicherte, dass sich alle weiblichen Probandinnen in der gleichen Zyklusphase befanden. Sicherlich gäbe es zyklusabhängige Aspekte, welche direkt oder auch indirekt wie zum Beispiel über zyklusabhängige Stimmungsveränderungen, (Prämenstruelles-Syndrom) Einfluss auf die subjektive Schmerzbewertung der Probandinnen haben könnten.

In diesem Zusammenhang konnten [Heitkemper, 1992] und [Heitkemper, 2003] in ihren Studien zeigen, dass sich die Schmerzwahrnehmung von Frauen während des menstruellen Zyklus verändert. Dies konnte unter anderem für Fibromyalgie, Kopfschmerzen und Reizdarmsyndrom nachgewiesen werden [Fillingim, 2009]. Weiter konnte eine Studie von [Fillingim, 1997] zeigen, dass ein erhöhter Östrogenspiegel zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit unter thermaler Stimulation führte [Fillingim, 2009].

Im Gegensatz zu diesen Studien konnten [Klatzkin, 2010] in ihrer Studie keinen Einfluss der verschiedenen Zyklusphasen auf die unterschiedliche Schmerzsensibilität bei gesunden Männern und Frauen feststellen.

Auch sollte eine mögliche Menopause mit in die Überlegungen hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse einer Studie mit einbezogen werden. Hierzu konnten [Pickering, 2002] feststellen, dass die unterschiedliche Schmerzwahrneh-

mung der Geschlechter mit zunehmendem Alter, etwa ab 40 Jahren, rückläufig war [Hurley, 2008].

In diesem Zusammenhang wären eine genaue Zyklusanamnese, und das damit verbundene Erfassen von Dysmenorrhöen, von wissenschaftlichem Interesse. Gäbe es ein unterschiedliches Schmerzverhalten bei Frauen, die es gewöhnt sind etwa einmal im Monat Schmerzen zu empfinden, im Vergleich zu weniger schmerz erfahrenen Frauen? Hierbei wäre auch der Geburtenstatus der Frauen nicht zu vernachlässigen. Eine Multipara Frau hat anzunehmend mehr Schmerzerfahrung als eine Nullpara Frau. Auch eine Missbrauchsgeschichte der Frauen ist zu erwähnen, welche mit erhöhtem Schmerzempfinden assoziiert ist [Greenspan, 2007], [Fillingim, 2009].

Um die schmerzbeeinflussenden Faktoren einer Schwangerschaft sicher auszuschließen, wurden zur vorliegenden Studie keine schwangeren Frauen zugelassen.

Interessant wäre es auch in diesem Zusammenhang weitere Studien durchzuführen, welche die oben erwähnten Aspekte des Zyklus mitberücksichtigen und seinen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung in unterschiedlichen Phasen des weiblichen Zyklus untersuchen. Hierfür würde sich als Methode zum Beispiel ein regelmäßiger Hormontest im Urin zur Testung der Zyklusphase anbieten.

Vergleicht man speziell die unterschiedliche Schmerzwahrnehmung zwischen den Geschlechtern, so gibt es neben den hormonellen Unterschieden auch noch andere, für die Schmerzbewertung wichtige Faktoren aus dem Formenkreis der Endokrinologie, wie der Circadiane Rhythmus. Um diese Form der Störung während der Testung auszuschließen wurden die Probanden jeweils zur gleichen Tageszeit einbestellt. Hierbei ist zu erwähnen, dass der weibliche Zyklus auch auf den circadianen Rhythmus einen Einfluss haben könnte und somit wieder indirekt auf die Schmerzbewertung der weiblichen Probandinnen im Vergleich zu den männlichen Probanden [Greenspan, 2007].

Gerade im Zusammenhang mit Depressionen und der Interaktion von Medikamenten und dem weiblichen Zyklus wurden schon auf physiologischer Ebene

viele Studien durchgeführt, welche zum Beispiel zeigten, dass es bei depressiv Erkrankten zu keiner Unterdrückung der Dexamethason Ausschüttung kam [Haier, 1983], was möglicherweise im Zusammenhang mit mangelnder Hemmung der Schmerzwahrnehmung steht. [Lautenbacher, 1994].

Eine mögliche biologische Erklärung für die erhöhte Komorbidität von Depressionen und chronischen Schmerzen bei Frauen, könnte die Rolle von 5-Hydroxytryptamin und Norepinephrin bei beidem, der Pathogenese von Depressionen und der Schmerzwahrnehmung, sein. 5-Hydroxytryptamin und Norepinephrin sind Neurotransmitter in den absteigenden spinalen inhibitorischen Bahnen und Teil des körpereigenen endogenen analgetischen Systems [Ruoff, 1996], [Meana, 1998], [Munce, 2007]. Diese Studien zeigen, dass es durchaus Unterschiede auf molekularer Ebene zwischen Männern und Frauen gibt, welche noch weiterer Erforschung bedürfen. Interessant ist hierbei, dass die Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung von Männern und Frauen klinisch als groß und auffällig imponieren, sich aber nicht immer auf molekularer Ebene eine ähnlich aussagekräftiges Pendant finden lässt [Greenspan, 2007].

Neben den physiologischen Unterschieden sollte im Vergleich der Geschlechter auch immer eine psychosoziale Komponente nicht vernachlässigt werden. Dies betrifft viele Lebensbereiche, wie eine unterschiedliche Erziehung gerade noch bei den älteren Generationen von Männern und Frauen und ein daraus resultierender unterschiedlicher Umgang mit Schmerz. So gibt es Rollenvorstellungen in denen der „ideale“ Mann sehr maskulin ist und Schmerzen sehr gut erträgt und die „ideale Frau sehr feminin ist und Schmerzen weniger gut aushält. In diesem Zusammenhang konnten die Studien von [Pool, 2007] und [Robinson, 2003] einen Einfluss von sozialen Rollenvorstellungen und sozialen, auf Geschlechter bezogenen, Normen auf das unterschiedliche Schmerzverhalten von Männern und Frauen feststellen. Dies ließ auch als Ursache für den deutlich höheren Eintrittswert für Frauen bei der Rating Intensität erklären.

Weiter wäre zu beachten, dass Frauen im Umgang mit Problemen eher zum Katastrophisieren neigen, als Männer [Jensen, 1994], [Fillingim, 2009].

Dieses Katastrophisieren könnte zu einer höheren Ängstlichkeit bei den Frauen führen und dadurch wieder zu einem veränderten Schmerzempfinden. Gerade Angststörungen und Depressionen zeigen bei Frauen eine höhere Prävalenz und sind mit einer erhöhten Komorbidität mit Schmerzen, im Vergleich zu Männern, verbunden [Greenspan, 2007], [Wise, 2002].

Auch präsentieren Frauen Schmerzen anders als Männer. Sie gehen mit ihren Schmerzen eher in die Öffentlichkeit und suchen Unterstützung im sozialen Gefüge, wohingegen Männer eher zum Rückzug und zur sozialen Isolation unter Schmerzen neigen [Greenspan, 2007].

Kritisch ist anzumerken, dass diese Überlegungen, den psychosozialen Hintergrund der Probanden betreffend, nicht ausführlich in das Studiensetting mit einbezogen wurden. Hier wäre es sinnvoll, neben der genauen Schmerzanamnese, es wurden im Vorfeld der Untersuchungen Erkrankungen, welche das Muskel-, Skelett- und Nervensystem beeinträchtigen, ausgeschlossen, auch eine ausführliche Anamnese des psychosozialen Hintergrundes anzuschließen, um mögliche Interaktionen und falsche Ergebnisse auszuschließen.

Dies könnte zum Beispiel mit einem Fragebogen im Vorfeld durchgeführt werden und somit zu einem besseren Abgleichen der Probandengruppen untereinander führen.

Interessant wäre es auch bei einer weiteren Studie den Untersucher-Effekt mit zu testen. In der vorliegenden Studie wurden alle Probanden, ob männlich oder weiblich, von Frauen getestet. Hierbei wäre es spannend zu sehen, ob es unterschiedliche Schmerzbewertungen der Probanden gegeben hätte, wären die Untersucher wechselnd männlich oder weiblich gewesen.

Diesen Untersucher-Effekt konnten [Gijbers, 2005] in ihrer Studie nachweisen. Hier zeigten männliche Probanden, welche von einer Frau getestet wurden, eine höhere Schmerztoleranz als bei der Testung durch einen Mann. Bei weiblichen Probandinnen hingegen konnte kein Untersucher-Effekt nachgewiesen werden. [Levine, 1991] bestätigte in einer Studie diese Ergebnisse [Fillingim, 2009].

Der oben beschriebene Untersucher-Effekt wurde noch durch erhöhte Attraktivität der Untersucher verstärkt, wie [Gijbers, 2005] ebenfalls herausfanden. Hier

zeigte sich auch bei weiblichen Probanden ein Untersucher Einfluss. Frauen beklagten mehr Schmerzen bei attraktiven männlichen Untersuchern [Hurley, 2008]. Dies sollte auch bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden.

Betrachtet man die aufgeführten Ergebnisse und die daraus resultierenden Rückschlüsse unter der Berücksichtigung der am Anfang gestellten Hypothese, ob Männer und Frauen unterschiedlich Schmerzen wahrnehmen und unterschiedlich auf diese reagieren, zeigt sich vor allem ein signifikanter Einfluss von Zeit und Geschlecht auf das Rating der Intensität. Die weiblichen Probandinnen zeigten im Gegensatz zu den männlichen eine Abnahme der Ratingintensität im zeitlichen Verlauf. Diese unterschiedliche Schmerzsensibilität ist auf zwei mögliche Thesen zurückzuführen. Zum einen der These einer Schmerzadaptation bei weiblichen Probanden im zeitlichen Verlauf im Vergleich zu den männlichen und zum anderen in der These einer möglichen Erhöhung der Schwelle des schmerzinhibitorischen Systems, welche zu einer fehlenden Hemmung der Schmerzwahrnehmung und somit zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit, ähnlich Patienten mit depressiver Erkrankung, führen könnte.

Die Ergebnisse bestätigen damit die Hypothese, dass Männer und Frauen unterschiedlich Schmerzen wahrnehmen und unterschiedlich auf diese reagieren. Im Rahmen dieser Arbeit bleibt jedoch ungeklärt, welche genauen Hintergründe sich in dem unterschiedlichen Schmerzverhalten von Männern und Frauen verbergen und ob die hier aufgeführten Thesen sich auch in weiteren Studien behaupten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, gemeinsam mit den im Vorfeld erwähnten Studien, sind als weitere Annäherung an das komplexe Phänomen Schmerz zu betrachten. Es bedarf weiterer intensiver Anstrengung auf diesem Gebiet, um die unterschiedliche Schmerzwahrnehmung von Männern und Frauen mit all ihren Facetten, wie der molekularbiologischen, physiologischen und psychosozialen Ebene zu erforschen.



Die Hauptschwerpunkte der Erforschung von Geschlechtsunterschieden sollten deshalb weiterhin drei wichtige Punkte beinhalten:

1. Das Aufspüren der Mechanismen, die für die größere Schmerzprävalenz von Frauen im Vergleich zu Männern verantwortlich sind.
2. Diese Mechanismen soweit zu entschlüsseln, dass sie spezifisch in der geschlechtsabhängigen Schmerztherapie eingesetzt werden können.
3. Die unterschiedliche Wirkung auf Männer und Frauen von, für beide Geschlechter einheitlich eingesetzter, Therapie [Greenspan, 2007].

## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Fragestellung

Schmerz ist eine facettenreiche Sinnesempfindung, die von Sekunden anhaltender Dauer als akuter Schmerz oder über Minuten, Stunden bis Tage und Wochen als chronischer Schmerz auftreten kann und sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt. Neben den einzelnen Schmerzformen gewinnt die unterschiedliche Schmerzreaktion von Männern und Frauen an zusätzlicher Bedeutung, denn insbesondere das Verständnis der Ursache des unterschiedlichen Schmerzempfinden sowie die daraus resultierenden geschlechterspezifischen Therapien sind von großem wissenschaftlichem Interesse.

In der vorliegenden Arbeit wurde das unterschiedliche Schmerzverhalten von Männern und Frauen durch tonische Hitzeschmerzstimulation im Experiment untersucht. Hier bei wurde vor allem auf die psychophysiologische Komponente von Schmerzen eingegangen. Bisher gab es eine Vielzahl von Untersuchungen, welche die Effekte artifiziell kurzer, phasischer Schmerzreize (zum Beispiel Cold Water Pressure Test) untersucht haben, wenige aber, welche auf eine länger anhaltende Stimulation und deren Auswirkung auf Schmerzen eingegangen sind.

Die vorliegende Studie wurde entwickelt, um die Auswirkung von tonischem Hitzeschmerz auf subjektive Schmerzantworten, sowie die Herzfrequenz junger gesunder Männer und Frauen hinsichtlich einer geschlechterspezifischen Schmerzwahrnehmung zu untersuchen.

Hierfür war die Entwicklung eines Studiendesigns wichtig, das einerseits für die Versuchspersonen unschädlich ist, aber trotzdem einen tonischen Schmerzreiz appliziert, welcher in der Qualität klinischem Schmerz ähnelt. Zum anderen

mussten Messmethoden eingesetzt werden, welche sowohl das objektive (physiologische Parameter) wie auch das subjektive Schmerzempfinden wiedergeben können.

## 5.2 Methoden

In der vorliegenden Studie wurde als Stimulationsmodell das tonische Hitzeschmerzmodell (THSM) verwendet. Die Vorteile des THSM bestehen in einem über einen längeren Zeitraum zugeführten pulsierenden, tonischen Schmerzreiz. Dieser variierte um  $-3^{\circ}\text{C}$ ,  $-1^{\circ}\text{C}$  und  $+1^{\circ}\text{C}$  unter beziehungsweise über der individuellen Schmerzschwelle der Probanden. Durch die Erhöhung der Temperatur auf  $+1^{\circ}\text{C}$  wurde die Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* erreicht. Als Kontrollbedingungen dienten die Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze*, welche durch das Absinken der Temperatur um  $-3^{\circ}\text{C}$  beziehungsweise  $-1^{\circ}\text{C}$  abhängig von den individuellen Schmerzschwellen der Probanden erreicht wurden. Insgesamt resultierten damit drei verschiedene Stimulationsbedingungen: *Wärme*, *Hitze* und *Hitzeschmerz*.

Die Stimulationszeit bestand aus einem Block mit dreimal fünf Minuten Stimulation mit jeweils fünf Minuten Pause. Die individuelle Schmerzschwelle für jede Versuchsperson vorab ermittelt.

Bewährte psychometrische Standardinstrumente wurden zur Messung der subjektiven Antworten eingesetzt. Durch eine visuelle Analogskala für Empfindungsintensität und -aversität wurde die subjektive Schmerzantwort minütlich gemessen.

Die elektrophysiologischen Messungen erfolgten mittels eines EKGs für die Herzfrequenz.

### 5.3 Ergebnisse

Als Ergebnis der Untersuchung zeigte sich vor allem ein signifikanter Einfluss von Zeit und Geschlecht auf das Rating der Intensität. Dieser lag bei den weiblichen Probanden in der Abnahme und bei den männlichen Probanden in dem Anstieg der Empfindungsintensität für die Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* im zeitlichen Verlauf.

Dies zeigte sich bei den physiologischen Parametern (Herzfrequenz) für die Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz* jedoch umgekehrt, hier lag die Kurve der weiblichen signifikant über denen der männlichen Probanden. Die Kurve der weiblichen Probanden verlief konstant auf einem hohen Niveau mit kaum Veränderungen im zeitlichen Verlauf. Wohingegen die Kurve der männlichen Probanden niedriger begann und sichtbar anstieg, jedoch zu keinem Zeitpunkt das hohe Niveau der weiblichen Probanden erreichte.

Bei den physiologischen Parametern zeigte sich für beide Geschlechter unter den drei Stimulationsbedingungen keine Adaptation (Abnahme der Herzfrequenz) im zeitlichen Verlauf der Untersuchung, sondern ein kontinuierlicher Frequenzanstieg. Dieser Anstieg zeigte sich ebenfalls beim Intensitäts-Rating unter Stimulationsbedingung *Hitzeschmerz*, nicht aber bei den Stimulationsbedingungen *Wärme* und *Hitze*. Hier zeigte sich eine Adaptation im zeitlichen Verlauf. Dies variierte unter den Geschlechtern.

### 5.4 Schlussfolgerung

In der Zusammenfassung der Ergebnisse muss festgehalten werden, dass sich vor allem ein signifikanter Einfluss von Zeit und Geschlecht auf das Rating der Intensität zeigte. Die weiblichen Probandinnen zeigten im Gegensatz zu den männlichen eine Abnahme der Ratingintensität im zeitlichen Verlauf. Diese unterschiedliche Schmerzsensibilität war auf zwei mögliche Thesen zurückzuführen

ren. Zum einen der These einer Schmerzadaptation bei weiblichen Probanden im zeitlichen Verlauf im Vergleich zu den männlichen und zum anderen in der These einer möglichen Erhöhung der Schwelle des schmerzinhibitorischen Systems, welche zu einer fehlenden Hemmung der Schmerzwahrnehmung und somit zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit, ähnlich Patienten mit depressiver Erkrankung, führen könnte.

