

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Urologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle

**Experimentelle Algesimetrie:  
Modifiziertes Tourniquet-Schmerztestprogramm zur  
Prüfung von Medikamenten (Placebo, ASS, Diazepam,  
Tramadol) auf ausgedehnten experimentellen Schmerz  
an gesunden männlichen Probanden**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Ansgar Bernhard Rutte  
aus Rheda

2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hildegard Sourgens

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2013

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Urologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle  
Koreferent: Prof. Dr. med. Hildegard Sourgens

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Rutte, Ansgar Bernhard

### **Experimentelle Algesimetrie: modifiziertes Tourniquet-Schmerztestprogramm zur Prüfung von Medikamenten (Placebo, ASS, Diazepam, Tramadol) auf ausgedehnten experimentellen Schmerz an gesunden männlichen Probanden**

Vorgestellt wird ein modifiziertes Schmerztestprogramm zur Erfassung von Medikamentenwirkungen und Nebenwirkungen im algesimetrischen Humanversuch. Das Experiment wurde als randomisierte 4-Part-Doppel-Blind Cross Over Studie mit Ethikvotum unter dem Namen NE1 90007 nach GCP-ICH Kriterien durchgeführt. Die Schmerzinduktion erfolgt durch einen modifizierten „submaximal effort tourniquet test“ mit quantifizierbaren kontinuierlichen Muskelübungen nach der ersten Testminute. Die Schmerzbewertung erfolgt über eine skalierte Verbal Rating Skale (VRS) mit sieben diskriminativen Adjektiven. Bewertungskriterien sind die Veränderungen der Schmerzbewertung unter Placebo, ASS 1200 mg, Diazepam 10 mg, Tramadol 100 mg im inter- und intraindividuellen Vergleich für N=15. Im Wochenabstand absolvieren 15 Probanden 4 Aktivtesttage mit je Tourniquet-Test 6x, Flickerfusionstest 6x, Fingertapping-Test 6x, Konzentrationsrechentest 6x, Eigenschaftswörterliste EWL-N 3x, Pharmakokinetik 6x. Testzeit ca. 460 min./Tag.

Es finden sich keine ernsthaften oder moderaten Nebenwirkungen durch die intensive Schmerzinduktion. Es besteht ein sehr hoher Zuverlässigkeitskoeffizient (Cronbach's  $\alpha \geq 0,95$ ) für die Schmerzbewertung der Vordosierungsdurchgänge. Diazepam und Tramadol verlängern signifikant ( $P < 0,05$ ) folgende Schmerztestergebnisse: die Toleranz (Schmerzstufen 0-8 sowie Schmerzstufen 5-8) der gemittelten Nachdosierungsdurchgänge und des maximalen Nachdosierungsdurchgangs (Schmerzstufen 0-8 sowie Schmerzstufen 5-8). Keine Signifikanzen finden sich im Bereich des schwachen Schmerzes. Die Signifikanzen in der Schmerzbewertung der gemittelten Nachdosierungsdurchgänge entsprechen immer denen des jeweiligen Maximaldurchgangs.

Intraindividuelle signifikante Responderberechnungen (Wilcoxon Rangskalentest): ASS 2/15, Diazepam 7/15, Tramadol 6/15. Im Schmerztest verlängert ASS im unteren Schmerzbereich, Tramadol im oberen Schmerzbereich und Diazepam in beiden Bereichen der Schmerzbewertung. Das vorgestellte Schmerztestprogramm ist praktisch, ökonomisch, reliabel und valide und kann insbesondere die zentralnervösen Wirkungen und Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente auf die Schmerzbewertung messen.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2013

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:  
Experimentelle Algesimetrie: Modifiziertes Tourniquet-Schmerztest-  
programm zur Prüfung von Medikamenten (Placebo, ASS, Diazepam,  
Tramadol) auf ausgedehnter experimenteller Schmerz an gesunden  
männlichen Probanden

in der/im (Klinik, Institut, Krankenhaus):

Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von:

Univ.-Prof. Dr. med. Lothar Hertle

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 22.11.2012

Ort, Datum

Name: Rutte  
(in Druckbuchstaben)



Unterschrift

Petra und meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. Material und Methoden</b>                                     | <b>12</b> |
| 2.1 <i>Material und Methoden</i>                                    | 12        |
| 2.1.1 Zielsetzung   | 12        |
| 2.1.1.1 Fragestellungen   | 12        |
| 2.1.1.2 Unabhängige und abhängige Variablen                         | 13        |
| 2.1.1.3 Störvariablen   | 14        |
| 2.1.2 Studiendesign   | 14        |
| 2.1.3 Probanden   | 15        |
| 2.1.3.1 Information und Einverständnis                              | 16        |
| 2.1.3.2 Einschlusskriterien   | 16        |
| 2.1.3.3 Ausschlusskriterien   | 17        |
| 2.1.3.4 Drop-outs, medizinische Versorgung                          | 17        |
| 2.1.3.5 Vorschriften für die Probanden                              | 18        |
| 2.1.4 Ernährung   | 18        |
| 2.1.5 Medizinische Untersuchung der Probanden, Labordiagnostik      | 18        |
| 2.1.6 Drogenscreening   | 19        |
| 2.1.7 Erfassung von Nebenwirkungen                                  | 19        |
| 2.1.8 Medikationen  | 19        |
| 2.1.8.1 ASS   | 19        |
| 2.1.8.2 Diazepam  | 19        |
| 2.1.8.3 Tramadol  | 19        |
| 2.1.8.4 Placebo   | 19        |
| 2.1.8.5 Zubereitung der Medikationen                                | 20        |
| 2.1.9 Randomisierung der Dosierungsgruppen                          | 20        |
| 2.1.10 Statistische Methodik  | 21        |
| 2.1.11 Endpunkte der Statistischen Analytik                         | 22        |
| 2.2 <i>Tourniquet-Test</i>  | 24        |
| 2.2.1 Anwendungsbereich des Tourniquet-Test                         | 24        |
| 2.2.2 Grundsätze der Testdurchführung, allgemeine Rahmenbedingungen | 24        |
| 2.2.3 Material  | 27        |
| 2.2.3.1 Dokumentationsbogen Tourniquet-Test                         | 27        |
| 2.2.3.2 Schmerzbewertungsbogen für den Probanden                    | 27        |
| 2.2.4 Durchführung Tourniquet-Test                                  | 28        |
| 2.2.5 Auswertung Tourniquet-Test                                    | 30        |
| 2.2.5.1 Retest-Reliabilität   | 30        |
| 2.2.5.2 Ähnlichkeitsmetrik  | 30        |
| 2.2.5.3 Cronbach's alpha  | 31        |
| 2.2.5.4 Statistische Analyse  | 31        |
| 2.2.5.5 Placebo-Korrektur   | 32        |
| 2.2.5.6 Statistische Berechnungen zur Verifizierung von Respondern  | 32        |
| 2.3 <i>Fingertapping-Test</i>                                       | 34        |
| 2.3.1 Ziel  | 34        |
| 2.3.2 Anwendungsbereich   | 34        |
| 2.3.3 Grundsätze der Testdurchführung, allgemeine Rahmenbedingungen | 34        |
| 2.3.4 Material  | 34        |
| 2.3.5 Durchführung  | 34        |
| 2.3.6 Statistische Analyse Fingertapping-Test                       | 35        |
| 2.4 <i>Flickerfusionstest</i>                                       | 35        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 2.4.1     | Ziel .....   | 35        |
| 2.4.2     | Anwendungsbereich .....  | 35        |
| 2.4.3     | Grundsätze der Testdurchführung, allgemeine Rahmenbedingungen .....  | 36        |
| 2.4.4     | Material .....   | 36        |
| 2.4.5     | Durchführung.....  | 36        |
| 2.4.6     | Statistische Analyse Flickerfusionstest.....   | 37        |
| 2.5       | <i>Eigenschaftswörterliste EWL-N</i> .....   | 38        |
| 2.5.1     | Ziel und Anwendungsbereich der Eigenschaftswörterliste .....   | 38        |
| 2.5.2     | Beschreibung .....   | 38        |
| 2.5.3     | Durchführung.....  | 41        |
| 2.5.4     | Auswertung .....   | 42        |
| 2.6       | <i>Konzentrationsrechentest (Pauli)</i> .....  | 43        |
| 2.6.1     | Ziel .....   | 43        |
| 2.6.2     | Anwendungsbereich .....  | 43        |
| 2.6.3     | Grundsätze .....   | 43        |
| 2.6.4     | Material .....   | 43        |
| 2.6.5     | Durchführung.....  | 44        |
| 2.6.6     | Auswertung Pauli Test.....   | 45        |
| 2.7       | <i>Pharmakokinetik</i> .....   | 46        |
| 2.7.1     | Bestimmung von Salicylsäure .....  | 46        |
| 2.7.2     | Diazepamkonzentrationsbestimmung aus Plasmaproben .....  | 47        |
| 2.7.2.1   | Geräte und Geräteparameter.....  | 47        |
| 2.7.2.2   | Validierung der Methode .....  | 48        |
| 2.7.2.3   | Probenaufarbeitung .....   | 48        |
| 2.7.2.4   | Kalibrierung und Qualitätskontrollen .....   | 49        |
| 2.7.3     | Tramadolbestimmung aus Probandenserum.....   | 49        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b> .....  | <b>52</b> |
| 3.1       | <i>Tourniquet-Test</i> .....   | 52        |
| 3.1.1     | Reliabilitätsberechnungen .....  | 52        |
| 3.1.1.1   | Retest-Reliabilität.....   | 52        |
| 3.1.1.2   | Ähnlichkeitsmetrik .....   | 53        |
| 3.1.1.3   | Cronbach's alpha.....  | 54        |
| 3.1.2     | Tourniquet-Test Toleranz (0-8).....  | 55        |
| 3.1.3     | Tourniquet-Test: Toleranz, Abbildungen.....  | 57        |
| 3.1.3.1   | Schmerzbewertungsstufen bis Toleranz (0-8), Ergebnis der Medikamentenwirkung für N=15 und alle Testdurchgänge (predose-380 min.) ..... | 57        |
| 3.1.3.2   | TMAX: Maximaler Tourniquet-Testdurchgang .....   | 60        |
| 3.1.4     | Schmerzstufen: Netto-Verschiebung im Vergleich zu Placebo .....  | 62        |
| 3.1.5     | Schmerzbewertungsstufen.....   | 64        |
| 3.1.5.1   | Schmerzbewertungsstufen 1-4, Mittelwerte der Nachdosierungsdurchgänge (MEANPOST 1-4).....  | 64        |
| 3.1.5.2   | Schmerzbewertungsstufen 1-4, Maximaldurchgang (VMAX 1-4) .....   | 66        |
| 3.1.5.3   | Schmerzbewertungsstufen 5-8, Mittelwerte der Nachdosierungsdurchgänge (MEANPOST 5-8).....  | 67        |
| 3.1.5.4   | Schmerzbewertungsstufen 5-8, Maximaldurchgang (DMAX 5-8) .....   | 70        |
| 3.1.6     | Dauer der Schmerzbewertungsstufen.....   | 72        |
| 3.1.7     | Schmerztestresponder .....   | 74        |
| 3.1.7.1   | Totale Schmerzzeit.....  | 75        |
| 3.1.7.2   | Responder-Testdurchgangszeit .....   | 78        |
| 3.1.7.3   | Responder Schmerzstufenzeit.....   | 81        |
| 3.1.7.4   | Schmerzstufenzeit unterer und oberer Schmerzbereich.....   | 82        |
| 3.2       | <i>Fingertapping-Test</i> .....  | 82        |
| 3.2.1     | Fingertapping-Test, Mittelwerte der Vordosierung (Premean) .....   | 83        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 3.2.2     | Fingertapping-Test, Mittelwerte der Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost) .....   | 83         |
| 3.2.3     | Fingertapping-Test, Mittelwert des Maximaldurchgangs (TMAX) .....   | 84         |
| 3.2.4     | Fingertapping-Test, Mittelwert des minimalen Testdurchgangs (TMIN) .....  | 85         |
| 3.2.5     | Deskriptive Analyse: Abweichungen der Fingertapping Counts/30 sec .....   | 86         |
| 3.2.5.1   | Abweichungen der Fingertapping Counts/30 sec zur Placebodosierung .....   | 87         |
| 3.3       | <i>Flickerfusionstest</i> .....   | 88         |
| 3.3.1     | Flickerfusionstest, PRE .....   | 88         |
| 3.3.2     | Flickerfusionstest, MEANPOST .....  | 89         |
| 3.3.3     | Flickerfusionstest, TMAX .....  | 90         |
| 3.3.3.1   | Abweichungen der Flickerfusion in Hz der Testtage I-IV für N=15 .....   | 92         |
| 3.3.3.2   | Abweichungen der Flickerfusion von der Placebodosierung für die<br>Medikamente ASS, Diazepam und Tramadol in Hz. N=15 .....               | 92         |
| 3.3.3.3   | Abweichung von der Vordosierung für die gemittelten<br>Nachdosierungsdurchgänge in Hz. Medikamente ASS, Diazepam, Tramadol.<br>N=15 ..... | 93         |
| 3.3.4     | Differenz zur Placebodosierung, Diazepam-Responder .....  | 94         |
| 3.3.4.1   | Flickerfusions- und Tourniquet-Test-Responder auf Diazepam .....  | 95         |
| 3.4       | <i>EWL-N</i> .....  | 95         |
| 3.4.1     | Ergebnisse der Klassen der positiven und negativen Befindlichkeit .....   | 96         |
| 3.4.1.1   | Bewertungsklasse: positive Befindlichkeit .....   | 97         |
| 3.4.1.2   | Bewertungsklasse: negative Befindlichkeit .....   | 98         |
| 3.4.2     | Ergebnisse der Bereiche der positiven und negativen Befindlichkeit .....  | 98         |
| 3.4.3     | Ergebnisse der Subskalen .....  | 100        |
| 3.4.3.1   | Subskalen unter Placebomedikation, N=15 .....   | 101        |
| 3.4.3.2   | Subskalen unter ASS 1200 mg, N=15 .....   | 101        |
| 3.4.3.3   | Subskalen unter Diazepam 10 mg, N=15 .....  | 102        |
| 3.4.3.4   | Subskalen unter Tramadol 100 mg, N=15 .....   | 103        |
| 3.5       | <i>Konzentrationsrechentest nach Pauli</i> .....  | 103        |
| 3.5.1     | Rechenpunkte Pauli, Medikationen .....  | 104        |
| 3.5.2     | Rechenpunkte Pauli, Testwochen I - IV .....   | 105        |
| 3.5.3     | Differenzen Rechenpunkte Pauli, Medikationen, Testwochen .....  | 105        |
| 3.5.4     | Rechenpunkte Pauli: gemittelte Vordosierungsdurchgänge, Differenzen der<br>Testwochen und Medikationen .....                              | 106        |
| 3.6       | <i>Pharmakokinetik ASS, Diazepam, Tramadol</i> .....  | 107        |
| 3.6.1     | Pharmakokinetik ASS 1200 mg .....   | 107        |
| 3.6.2     | Pharmakokinetik Diazepam 10 mg .....  | 108        |
| 3.6.3     | Pharmakokinetik Tramadol 100 mg .....   | 110        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b> .....   | <b>111</b> |
| 4.1       | <i>Material und Methode</i> .....   | 111        |
| 4.1.1     | Studiendesign .....   | 111        |
| 4.1.2     | Statistische Methodik .....   | 112        |
| 4.1.2.1   | Endpunkte der statistischen Analytik .....  | 112        |
| 4.1.2.2   | Ein- und Ausschlusskriterien unter Betrachtung der Nebenwirkungen .....   | 113        |
| 4.1.2.3   | Vorschriften für die Probanden, Drogenscreening .....   | 113        |
| 4.1.3     | Bildgebende Verfahren, EEG .....  | 114        |
| 4.2       | <i>Tourniquet-Test</i> .....  | 114        |
| 4.2.1     | Tourniquet-Test: Ähnlichkeitsmetrik, Reliabilität, Validität .....  | 114        |
| 4.2.2     | Versuchsaufbau Tourniquet-Test, Testarm, Periodeneffekt .....   | 116        |
| 4.2.3     | Schmerzinduktion .....  | 117        |
| 4.2.4     | Algesimetrie: Skalierung, Kategorisierung .....   | 119        |
| 4.2.4.1   | Interventionszeitpunkt .....  | 119        |
| 4.2.4.2   | Schmerzbewertungsstufen .....   | 120        |
| 4.2.5     | Bereiche der Schmerzbewertung .....   | 122        |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 4.2.5.1  | Schmerzschwelle, Betrachtung der unteren Schmerzbewertungsstufen (1-4) .....             | 122        |
| 4.2.5.2  | Schmerzbewertungsstufen 0-8 (Toleranz) .....   | 123        |
| 4.2.5.3  | Dauer der Schmerzbewertungsstufen.....   | 125        |
| 4.2.6  | Medikamentenwirkungen .....  | 126        |
| 4.2.6.1  | Placebo .....  | 126        |
| 4.2.6.2  | ASS 1200 mg .....  | 126        |
| 4.2.6.3  | Diazepam 10 mg.....  | 128        |
| 4.2.6.4  | Tramadol 100 mg .....  | 130        |
| 4.2.7  | Responder/Non-Responder .....  | 132        |
| 4.2.7.1  | Schmerztest Responder .....  | 132        |
| 4.2.7.2  | Schmerztest Non-Responder.....   | 133        |
| 4.2.7.3  | Medikamentenwirkungen Responder.....   | 134        |
| 4.2.8  | Tourniquet-Test: Anwendungsbereich, Vergleich mit anderen Tourniquet-Testprogrammen..... | 135        |
| 4.2.9  | Tourniquet-Test: Allgemeine Schlussfolgerungen .....                                     | 139        |
| 4.3  | <i>Fingertapping-Test</i> .....  | 141        |
| 4.4  | <i>Flickerfusionstest</i> .....  | 144        |
| 4.4.1  | Anwendung, Durchführung, Rahmenbedingungen, Tauglichkeit, Reliabilität .....             | 144        |
| 4.4.2  | Periodeneffekte (Premean, Meanpost, TMAX).....   | 146        |
| 4.4.3  | Medikamentenwirkungen: Differenzen zu Placebo, Diazepam .....                            | 147        |
| 4.5  | <i>Eigenschaftswörterliste EWL-N</i> .....   | 149        |
| 4.6  | <i>Konzentrationsrechentest (Pauli)</i> .....  | 152        |
| 4.7  | <i>Pharmakokinetik</i> .....   | 152        |
| 4.8  | <i>Allgemeine Bewertung NE1 90007, klinische Empfehlung</i> .....                        | 153        |
| <b>5. Zusammenfassung Studie NE1 90007 .....</b> |  | <b>156</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis.....</b>              |  | <b>160</b> |
| <b>7. Lebenslauf .....</b>                       |  | <b>170</b> |
| <b>8. Danksagung .....</b>                       |  | <b>171</b> |
| <b>9. Anhang .....</b>                           |  | <b>I</b>   |
| 9.1  | <i>Abbildungsverzeichnis</i> .....   | <i>I</i>   |
| 9.2  | <i>Tabellenverzeichnis</i> .....   | <i>II</i>  |
| 9.3  | <i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....   | <i>V</i>   |
| 9.4  | <i>Formblätter Studie NE1 90007</i> .....  | <i>V</i>   |
| 9.4.1  | Einwilligung der Probanden in die Studie.....  | VIII       |
| 9.4.2  | Studienerläuterung für die Probanden.....  | IX         |
| 9.4.3  | Studienteilnahmebedingungen für die Probanden .....                                      | XII        |
| 9.4.4  | Probandeneinwilligung HTLV Test .....  | XIV        |
| 9.4.5  | Übersichtstabelle: alle Aktivitäten vor Testbeginn und Run-in-Phase (day -6).....        | XV         |
| 9.4.6  | Übersichtstabelle: alle Aktivitäten Schmerztestprogramm unter Dosierung .....            | XVII       |
| 9.4.7  | Übersichtstabelle Labor: Hämatologie .....   | XIX        |
| 9.4.8  | Übersichtstabelle Labor: Klinische Chemie .....  | XX         |
| 9.4.9  | Übersichtstabelle Labor: Urin Chemie, Drogenscreening.....                               | XXI        |
| 9.4.10   | Tabelle: Symbole Schmerztestprogramm.....  | XXII       |
| 9.4.11   | Formblatt: Schmerzbewertungsbogen Tourniquet-Test.....                                   | XXIII      |
| 9.4.12   | Formblatt: Fingertapping-Test.....   | XXIV       |
| 9.4.13   | Formblatt: Flickerfusionstest.....   | XXV        |
| 9.4.14   | Formblatt: Pauli-Test .....  | XXVI       |
| 9.4.15   | Befindlichkeitstest: Eigenschaftswörterliste EWL-N .....                                 | XXVII      |
| 9.4.16   | Eigenschaftswörterliste EWL-N, Schablone.....  | XXXV       |
| 9.4.17   | Eigenschaftswörterliste EWL-N, Profilblatt.....  | XXXVI      |

## 1. Einleitung

### Schmerz:

Das Erleiden von Schmerzen zählt zu den fundamentalen Erfahrungen der menschlichen Existenz, die bereits vor dem ersten Atemzug beginnt und erst nach dem letzten Atemzug endet. Dem Menschen als Patienten im Spannungsfeld der Schmerzen hilfreich zur Seite zu stehen ist eine der wesentlichen Aufgaben des Arztberufes bzw. der Ärzteschaft (127).

Der Schmerz ist in seiner Intensität und Penetranz durch zahlreiche physiologische, psychische, biochemische, soziale, inter- und intraindividuelle Komponenten bestimmt, die ein sehr weites, beinahe unüberschaubares Feld von Ergebnissen und Erkenntnissen nach sich ziehen, die aber letztendlich der Schmerzreduzierung und Schmerzvermeidung des Individuums dienen müssen (vgl. z.B. (109) (17)).

Die aufgeklärte wissenschaftlich orientierte Ärzteschaft entwickelt seit langer Zeit unter der Führung der Anästhesie, klinischen Pharmakologie und Physiologie Methoden (vgl. (126) (119) (38) (84)) und Vorgehensweisen, die einerseits das Schmerzgeschehen ergründen und verstehen helfen und andererseits zu klinisch erfolgreichen Therapieschemata führen sollen. Hier sind vor allem wissenschaftliche Gesellschaften zu nennen wie die IASP (International Association for The Study of Pain), American Pain Society ([ampainsoc.org](http://ampainsoc.org)), DGAI (Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin ([DGAI.de](http://DGAI.de))) und die DGSS (Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes). Die Letztgenannte ist die größte wissenschaftliche Gesellschaft im Bereich der Schmerzforschung in Europa. Um die unzureichende Schmerzversorgung im Bereich akuter Schmerzen z.B. postoperativ zu verbessern, wurde das Jahr des akuten Schmerzes (Oktober 2010–Oktober 2011) ausgerufen und mit Forschung, wissenschaftlichen Tagungen und Fortbildungen sowie Öffentlichkeitsarbeit gefüllt ([dgss.org/index](http://dgss.org/index) 1.6.2011).

Schmerzforschung:

Neben der schwierigen, beinahe philosophischen Frage nach einer allgemein akzeptierten Definition von Schmerz (33) (65), die trotz offizieller Definitionen der Fachgesellschaften immer noch diskutiert wird, schließen sich die Fragen nach der Definition des Reizes zur Induktion des Schmerzes und der Schmerzbewertung und Messung (Algesimetrie) an. Hier sind Fragen nach der Reproduzierbarkeit der Testabläufe, nach Reliabilität und Validität zu stellen. Letztendlich sind die Haupt- und Nebenkriterien der klassischen Testtheorie auf den Schmerztest anzuwenden (vgl. (35) (92)).

Die spezielle Forschung beschäftigt sich nicht allgemein mit „dem Schmerz“ sondern arbeitet im Bereich der Nozizeption über die Entstehung, Weiterleitung und Verarbeitung von Reizen an verschiedensten Nozizeptoren und Leitungsbahnen im Humanexperiment (41) (62) und vor allem in Tierexperimenten (82). Die Forschungen im Bereich der „polymodalen Nozizeptoren“ gehen in den molekularen z.B. immunzytologischen Bereich bzw. bis in die Microneurographie. Handwerker (41) fordert in diesem Zusammenhang ein besseres Verstehen der molekularen Funktionsweise der Nozizeptoren, um zu einer differenzierten Einteilung der Rezeptorklassen zu gelangen.

Die Antworten auf nozizeptive Reize im Tierexperiment z.B. durch den Reflex oder in der Messung von Mediatoren im Serum unterscheiden sich in vielen Bereichen maßgeblich und grundsätzlich von der z.B. verbalen Schmerzbewertung eines Menschen in seiner komplexen Wahrnehmung eines „schwachen“ oder eben eines „starken“ Schmerzes.

Betrachtet man beispielsweise wie Zimmermann (125) und Herz (44) die Reaktionen der Schmerzschwelle, so ist im Tierexperiment das Wegziehen des Rattenschwanzes (tail-flick) auf einen nozizeptiven Reiz anders als die Bewertung eines gesunden Probanden: „der Schmerz ist schwach“. Im ersten Fall (tail-flick) handelt es sich um objektive (Reflex-)Algesimetrie, im zweiten Fall um subjektive Algesimetrie. Die objektive Algesimetrie erfasst den „Schmerzreiz“ über physiologische Korrelate, kann aber im Humanexperiment nicht genauer und aussagekräftiger sein als die subjektive experimentelle Algesimetrie, weil der

Proband den physiologischen Reiz über sein individuelles Erleben psychologisch bewerten muss (vgl. (35) (36) (108)).

So sind einerseits die tierexperimentellen, wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Nozizeption und die Abläufe der Schmerzentstehung und deren Modulation notwendig, andererseits wird die subjektive Algesimetrie benötigt, um mit definierten, physiologischen Reizen und auf den Grundlagen der Psychophysik eine verlässliche Bewertung der Schmerzentwicklung zu erreichen. Das übergeordnete Ziel der Algesimetrie kann m.E. nur die Verbesserung der Schmerztherapie für den individuellen Menschen sein. Dazu ist die Entwicklung von Schmerzmodellen zur Prüfung von Medikamenten am Menschen unverzichtbar.

Um die Lücke zwischen Tierexperiment und leidenden Patienten zu schließen, fordert Bromm (13) bereits 1985 Schmerzexperimente am „gesunden, informierten, intelligenten und kooperativen“ Probanden unter kontrollierten experimentellen Bedingungen. Staahl et al. (109) (108) stellt in ihren beiden Übersichtsartikeln fest, dass weiterhin eine Notwendigkeit besteht, Grundlagenforschung hinsichtlich Medikamentenwirkungen im gut geplanten Humanexperiment im Schmerzmodell durchzuführen.

#### Algesimetrie:

Praktikable Verfahren der subjektiven Algesimetrie am gesunden Probanden sind für die Erforschung und Prüfung von Medikamenten erforderlich. Das bezieht sich sowohl auf die Bewertung medikamentöser Substanzen hinsichtlich der Wirksamkeit auf Schmerz als auch auf die Erfassung der Nebenwirkungen.

Laut Handwerker (40) und Staahl (109) ist „das Hauptproblem der Algesimetrie die Reproduzierbarkeit von Schmerzangaben“. Die „Testwiederholungsreliabilität“ kann nur durch die Konstanz der Schmerzbewertung auf den wiederholten Reiz geprüft werden. Wichtige Gründe für die Variation der Schmerzbewertung liegen in der Habituation, in der Sensibilisierung und an vielen weiteren Störvariablen (Tagesablauf, Versuchsleiter, Aufmerksamkeit und Konzentration, Angst,

unzureichende Einarbeitung in das Testprogramm, Motivationslage der Probanden u.a.m.).

Die Dimensionen der subjektiven Algesimetrie werden hier ausführlich erläutert, weil sie die Grundlagen der Gedanken zum vorliegenden Experiment sind (vgl. (125) (39)).

Die subjektive Algesimetrie erfasst die Endstrecke des Schmerzgeschehens und fußt auf physiologischen und psychologischen Dimensionen. Handwerker (39) sieht in der subjektiven Algesimetrie die Erfassung von bewussten, willkürlichen Mitteilungen über einen Schmerz als ein Spezialgebiet der Psychophysik, um auf die Grundlagen im Bereich der Physiologie und Psychologie hinzuweisen. Diese Feststellung beruht auf einem lang anhaltenden historischen Erkenntnisprozess der, wie Witte (119) ausführlich anhand der Protagonisten (Leriche, Foerster, Beecher u.a.m.) beschreibt, die Bewertung des Schmerzgeschehens als einen „verdrießlich-lästigen“, un-physiologischen Prozess aus dem Bereich der Pathologie herausführt.

Im Bereich der physiologischen Dimension steht am Anfang die Frage nach der Induktion des experimentellen Schmerzreizes, der über eine ausreichende räumliche und zeitliche Penetranz verfügen soll. Dieser wird über periphere und zentrale Nozizeption weitergeleitet und unterliegt dabei zentralen und peripheren Modulationen, die wiederum Angriffspunkte für Medikamente (z.B. ASS, Tramadol, Diazepam) bilden. Die zentrale Nozizeption wird im Bereich der subjektiven, psychischen Dimension als sensorisch diskriminativer und affektiver emotionaler Schmerz wahrgenommen, wobei eine gegenseitige Beeinflussung stattfindet. Daraus resultiert eine bewusste willkürliche Schmerzmitteilung, die von der subjektiven Algesimetrie gemessen wird.

Göbel (36) kritisiert m.E. zu Recht die strikte Einteilung in subjektive und objektive Algesimetrie, weil „objektiv im Sinne der Naturwissenschaften bedeutet, dass unterschiedliche Beobachter bei der Betrachtung eines Phänomens zu einem konsistenten Urteil gelangen“. Verschiedene „Schmerztestsysteme“ (z.B.

Tourniquet-Test, Kaltwasserreizung, Phalanx-Drucktest) können hinsichtlich dieser Voraussetzungen, Objektivität im Sinne von konsistenten Ergebnissen erreichen. Andererseits sind die Versuchsanordnungen hinsichtlich der Schmerzmethodik („wo die Intensität und die Modalitäten oft kaum kontrolliert werden“ (109)) sehr unterschiedlich und die Übertragung von Versuchsanordnungen auf andere Laboratorien ist schwierig, so dass verschiedene Laboratorien mit dem gleichen Schmerztestmodell Ergebnisse nicht reproduzieren können (vgl. (107) (109)).