Die Ergebnisse bestätigen damit die Hypothese, dass Männer und Frauen unterschiedlich Schmerzen wahrnehmen und unterschiedlich auf diese reagieren.

Bei beiden Geschlechtern konnte weiterhin ein konstanter Anstieg der Herzfrequenz bei allen Kurven im zeitlichen Verlauf festgestellt werden. Da dieser Anstieg unabhängig von der Art der Stimulation und dem Untersuchungszeitpunkt war, lassen sich diese Ergebnisse eher als ein Stresseffekt durch den Versuch selbst, und nicht als spezifischer Schmerzeffekt, interpretieren. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz.

Im Rahmen dieser Arbeit blieb jedoch ungeklärt, welche genauen Hintergründe sich in dem unterschiedlichen Schmerzverhalten von Männern und Frauen verbergen und ob die hier aufgeführten Thesen sich auch in weiteren Studien behaupten würden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, gemeinsam mit den im Vorfeld erwähnten Studien, sind als weitere Annäherung an das komplexe Phänomen Schmerz zu betrachten. Es bedarf weiterer intensiver Anstrengung auf diesem Gebiet um die unterschiedliche Schmerzwahrnehmung von Männern und Frauen mit all ihren Facetten zu erforschen.

## 6 Literaturverzeichnis

[Aloisi, 2003]

Aloisi, A.M. (2003): Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. In: Clin J Pain, 19, 168-174.

[Aloisi, 2005]

Aloisi, A.M.; Pari, G.; Ceccarelli, I.; Vecchi, I.; Ietta, F.; Lodi, L. (2005): Gender-related effects of chronic on-malignant pain and opioid therapy on plasma levels of macrophage migration inhibitory factor (MIF). In: Pain, 115, 142-151.

[Amini 2005]

Amini, H.; Ahmadiani, A. (2005): In vivo evidence for an increase in 5alpha-reductase activity in the rat central nervous system following morphine exposure. In: Int J Dev Neurosci, 23, 621-706.

[Arendt-Nielsen, 1992]

Arendt-Nielsen, L.; Gotliebsen, K. (1992): Segmental inhibition of laser-evoked brain potentials by ipsi- and contralateral applied cold pressor pain. In: Eur. J. Appl. Physiol., 64, 56-61.

[Bajaj, 2002]

Bajaj, P.; Bajaj, P.; Madsen, H.; Arendt-Nielsen, L. (2002): A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women. In: Clin J Pain, 18, 180-190.

[Beitel, 1976]

Beitel, R.E.; Dubner, R. (1976): Response of unmyelinated polymodal nociceptors to thermal stimuli applied to monkey's face. In: *Journal of Neurophysiologie*, 39, 116-1175.

[Ben-Tovim, 1981]

Ben-Tovim; Schwartz (1981): Hypoalgesia in depressive illness. In: *British Journal of Psychiatry* 138, 37-39.

[Berkley, 2006]

Berkley, K.J.; Zalcman, S.S; Simon, V.R. (2006): Sex and gender differences in pain and inflammation: a rapidly maturing field. In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291, R241-304.

[Bethea, 2002]

Bethea, C.L.; Lu, N.Z.; Gundlach, C.; Streicher, J.M. (2002): Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. In: *Front Neuroendocrinol*, 23, 41-100.

[Bezzi, 1981]

Bezzi; Pinelli; Tosca (1981): Motor reactivity, pain threshold and effects of sleep deprivation I unipolar depressives. In: *Psychiatria Clinica*, 150-160.

[Boissevain, 1991]

Boissevain; McCain (1991): Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome: medical and pathophysiological aspects. In: *Pain*, 227-238.

[Brown, 1990]

Brown: A causal analysis of chronic pain and depression (1990). In: *Journal of Abnormal Psychology*, 127-137.

[Buijs, 2001]

Buijs, R.M.; Kalsbeek, A. (2001): Hypthalamic intergration of central and peripheral clocks. In: *Nat Rev Neurosci*, 2, 521-606.

[Cairns, 2001]

Cairns, B.E.; Hu, J.W.; Arendt-Nielsen, L.; Sessle, B.J.; Svensson, P. (2001): Sex-related differences in human pain and rat afferent discharge evokes by injection of glutamate into the masseter muscle. In: *J Neurophysiol*, 86, 782-791.

[Camilleri, 1999]

Camilleri, M.; Mayer, E.A.; Drossman, D.A.; Heath, A.; Dukes, G.E.; McSorley, D.; Kong, S.; Mangel, A.W.; Northcutt, A.R. (1999): Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. In: *Aliment Pharmacol Ther*, 13, 1149-1159.

[Cepeda, 2005]

Cepeda, M.S.; Farrar, J.T.; Baumgarten, M.; Boston, R.; Carr, D.B.; Strom, B.L. (2005): Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender and race. In: *Clin Pharmacol Ther*, 74, 102-112.

[Chapman, 1985]

Chapman, C.R.; Casey, K.L.; Dubner, R.; Foley, K.M.; Gracely, R.H.; Reading, A.E. (1985): Pain measurement: An overview. In: *Pain*, 22, 1-31.

[Chen, 1985]

Chen; Treede (1985): The McGill Pain Questionnaire in the assessment of phasic and tonic experimental pain: Behavioral evaluation of the 'pain inhibiting pain' effect. In: *Pain*, 67-79.



[Chen, 1989]

Chen; Dworkin; Haug; Gehrig (1989): Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. In: *Pain*, 143-160.

[Cicero, 2002]

Cicero, T.J.; Nock, B.; O'Connor, L.; Meyer, E.R. (2002): Role of steroids in sex differences in morphine-induced analgesia: Activational and organisational effects. In: *J Pharmacol Exp Ther*, 300, 695-701.

[Craft, 2003]

Craft, R.M. (2003): Sex differences in opioid analgesia: from mouse to man. In: *Clin J Pain*, 186, 135-208.

[Dahan, 1998]

Dahan, A.; Sarton, E.; Teppema, L.; Olievier, C. (1998): Sex-related differences in the influence of morphine on ventilatory control in humans. In: *Anesthesiology*, 88, 903-913.

[Daniell, 2002]

Daniell, H.W. (2002): Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. In: *J Pain*, 3, 377-384.

[Dersh, 2002]

Dersh J.; Polatin P.B.; Gatchel R.J. (2002): Chronic pain and psychopathology: Research findings and theoretical considerations. In: *Psychosom Med*. 2002, 773–786.

[Douglass, 1988]

Douglass, D.K.; Carstens, E.; Watkins, L.R. (1988): Spatial summation in human pain perception. In: *Society for Neuroscience Abstracts*, 13, 283.

[Dubner, 1976]

Dubner, R.; Beitel, R.E.; Brown, F.J. (1976): A behavioral animal model for the study of pain mechanisms in primates. In: M. Weisenberg und B. Tursky (Eds.), Pain: New perspectives in therapy and research, 155-170.

[Dworkin, 1991]

Dworkin; Gitlin: Clinical aspects of depression in chronic pain patients. In: Clinical Journal of Pain, 79-94.

[Fillingim, 1997]

Fillingim, Pfleeger; Straneva; Maixner; Girdler (1997): Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women: A preliminary investigation. In: J psychophysiol, 161-6.

[Fillingim, 1998]

Fillingim, R.B.; Maixner, W.; Kincaid, S.; Silva, S. (1998): Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. In: Pain, 75, 121-207.

[Fillingim, 2009]

Fillingim (2009): Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. In: J Pain 2009 May, 447-485.

[Frew, 2007]

Frew; Drummond (2007): Negative affect, pain and sex: The role of endogenous opioids. In: Pain 132, 77-85

[Fuller, 2002]

Fuller, B.F. (2002): Infant gender differences regarding acute established pain. In: Clin Nurs Res, 11, 190-203.

[Gazerani, 2005]

Gazerani, P.; Kaeseler Andersen, O.; Arendt-Nielsen, L. (2005): A human experimental capsaicin model for trigeminal sensitization. Gender-specific differences. In: Pain, 118, 155-163.

[Gazerani, 2006]

Gazerani, P.; Wang, K.; Cairns, B.E.; Svensson, P.; Arendt-Nielsen, L. (2006): Effects of subcutaneous administration of glutamate on pain, sensitization and vasomotor responses in healthy men and women. In: Pain, 124, 338-348.

[Greenspan, 2007]

Greenspan et al (2007): Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. In: Pain 132, 26-45.

[Giamberardino, 1997]

Giamberardino, M.A.; Berkley, K.J.; Iezzi, S.; De Bigontina, P.; Vecchiet, L. (1997): Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. In: Pain, 71, 187-197.

[Gijsbers, 2005]

Gijsbers; Nicholson (2005): Experimental pain threshold influenced by sex of experimenter. In: Percept Mot Skills 2005, S. 803-7.

[Greil, 2006]

Greil, H. (2006): Patterns of sexual dimorphism from birth to senescence. In: Coll Antropol, 30, 637-641.

[Guinsburg, 2000]

Guinsburg, R.; Peres, C.D.; De Almeida, M.F.B.; Balda, R.D.X.; Berenguel, R.C.; Tonelotto, J. (2000): Differences in pain expression between male and female newborn infants. In: *Pain*, 85, 127-133.

[Haier, 1983]

Haier (1983): Pain sensitivity, evoked potentials, and the dexamethasone suppression test in depressed patients. In: *Psychiatry Research*, 201-206.

[Haley, 1985]

Haley W.E.; Turner J.A.; Romano J.M. (1985): Depression in chronic pain patients: relation to pain, activity, and sex differences. In: *Pain*: 23, 337-43.

[Hall, 1954]

Hall; Stride (1954): The varying response to pain in psychiatric disorders: a study in abnormal psychology. In: *British Journal of Medical Psychology*, 639-671.

[Hapidou, 1992]

Hapidou, E.G.; DeCatanzaro, D. (1992): Responsiveness to laboratory pain in women as a function of age and childbirth pain experience. In: *Pain*, 48, 177-181.

[Hardy, 1940]

Hardy, J.D.; Wolff, H.G.; Gooddell, H. (1940): Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: Observations on spatial summation of pain. In: *Journal of Clinical Investigations*, 19, 649-657.

[Hargreaves, 1990]

Hargreaves; Flores; Dionne; Mueller (1990): The role of pituitary beta-endorphine in mediating corticotrophin-releasing factor induced antinociception. In: American Journal of Physiological, 235-242.

[Haythornthwaite, 1991]

Haythornthwaite, Sieber; Kerns: Depression and the chronic pain experience. In: Pain, 177-184.

[Heitkemper, 1992]

Heitkemper M.M.; Jarrett M. (1992): Pattern of gastrointestinal and somatic symptoms across the menstrual cycle. In: Gastroenterology, 505–513.

[Heitkemper, 2003]

Heitkemper M.M.; Cain K.C.; Jarrett M.E.; Burr R.L.; Hertig V.; Bond E.F. (2003): Symptoms across the menstrual cycle in women with irritable bowel syndrome. In: Am J Gastroenterol, 420–430.

[Holdcroft, 2003]

Holdcroft, A.; Snidvongs, S.; Cason, A.; Dore, C.J.; Berkley, K.J. (2003): Pain and uterine contractions during breastm, feeding in the immediate postpartum period increase with parity. In: Pain, 104, 589-596.

[Holsboer, 1992]

Holsboer (1992): The endocrinology of mental diseases. In: Clinical Endocrinology, 996-1011.

[Hurley, 2008]

Hurley; Adams (2008): Sex, Gender and Pain: An Overview of a Complex Field. In: Anesth Analg, 309-317.

[Jensen, 1994]

Jensen I.; Nygren A.; Gamberale F.; Goldie I.; Westerholm P. (1994): Coping with long-term musculoskeletal pain and its consequences: Is gender a factor? In: Pain, 167-172.

[Keay, 2001]

Keay, K.A.; Bandler, R. (2001): Parallel circuits mediating distinct emotional coping reactions to different types of stress. In: Neurosci Biobehave Rev, 51, 669-678.

[Kellow, 2003]

Kellow, J.; Lee, O.Y.; Chang, F.Y.; Thongsawat, S.; Mazlam M.Z.; Yuen, H. (2003): An Asia-Pacific, double blind, placebo controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. In: Gut, 52, 671-706.

[Kenshalo, 1979]

Kenshalo, D.R. Jr.; Leonard, R.B.; Chung, J.M.; Willis, W.D. (1979): Responses of primate spinothalamic neurons to graded and repeated noxious heat stimuli. In: Journal of Neurophysiology, 42, 1370-1389.

[Kenshalo, 1980]

Kenshalo, D.R., Jr.; Giesler, G.J.; Leonard, R.B.; Willis, W.D. (1980): Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. In: Journal of Neurophysiology, 43, 1594-1614.

[Kenshalo, 1983]

Kenshalo, D.R., Jr.; Isensee, O. (1983): Responses of primate S1 cortical neurons to noxious stimuli. In: Journal of Neurophysiology, 50, 1479-1496.

[Keogh, 2006]

Keogh, E.; Eccleston, C. (2003): Sex differences in adolescent chronic pain and pain-related coping. In: *Pain*, 123, 275-284.

[Khoromi, 2006]

Khoromi, S.; Muniyappa, R.; Nackers, L.; Gray, N.; Baldwin, H.; Wong, K.A. (2006): Effects of chronic osteoarthritis pain on neuroendocrine function in men. In: *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4313-4408.

[Klatzkin, 2010]

Klatzkin; Mechlin; Girdler (2010): Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity. In: *J. Pain*, 77-82.

[Klement, 1992]

Klement, W.; Arndt, J.O. (1992): The role of nociceptors of cutaneous veins in the mediation of cold pain in man. In: *J. Physiol. (Lond.)*, 449, 73-83.

[Klerman, 2001]

Klerman, E.B.; Goldenberg, E.L.; Brown, E.N.; Maliszewski, A.M.; Adler, G.K. (2001): Circadian rhythms of women with fibromyalgia. In: *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 1034-1109.

[von Knorring, 1974]

von Knorring; Espvall; Perris (1974): Averaged evoked responses, pain measures, and personality variables in patients with depressive disorders. In: *Acta Psychiatr Scand Suppl.*, 99-108.

[von Knorring, 1978]

von Knorring (1978): An experimental study of visual averaged evoked responses (V. AER) and pain measures (PM) in patients with depressive disorders. In: *Biol Psychol.*, 27-38.

[von Knorring, 1981]

von Knorring; van Dijken; Mörnstad; Rundegren; Wahlin (1981): Antidepressive agents can cause dental damages in children and adults. In: *Lakartidningen*, 4366-8.

[von Knorring, 1983]

von Knorring; Perris; Eismann; Eriksson; Perris (1983): Pain as a symptom in depressive disorders: relationship to diagnostic subgroup and depressive symptomatology. In: *Pain*, 19-26.

[von Korff, 1988]

von Korff; Dworkin; Le Resche; Kruger (1988): An epidemiologic comparison of pain complaints. In: *Pain*, 173-83.

[von Korff, 1992]

von Korff, M.; Ormel, J.; Keefe, F.J.; Dworkin, S.F. (1992): Grading the severity of chronic pain. In: *Pain*, 50, 133-149.

[Kornstein, 2000]

Kornstein, S.G.; Schatzberg, A.F.; Thase, M.E.; Yonkers, K.A.; McCullough, J.P.; Keitner, G.I. (2000): Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. In: *Am J Psychiatry*, 157, 1445-1452.

[Kosek, 1997]

Kosek, E.; Hansson, P. (1997): Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. In: *Pain*, 70, 41-51.



[Krzanowska, 2002]

Krzanowska, E.K.; Ogawa, S.; Pfaff, D.W.; Bodnar, R.J. (2002): Reversal of sex differences in morphine analgesia elicited from the ventrolateral periaqueductal gray in rats by neonatal hormone manipulations. In: Brain Res. 929, 1-9.

[Kuch, 1991]

Kuchl Cox; Woszczna; Swinson; Shulman (1991): Chronic pain in panic disorder. In: Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 255-259

[Kudielka, 2006]

Kudielka, B.M.; Kirschbaum, C. (2006): Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. In: Biol Pyschol, 69, 113-132.

[Kunz, 2006]

Kunz; Scholl; Lautenbacher (2006): GABAergic modulation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): A test by the use of Lorazepam. In: Exp. Brain Research 175(2), 363-371.

[Langford, 2006]

Langford, D.J.; Cramer, S.E.; Shehzad, S.; Smith, S.B.; Sotocinal, S.G.; Levenstadt, J.S. (2006): Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. In: Science, 312, 1967-1970.

[Lautenbacher, 1990]

Lautenbacher; Galfe; Karlbauer; Möltner; Strian (1990): Effects of chronic back pain on the perception of experimental heat pain. In: Percept Mot Skills, 1283-92.

[Lautenbacher,1994]

Lautenbacher; Krieg (1994): Pain Perception in Psychiatric Disorders: A Review of the Literature. In: J.psychiat. Res. Vol. 28 No.2 pp. 109-122.

[Lautenbacher, 1995]

Lautenbacher; Roscher; Stein (1995): Tonic Pain Evoked by Pulsating Heat: Temporal Summation Mechanism and Perceptual Qualities. In: Somatosensory and Motor Research, Vol 12, No 1, 1995, 59-70.

[Lautenbacher 1997]

Fassbender; Samborsky; Kellner; Müller; Lautenbacher (1997): Tender points, depressive and functional symptoms: comparison between fibromyalgia and major depression. In: Clin Rheumatol, 76-9.

[LeBars, 1992]

LeBars; Willer; De Broucker (1992): Morphine blocks descending pain inhibitory controls in human. In: Pain, 13-20.

[Levine, 1991]

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

[Lovallo, 1975]

Lovallo, W. (1975): The cold pressure test and autonomic function: A review and integration. In: Psychophysiology, 12, 268-282.

[Loyd, 2006]

Loyd, D.R.; Murphy, A.Z. (2006): Sex differences in the anatomical and functional organization of the periaqueductal gray-rostral ventromedial medullary pathway in the rat: a potential circuit mediating the sexually dimorphic actions of morphine. In: J Comp Neurol, 496, 723-738.

[Loyd, 2007]

Loyd, D.R.; Morgan, M.M.; Murphy, A.Z. (2007): Morphine preferentially activates the periaqueductal gray-rostral ventromedial medullary pathway in the male rat: a potential mechanism for sex differences in antinociception. In: *Neuroscience*, 147, 456-468.

[Meana, 1998]

Meana, M. (1998): The meeting of pain and depression: comorbidity in women. In: *Can J Psychiatry*, 43, 893-899.

[Melzack, 1968]

Melzack, R.; Casey, K.L. (1968): Sensory motivational and central control of determinants of pain. In: *The skin senses*, 423-439.

[Mersky, 1965]

Mersky (1965): The effect of chronic pain upon the response to noxious stimuli by psychiatric patients. In: *Journal of Psychosomatic Res.*, 405-419.

[Mode, 2006]

Mode, A.; Gustafsson, J. (2006): Sex and the liver: a journey through five decades. In: *Drug Metab Rev*, 38, 107-207.

[Mogil, 1993]

Mogil, J.S.; Sternberg, W.F.; Kest, B.; Marek, P.; Liebeskind, J.C. (1993): Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. In: *Pain*, 53, 17-25.

[Morris, 2003]

Morris, M.E.; Lee, H.J.; Predko, L.M. (2003): Gender differences in the membrane transport of endogenous and exogenous compounds. In: *Pharmacol Rev*, 55, 229-240.

[Muller-Lissner, 2001]

Muller-Lissner, S.A.; Fumagalli, I.; Bardhan, K.D.; Pace, F.; Pecher E.; Nault, B. (2001): Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. In: *Aliment Pharmacol Ther*, 15, 1655-1666.

[Munce, 2007]

Munce; Stewart (2007): Gender Differences in Depression and Chronic Pain Conditions in a National Epidemiologic Survey. In: *Psychosomatics*, 394-399.

[Niesert, 2005]

Niesert; Zens (2005): Prophylaxe chronischer Schmerzen. In: *Deutsches Ärzteblatt*, Jahrgang 102, Heft 22, 1586-1593.

[Nyhlin, 2004]

Nyhlin, H.; Bang, C.; Elsborg, L.; Silvennoinen, J.; Holme, I.; Egg, P. (2004): A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. In: *Scand J Gastroenterol*, 39, 119-126.

[Onghena, 1992]

Onghena; Van Houdenhove (1992): Antidepressant-induced analgesia in chronic non malignant pain: A meta-analysis of 39 placebo controlled studies. In: *Pain*, 205-219.

[Otto, 1989]

Otto; Dougher; Yeo (1989): Depression pain, and hemispheric activation. In: *J of Nervous and Mental Disease*, 210-218.

[Owens, 1984]

Owens, M.E.; Todt, E.H. (1984): Pain in infancy: neonatal reaction to a heel lance. In: Pain, 20, 77-86.

[Paykel, 2005]

Paykel, E.S.; Brugha, T.; Fryers, T. (2005): Size and burden of depressive disorders in Europe. In: Eur Neuropsychopharmacol, 15, 411-423.

[Pertovaara, 1982]

Pertovaara, A.; Kemppainen, P.; Johansson, G.; Karonen, S.L. (1982): Ischemic pain nonsegmentally produces a predominant reduction of pain and thermal sensitivity in man: A selective role for endogenous opioids. In: Brain Res., 251, 83-92.

[Pickering, 2002]

Pickering G.; Jourdan D.; Eschalier A. (2002): Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. In: Gerontology, 112-8.

[Pool, 2007]

Pool G.J.; Schwegler A.F.; Theodore B.R.; Fuchs P.N. (2007): Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. In: Pain, 122–129.

[Price, 1977]

Price; Hu; Dubner; Gracely (1977): Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. In: Pain, 57-68.

[Price, 1985]

Price; von der Gruen; Miller; Rafii; Price (1985): A psychophysical analysis of morphine analgesia. In: Pain, 261-9.

[Price, 1988]

Price, D.D. (1988): Psychological and neural mechanisms of pain. New York: Raven Press.

[Price, 1989]

Price; Harkins; Braith (1989): Effects of extraversion and neuroticism on experimental pain, clinical pain, and illness behaviour. In: Pain, 209-18.

[Price, 1992]

Price; McHaffie; Stein (1992): The Psychophysical Attributes of Heat-Induced Pain and Their Relationship to Neural Mechanisms. In: Journal of Cognitive Neuroscience Volume 4, Number 1, 1-14.

[Rainville, 1992]

Rainville; Feine; Bushnell; Duncan (1992): A Psychophysical Comparison of Sensory and Affective Responses to Four Modalities of Experimental Pain. In: Somatosensory and Motor Research, Vol. 9, No 4, 1992, 265-277.

[Rhudy, 2001]

Rhudy; Meagher (2001): The role of emotion in pain modulation. In: Current Opinion in Psychiatry 2001, 241-245.

[Riley, 1998]

Riley, J.L.; Robinson, M.E.; Wise, E.A.; Myers, C.D.; Fillingim, R.B. (1998): Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. In: Pain, 74, 181-207.

[Robinson, 2001]

Robinson, M.E.; Riley, J.L.; Myers, C.D.; Papas, R.K.; Wise, E.A.; Waxenberg L.B. (2001): Gender role expectations of pain: relationship to sex differences in pain. In: J Pain, 2, 251-307.

[Robinson, 2003]

Robinson, M.E.; Gagnon, C.M.; Riley, J.L.; Price, D.D. (2003): Altering gender role expectations: effects on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings. In: *J Pain*, 4, 284-308.

[Rollmann, 2003]

Müller; Dragicevic; Fric; Gaertner; Grasmäder, Härtter; Hermann; Kuss; Laux; Oehl; Rao; Rollmann; Weigmann; Weber-Labonte; Hiemke (2003): Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: how does it work under clinical conditions? In: *Pharmacopsychiatry*, 98-104.

[Ruoff, 1996]

Ruoff (1996): Depression in the patient with chronic pain. In: *J Fam Pract*, 25-33.

[Sarlani, 2002]

Sarlani, E.; Greenspan, J.D. (2002): Gender differences in temporal summation of mechanically evoked pain. In: *Pain*, 97, 163-209.

[Sarlani, 2004]

Sarlani, E.; Grace, E.G.; Reynolds, M.A.; Greenspan, J.D. (2004): Sex differences in temporal summation of pain and aftersensations following repetitive noxious mechanical stimulation. In: *Pain*, 109, 115-123.

[Sarlani, 2005]

Sarlani; Edwards; Wesselmann; Fillingim (2005): Quantitative assessment of experimental pain perception: multiple domains of clinical relevance. In: *Pain*, 315-9.

[Sarton, 2000]

Sarton, E.; Olofsen, E.; Romberg, R.; Den Hartigh, J.; Kest, B.; Nieuwenhuijs, D. (2000): Sex differences in morphine analgesia – an experimental study in healthy volunteers. In: *Anesthesiology*, 93, 1245-1254.

[Severin, 1985]

Severin, F.; Lehmann, W.P.; Strian, F. (1985): Subjective sensitization to tonic heat as an indicator of thermal pain. In: *Pain*, 21, 369-378.

[Silbernagel, 2001]

Silbernagel; Despopoulos (2001): *Taschenatlas der Physiologie*. Georg Thieme Verlag.

[Sloan, 2003]

Sloan, D.M.; Kornstein, S.G. (2003): Gender differences in depression and response to antidepressant treatment. In: *Psyc. Clin North*, 26, 581-594.

[Staud, 2003]

Staud, R.; Cannon, R.C.; Mauderli, A.P.; Robinson, M.E.; Price, D.D.; Vierck, jr., C.J. (2003): Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. In: *Pain*, 102, 87-95.

[Stein, 1989]

Stein, B.E.; Price, D.D.; Gazzaniga, M.S. (1989): Pain perception in a man with total corpus callosum transection. In: *Pain*, 38, 51-56

[Sternberg, 2004]

Sternberg, W.F.; Smith, L.; Scorr, L. (2004): Nociception and antinociception during the first week in life of mice: sex differences and test dependence. In: *J Pain*, 5, 420-506.



[Teichner, 1966]

Teichner, W.H. (1966): Individual thermal and behavioral factors in cold-induced vasodilatation. In: *Psychophysiology*, 2, 295-304.

[Thase, 2005]

Thase, M.E.; Entsuah, R.; Cantillon, M.; Kornstein, S.G. (2005): Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. In: *J Womens Health*, 14, 609-616.

[Thomas, 1993]

Thomas; Anton; Kenshalo; Williams; Dubner (1993): Noradrenergic and opioid system interact to alter the detection of noxious thermal stimuli and facial scratching in monkeys. In: *Pain*, 63-70.

[Tousignant-Laflamme, 2005]

Tousignant-Laflamme; Rainville; Marchand (2005): Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: A gender effect. In: *J. Pain*, 341-7

[Tura, 1990]

Tura; Tura (1990): The analgesic effect of tricyclic antidepressants. In: *Brain Research*, 19-22.

[Unruh, 1996]

Unruh, A.M. (1996): Gender variations in clinical pain experience. In: *Pain*, 65, 123-167.

[Willer, 1984]

Willer, J.C.; Roby, A.; Le Bars, D. (1984): Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. In: *Brain*, 107, 1095-1112.

[Willis, 1985]

Willis, W.D. (1985): The pain system. Basal: Karger.

[Wiesenfeld-Hallin, 2007]

Wiesenfeld-Hallin, Z. (2007): Sex differences in pain perception. In: *Gend Med*, 2, 137-145.

[Wise, 2002]

Wise, E.A.; Price, D.D.; Myers, C.D.; Heft, M.W.; Robinson, M.E. (2002): Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. In: *Pain*, 96, 335-342.

[Wolf, 1943]

Wolf, S.; Hardy, J.D. (1943): Studies on pain: Observations on pain due to local cooling and on factors involved in the "cold pressor" effect. In: *Res. Publ. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 23, 123-142.

[Woolf, 1994]

Woolf; Doubell (1994): The pathophysiology of chronic pain – increased sensitivity to low threshold A $\beta$ -fibre inputs. In: *Current Opinion in Neurobiology*, 1994, 525-534.

[Zachariae, 2003]

Zachariae; Jones; Arendt-Nielsen (2003): Dispositional anxiety and the experience of pain: gender-specific effects. In: *Eur J Pain*, 387-95.

[Zimmermann, 1976]

Zimmermann, M. (1976): Neurophysiology of nociception. In: R. Porter (Ed.), *International review of physiology, neurophysiology II*, 10, 179-221.

## 7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs.....	20
Abbildung 3.1: Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 1 der männlichen Probanden.....	26
Abbildung 3.2: Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 2 der männlichen Probanden.....	26
Abbildung 3.3: Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 1 der weiblichen Probanden.....	28
Abbildung 3.4: Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 2 der weiblichen Probanden.....	28
Abbildung 3.5: Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Wärme bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden im direkten Vergleich. ....	30
Abbildung 3.6: Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Hitze bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden im direkten Vergleich. ....	30

Abbildung 3.7: Graphische Darstellung der numerischen Werte des Intensitätsratings für die Stimulationsbedingungen Hitzeschmerzintensität bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden im direkten Vergleich. ....	30
Abbildung 3.8: Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 1 der männlichen Probanden. ....	32
Abbildung 3.9: Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerzintensität bei MZP 2 der männlichen Probanden. ....	32
Abbildung 3.10: Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz Intensität bei MZP 1 der weiblichen Probanden. ....	33
Abbildung 3.11: Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme, Hitze und Hitzeschmerz Intensität bei MZP 2 der weiblichen Probanden. ....	33
Abbildung 3.12: Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Wärme bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden.....	35
Abbildung 3.13: Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Hitze bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden.....	35
Abbildung 3.14: Graphische Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Herzfrequenz für die Stimulationsbedingungen Hitzeschmerz bei MZP 2 der männlichen und weiblichen Probanden.....	35
Tabelle 3.1: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Variable Schmerzintensität im Vergleich der Ergebnisse der Erst- und Zweituntersuchung.....	27

## 8 Anhang - Inhaltsverzeichnis

A.1.	Rating Skala .....	A 1
A.2.	Versuchsablauf .....	A 2
A.3.	Statistische Daten .....	A 5
A.4.	Vergleich der Ergebnisse (Erst- und Zeituntersuchung) .....	A 37
A.5.	Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	A 39

## A.1. Rating Skala

<b>0</b>	keine Reizung spürbar
<b>10</b>	ganz leichte Reizung spürbar
<b>20</b>	leichte Reizung spürbar (kribbeln)
<b>30</b>	Reizung deutlich spürbar
<b>40</b>	Reizung wird unangenehm, aber noch nicht schmerzhaft
<b>50</b>	Reizung wird als Schmerz wahrgenommen, sehr gut tolerierbar
<b>60</b>	Reizung ist schmerzhaft, aber gut tolerierbar
<b>70</b>	Reizung ist schmerzhaft, aber tolerierbar
<b>80</b>	Reizung ist sehr schmerzhaft
<b>90</b>	Schmerz ist gerade noch so tolerierbar
<b>100</b>	Schmerz ist nicht mehr tolerierbar

## A.2. Versuchsablauf

<b>1. Begrüßung</b>		
<b>2. Aufklärung</b>	Versuchsaufbau	ruhig sitzen Kamera geradeaus schauen keine Brille kein Kaugummi
	Verkabelung	
	Hitze/Elektroreize	Schmerzschwelle kein Maximum Kaffeetasse
	Stimulationsbedingungen	
<b>3. Anfang</b>		

## A.3. Statistische Daten

### Erstuntersuchung Herzfrequenz

#### Ausgabe Messwiederholung mit Geschlecht

```

GET
  FILE='Z:\Schmerz-Depressions-Studie\Doktoranden-Untersuchungen und Review'+
  '-Artikel\Daten\alte Dateien\Mittelwerte erster Durchgang erste Variablen\SP'+
  'SS Mittelwert - Fälle nach WHS nur erster durchgang_hf1.sav'.
DATASET NAME DatenSet2 WINDOW=FRONT.
GLM
  e3h1hf1 e3h2hf1 e3h3hf1 e3h4hf1 e3h5hf1 BY messung Geschlecht
  /WSFACTOR = Zeit 5 Polynomial
  /METHOD = SSTYPE(3)
  /POSTHOC = messung ( SCHEFFE )
  /PLOT = PROFILE( Zeit*messung*Geschlecht )
  /PRINT = DESCRIPTIVE
  /CRITERIA = ALPHA(.05)
  /WSDSIGN = Zeit
  /DESIGN = messung Geschlecht messung*Geschlecht .