Für die Reizapplikation gibt es laut Handwerker (40) für die subjektive Algesimetrie prinzipiell zwei Versuchsanordnungen: Erstens die „method of constant stimuli“ bei der verschieden starke Stimuli wiederholt appliziert werden und zweitens die „method of limits“ bei der sich der Reiz verändert (in unserem Fall wird der Reiz stärker) und verschiedene Schwellen bzw. Stufen oder Kategorien vom Probanden benannt werden. Die „method of limits“ zeigt oft eine größere Variabilität, weil die Reaktionszeit als wichtiger Faktor einfließt (124). Die verschiedenen Schwellen bzw. Stufen werden kategorisiert.

#### Schmerztestprogramm:

Der vorgestellte Schmerztest soll nach den Hauptkriterien der klassischen Testtheorie (19) (69) objektiv, reliabel und valide sein, in den Nebenkriterien normiert, vergleichbar, ökonomisch und nützlich sein.

Die Ziele der vorliegenden experimentellen Studie mit dem Namen NE1 90007 sind erstens die Aufstellung eines Schmerztestprogramms mit einem klinisch relevanten Schmerztest und zweitens Messungen mit den Mitteln der subjektiven Algesimetrie durchzuführen sowie drittens parallel ein umfangreiches Programm zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen anzugliedern. In der Literatur fällt auf, dass im Bereich der experimentellen Algesimetrie nur wenige Nebenwirkungstests angeschlossen sind, insbesondere wird gelegentlich vor dem Testbeginn die Persönlichkeitsstruktur selten aber die umfassende Befindlichkeit des Probanden

aufgezeichnet. Grundsätzlich sollten etablierte Medikamente und Placebo im Schmerztestprogramm getestet werden.

Das Forschungsinstitut für klinische Pharmakologie der Firma SmithKline-Beecham in Neuss, heute Focus Clinical Drug Development, Stresemannallee 6, 41460 Neuss, ist ein international agierendes Institut mit etwa 65 Mitarbeitern und beschäftigt sich mit der Prüfung von Medikamenten. Unter der Leitung von Frau Prof. Hildegard Sourgens ermöglichte das Forschungsinstitut die Zusammenarbeit mit der medizinischen Fakultät der Universität Münster im Sinne eines Sponsoring.

In der Vorbereitungsphase im Institut wurden über neun Monate verschiedene Schmerzmodelle aufgestellt und im Selbstversuch getestet. Zusätzlich wurden verschiedene Versuche zur Erfassung von Nebenwirkungen begutachtet. Dazu konnte ich auf die Erfahrungen des Forschungsinstitutes zurückgreifen, insbesondere auf die praktischen Arbeiten von Dr. Manfred Möller. Nach Literatuarbeit, verschiedenen Versuchsaufbauten und Messversuchen im Selbstversuch, Diskussionen mit Frau Prof. Sourgens, Dr. Möller und Dr. Eckl wurde der vorliegende Versuchsaufbau als Experiment entworfen und geplant. Die rechtlichen, finanziellen und organisatorischen Voraussetzungen stellte das Forschungsinstitut für klinische Pharmakologie in Neuss. Die Erarbeitung des Schmerztestprogrammes und seine konkrete Durchführung mit den Probanden erfolgten neben der vorliegenden Ergebnisdarstellung durch mich. Die Daten wurden auf der Grundlage des GCP (good clinical practice) erhoben, ausgearbeitet und archiviert.

#### Tourniquet-Test:

Im Zentrum des Experimentes steht ein Tourniquet-Schmerztest. Nach einer kritischen Analyse der vorliegenden algosimetrischen Methoden zur Testung von Analgetika kam Beecher (zitiert nach Handwerker (39) (7)) bereits 1957 zu der Erkenntnis, die damals verwendeten Methoden seien nicht ausreichend reproduzierbar bzw. unzureichend in der Induktion des Schmerzreizes

empfindlich. Dies gilt insbesondere auch deshalb, weil viele Schmerztests keine ausreichende räumliche und zeitliche Bahnung der peripheren und zentralen Nozizeption bewirken und dadurch keine ausreichende Penetranz innerhalb des Schmerzgeschehens erreichen.

Die Arbeitsgruppe um Beecher (102) entwickelte daraufhin den Tourniquet-Test, der wiederholt modifiziert wurde (104). Maßgebliche Weiterentwicklungen wurden von Posner (85) entwickelt. Posner et al. (85) untersuchte in 3 Studien (doppelblind, crossover) die Wirkung von Medikamenten auf einen modifizierten Tourniquet-Test (SETT). Auf diesen Grundlagen hatte im deutschsprachigen Raum insbesondere Göbel einen zuverlässigen Tourniquet-Test im Vergleich zu anderen Methoden zur Schmerzinduktion entwickelt (vgl. (36) (34) (40)).

Ein Vorteil des Tourniquet-Schmerztestes ist, dass die kurzfristige Reversibilität der Schmerzsensation gegeben ist, obwohl extrem starke Schmerzen im Testsystem auftreten. Im Gegensatz dazu zeigen unsere Voruntersuchungen, dass Bissübungen mit Anstrengungen in der Muskulus-Masseter-Gruppe am Kiefer zwar zu einem intensiven reproduzierbaren Ischämieschmerz führen, aber über Tage hinaus unangenehme Restschmerzen (ähnlich Muskelkater bei jeder Kaubewegung) verursachen, so dass ein Wocheneffekt über den Verlauf eines mehrwöchigen Testprogrammes vermutet wird, im Übrigen für Probanden die beschriebenen Nebenwirkungen m.E. nicht zumutbar sind.

Der Tourniquet-Test der Studie NE1 90007 in der hier vorliegenden, erneut modifizierten Form ruft einen ischämischen Schmerz hervor (35), der durch zusätzliche Muskelübungen verstärkt wird. Durch Kompression einer Blutdruckmanschette am Oberarm des Probanden auf 230 mm/hg wird eine gedrosselte Blutzirkulation bzw. Ischämie hervorgerufen. In unseren Vorstudien verändert die Dauer und Häufigkeit der Muskelübungen die Schmerzentwicklung und den Verlauf der Schmerzbewertung deutlich. Je stärker und häufiger die Muskulatur angestrengt wird, desto schneller steigt das Schmerzempfinden und desto kürzer wird der Schmerz toleriert.

Die hier durchgeführte, physikalisch exakt messbare Muskelanspannung und eine genau festgelegte zeitliche Abfolge der Muskelübungen im gesamten Testablauf stehen im Gegensatz zu vorherigen Tourniquet-Testprogrammen, in denen nur in der ersten Minute des Tests unscharf definierte Muskelübungen vorgesehen sind. Parallel dazu bewertet der Patient den sich entwickelnden Schmerz auf einem Schmerzbewertungsbogen mit vorgegebenen, neutralen Adjektiven.

Der Tourniquet-Test ermöglicht eine große Bandbreite der Schmerzentwicklung von einem sich langsam entwickelnden schwachen Schmerz bis zu einem extrem starken Schmerz, der m.E. emotional bewertet als unerträglich bezeichnet werden kann. Unter der großen Zahl experimenteller Schmerzreize wird der ischämische Schmerz unter Muskelübungen favorisiert, weil der Schmerz in seiner Intensität, Härte und Ernsthaftigkeit akuten Schmerz wirklichkeitsnah simuliert (102) (36). Durch die gedrosselte Blutzirkulation und die häufigen Muskelübungen wird das Mikromilieu im gesamten Ober- und Unterarm über verschiedenste Nozizeptoren, durch Aktivierung von Mechanozeptoren, pH-Wert-Verschiebungen, Ausschüttung von Mediatoren usw. zu einem umfangreichen, wirklichkeitsnahen Schmerz aufgebaut. Klinisch beschrieben setzt sich der Schmerz aus zwei Komponenten zusammen: erstens ein dumpfer, sich langsam entwickelnder Druckschmerz, der zweitens durch die Muskelübungen von einem starken ischämischen Schmerz überlagert wird. Klinisch entsprechen die Muskelübungen insbesondere im oberen Schmerzbewertungsbereich den Bewegungen einer verletzten Extremität bzw. bei Bewegungen einer claudicatio intermittens. Diese intensive Schmerzentwicklung kann von Probanden „problemlos“ bewertet werden (35).

In der Messmethodik kann eine Summationsberechnung der Schmerzentwicklung von der Berechnung einzelner Schmerzpunkte unterschieden werden. In NE1 90007 wird einerseits eine Summation der Schmerzstufen zum Erreichen robuster Ergebnisse angestrebt, andererseits werden die Maximaldurchgänge der Schmerzbewertung verglichen (56).

Weil es um die gesamte Bandbreite der Schmerzbewertung geht, werden einzelne „Peak-Pain-Points“ nicht herausgegriffen. Die individuelle Schmerzbewertung der Probanden wird erfasst und eine inter- und zusätzlich eine intraindividuelle Bearbeitung der Schmerzbewertung ermöglicht.

#### Schmerzbewertung:

Die Kategorisierung der Schmerzbewertung kann u.a. durch visuelle Analogskalen (VAS) oder verbale Schätzskalen (VRS) erfolgen. Die vorliegende VRS wurde mit sensorisch diskriminativen Adjektiven zur Auswahl durch den Probanden bestückt, wissend dass in der subjektiven Algesimetrie auch affektiv emotionale Aspekte in die Schmerzbewertung einfließen. Mögliche affektive Adjektive lassen in ihrer Emotionalität eine logische Steigerung nur erschwert erkennen. So kommen in unseren Voruntersuchungen bei der Frage der ansteigenden Ordnung der Adjektive störend, irritierend, unangenehm, beunruhigend usw. durch Probanden höchst unterschiedliche Ergebnisse zu Tage. Die Messung der subjektiven Schmerzbewertung erfolgt aufgrund dieser Beobachtungen diskriminativ sensorisch über einen Schmerzbewertungsbogen (VRS) mit sieben vorgegebenen, neutral formulierten Adjektiven. Jedes Adjektiv erhält skaliert den gleichen Raum. Im Gegensatz zur oft benutzten visuellen Analogskala (VAS) können die Schmerzstufen der VRS inter- und intraindividuell aufgrund der fest vorgegebenen Schmerzbewertungsstufen leichter verglichen werden (39). In den Voruntersuchungen hat sich auch ein linear kontinuierlicher Anstieg der Schmerzentwicklung gezeigt. Zusätzlich findet sich in den Vorstudien eine offensichtlich hohe intraindividuelle Konstanz hinsichtlich der Schmerzbewertungsstufen und insbesondere bezogen auf die Toleranz, was auf eine hohe Reliabilität hindeutet (so auch (36)). Eine Absenkung auf niedrigere Schmerzbewertungsstufen im Sinne einer Sensibilisierung oder Habituation besteht nicht.

Um eine emotional affektive Komponente bzw. eine zusätzliche Schwelle neben der Schmerzschwelle „schwacher Schmerz“ einzufügen, wird die von Wolff (120)

eingeführte Interventionsschwelle als „drug request point“ den Probanden angeboten.

Das vorliegende Schmerztestprogramm umfasst sechs Schmerztestmessungen pro Testtag über einen Zeitraum von 380 min. nach Medikamentengabe, um den Testablauf in der Wiederholung innerhalb eines Testtages zu überprüfen und dabei bekannte und geprüfte Substanzen in ihrer Wirkung auf die Schmerzbewertung über einen vergleichsweise langen Zeitraum zu beobachten.

Die Paralleluntersuchungen Eigenschaftswörterliste, Flickerfusionstest (CFF), Fingertapping-Test und Pauli-Test (Konzentrationsrechentest) sollen die Effekte auf die Befindlichkeit, die mentale bzw. kognitive Leistungsfähigkeit, die Sedation und die motorische Fitness untersuchen.

#### Medikation:

Für die Medikation und ihre Dosierung werden etablierte, häufig untersuchte Substanzen ausgewählt. ASS und Diazepam gehören zur WHO-Liste der unentbehrlichen Medikamente (116). Tramadol wird seit 1978 weltweit angewendet (5) (64) (98). Neben einer Placebogabe wird ASS 1200 mg als Medikament der Stufe 1 des aktuellen WHO-Stufenschemas eingesetzt. Da Posner (85) keine Wirkung von ASS 600 mg findet, besteht für NE1 90007 eine Dosisescalation auf 1200 mg. Stahl et al. (108) vermutet in Anlehnung an Kobal et al. (55), dass insbesondere bei Nicht-Opioid-Analgetika eine supratherapeutische Dosierung zur erfolgreichen Messung analgetischer Effekte erforderlich ist. Zusätzlich spricht für eine Dosisescalation die These, dass Schmerzinduktionen, die einen intensiven „Tiefenschmerz“ hervorrufen, weniger empfindlich sind, um „periphere“ Analgetika nachzuweisen. Morphine haben im Tourniquet-Test wiederholt analgetische Wirkungen gezeigt vgl. (23) (102) (85). Tramadol 100 mg als schwaches Opioid und „zentral“ wirksames Analgetikum der 2. Stufe des WHO-Schemas mit seiner relativ geringen Affinität zum MÜH-Rezeptor soll die Sensibilität des vorliegenden Tourniquet-Test untersuchen.

Zur Applikation von Diazepam 10 mg führen folgende Überlegungen: die affektiv-emotionale, psychische Komponente insbesondere des starken Schmerzes wurde

zitiert nach Witte (119) bereits durch Beecher (6) (8) mit Barbituraten erfolgreich behandelt bzw. wurde diese Behandlung bei Kriegsverletzten überhaupt erst möglich gemacht. Wenn Witte (119) auf Seite 6 des Artikels in den Absätzen 3-6 die Verdienste Beechers beschreibt, die im Erkennen und Behandeln der psychischen Komponente der (kriegsverletzten) Schmerzpatienten liegen, kritisiert er im 7. Absatz und in der Zusammenfassung eine „tendenzielle“ Trennung in der Grundlagenforschung Beechers bezüglich Psyche und Physiologie in der Betrachtung des pathologischen Schmerzgeschehens. Diese Bewertung Wittes teile ich nicht, sondern Beechers (6) Erkennen der psychischen Komponente des Schmerzes der Verletzten und ihre Behandlung mit Barbituraten (8) ist ein wichtiger Schritt in die Richtung eines klinisch umfassenden Therapieansatzes. Diazepam 10 mg in das modifizierte Tourniquet-Schmerztestprogramm einzufügen beruht auf genau dieser Überlegung, die sicher sowohl von Witte und Beecher geteilt würde, nämlich die „psychische Komponente“ des starken Schmerzes in der Schmerzbewertung pharmakologisch eben nicht nur durch klassische Analgetika zu beobachten.

Im Folgenden wird zunächst die Methodik erläutert und beschrieben. Dabei wird der Versuchsaufbau bis ins Detail dargestellt, um einerseits die Reproduzierbarkeit des Versuchsaufbaus zu ermöglichen und andererseits ableiten zu können, wie die Versuchsergebnisse erarbeitet worden sind. Im methodischen Aufbau werden insbesondere die Bemühungen zur Kontrolle der Störvariablen deutlich. In Kapitel 3 erfolgt die Darstellung der Ergebnisse, die anschließend in Kapitel 4 diskutiert werden.

## **2. Material und Methoden**

Das Protokoll der Studie trägt das Aktenzeichen NE1 90007. Bei der freiburger ethik-kommission GmbH international, Mozartstraße 21, 79104 Freiburg wurde durch die Firma SmithKline-Beecham Neuss, Clinical Pharmacology Research Institute, Stresemannallee 6, 41460 Neuss, unter der Leitung von Frau Prof. Sourgens ein Votum für diese Studie angefragt und erteilt. Unter dem Aktenzeichen 2011-426-f-S der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität wurde am 22.08.2011 ein erneutes positives Votum erteilt. Das Studiendesign und Studienprotokoll stimmt mit den Regeln der Deklaration von Helsinki 1964 (überarbeitet 1975 und 1983) überein. Alle Veränderungen am Studienprotokoll wurden datiert, dokumentiert und geprüft. Die gesamte Studie (Planung, Durchführung, Auswertung und Archivierung) erfolgte unter GCP-Richtlinien der ICH.

### **2.1 Material und Methoden**

#### **2.1.1 Zielsetzung**

Das Ziel des Experimentes ist die Aufstellung eines Schmerztestprogrammes. In diesem Programm soll erstens ein klinisch relevanter Schmerz induziert und gemessen werden, der den klassischen Gütekriterien der Testtheorie entspricht. Zweitens soll der Einfluss etablierter, schmerzmodulierender Substanzen auf den Schmerztest untersucht werden. Drittens sollen Nebenwirkungen des Schmerztestes und der Medikamente erfasst werden.

##### **2.1.1.1 Fragestellungen**

- Ist der Tourniquet-Test aus NE1 90007 objektiv, reliabel und valide?
- Ist die Schmerzinduktion des Tourniquet-Test aus NE1 90007 ohne moderate oder ernsthafte Nebenwirkungen am Probanden durchführbar?
- Sind die gewählten Schmerzbewertungsstufen in ihrer Anzahl und Kategorisierung ausreichend?

- Ist der zur emotionalen Schmerzbewertung eingeführte Interventionszeitpunkt (drug request point) für den Probanden integrierbar und sinnvoll?
- In welchen Bereichen der Schmerzbewertungsstufen zeigen sich Medikamentenwirkungen?
- Lassen sich Schmerztest-Responder und Non-Responder differenzieren?
- Welche Wirkungen zeigen sich durch den Schmerztest und/oder die Medikamente auf den Fingertapping-Test (motorische Fitness), den Flickerfusionstest (visuelle Diskrimination), EWL-N (Befindlichkeit) und den Konzentrationsrechentest nach Pauli?
- Welche Serumspiegel zeigen sich in der Pharmakokinetik?
- Ist das gewählte Schmerztestprogramm aus NE1 90007 durchführbar und zur Erfassung von Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten geeignet?

#### **2.1.1.2 Unabhängige und abhängige Variablen**

Die unabhängigen Variablen in NE1 90007 sind:

- Placebo
- ASS 1200 mg
- Tramadol 100 mg
- Diazepam 10 mg

Die abhängigen Variablen in NE1 90007 sind:

- Schmerzbewertung in sec. für die gewählten Schmerzstufen
- Interventionszeitpunkt (drug request point)
- Fingertapping-Frequenz
- Flickerfusionsfrequenz in hz
- Kategorien der Befindlichkeit lt. EWL-N
- Rechenpunkte im Konzentrationsrechentest nach Pauli
- Nebenwirkungsprofil
- Labordiagnostik

### 2.1.1.3 Störvariablen

Im Versuchsaufbau und in der Durchführung von NE1 90007 werden folgende Störvariablen berücksichtigt:

- Temperatur und Lichtverhältnisse
- Versuchsleiter
- Tagesablauf
- Messzeitpunkte
- Nahrungsaufnahme
- Medikamenten- und Drogenkonsum
- Testarm für den Schmerztest
- Motivation und Befindlichkeit
- Größe
- Alter
- Gewicht
- Gesundheitszustand
- Persönlichkeitsstruktur
- Anstrengende, körperliche Belastung

### 2.1.2 Studiendesign

15 Probanden (geplant 16) werden an jeweils 4 Versuchstagen mit jeweils einem Medikament untersucht. Die Studie wird in Form einer randomisierten Doppel-Blind 4 Part Cross-Over Studie mit jeweils einwöchigen Wash-out Phasen (repeated Latin squares) durchgeführt. Zuvor findet einmalig ein vollständiger Simulationstag ohne Medikation mit allen Testsystemen als run-in-Phase (day -6) statt.

Probanden und Versuchsleiter sind gegenüber dem am Versuchstag verwendeten Medikament verblindet. Die Darreichungsform in identischer Kapselform lässt weder für den Probanden noch für den Versuchsleiter einen Rückschluss auf die Medikation zu. Die Medikationen sind gleichmäßig auf die Versuchstage aufgeteilt. Der Proband hat vier Mal den gleichen Wochentag innerhalb der Testwoche z.B.

Dienstag als Testtag. Alle Versuche und Untersuchungen des Probanden laufen am Testtag immer zur gleichen Tageszeit (Anhang 9.4).

*Tabelle 1: Exemplarischer Tagesablauf von Proband 1*

|       |  |
|-------|--|
| 7.30  | Urinabgabe („Drogenscreening“), Combur 9 Test  |
| 8.00  | Befindlichkeitstest I: Eigenschaftswörterliste = EWL-N   |
| 8.30  | Frühstück  |
| 9.00  | Testdurchgang I: Blutabnahme (Hämatologie, klinische Chemie, Pharmakokinetik) Fingertapping-Test, Konzentrationsrechentest, Flickerfusionstest, Tourniquet-Schmerztest „predose“ (immer exakt in dieser Reihenfolge) |
| 9.20  | Medikamenteneinnahme unter Aufsicht. 2 identische Kapseln mit 100 ml Wasser  |
| 10.20 | Testdurchgang II: Blutabnahme, Pharmakokinetik, Fingertapping-Test, Konzentrationsrechentest, Flickerfusionstest, Tourniquet-Schmerztest („60 min.“)   |
| 11.40 | Testdurchgang III: Blutabnahme, Pharmakokinetik, Fingertapping-Test, Konzentrationsrechentest, Flickerfusionstest, Tourniquet-Schmerztest („140 min.“)   |
| 12.00 | Befindlichkeitstest II: Eigenschaftswörterliste  |
| 12.20 | Mittagessen mit Proband 2  |
| 13.00 | Testdurchgang IV: Blutabnahme, Pharmakokinetik, Fingertapping-Test, Konzentrationsrechentest, Flickerfusionstest, Tourniquet-Schmerztest („220 min.“)  |
| 14.20 | Testdurchgang V: Blutabnahme, Pharmakokinetik, Fingertapping-Test, Konzentrationsrechentest, Flickerfusionstest, Tourniquet-Schmerztest („300 min.“)   |
| 15.00 | Kuchen mit Proband 2   |
| 15.40 | Testdurchgang VI: Blutabnahme, Pharmakokinetik, Fingertapping-Test, Konzentrationsrechentest, Flickerfusionstest, Tourniquet-Schmerztest („380 min.“)  |
| 16.00 | Befindlichkeitstest III: Eigenschaftswörterliste   |
| 16.20 | Abfragen von Nebenwirkungen  |

Die übrigen 3 Probanden je Testtag verschieben sich jeweils um 20 min. bei den Testdurchgängen. Eine Wiederholung erfolgt insgesamt 4x im Wochenabstand am gleichen Testtag mit jeweils einer anderen Medikation.

### 2.1.3 Probanden

16 gesunde männliche Probanden, die sich freiwillig auf die Ausschreibung der Studie melden und die ausführlichen Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich Alter, Gewicht, Gesundheitszustand, Drogenscreening usw. erfüllen, werden für die Studie eingeschlossen. Die Probanden werden unter einer zufällig vergebenen 3-4 stelligen Panel ID. (Probandennummer) geführt.

Die Probanden sind zwischen 24 und 34 Jahre alt. Das Durchschnittsalter beträgt 27,3 Jahre. Die Durchschnittsgröße der Probanden beträgt 181 cm (171-202 cm). Das Durchschnittsgewicht liegt bei 73,1 kg (60-95 kg).

### **2.1.3.1 Information und Einverständnis**

13 Tage vor Studienbeginn werden die Probanden vom verantwortlichen Studienarzt über die Studie umfänglich informiert. Dabei werden alle denkbaren Risiken erläutert. Die Probanden werden darauf hingewiesen, dass sie die Studie zu jedem Zeitpunkt auf eigenen Wunsch ohne Angabe von Gründen verlassen können. Ein Versicherungsschutz gemäß den gesetzlichen Vorschriften der Bundesrepublik Deutschland besteht. Alle gültigen Datenschutzrichtlinien werden streng eingehalten.

7-10 Tage vor Beginn der medizinischen Untersuchung unterzeichnen die Probanden eine Einwilligungserklärung mit der sie bestätigen, die Aufklärung über die Studie gehört und verstanden zu haben und dass sie mit der Teilnahme einverstanden sind. Einige Tage nach der Studie (run-out-Info, Anhang 9.4) werden die Probanden über die Studienergebnisse und eventuelle pathologische Ergebnisse der medizinischen Untersuchungen unterrichtet.

Ein Proband hat ohne Angaben von Gründen die Studie vor Beginn der Probendurchgänge (day -6) abgebrochen und die Studie verlassen. Aufgrund des geringen zeitlichen Abstandes zum eigentlichen Versuchsbeginn und nach Abschluss der medizinischen Untersuchungen konnte kein Proband nachnominiert werden.

### **2.1.3.2 Einschlusskriterien**

Männliche Probanden

- Alter: 21-39 Jahre
- Bestehen der medizinischen Untersuchungen an den Tagen -7, -8, -9, -10 einschließlich Krankengeschichte, klinische körperliche Untersuchung, Elektrokardiographie, Blutdruckmessungen, Pulsmessung, Gewicht- und Größenmessung, Lungenfunktionstest.
- Durchführung von Hämatologie, klinischer Chemie und Urinalysen an den Tagen -7, -8, -9, -10.

### 2.1.3.3 Ausschlusskriterien

- Weibliche Probanden
- Männliche Probanden, die
  - 25 Prozent mit Körpergewicht oder Körpergröße vom Durchschnitt-Normalmaß (Körpergröße -100 in Kilogramm) abweichen.
  - pathologische oder relevante Veränderungen bei einer der Untersuchungen aufweisen (siehe 2.1.3.2).
  - Medikamente einnehmen oder in den letzten 7 Tagen vor der Dosierung der Testmedikation ein Medikament eingenommen haben (verschriebene oder auch frei verkäufliche Medikamente).
  - in den letzten 8 Wochen Studienmedikationen eingenommen haben.
  - Alkohol- oder Drogenmissbrauch in ihrer Krankengeschichte aufweisen.
  - bekannte oder anzunehmende Allergien aufweisen.
  - bekannte psychiatrische und neurologische Erkrankungen haben oder hatten, insbesondere Epilepsie.

### 2.1.3.4 Drop-outs, medizinische Versorgung

Auch nach vollzogener Aufklärung und unterschriebener Einwilligungserklärung kann ein Proband die Studie ohne Begründung verlassen. Allerdings wird eine Benachrichtigung des Institutes erwartet.

Für den Fall, dass ein Proband die Studie nicht vollständig abschließt, muss der verantwortliche Arzt des Institutes für Humanpharmakologie das Ausscheiden dokumentieren. Sollte sich der Proband nicht selbstständig bei der Studienleitung abmelden, versucht das Forschungsinstitut den Probanden vorsorglich zu kontaktieren.

Bei medizinischen Zwischenfällen wird der Proband gemäß den internationalen Notfallrichtlinien behandelt. Die notfallmedizinische Ausrüstung steht zu jeder Zeit im Institut für Humanpharmakologie bereit.

### **2.1.3.5 Vorschriften für die Probanden**

Den Probanden wurden folgende Verbote auferlegt: Drogen, Medikamente (rezeptiert oder frei verkäuflich), Alkohol, Kaffee, schwarzer Tee, chininhaltige Getränke, Speisen nach 22.00 Uhr des Vortages, anstrengende körperliche Arbeit, Sport. Erlaubt sind maximal 2 Videofilme/Testtag.

### **2.1.4 Ernährung**

Die Probanden kommen nüchtern zu den Testtagen. Ab 22.00 Uhr des Vortages sind keine Speisen oder Getränke bis auf Mineralwasser erlaubt. Mahlzeiten erhalten die Probanden gemäß dem Testprogramm. Frühstück und Mittagessen sind an allen Testtagen gleich.

### **2.1.5 Medizinische Untersuchung der Probanden, Labordiagnostik**

Aufgeteilt auf die Tage -7 bis -10 vor Testtag 1 erhalten die Probanden eine umfangreiche medizinische Eingangsuntersuchung. Folgende Untersuchungen werden durchgeführt:

- Blutdruck (systolisch und diastolisch) an beiden Armen
- EKG (nach 5 min. Ruhezeit, 12 Kanal-Standard EKG)
- Lungenfunktionstest (Vitalkapazität, Residualvolumen, expiratorisches Residualvolumen, Atemzugvolumen, Atemfrequenz, forcierte Vitalkapazität, absolute expiratorische Sekundenkapazität, relative expiratorische Sekundenkapazität (Tiffenau-Test))
- Labordiagnostik: Hämatologie (HB, PVC, RBC, MCV, MCH, MCHC, Leukozyten, Thrombozyten, ESR, Quick, PTT, TT, Fibrinogen), klinische Chemie (AP, GPT, GOT, Gamma GT, LDH, CPK, HBDH, Bilirubin, Kreatinin, Albumin, Glucose, Harnsäure, Cholesterin, Triglyceride, Natrium, Kalium, Calcium), Urinchemie (Combur 9 Test, pH-Wert, Eiweiß, Glucose, Keton, Urobilinogen, Leukozyten). Bei Auffälligkeiten erfolgt eine Urinmikroskopie.

### **2.1.6 Drogenscreening**

Um Veränderungen im Testprogramm durch Alkohol und Drogen zu vermeiden werden alle Probanden einem Alkoholtest und einem Urin-Drogenscreening unterworfen. Drogen- und Alkoholtest werden bei allen Probanden am Tag der Eingangsuntersuchung, am Run-in-Tag (day -6), am ersten Testtag (day 1) und unangemeldet nach dem Zufallsprinzip im Verlauf des Testprogrammes durchgeführt. Dabei wird im Morgenurin auf folgende Substanzen getestet: Kokain, Benzodiazepine, Amphetamine, Barbiturate, THC, Opiate.

### **2.1.7 Erfassung von Nebenwirkungen**

Die Probanden werden nach Abschluss des Testprogramms am selben Testtag nach Nebenwirkungen befragt. Mögliche Symptome und Beschwerden werden mit Uhrzeit, Dauer der Veränderung und Intensität ebenso wie die evtl. Behandlung dokumentiert.

### **2.1.8 Medikationen**

#### **2.1.8.1 ASS**

Acetylsalicylsäure (Solpyron-Fa. Beecham Wülfig), (Batch-Nr.: 00109 A 0008) Kapsel zu je ASS 600 mg. Im Testprogramm werden 2 Kapseln mit je 600 mg = ASS 1200 mg verabreicht.

#### **2.1.8.2 Diazepam**

Diazepam (Valium-Fa. Roche), (Batch-Nr.: 10111) Kapsel zu je Diazepam 5 mg. Im Testprogramm werden 2 Kapseln mit je 5 mg = Diazepam 10 mg verabreicht.