```

#### Allgemeines Lineares Modell

[DatenSet2] Z:\Schmerz-Depressions-Studie\Doktoranden-Untersuchungen und Review-Artikel\Daten\alte Dateien\Mittelwerte erster Durchgang erste Variablen\SPSS Mittelwert - Fälle nach WHS nur erster durchgang\_hf1.sav

##### Innersubjektfaktoren

Maß: MASS\_1

Zeit	Abhängige Variable
1	e3h1hf1
2	e3h2hf1
3	e3h3hf1
4	e3h4hf1
5	e3h5hf1



**Zwischensubjektfaktoren**

	Wertelabel	N	
Stimulationsart	1,00	Wärme	15
	2,00	Hitze	15
	3,00	Schmerz	15
Geschlecht	1,00	männlich	18
	2,00	weiblich	27

**Deskriptive Statistiken**

	Stimulationsart	Geschlecht	Mittelwert	Standard-abweichung	N	
e3h1hf1	Wärme	männlich	775,9167	98,50419	6	
		weiblich	784,6500	90,69096	9	
		Gesamt	781,1567	90,47050	15	
	Hitze	männlich	788,0750	103,22424	6	
		weiblich	770,1222	89,79691	9	
		Gesamt	777,3033	92,17390	15	
	Schmerz	männlich	794,4833	105,66266	6	
		weiblich	785,3500	101,32596	9	
		Gesamt	789,0033	99,37623	15	
	Gesamt	männlich	786,1583	96,61379	18	
		weiblich	780,0407	90,67537	27	
		Gesamt	782,4878	92,05465	45	
	e3h2hf1	Wärme	männlich	775,9167	95,31286	6
			weiblich	772,1944	95,91417	9
			Gesamt	773,6833	92,22209	15
Hitze		männlich	777,5333	86,80556	6	
		weiblich	761,6833	76,88974	9	
		Gesamt	768,0233	78,32017	15	
Schmerz		männlich	773,1333	81,24340	6	
		weiblich	778,3056	99,62355	9	
		Gesamt	776,2367	89,64118	15	
Gesamt		männlich	775,5278	82,66183	18	
		weiblich	770,7278	88,04799	27	
		Gesamt	772,6478	85,00978	45	
e3h3hf1		Wärme	männlich	768,7083	91,41131	6
			weiblich	768,5222	89,49110	9
			Gesamt	768,5967	86,95217	15
	Hitze	männlich	768,0333	88,67620	6	
		weiblich	769,2000	103,05929	9	
		Gesamt	768,7333	94,22313	15	
	Schmerz	männlich	776,2000	82,26178	6	
		weiblich	765,7500	93,19154	9	
		Gesamt	769,9300	86,06702	15	
	Gesamt	männlich	770,9806	82,31183	18	
		weiblich	767,8241	91,68853	27	
		Gesamt	769,0867	87,10796	45	

e3h4hf1	Wärme	männlich	777,7417	89,97333	6
		weiblich	770,4167	94,88704	9
		Gesamt	773,3467	89,72082	15
	Hitze	männlich	769,9250	84,45992	6
		weiblich	774,6444	95,23681	9
		Gesamt	772,7567	87,95614	15
	Schmerz	männlich	775,2833	80,58038	6
		weiblich	765,0722	94,64009	9
		Gesamt	769,1567	86,39416	15
Gesamt	männlich	774,3167	80,00040	18	
	weiblich	770,0444	91,28505	27	
	Gesamt	771,7533	86,03054	45	
e3h5hf1	Wärme	männlich	766,6000	79,37266	6
		weiblich	766,2944	97,34767	9
		Gesamt	766,4167	87,55120	15
	Hitze	männlich	761,2167	89,62536	6
		weiblich	760,4500	80,50551	9
		Gesamt	760,7567	81,07084	15
	Schmerz	männlich	779,1833	79,16447	6
		weiblich	764,7944	87,92377	9
		Gesamt	770,5500	81,90810	15
Gesamt	männlich	769,0000	78,22251	18	
	weiblich	763,8463	85,41127	27	
	Gesamt	765,9078	81,73933	45	

**Multivariate Tests(c)**

Effekt	Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Signifikanz	
Zeit	Pillai-Spur	,324	4,317(a)	4,000	36,000	,006
	Wilks-Lambda	,676	4,317(a)	4,000	36,000	,006
	Hotelling-Spur	,480	4,317(a)	4,000	36,000	,006
	gr. charakt. Wurzel*	,480	4,317(a)	4,000	36,000	,006
Zeit x Messung	Pillai-Spur	,171	,865	8,000	74,000	,550
	Wilks-Lambda	,831	,875(a)	8,000	72,000	,542
	Hotelling-Spur	,202	,884	8,000	70,000	,535
	gr. charakt. Wurzel*	,192	1,774(b)	4,000	37,000	,155
Zeit x Geschlecht	Pillai-Spur	,005	,048(a)	4,000	36,000	,995
	Wilks-Lambda	,995	,048(a)	4,000	36,000	,995
	Hotelling-Spur	,005	,048(a)	4,000	36,000	,995
	gr. charakt. Wurzel*	,005	,048(a)	4,000	36,000	,995
Zeit x Messung x Geschlecht	Pillai-Spur	,269	1,439	8,000	74,000	,195
	Wilks-Lambda	,747	1,414(a)	8,000	72,000	,206
	Hotelling-Spur	,317	1,387	8,000	70,000	,217
	gr. charakt. Wurzel*	,217	2,009(b)	4,000	37,000	,113

\* Größte charakteristische Wurzel nach Roy

a Exakte Statistik

b Die Statistik ist eine Obergrenze auf F, die eine Untergrenze auf dem Signifikanzniveau ergibt.

c Design: Konstanter Term x Messung + Geschlecht + Messung x Geschlecht

Innersubjekt-Design: Zeit

**Mauchly-Test auf Sphärizität(b)**

Maß: MASS\_1

Inner-Subjekt-Effekt	Mauchly-W	Approx. Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Epsilon(a)		
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Untergrenze	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Untergrenze	Greenhouse-Geisser
Zeit	,488	26,855	9	,001	,751	,924	,250

Prüft die Nullhypothese, dass sich die Fehlerkovarianz-Matrix der orthonormalisierten transformierten abhängigen Variablen proportional zur Einheitsmatrix verhält.

- a Kann zum Korrigieren der Freiheitsgrade für die gemittelten Signifikanztests verwendet werden. In der Tabelle mit den Tests der Effekte innerhalb der Subjekte werden korrigierte Tests angezeigt.
- b Design: Konstanter Term + Messung + Geschlecht + Messung x Geschlecht  
Innersubjekt-Design: Zeit

**Tests der Innersubjekteffekte**

Maß: MASS\_1

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zeit	Sphärizität (angen.)	6858,831	4	1714,708	6,909	,000
	Greenhouse-Geisser	6858,831	3,002	2284,704	6,909	,000
	Huynh-Feldt	6858,831	3,697	1855,123	6,909	,000
	Untergrenze	6858,831	1,000	6858,831	6,909	,012
Zeit x	Sphärizität (angen.)	1202,010	8	150,251	,605	,772
Messung	Greenhouse-Geisser	1202,010	6,004	200,197	,605	,726
	Huynh-Feldt	1202,010	7,394	162,555	,605	,760
	Untergrenze	1202,010	2,000	601,005	,605	,551
Zeit x	Sphärizität (angen.)	51,741	4	12,935	,052	,995
Geschlecht	Greenhouse-Geisser	51,741	3,002	17,235	,052	,984
	Huynh-Feldt	51,741	3,697	13,995	,052	,993
	Untergrenze	51,741	1,000	51,741	,052	,821
Zeit x	Sphärizität (angen.)	2834,887	8	354,361	1,428	,189
Messung x	Greenhouse-Geisser	2834,887	6,004	472,156	1,428	,210
Geschlecht	Huynh-Feldt	2834,887	7,394	383,379	1,428	,195
	Untergrenze	2834,887	2,000	1417,444	1,428	,252
Fehler(Zeit)	Sphärizität (angen.)	38716,054	156	248,180		
	Greenhouse-Geisser	38716,054	117,081	330,679		
	Huynh-Feldt	38716,054	144,192	268,503		
	Untergrenze	38716,054	39,000	992,719		

**Tests der Innersubjektkontraste**

Maß: MASS\_1

Quelle	Zeit	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zeit	Linear	5082,437	1	5082,437	12,419	,001
	Quadratisch	688,043	1	688,043	3,350	,075
	Kubisch	943,945	1	943,945	5,199	,028
	Ordnung 4	144,406	1	144,406	,735	,397
Zeit x	Linear	136,527	2	68,263	,167	,847
Messung	Quadratisch	710,288	2	355,144	1,729	,191
	Kubisch	204,319	2	102,160	,563	,574
	Ordnung 4	150,877	2	75,438	,384	,684
Zeit x	Linear	6,512	1	6,512	,016	,900
Geschlecht	Quadratisch	39,519	1	39,519	,192	,663
	Kubisch	,009	1	,009	,000	,994
	Ordnung 4	5,701	1	5,701	,029	,866
Zeit x	Linear	1490,784	2	745,392	1,821	,175
Messung x	Quadratisch	491,549	2	245,775	1,197	,313
Geschlecht	Kubisch	442,040	2	221,020	1,217	,307
	Ordnung 4	410,514	2	205,257	1,044	,362
	Fehler (Zeit)	Linear	15960,531	39	409,244	
	Quadratisch	8010,184	39	205,389		
	Kubisch	7080,532	39	181,552		
	Ordnung 4	7664,807	39	196,534		

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Maß: MASS\_1

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Konstanter Term	129015065.558	1	129015065.558	3147,616	,000
Messung	1158,675	2	579,337	,014	,986
Geschlecht	1192,860	1	1192,860	,029	,865
Messungx* Geschlecht	500,920	2	250,460	,006	,994
Fehler	1598539,260	39	40988,186		

## Post-Hoc-Tests

### Stimulationsart

#### Mehrfachvergleiche

Maß: MASS\_1

Scheffé

Stimulationsart		Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
(I)	(J)	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze
Wärme	Hitze	3,1253	33,06083	,996	-81,0091	87,2597
	Schmerz	-2,3353	33,06083	,998	-86,4697	81,7991
Hitze	Wärme	-3,1253	33,06083	,996	-87,2597	81,0091
	Schmerz	-5,4607	33,06083	,986	-89,5951	78,6737
Schmerz	Wärme	2,3353	33,06083	,998	-81,7991	86,4697
	Hitze	5,4607	33,06083	,986	-78,6737	89,5951

Basiert auf beobachteten Mittelwerten

## Homogene Untergruppen

MASS\_1

Scheffé

Stimulationsart	N	Untergruppe
		1
Hitze	15	769,5147
Wärme	15	772,6400
Schmerz	15	774,9753
Signifikanz		,986

Die Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Basiert auf Typ III Quadratsumme

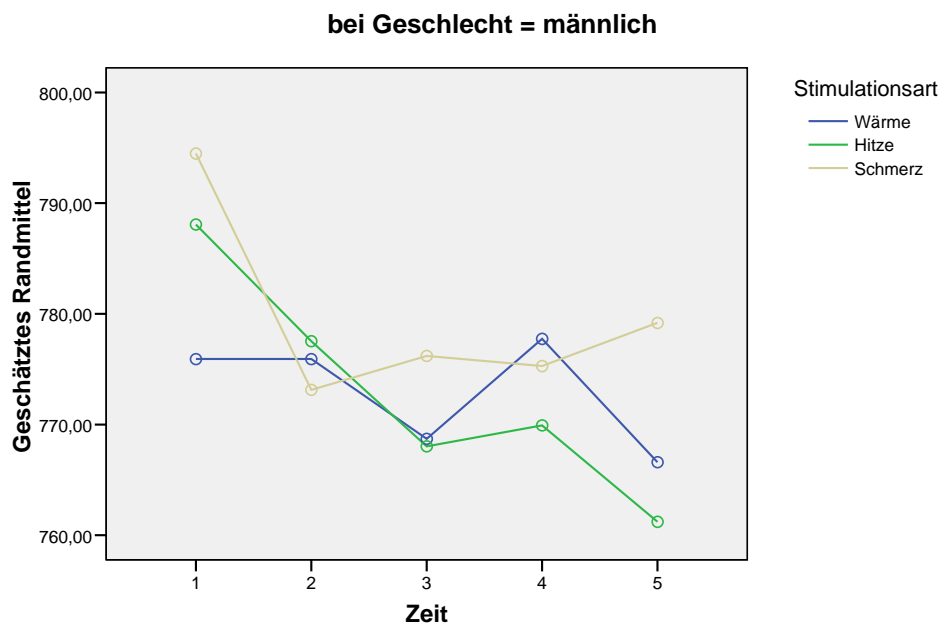
Der Fehlerterm ist "Mittel der Quadrate (Fehler) = 8197,637".

- a Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 15,000
- b Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.
- c Alpha = ,05

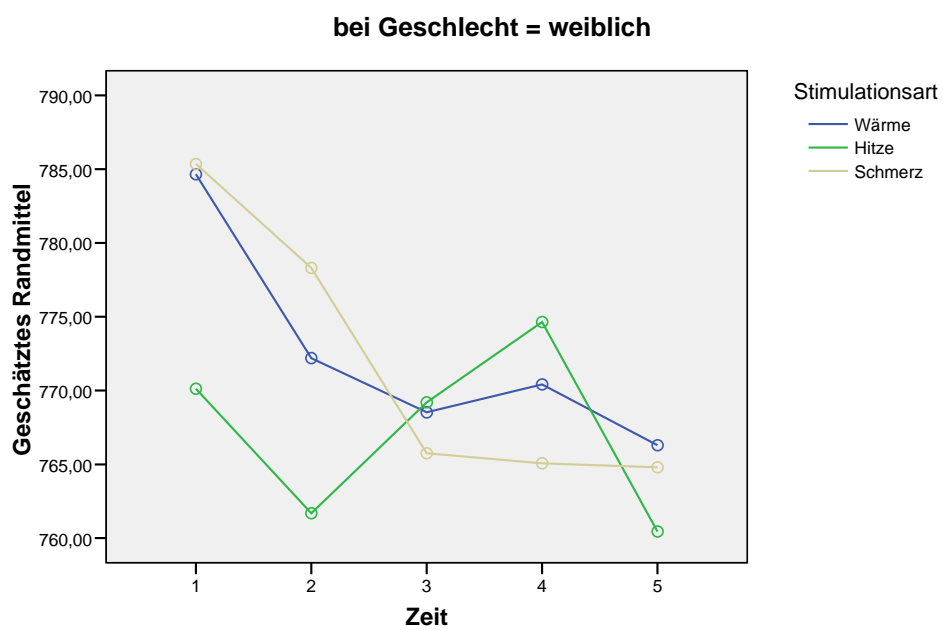
Profildiagramm

Zeit x Stimulationsart x Geschlecht

Geschätztes Randmittel von MEASURE\_1



Geschätztes Randmittel von MEASURE\_1



**Erstuntersuchung Herzfrequenz**

**Umrechnung von Herzraten (R-R Intervalle) in beats per minute (bpm):**

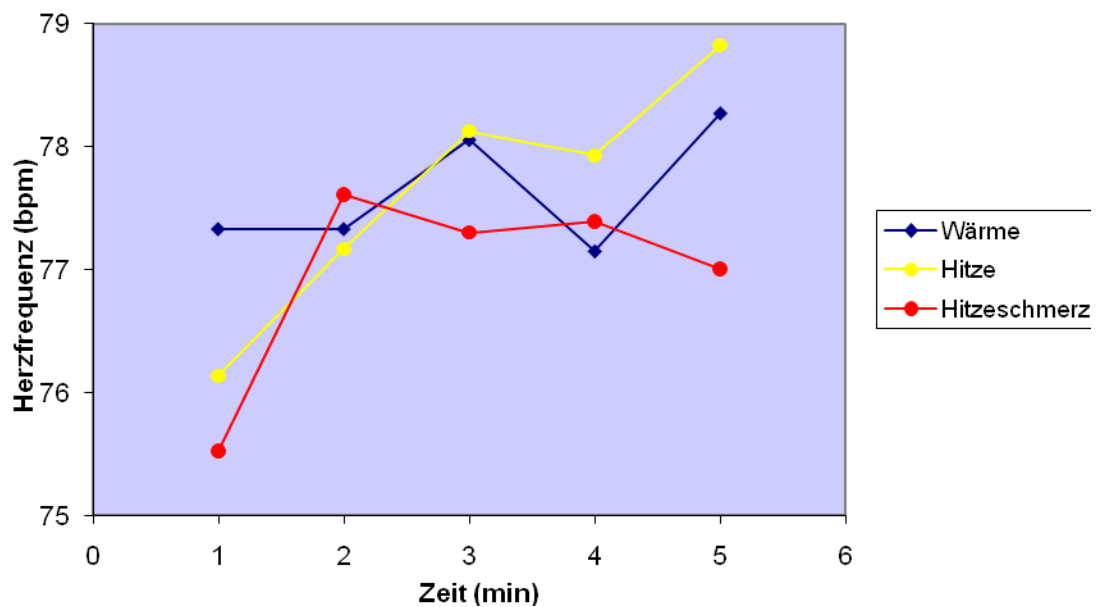
**Herzfrequenz = 1 / Herzrate x 1000 x 60**

Männer e	R-R Intervalle		
Zeit	Wärme	Hitze	Hitzeschmerz
1	775.92	788.08	794.48
2	775.92	777.53	773.13
3	768.71	768.03	776.20
4	777.74	769.93	775.28
5	766.60	761.22	779.18

Männer e	bpm		
Zeit	Wärme	Hitze	Hitzeschmerz
1	77.33	76.13	75.52
2	77.33	77.17	77.61
3	78.05	78.12	77.30
4	77.15	77.93	77.39
5	78.27	78.82	77.00

**Geschätztes Randmittel von Herzfrequenz**

**bei Geschlecht = männlich**

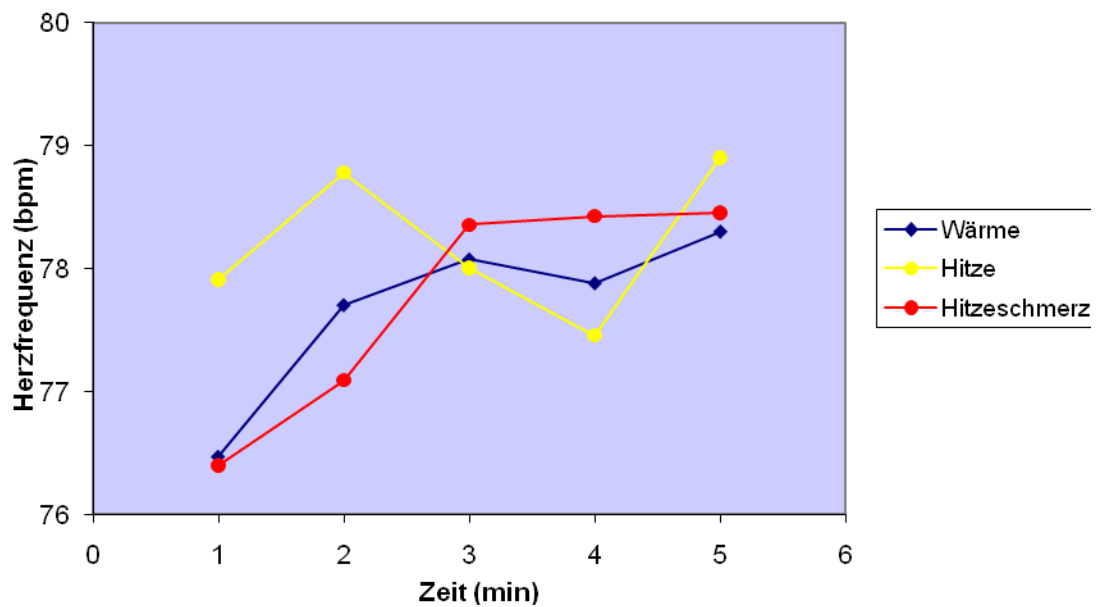


Frauen e Zeit	R-R Intervalle		
	Wärme	Hitze	Hitzeschmerz
1	784.65	770.12	785.35
2	772.19	761.63	778.31
3	768.52	769.20	765.75
4	770.42	774.64	765.07
5	766.29	760.45	764.79

Frauen e Zeit	bpm		
	Wärme	Hitze	Hitzeschmerz
1	76.47	77.91	76.40
2	77.70	78.78	77.09
3	78.07	78.00	78.35
4	77.88	77.46	78.42
5	78.30	78.90	78.45

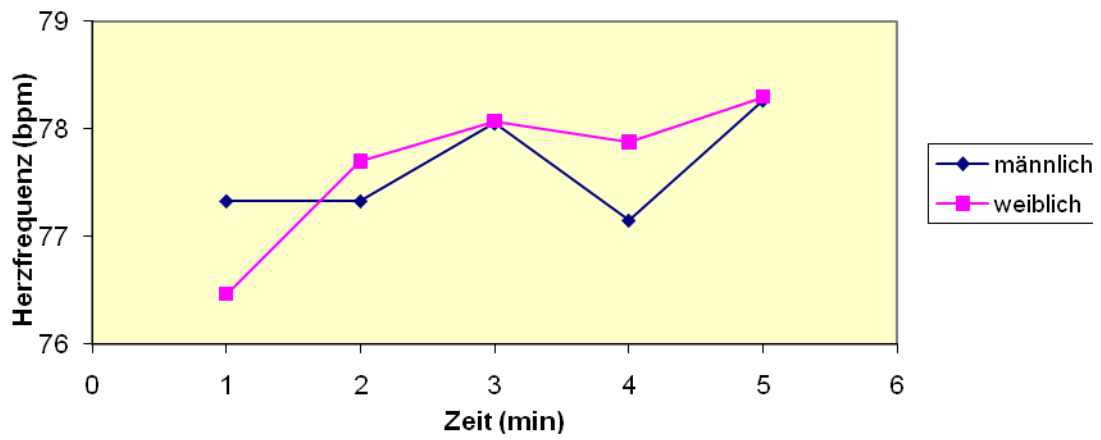
**Geschätztes Randmittel von Herzfrequenz**

bei Geschlecht = weiblich

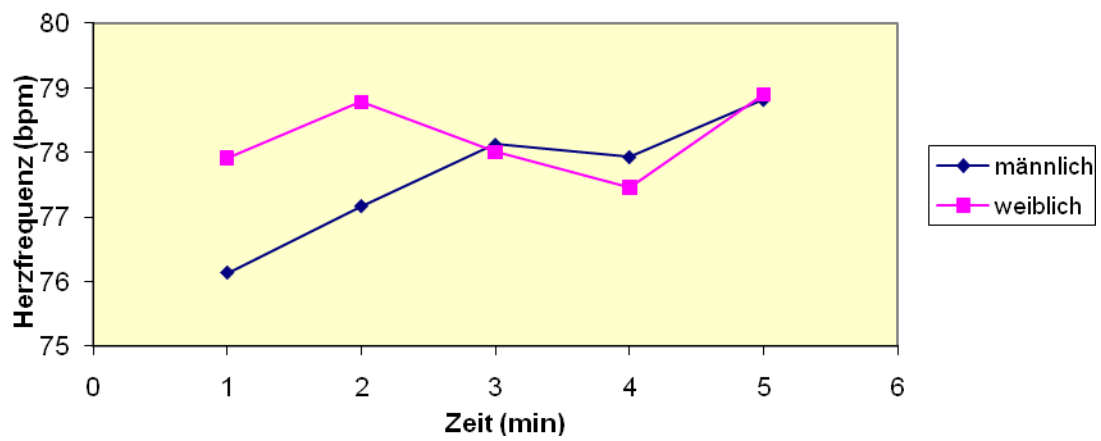




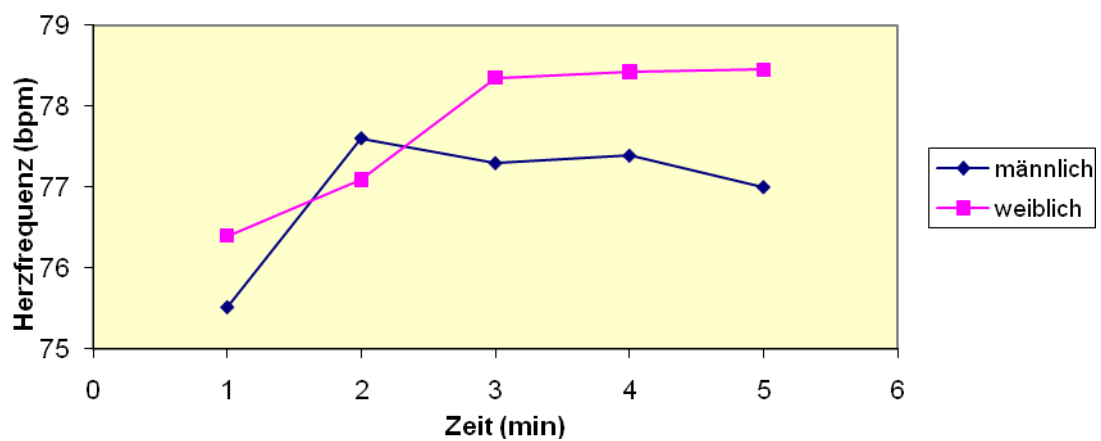
### Wärme



### Hitze



### Hitzeschmerz



## Zweituntersuchung Herzfrequenz

### Ausgabe Messwiederholung mit Geschlecht

#### Allgemeines Lineares Modell

[DatenSet1] Z:\Schmerz-Depressions-Studie\Doktoranden-Untersuchungen und Review-Artikel\Auswertung der Doktoranden-Daten\Daten\derzeit aktuelle Arbeitsdateien\SPSS-Mittelwert - zweiter Durchgang hf1.sav

#### Innersubjektfaktoren

Maß: Herzfrequenz

Zeit	Abhängige Variable
1	z3h1hf1
2	z3h2hf1
3	z3h3hf1
4	z3h4hf1
5	z3h5hf1

#### Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N
Stimulation	1,00 baseline	14
	2,00 tonic non-painful heat	15
	3,00 tonic painful heat	14
Geschlecht	1,00 männlich	18
	2,00 weiblich	25

#### Deskriptive Statistiken

Stimulation	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung	N
z3h1hf1 baseline	männlich	771,6917	63,80624	6
	weiblich	781,2563	123,01318	8
	Gesamt	777,1571	98,68190	14
tonic non-painful heat	männlich	782,6417	52,40793	6
	weiblich	795,7000	126,29034	9
	Gesamt	790,4767	100,69076	15
tonic painful heat	männlich	783,6500	65,82291	6
	weiblich	757,3688	90,65201	8
	Gesamt	768,6321	79,20563	14
Gesamt	männlich	779,3278	57,53784	18
	weiblich	778,8120	111,30613	25
	Gesamt	779,0279	91,75801	43

z3h2hf1	baseline	männlich	754,7000	51,41473	6	
		weiblich	783,0688	121,36628	8	
		Gesamt	770,9107	95,70992	14	
	tonic non-painful heat	männlich	773,3250	54,01291	6	
		weiblich	780,7000	115,01668	9	
		Gesamt	777,7500	92,81836	15	
	tonic painful heat	männlich	767,4917	57,79375	6	
		weiblich	758,1438	89,88540	8	
		Gesamt	762,1500	75,22064	14	
	Gesamt	männlich	765,1722	51,78804	18	
		weiblich	774,2400	105,78411	25	
		Gesamt	770,4442	86,60545	43	
	z3h3hf1	baseline	männlich	758,1917	52,87848	6
			weiblich	784,6625	125,74316	8
			Gesamt	773,3179	98,86373	14
tonic non-painful heat		männlich	760,2167	47,22049	6	
		weiblich	785,3333	116,54395	9	
		Gesamt	775,2867	93,38089	15	
tonic painful heat		männlich	766,8417	52,98693	6	
		weiblich	751,5063	93,02823	8	
		Gesamt	758,0786	76,16993	14	
Gesamt		männlich	761,7500	48,15004	18	
		weiblich	774,2940	109,16925	25	
		Gesamt	769,0430	88,24886	43	
z3h4hf1		baseline	männlich	757,4333	55,42606	6
			weiblich	774,1875	120,66833	8
			Gesamt	767,0071	95,37318	14
	tonic non-painful heat	männlich	762,3000	50,20119	6	
		weiblich	772,1944	108,59852	9	
		Gesamt	768,2367	87,54686	15	
	tonic painful heat	männlich	766,0333	49,77334	6	
		weiblich	753,4188	93,98128	8	
		Gesamt	758,8250	75,83376	14	
	Gesamt	männlich	761,9222	48,85219	18	
		weiblich	766,8240	104,13000	25	
		Gesamt	764,7721	84,66403	43	
	z3h5hf1	baseline	männlich	756,8417	60,11063	6
			weiblich	772,7188	121,27358	8
			Gesamt	765,9143	96,82724	14
tonic non-painful heat		männlich	767,0583	58,93430	6	
		weiblich	784,1056	121,86259	9	
		Gesamt	777,2867	99,00085	15	
tonic painful heat		männlich	768,6000	52,02685	6	
		weiblich	753,4875	99,59239	8	
		Gesamt	759,9643	80,26280	14	
Gesamt		männlich	764,1667	53,93716	18	
		weiblich	770,6640	110,90640	25	
		Gesamt	767,9442	90,64635	43	

**Box-Test auf Gleichheit der Kovarianzenmatrizen(a)**

Box-M-Test	160,766
F	1,307
df1	75
df2	1847,944
Signifikanz	,042

Prüft die Nullhypothese, dass die beobachteten Kovarianzenmatrizen der abhängigen Variablen über die Gruppen gleich sind.

- a Design: Konstanter Term + Stim + Geschlecht + Stim x Geschlecht  
 Innersubjekt-Design: Zeit

**Multivariate Tests(c)**

Effekt		Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Signifikanz
Zeit	Pillai-Spur	,336	4,297(a)	4,000	34,000	,006
	Wilks-Lambda	,664	4,297(a)	4,000	34,000	,006
	Hotelling-Spur	,505	4,297(a)	4,000	34,000	,006
	gr. charakt. Wurzel*	,505	4,297(a)	4,000	34,000	,006
Zeit x	Pillai-Spur	,225	1,108	8,000	70,000	,368
Stim	Wilks-Lambda	,784	1,101(a)	8,000	68,000	,373
	Hotelling-Spur	,265	1,093	8,000	66,000	,379
	gr. charakt. Wurzel*	,214	1,869(b)	4,000	35,000	,138
Zeit x	Pillai-Spur	,143	1,424(a)	4,000	34,000	,247
Geschlecht	Wilks-Lambda	,857	1,424(a)	4,000	34,000	,247
	Hotelling-Spur	,167	1,424(a)	4,000	34,000	,247
	gr. charakt. Wurzel*	,167	1,424(a)	4,000	34,000	,247
Zeit x	Pillai-Spur	,232	1,147	8,000	70,000	,344
Stim x	Wilks-Lambda	,776	1,151(a)	8,000	68,000	,341
Geschlecht	Hotelling-Spur	,280	1,154	8,000	66,000	,340
	gr. charakt. Wurzel*	,240	2,100(b)	4,000	35,000	,102

\* Größte charakteristische Wurzel nach Roy

- a Exakte Statistik  
 b Die Statistik ist eine Obergrenze auf F, die eine Untergrenze auf dem Signifikanzniveau ergibt.  
 c Design: Konstanter Term + Stim + Geschlecht + Stim x Geschlecht  
 Innersubjekt-Design: Zeit

**Mauchly-Test auf Sphärität(b)**

Maß: Herzfrequenz

Inner-Subjekt-e Effekt	Mauchly-W	Approx. Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Epsilon(a)		
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Untergrenze	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Untergrenze	Greenhouse-Geisser
Zeit	,440	29,102	9	,001	,702	,868	,250

Prüft die Nullhypothese, dass sich die Fehlerkovarianz-Matrix der orthonormalisierten transformierten abhängigen Variablen proportional zur Einheitsmatrix verhält.

- a Kann zum Korrigieren der Freiheitsgrade für die gemittelten Signifikanztests verwendet werden. In der Tabelle mit den Tests der Effekte innerhalb der Subjekte werden korrigierte Tests angezeigt.  
 b Design: Konstanter Term + Stim + Geschlecht + Stim x Geschlecht  
 Innersubjekt-Design: Zeit

**Tests der Innersubjekteffekte**

Maß: Herzfrequenz

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zeit	Sphärizität angen.	5055,710	4	1263,927	8,147	,000
	Greenhouse-Geisser	5055,710	2,808	1800,201	8,147	,000
	Huynh-Feldt	5055,710	3,473	1455,542	8,147	,000
	Untergrenze	5055,710	1,000	5055,710	8,147	,007
Zeit x Stim	Sphärizität angen.	1008,843	8	126,105	,813	,592
Stim	Greenhouse-Geisser	1008,843	5,617	179,611	,813	,555
	Huynh-Feldt	1008,843	6,947	145,223	,813	,577
	Untergrenze	1008,843	2,000	504,421	,813	,451
Zeit x Geschlecht	Sphärizität angen.	1031,617	4	257,904	1,662	,162
Geschlecht	Greenhouse-Geisser	1031,617	2,808	367,331	1,662	,183
	Huynh-Feldt	1031,617	3,473	297,003	1,662	,171
	Untergrenze	1031,617	1,000	1031,617	1,662	,205
Zeit x Stim x Geschlecht	Sphärizität angen.	1077,904	8	134,738	,868	,545
Stim x Geschlecht	Greenhouse-Geisser	1077,904	5,617	191,906	,868	,515
	Huynh-Feldt	1077,904	6,947	155,165	,868	,533
Fehler(Zeit)	Untergrenze	1077,904	2,000	538,952	,868	,428
	Sphärizität angen.	22960,783	148	155,140		
Fehler(Zeit)	Greenhouse-Geisser	22960,783	103,911	220,965		
	Huynh-Feldt	22960,783	128,517	178,660		
	Untergrenze	22960,783	37,000	620,562		

**Tests der Innersubjektkontraste**

Maß: Herzfrequenz

Quelle	Zeit	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zeit	Linear	3389,967	1	3389,967	12,885	,001
	Quadratisch	1483,654	1	1483,654	8,183	,007
	Kubisch	3,870	1	3,870	,047	,830
	Ordnung 4	178,218	1	178,218	1,910	,175
Zeit x Stim	Linear	165,830	2	82,915	,315	,732
Stim	Quadratisch	605,603	2	302,801	1,670	,202
	Kubisch	104,777	2	52,389	,632	,537
	Ordnung 4	132,633	2	66,317	,711	,498
Zeit x Geschlecht	Linear	108,586	1	108,586	,413	,525
Geschlecht	Quadratisch	594,062	1	594,062	3,276	,078
	Kubisch	247,803	1	247,803	2,991	,092
	Ordnung 4	81,166	1	81,166	,870	,357
Zeit x Stim x Geschlecht	Linear	55,966	2	27,983	,106	,899
Stim x Geschlecht	Quadratisch	201,498	2	100,749	,556	,578
	Kubisch	167,724	2	83,862	1,012	,373
Fehler (Zeit)	Ordnung 4	652,717	2	326,359	3,498	,041
	Linear	9734,524	37	263,095		
	Quadratisch	6708,555	37	181,312		
	Kubisch	3065,876	37	82,862		
Fehler (Zeit)	Ordnung 4	3451,829	37	93,293		

**Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen(a)**

	F	df1	df2	Signifikanz
z3h1hf1	1,384	5	37	,253
z3h2hf1	1,695	5	37	,160
z3h3hf1	2,295	5	37	,065
z3h4hf1	2,021	5	37	,098
z3h5hf1	1,807	5	37	,135

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a Design: Konstanter Term + Stim + Geschlecht + Stim x Geschlecht  
 Innersubjekt-Design: Zeit

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Maß: Herzfrequenz

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Konstanter Term	123772915.790	1	123772915.790	2877,491	,000
Stim	6597,049	2	3298,525	,077	,926
Geschlecht	1916,378	1	1916,378	,045	,834
Stim x Geschlecht	12480,392	2	6240,196	,145	,865
Fehler	1591524,686	37	43014,181		

**Post-Hoc-Tests**

**Stimulation**

**Mehrfachvergleiche**

Maß: Herzfrequenz

Scheffé

Stimulation (I)	Stimulation (J)	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze
baseline	tonic non-painful heat	-6,9459	34,46753	,980	-94,8472	80,9554
	tonic painful heat	9,3314	35,05676	,965	-80,0726	98,7354
tonic non-painful heat	baseline	6,9459	34,46753	,980	-80,9554	94,8472
	tonic painful heat	16,2773	34,46753	,895	-71,6240	104,1786
tonic painful heat	baseline	-9,3314	35,05676	,965	-98,7354	80,0726
	tonic non-painful heat	-16,2773	34,46753	,895	-104,1786	71,6240

Basiert auf beobachteten Mittelwerten.