#### **2.1.8.3 Tramadol**

Tramadol (Tramadol-Fa. Grünenthal), (Batch-Nr. 302EE), Kapsel zu je Tramadol 50 mg. Im Testprogramm werden 2 Kapseln mit je 50 mg = Tramadol 100 mg verabreicht.

#### **2.1.8.4 Placebo**

Placebo, (Batch-Nr. 03085 A 01347). Die Kapseln enthalten Laktose. Im Testprogramm werden 2 Kapseln mit Laktose verabreicht.

### 2.1.8.5 Zubereitung der Medikationen

Alle Medikamente werden unter kontrollierter Qualitätskontrolle durch Mitarbeiter der Firma SmithKline-Beecham in Gronau in Gelatinekapseln verbracht. Die Kapseln sind für alle Medikamente gleich und können weder vom Probanden noch vom Versuchsleiter unterschieden werden. Die Medikationen werden im Beisein einer zweiten Person in verschlossene Kunststoffbecher abgefüllt. Der Behälter ist mit der Studiennummer und der Probandennummer beschriftet.

### 2.1.9 Randomisierung der Dosierungsgruppen

Die Randomisierung der Medikamentenabfolge (Randomisierungstabelle: Campbell, R.C.; Statistische Methoden für Biologie und Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971, Seite 236) erfolgt unabhängig von der Randomisierung des zu untersuchenden Testarmes (16) für den Tourniquet-Test.

Die 16 Probanden werden auf 4 Testgruppen mit jeweils 4 Probanden eingeteilt. Jede Gruppe enthält 4 Probanden. Jede Gruppe wird dann eigenständig auf eine Medikamentenabfolge A, B, C, D randomisiert.

Medikamentenabfolge:

A = Placebo/ASS/Tramadol/Diazepam

B = ASS/Tramadol/Diazepam/Placebo

C = Tramadol/Diazepam/Placebo/ASS

D = Diazepam/Placebo/ASS/Tramadol

Die Probanden werden in aufsteigender Reihenfolge (Probandennummer/Panel ID.) geordnet z.B. in der Untersuchungsgruppe 1 (492, 547, 787, 1654). Je nach Ziffer in der Randomisierungstabelle werden die Probanden einer Medikamentenabfolge innerhalb ihrer Untersuchungsgruppe zugeordnet (Ziffer 1 oder 2 = A, Ziffer 3 oder 4 = B, Ziffer 5 oder 6 = C, Ziffer 7 oder 8 = D).

Beispiel: für Proband 492 erscheint in der Randomisierungstabelle zufällig die Ziffer 5 oder 6 auf Seite 236, Zeile 2, Beginn 6. Ziffer, deshalb wird dieser der Untersuchungsgruppe C zugeordnet.

*Tabelle 2: Probanden der Untersuchungsgruppe 1 (Seite 236, Zeile 2, Beginn Ziffer 6): 492, 547, 787, 1654,*

| Medikamentenabfolge | A    | B   | C   | D   |
|---------------------|------|-----|-----|-----|
| Proband             | 1654 | 787 | 492 | 547 |

*Tabelle 3: Probanden der Untersuchungsgruppe 2 (Zeile 9, Beginn Ziffer 17): 1587, 1611, 1621, 1633*

| Medikamentenabfolge | A    | B    | C    | D    |
|---------------------|------|------|------|------|
| Proband             | 1611 | 1621 | 1633 | 1587 |

*Tabelle 4: Probanden der Untersuchungsgruppe 3 (Zeile 23, Beginn Ziffer 22): 910, 1016, 1503, 1653*

| Medikamentenabfolge | A    | B   | C    | D    |
|---------------------|------|-----|------|------|
| Proband             | 1016 | 910 | 1503 | 1653 |

*Tabelle 5: Probanden der Untersuchungsgruppe 4 (Zeile 7, Beginn Ziffer 18): 1091, 1594, 1595, 1655*

| Medikamentenabfolge | A    | B    | C    | D    |
|---------------------|------|------|------|------|
| Proband             | 1594 | 1091 | 1655 | 1595 |

Das Randomisierungsschema wird in versiegelten Umschlägen im Safe des Medikamentenraumes des Forschungsinstitutes aufbewahrt. Im Notfall ist dem diensthabenden Arzt der Zugang zur Randomisierung jederzeit möglich. Im Fall einer Öffnung der versiegelten Umschläge würde die Studie offen weitergeführt. Dieser Fall trat im Verlauf der Studie nicht ein.

### **2.1.10 Statistische Methodik**

Sowohl die statistischen Vorplanungen zur Ermittlung der notwendigen Zahl von Probanden zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellungen als auch die statistische Auswertung der Testergebnisse wurde von der Statistischen Abteilung der Firma SmithKline-Beecham in London und Neuss durchgeführt. Im Jahr 2010 wurden die gesamten statistischen Berechnungen dem Institut für Biomathematik der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität vorgelegt und nach Prüfung für ordnungsgemäß erachtet.

Das generelle Signifikanzniveau liegt auf dem Niveau von 5% (Tourniquet-Test, Responder-Berechnungen, Fingertapping-Test, Flickerfusionstest).

Nach folgender statistischer Methodik wurde die Studie analysiert:

Nach jeweiliger Prüfung der Normalverteilung der Daten wird zunächst ein multivariater Zugang (Proc. GLM) benutzt, um die Effekte von Zeit, Medikation (Treatment) und Testtag (Period) zu untersuchen, unter Einschluss aller 6 Zeitmesspunkte (Vordosierung = 0, 60, 140, 220, 300, 380 min.) pro Testtag.

Wenn die Medikation in ihrer Gesamtwirkung signifikante Effekte aufweist ( $p < 5\%$ ) werden mit dem gleichen Modell Einzelvergleiche zwischen Placebo und den Medikationen angestrengt und Analysen über die durchschnittlichen Nachdosierungswerte und maximalen Nachdosierungswerte durchgeführt. Zusätzlich wird die Vergleichbarkeit der Vordosierungswerte getestet.

Die Varianzanalysen (ANOVA, einschließlich Gruppe, Testtag, Subjekt, Medikation) werden gefolgt von einem Paarvergleich (pairwise comparisons) bezüglich Medikation und Testtag (wenn insgesamt signifikant) entsprechend dem Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Test angeschlossen. Der hier benutzte REGW-Spannweiten-Test kontrolliert den Typ I Experimentfehler (alpha-Fehler) und weist mit einem absteigenden Mehrschrittverfahren eine anerkannt gute Trennschärfe auf (vgl. (89) (90) (93)).

Unterschiedliche Buchstaben in den statistischen Tabellen bedeuten signifikante Unterschiede. Gleiche Buchstaben zeigen fehlende signifikante Unterschiede.

### **2.1.11 Endpunkte der Statistischen Analytik**

Tourniquet-Test:

- 1: Schmerztoleranz: entspricht Testbeginn bis Abbruch Schmerztest (0-8).  
Durchschnitt aller Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost mean). Maximaldurchgang der Nachdosierungsdurchgänge (TMAX Mean)
- 2: Schmerzzeit der Schmerzstufen 1-4, Effekte auf die schwache Schmerzintensität

- 3: Schmerzzeit der Schmerzstufen 2-6, Effekte auf die moderate Schmerzintensität
- 4: Schmerzzeit der Schmerzstufen 5-8, Effekte auf die hohe Schmerzintensität
- 5: Intraindividuelle Analyse der Schmerzstufenzeiten mittels Rangskalentest zur Ermittlung von Schmerztestrespondern (siehe 2.2.5.6)
- 6: Reliabilitätsberechnung Cronbach's alpha

#### Fingertapping-Test:

- 1: Fingertapping Rate aller Vordosierungsdurchgänge (PRE mean)
- 2: Fingertapping Rate aller Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost mean)
- 3: Fingertapping Rate des maximalen Nachdosierungsdurchganges (TMAX mean)
- 4: Fingertapping Rate des minimalen Nachdosierungsdurchganges (TMIN mean)

#### Flickerfusionstest:

- 1: Flickerfusionsfrequenz aller Vordosierungsdurchgänge (PRE mean)
- 2: Flickerfusionsfrequenz aller Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost mean)
- 3: Flickerfusionsfrequenz des maximalen Nachdosierungsdurchganges (TMAX mean)

#### Pauli-Test und EWL-N:

Der Pauli-Test (Konzentrationsrechentest) und die Eigenschaftswörterliste (EWL-N, emotionale Befindlichkeit) werden deskriptiv aufgearbeitet.

## **2.2 Tourniquet-Test**

Der Tourniquet-Test erfasst in der experimentellen Schmerzforschung Einflüsse auf die Schmerzentstehung und insbesondere auf die Schmerzentwicklung.

Durch Kompression einer Blutdruckmanschette am Oberarm des Probanden auf 230 mm/hg wird eine Ischämie hervorgerufen. Nach einer übungsfreien ersten Testminute werden immer gleiche, definierte Muskelübungen mit einer Kraftanstrengung von 6,85 kp durch einen Handmuskeltrainer alle 10 sec. im Testablauf integriert, die zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauches in der Muskulatur führen und den ischämischen Schmerz verstärken. Die Muskelübung ist überwiegend exzentrisch aber auch isometrisch. Die muskuläre Anstrengung ist für die Probanden im Versuchsablauf intra- und interindividuell gleich.

### **2.2.1 Anwendungsbereich des Tourniquet-Test**

Der Anwendungsbereich umfasst im günstigsten Fall den Vergleich von analgetischen Standardpräparaten mit Placebodosierungen einerseits oder mit zu erforschenden Substanzen hinsichtlich ihrer vermuteten analgetischen Komponente andererseits.

Die Wirkung von Medikationen (Placebo, analgetische Standardpräparate unter Berücksichtigung ihrer Dosis bzw. ihrer Pharmakokinetik und auch die Erforschung potentiell analgetischer Substanzen) auf experimentell erzeugten, ischämischen Schmerz wird erfasst.

### **2.2.2 Grundsätze der Testdurchführung, allgemeine Rahmenbedingungen**

Im Testraum muss es ruhig sein. Nur der Proband und der Versuchsleiter halten sich dort auf. Uhren sind für den Probanden nicht sichtbar. Der Proband trägt während des Testes keine Armbanduhr.

Der Proband wird über die im Tourniquet-Test erreichte Zeit auch auf Anfrage nicht unterrichtet. Der Versuchsleiter hat sich jeder emotionalen oder bewertenden Bemerkung zu enthalten und sollte sich in diesem Zusammenhang auch über seine Mimik im Klaren sein sowie bewertendes Verhalten vermeiden.

Vor und während des Testdurchganges, aber auch am Tag -6 vor dem eigentlichen Testbeginn werden die Probanden auf folgende Punkte hingewiesen:

1. Der Proband soll seine Aufmerksamkeit auf die Entwicklung des Schmerzes in Hand und Unterarm lenken. Das gilt insbesondere für die unteren Schmerzbewertungsstufen.
2. Der Proband soll durch Beobachtung entscheiden, wann der Schmerz im Vergleich zur vorhergehenden Bewertung eine neue Qualität in der Bewertung erreicht. Eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Schmerzbewertungsstufen wird nicht erwartet.
3. Der gesamte Bereich zwischen beginnendem und einem zum Abbruch zwingenden Schmerz soll durchmessen werden. Alle Punkte der Schmerzbewertung sollen durch den Probanden benutzt werden.
4. Punkt 3 gilt als Aufforderung für jeden Durchgang des Tourniquet-Testes. „Extrem starker“ Schmerz soll der tatsächlichen subjektiven Empfindung entsprechen.
5. Die Probanden werden unterrichtet, dass die Adjektive, die auf dem Schmerzbewertungsbogen (Anhang) während des Tourniquet-Testes den Probanden vorliegen, so ausgewählt sind, dass sie den Schmerz nicht emotional bewerten sondern ihn wertfrei beschreiben. In dieser Hinsicht geben sie sicher nicht die im Alltag benutzten Schmerzkriterien wieder. Die Notwendigkeit einer deskriptiven Schmerzbewertung für die Zielvorstellungen des Testprogramms wird erläutert.
6. Der Schmerzbewertungsbogen enthält unter den Bewertungsstufen einen abgedruckten Satz (Anhang) zum Interventionszeitpunkt, d.h. zu diesem Zeitpunkt würde der Proband bei gleicher Schmerzintensität unter nicht experimentellen Umständen etwas unternehmen z.B. ein Medikament einnehmen oder einen Arztbesuch anstrengen. Der Interventionszeitpunkt wird zur Anwendung empfohlen, stellt jedoch für den Probanden keine verpflichtende Aufgabe fest.

Durch Randomisierung wird der rechte oder linke Arm als „Testarm“ für den gesamten Studienverlauf zufällig zugeteilt. Die Probanden werden dazu in zwei Gruppen unterteilt, so dass jede Gruppe aus 8 Probanden besteht.

Gruppe A: Messung Tourniquet-Test rechter Arm

Gruppe B: Messung Tourniquet-Test linker Arm

Die Probanden werden aufsteigend gemäß ihrer Probandennummer (Panel ID) angeordnet. Die Probandennummer (Panel ID) ist zufällig vergeben. Die Randomisierung erfolgt unabhängig von der Gruppenzuteilung der Testtage und unabhängig von der Randomisierung der Medikamentengabe.

Quelle: Campbell, R.C.; Statistische Methoden für Biologie und Medizin 1; Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971, Seite 236

Beginn: Seite 236, 11. Zeile, Ziffer 14

Bei ungerader Ziffer : Zuordnung des Probanden zur Gruppe A (rechter Arm)

Bei gerader Ziffer : Zuordnung des Probanden zur Gruppe B (linker Arm)

Sobald einer Gruppe 8 Probanden zugeteilt sind, wird die noch unvollständige Gruppe entsprechend aufgefüllt.

*Tabelle 6: Ergebnis der Randomisierung*

| Gruppe A (rechter Arm) | Gruppe B (linker Arm) |
|------------------------|-----------------------|
| 547                    | 492                   |
| 787                    | 910                   |
| 1016                   | 1091                  |
| 1503                   | 1587                  |
| 1594                   | 1595                  |
| 1633                   | 1611                  |
| 1654                   | 1621                  |
| 1655                   | 1653                  |

Anmerkung: Aus medizinischen Gründen wird Proband 1621 in allen Durchgängen den rechten Arm für den Tourniquet-Test benutzen.

### 2.2.3 Material

#### 2.2.3.1 Dokumentationsbogen Tourniquet-Test

Auf dem Dokumentationsbogen (Anhang 9.4) werden je Testdurchgang folgende Daten aufgezeichnet:

- Studiennummer
- Identifikationsnummer des Probanden (Panel ID.)
- Probandennummer der Studie
- Studientag, Datum
- Testarm, gleichzeitige Kontrolle
- Uhrzeit und Durchgang (römische Ziffer)
- Interventionszeitpunkt
- Gesamtzeitdauer der Schmerzempfindung (pain sensitivity range)
- Schwelle und Toleranz
- Beginn (Minuten und Sekunden) der sieben Schmerzbewertungsstufen und Testabbruch

#### 2.2.3.2 Schmerzbewertungsbogen für den Probanden

Der Schmerzbewertungsbogen (Anhang 9.4) enthält im Wesentlichen:

1: Sieben Schmerz bewertende Adjektive und das Kriterium Abbruch des Schmerztestes (im Sinne von nicht länger ertragbar). Optisch haben die Felder der Schmerzbewertungsstufen die gleiche Größe. Die Adjektive sind absichtlich neutral deskriptiv gehalten. Sie sind in ansteigender Reihe angeordnet.

Die Schmerzbewertungsstufen sind:

|              |   |
|--------------|---|
| schwach      | 1 |
| merklich     | 2 |
| deutlich     | 3 |
| mäßig stark  | 4 |
| stark        | 5 |
| sehr stark   | 6 |
| extrem stark | 7 |

Zusätzlich ergibt sich der Punkt 0 (Beginn des Schmerztestes) und Punkt 8 (Abbruch des Schmerztestes). Die Zeit vom Beginn des Schmerztestes (Punkt 0) bis zum Abbruch (Punkt 8) wird als Toleranz bezeichnet. Die Schwelle (Treshold) ist die Zeit vom Testbeginn (Punkt 0) bis der Proband den Reiz als schwachen Schmerz bewertet.

- 2: Die Möglichkeit einen fiktiven Interventionszeitpunkt zu benennen, der durch folgenden Satz angeboten wird: „Wäre der Schmerz immer vorhanden, würde ich etwas unternehmen.“

Der Dokumentationsbogen und der Schmerzbewertungsbogen sind für alle Probanden und alle Testdurchgänge gleich.

Materialien für den Testaufbau:

- Stoppuhr mit Sekundenzeiger (geeicht)
- Blutdruckmessgerät (geeicht) mit normaler, standardisierter Manschette
- Handmuskeltrainer, dessen Feder durch eine Kraft von 6,85 kp zusammengedrückt wird bis sich die Griffe berühren
- Sichtblende, die zwischen Uhr und Dokumentationsbogen auf der Seite des Versuchsleiters und dem Probanden aufgestellt wird

#### **2.2.4 Durchführung Tourniquet-Test**

Der Proband und der Versuchsleiter sitzen sich an einem Tisch gegenüber. Zwischen ihnen steht die Sichtblende, die verhindert, dass der Proband die Uhr bzw. die zu notierenden Zeiten einsehen kann. Die Stoppuhr ist zurückgestellt, vor dem Probanden liegt der Schmerzbewertungsbogen, vor dem Versuchsleiter der entsprechende Dokumentationsbogen.

Der Versuchsleiter bringt die Blutdruckmanschette an dem durch Randomisierung festgestellten Oberarm an. Die Luftschläuche der Manschette liegen im Septum intermusculare brachii mediale. Der Proband hält den Handmuskeltrainer in der Hand des Testarmes. Die Manschette muss am Oberarm glatt und ohne Faltenwurf anliegen, da ansonsten schon durch das Aufpumpen der Manschette Schmerzen verursacht werden können. Die Manschette wird auf 230 mm/hg zügig

aufgepumpt. Sind 230 mm/hg sicher erreicht, drückt der Versuchsleiter die Stoppuhr und kündigt dem Probanden den Testbeginn an.

Nach einer Minute ohne Muskelübungen gibt der Versuchsleiter dem Probanden alle 10 Sekunden einen Hinweis, den Handmuskeltrainer zu betätigen. Der Proband drückt das Gerät kurz aber vollständig zusammen. Der Versuchsleiter achtet darauf, dass sich die Griffe berühren, um eine gleichmäßige und vergleichbare Kraftanwendung zu erlangen.

Verspürt der Proband einen schwachen Schmerz, teilt er den Beginn des Schmerzes dem Versuchsleiter mit, worauf dieser sofort die entsprechende Zeit notiert. Danach berichtet der Proband jeweils sobald die nächste Schmerzstufe erreicht wird. Die festgehaltenen Zeiten entsprechen also dem Wechsel von einer Schmerzstufe zur nächsten. Ebenso werden die folgenden Schmerzbewertungsstufen bis zum „extrem starken“ Schmerz durchlaufen.

Die im Abstand von 10 Sekunden folgenden Aktionen mit dem Muskeltrainer sind dabei exakt und kontrolliert durchzuführen.

Kann bzw. will der Proband den „extrem starken“ Schmerz nicht mehr ertragen, sagt er: „Schluss!“ oder „Abbruch!“. Sofort löst der Versuchsleiter den Verschluss der Blutdruckmanschette und notiert die entsprechende Zeit auf dem Dokumentationsbogen.

Es kommt möglicherweise vor, dass die Blutdruckmanschette insbesondere durch unsachgemäßes Anlegen schon durch das Aufpumpen zu Beginn des Tourniquet-Tests zu Schmerzen im Oberarm führt. Die Probanden sind davon unterrichtet, dem Versuchsleiter diesen Schmerz sofort mitzuteilen. In diesen Fällen wird die Manschette erneut angelegt.

## **2.2.5 Auswertung Tourniquet-Test**

### **2.2.5.1 Retest-Reliabilität**

Eine Kerngröße bei Studien mit wiederholten Messungen ist die Reliabilität. Diese beschreibt, wie genau sich wiederholende Messungen entsprechen und stellt sicher, dass eine eventuelle intraindividuelle Varianz das Gesamtergebnis nicht allzu stark beeinflusst. Dazu kann untersucht werden, wie Messungen zu verschiedenen Messzeiten miteinander korrelieren oder wie genau die individuellen Messungen den jeweiligen Probanden zugeordnet werden können. Die erste Methode wird hier durch die Korrelation der Toleranzwerte der Predose-Durchgänge (noch ohne Medikamentenwirkung) zwischen verschiedenen Testwochen berechnet. Sind die Korrelationskoeffizienten hoch, kann von einer hohen Zuverlässigkeit der Methode ausgegangen werden.

### **2.2.5.2 Ähnlichkeitsmetrik**

Um die individuelle Konstanz der Probanden zu untersuchen, wird hier eine Ähnlichkeitsmetrik verwendet. Dazu wird, analog zur Methode von Machens et al. (68), von jedem Probanden der Verlauf der Dauern der Schmerzbewertungsstufen eines Predose-Durchgangs zufällig als Modell gewählt und mit denen der anderen Durchgänge (4 Predose-Durchgänge von 15 Probanden) verglichen. Die Ähnlichkeitsmetrik besteht aus der quadrierten Differenz der Messwerte (Dauer der Schmerzbewertungsstufen). Jeder Durchgang wird daraufhin dem Probanden zugeordnet, bei dem das Differenzmaß am geringsten ist und die Zuordnung in einer Zählmatrix festgehalten. Wird also dem Probanden 3 genau 4x sein eigener Durchgang zugewiesen, ist die Matrix an der Stelle „Zeile 3, Spalte 3“ gleich 4. Teilt man durch die Anzahl der Predose-Durchgänge (4), erhält man eine Zuordnungswahrscheinlichkeit zwischen 0 und 1. Um eventuelle statistische Ungleichheiten bei der Auswahl der Modelldurchgänge zu vermeiden, wird das Verfahren 100x unabhängig durchgeführt und die Ergebnisse verrechnet (siehe 3.1.1.2).

### 2.2.5.3 Cronbach's alpha

Mit diesem Index wird die innere Konsistenz eines Messsystems untersucht, also die Frage, ob das Messsystem wirklich nur die beabsichtigte Größe misst oder ob andere Faktoren die Ergebnisse beeinflussen (35) (19). Cronbach's alpha wird als Differenz der Gesamtvarianz von der Summe der Einzelvarianzen der einzelnen Messwerte (hier: Zeiten der Schmerzbewertungsstufen) geteilt durch die Gesamtvarianz, korrigiert mit  $N/N-1$ , berechnet. Die Ergebnisse sind in Kapitel 3.1.1.3 dargestellt.

### 2.2.5.4 Statistische Analyse

Die statistische Evaluation findet mit Hilfe des Programms Statistical Analysis System SAS (Version 5.18) statt.

Die Schmerzempfindlichkeit wird auf einer Skala mit sieben Stufen gemessen. Die Dauer der Schmerzstufen wird in Sekunden gemessen. Die Adjektive des Schmerzbewertungsbogens werden für die mathematische Auswertung in Ziffern überführt. Primär wird der Beginn einer Schmerzstufe registriert. Dieser Zeitpunkt fließt zunächst in die Berechnungen ein.

Die Zeitpunkte der Schmerzmessung sind: 0, 60, 140, 220, 300, 380 min. nach Dosierung. Als Vordosierungsdurchgang gilt der Zeitpunkt der Schmerzmessung vor Medikation, d.h. der Messzeitpunkt 0. Als Nachdosierungsdurchgang gilt der Zeitpunkt der Schmerzmessung nach Medikation, d.h. die Messzeitpunkte 60, 140, 220, 300, 380 min.

Folgende Endpunkte werden in der statistischen Analyse betrachtet:

- 1: Schmerztoleranz: Testbeginn bis Abbruch Schmerztest (0-8). Durchschnitt aller Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost mean). Maximaldurchgang der Nachdosierungsdurchgänge (TMAX Mean)
- 2: Schmerzzeit der Schmerzstufen 1-4, Effekte auf die schwache Schmerzintensität
- 3: Schmerzzeit der Schmerzstufen 2-6, Effekte auf die mittlere Schmerzintensität

- 4: Schmerzzeit der Schmerzstufen 5-8, Effekte auf die hohe Schmerzintensität
- 5: Intraindividuelle Analyse der Schmerzstufenzeiten mittels Rangskalentest zur Ermittlung von Schmerztestrespondern (siehe 2.2.5.6).

#### **2.2.5.5 Placebo-Korrektur**

Um einen „Netto-Effekt“ der Schmerzwahrnehmung zu erfassen, werden die Dauern der einzelnen Schmerzbewertungsstufen für jeden Probanden und für jedes Medikament mit dem Placebodurchgang verglichen. Dazu wird die jeweilige Dauer bei Placebogabe für Schmerzstufe, Durchgang und Proband von der Dauer bei Medikamentengabe subtrahiert. Die Differenz und die prozentuale Veränderung gegenüber Placebogabe werden berechnet.

#### **2.2.5.6 Statistische Berechnungen zur Verifizierung von Respondern**

Als Responder werden die Probanden bezeichnet, die in ihrem Schmerzverhalten nach Medikamentenapplikation signifikant durch längeres Ertragen von Tourniquet-induzierten Schmerzen unter Placeboapplikation abweichen.

Die Responder werden anhand eines etablierten, statistischen Tests berechnet: der Wilcoxon-Rangskalentest ist laut Bortz et al. (10) ein nicht parametrischer, statistischer Test. Er prüft anhand zweier gepaarter Stichproben die Gleichheit der zentralen Tendenzen der zugrundeliegenden (verbundenen) Grundgesamtheiten. Im Anwendungsbereich ergänzt er den Vorzeichentest, da er nicht nur die Richtung (d.h. das Vorzeichen) der Differenzen sondern auch die Höhe der Differenzen zwischen zwei gepaarten Stichproben berücksichtigt.

Die genaue Vorgehensweise bei der statistischen Berechnung läuft wie folgt: Vom Beginn der Schmerzbewertungsstufe in Sekunden nach Placebogabe werden die entsprechenden Zeiten der Testdurchgänge unter ASS, Diazepam und Tramadol subtrahiert. Der gesamte erhobene Datensatz des Tourniquet-Tests unter Ausnahme der Vordosierungsdaten wird in diese Berechnung einbezogen.

Eine positive Zeit in Sekunden sagt aus, dass die Schmerzbewertungsstufe unter der entsprechenden Medikation länger angehalten hat als unter Placebodosierung.

Die errechneten Differenzen werden absolut gesetzt und in aufsteigender Reihe sortiert. Für jeden Probanden ergeben sich für jede Medikation durch die 5 Nachdosierungsdurchgänge und 7 Schmerzstufen 35 Ziffern.

Der kleinsten zeitlichen Differenz größer Null wird eine 1 zugeordnet, der nächst größeren eine 2 usw., so dass eine Rangskala aus bis zu 35 Ziffern entsteht. Die Rangzahl 35 wird z.B. der absolut größten Differenz zur Placebodosierung zugeordnet.

Gemäß einer positiven bzw. negativen Differenz zur Placebodosierung werden die zugeordneten Rangskalenwerte entweder einer positiven oder negativen Rangskala zugeordnet und zu einer Rangskalensumme addiert.

Ist die Differenz einer Schmerzbewertungsstufe zur Placebodosierung gleich Null vermindert sich die Anzahl der Rangskalazahlen um eine Ziffer. Die Rangskala umfasst daher gegebenenfalls nur 34 oder 33 Ziffern. Bei identischen Differenzen zu Placebo wird ein Mittelwert der zugehörigen Rangskalenwerte gebildet.

Übersteigt eine positive Rangskalensumme in Abhängigkeit von der Zahl der berücksichtigten Ziffern einen vorgegebenen Wert z.B. für  $N=35$  Rangskalensumme  $>434$ , zeigt sich auf dem Signifikanzniveau  $p=0,05$  eine positive Differenz der Schmerzbewertungsstufen aller Nachdosierungsdurchgänge einer Medikation zur Placebodosierung.

Überschreitet die positive Rangskalensumme den durch das Signifikanzniveau vorgegebenen Grenzwert wird der Proband als Responder, also als gegenüber der Medikation empfindlich, bezeichnet.

Hinsichtlich der Erstellung einer negativen Rangskalensumme ist es mit dieser Methode der Auswertung möglich, eine Verstärkung der Schmerzempfindlichkeit durch Medikamente mit Signifikanz festzustellen.

## **2.3 Fingertapping-Test**

### **2.3.1 Ziel**

Das Ziel ist die Erfassung der Beeinflussung koordinierter, motorischer Bewegungsabläufe durch Medikamente (Forschungssubstanzen) an Probanden. Innerhalb von 30 Sekunden versucht der Proband eine maximale Tapping-Frequenz zu erreichen. Zu erwarten wäre eine Absenkung der erreichten Counts bei negativer Beeinflussung der Motorik z.B. durch Müdigkeit oder Absenken des Aktivitätsniveaus.

### **2.3.2 Anwendungsbereich**

Untersuchung von Forschungssubstanzen im Rahmen experimenteller Studien.

### **2.3.3 Grundsätze der Testdurchführung, allgemeine Rahmenbedingungen**

Wie Dalen und Hugdahl (20) sowie Franek et al. (27) nachweisen, beeinträchtigen akustische und visuelle Ablenkungen die Ergebnisse des Fingertapping-Tests. Für absolute Ruhe, insbesondere ohne das Ansprechen des Probanden durch den Versuchsleiter, ist Sorge zu tragen. Rhythmische bzw. regelmäßige akustische Sensationen (Uhrtickern, Gerätegeräusche) sind zu vermeiden. Nur der Proband und der Versuchsleiter halten sich im Testraum auf. An einem im Testprogramm (siehe Anhang) festgelegten Trainingstag werden die Probanden ausführlich in den Testvorgang eingewiesen.

### **2.3.4 Material**

Tapping Rate Counter TRC 601 (Fa. MEDITEC Neumann)

### **2.3.5 Durchführung**

Der Proband sitzt am Tisch dem Versuchsleiter gegenüber. Mit der Hand des dominanten Armes umfasst der Proband einen Joystick, an dessen vorderer Seite sich ein Druckschalter befindet. Der Unterarm liegt in seiner gesamten Länge auf der Tischplatte auf. Mit dem Kommando des Versuchsleiters versucht der Proband mit dem Zeigefinger innerhalb von 30 Sekunden den Druckschalter so oft wie möglich zu drücken. Nach 30 Sekunden wird der Test durch den Versuchsleiter mit

dem Kommando „Stopp“ beendet. Der Versuchsleiter achtet darauf, dass der Proband bei jedem Testdurchgang die gleiche Haltung einnimmt. Es sollen nur Bewegungen mit dem Zeigefinger auftreten.

Die eingebaute Prellschaltung des Joysticks bewirkt, dass der Proband nach jedem Druckvorgang den Druckknopf völlig freigeben muss, um einen erneuten Druckvorgang anschließen zu können. Aus diesem Grund liegt die Amplitude der Fingerspitzenbewegung bei mindestens 1,5 cm. Die Counts werden in einem Display angezeigt und nach dem Test sofort vom Versuchsleiter in einem vorgegebenen Formular (Anhang 9.4) eingetragen. Zu jedem im Prüfplan vorgesehenen Messzeitpunkt wird zuvor ein Testdurchgang durchgeführt.

### **2.3.6 Statistische Analyse Fingertapping-Test**

Die statistische Evaluation findet mit Hilfe des Programms Statistical Analysis System SAS (Version 5.18) statt.

Endpunkte der Statistischen Berechnung:

- 1: Fingertapping Rate aller Vordosierungsdurchgänge (PRE mean)
- 2: Fingertapping Rate aller Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost mean)
- 3: Fingertapping Rate des maximalen Nachdosierungsdurchganges (TMAX mean)
- 4: Fingertapping Rate des minimalen Nachdosierungsdurchganges (TMIN mean)

## **2.4 Flickerfusionstest**

### **2.4.1 Ziel**

Das Ziel ist die Erfassung von Veränderungen der visuellen Diskrimination durch Medikamente (Forschungssubstanzen). Eine Zunahme von Müdigkeit und Sedation würde zu einer Abnahme der Flickerfusionsfrequenz führen.

### **2.4.2 Anwendungsbereich**

Untersuchung von Medikamenten (Forschungssubstanzen) an gesunden männlichen Probanden im Rahmen von klinischen Studien zur Erfassung von Nebenwirkungen nach Medikamentenapplikation.

### 2.4.3 Grundsätze der Testdurchführung, allgemeine Rahmenbedingungen

Das Testgerät wird vor dem Testbeginn in Betrieb genommen und nach einer Warmlaufzeit von 20 min. auf eine Startfrequenz von 25 Hz justiert. Im Testraum ist es ruhig. Der Proband wird nicht durch Gespräche abgelenkt. Es halten sich nur der Proband und der Versuchsleiter im Testraum auf. Die am Test teilnehmenden Probanden werden am Übungstag eingehend in die Testprozedur eingewiesen.

Die Ergebnisse des Flickerfusionstests hängen erfahrungsgemäß von der Motivationslage des Probanden ab, da die Einstellung der Flimmerfrequenz von genauer und konzentrierter Einstellung mittels einer Drehscheibe abhängt. Es bedarf deshalb einer besonders kritischen Überwachung des Testablaufes durch den Versuchsleiter. Zu Beginn eines jeden Testdurchganges wird der Proband durch den Versuchsleiter darauf hingewiesen, dass die Verschmelzungsfrequenz so exakt wie möglich einzustellen ist.

Run-in-Phase: Am Übungstag (day -6) absolviert der Proband den Flickerfusionstest 6x exakt unter den Testbedingungen. Die Ergebnisse werden nicht in die Auswertung einbezogen.

### 2.4.4 Material

Flimmerfrequenzanalysator II (Fa. Dr. G. Schuhfried GmbH)

### 2.4.5 Durchführung

Standardeinstellungen am Flimmerfrequenzanalysator während der Testdurchgänge:

- Blende: 20 mm
- Helligkeit: 4
- Pause: manuell
- Dauer: permanent
- Startfrequenz: 25 Hz
- Frequenzeinstellung ist durch Versuchsleiter und Versuchsperson möglich

Versuchsdurchführung:

Der Proband sitzt an einem Tisch und schaut in das Sichtgerät. Eine dem Sichtgerät aufgesetzte Weichgummisichtblende schirmt die Augenpartie des Probanden gegen Streulicht aus dem Versuchsraum ab. Er schaut durch eine ca. 20 cm tiefe mattschwarze Röhre auf eine flimmernde hellweiße Mattscheibe mit einem Durchmesser von 2 cm.

Das Licht flimmert mit einer Frequenz von 25 Hz. An der rechten Seite des Sichtgerätes befindet sich ein Drehknopf mit dem der Proband die Flimmerfrequenz des Gerätes langsam soweit erhöht, bis ihm die Mattscheibe konstant leuchtend erscheint. Im kritischen Bereich der Grenzfrequenz kann der Proband den Drehknopf in beide Richtungen bewegen, um die individuelle Verschmelzungsfrequenz möglichst genau einzustellen. Ist die Frequenz eingestellt, lässt der Proband den Drehknopf los und teilt dem Versuchsleiter die Beendigung der Einstellung mit. Dieser liest die Frequenz im Display des Steuergerätes ab und notiert sie auf dem vorgesehenen Formblatt (Anhang 9.4). Der Proband kann nicht auf das Display des Steuergerätes schauen.

Nach Aufforderung durch den Versuchsleiter dreht der Proband, ohne in das Sichtgerät zu schauen, den Drehknopf bis zum Anschlag zurück (Ausgangslage 25 Hz) und stellt dann seine Verschmelzungsfrequenz erneut ein. Zu jedem im Prüfplan vorgesehenen Messzeitpunkt werden 7 Einzelmessungen vorgenommen, von denen der jeweils höchste und niedrigste Wert gestrichen werden. Die verbleibenden 5 Messpunkte werden gemittelt. Dieser Mittelwert ist der gültige Messwert des Probanden zu diesem Messzeitpunkt.

#### **2.4.6 Statistische Analyse Flickerfusionstest**

Die statistische Evaluation findet mit Hilfe des Programms Statistical Analysis System SAS (Version 5.18) statt (siehe 2.1.10).

Endpunkte der statistischen Analytik:

- 1: Flickerfusionsfrequenz aller Vordosierungsdurchgänge (PRE mean)
- 2: Flickerfusionsfrequenz aller Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost mean)
- 3: Flickerfusionsfrequenz des maximalen Nachdosierungsdurchganges (TMAX mean)

## **2.5 Eigenschaftswörterliste EWL-N**

### **2.5.1 Ziel und Anwendungsbereich der Eigenschaftswörterliste**

Das aktuelle Befinden des Probanden wird durch die Eigenschaftswörterliste quantitativ und qualitativ erfasst. Die EWL-N ist ein etabliertes, erprobtes Verfahren (48). Die EWL-N ist ein mehrdimensionales, quantitatives Verfahren zur gebundenen Selbstbeurteilung, da der Proband seine emotionale Situation nur anhand von vorgegebenen Adjektiven bewerten bzw. nur mit „Zustimmung“ oder „Ablehnung“ antworten kann. Hierdurch wird eine hohe Standardisierung über Personen und Situationen erreicht (11).

Durch folgende Interventionen ausgelöste Veränderungen des Befindens werden mit EWL-N erfasst:

- Umweltbedingungen (z.B. Lärm, Temperatur)
- therapeutische Anwendungen (z.B. Psycho-, Pharmakotherapie)
- Emotionen
- Motivationen

Die genannten Einflussparameter werden in ihrer Wirkung auf Gruppen ebenso erfasst, wie durch die mehrmalige standardisierte Anwendung der EWL-N charakteristische Veränderungen an einzelnen Probanden erfassbar sind.

### **2.5.2 Beschreibung**

15 Befindlichkeitsaspekte werden durch 161 Adjektive beschrieben. Die Befindlichkeitsaspekte lassen sich als Subskalen 6 größeren Bereichen zuordnen. Das Testformular enthält auf den Seiten 1-2 eine ausführliche Testanweisung für

den Probanden (Anhang 9.4). Es folgen die Seiten 1-5 mit den 161 Eigenschaftswörtern. Die Adjektive sind annähernd normal über die EWL-N verteilt.

Die Eigenschaftswörter lassen sich in drei Interpretationsstufen zusammenfassen:

1. Klasse
2. Bereich
3. Subskala

Der inhaltliche Aufbau der EWL-N und die Beziehungen der 3 Interpretationsstufen zueinander werden durch folgende Tabellen erläutert.

*Tabelle 7: EWL-N: Klasse, Bereiche*

| KLASSE                  | BEREICH                     |
|-------------------------|-----------------------------|
| Positive Befindlichkeit | leistungsbezogene Aktivität |
|                         | Extraversion/Intraversion   |
|                         | Allgemeines Wohlbehagen     |
| Negative Befindlichkeit | Allgemeine Desaktivität     |
|                         | Emotionale Gereiztheit      |
|                         | Angst                       |

Tabelle 8: EWL-N: Bereiche, Subskala, Beispielwörter

| BEREICH                       | SUBSKALA            | BEISPIELWÖRTER                              | ZAHL DER ADJEKTIVE |
|-------------------------------|---------------------|---|--------------------|
| Leistungsbezogene Aktivität   | A Aktivität         | tatkräftig<br>aktiv<br>energisch            | 19                 |
|                               | B Konzentration     | aufmerksam<br>konzentriert<br>wachsam       | 6                  |
| Allgemeine Desaktivität       | C Desaktivität      | energielos<br>träge<br>lahm                 | 16                 |
|                               | D Müdigkeit         | schläfrig<br>müde<br>erschöpft              | 7                  |
|                               | E Benommenheit      | dösig<br>benebelt<br>schlaftrunken          | 9                  |
| Extraversion/<br>Intraversion | F Extravertiertheit | gesprächig<br>zutraulich<br>offen           | 9                  |
|                               | G Introvertiertheit | ungesellig<br>wortkarg<br>verschlossen      | 8                  |
| Allgemeines Wohlbehagen       | H Selbstsicherheit  | selbstsicher<br>unbekümmert<br>sorgenfrei   | 8                  |
|                               | I gehobene Stimmung | heiter<br>gut gelaunt<br>angenehm           | 16                 |
| Emotionale Gereiztheit        | J Erregung          | aufgeregt<br>kribbelig<br>verkrampft        | 15                 |
|                               | K Empfindlichkeit   | erregbar<br>empfindlich<br>verletzbar       | 4                  |
|                               | L Ärger             | ärgerlich<br>ungehalten<br>gereizt          | 7                  |
| Angst                         | M Ängstlichkeit     | ängstlich<br>beklommen<br>schreckhaft       | 7                  |
|                               | N Deprimiertheit    | traurig<br>trüb<br>sorgenvoll               | 20                 |
|                               | V Verträumtheit     | tiefsinnig<br>verträumt<br>gedankenverloren | 10                 |
| Summe: 6                      | 15                  |   | 161                |

### 2.5.3 Durchführung

Die EWL-N wird von den Probanden 3x je Testtag durchgeführt. Der Vordosierungsdurchgang (predose) liegt 80-140 min. vor der Medikation. Für den einzelnen Probanden bleibt der zeitliche Abstand des ersten EWL-Testdurchgangs vom Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme für alle Testtage gleich. Der 2. und 3. Durchgang findet für alle Probanden 120 bzw. 380 min. nach Einnahme der Medikamente statt.

Auf dem Kopf des Testformulars werden durch den Versuchsleiter die Identifikationsnummer des Probanden (Panel ID), der Part der Studie und der Testdurchgang des Tages notiert. Der Proband erhält das Testformular und füllt es vollständig aus, indem er sich umgehend durch Ankreuzen entscheidet, ob jedes einzelne der aufgeführten Adjektive für seinen augenblicklichen Zustand zutrifft oder nicht.

Am Morgen des jeweiligen Testtages liest der Prüfling die gesamte Testanweisung. Für die Durchgänge 2 und 3 genügt es, wenn der Proband sich die auf Seite 2 der Testanweisung aufgeführten Merksätze und dadurch die wichtigsten Punkte zur Bearbeitung der EWL-N in Erinnerung ruft.

Allgemeine Rahmenbedingungen:

Wegen minimaler intellektueller Anforderungen ist die EWL-N oberhalb eines IQ von 80 problemlos anwendbar. Um ausreichende Sprachbeherrschung zu erreichen ist Deutsch als Muttersprache Voraussetzung. Obwohl es grundsätzlich richtig ist, dass der Proband jedes einzelne Wort verstehen sollte, werden dem Probanden keine zusätzlichen Informationen zum besseren Verständnis der Adjektive gegeben. Bei Nichtbeachtung dieser Anweisung wird der Fehlerfaktor durch Einflussnahme durch den Versuchsleiter unübersichtlich. Der Proband muss gemäß seiner eigenen Einschätzung antworten.

Im Testraum ist es ruhig. Der Proband erhält die EWL-N erst nachdem der Versuchsleiter sie in der oben beschriebenen Weise beschriftet hat. Der Test enthält eine ausreichende Testanweisung. Auf Fragen des Probanden wird keine zusätzliche Information gegeben, sondern es wird zum erneuten Lesen der Anweisung aufgefordert. Im Sinn der Testanweisung umschreibende Erklärungen werden nur am Übungstag (day- 6) abgegeben. Diese Vorgehensweise trägt zur Standardisierung der Testdurchführung bei.

Die Testdurchgänge finden immer an den gleichen Wochentagen, zum gleichen Zeitpunkt und im gleichen Raum statt. Ebenso ist das Testformular mit den entsprechenden Testanweisungen an allen Testtagen identisch.

#### **2.5.4 Auswertung**

Die Eigenschaftswörterliste wird deskriptiv ausgewertet. Mit Hilfe einer Schablone (Anhang 9.4) wird eine Handauswertung vorgenommen. Ist der Kopf eines Testformulars unvollständig beschriftet, so dass die Identität des Probanden bzw. der Zeitpunkt des Testdurchganges nicht eindeutig erkennbar sind, wird das Testformular aus der Wertung ausgeschlossen. Ein Ausschlusskriterium ist ebenfalls durch unvollständige Bearbeitung der EWL-N durch den Prüfling gegeben. Die Anzahl der Bejahungen pro Subskala je Testseite wird auf dem Profilblatt verzeichnet (Anhang 9.4). Die Summierung der „trifft zu“-Antworten ergibt den Subskalenwert.

Über die mögliche Einzeldarstellung hinaus, die Aufschluss über die Befindlichkeit des einzelnen Probanden zulässt, wird der Mittelwert der Subskalen errechnet. Die mehrdimensionale Betrachtung orientiert sich an den drei genannten Interpretationsstufen. Für diese wird jeweils der Mittelwert (N=15) berechnet.

- Verlauf unter Medikation
- Verlauf der einzelnen Parts
- Differenz zur Placebodosierung
- Differenz zur Vordosierung

## **2.6 Konzentrationsrechentest (Pauli)**

### **2.6.1 Ziel**

Das Ziel des Konzentrationsrechentests ist die Messung von Veränderungen der mentalen Leistungsfähigkeit, insbesondere der Konzentration z.B. nach der Einnahme von Medikamenten (Forschungssubstanzen). Innerhalb einer Testzeit von 3 Minuten soll der Proband möglichst viele Additions- und Subtraktionsaufgaben durchführen, sich dabei aber auch die Ziffer der vorangegangenen Aufgabe merken. Vergisst der Proband die Ziffer, kann er eine Memorytaste drücken. Es werden die Anzahl der durchgeführten Aufgaben, die Anzahl der richtig gelösten Aufgaben und die Häufigkeit der Benutzung der Memorytaste registriert.

### **2.6.2 Anwendungsbereich**

Untersuchung von Medikamenten (Forschungssubstanzen) an gesunden, männlichen Probanden im Rahmen von klinischen Studien zur Erfassung von Veränderungen im Bereich der mentalen Leistungsfähigkeit.

### **2.6.3 Grundsätze**

Im Testraum ist es ruhig. Nur der Proband und der Versuchsleiter halten sich dort auf. Blendendes bzw. spiegelndes Licht, das störend auf das Display des Testgerätes gerichtet ist, wird vermieden. Die Ergebnisleiste auf der Probandenseite des Testgerätes steht ca. 15 cm von der Tischkante entfernt, so dass der Proband seinen distalen Unterarm auflegen kann. Um motorische Elemente, die auf das Testergebnis Einfluss nehmen könnten, konstant zu halten, ist erstens auf eine gerade Sitzhaltung des Probanden und zweitens auf die definierte Stellung des Testgerätes auf dem Versuchstisch zu achten.

### **2.6.4 Material**

Leistungsprüfgerät, Dr. G. Schuhfried, 2340 Mödling/Österreich

### 2.6.5 Durchführung

Der Versuchsleiter überprüft an jedem Testtag die korrekte Einstellung der Wahlhebel einschließlich der richtig eingestellten Aufgabenstruktur. Sollten die elektronischen Speicher durch die Einschaltvorgänge irreguläre Zustände einnehmen, ist die Ergebnistaste mehrmals zu drücken. Durch Drücken der Memorytaste vergewissert sich der Versuchsleiter, dass im oberen Anzeigenfeld die Ziffer 1 generiert ist.

Auf der dem Probanden zugewandten Seite des Testgerätes finden sich zwei Anzeigeröhren, die jeweils eine zufällig generierte Ziffer aus dem Bereich von 0 bis 9 anzeigen, von denen die obere für die ausgewählte Aufgabenstellung abgedunkelt ist. Zu Beginn eines jeden Testdurchlaufes ist in der abgedunkelten oberen Anzeige die Ziffer 1 angezeigt. Unter dem Anzeigenfeld befinden sich die Ergebnistasten für die Ziffern 0 bis 9. Bei einem Resultat über 10 gibt der Proband nur die Einerstelle an. Mit dem Loslassen der Ergebnistaste wird sofort eine neue Ziffer in der unteren Anzeige generiert. Gleichzeitig übernimmt die obere, abgedunkelte Anzeige die Ziffer aus der unteren Anzeige. Infolge der zufälligen Zifferngenerierung kann es vorkommen, dass zweimal - in Extremfällen sogar mehrmals - dieselbe Aufgabe gestellt wird. Die Versuchsperson ist auf diese Möglichkeit vorbereitet und instruiert, in diesem Fall ungehindert fortzufahren.

Die Aufgabe des Probanden lautet: Ist die obere Ziffer größer als die untere, ist die Differenz, andernfalls die Summe einzutippen. Sind beide Ziffern gleich groß, ist Null einzutippen. Der Proband muss sich dabei die untere Ziffer für die folgende Aufgabe merken. Ziel ist es, in drei Minuten eine möglichst große Zahl an richtig gelösten Aufgaben zu erreichen.

Für den Fall, dass der Testteilnehmer die obere Ziffer vergessen hat, ist links neben den Ergebnistasten eine rote Memorytaste angebracht. Durch das Drücken dieser Memorytaste kann der Proband für die Dauer des Druckvorganges die obere Anzeigeröhre erleuchten und die abgedunkelte Ziffer erkennen. Das Drücken der

Memorytaste (Korrekturtaste in der Gerätebeschreibung) wird auf der Untersucherseite des Leistungsprüfgerätes gezählt. Es ist den Probanden bekannt, dass jedes Benutzen der Memorytaste von der Anzahl der richtig gelösten Aufgaben subtrahiert wird.

Zur Einarbeitung in der sogenannten run-in Phase (day -6) absolviert jeder Proband den Test 6x täglich. Zu Beginn jedes Testdurchlaufes fragt der Versuchsleiter den Probanden, ob er die Aufgabenstellung verstanden hat, gegebenenfalls wiederholt er stereotyp die oben beschriebene Aufgabenstellung. Des Weiteren wird der Proband aufgefordert, die Memorytaste zu drücken und zu bestätigen, dass im oberen Anzeigenfeld die Ziffer 1 zu sehen ist. Ist das nicht der Fall, hat der Versuchsleiter das Testgerät erneut zu überprüfen. Andernfalls beginnt der Versuchsleiter mit den Worten: „Der Test beginnt jetzt“ unter gleichzeitigem Druck der Starttaste den Testdurchlauf. Dadurch sind die Aufgabengenerierung und Registrierung freigegeben. Nach drei Minuten ertönt zur Beendigung des Testdurchganges ein Tonsignal. Der Versuchsleiter notiert die erreichte Gesamtzahl, die Anzahl der richtig gelösten Aufgaben sowie die Häufigkeit der Memorytastenbenutzung auf das vorgesehene Formblatt (Anhang 9.4).

Vor dem Testdurchgang des folgenden Probanden werden die Ergebnisregistrierungen auf null gestellt. Die richtige Stellung und Einstellung des Gerätes wird überprüft.

#### **2.6.6 Auswertung Pauli Test**

Die Auswertung des Pauli Testes findet rein deskriptiv statt. 6 Testdurchgänge am Tag werden absolviert. Als Ergebnis je Testdurchgang zählt die Anzahl der gelösten mathematischen Übungen, von der die Anzahl der Memorytastenbenutzung und die Anzahl der falsch gelösten Aufgaben abgezogen werden. Diese Anzahl der richtig gelösten „Kopfrechenaufgaben“ wird als Rechenpunkte bezeichnet.

1. Anzahl der durchschnittlichen Rechenpunkte der Nachdosierungsdurchgänge bezogen auf die Testtage I-IV (period) und die Medikation
2. Differenzen der Rechenpunkte der gemittelten Nachdosierungsdurchgänge unter Medikationen im Vergleich zur Placebodosierung
3. Differenzen der Rechenpunkte der gemittelten Nachdosierungsdurchgänge im Vergleich der Testtage
4. Differenzen der Vordosierungsdurchgänge im Vergleich der Testtage und der Medikationen

## 2.7 Pharmakokinetik

Die Blutabnahmen für die Pharmakokinetik finden unmittelbar zu Beginn jedes Testdurchganges statt. Die Blutprobe wird aus der Cubitalvene des Armes abgenommen, an dem nicht der Tourniquet-Test durchgeführt wird. Blutabnahme Predose=0 min., dann 60, 140, 220, 300 und 380 min. nach Medikamentengabe Die Blutabnahme wird auf einem entsprechenden Formblatt dokumentiert. Das Blutröhrchen wird mit der Probandennummer, Testtag, Datum, Uhrzeit und einer römischen Ziffer für den Testdurchgang beschriftet.

### 2.7.1 Bestimmung von Salicylsäure

Die Bestimmung erfolgte mittels einer HPLC durchgeführt nach der abgewandelten Arbeitsvorschrift nach R.H. Rumble, M.S. Roberts und S. Wanwimolruk erschienen im Journal of Chromatography, Jahrgang 1981 (94).

Folgende Änderungen:

Laufmittel: 60% MeOH + 40% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,03%) mit 1,5 ml Fluss/min.

Säule: Waters 8 X 10 RCN Radialpak

Herstellung von Eichkurven durch Kontrolllösungen

Einwaagen: 9,48 mg Salicylsäure/50 ml

9,94 mg Aspirin/100 ml

Standard 4 werden 50 µl, Standard 5 100 µl und Standard 6 150 µl der beiden Lösungen zu je 1 ml Leerplasma zugesetzt.

Standard 4: 8,62 µg Salicylsäure/ml

4,52 µg Aspirin/ml

Standard 5: 15,80 µg Salicylsäure/ml

8,28 µg Aspirin/ml

Standard 6: 21,88 µg Salicylsäure/ml

11,47 µg Aspirin/ml

Interner Standard: p-Toluolsäure (- 10 mg/50 ml; 30% HClO<sub>4</sub>)

Die Stammlösungen (Aspirin + Salicylsäure) werden täglich neu angesetzt, da Aspirin im Plasma (selbst) bei -20°C eine Halbwertszeit von etwa 24 Stunden hat. Einwaagen 5 mg Aspirin und 20 mg Salicylsäure pro 100 ml. Die Kontrollen werden zeitgleich mit den Eichreihen aufgearbeitet und eingewogen.

Probenaufbereitung:

- 0,2 ml Plasma und 100 µl Stammlösung (Original) bzw. H<sub>2</sub>O + 30 IS. 2 Minuten vortexen.
- 300 µl Methanol zugeben und 5 Minuten scharf zentrifugieren.
- Überstand abpipettieren und davon 70 µl analysieren.

### **2.7.2 Diazepamkonzentrationsbestimmung aus Plasmaproben**

Bestimmung von Diazepamkonzentrationen aus Plasmaproben. Die Bestimmung erfolgte mittels HPLC.

#### **2.7.2.1 Geräte und Geräteparameter**

- Pumpe: Merck Hitachi L-6000  
Flow: 1 ml/min.
- Detektor: Waters M 481  
Wellenlänge: 220 nm
- Integrator: Merck Hitachi D 2000
- Injektor: Merck Hitachi 655 A-40  
Inj.vol.: 50 µl
- Säule: Merck Kartuschensystem 125 X 4 mm

LiChrospher 60 RP select B, 5  $\mu$

Vorsäule Waters C 18

- Mobile Phase: 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> / Acetonitril im Volumenverhältnis 60/40

### 2.7.2.2 Validierung der Methode

Der Arbeitsbereich wird auf vier Konzentrationsstufen in Dreifachbestimmung kalibriert.

Korrelationskoeffizient: 0.9968

Steigung: 164.51

Achsenabschnitt: 7.65

Bestimmungsgrenze: 11.2 ng/ml

Die Retentionszeiten betragen für Diazepam 8,3 min. und für den internen Standard Imipramin 6,5 min.

*Tabelle 9: Validierungstabelle Diazepam*

|                       |       |       |       |       |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| Konzentration (ng/ml) | 11,2  | 56,0  | 224,0 | 720,0 |
| Response              | 0,039 | 0,258 | 1,092 | 4,280 |
|                       | 0,035 | 0,258 | 1,162 | 4,120 |
|                       | 0,030 | 0,271 | 1,056 | 4,406 |
| Mittelwert            | 0,035 | 0,262 | 1,103 | 4,269 |
| SD                    | 0,005 | 0,008 | 0,054 | 0,143 |
| CV (%)                | 13,0  | 2,9   | 4,9   | 3,4   |

### 2.7.2.3 Probenaufarbeitung

- 0,5 ml Plasma werden mit 50  $\mu$ l internem Standard und 100  $\mu$ l 1 N NaOH versetzt
- vortesten
- 5 ml Dichlormethan/n-Hexan (4/7 v/v) hinzufügen
- 5 min. bei 275 rpm horizontal schütteln
- 2 min. bei 4000 upm zentrifugieren
- organische Phase in frische Reagenzgläser überführen
- im Evaporator bei 40°C zur Trocknung einengen
- Rückstand mit 100  $\mu$ l mobiler Phase aufnehmen
- 50  $\mu$ l injizieren

#### 2.7.2.4 Kalibrierung und Qualitätskontrollen

Für jede Sequenz wurde eine Kalibrierung über mehrere Konzentrationsstufen in Einfachbestimmung durchgeführt. Sowohl die Probenseren als auch die Kontrollproben wurden mittels linearer Regressionsrechnung aus den Kalibrierproben quantifiziert.

Die Gehalte der Standard- und der Qualitätskontrollen wurden aus der Kalibrationsgeraden rückgerechnet und in entsprechenden Protokollen eingetragen (Kalibrationsprotokoll).

#### 2.7.3 Tramadolbestimmung aus Probandenserum

Die Bestimmung von Tramadol im menschlichen Serum erfolgt mittels Kapillargaschromatographie mit einem stickstoffselektiven Detektor. Die Methode beinhaltet einen dreistufigen Extraktionsprozess und eine spezifische kapillargaschromatographische Bestimmung mit einem stickstoffselektiven Detektor. Ein Tramadolhomologon wird als interner Standard verwendet.

Die Spezifität der Methode wurde durch Gaschromatographie-Massenspektrometrie überprüft. Die untere Bestimmungsgrenze liegt bei 3 ng/ml. Die Bestimmung wurde durchgeführt nach abgewandelter Arbeitsvorschrift von R. Becher und W. Lintz erschienen im Journal of Chromatography (1986) (63). Änderungen: Eine Rückextraktion findet nicht statt.

Molekulargewichte:

|              |         |
|--------------|---------|
| Tramadol     | 263,383 |
| Tramadol-HCL | 299,844 |
| HCL          | 36,461  |

Eine Ampulle Tramadol 50 enthält 50 mg Tramadolhydrochlorid. Diese Menge entspricht 43,92 mg Tramadol.

Tramadol 50 (Ch.B. 306 FA 2) EM 602 (Charge: 01-A) (Internal Standard)

Herstellung der Eichlösung:

43,92 mg Tramadol/50 ml H<sub>2</sub>O

2 ml davon ad 100 ml H<sub>2</sub>O

1,757 mg Tramadol/100 ml H<sub>2</sub>O

5 ml davon ad 50 ml H<sub>2</sub>O (Arbeitslösung)

87,84 µg Tramadol/50 ml

175,68 ng Tramadol/100µl

Herstellung des Internen Standard:

5,51 mg EM 602, in Methanol gelöst ad 50 ml H<sub>2</sub>O

5,51 mg/50 ml Interner Standard

5 ml davon ad 200 ml H<sub>2</sub>O

551 µg/200 ml

220,4 ng/80 µl

Bearbeitung der Plasmaproben zur Tramadolbestimmung:

1 ml Plasma

+ 80µl Interner Standard (EM 602 entspricht 200 ng absolut bei Eichung bis 200 ng)

+ 100 µl Eichlösung

+ 50 µl 25% NH<sub>4</sub>OH p.a.

+ 3 ml Hexan p.a.

- 30 min. mixen

- 5 min. bei 3000 rpm zentrifugieren

- organische Phase bei 50°C unter N<sub>2</sub> abdampfen

- trocken über Nacht bei +4°C haltbar

- in 50 µl Methanol p.a. auflösen

- 3,5 µl injizieren

Technische Daten der HPLC:

Injektor: 250°C (NP)

Detector: 300°C

Schreiber: 5 mm/min. 10/20 mV

Splitöffnung: nach 35 min.

Säule: DB 5 (30 x 0,32 mm)

Trägergas: Helium

H<sub>2</sub>: ca. 4,5 ml

Luft: ca. 170 ml

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Tourniquet-Test

Der Tourniquet-Test wurde von jedem der 15 Probanden an allen 4 Testtagen jeweils 6x vollständig durchgeführt. Jeder Proband absolvierte den Schmerztest insgesamt 24x. Insgesamt liegen 360 vollständige Tourniquet-Tests zur Auswertung vor.