## Homogene Untergruppen

### Herzfrequenz

Scheffé

Stimulation	N	Untergruppe 1
tonic painful heat	14	761,5300
baseline	14	770,8614
tonic non-painful heat	15	777,8073
Signifikanz		,896

Die Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Basiert auf Typ III Quadratsumme

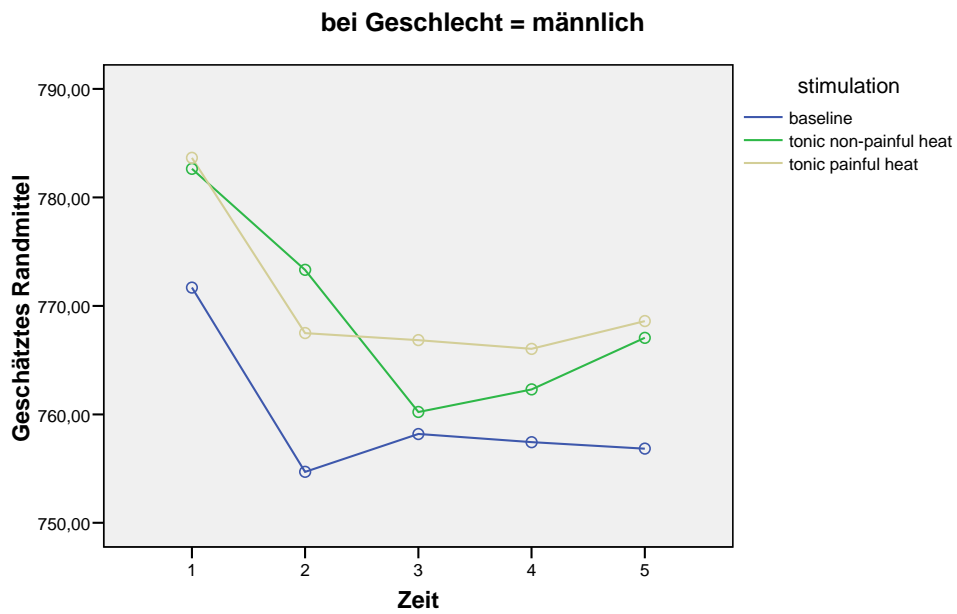
Der Fehlerterm ist "Mittel der Quadrate (Fehler) = 8602,836".

- a Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 14,318
- b Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.
- c Alpha = ,05

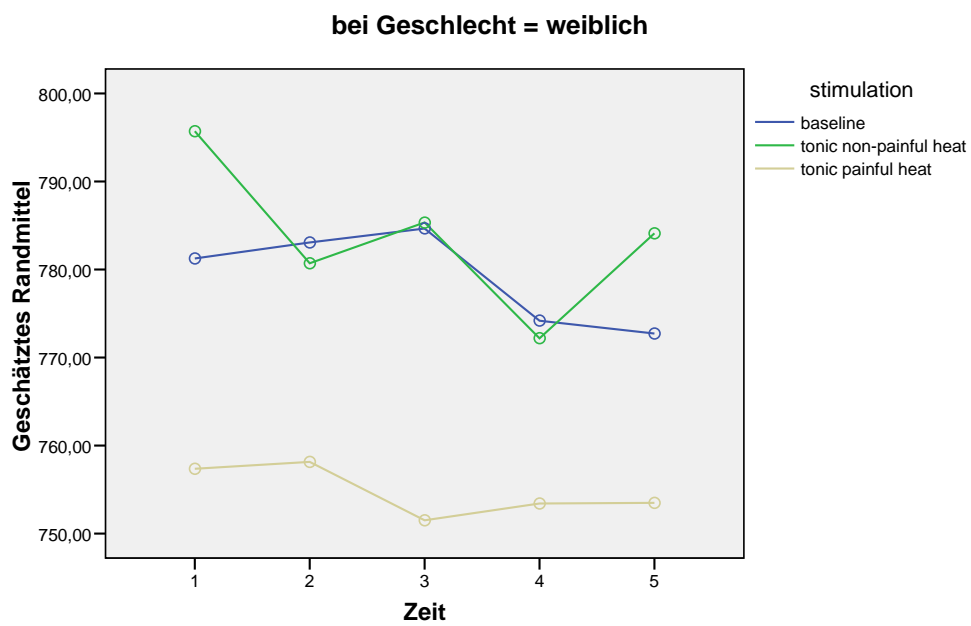
Profildiagramm

Zeit x Stimulation x Geschlecht

Geschätztes Randmittel von Herzfrequenz



Geschätztes Randmittel von Herzfrequenz





## Zweituntersuchung Herzfrequenz

Umrechnung von Herzraten (R-R Intervalle) in beats per minute (bpm):

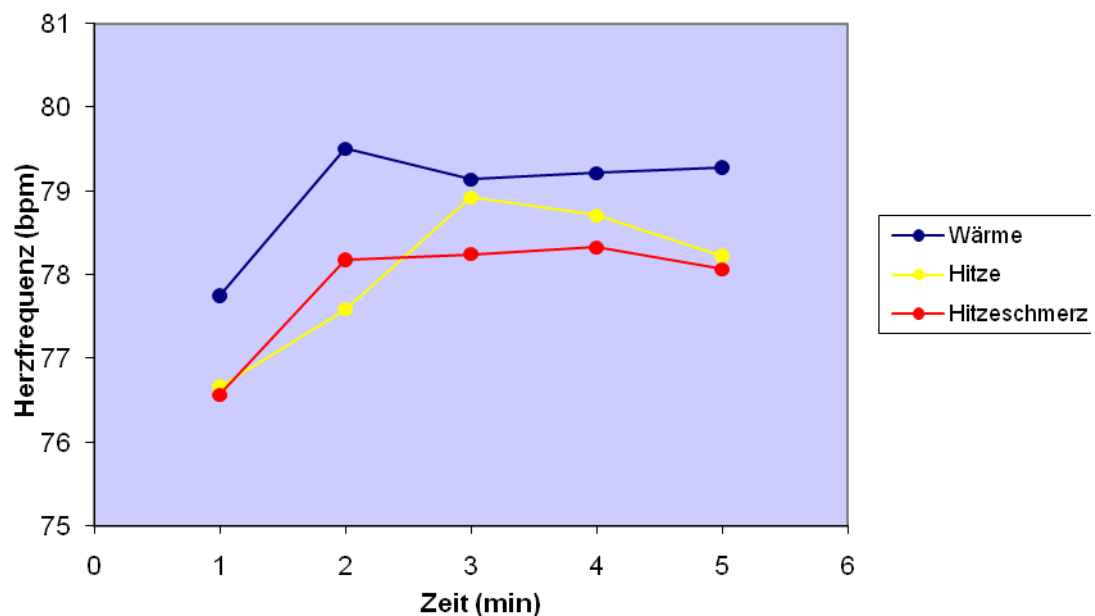
Herzfrequenz =  $1 / \text{Herzrate} \times 1000 \times 60$

Männer z	R-R Intervalle		
	Wärme	Hitze	Hitzeschmerz
1	771.69	782.64	783.65
2	754.70	773.32	767.49
3	758.19	760.22	766.84
4	757.43	762.30	766.03
5	756.84	767.06	768.60

Männer z	bpm		
	Wärme	Hitze	Hitzeschmerz
1	77.75	76.66	76.56
2	79.50	77.59	78.18
3	79.14	78.92	78.24
4	79.22	78.71	78.33
5	79.28	78.22	78.06

### Geschätztes Randmittel von Herzfrequenz

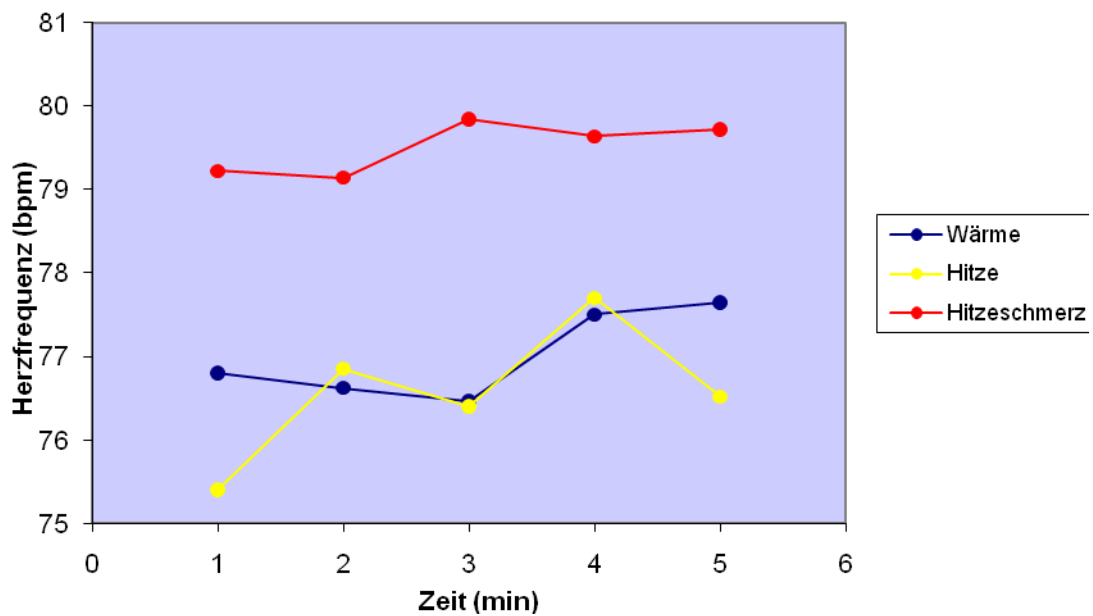
bei Geschlecht = männlich



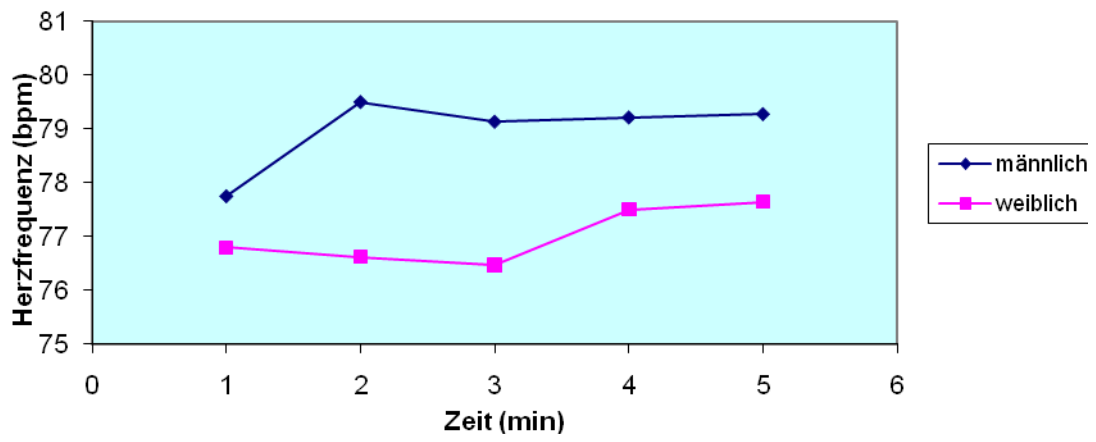
Frauen z	R-R Intervalle			
	Zeit	Wärme	Hitze	Hitzeschmerz
1		781.26	795.70	757.37
2		783.07	780.70	758.14
3		784.66	785.33	751.51
4		774.19	772.19	753.42
5		772.72	784.12	752.66

Frauen z	bpm			
	Zeit	Wärme	Hitze	Hitzeschmerz
1		76.80	75.41	79.22
2		76.62	76.85	79.14
3		76.47	76.40	79.84
4		77.50	77.70	79.64
5		77.65	76.52	79.72

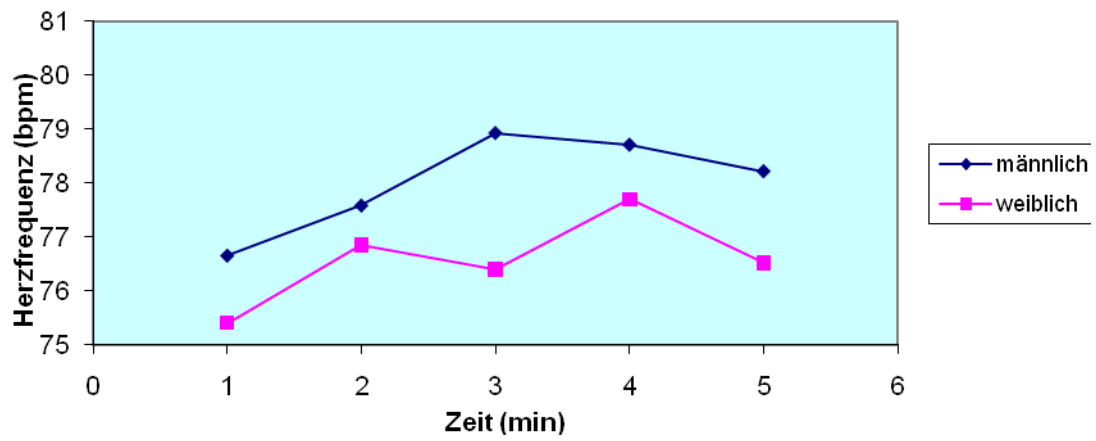
**Geschätztes Randmittel von Herzfrequenz  
bei Geschlecht = weiblich**



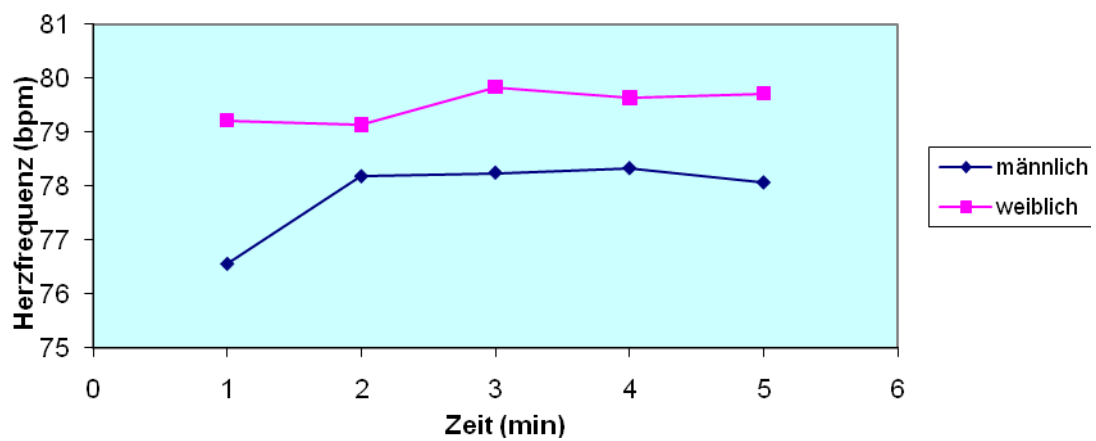
### Wärme



### Hitze



### Hitzeschmerz



## Erstuntersuchung Ratingintensität

### Ausgabe Messwiederholung mit Geschlecht

GLM

```
e3x1rat1 e3x2rat1 e3x3rat1 e3x4rat1 e3x5rat1 BY stimulation Geschlecht
/WSFACTOR = Zeit 5 Polynomial
/MEASURE = Intensität
/METHOD = SSTYPE(3)
/POSTHOC = stimulation ( SCHEFFE )
/PLOT = PROFILE( Zeit*stimulation*Geschlecht )
/PRINT = DESCRIPTIVE HOMOGENEITY
/CRITERIA = ALPHA(.05)
/WSDESIGN = Zeit
/DESIGN = stimulation Geschlecht stimulation*Geschlecht .
```

### Allgemeines Lineares Modell

[DatenSet2] Z:\Schmerz-Depressions-Studie\Doktoranden-Untersuchungen und Review-Artikel\Daten\alte Dateien\Mittelwerte erster Durchgang erste Variablen\SPSS Mittelwert - Fälle nach WHS nur erster durchgang\_rat1.sav

#### Innersubjektfaktoren

Maß: Intensität

Zeit	Abhängige Variable
1	e3x1rat1
2	e3x2rat1
3	e3x3rat1
4	e3x4rat1
5	e3x5rat1

#### Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N	
Stimulationsart	1,00	Wärme	15
	2,00	Hitze	15
	3,00	Schmerz	15
Geschlecht	1,00	Männlich	18
	2,00	Weiblich	27

## Deskriptive Statistiken

	Stimulationsart	Geschlecht	Mittelwert	Standard- abweichung	N	
e3x1rat1	Wärme	männlich	25,8333	7,85281	6	
		weiblich	34,6667	16,66021	9	
		Gesamt	31,1333	14,16669	15	
	Hitze	männlich	28,5833	6,85869	6	
		weiblich	36,0556	17,50972	9	
		Gesamt	33,0667	14,36497	15	
	Schmerz	männlich	42,9167	7,81292	6	
		weiblich	53,7222	18,84660	9	
		Gesamt	49,4000	15,96223	15	
	Gesamt	männlich	32,4444	10,45563	18	
		weiblich	41,4815	19,16150	27	
		Gesamt	37,8667	16,71057	45	
	e3x2rat1	Wärme	männlich	22,5000	6,70820	6
			weiblich	26,6667	15,28684	9
			Gesamt	25,0000	12,41255	15
Hitze		männlich	21,6667	6,64580	6	
		weiblich	27,8333	18,36437	9	
		Gesamt	25,3667	14,77385	15	
Schmerz		männlich	46,5000	10,48809	6	
		weiblich	45,0000	20,38688	9	
		Gesamt	45,6000	16,65426	15	
Gesamt		männlich	30,2222	14,10593	18	
		weiblich	33,1667	19,40361	27	
		Gesamt	31,9889	17,36326	45	
e3x3rat1		Wärme	männlich	19,2500	5,92242	6
			weiblich	23,0556	13,94956	9
			Gesamt	21,5333	11,28916	15
	Hitze	männlich	22,7500	6,62382	6	
		weiblich	25,2778	17,38554	9	
		Gesamt	24,2667	13,78517	15	
	Schmerz	männlich	52,3333	12,61613	6	
		weiblich	46,0556	20,99173	9	
		Gesamt	48,5667	17,85444	15	
	Gesamt	männlich	31,4444	17,41271	18	
		weiblich	31,4630	19,99708	27	
		Gesamt	31,4556	18,80003	45	
	e3x4rat1	Wärme	männlich	18,7500	6,27495	6
			weiblich	20,4444	14,86910	9
			Gesamt	19,7667	11,88016	15
Hitze		männlich	21,7500	5,70745	6	
		weiblich	22,5556	16,18534	9	
		Gesamt	22,2333	12,70808	15	
Schmerz		männlich	56,1667	14,58310	6	
		weiblich	50,1111	23,64024	9	
		Gesamt	52,5333	20,11793	15	
Gesamt		männlich	32,2222	19,71877	18	
		weiblich	31,0370	22,58911	27	

e3x5rat1	Wärme	Gesamt	31,5111	21,26256	45
		männlich	20,1667	9,66782	6
		weiblich	17,7778	16,02754	9
	Hitze	Gesamt	18,7333	13,47732	15
		männlich	24,0000	7,71362	6
		weiblich	22,2222	15,34013	9
	Schmerz	Gesamt	22,9333	12,51123	15
		männlich	61,3333	17,32820	6
		weiblich	54,7778	25,57112	9
	Gesamt	Gesamt	57,4000	22,17962	15
		männlich	35,1667	22,32448	18
		Weiblich	31,5926	25,20265	27
Gesamt		33,0222	23,89607	45	

**Box-Test auf Gleichheit der Kovarianzenmatrizen(a)**

Box-M-Test	178,966
F	1,485
df1	75
df2	1869,093
Signifikanz	,005

Prüft die Nullhypothese, dass die beobachteten Kovarianzenmatrizen der abhängigen Variablen über die Gruppen gleich sind.

- a Design: Konstanter Term + Stimulation + Geschlecht + Stimulation x Geschlecht  
Innersubjekt-Design: Zeit

**Multivariate Tests(c)**

Effekt		Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Signifikanz
Zeit	Pillai-Spur	,360	5,066(a)	4,000	36,000	,002
	Wilks-Lambda	,640	5,066(a)	4,000	36,000	,002
	Hotelling-Spur	,563	5,066(a)	4,000	36,000	,002
	gr. Charakt. Wurzel*	,563	5,066(a)	4,000	36,000	,002
Zeit x	Pillai-Spur	,415	2,424	8,000	74,000	,022
Stimulation	Wilks-Lambda	,612	2,504(a)	8,000	72,000	,019
	Hotelling-Spur	,589	2,577	8,000	70,000	,016
	gr. Charakt. Wurzel*	,500	4,622(b)	4,000	37,000	,004
Zeit x	Pillai-Spur	,245	2,926(a)	4,000	36,000	,034
Geschlecht	Wilks-Lambda	,755	2,926(a)	4,000	36,000	,034
	Hotelling-Spur	,325	2,926(a)	4,000	36,000	,034
	gr. Charakt. Wurzel*	,325	2,926(a)	4,000	36,000	,034
Zeit x	Pillai-Spur	,162	,817	8,000	74,000	,590
Stimulation x	Wilks-Lambda	,843	,803(a)	8,000	72,000	,602
Geschlecht	Hotelling-Spur	,180	,788	8,000	70,000	,615
	gr. Charakt. Wurzel*	,133	1,226(b)	4,000	37,000	,317

\* Größte charakteristische Wurzel nach Roy

a Exakte Statistik

b Die Statistik ist eine Obergrenze auf F, die eine Untergrenze auf dem Signifikanzniveau ergibt.

c Design: Konstanter Term + Stimulation + Geschlecht + Stimulation x Geschlecht  
Innersubjekt-Design: Zeit

**Mauchly-Test auf Sphärizität(b)**

Maß: Intensität

Inner-Subjekt-Effekt	Mauchly-W	Approx. Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Epsilon(a)		
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Untergrenze	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Untergrenze	Greenhouse-Geisser
Zeit	,021	143,764	9	,000	,410	,480	,250

Prüft die Nullhypothese, dass sich die Fehlerkovarianz-Matrix der orthonormalisierten transformierten abhängigen Variablen proportional zur Einheitsmatrix verhält.

- a Kann zum Korrigieren der Freiheitsgrade für die gemittelten Signifikanztests verwendet werden.  
In der Tabelle mit den Tests der Effekte innerhalb der Subjekte werden korrigierte Tests angezeigt.
- b Design: Konstanter Term + Stimulation + Geschlecht + Stimulation x Geschlecht  
Innersubjekt-Design: Zeit

**Tests der Innersubjekteffekte**

Maß: Intensität

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zeit	Sphärizität (angen.)	942,612	4	235,653	4,792	,001
	Greenhouse-Geisser	942,612	1,640	574,764	4,792	,017
	Huynh-Feldt	942,612	1,922	490,474	4,792	,012
	Untergrenze	942,612	1,000	942,612	4,792	,035
Zeit x	Sphärizität (angen.)	2577,753	8	322,219	6,552	,000
Stimulation	Greenhouse-Geisser	2577,753	3,280	785,901	6,552	,000
	Huynh-Feldt	2577,753	3,844	670,647	6,552	,000
	Untergrenze	2577,753	2,000	1288,876	6,552	,004
Zeit x	Sphärizität (angen.)	1015,536	4	253,884	5,163	,001
Geschlecht	Greenhouse-Geisser	1015,536	1,640	619,230	5,163	,012
	Huynh-Feldt	1015,536	1,922	528,419	5,163	,009
	Untergrenze	1015,536	1,000	1015,536	5,163	,029
Zeit x	Sphärizität (angen.)	223,295	8	27,912	,568	,803
Stimulation x	Greenhouse-Geisser	223,295	3,280	68,078	,568	,654
Geschlecht	Huynh-Feldt	223,295	3,844	58,094	,568	,680
	Untergrenze	223,295	2,000	111,647	,568	,572
Fehler(Zeit)	Sphärizität (angen.)	7671,722	156	49,178		
	Greenhouse-Geisser	7671,722	63,960	119,946		
	Huynh-Feldt	7671,722	74,952	102,356		
	Untergrenze	7671,722	39,000	196,711		

**Tests der Innersubjektkontraste**

Maß: Intensität

Quelle	Zeit	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zeit	Linear	225,911	1	225,911	1,538	,222
	Quadratisch	644,635	1	644,635	19,465	,000
	Kubisch	51,529	1	51,529	4,273	,045
	Ordnung 4	20,536	1	20,536	4,419	,042
Zeit x	Linear	2541,259	2	1270,630	8,650	,001
Stimulation	Quadratisch	9,715	2	4,858	,147	,864
	Kubisch	10,728	2	5,364	,445	,644
	Ordnung 4	16,050	2	8,025	1,727	,191
Zeit x	Linear	930,454	1	930,454	6,334	,016
Geschlecht	Quadratisch	64,299	1	64,299	1,941	,171
	Kubisch	20,454	1	20,454	1,696	,200
	Ordnung 4	,330	1	,330	,071	,791
Zeit x	Linear	53,404	2	26,702	,182	,834
Stimulation x	Quadratisch	146,390	2	73,195	2,210	,123
Geschlecht	Kubisch	19,017	2	9,508	,789	,462
	Ordnung 4	4,485	2	2,242	,483	,621
	Linear	5728,619	39	146,888		
Fehler (Zeit)	Quadratisch	1291,609	39	33,118		
	Kubisch	470,269	39	12,058		
	Ordnung 4	181,224	39	4,647		
	Linear					

**Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen(a)**

	F	df1	df2	Signifikanz
e3x1rat1	1,651	5	39	,169
e3x2rat1	2,266	5	39	,067
e3x3rat1	1,920	5	39	,113
e3x4rat1	1,853	5	39	,125
e3x5rat1	2,480	5	39	,048

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a Design: Konstanter Term + Stimulation + Geschlecht + Stimulation x Geschlecht

Innersubjekt-Design: Zeit

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Maß: Intensität

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Konstanter Term	235567,325	1	235567,325	232,798	,000
Stimulation	34679,316	2	17339,658	17,136	,000
Geschlecht	113,245	1	113,245	,112	,740
Stimulation x Geschlecht	305,996	2	152,998	,151	,860
Fehler	39463,972	39	1011,897		



## Post-Hoc-Tests

### Stimulationsart

#### Mehrfachvergleiche

Maß: Intensität

Scheffé

Stimulationsart (I)	Stimulationsart (J)	Mittlere Differenz (I-J)	Standard -fehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
		Unter- grenze	Ober- grenze		Unter- grenze	Ober- grenze
Wärme	Hitze	-2,3400	5,19460	,904	-15,5594	10,8794
	Schmerz	-27,4667(*)	5,19460	,000	-40,6861	-14,2472
Hitze	Wärme	2,3400	5,19460	,904	-10,8794	15,5594
	Schmerz	-25,1267(*)	5,19460	,000	-38,3461	-11,9072
Schmerz	Wärme	27,4667(*)	5,19460	,000	14,2472	40,6861
	Hitze	25,1267(*)	5,19460	,000	11,9072	38,3461

Basiert auf beobachteten Mittelwerten.

\* Die mittlere Differenz ist auf der Stufe ,05 signifikant.

### Homogene Untergruppen

#### Intensität

Scheffé

Stimulationsart	N	Untergruppe	
		2	1
Wärme	15	23,2333	
Hitze	15	25,5733	
Schmerz	15		50,7000
Signifikanz		,904	1,000

Die Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Basiert auf Typ III Quadratsumme

Der Fehlerterm ist "Mittel der Quadrate (Fehler) = 202,379".

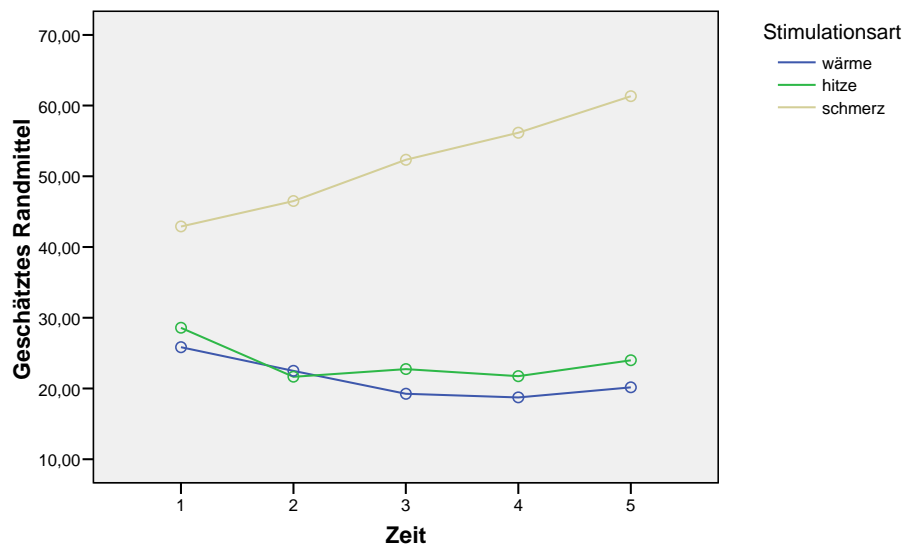
- a Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 15,000
- b Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.
- c Alpha = ,05

Profildiagramm

Zeit x Stimulationsart x Geschlecht

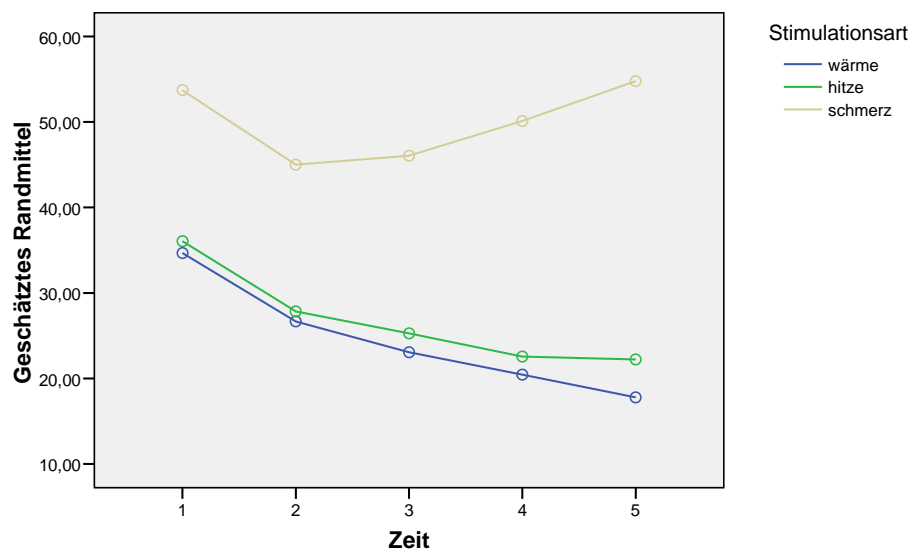
Geschätztes Randmittel von Intensität

bei Geschlecht = männlich



Geschätztes Randmittel von Intensität

bei Geschlecht = weiblich



## Zweituntersuchung Ratingintensität

### Ausgabe Messwiederholung mit Geschlecht

#### Allgemeines Lineares Modell

[DatenSet1] Z:\Schmerz-Depressions-Studie\Doktoranden-Untersuchungen und Review-Artikel\Auswertung der Doktoranden-Daten\Daten\derzeit aktuelle Arbeitsdateien\SPSS-Mittelwert - zweiter Durchgang rat1.sav

#### Innersubjektfaktoren

Maß: RatingIntensität

Zeit	Abhängige Variable
1	z3h1rat1
2	z3h2rat1
3	z3h3rat1
4	z3h4rat1
5	z3h5rat1

#### Zwischensubjektfaktoren

	Wertelabel	N
Stimulation	1,00 baseline	15
	2,00 tonic non-painful heat	15
	3,00 tonic painful heat	15
Geschlecht	1,00 männlich	18
	2,00 weiblich	27

#### Deskriptive Statistiken

	Stimulation	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung	N
z3h1rat1	baseline	männlich	30,2500	12,54492	6
		weiblich	41,1667	17,51071	9
		Gesamt	36,8000	16,18840	15
	tonic non-painful heat	männlich	30,0000	7,90569	6
		weiblich	45,2778	13,60173	9
		Gesamt	39,1667	13,71348	15
	tonic painful heat	männlich	57,8333	4,65475	6
		weiblich	51,1111	18,11901	9
		Gesamt	53,8000	14,38601	15
Gesamt	männlich	39,3611	15,86506	18	
	weiblich	45,8519	16,41869	27	
	Gesamt	43,2556	16,33653	45	
z3h2rat1	baseline	männlich	26,0000	10,27132	6
		weiblich	33,8889	14,63681	9
		Gesamt	30,7333	13,27036	15

z3h3rat1	tonic non-painful heat	männlich	23,3333	8,89757	6	
		weiblich	35,5556	15,67929	9	
		Gesamt	30,6667	14,39329	15	
	tonic painful heat	männlich	58,7500	10,92589	6	
		weiblich	44,6667	17,58373	9	
		Gesamt	50,3000	16,44124	15	
	Gesamt	männlich	36,0278	19,07915	18	
		weiblich	38,0370	16,12447	27	
		Gesamt	37,2333	17,18337	45	
	baseline	männlich	27,7500	16,28419	6	
		weiblich	29,4444	15,60337	9	
		Gesamt	28,7667	15,31557	15	
	tonic non-painful heat	männlich	20,4167	8,57564	6	
		weiblich	31,8333	14,95619	9	
		Gesamt	27,2667	13,69680	15	
tonic painful heat	männlich	65,0000	10,60660	6		
	weiblich	44,3333	18,33542	9		
	Gesamt	52,6000	18,49633	15		
Gesamt	männlich	37,7222	23,15436	18		
	weiblich	35,2037	17,07183	27		
	Gesamt	36,2111	19,51703	45		
z3h4rat1	baseline	männlich	28,5000	18,78829	6	
		weiblich	28,2222	17,07174	9	
		Gesamt	28,3333	17,10646	15	
	tonic non-painful heat	männlich	20,0000	8,51469	6	
		weiblich	29,1667	15,71425	9	
		Gesamt	25,5000	13,73343	15	
	tonic painful heat	männlich	67,5000	7,74597	6	
		weiblich	47,5000	18,39837	9	
		Gesamt	55,5000	17,82454	15	
	Gesamt	männlich	38,6667	24,40648	18	
		weiblich	34,9630	18,75035	27	
		Gesamt	36,4444	21,00628	45	
	z3h5rat1	baseline	männlich	27,1667	20,81746	6
			weiblich	26,1667	16,28458	9
			Gesamt	26,5667	17,50905	15
tonic non-painful heat		männlich	18,1667	6,79461	6	
		weiblich	27,8333	14,63301	9	
		Gesamt	23,9667	12,76220	15	
tonic painful heat		männlich	72,9167	10,05195	6	
		weiblich	44,9444	17,53112	9	
		Gesamt	56,1333	20,32018	15	
Gesamt		männlich	39,4167	27,91386	18	
		weiblich	32,9815	17,79989	27	
		Gesamt	35,5556	22,32564	45	

**Box-Test auf Gleichheit der Kovarianzenmatrizen(a)**

Box-M-Test	163,827
F	1,359
df1	75
df2	1869,093
Signifikanz	,024

Prüft die Nullhypothese, dass die beobachteten Kovarianzenmatrizen der abhängigen Variablen über die Gruppen gleich sind.