Der vom Patienten freiwillig zu nennende Interventionszeitpunkt („wäre der Schmerz immer in dieser Intensität vorhanden, würde ich etwas unternehmen“) wurde von den Probanden insgesamt 8x angegeben. Das entspricht einer Nutzungsrate von 2,2%. Bezogen auf Nebenwirkungen haben die Probanden die Testdurchgänge ohne Beschwerden und Folgeschäden durchgeführt.

#### 3.1.1 Reliabilitätsberechnungen

##### 3.1.1.1 Retest-Reliabilität

Die Reliabilität wurde mittels einer Korrelation zwischen individuellen Probandenmesswerten von verschiedenen Testwochen (Medikationen) errechnet. Die Reliabilität ist dann hoch, wenn eine hohe Ähnlichkeit der Dauer der einzelnen Schmerzstufen zwischen verschiedenen Messzeitpunkten über das Probandenkollektiv besteht. In Tabelle 10 sind die Korrelationskoeffizienten und die zugehörigen Signifikanzwerte für die Dauern der Schmerzstufen im Predose-Durchgang jeweils zwischen 2 Medikationen aufgeführt.

Tabelle 10: Predose, Schmerzbewertungsstufe 8 (Abbruch): Korrelation der Stufenzeiten zwischen den Predose-Durchgängen verschiedener Medikationen für N=15

| Korr.Koeff. | Placebo | ASS                 | Diazepam            | Tramadol            |
|-------------|---------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Placebo     | 1       | 0,796<br>(P=0,0006) | 0,857<br>(P<0,0001) | 0,817<br>(P=0,0002) |
| ASS         |         | 1                   | 0,782<br>(P=0,0009) | 0,890<br>(P<0,0001) |
| Diazepam    |         |                     | 1                   | 0,899<br>(P<0,0001) |
| Tramadol    |         |                     |                     | 1                   |

Tabelle 11: Predose, Schmerzbewertungsstufe 8 (Abbruch): Korrelation der Stufenzeiten zwischen den Predose-Durchgängen der Testtage I-IV für N=15

| Korr.Koeff. | Testtag I | Testtag II          | Testtag III         | Testtag IV          |
|-------------|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Testtag I   | 1         | 0,905<br>(P<0,0001) | 0,816<br>(P=0,0002) | 0,729<br>(P=0,002)  |
| Testtag II  |           | 1                   | 0,861<br>(P<0,0001) | 0,796<br>(P=0,0006) |
| Testtag III |           |                     | 1                   | 0,943<br>(P<0,0001) |
| Testtag IV  |           |                     |                     | 1                   |

Die Reliabilitätsberechnungen der Toleranz der Vordosierungen aufgeschlüsselt nach Medikationen zeigen sehr hohe Koeffizienten. Da die Messungen über einen Zeitraum von 4 Wochen stattfinden, wurde zur Analyse des Periodeneffektes Tabelle 11 angeschlossen. Mit zeitlichem Abstand verringert sich der Reliabilitätskoeffizient. Er beträgt bei einer zeitlichen Differenz von 4 Wochen zwischen Testtag I und IV  $r=0,73$ .

### 3.1.1.2 Ähnlichkeitsmetrik

Die Berechnung der Ähnlichkeitsmetrik ist im Methodenteil ausführlich erklärt (siehe 2.2.5.2). Die Wahrscheinlichkeit, einen Durchgang zufällig dem richtigen Probanden zuzuordnen, beträgt  $1/15$  oder ca. 7%. Die mittlere Qualität der Zuordnung kann als das Verhältnis aller richtig zugeordneten Verläufe (Diagonale der Zuordnungsmatrix, Abb. 1) zur Gesamtanzahl ausgedrückt werden. Hier ergeben sich über 60% korrekte Zuordnungen der Durchgänge zu den Probanden. Damit ist analog zur Reliabilität (3.1.1.1) von einer hohen Konstanz der individuellen Testverläufe auszugehen.

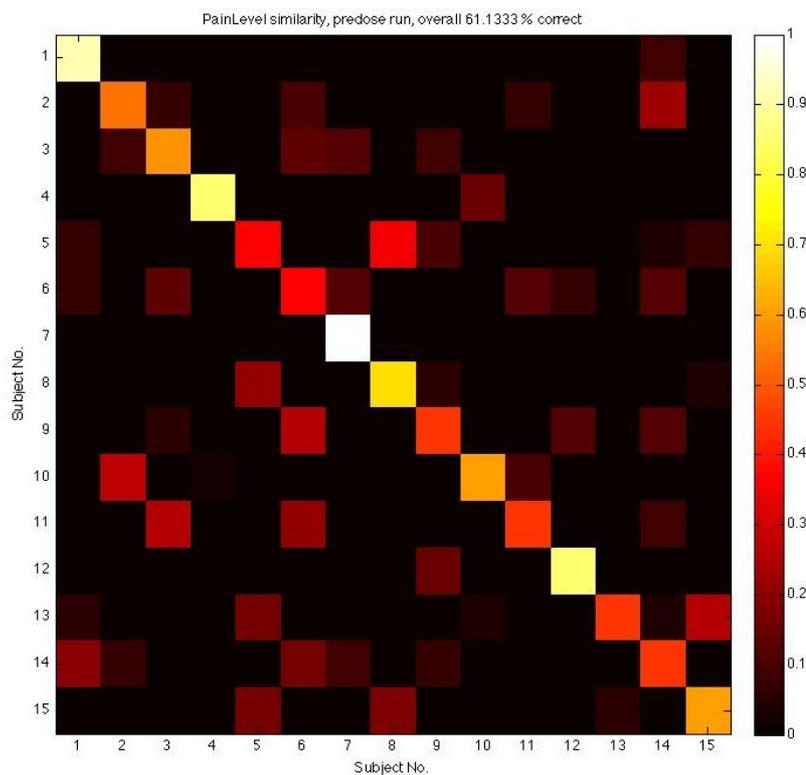


Abbildung 1: Ähnlichkeitsmetrik Schmerzbewertung

### 3.1.1.3 Cronbach's alpha

Die innere Konsistenz der Messungen gemessen durch Cronbach's alpha (siehe 2.2.5.3) wurde hier über die Vordosierungsdurchgänge (noch ohne Medikamentenwirkung) aller Probanden getrennt für die einzelnen Medikationen errechnet. In Tabelle 12 sind die Werte für Cronbach's alpha für die 4 Medikationen aufgeführt. Es ergeben sich in allen Fällen sehr hohe Werte von über 0,988. Damit ist die innere Konsistenz des Messsystems als sehr hoch anzusehen.

Tabelle 12: Cronbach's alpha für die Medikationen

|                  | Placebo | ASS    | Diazepam | Tramadol |
|------------------|---------|--------|----------|----------|
| Cronbach's alpha | 0,9885  | 0,9887 | 0,9890   | 0,9916   |

### 3.1.2 Tourniquet-Test Toleranz (0-8)

Die Vorgehensweise der Statistischen Bearbeitung ist im Methodenteil ausführlich erklärt. Unterschiedliche Buchstaben bedeuten signifikante Unterschiede. Die Toleranz beschreibt die Zeitspanne vom Schmerztestbeginn (kein Schmerz) bis zum Abbruch des als extrem stark bewerteten Schmerzes. Bezogen auf alle Testdurchgänge (predose-380 min.) für N=15. Der Mittelwert beträgt: 387,8 s

Tabelle 13: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable Toleranz

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 92608,49                      | 0,57              | 0,64   |
| Subjekt    | 11             | 592828,44                     |                   |        |
| Tag I-IV   | 3              | 15645,60                      | 3,97              | 0,01   |
| Medikation | 3              | 39824,66                      | 10,10             | 0,0001 |
| Fehler     | 39             | 51254,80                      |                   |        |

Die Schmerztoleranz verhält sich mit Signifikanz weder unter Beobachtung der Testtage I-IV noch der Medikamentenapplikation gleich.

RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multipler Rangtest für die Variable Toleranz

Die Toleranz beschreibt den Mittelwert der Nachdosierungsdurchgänge für die Zeitpunkte (Predose-380 min.) für die Schmerzbewertungsstufen 0-8 (kein Schmerz bis zum Abbruch des extrem starken Schmerzes).

Tabelle 14: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable Toleranz

|                           |         |       |          |          |
|---------------------------|---------|-------|----------|----------|
| Alpha Fehler              | 0,05    |       |          |          |
| Freiheitsgrade            | 39      |       |          |          |
| Mittlere Fehlerabweichung | 1314,23 |       |          |          |
| Zahl der Mittelwerte      | 2       | 3     | 4        |          |
| Kritische Differenz       | 30,97   | 32,25 | 35,52    |          |
| Zahl der Probanden        | 15      | 15    | 15       | 15       |
| Testtag I-IV              | I       | II    | III      | IV       |
| Mittelwert                | 367,2   | 380,9 | 401,7    | 401,3    |
| Signifikanz-Gruppe        | A       | A     | A        | A        |
| Medikation                | Placebo | ASS   | Diazepam | Tramadol |
| Mittelwert                | 335,7   | 338,8 | 376,4    | 370,7    |
| Signifikanz-Gruppe        | A       | A     | B        | B        |
| Medikation                | Placebo | ASS   | Diazepam | Tramadol |
| Maximalwert               | 362,2   | 365,6 | 421      | 402,3    |
| Signifikanz-Gruppe        | A       | A     | B        | B        |

Ergebnis:

1: Die Testtage I-IV zeigen keinen signifikanten Unterschied im Mittelwert der Nachdosierungsmessungen. Vom I. bis zum III. Testtag findet sich ein Anstieg der Mittelwerte der Schmerztoleranz. Die Mittelwerte von Testtag III und IV sind annähernd gleich.

2: Diazepam und Tramadol haben im Mittelwert der Nachdosierungsdurchgänge eine verlängerte Schmerztoleranz im Vergleich zu Placebo und ASS. Die Verlängerung der Schmerztoleranz im Vergleich zu Placebo und ASS ist signifikant.

Diazepam verlängert die Schmerztoleranz um 12,1% (40,7 Sekunden) im Vergleich zu Placebo. Tramadol bewirkt eine 10,4%ige (35 Sekunden) Verlängerung. Die Differenzen der Schmerztoleranz zwischen Tramadol und Diazepam (5,7 Sekunden) sind nicht signifikant, ebenso wie die Differenzen zwischen ASS und Placebo (3,1 Sekunden) nicht signifikant sind.

3. Toleranz-Maximaldurchgang TMAX:

Nachdosierungsdurchgang mit der höchsten Toleranz, d.h. mit der längsten Schmerzzeit selektiert aus allen Nachdosierungsdurchgängen predose-380 min.

Diazepam und Tramadol verlängern die Schmerzzeit signifikant im Vergleich zu Placebo und ASS. Diazepam verlängert die Schmerztoleranz um 16,2% (58,8 Sekunden) zu Placebo, Tramadol bewirkt eine 11%ige (40,1 Sekunden) Verlängerung.

Die Differenzen der Schmerztoleranz zwischen Tramadol und Diazepam (18,7 Sekunden) sind nicht signifikant, ebenso wie die Differenzen zwischen ASS und Placebo (3,4 Sekunden) nicht signifikant sind.

4. Die Differenzen der Medikationen in der Toleranz der gesamten Testdurchgänge finden sich in ihren signifikanten Ergebnissen im Toleranz-Maximaldurchgang (TMAX) wieder.

### 3.1.3 Tourniquet-Test: Toleranz, Abbildungen

#### 3.1.3.1 Schmerzbewertungsstufen bis Toleranz (0-8), Ergebnis der Medikamentenwirkung für N=15 und alle Testdurchgänge (predose-380 min.)

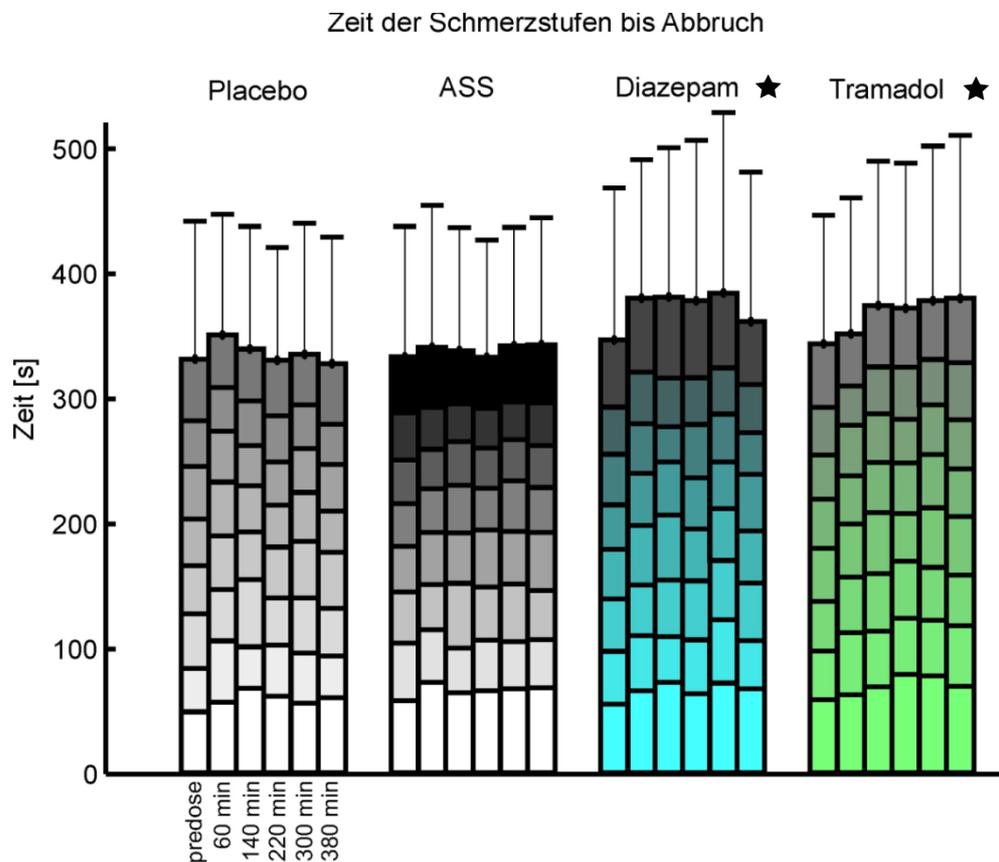


Abbildung 2: Mittelwert (N=15) der Schmerzbewertungsstufen (0-8) des Tourniquet-Testes für alle Testdurchgänge (predose-380 min.). Die Toleranz entspricht dem Abbruch der Schmerzstufe „extrem starker“ Schmerz. Fehlerbalken: 1 Standardabweichung

Die Toleranz entspricht dem Zeitablauf an dem der Tourniquet-Test nach dem Absolvieren aller Schmerzbewertungsstufen (0-8) abgebrochen wird. Die Toleranz unter Diazepam und Tramadolgabe ist signifikant länger als die Toleranz der Placebo- und ASS-Gruppe. Die Vordosierungsdurchgänge der Diazepam- und Tramadolgruppe liegen über dem Niveau der Placebo- und ASS-Gruppe.

#### Placebo:

Placebo weist keine signifikante Verlängerung der Schmerztoleranz auf. Deskriptiv weist Placebo 60 min. nach Dosierung seine maximale Toleranz mit 350,3 Sekunden auf. Die kürzeste Toleranz aller Medikationen hat die Placebogruppe 380 min. nach Dosierung am Ende des Testtages. Die Toleranzen der Testdurchgänge 220 min. und 380 min. sind kürzer als die Toleranz der Vordosierung.

#### ASS 1200 mg:

ASS weist keine signifikante Verlängerung der Schmerztoleranz auf. Die ASS-Medikation kann sich nicht von den Toleranzen der Placebogruppe absetzen. 60 min. nach Dosierung zurzeit des größten Placeboeffekts liegt die Toleranz nach Gabe von ASS 1200 mg 10 Sekunden hinter der von Placebo zurück. 140 und 220 min. nach Dosierung findet sich für die Toleranzen ebenso wie bei der Placebogruppe eine unerhebliche Verkürzung der Toleranz im Vergleich zum 60 min. Durchgang. In den letzten Nachdosierungsdurchgängen 300 und 380 min. verlängert ASS seine Toleranz auf über 340 Sekunden. Dieses Niveau wurde bereits im 60 min. Nachdosierungsdurchgang erreicht.

#### Diazepam 10 mg:

Diazepam verlängert signifikant die Schmerzbewertungszeit über den gesamten Bewertungsbereich (0-8) im Vergleich zu Placebo und ASS. Diazepam erreicht 60 min. nach Dosierung einen sehr steilen Anstieg der Toleranz, bezogen auf die Vordosierung und die vergleichweisen Entwicklungen der anderen Medikamente. Die Toleranz beträgt 379,5 Sekunden. Auf dem Niveau um 380 Sekunden, das höchste Zeitniveau aller Medikationen, bleiben die Probanden unter Diazepam in den Nachdosierungsdurchgängen 60-300 min. Mit 383,9 Sekunden erreicht Diazepam 300 min. nach Dosierung relativ und absolut die längste Toleranz (Schmerzdurchgangszeit) aller Medikationen und aller Testdurchgänge. Im letzten Nachdosierungsdurchgang 380 min. fällt die Toleranz auf 360,7 Sekunden ab liegt damit aber noch 15 Sekunden über dem Vordosierungswert, fällt aber zu diesem Zeitpunkt hinter die Tramadoltoleranz.

Tramadol 100 mg:

Tramadol erreicht ebenso wie Diazepam eine signifikante Verlängerung der Schmerzbewertung für die Stufen (0-8) in den Nachdosierungsdurchgängen. Ein Niveau findet sich nach einem etwa kontinuierlichen Anstieg über den 60 min. Durchgang zum 140 min. Durchgang bei etwa 370 Sekunden. Damit hat die sich entwickelnde Verlängerung der Schmerztoleranzen nach Tramadoleinnahme einen länger andauernden und weniger steilen Anstieg der Schmerzdurchgangszeiten als unter Diazepam zur Folge. Tramadol zeigt zum Ende der Testdurchgänge noch keinen Abfall der Schmerztoleranz wie die Placebo- oder Diazepamgruppe sondern einen Anstieg, so dass Tramadol seine maximale Toleranz mit 379,4 Sekunden im Nachdosierungsdurchgang 380 min. findet.

Alle Medikationen weisen im 4. Testdurchgang (220 min.) eine geringe Verkürzung der Toleranz im Vergleich zum vorherigen Durchgang auf. Die Verminderung der Toleranz beträgt für Placebo 9 Sekunden, ASS 5,3 Sekunden, Diazepam 3 Sekunden und Tramadol 2,1 Sekunden. Dieser Testdurchgang findet 30-45 min. nach dem Mittagessen statt.

### 3.1.3.2 TMAX: Maximaler Tourniquet-Testdurchgang

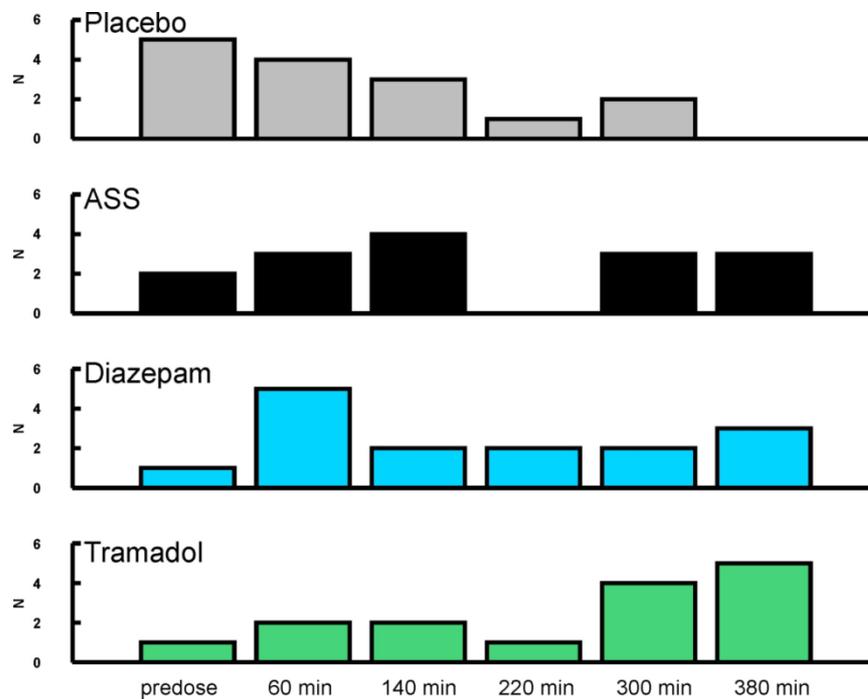


Abbildung 3: TMAX: gemittelter maximaler Tourniquet-Testdurchgang der Schmerzbewertungsstufen (0-8) selektiert aus allen Testdurchgängen (predose-380 min.) der einzelnen Probanden, Ergebnis der Medikamentenwirkung für N=15

Vorbemerkung: Nicht einmal die Maximaldurchgänge von Placebo und ASS erreichen das signifikant höhere Niveau der gemittelten Testzeiten von Diazepam und Tramadol (siehe 3.1.3.1).

Die meisten Maximaldurchgänge der Placebogruppe finden sich bereits im Vordosierungsdurchgang, dann abnehmend 60 und 140 min. nach Dosierung. Unter ASS sind die Maximaldurchgänge relativ gleichmäßig auf 5 von 6 Messzeiten verteilt. Die Diazepam- und Tramadolgruppe haben nur jeweils 1 Probanden mit Maximaldurchgang im Vordosierungsdurchgang. Nach einer Kumulation 60 min. nach Dosierung sind die Maximaldurchgänge unter Diazepam bis zum Ende des Testtages gleichmäßig verteilt. Die Tramadolgruppe hat eine Kumulation von Maximaldurchgängen zum Ende des Testtages 300 und 380 min nach Dosierung.

Zum Zeitpunkt 220 min. nach Dosierung – im postprandialen Testdurchgang – findet sich außer bei Diazepam eine Verminderung der Maximaldurchgänge im Vergleich zum vorangehenden und nachfolgenden Testdurchgang.

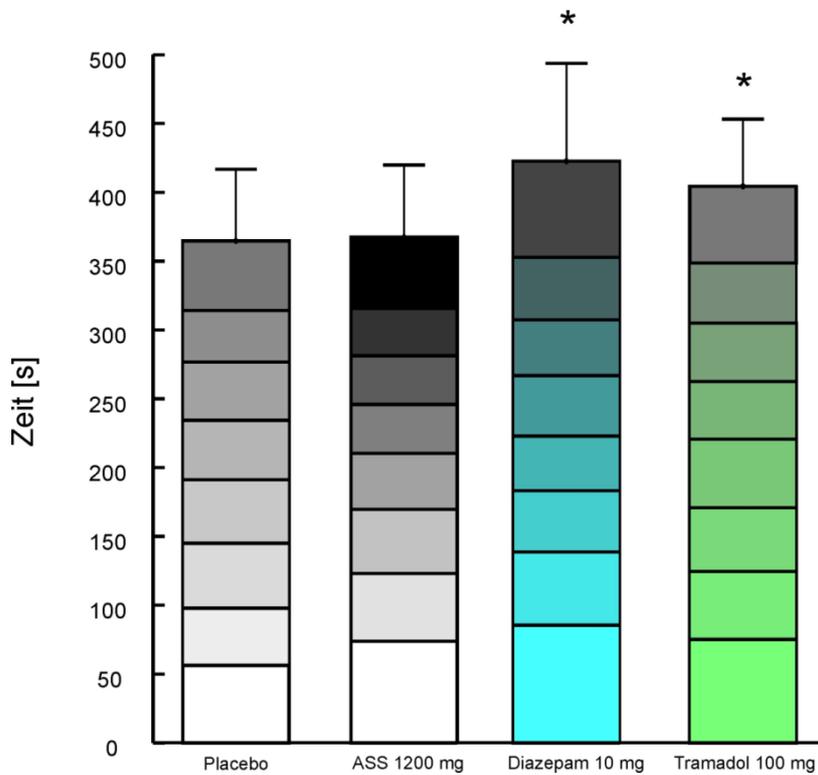


Abbildung 4: Maximaldurchgang der Schmerzbewertungsstufen (0-8) des Tourniquet-Testes jedes Probanden selektiert aus allen Testdurchgängen (predose-380 min.). Die Toleranz entspricht dem Abbruch der Schmerzstufe „extrem starker“ Schmerz. N=15 Fehlerbalken: 1 Standardabweichung

### 3.1.4 Schmerzstufen: Netto-Verschiebung im Vergleich zu Placebo

Der Verlauf von Diazepam und Tramadol ist signifikant gegenüber Placebo und ASS.

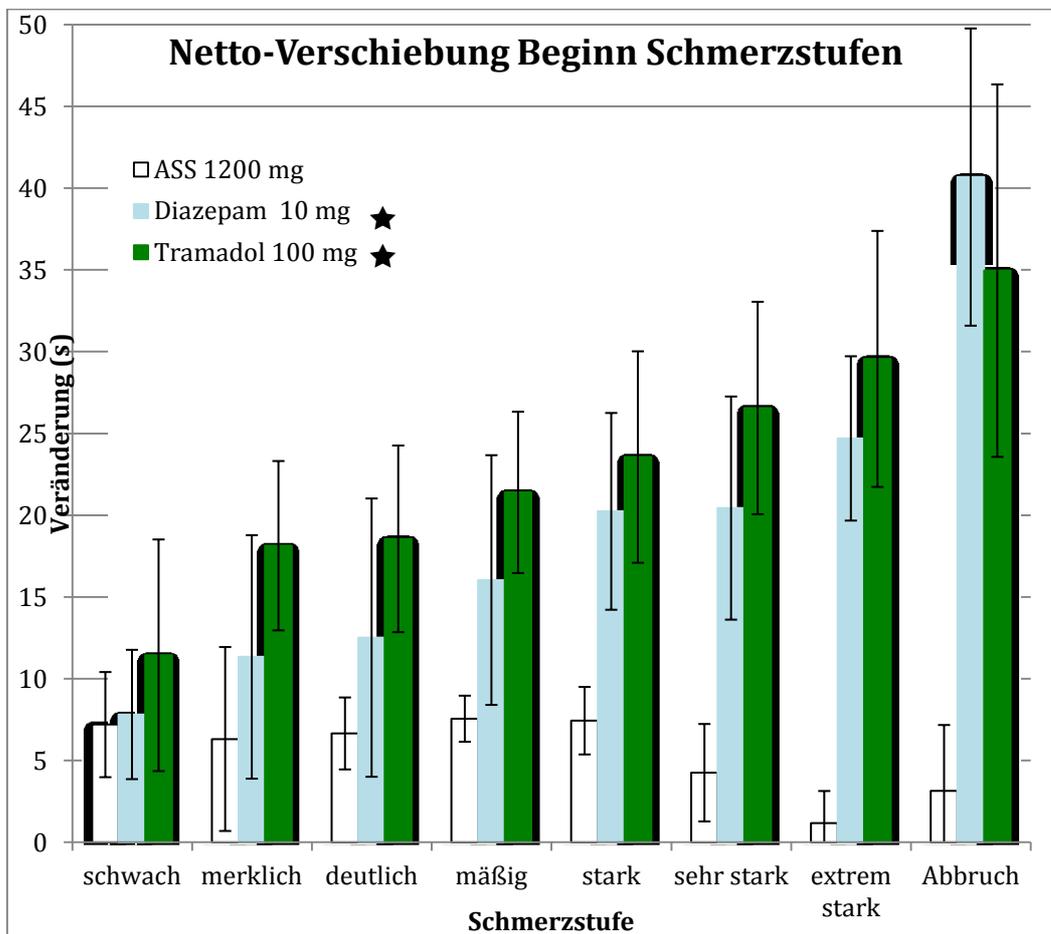


Abbildung 5: Netto-Effekt (Aktiv- minus Placebodosierung) der Schmerzstufen für  $N=15$  über alle Nachdosierungsdurchgänge. Fehlerbalken: 1 Standardabweichung.

Die Abbildung 5 verdeutlicht die Verschiebung der Schmerzbewertungsstufen durch die Medikationen in der Differenz zur Placebodosierung. Führt eine Medikation im Vergleich zu Placebo zu einer gleichbleibend horizontalen Linie über der X-Achse werden die folgenden Schmerzstufen gleichmäßig später von den Probanden erreicht als unter Placebo. Die Medikation führt zu einem späteren Erreichen der Schmerzstufen.

Ein ansteigendes Niveau bedeutet, dass die Schmerzstufen zunehmend später erreicht werden, der Proband den Schmerz Stufe für Stufe später empfindet und ein Summationseffekt eintritt. Fällt das Niveau ab erreicht der Proband die höheren Schmerzstufen früher und „verbraucht“ die bei den unteren Schmerzstufen „gewonnenen“ Sekunden der Schmerzentwicklung. Der Gesamtverlauf der Schmerzbewertungsstufen unter Diazepam und Tramadol unterscheidet sich signifikant vom Verlauf unter Placebo und ASS.

Die zwischen 6,3 und 7,4 Sekunden liegende Differenz der Schmerzstufen „schwach“ bis „stark“ nach ASS im Vergleich zu Placebo bedeutet, dass die Schmerzstufen etwa gleichbleibend um die genannte Zeit später beginnen als unter Placebo. Unter ASS „gewinnt“ die Schmerzbewertung wenige Sekunden bis zur Schmerzbewertungsstufe „stark“. Die Verminderung dieser Differenz, als abfallende Linie anhand der Schmerzstufen „sehr stark“ und „extrem stark“ erkennbar, weist darauf hin, dass der zeitliche Gewinn durch den späteren Beginn der unteren Schmerzbewertungsstufen nun durch kürzeres Aufeinanderfolgen der Schmerzstufen aufgebraucht wird. Die Medikation von ASS 1200 mg verliert ihre Wirkung bei Schmerzen, die in der vorgegebenen Bewertung stärker als „stark“ empfunden werden. An dieser Darstellung wird deutlich, in welchen Bereichen der Schmerzbewertungen die signifikanten und nicht signifikanten Differenzen zu Placebo erreicht werden.

Unter Tramadol- und Diazepammedikation steigt das Niveau der Schmerzstufenverschiebung bereits bei den unteren Schmerzstufen zunehmend weiter an. Diazepam und Tramadol „gewinnen“ Schmerzzeit und entfernen sich zunehmend und aufsummierend bereits vom Beginn der Schmerzstufen unter Placebodosierung. Mit 40,7 Sekunden „beginnt“ der Abbruch des Schmerztestes unter Diazepam, als Durchschnitt aller Nachdosierungsdurchgänge, später als nach Placebogabe. Diese 40,7 Sekunden setzen sich als Summe der verschiedenen Verschiebungen der vorhergehenden Schmerzstufen zusammen.

Keine Schmerzstufe wird unter Diazepam oder Tramadol durch die Probanden früher ausgewählt als nach Placebogabe. Die gleichmäßigste ansteigende Verschiebung der Schmerzstufen findet sich unter Medikation von Tramadol.

Zwischen dem Beginn der Stufen „merklich“ und „deutlich“ findet sowohl bei Tramadol als auch bei Diazepam keine auffällige Verschiebung im Sinne einer Verlängerung der einzelnen Schmerzstufen statt. Die Verlängerung der einzelnen Schmerzstufen im Vergleich zu Placebo ist bei Diazepamapplikation weniger gleichmäßig als z.B. nach Tramadolmedikation. Diazepam weist die längste Schmerzstufenverlängerung aller Medikamente und hinsichtlich aller Schmerzbewertungsstufen für den Bereich „extrem starker Schmerz“ bis Abbruch auf.

### 3.1.5 Schmerzbewertungsstufen

Die im Tourniquet-Test aufgeführten Schmerzbewertungsstufen werden im unteren und oberen Bereich der Schmerzbewertung statistisch untersucht, um Effekte der Medikation ggf. auch den Einfluss des Testtages zu eruieren.

#### 3.1.5.1 Schmerzbewertungsstufen 1-4, Mittelwerte der Nachdosierungsdurchgänge (MEANPOST 1-4)

MEANPOST 1-4 bezeichnet die Dauer der Schmerzbewertungsstufen 1-4 (schwacher Schmerz bis zum Ende deutlicher Schmerz) aller Nachdosierungsdurchgänge 60-380 min. für N=15. Mittelwert: 195,78 s

*Tabelle 15: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable Meanpost 1-4*

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 25679,5                       | 0,38              | 0,773  |
| Subjekt    | 11             | 250865,2                      |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 4437,1                        | 3,04              | 0,040  |
| Medikation | 3              | 4497,9                        | 3,08              | 0,038  |
| Fehler     | 39             | 18956,6                       |                   |        |

Die Hypothesen, dass die Medikationen bzw. die Testtage keinen Einfluss auf den untersuchten Parameter ausüben, kann nicht mit Signifikanz verworfen werden.

RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multipler Rangtest für die Variable Meanpost 1-4 Dauer der Schmerztoleranz für die Schmerzbewertungsstufen 1-4 (schwacher Schmerz bis zum Ende deutlicher Schmerz) aller Nachdosierungsdurchgänge 60-380 min. für N=15.

Tabelle 16: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable Meanpost 1-4

|                           |         |       |          |          |
|---------------------------|---------|-------|----------|----------|
| Alphafehler               | 0,05    |       |          |          |
| Freiheitsgrade            | 39      |       |          |          |
| Mittlere Fehlerabweichung | 486,1   |       |          |          |
| Zahl der Mittelwerte      | 2       | 3     | 4        |          |
| Kritische Differenz       | 18,7    | 19,6  | 21,6     |          |
| Zahl der Probanden        | 15      | 15    | 15       | 15       |
| Part I-IV                 | I       | II    | III      | IV       |
| Mittelwert                | 185,1   | 191,6 | 200,1    | 206,3    |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A     | A        | A        |
| Medikation                | Placebo | ASS   | Diazepam | Tramadol |
| Mittelwert                | 184,5   | 192,1 | 200,6    | 205,9    |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A     | A        | A        |

#### Ergebnisbewertung:

1. Die Testtage unterscheiden sich nicht signifikant in ihrem Einfluss auf die Schmerztoleranz der Stufen 1-4. Deskriptiv gibt es einen anhaltenden Anstieg der Schmerztoleranz der unteren Schmerzbewertungsstufen (1-4) vom I. bis zum IV. Testtag für die Nachdosierungsdurchgänge. Der Anstieg beträgt bezogen auf den Ausgangswert der ersten Woche bis zur vierten Woche 21,2 Sekunden bzw. 11%.
2. Die Medikationen unterscheiden sich nicht signifikant in ihrem Einfluss auf die unteren Schmerzstufen. Die Verlängerung der Schmerzzeit der unteren Schmerzstufen unter Tramadol im Vergleich zur Placebodosierung beträgt 21,4 Sekunden bzw. 11,6%.

(Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,052$  unterscheidet sich Tramadol signifikant von der Placebodosierung durch eine Verlängerung der Schmerztoleranz im unteren Schmerzbereich).

### 3.1.5.2 Schmerzbewertungsstufen 1-4, Maximaldurchgang (VMAX 1-4)

Die Frage, die hinter der Modellrechnung VMAX 1-4 steht, lautet: Finden sich im Maximaldurchgang des Tourniquet-Testes Veränderungen der Schmerzbewertung der unteren Schmerzbewertungsstufen, die im Mittelwert aller Nachdosierungsdurchgänge nicht bemerkbar waren?

VMAX 1-4 bezeichnet den maximalen Testdurchgang für die Schmerzbewertungsstufen 1-4 (schwacher Schmerz bis Ende deutlicher Schmerz) selektiert aus den Schmerztestdurchgängen 60-380 min. für N=15. Mittelwert: 223,7 Sekunden.

*Tabelle 17: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable VMAX 1-4*

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 31008,4                       | 0,35              | 0,79   |
| Subjekt    | 11             | 323298,0                      |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 5363,9                        | 1,70              | 0,18   |
| Medikation | 3              | 7223,5                        | 2,28              | 0,09   |
| Fehler     | 39             | 41109,3                       |                   |        |

Die Hypothesen, dass die maximale Testdurchgangszeit für die Schmerzbewertungsstufen 1-4, selektiert aus den Schmerztestdurchgängen 60-380 min. nach Dosierung, durch die Medikationen oder den Testtag nicht signifikant beeinflusst werden, können nicht verworfen werden.

RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multipler Rangtest für die Variable VMAX Maximale Schmerztoleranz der Testdurchgänge 60-380 min. für die Schmerzbewertungsstufen 1-4 (schwacher Schmerz bis Ende deutlicher Schmerz)

Tabelle 18: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable VMAX 1-4

|                           |         |       |          |          |
|---------------------------|---------|-------|----------|----------|
| Alphafehler               | 0,05    |       |          |          |
| Freiheitsgrade            | 39      |       |          |          |
| Mittlere Fehlerabweichung | 1054,1  |       |          |          |
| Zahl der Mittelwerte      | 2       | 3     | 4        |          |
| Kritische Differenz       | 27,6    | 28,9  | 31,8     |          |
| Zahl der Probanden        | 15      | 15    | 15       | 15       |
| Medikation                | Placebo | ASS   | Diazepam | Tramadol |
| Mittelwert                | 208,7   | 219,7 | 232,1    | 234,6    |
| Signifikanz-Gruppe        | A       | A     | A        | A        |

Ergebnis:

1. Die Mittelwerte des maximalen Testdurchganges für die Schmerzbewertungsstufen 1-4 (schwacher Schmerz bis Ende deutlicher Schmerz) differieren nicht signifikant.
2. Deskriptiv sind die maximalen Testdurchgangszeiten unter den Medikamenten verlängert. Die Verlängerung der Zeit im Vergleich zu Placebo beträgt bei ASS 5,3%, bei Diazepam 11,2% und bei Tramadol 12,4%.

Auch in der Meanpost (Schmerzstufen 1-4)-Berechnung (siehe 3.1.5.1) verlängern die Verum-Präparate die Schmerzzeit der unteren Schmerzstufen. Die Verlängerung der Schmerzstufen fällt unter VMAX 1-4 deutlicher aus. Die Verlängerung von VMAX 1-4 im Vergleich zur MEANPOST 1-4 beträgt für Placebo 23,5 Sekunden (12,7%), für ASS 27,6 Sekunden (14,4%), für Diazepam 31,5 Sekunden (15,7%), für Tramadol 28,7 Sekunden (13,9%).

### 3.1.5.3 Schmerzbewertungsstufen 5-8, Mittelwerte der Nachdosierungsdurchgänge (MEANPOST 5-8)

Die Modellrechnung begutachtet das Schmerzbewertungsverhalten der Probanden im Bereich des starken Schmerzes im Verlauf der Medikamentengabe und der Testtage.

MEANPOST 5-8 bezeichnet die Dauer der Schmerztoleranz für die Schmerzbewertungsstufen 5-8 (Beginn starker Schmerz bis Abbruch extrem starker Schmerz) für alle Nachdosierungsdurchgänge (60-380 min.) und N=15  
Mittelwert: 159,66 Sekunden

*Tabelle 19: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable Meanpost 5-8*

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 32297,5                       | 0,61              | 0,62   |
| Subjekt    | 11             | 192764,3                      |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 1918,2                        | 1,15              | 0,34   |
| Medikation | 3              | 8235,1                        | 4,93              | 0,005  |
| Fehler     | 39             | 21733,4                       |                   |        |

Die Hypothese, dass die Testtage I-IV keinen signifikanten Einfluss auf die Schmerzbewertungsstufen 5-8 (Beginn starker Schmerz bis Abbruch extrem starker Schmerz) haben, kann nicht verworfen werden.

Die Medikation verändert mit Signifikanz die Schmerzbewertung im Bereich des starken Schmerzes.

RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multipler Rangtest für die Variable Meanpost 5-8  
Dauer der Schmerzstufen 5-8 (Beginn starker Schmerz bis Abbruch extrem starker Schmerz) für die Dosierungszeiten 60-380 min.

*Tabelle 20: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable Meanpost 5-8*

|                           |         |       |          |          |
|---------------------------|---------|-------|----------|----------|
| Alphafehler               | 0,05    |       |          |          |
| Freiheitsgrade            | 39      |       |          |          |
| Mittlere Fehlerabweichung | 557,3   |       |          |          |
| Zahl der Mittelwerte      | 2       | 3     | 4        |          |
| Kritische Differenz       | 20,1    | 21,0  | 23,1     |          |
| Zahl der Probanden        | 15      | 15    | 15       | 15       |
| Medikation                | Placebo | ASS   | Diazepam | Tramadol |
| Mittelwert                | 151,2   | 146,8 | 175,9    | 164,8    |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A     | B        | A, B     |

Ergebnis:

1. Im Bereich des starken Schmerzes dauert die Schmerztoleranz unter Diazepam-Medikation signifikant länger als unter ASS und Placebo. Es entsteht eine Verlängerung der Schmerzzeit gegenüber Placebo von 16,3% und gegenüber ASS von 19%.
2. Unter Tramadol verlängert sich die Schmerztoleranz signifikant im Vergleich zu ASS. Es errechnet sich keine signifikante Verlängerung im Vergleich zu Placebo. Die Verlängerung der Schmerzzeit gegenüber ASS beträgt 12,3%.
3. ASS und Placebo weisen keinen signifikanten Zeitunterschied zueinander auf. Diazepam und Tramadol weisen keinen signifikanten Zeitunterschied zueinander auf.
4. In der statistischen Betrachtung der Schmerzstufen 1-4 zeigt sich ein Periodeneffekt. Es entsteht ein nicht signifikanter Anstieg der Schmerzzeiten für die unteren und mittleren Schmerzbewertungsstufen über die Testtage I-IV. Für den Bereich des starken Schmerzes findet sich kein Einfluss des Testtages.

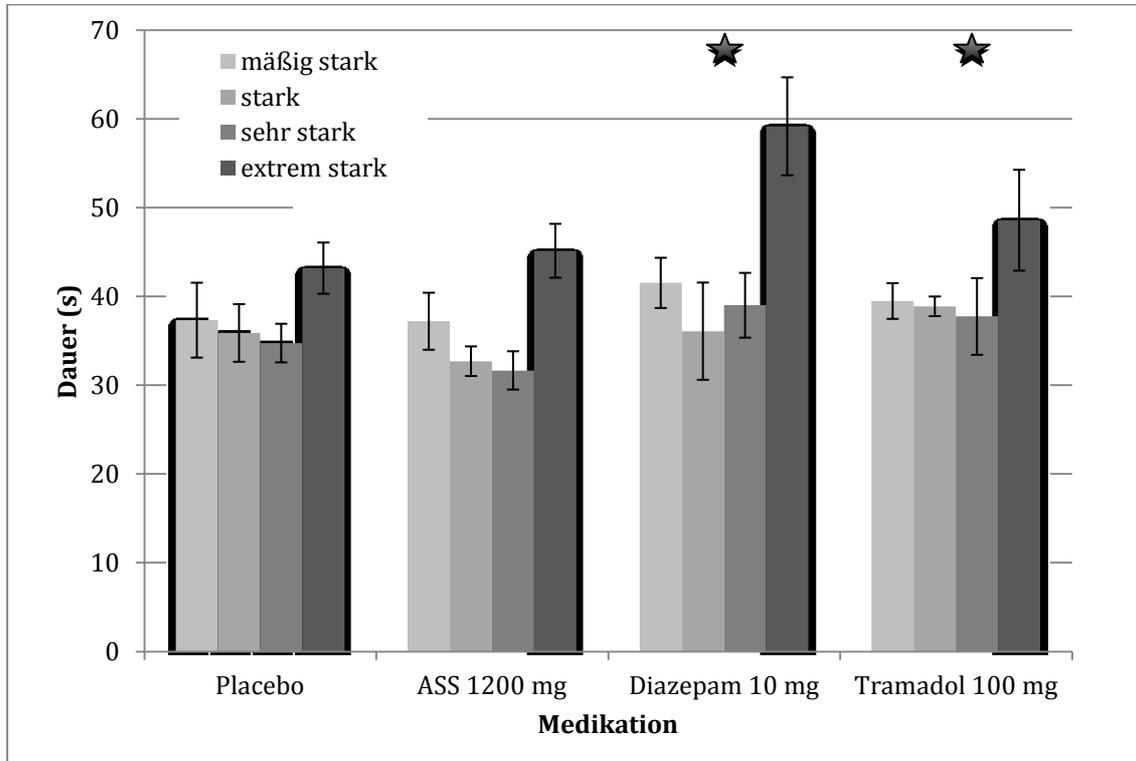


Abbildung 6: Dauer der Schmerzstufen „mäßig starker“ Schmerz bis „extrem starker“ Schmerz (Toleranz). Mittelwert aller Nachdosierungsdurchgänge. N=15. Fehlerbalken: 1 Standardabweichung

Die Schmerzbewertung im Bereich der starken Schmerzen ist durch Diazepam und Tramadol signifikant verlängert. Bei Diazepam bezieht sich die Signifikanz der Verlängerung auf den Vergleich zu Placebo und ASS; bei Tramadol nur auf den Vergleich zu ASS.

Die Stufe „extrem starker“ Schmerz ist bei Placebo, allen Medikationen und auch in der gemittelten Vordosierung die am längsten andauernde Stufe und im Vergleich zu der vorangehenden Stufe „sehr stark“ deutlich verlängert. Dabei zeigt Diazepam für die Schmerzbewertungsstufe „extrem stark“ mit 59,2 Sekunden die absolut längste Dauer aller Schmerzstufen.

#### 3.1.5.4 Schmerzbewertungsstufen 5-8, Maximaldurchgang (DMAX 5-8)

Die Frage, die hinter der Modellrechnung DMAX 5-8 steht, lautet: Differiert das Schmerzbewertungsverhalten im Bereich der starken Schmerzen im Maximaldurchgang des Tourniquet-Test, selektiert aus allen Nachdosierungsdurchgängen, von den gemittelten Nachdosierungsdurchgängen in Bezug auf Medikation und Testtag?

DMAX bezeichnet die maximale Schmerztoleranz der Dosierungsdurchgänge 60-380 min. für die Schmerzbewertungsstufen 5-8 (Beginn starker Schmerz bis Abbruch extrem starker Schmerz) für N=15. Mittelwert: 187,95 Sekunden

*Tabelle 21: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable DMAX 5-8*

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 29634,4                       | 0,42              | 0,74   |
| Subjekt    | 11             | 258130,7                      |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 4821,6                        | 1,91              | 0,14   |
| Medikation | 3              | 16968,9                       | 6,70              | 0,0009 |
| Fehler     | 39             | 32901,6                       |                   |        |

Die Hypothese, dass der Testtag I-IV keinen signifikanten Einfluss auf die Schmerztoleranz der Schmerzbewertungsstufen 5-8 selektiert aus den Nachdosierungsdurchgängen 60-380 min. hat, kann nicht mit Signifikanz verworfen werden.

Die Medikationen weisen sich im Bereich des starken Schmerzes als hochsignifikanter Faktor aus.

RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multipler Rangtest für die Variable DMAX

Maximale Schmerztoleranz der oberen Schmerzstufen 5-8 für die Nachdosierungsdurchgänge 60-380 min.

*Tabelle 22: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable DMAX 5-8*

|                           |         |       |          |          |
|---------------------------|---------|-------|----------|----------|
| Alphafehler               | 0,05    |       |          |          |
| Freiheitsgrade            | 39      |       |          |          |
| Mittlere Fehlerabweichung | 843,7   |       |          |          |
| Zahl der Mittelwerte      | 2       | 3     | 4        |          |
| Kritische Differenz       | 24,7    | 25,8  | 28,4     |          |
| Zahl der Probanden        | 15      | 15    | 15       | 15       |
| Medikation                | Placebo | ASS   | Diazepam | Tramadol |
| Mittelwert                | 175,3   | 171,3 | 213,0    | 192,4    |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A     | B        | A, B     |

Ergebnis:

1. Im Bereich des starken Schmerzes dauert die Schmerztoleranz für den maximalen Testdurchgang der Nachdosierungsdurchgänge unter Diazepam-Medikation signifikant länger als unter ASS und Placebo. Es entsteht eine Verlängerung der Schmerzzeit gegenüber Placebo von 21,5% und gegenüber ASS von 24,3%.
2. Unter Tramadol verlängert sich die Schmerztoleranz signifikant im Vergleich zu ASS. Die Verlängerung der Schmerzzeit gegenüber ASS beträgt 12,3%. Es entsteht keine signifikante Verlängerung im Vergleich zu Placebo.
3. ASS und Placebo weisen keinen signifikanten Zeitunterschied zueinander auf. Diazepam und Tramadol weisen keinen signifikanten Zeitunterschied zueinander auf.
4. Unter den signifikanten Verlängerungen der Schmerzzeit unter Diazepam-Medikation in den verschiedenen Abschnitten der Schmerzbewertung sind diese im Bereich des starken Schmerzes mit 21,5% gegenüber Placebo und 24,3% gegenüber ASS am größten.

5. Der maximale Nachdosierungsdurchgang zeigt folgende Verlängerung der Schmerzzeit im Vergleich zu den gemittelten Nachdosierungsdurchgängen für die Schmerzbewertungsstufen 5-8:

Placebo: +24,1 Sekunden +15,9%

ASS: +24,5 Sekunden +16,7%

Diazepam: +37,1 Sekunden +21,1%

Tramadol: +27,6 Sekunden +16,7%

6. Die statistischen Veränderungen der gemittelten Nachdosierungsdurchgänge (MEANPOST 5-8) unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen des maximalen Nachdosierungsdurchganges (DMAX 5-8).

Auffällig ist die große Differenz zwischen den Maximaldurchgängen unter Diazepam und dem Mittelwert aller Diazepambewertungen. Veränderte signifikante Unterschiede ergeben sich aus dem Vergleich zwischen Maximaldurchgängen und zusammengefassten Nachdosierungsdurchgängen nicht.

### 3.1.6 Dauer der Schmerzbewertungsstufen

Tabelle 23: Dauer der Schmerzbewertungsstufen in Sekunden als Mittelwert für N=15 für alle Nachdosierungsdurchgänge

|          | schwach | merklich | deutlich | mässig stark | stark | sehr stark | extrem stark |
|----------|---------|----------|----------|--------------|-------|------------|--------------|
| Placebo  | 39      | 43       | 43       | 37           | 36    | 35         | 43           |
| ASS      | 38      | 43       | 43       | 37           | 33    | 32         | 45           |
| Diazepam | 43      | 44       | 46       | 42           | 36    | 39         | 59           |
| Tramadol | 46      | 43       | 45       | 40           | 39    | 38         | 49           |

Die Tabelle 23 verdeutlicht wie sich die Dauer der Schmerzbewertungsstufen als Mittelwert für alle Probanden und alle Nachdosierungsdurchgänge verhält. Ist die Dauer einer Stufe länger als die einer anderen Stufe, bedeutet dieses, dass die Schmerzbewertung einer Stufe länger bei der vorgegebenen Schmerzqualität verweilte, bevor subjektiv die nächst höhere Schmerzbewertungsstufe bzw. der Abbruch gewählt wurde.

Insgesamt liegt die Dauer der Schmerzbewertungsstufen zwischen 35 und 46 Sekunden. Nur die Dauer des „extrem starken“ Schmerzes als letzte Stufe vor

Abbruch des Testdurchganges weist nach Tramadol (48,6 Sekunden) und vor allem nach Diazepam (59,18 Sekunden) eine überdurchschnittlich starke Verlängerung auf. Die kürzeste Dauer der Schmerzbewertungsstufen errechnet sich nach Gabe von ASS für die Schmerzstufen „starker“ (32,72 Sekunden) und „sehr starker“ (31,68 Sekunden) Schmerz. Im Bereich dieser Stufen ertragen die Probanden nach Placebo, Diazepam und Tramadol die Schmerzstufen länger.

Die Schmerzbewertungsstufe „schwacher“ Schmerz dauert nach Tramadolgabe gefolgt von der Diazepamgabe am längsten. Placebo und ASS zeigen mit weniger als 1 Sekunde Unterschied zueinander eine deutlich geringere Dauer des schwachen Schmerzes an.

Die Schmerzstufe „merklich“ liegt mit ca. 43 Sekunden Dauer bei allen Medikationen im Vergleich zu anderen Stufen auf recht hohem Niveau. Die Unterschiede zwischen den Medikationen sind kleiner als 1,5 Sekunden und in keiner anderen Bewertungsstufe geringer. Die Schmerzstufe „deutlich“ verändert sich für Placebo und ASS gegenüber der Vorstufe gering, unter Diazepam und Tramadol zeigt sich ein leichter Anstieg.

Die Schmerzstufen „mäßig stark“, „stark“ und „sehr stark“ fallen in ihrer Dauer im Vergleich zu den vorangegangenen Stufen und ebenso im Vergleich zur nachfolgenden Stufe „extrem starker“ Schmerz ab. Den größten Abfall in der Dauer dieser Stufen weist ASS („deutlich“ 43,1 Sekunden bis „sehr stark“ 31,68 Sekunden) auf. Placebo und Tramadol verhalten sich in dieser abfallenden Tendenz ähnlich, die Intensität der Verkürzung wird jedoch von Placebo zu Tramadol geringer. Auch die Dauer der Schmerzstufen nach Diazepam geht bei „mäßig starkem“ und „starkem“ Schmerz unter Diazepam zurück. Im Gegensatz zu allen anderen Medikationen steigt nach Diazepamgabe die Dauer der Schmerzstufe „sehr stark“ im Vergleich zur Vorstufe und zur errechneten Dauer bei den anderen Medikationen an.

Diese Entwicklung setzt sich für Diazepam fort, indem der „extrem starke“ Schmerz mit 59,18 Sekunden länger bewertet wird, als einerseits bei den anderen

Medikationen (Placebo 43,2 Sekunden, ASS 45,16 Sekunden, Tramadol 48,6 Sekunden) und andererseits bei allen anderen Schmerzbewertungsstufen.

Die größten Differenzen zwischen 2 Stufen finden sich bei allen Medikationen zwischen der Dauer „sehr starker“ und „extrem starker“ Schmerz. Der „extrem starke“ Schmerz, d.h. die letzte Schmerzbewertungsstufe vor dem Abbruch, dauert bei allen Medikationen aber auch in den Vordosierungsdurchgängen am längsten an.

### 3.1.7 Schmerztestresponder

Die Schmerztestresponder werden anhand einer statistischen Analyse durch einen Rangskalentest (Wilcoxon) berechnet. Die genaue Methodik findet sich im Methodenteil (siehe 2.2.5.6).

*Tabelle 24: Ergebnis der Tourniquet-Test Responderberechnung*

| <b>Proband</b> | <b>ASS 1200 mg</b> | <b>Diazepam 10 mg</b> | <b>Tramadol 100 mg</b> |
|----------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| 492            | Responder          | Responder             | Nein                   |
| 547            | Nein               | Nein                  | Nein                   |
| 787            | Nein               | Nein                  | Nein                   |
| 1654           | Nein               | Responder             | Responder              |
| 1587           | Nein               | Responder             | Responder              |
| 1621           | Nein               | Nein                  | Nein                   |
| 1633           | Nein               | Nein                  | Nein                   |
| 910            | Nein               | Responder             | Responder              |
| 1016           | Nein               | Responder             | Responder              |
| 1503           | Nein               | Nein                  | Nein                   |
| 1653           | Nein               | Nein                  | Nein                   |
| 1091           | Nein               | Responder             | Nein                   |
| 1594           | Responder          | Responder             | Responder              |
| 1595           | Nein               | Nein                  | Responder              |
| 1655           | Nein               | Nein                  | Nein                   |
| <b>N=15</b>    | <b>2/15</b>        | <b>7/15</b>           | <b>6/15</b>            |

Der in den nachfolgenden Graphiken und Texten verwendete Begriff des Non-Responder ist in seiner qualitativen Aussagekraft dem Begriff Responder nicht gleichgestellt.

Jeder Responder erfüllt in den Augen eines Wilcoxon-Rangskalen-Tests eine signifikante Veränderung in seinem Schmerzverhalten, indem er den im Tourniquet-Test induzierten Schmerz signifikant länger erträgt als unter Placebodosierung.

Demgegenüber sind Non-Responder eine heterogene Gruppe, die nur dadurch definiert ist, dass sie diese Signifikanzberechnungen der Responder nicht erfüllt. Unter den Non-Respondern sind aber durchaus auch Probanden, die in ihrem Schmerzverhalten nach Medikation im Sinne einer größeren Unempfindlichkeit gegenüber Schmerzen reagieren. Es finden sich jedoch auch Probanden unter den Non-Respondern, die im Vergleich zu Placebo unter Aktiva die Schmerzteststufen weniger lang ertragen.

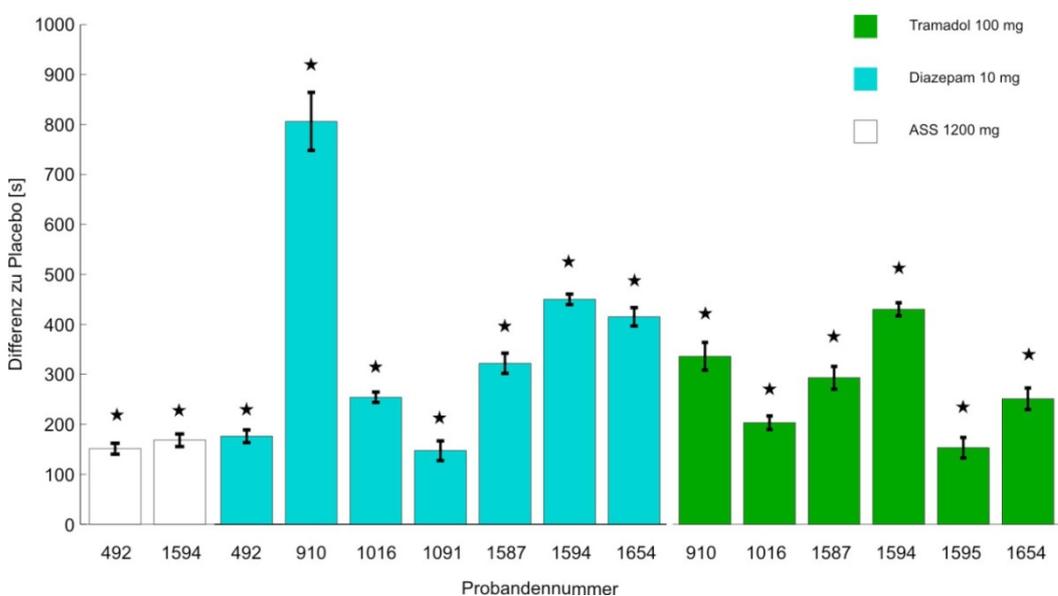


Abbildung 7: Netto-Effekt Responder (Aktiv- minus Placebodosierung) für die signifikanten Schmerztestresponder der Medikamente ASS, Diazepam, Tramadol. Zeit in Sekunden summiert aus allen Nachdosierungsdurchgängen 60-380 min. Fehlerbalken: 1 Standardabweichung

### 3.1.7.1 Totale Schmerzzeit

Anhand der oben beschriebenen Responderberechnungen werden die Abweichungen je Stufe von der Placebodosierung in Sekunden für alle Testdurchgänge (60-380 min.) zunächst addiert und dann als Mittelwert je Responder angegeben. Dieser Wert in Sekunden ist die totale Schmerzzeit.

Die Abbildung 8 zeigt eine zusammenfassende Darstellung zur Berechnung der totalen Schmerzzeit.

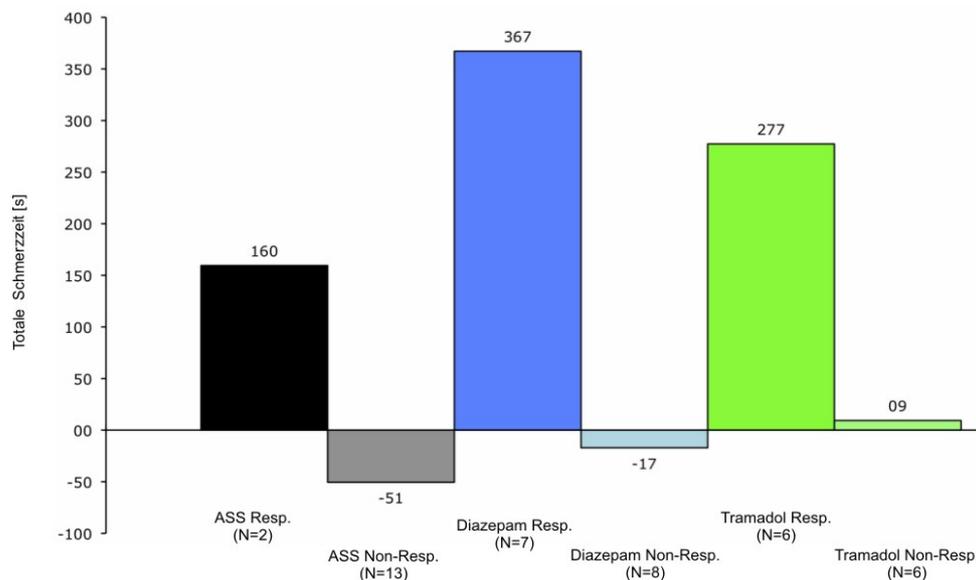


Abbildung 8: Totale Schmerzzeit, Differenz zu Placebo in Sekunden, summiert aus allen Aktivdurchgängen für die Responder und Non-Responder der Medikationen. Standardabweichung der einzelnen Responder zwecks Übersichtlichkeit (siehe Abbildung 7)

Rund 367 Sekunden für die Diazepam-Responder bedeutet, dass jeder Diazepam-Responder, summiert über alle Nachdosierungsdurchgänge, den experimentell erzeugten Schmerz durchschnittlich 367 Sekunden länger erträgt als unter Placebodosierung. Die totale Schmerzzeit für die Tramadol-Responder beträgt durchschnittlich 277,3 Sekunden, für die ASS-Responder 59,5 Sekunden.