- a Design: Konstanter Term + Stim + Geschlecht + Stim x Geschlecht  
 Innersubjekt-Design: Zeit

**Multivariate Tests(c)**

Effekt		Wert	F	Hypothese df	Fehler df	Signifikanz
Zeit	Pillai-Spur	,410	6,259(a)	4,000	36,000	,001
	Wilks-Lambda	,590	6,259(a)	4,000	36,000	,001
	Hotelling-Spur	,695	6,259(a)	4,000	36,000	,001
	gr. Charakt. Wurzel*	,695	6,259(a)	4,000	36,000	,001
Zeit x	Pillai-Spur	,372	2,117	8,000	74,000	,045
Stimulation	Wilks-Lambda	,633	2,316(a)	8,000	72,000	,029
	Hotelling-Spur	,573	2,506	8,000	70,000	,019
	gr. Charakt. Wurzel*	,559	5,166(b)	4,000	37,000	,002
Zeit x	Pillai-Spur	,289	3,660(a)	4,000	36,000	,013
Geschlecht	Wilks-Lambda	,711	3,660(a)	4,000	36,000	,013
	Hotelling-Spur	,407	3,660(a)	4,000	36,000	,013
	gr. Charakt. Wurzel*	,407	3,660(a)	4,000	36,000	,013
Zeit x	Pillai-Spur	,200	1,028	8,000	74,000	,423
Stimulation x	Wilks-Lambda	,809	1,008(a)	8,000	72,000	,438
Geschlecht	Hotelling-Spur	,226	,988	8,000	70,000	,453
	gr. Charakt. Wurzel*	,157	1,451(b)	4,000	37,000	,237

\* Größte charakteristische Wurzel nach Roy

- a Exakte Statistik  
 b Die Statistik ist eine Obergrenze auf F, die eine Untergrenze auf dem Signifikanzniveau ergibt.  
 c Design: Konstanter Term + Stim + Geschlecht + Stim x Geschlecht  
 Innersubjekt-Design: Zeit

**Mauchly-Test auf Sphärizität(b)**

Maß: RatingIntensität

Inner-Subjekt-Effekt	Mauchly-W	Approx. Chi-Quadrat	df	Signifi- kanz	Epsilon(a)		
	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Unter- grenze	Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Unter- grenze	Greenhouse-Geisser
Zeit	,107	83,456	9	,000	,477	,565	,250

Prüft die Nullhypothese, dass sich die Fehlerkovarianz-Matrix der orthonormalisierten transformierten abhängigen Variablen proportional zur Einheitsmatrix verhält.

- a Kann zum Korrigieren der Freiheitsgrade für die gemittelten Signifikanztests verwendet werden. In der Tabelle mit den Tests der Effekte innerhalb der Subjekte werden korrigierte Tests angezeigt.  
 b Design: Konstanter Term + Stim + Geschlecht + Stim x Geschlecht  
 Innersubjekt-Design: Zeit

**Tests der Innersubjekteffekte**

Maß: RatingIntensität

Quelle		Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zeit	Sphärizität (angen.)	1253,232	4	313,308	8,981	,000
	Greenhouse-Geisser	1253,232	1,908	656,960	8,981	,000
	Huynh-Feldt	1253,232	2,260	554,433	8,981	,000
	Untergrenze	1253,232	1,000	1253,232	8,981	,005
Zeit x Stimulation	Sphärizität (angen.)	1845,554	8	230,694	6,613	,000
	Greenhouse-Geisser	1845,554	3,815	483,731	6,613	,000
	Huynh-Feldt	1845,554	4,521	408,239	6,613	,000
Zeit x Geschlecht	Untergrenze	1845,554	2,000	922,777	6,613	,003
	Sphärizität (angen.)	1125,166	4	281,291	8,063	,000
	Greenhouse-Geisser	1125,166	1,908	589,826	8,063	,001
Zeit x Stimulation x Geschlecht	Huynh-Feldt	1125,166	2,260	497,776	8,063	,000
	Untergrenze	1125,166	1,000	1125,166	8,063	,007
	Sphärizität (angen.)	271,901	8	33,988	,974	,458
Fehler (Zeit)	Greenhouse-Geisser	271,901	3,815	71,267	,974	,424
	Huynh-Feldt	271,901	4,521	60,145	,974	,433
	Untergrenze	271,901	2,000	135,951	,974	,386
Fehler (Zeit)	Sphärizität (angen.)	5442,400	156	34,887		
	Greenhouse-Geisser	5442,400	74,397	73,153		
	Huynh-Feldt	5442,400	88,155	61,737		
	Untergrenze	5442,400	39,000	139,549		

**Tests der Innersubjektkontraste**

Maß: RatingIntensität

Quelle	Zeit	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zeit	Linear	733,725	1	733,725	7,659	,009
	Quadratisch	362,452	1	362,452	17,366	,000
	Kubisch	154,083	1	154,083	11,347	,002
	Ordnung 4	2,972	1	2,972	,320	,575
Zeit x Stimulation	Linear	1813,026	2	906,513	9,463	,000
	Quadratisch	27,226	2	13,613	,652	,526
	Kubisch	3,532	2	1,766	,130	,878
Zeit x Geschlecht	Ordnung 4	1,771	2	,885	,095	,909
	Linear	1076,045	1	1076,045	11,232	,002
	Quadratisch	36,119	1	36,119	1,731	,196
Zeit x Stimulation x Geschlecht	Kubisch	2,430	1	2,430	,179	,675
	Ordnung 4	10,572	1	10,572	1,137	,293
	Linear	209,886	2	104,943	1,095	,344
Fehler (Zeit)	Quadratisch	1,545	2	,773	,037	,964
	Kubisch	36,605	2	18,303	1,348	,272
	Ordnung 4	23,865	2	11,933	1,283	,289
	Linear	3736,210	39	95,800		
Fehler (Zeit)	Quadratisch	814,007	39	20,872		
	Kubisch	529,575	39	13,579		
	Ordnung 4	362,608	39	9,298		
	Linear					

**Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen(a)**

	F	df1	df2	Signifikanz
z3h1rat1	1,740	5	39	,148
z3h2rat1	,643	5	39	,669
z3h3rat1	,639	5	39	,671
z3h4rat1	1,100	5	39	,376
z3h5rat1	1,069	5	39	,392

Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist.

a Design: Konstanter Term + Stim + Geschlecht + Stim x Geschlecht  
Innersubjekt-Design: Zeit

**Tests der Zwischensubjekteffekte**

Maß: RatingIntensität

Transformierte Variable: Mittel

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Konstanter Term	309007,556	1	309007.556	322,913	,000
Stimulation	33681,094	2	16840,547	17,598	,000
Geschlecht	37,334	1	37,334	,039	,844
Stim x Geschlecht	8390,169	2	4195,085	4,384	,019
Fehler	37320,531	39	956,937		

**Post-Hoc-Tests**

**Stimulation**

**Mehrfachvergleiche**

Maß: RatingIntensität

Scheffé

Stimulation (I)	Stimulation (J)	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
		Untergrenze			Obergrenze	Untergrenze
baseline	tonic nonpainful heat	,9267	5,05157	,983	-11,9287	13,7821
	tonic painful heat	-	5,05157	,000	-36,2821	-10,5713
tonic nonpainful heat	baseline	23,4267(*)	5,05157	,983	-13,7821	11,9287
	tonic painful heat	-	5,05157	,000	-37,2087	-11,4979
tonic painful heat	baseline	24,3533(*)	5,05157	,000	10,5713	36,2821
	tonic nonpainful heat	23,4267(*)	5,05157	,000	11,4979	37,2087

Basiert auf beobachteten Mittelwerten.

\* Die mittlere Differenz ist auf der Stufe ,05 signifikant.

## Homogene Untergruppen

RatingIntensität  
Scheffé

Stimulation	N	Untergruppe	
		2	1
tonic non-painful heat	15	29,3133	
baseline	15	30,2400	
tonic painful heat	15		53,6667
Signifikanz		,983	1,000

Die Mittelwerte für Gruppen in homogenen Untergruppen werden angezeigt.

Basiert auf Typ III Quadratsumme

Der Fehlerterm ist "Mittel der Quadrate (Fehler) = 191,387".

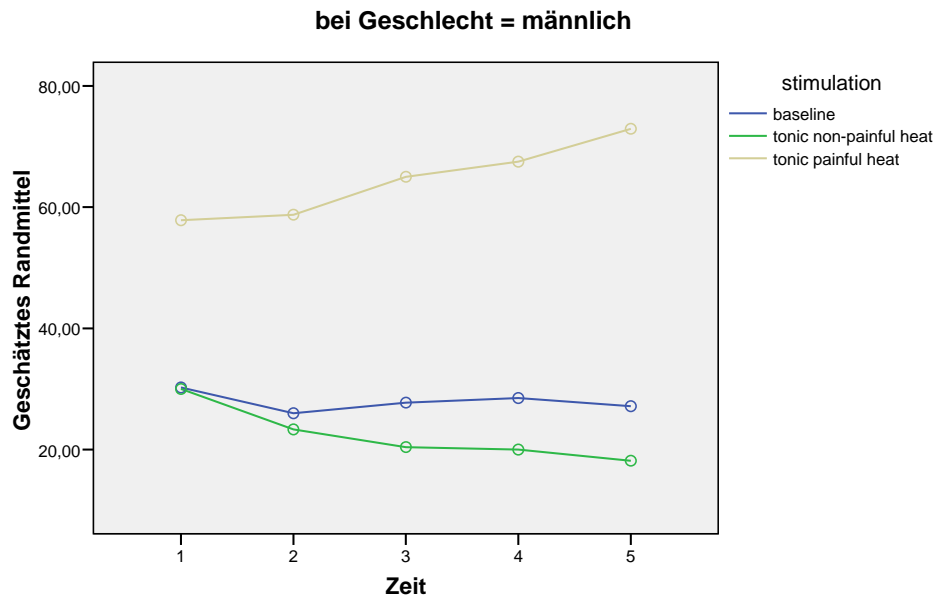
- a Verwendet Stichprobengrößen des harmonischen Mittels = 15,000
- b Die Größen der Gruppen ist ungleich. Es wird das harmonische Mittel der Größe der Gruppen verwendet. Fehlerniveaus für Typ I werden nicht garantiert.
- c Alpha = ,05



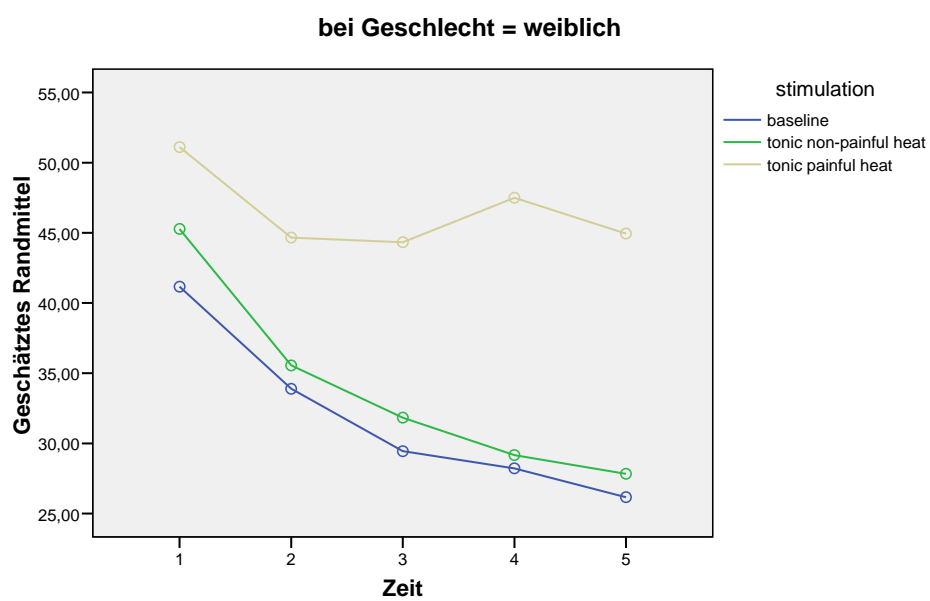
Profildiagramm

Zeit x Stimulation x Geschlecht

Geschätztes Randmittel von RatingIntensität



Geschätztes Randmittel von RatingIntensität



## A.4. Vergleich der Ergebnisse

(Erst- und Zeituntersuchung)

	Erstuntersuchung	Zweituntersuchung
<b>hf1 = Mittelwert Herzfrequenz</b>	Zeit: <b>p=0,006</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,006</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf2 = Mittelwert Max1(ms)</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,084</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf3 = Mittelwert Max2(BpM)</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf4 = Mittelwert MaxStelle</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,026</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: <b>0,035</b> Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf5 = Mittelwert Min1(ms)</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf6 = Mittelwert Min2(BpM)</b>	Zeit: <b>p=0,005</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht: <b>(p=0,103)</b> <b>(wird mit Wurzel nach Roy signifikant)</b>	Zeit: <b>p=0,042</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf7 = Mittelwert MinStelle</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,074</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf8 = Delta Herzfrequenz</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,085</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf9 = Mittelwert StdDev</b>	Zeit: <b>p=0,098</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf10 = Mittelwert VK</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:

<b>hf11 = RMSSD</b>	Zeit: <b>p=0,053</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,042</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf12 = Mittelwert VLF-Bandl.</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,088</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf13 = Mittelwert LF-Bandl.</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,057</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf14 = Mittelwert HF-Bandl.</b>	Zeit: <b>p=0,020</b> Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf15 = HF/LF-ratio</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>hf16 = LF/HF Ratio</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>r = Respiration</b>	Zeit: Zeit x Stimulation: Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: Zeit x Stimulation: <b>p=0,034</b> Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>rat1 = Rating Intensität</b>	Zeit: <b>p=0,002</b> Zeit x Stimulation: <b>p=0,022</b> Zeit x Geschlecht: <b>p=0,034</b> Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,001</b> Zeit x Stimulation: <b>p=0,045</b> Zeit x Geschlecht: <b>p=0,013</b> Zeit x Stimulation x Geschlecht:
<b>rat2 = Rating Aversivität</b>	Zeit: <b>p=0,040</b> Zeit x Stimulation: <b>p=0,073</b> Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:	Zeit: <b>p=0,004</b> Zeit x Stimulation: <b>p=0,045</b> Zeit x Geschlecht: Zeit x Stimulation x Geschlecht:

nur Werte mit  $p < 0,1$  angezeigt

## A.5. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Prof. Dr. Basler  
Prof. Dr. Baum  
Dr. Boudriot  
Prof. Dr. Christiansen  
Prof. Dr. Eilers  
PD Dr. Gerdes  
Prof. Dr. Gotzen  
Prof. Dr. Griss  
Prof. Dr. Grundmann  
Prof. Dr. Grzeschik  
Prof. Dr. Hermann  
Dr. Jackowsku-Dohrmann  
Prof. Dr. Jungclas  
Prof. Dr. Koolmann  
Prof. Dr. Krause  
Prof. Dr. Krieg  
Prof. Dr. Kroll  
Prof. Dr. Lang  
Prof. Dr. Lill  
Prof. Dr. Maier  
Prof. Dr. Moll  
Prof. Dr. Müller  
Dr. Mutters  
Prof. Dr. Neubauer  
Prof. Dr. Oertel  
Prof. Dr. Radsak  
Prof. Dr. Dr. Remschmidt  
Prof. Dr. Renz  
Prof. Dr. Richter  
Prof. Dr. Schäfer  
Prof. Dr. Schmidt  
Dr. Schmidt  
Prof. Dr. Schrader  
Prof. Dr. Seitz  
PD. Dr. Vedder  
Prof. Dr. Wagner  
Prof. Dr. Weiler  
Prof. Dr. Werner  
Prof. Dr. Westermann  
Prof. Dr. Wulf