Die durchschnittliche Tourniquet-Test-Durchgangszeit für N=15 beträgt unter Placebo 335,7 Sekunden. Diazepam-Responder haben eine verlängerte Schmerzzeit je Testdurchgang von 73,4 Sekunden. Das entspricht einer prozentualen Verlängerung je Diazepam-Aktiv-Durchgang gegenüber Placebo von 21,9%. Für die Tramadol-Responder liegt die Verlängerung der Schmerzzeit je Aktiv-Durchgang bei 55,5 Sekunden. Die prozentuale Abweichung gegenüber einem gemittelten Placebodurchgang beträgt 16,5%.

Die ASS-Responder verlängern den Schmerztest durchschnittlich je Aktiv-Durchgang um 31,9 Sekunden, was einer prozentualen Verlängerung zur Placebodosierung von 9,5% entspricht.

Entsprechend bedeutet die totale Schmerzzeit von -50,5 Sekunden bei den als Non-Responder klassifizierten Probanden nach Einnahme von ASS, dass sie den Schmerz der 5 Nachdosierungsdurchgänge kürzer ertragen als unter Placebogabe. Die totale Schmerzzeit der Diazepam-Non-Responder beträgt durchschnittlich -17,3 Sekunden, bei den Tramadol-Non-Respondern 9,3 Sekunden.

Interessant ist die deutlich positive Abweichung der totalen Schmerzzeit bei den Respondern, die eindrucksvoll die Schmerzzeitverlängerung der einzelnen Medikamente aufzeigt, allerdings bestehen hohe interindividuelle Unterschiede.

Es wird deutlich, dass die Non-Responder von der Placebowirkung nur sehr geringfügig abweichen. Bezogen auf die durchschnittliche Schmerztestzeit unter Placebo von 335,7 Sekunden je Nachdosierungsdurchgang verkürzen die ASS-Non-Responder um -10,1 Sekunden (-3%) und die Diazepam-Non-Responder um -3,4 Sekunden (-1,01%). Die Tramadol-Non-Responder „verlängern“ die Schmerztestzeit im Vergleich zu Placebo um 1,86 Sekunden (0,5%) je Testdurchgang. Im Vergleich dazu ist die Steigerung der durchschnittlichen Testdurchgangszeit vom I. bis zum III. Testtag grösser. Sie beträgt 13,7 Sekunden (3,7%) vom I. zum II. Testtag und 20,8 Sekunden (5,4%) vom II. zum III. Testtag.

Bei den Non-Respondern bewirkt die Tramadol-Medikation eine Schmerzzeitverlängerung von 9,3 Sekunden. Die Diazepam-Non-Responder zeigen hingegen eine Verminderung der totalen Schmerzzeit von -17,3 Sekunden und die ASS-Non-Responder von -50,5 Sekunden. Die ASS-Non-Responder fallen damit in Differenz zur Placebodosierung am stärksten in der alle Testdurchgänge überspannenden Testzeit ab.

### 3.1.7.2 Responder-Testdurchgangszeit

Die Responder-Testdurchgangszeit zeigt die zeitlichen Veränderungen je Testdurchgang (predose-380 min.) aufgeschlüsselt auf Responder und Non-Responder für die Medikationen im Vergleich zu Placebo.

Für die rechnerische Ermittlung der Responderberechnung ist der Vordosierungsdurchgang nicht berücksichtigt.

Abweichung in Sekunden von der Placebodosierung unter ASS 1200 mg für die Nachdosierungsdurchgänge, aufgeteilt in signifikante Responder N=2 und Non-Responder N=13

*Tabelle 25: Responder ASS*

|                     | Predose | 60 min. | 140 min. | 220 min. | 300 min. | 380 min. |
|---------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| schwach             | -4      | 0       | 29       | 7        | -5,5     | 22,5     |
| merklich            | 10      | 2,5     | -8       | 4,5      | 3        | 3        |
| deutlich            | -6,5    | 4,5     | 1,5      | 17,5     | 13       | 9,5      |
| mäßig stark         | 3       | -9      | 1        | 1,5      | 0,5      | -3       |
| Stark               | -5      | 0,5     | 2        | -3       | 16       | 4        |
| sehr stark          | -9,5    | -1,5    | 9        | 1        | -2,5     | 6        |
| extrem stark        | 17      | 21      | 6,5      | -11      | 8        | 8,5      |
| Summe Responder     | 5       | 18      | 41       | 17,5     | 32,5     | 50,5     |
| Summe Non-Responder | -13,0   | -32,5   | -3,8     | -7,2     | -10,3    | 3,2      |

Abweichung in Sekunden von der Placebodosierung unter Diazepam 10 mg für die Nachdosierungsdurchgänge, aufgeteilt in signifikante Responder N=7 und Non-Responder N=8

*Tabelle 26: Responder Diazepam*

|                     | Predose | 60 min. | 140 min. | 220 min. | 300 min. | 380 min. |
|---------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| schwach             | 6,3     | 0,0     | 15,1     | 8,6      | 25,4     | 10,4     |
| merklich            | 7,1     | -5,4    | -12,1    | 1,3      | 4,1      | 10,9     |
| deutlich            | 4,0     | 12,6    | 21,6     | 1,9      | 3,9      | 4,9      |
| mäßig stark         | -3,7    | 6,7     | 15,7     | 12,9     | 1,1      | 18,3     |
| stark               | -0,7    | 1,3     | 2,9      | 18,0     | 1,0      | 6,4      |
| sehr stark          | -0,4    | 4,1     | 14,6     | 5,7      | 8,1      | 15,3     |
| extrem stark        | 4,3     | 20,3    | 39,1     | 25,9     | 39,9     | 6,9      |
| Summe Responder     | 16,9    | 39,6    | 96,9     | 74,1     | 83,6     | 73,0     |
| Summe Non-Responder | -3,9    | 3,6     | -16,0    | 16,5     | -11,1    | -10,1    |

Abweichung in Sekunden von der Placebodosierung unter Tramadol 100 mg für die Nachdosierungsdurchgänge, aufgeteilt in signifikante Responder N=6 und Non-Responder N=9

*Tabelle 27: Responder Tramadol*

|                     | predose | 60 min. | 140 min. | 220 min. | 300 min. | 380 min. |
|---------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| schwach             | 10,7    | 1,7     | 1,8      | 6,7      | -7,0     | 10,2     |
| merklich            | -7,7    | 6,8     | -2,7     | 3,0      | 3,5      | 1,8      |
| deutlich            | 9,5     | 5,8     | 13,7     | 4,2      | 15,3     | 1,8      |
| mäßig stark         | 6,3     | 3,3     | 7,0      | 3,5      | 5,7      | 6,0      |
| stark               | -5,8    | 0,2     | 13,2     | 14,2     | 4,5      | 17,5     |
| sehr stark          | -3,3    | -3,3    | 11,2     | 7,5      | 8,8      | 21,8     |
| extrem stark        | -4,8    | -0,8    | 21,7     | 13,7     | 30,3     | 24,8     |
| Summe Responder     | 4,8     | 13,7    | 65,8     | 52,7     | 61,2     | 84,0     |
| Summe Non-Responder | -4,4    | -17,7   | 11,7     | 1,2      | -5,3     | 19,4     |

Die Tabellen 25, 26 und 27 beschreiben die mittlere Abweichung in Sekunden von der Placebodosierung je Nachdosierungsdurchgang im Tourniquet-Test. Bei den Diazepam-Respondern findet sich 140 min. nach Dosierung mit 96,9 Sekunden die absolut größte Abweichung zur Placebodosierung auch im direkten Vergleich mit ASS oder Tramadol.

Für Tramadol lässt sich seine größte Differenz zu Placebo mit 84 Sekunden nach 380 min. errechnen, zum gleichen Zeitpunkt für ASS mit 50,5 Sekunden. Die Responder aller Medikationen weisen 60 und 140 min. nach Dosierung einen Anstieg der Schmerzzeit auf. Im 220 min. Testdurchgang zeigt sich eine Verminderung dieser Schmerzzeit, die sich unter Diazepam und Tramadol in der Größenordnung zwischen den vorangegangenen Werten des 60 und 140 min. Durchganges einfindet. ASS fällt mit einer Schmerzzeit der Responder 220 min. nach Dosierung mit nur 17,5 Sekunden unter den 60 Minutenwert zurück.

Insgesamt weisen die Tramadol- und Diazepam-Responder bis zum 140 min. Testdurchgang einen steilen Anstieg ihrer durchschnittlichen Differenzen zur Placebodosierung auf. Diazepam weist in den weiteren Testdurchgängen mäßig schwankende Schmerzzeiten auf hohem Niveau ohne eindeutige Tendenz auf. Auch Tramadol-Responder führen Schmerzzeitdifferenzen zur Placebodosierung auf hohem Niveau an, zeigen jedoch ähnlich wie die ASS-Responder in den 220 bis 380 min. Testdurchgängen eine ansteigende Tendenz.

In den ersten vier Schmerztests nach Dosierung (60-300 min.) weisen die Diazepam-Responder die größte Abweichung aller Medikationen zur Placebodosierung auf. Tramadol-Responder dominieren nur im 380 min. Testdurchgang.

Die Differenzen der Non-Responder zur Placebodosierung erreichen in ihrem Niveau nicht die Schmerzzeitdifferenzen der Responder. Auffällig ist lediglich die negative Differenz von -32,5 Sekunden der ASS-Non-Responder 60 min. nach Dosierung. Die Schmerzzeiten der Tramadol-Non-Responder weisen in der Folge ihrer Entwicklung von Durchgang zu Durchgang die gleiche Tendenz auf wie die Tramadol-Responder. So wird die maximale Differenz der Tramadol-Responder 380 min. nach Dosierung von der maximalen Differenz der Non-Responder begleitet. Die Differenzen der Diazepam-Non-Responder finden sich in ihrer Entwicklung von Testdurchgang zu Testdurchgang in gegensätzlicher Tendenz zu den Diazepam-Respondern.

140 min. nach Dosierung ist die Schmerzzeitdifferenz der Diazepam-Responder mit 96,9 Sekunden am größten - bei gleichzeitig größter negativer Differenz der Diazepam-Non-Responder.

### 3.1.7.3 Responder Schmerzstufenzeit

Die Responder Schmerzstufenzeit bezeichnet die mittlere Abweichung der Dauer der Schmerzbewertungsstufen der Responder nach ASS, Diazepam und Tramadol in Differenz zur Placebodosierung bezogen auf die Nachdosierungsdurchgänge 60-380 min.

Tabelle 28: Differenz der Schmerzstufenzeit

|              | ASS   |           | Diazepam |           | Tramadol |           |
|--------------|-------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
|              | Resp. | Non-Resp. | Resp.    | Non-Resp. | Resp.    | Non-Resp. |
| schwach      | 10,6  | -2,7      | 11,9     | -3,9      | 2,7      | 9,7       |
| merklich     | 1,0   | 0,2       | -0,3     | 2,4       | 2,5      | -1,0      |
| deutlich     | 9,2   | -0,8      | 8,9      | -1,9      | 8,2      | -1,3      |
| mäßig stark  | -1,8  | 0,1       | 10,9     | -1,7      | 5,1      | 0,2       |
| stark        | 3,9   | -4,3      | 5,9      | -5,9      | 9,9      | -1,6      |
| sehr stark   | 2,4   | -4,0      | 9,6      | 0,7       | 9,2      | -1,2      |
| extrem stark | 6,6   | 1,2       | 26,4     | 6,9       | 17,9     | -3,0      |

In allen Nachdosierungsdurchgängen unter Diazepam dauert der „extrem starke“ Schmerz durchschnittlich 26,4 Sekunden länger an. Das ist die größte Differenz zu Placebo unter allen Medikationen. Auch Tramadol sieht seine größte Wirkung in der Veränderung des „extrem starken“ Schmerzes um 17,9 Sekunden je Durchgang nach Dosierung. ASS zeigt seine größte Veränderung in der Schmerzbewertung des „schwachen“ Schmerzes. Die Stufenzeit dieser Schmerzstufe ändert sich nach ASS um 10,6 Sekunden. Größere Veränderungen weist ASS in den folgenden Schmerzstufen nicht auf (auch in der Schmerzstufe „schwach“ wird es von Diazepam mit 11,9 Sekunden noch übertroffen). Nach Tramadolgabe zeigen sich die geringsten Differenzen in der Schmerzbewertung für die Stufen „schwacher“ und „merklicher“ Schmerz (2,7 und 2,5 Sekunden). In den höheren Schmerzstufen steigt bei Tramadol auch die Differenz zur Placebodosierung.

Die Schmerzbewertungsstufe „merklich“ ist für alle Medikationen die Schmerzstufe mit den geringsten Differenzen zur Placebodosierung. Sogar bei den

Non-Respondern findet sich in abgeschwächter Form die bei den Diazepam-Respondern hervorgehobene Verlängerung der Dauer des „extrem starken“ Schmerzes.

#### 3.1.7.4 Schmerzstufenzeit unterer und oberer Schmerzbereich

Die Dauer der Schmerzstufen in Sekunden wird in 2 Bereiche aufgeteilt:

- 1: Unterer Schmerzbereich: Summe aus der Dauer der Stufen „schwacher“ bis einschließlich „deutlicher“ Schmerz in Sekunden
- 2: Oberer Schmerzbereich: Summe aus der Dauer „mäßig starker“ bis „extrem starker“ Schmerz in Sekunden

*Tabelle 29: gemittelte Differenz zur Placebodosierung in Sekunden je Nachdosierungsdurchgang für die Responder und Non-Responder*

|               |               | ASS  | Diazepam | Tramadol |
|---------------|---------------|------|----------|----------|
| Stufen I-III  | Responder     | 20,8 | 20,6     | 13,3     |
|               | Non-Responder | 3,2  | -3,3     | 7,4      |
| Stufen IV-VII | Responder     | 11,1 | 52,8     | 42,1     |
|               | Non-Responder | -6,9 | 0,1      | -5,5     |

Im unteren Schmerzbereich weichen ASS- und Diazepam-Responder mit über 20 Sekunden Verlängerung je Durchgang von der Placebodosierung ab. Tramadol-Responder ertragen den geringen Schmerz nur etwa 13 Sekunden länger. Die ASS-Responder erreichen eine Verlängerung im Bereich des stärkeren Schmerzes von etwa 11 Sekunden und zeigen damit deutlich geringeren Einfluss auf die Bewertung des stärkeren Schmerzes als bei Tramadol (42,1 Sekunden) und Diazepam (52,8 Sekunden).

Im oberen Schmerzbereich (Schmerzstufen „mäßig stark“ bis „extrem stark“) wird der Schmerz jedoch bei den Tramadol-Respondern über 42 Sekunden länger ertragen. Die Diazepam-Responder tolerieren im Bereich des stärkeren Schmerzes den Schmerz über 52 Sekunden am längsten im Vergleich zu den Tramadol- und ASS-Respondern.

## 3.2 Fingertapping-Test

Der Fingertapping-Test misst die motorische Leistungsfähigkeit der Probanden und soll entsprechende Nebenwirkungen der Medikamente erfassen. Der Test

wurde von jedem Probanden 6x pro Testtag durchgeführt. Das sind 24 Testdurchgänge je Proband innerhalb der gesamten Studie. 360 Fingertapping-Tests wurden durchgeführt und sind die Grundlage der Ergebnisse.

### 3.2.1 Fingertapping-Test, Mittelwerte der Vordosierung (Premean)

GLM Berechnung (SAS, General Linear Models Procedure)

Modelltest für die abhängige Variable: Die Zahl der Fingertapping-Counts im Vordosierungsdurchgang. Mittelwert: 148,38 counts/30 s

*Tabelle 30: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable FTT Premean*

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 2094,8                        | 1,09              | 0,39   |
| Subjekt    | 11             | 6753,6                        |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 49,2                          | 0,37              | 0,77   |
| Medikation | 3              | 17,2                          | 0,13              | 0,94   |
| Fehler     | 39             | 1727,6                        |                   |        |

Auf die Counts des Vordosierungsdurchganges haben weder die zu erwartende Medikamentenapplikation noch der Testtag signifikanten Einfluss.

### 3.2.2 Fingertapping-Test, Mittelwerte der Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost)

Modelltest für die abhängige Variable Meanpost

Der Mittelwert aller Nachdosierungsdurchgänge 60-380 min., Mittelwert: 148,6 counts/30 s

Tabelle 31: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable FTT Meanpost

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 1784,5                        | 1,03              | 0,42   |
| Subjekt    | 11             | 6344,4                        |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 24,5                          | 0,39              | 0,76   |
| Medikation | 3              | 62,4                          | 0,99              | 0,41   |
| Fehler     | 39             | 819                           |                   |        |

Die Hypothese, dass die Testtage bzw. die verschiedenen Medikationen in ihrer Einwirkung auf die Anzahl der Counts der Nachdosierungsdurchgänge gleich sind, kann nicht verworfen werden.

### 3.2.3 Fingertapping-Test, Mittelwert des Maximaldurchgangs (TMAX)

Modelltest für die abhängige Variable TMAX

Der Mittelwert der maximalen Counts je Proband selektiert aus den Nachdosierungsdurchgängen 60-380 min., Mittelwert: 154,5 counts/30 s

Tabelle 32: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable FTT TMAX

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 2353,3                        | 1,09              | 0,39   |
| Subjekt    | 11             | 7909,2                        |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 59,9                          | 0,56              | 0,65   |
| Medikation | 3              | 82,2                          | 0,77              | 0,51   |
| Fehler     | 39             | 1394,3                        |                   |        |

Die Hypothese, dass die Testtage bzw. die Medikationen keinen signifikanten Einfluss auf die maximale Anzahl der Counts in den Nachdosierungsdurchgängen haben, kann nicht verworfen werden.

### 3.2.4 Fingertapping-Test, Mittelwert des minimalen Testdurchgangs (TMIN)

Modelltest für die abhängige Variable TMIN

Der Mittelwert der minimalen Counts je Proband selektiert aus allen Nachdosierungsdurchgängen 60-380 min., Mittelwert: 142,3 Counts/30 s

*Tabelle 33: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable FTT TMIN*

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 1636,1                        | 1,07              | 0,04   |
| Subjekt    | 11             | 5607,2                        |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 56,2                          | 0,74              | 0,54   |
| Medikation | 3              | 71,7                          | 0,94              | 0,43   |
| Fehler     | 39             | 990,2                         |                   |        |

Die Hypothese, dass die Testtage bzw. die Medikationen keinen signifikanten Einfluss auf die minimale Anzahl der Counts in den Nachdosierungsdurchgängen haben, kann nicht verworfen werden.

RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multipler Rangtest für die Variable TMIN

Der Mittelwert der minimalen Counts je Proband der Nachdosierungsdurchgänge 60-380 min., Mittelwert: 142,3 Counts/30 s

*Tabelle 34: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable FTT TMIN*

|                           |         |       |          |          |
|---------------------------|---------|-------|----------|----------|
| Alpha-Fehler              | 0,05    |       |          |          |
| Freiheitsgrad             | 39      |       |          |          |
| Mittlere Fehlerabweichung | 25,4    |       |          |          |
| Zahl der Mittelwerte      | 2       | 3     | 4        |          |
| Kritische Differenz       | 4,3     | 4,5   | 4,9      |          |
| Zahl der Probanden        | 15      | 15    | 15       | 15       |
| Part I-IV                 | I       | II    | III      | IV       |
| Mittelwert                | 141,8   | 143,3 | 140,9    | 143,2    |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A     | A        | A        |
| Medikation                | Placebo | ASS   | Diazepam | Tramadol |
| Mittelwert                | 143,3   | 143,1 | 140,5    | 142,2    |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A     | A        | A        |

Ergebnisbewertung:

Weder einer der Testtage noch die Medikationen zeigen eine signifikante Veränderung hinsichtlich der minimalen Counts in den Nachdosierungsdurchgängen 60-380 min.

### 3.2.5 Deskriptive Analyse: Abweichungen der Fingertapping Counts/30 sec

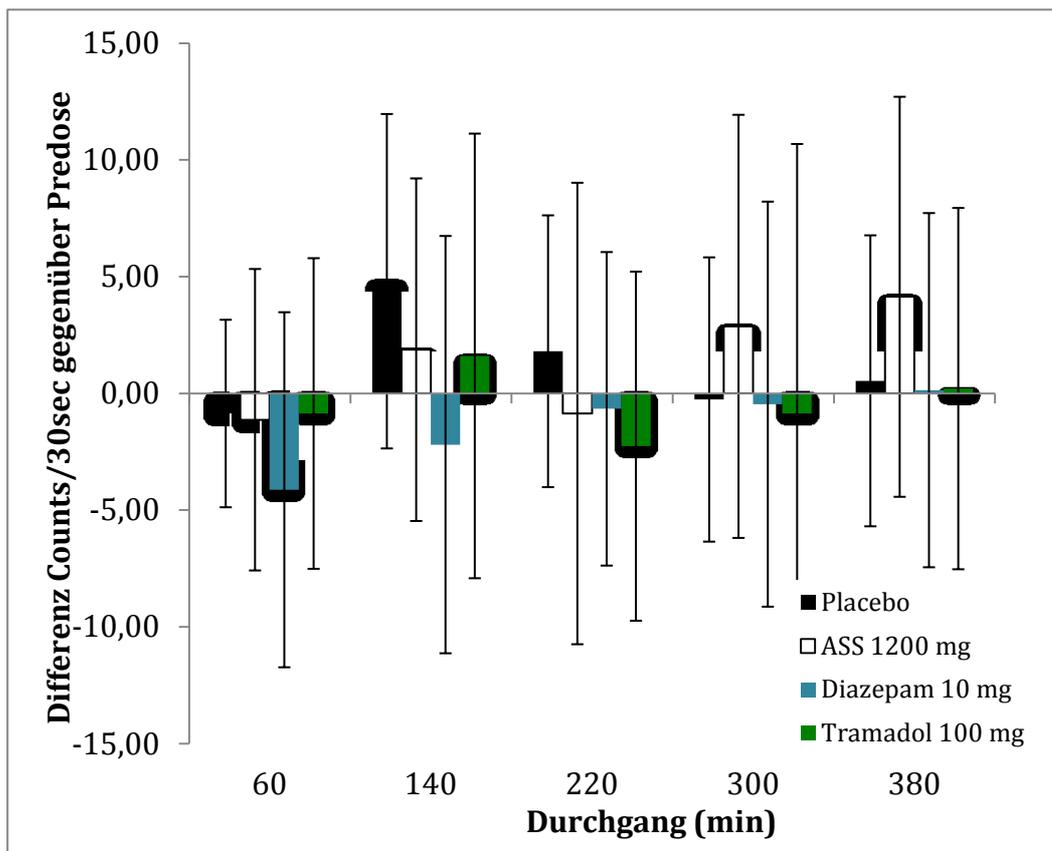


Abbildung 9: Differenz der Counts/30 sec. gegenüber Vordosierung

Deskriptiv finden sich die geringsten Counts bei den Nachdosierungsdurchgängen unter Diazepam-Medikation. Die Diazepam Nachdosierungscouts liegen -5,3% unter den Vordosierungscouts (PREMEAN), -5,4% unter den gemittelten Nachdosierungscouts (Meanpost), -1,2% unter den minimalen Nachdosierungscouts (TMIN) und -5,5% unter den maximalen Nachdosierungscouts (TMAX).

Der Kurvenverlauf nach Diazepam-Gabe unterscheidet sich grundsätzlich vom Verlauf der Placebo-, ASS- und Tramadolmedikation, weil 60 bzw. 140 min. nach

Dosierung deutlich weniger Counts/30 sec. erreicht werden als unter allen anderen Medikationen. Im dritten Testdurchgang wird das Ausgangsniveau wieder erreicht.

### 3.2.5.1 Abweichungen der Fingertapping Counts/30 sec zur Placebodosierung

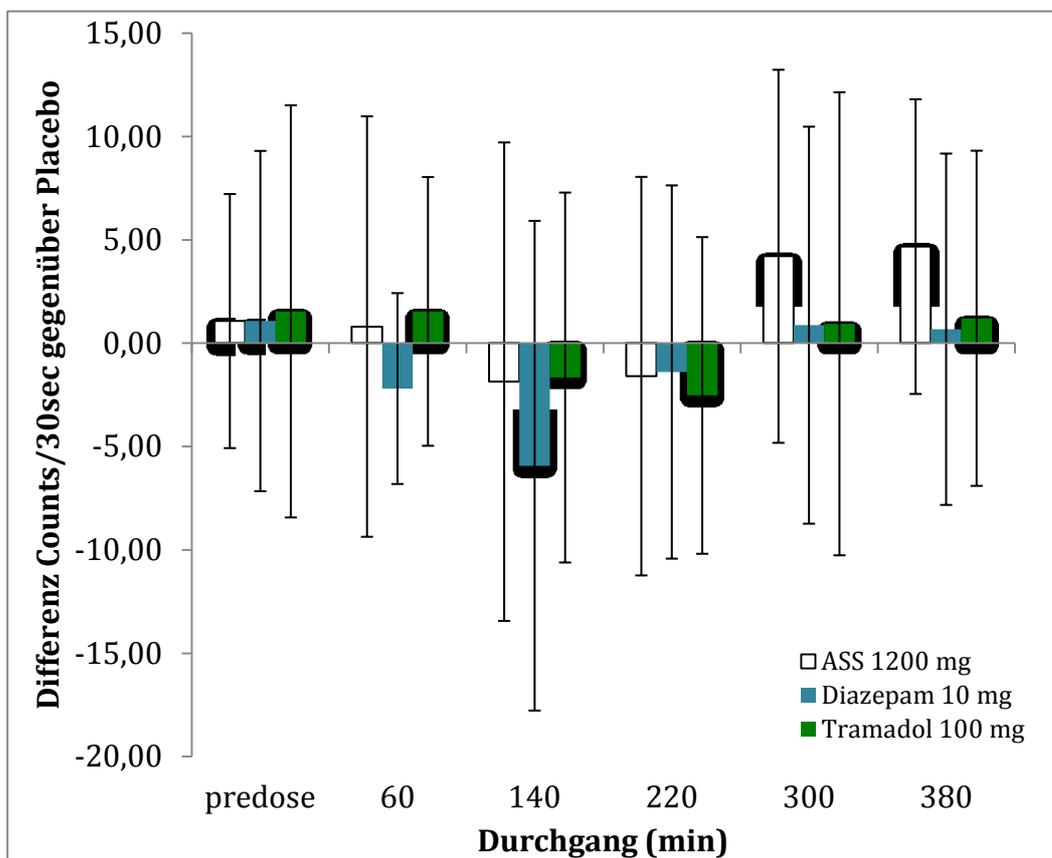


Abbildung 10: Differenz der Counts/30 sec (N=15) zur Placebodosierung für alle Testdurchgänge

Bereits 60 min. nach Diazepam-Gabe fällt die Differenz mit -2,2 Counts/30 sec. negativ aus. Diese Verminderung setzt sich weiter fort und erlangt 140 min. nach Dosierung seine größte negative Differenz mit -5,93 Counts/30 sec. weniger als unter Placebodosierung. Die Differenzen der Diazepamdurchgänge zu Placebo verringern sich auf -1,40 counts/30 sec 220 min. nach Dosierung und erreichen mit 0,87 bzw. 0,67 Counts Differenz in den letzten beiden Testdurchgängen das Ausgangsverhältnis zu den unter Placebo erreichten Drückvorgängen.

### 3.3 Flickerfusionstest

Der Flickerfusionstest misst die visuelle Diskrimination. Der Proband fixiert über eine Drehbewegung an einem Messknopf zwischen Daumen und Zeigefinger eine flickernde Lichtscheibe. Bei Beeinflussung der visuellen Leistungsfähigkeit wird eine Herabsetzung der Frequenz erwartet. Der Test wurde von allen Probanden 6x pro Testtag durchgeführt. 24x absolvierte jeder Proband den Test entsprechend dem Studienprotokoll erfolgreich. 360 Flickerfusionstests stehen zur Auswertung bereit.

#### 3.3.1 Flickerfusionstest, PRE

Modelltest für die abhängige Variable PRE

Die Berechnung beschreibt den Mittelwert der Flickerfusionsfrequenz aller Vordosierungsdurchgänge, Mittelwert: 43,87 Hz

*Tabelle 35: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable CFF Pre*

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 47,4                          | 0,14              | 0,94   |
| Subjekt    | 11             | 1277,7                        |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 64,8                          | 7,97              | 0,0003 |
| Medikation | 3              | 9,41                          | 1,16              | 0,34   |
| Fehler     | 39             | 105,7                         |                   |        |

Die Hypothese, dass die Flickerfusionsfrequenz an allen Testtagen gleich ist, lässt sich mit Signifikanz verwerfen. Die Hypothese, dass die Medikation keinen Einfluss auf die Vordosierungsfrequenz hat, lässt sich nicht verwerfen.

RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multipler Rangtest für die Variable PRE

Die Berechnung beschreibt die Mittelwerte der Flickerfusionsfrequenz aller Vordosierungsdurchgänge der verschiedenen Testtage, Mittelwert: 43,87 Hz

Tabelle 36: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable CFF Pre

|                           |      |      |      |      |
|---------------------------|------|------|------|------|
| Alpha-Fehler              | 0,05 |      |      |      |
| Freiheitsgrade            | 39   |      |      |      |
| Mittlere Fehlerabweichung | 2,71 |      |      |      |
| Zahl der Mittelwerte      | 2    | 3    | 4    |      |
| Kritische Differenz       | 1,4  | 1,5  | 1,6  |      |
| Zahl der Probanden        | 15   | 15   | 15   | 15   |
| Part I-IV                 | I    | II   | III  | IV   |
| Mittelwert                | 42,4 | 43,9 | 43,9 | 45,4 |
| Signifikanz Gruppe        | A    | B    | B    | C    |

Ergebnisbewertung:

Deskriptiv findet sich ein Anstieg der Frequenz vom I. bis zum IV. Testtag. Der Anstieg der Frequenz der 1. zur 2. Woche ist ebenso signifikant wie der Frequenzanstieg von der 3. zur 4. Woche. Die Flickerfusionsfrequenzen der 2. und 3. Woche unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

### 3.3.2 Flickerfusionstest, MEANPOST

Modelltest für die abhängige Variable MEANPOST

Die Flickerfusionsfrequenz der Dosierungsdurchgänge 60-380 min., Mittelwert: 42,85 Hz

Tabelle 37: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable CFF Meanpost

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 94,9                          | 0,24              | 0,87   |
| Subjekt    | 11             | 1469,3                        |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 26,6                          | 5,90              | 0,002  |
| Medikation | 3              | 24,9                          | 5,51              | 0,003  |
| Fehler     | 39             | 58,7                          |                   |        |

Die Hypothese, dass der Testtag bzw. die Medikation nicht auf den beschriebenen Parameter der Flickerfusion einwirken, kann mit Signifikanz verworfen werden.

RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multiplen Rangtest für die Variable MEANPOST

Die Mittelwerte der Flickerfusionsfrequenz der Dosierungsdurchgänge 60-380 min. für alle Medikationen und Testtage, Mittelwert: 42,85 Hz

Tabelle 38: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable CFF Meanpost

|              |      |
|--------------|------|
| Alpha-Fehler | 0,05 |
|--------------|------|

|                           |         |      |          |          |
|---------------------------|---------|------|----------|----------|
| Freiheitsgrade            | 39      |      |          |          |
| Mittlere Fehlerabweichung | 1,5     |      |          |          |
| Zahl der Mittelwerte      | 2       | 3    | 4        |          |
| Kritische Differenz       | 1,0     | 1,1  | 1,2      |          |
| Zahl der Probanden        | 15      | 15   | 15       | 15       |
| Part I-IV                 | I       | II   | III      | IV       |
| Mittelwert                | 41,8    | 42,7 | 43,3     | 43,7     |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A, B | B        | B        |
| Medikation                | Placebo | ASS  | Diazepam | Tramadol |
| Mittelwert                | 43,4    | 43,3 | 41,7     | 43,0     |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A    | B        | A        |

#### Ergebnisbewertung:

Für die gemittelten Nachdosierungsdurchgänge 60-380 min. für N=15 gilt: Vom I. bis zum IV. Testtag findet sich ein Anstieg der Frequenz. Der Anstieg der Frequenz der 3. und 4. Woche ist signifikant zur 1. Woche. Der Anstieg der 2. Woche lässt sich signifikant von den Frequenzen der 1. Woche abgrenzen.

Die Flickerfusionsfrequenzen der Nachdosierungsdurchgänge unter Placebo, ASS und Tramadol unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Die Diazepam-Medikation lässt den Mittelwert der Frequenzen in den Dosierungsdurchgängen signifikant gegenüber allen anderen Medikationen abfallen.

### 3.3.3 Flickerfusionstest, TMAX

Modelltest für die abhängige Variable TMAX

Die maximale Verschmelzungsfrequenz selektiert aus den Nachdosierungsdurchgängen 60-380 min., Mittelwert: 44,49 Hz

Tabelle 39: Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable CFF TMAX

| Effekt     | Freiheitsgrade | Summe der Abweichungsquadrate | Fischer Statistik | P-Wert |
|------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------|
| Gruppe     | 3              | 136,2                         | 0,24              | 0,87   |
| Subjekt    | 11             | 2064,4                        |                   |        |
| Part I-IV  | 3              | 34,1                          | 4,80              | 0,006  |
| Medikation | 3              | 33,8                          | 4,75              | 0,006  |
| Fehler     | 39             | 92,3                          |                   |        |

Die Hypothese, dass der Testtag bzw. die Medikation nicht auf die maximale Flickerfusionsfrequenz einwirken, kann mit Signifikanz verworfen werden.

## RYAN-EINOT-GABRIEL-WELSCH multiplen Rangtest für die Variable TMAX

Die Berechnung beschreibt die Mittelwerte der maximalen Verschmelzungsfrequenz der Dosierungsdurchgänge 60-380 min. im Flickerfusionstest für die Testtage I-IV und Medikationen.

Tabelle 40: Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable CFF TMAX

|                           |         |      |          |          |
|---------------------------|---------|------|----------|----------|
| Alpha-Fehler              | 0,05    |      |          |          |
| Freiheitsgrade            | 39      |      |          |          |
| Mittlere Fehlerabweichung | 2,4     |      |          |          |
| Zahl der Mittelwerte      | 2       | 3    | 4        |          |
| Kritische Differenz       | 1,3     | 1,4  | 1,5      |          |
| Zahl der Probanden        | 15      | 15   | 15       | 15       |
| Part I-IV                 | I       | II   | III      | IV       |
| Mittelwert                | 43,3    | 44,5 | 44,6     | 45,2     |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A, B | A, B     | B        |
| Medikation                | Placebo | ASS  | Diazepam | Tramadol |
| Mittelwert                | 45      | 44,9 | 43,1     | 44,9     |
| Signifikanz Gruppe        | A       | A    | B        | A        |

## Ergebnisbewertung:

Die maximale Flickerfusionsfrequenz ist durch einen Anstieg von der 1. bis zur 4. Woche gekennzeichnet. Der Anstieg ist für die Differenz zwischen dem I. und IV. Testtag signifikant. Der Anstieg zwischen dem II. und III. Testtag ist nicht signifikant.

Nach Einnahme von Diazepam sinkt die maximale Flickerfusionsfrequenz signifikant gegenüber den anderen Medikamenten ab. Die maximalen Frequenzen nach Applikation von Placebo, ASS und Tramadol zeigen keine signifikanten Differenzen. Die Signifikanzen der Frequenzerhöhung über die Testtage (MEANPOST) findet sich gespiegelt im Maximaldurchgang (TMAX).

Die Signifikanz der Frequenzabsenkung unter Diazepam der gemittelten Nachdosierungsdurchgänge (MEANPOST) findet sich gespiegelt im Maximaldurchgang (TMAX).

### 3.3.3.1 Abweichungen der Flickerfusion in Hz der Testtage I-IV für N=15

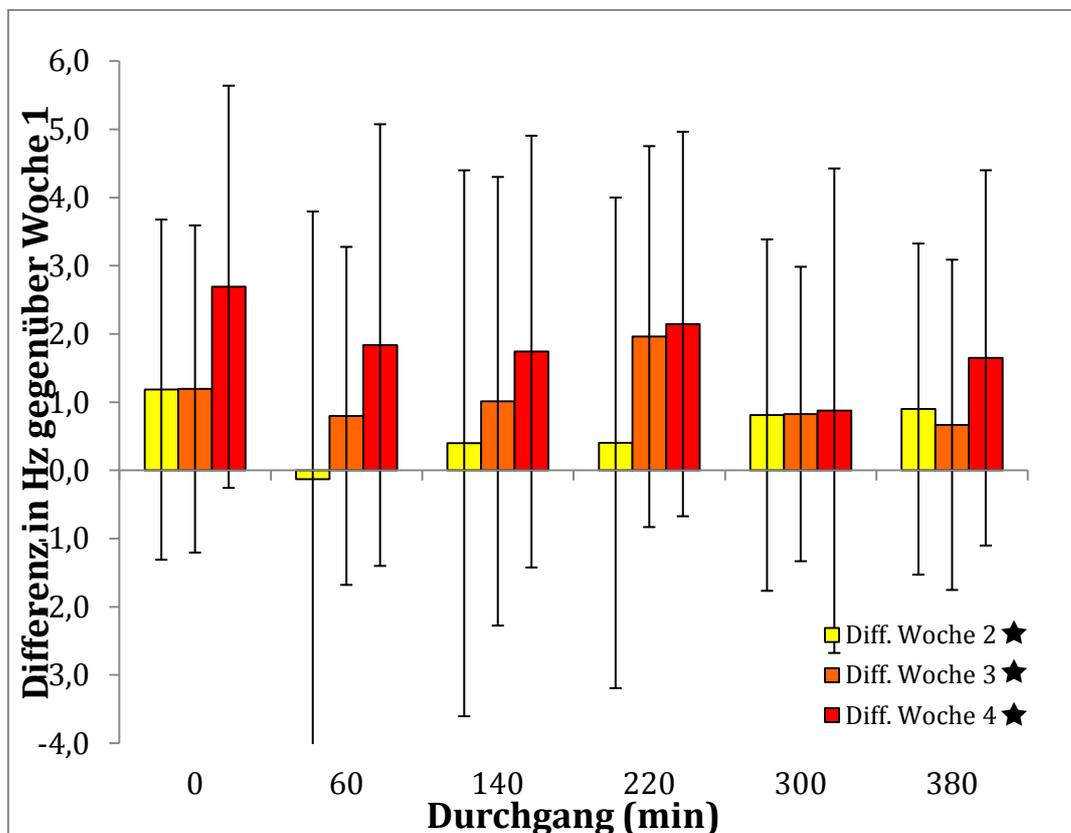


Abbildung 11: Abweichung CFF in Hz gegenüber Woche 1

Der Anstieg zwischen der 2., 3. und 4. Testwoche gegenüber Testwoche 1 ist signifikant. Die 4. Testwoche unterscheidet sich ebenfalls signifikant zur 2. und 3. Testwoche.

### 3.3.3.2 Abweichungen der Flickerfusion von der Placebosierung für die Medikamente ASS, Diazepam und Tramadol in Hz. N=15

Tabelle 41: Abweichung CFF in Hz zur Placebosierung

|          | predose | 60 min. | 140 min. | 220 min. | 300 min. | 380 min. | Sum. Runs |
|----------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| ASS      | -0,61   | -0,43   | -0,37    | -0,75    | 0,19     | 0,97     | -0,4      |
| Diazepam | -1,11   | -2,31   | -2,15    | -2,06    | -1,00    | -0,93    | -8,5      |
| Tramadol | -0,05   | -0,57   | -0,57    | -1,59    | 0,37     | 0,00     | -1,9      |

Der Abfall der Flickerfusionsfrequenz unter Diazepam unterscheidet sich signifikant von den anderen Medikationen.

### 3.3.3.3 Abweichung von der Vordosierung für die gemittelten Nachdosierungsdurchgänge in Hz. Medikamente ASS, Diazepam, Tramadol. N=15

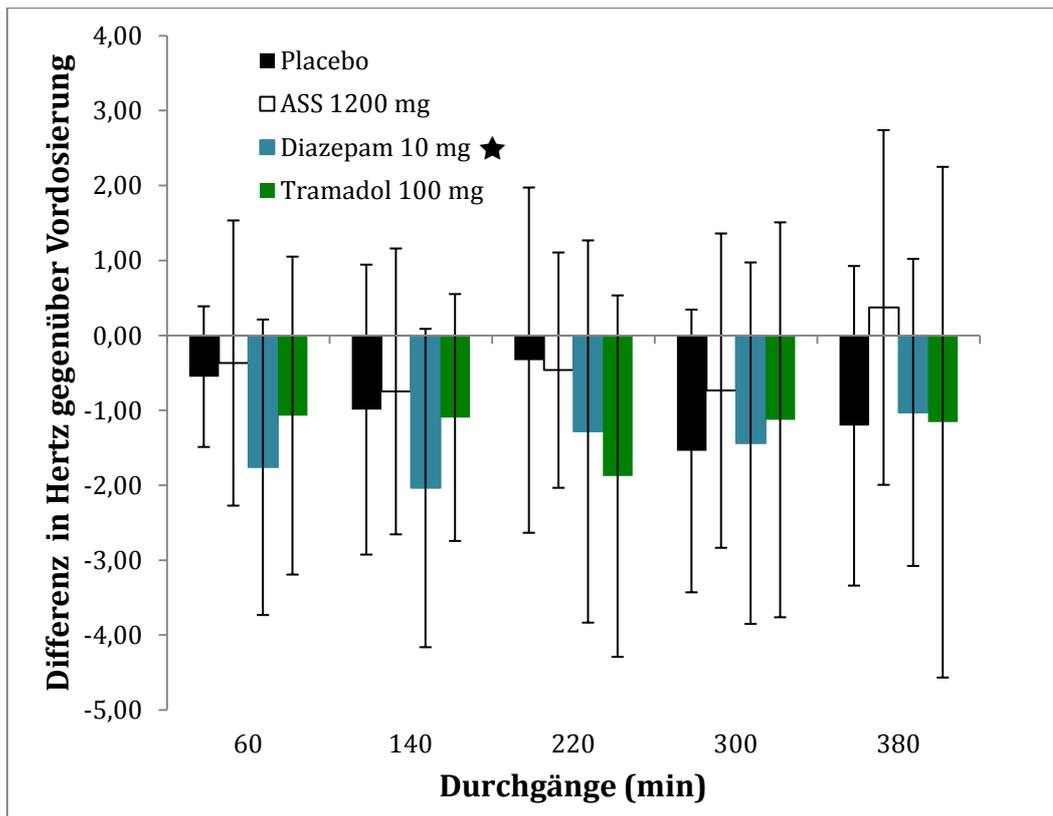


Abbildung 12: CFF Differenz in Hz gegenüber Vordosierung

Die Abbildung 12 zeigt die Mittelwerte (N=15) der Flickerfusionsfrequenz für die Testdurchgänge Vordosierung bis 380 min. nach Dosierung und die Medikationen Placebo, ASS, Diazepam und Tramadol.

Hinsichtlich der Nachdosierungsdurchgänge 60-380 min. ist festzustellen, dass sich die Frequenzabsenkung im Gesamtverlauf nach Gabe von Diazepam 10 mg signifikant vom Verlauf der anderen Medikationen unterscheidet. Die Vordosierungsdurchgänge unterscheiden sich nicht signifikant.

Bereits 60 min. nach Dosierung zeigt sich nach Diazepam-Gabe ein steiler Abfall der Frequenz, der sich bis 140 min. nach Dosierung weniger steil fortsetzt, um dort mit 41,17 Hz seinen Tiefpunkt zu erreichen. In den weiteren Testdurchgängen steigt die Frequenz wieder an, erreicht aber 380 min. nach Dosierung mit 42,18 Hz nicht wieder den Wert der Predose (43,20 Hz). Der Mittelwert der maximalen Frequenz (TMAX) (N=15) aus allen Nachdosierungsdurchgängen liegt nach Medikation von ASS, Diazepam und Tramadol zwischen 44,92 und 43,98 Hz und damit über dem insgesamt hohen durchschnittlichen Predose-Wert von 43,87 Hz. Die niedrige maximale Frequenz nach Diazepam-Gabe (43,13 Hz) unterscheidet sich signifikant von allen anderen Medikationen.

#### **3.3.4 Differenz zur Placebodosierung, Diazepam-Responder**

Diazepam senkt signifikant die Frequenz im Flickerfusionstest (MEANPOST, TMAX). Placebo, ASS und Tramadol ergeben keine signifikante Veränderung der Frequenz.

In den folgenden Darstellungen werden die Ergebnisse des Flickerfusionstests mit denen der Responder-/Non-Responder-Ergebnisse des Schmerztestes für Diazepam verglichen. Die Fragestellung lautet: Verhalten sich die Frequenzen der Flickerfusion bei Schmerztestrespondern anders als bei den Non-Respondern? Sind die zu erwartenden Nebenwirkungen der Medikamente, die sich für N=15 z.B. nach Diazepamgabe signifikant nachweisen lassen, bei den Schmerztestrespondern stärker oder schwächer ausgeprägt als bei den Non-Respondern?

Aufgrund der geringen Probandenzahl werden die Abweichungen von der Placebodosierung deskriptiv dargestellt. Aus der Tendenz der Ergebnisse lassen sich jedoch Fragestellungen und Hinweise für weitere Untersuchungen ableiten.

### 3.3.4.1 Flickerfusions- und Tourniquet-Test-Responder auf Diazepam

Mittlere Differenz der Frequenzabweichungen nach Diazepam-Medikation im Vergleich zur Placebogruppe, zusätzlich nach Respondern und Non-Respondern aufgeschlüsselt.

Tabelle 42: CFF vs. Tourniquet-Test Responder Diazepam

|                      | predose | 60 min. | 140 min. | 220 min. | 300 min. | 380 min. |
|----------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| Diazepam<br>N=15     | -1,1    | -2,3    | -2,2     | -2,1     | -1,0     | 0,9      |
| Responder<br>N=7     | -0,2    | -0,7    | -1,5     | -0,9     | 0,3      | 0,2      |
| Non-Responder<br>N=8 | -1,9    | -3,7    | -2,7     | -3,0     | -2,2     | -1,9     |

Ergebnisbeschreibung:

Die Diazepam-Schmerztest-Responder zeigen eine geringere Absenkung der Frequenz als die Non-Responder. Der nach der Analyse der Nachdosierungsdurchgänge beschriebene signifikante Abfall der Flickerfusionsfrequenz nach Gabe von Diazepam lässt sich nicht auf die Analyse der Schmerztestresponder übertragen. Es gibt keinen Hinweis in den oben aufgeführten Berechnungen, dass die höhere Schmerztoleranz der Schmerztestresponder nach Diazepam-Gabe mit einem stärkeren Nebenwirkungsprofil im Flickerfusionstest verknüpft ist.

Festzuhalten bleibt jedoch, dass die Diazepam-Gabe die Frequenz der Flickerfusion für N=15 signifikant im Vergleich zu Placebo, ASS und Tramadol senkt und gleichzeitig die Schmerztoleranz unter Diazepam signifikant verlängert.

## 3.4 EWL-N

Die Eigenschaftswörterliste (EWL-N) dokumentiert die Befindlichkeit bzw. die Veränderungen der Befindlichkeit im Verlauf des Testtages und unter dem Einfluss der Medikationen. Die EWL-N mit 161 Adjektiven je Fragebogen wird von allen 15 Probanden 3x je Testtag ausgefüllt, 12 Fragebögen je Proband und Testprogramm. Insgesamt liegen 180 vollständig ausgefüllte Fragebögen zur Auswertung vor.

Die Auswertung läuft stufenweise von der Darstellung allgemeiner zusammengefasster Klassen bis hin zu speziellen Subskalen:

- 1.: Untersuchung für die Bewertungsklassen positive und negative Befindlichkeit
- 2.: Ergebnis der Befindlichkeitsbereiche
- 3.: Ergebnis der Subskalen

Veränderungen der Befindlichkeit können durch diese Vorgehensweise von allgemeinen Veränderungen für N=15 bis in den speziellen emotionalen Bereich bzw. bis zum einzelnen Probanden verfolgt werden.

#### **3.4.1 Ergebnisse der Klassen der positiven und negativen Befindlichkeit**

Die Bewertungsklassen setzen sich aus den beschriebenen Subskalen bzw. Bereichen zusammen (siehe 2.5). Gemäß der angegebenen Medikation ist die Summe der als zutreffend angekreuzten Adjektive für die positive bzw. negative Befindlichkeit aus dem Mittelwert (N=15) der einzelnen Subskalen summiert.

Zusätzlich ist der prozentuale Anteil der zutreffenden Adjektive an der Gesamtzahl der in der EWL-N für diese Bewertungsklasse vorhandenen Adjektive angegeben. Zur Berechnung der Differenz zur Vordosierung wird der Vordosierungsdurchgang von der Zahl der Adjektive der Durchgänge 140 min. bzw. 380 min. subtrahiert.

**3.4.1.1 Bewertungsklasse: positive Befindlichkeit**

Tabelle 43: EWL-N positive Befindlichkeit

|                       | Predose | 140 min. | 380 min. |
|-----------------------|---------|----------|----------|
| <b>Placebo</b>        |         |          |          |
| Summe                 | 27,0    | 24,9     | 21,3     |
| Differenz zur Predose | 0,0     | -2,1     | -5,7     |
| <b>ASS</b>            |         |          |          |
| Summe                 | 27,9    | 25,7     | 27,9     |
| Differenz zur Predose | 0,0     | -2,3     | -0,1     |
| <b>Diazepam</b>       |         |          |          |
| Summe                 | 29,7    | 23,7     | 31,3     |
| Differenz zur Predose | 0,0     | -6,0     | 1,7      |
| <b>Tramadol</b>       |         |          |          |
| Summe                 | 24,7    | 24,6     | 26,3     |
| Differenz zur Predose | 0,0     | -0,1     | 1,6      |

Unter Placebo sinkt die positive Befindlichkeit im Verlauf des Testtages. Unter ASS und Diazepam sinkt die positive Befindlichkeit zum mittäglichen Testdurchgang (140 min.) ab, bei Tramadol bleibt sie auf Vordosierungsniveau. Unter allen Medikationen steigt die positive Befindlichkeit zum Ende des Testtages deutlich im Vergleich zu Placebo an. Unter Diazepam und Tramadol liegt die Steigerung über dem Vordosierungsniveau.

Die Probanden weisen nach Diazepam-Gabe den stärksten Abfall der positiven Befindlichkeit zum Zeitpunkt der Medikamentenanflutung 140 min. nach Dosierung auf. Zum Ende des Testtages haben die Diazepamprobanden den höchsten Wert der positiven Befindlichkeit bezogen auf alle Medikationen.

### 3.4.1.2 Bewertungsklasse: negative Befindlichkeit

Tabelle 44: EWL-N negative Befindlichkeit:

|                       | Predose | 140 min. | 380 min. |
|-----------------------|---------|----------|----------|
| <b>Placebo</b>        |         |          |          |
| Summe                 | 6,8     | 8,5      | 9,1      |
| Differenz zur Predose | 0,0     | 1,7      | 2,3      |
| <b>ASS</b>            |         |          |          |
| Summe                 | 9,3     | 7,7      | 6,6      |
| Differenz zur Predose | 0,0     | -1,5     | -2,7     |
| <b>Diazepam</b>       |         |          |          |
| Summe                 | 7,9     | 15,0     | 7,2      |
| Differenz zur Predose | 0,0     | 7,1      | -0,7     |
| <b>Tramadol</b>       |         |          |          |
| Summe                 | 5,3     | 7,7      | 7,1      |
| Differenz zur Predose | 0,0     | 2,5      | 1,9      |

Unter Placebo steigt die negative Befindlichkeit im Verlauf des Testtages. Auch unter Tramadol findet sich ein Anstieg, allerdings vom vergleichsweise niedrigsten Vordosierungsniveau. Gegensätzlich dazu sinkt die negative Befindlichkeit unter der Gabe von ASS über alle Nachdosierungsdurchgänge. Diazepam zeigt den stärksten Anstieg aller Medikationen und aller Testdurchgänge in der negativen Befindlichkeit 140 min. nach Dosierung. Nach 380 min fällt die negative Befindlichkeit ebenso deutlich ab und liegt im Ergebnis unter dem Vordosierungsniveau.

### 3.4.2 Ergebnisse der Bereiche der positiven und negativen Befindlichkeit

Mittelwerte für N=15 unter Medikation von Placebo, ASS, Diazepam, Tramadol aus den Subskalen in den Befindlichkeitsbereichen zusammengefasst. Die positiven und negativen Befindlichkeitsbereiche bilden jeweils die Grundlage für die zwei Bewertungsklassen positive Befindlichkeit und negative Befindlichkeit.

Tabelle 45: EWL-N Placebo

| N=15 Placebo                | Predose | 140 min. | 380 min. |
|-----------------------------|---------|----------|----------|
| Leistungsbezogene Aktivität | 11,5    | 9,3      | 7,7      |
| Allgemeines Wohlbefinden    | 11,6    | 11,7     | 10,1     |
| Extraversion/Intraversion   | 3,9     | 3,9      | 3,4      |
| Allgemeine Desaktivität     | 3,3     | 5,1      | 5,9      |
| Emotionale Gereiztheit      | 1,8     | 1,8      | 1,9      |
| Angst                       | 1,7     | 1,5      | 1,3      |

Nehmen die Probanden die Placebokapseln zu sich, so findet sich für N=15 ein Abfall der leistungsbezogenen Aktivität für die Dosierungsdurchgänge 120 und 380 min. nach der Vordosierung. Die allgemeine Desaktivität zeigt im Tagesverlauf eine Zunahme. Die anderen Bereiche zeigen keine erwähnenswerte Änderung.

*Tabelle 46: EWL-N ASS 1200 mg*

| N=15 ASS 1200 mg            | Predose | 140 min. | 380 min. |
|-----------------------------|---------|----------|----------|
| Leistungsbezogene Aktivität | 11,1    | 10,2     | 11,4     |
| Allgemeines Wohlbehagen     | 12,4    | 11,5     | 12,7     |
| Extraversion/Intraversion   | 4,4     | 3,9      | 3,7      |
| Allgemeine Desaktivität     | 4,2     | 2,9      | 2,6      |
| Emotionale Gereiztheit      | 2,7     | 2,7      | 2,5      |
| Angst                       | 2,3     | 2,1      | 1,5      |

Unter der Medikation von ASS ist der Verlauf weitgehend gleichbleibend zur Predose. Die allgemeine Desaktivität vermindert sich. Positive Bereiche sind besser als unter Placebo, z.B. ist die leistungsbezogene Aktivität unter ASS auf einem gleichbleibend hohen Niveau, unter Placebo fällt die leistungsbezogene Aktivität ab.

*Tabelle 47: EWL-N Diazepam 10 mg*

| N=15 Diazepam 10 mg         | Predose | 140 min. | 380 min. |
|-----------------------------|---------|----------|----------|
| Leistungsbezogene Aktivität | 12,1    | 8,6      | 12,5     |
| Allgemeines Wohlbehagen     | 13,0    | 11,6     | 14,2     |
| Extraversion/Intraversion   | 4,5     | 3,5      | 4,6      |
| Allgemeine Desaktivität     | 3,3     | 10,7     | 4,1      |
| Emotionale Gereiztheit      | 1,9     | 1,9      | 1,7      |
| Angst                       | 2,7     | 2,4      | 1,5      |

140 min. nach Diazepam-Medikation zeigt sich der größte Abfall der leistungsbezogenen Aktivität, auch im Vergleich zu den anderen Medikationen. Gleichzeitig findet sich der höchste Anstieg der allgemeinen Desaktivität. 380 min. nach Diazepam-Gabe wird das Predoseniveau wieder erreicht. Die erheblichen Veränderungen im Bereich der leistungsbezogenen Aktivität und der allgemeinen Desaktivität 140 min. nach Dosierung laufen parallel zum steilen Anstieg des Medikamentes im Serum.

Trotz hohem Serumspiegel bei der 380 min. Messung bei noch signifikanter Schmerzzeitverlängerung sind die Nebenwirkungen im Bereich allgemeiner Desaktivität und leistungsbezogener Aktivität wieder auf dem Vordosierungsniveau.

*Tabelle 48: EWL-N Tramadol 100 mg*

| N=15 Tramadol 100 mg        | Predose | 140 min. | 380 min. |
|-----------------------------|---------|----------|----------|
| Leistungsbezogene Aktivität | 9,9     | 8,3      | 9,1      |
| Allgemeines Wohlbehagen     | 11,3    | 12,2     | 13,5     |
| Extraversion/Intraversion   | 3,5     | 4,1      | 3,7      |
| Allgemeine Desaktivität     | 3,1     | 3,5      | 3,9      |
| Emotionale Gereiztheit      | 0,9     | 2,4      | 1,8      |
| Angst                       | 1,2     | 1,9      | 1,4      |

Unter Tramadol-Gabe resultieren nur geringe Veränderungen in den Befindlichkeitsbereichen. Die leistungsbezogene Aktivität ist insgesamt niedriger als unter den anderen Medikationen beginnt aber in der Vordosierung auf einem etwas niedrigeren Niveau. Das allgemeine Wohlbehagen steigt im Verlauf des Testtages an.

### **3.4.3 Ergebnisse der Subskalen**

Die Ergebnisse der Subskalen sind die Grundlage der Bereiche leistungsbezogene Aktivität und allgemeine Desaktivität. Veränderungen von durchschnittlich mehr als einem Adjektiv gelten als bemerkenswert (z.B. von „müde“ in „nicht müde“ oder „aktiv“ in „nicht aktiv“).

**3.4.3.1 Subskalen unter Placebomedikation, N=15**

Tabelle 49: EWL-N Subskalen unter Placebomedikation

| Subskala            | Predose | 140 min. | 380 min. |
|---------------------|---------|----------|----------|
| A Aktivität         | 8,0     | 5,9      | 5,1      |
| B Konzentration     | 3,5     | 3,5      | 2,6      |
| C Desaktivität      | 1,9     | 2,9      | 2,9      |
| D Müdigkeit         | 0,9     | 1,4      | 1,9      |
| E Benommenheit      | 0,5     | 0,8      | 1,1      |
| F Extravertiertheit | 3,3     | 3,5      | 3,1      |
| G Introvertiertheit | 0,5     | 0,4      | 0,3      |
| H Selbstsicherheit  | 4,1     | 4,1      | 3,3      |
| I gehobene Stimmung | 7,5     | 7,6      | 6,8      |
| J Erregung          | 0,9     | 1,1      | 1,5      |
| K Empfindlichkeit   | 0,5     | 0,5      | 0,2      |
| L Ärger             | 0,5     | 0,2      | 0,2      |
| M Ängstlichkeit     | 0,1     | 0,1      | 0,1      |
| N Deprimiertheit    | 0,4     | 0,2      | 0,3      |
| O Verträumtheit     | 1,3     | 1,2      | 0,9      |

Unter Placebodosierung fällt die Aktivität (A) 140 min. nach Dosierung ab, weiterer geringer Abfall 380 min. nach Dosierung. Die Müdigkeit (D) nimmt im Verlauf des Tages zu. Die Desaktivität (C) steigt 140 min. nach Dosierung, bleibt 380 min. nach Dosierung über dem Vordosierungsniveau. Die übrigen Parameter ändern sich in diesem Subskalenbereich unter Placebo nicht wesentlich.

**3.4.3.2 Subskalen unter ASS 1200 mg, N=15**

Tabelle 50: EWL-N Subskalen unter ASS 1200 mg

| Subskala            | Predose | 140 min. | 380 min. |
|---------------------|---------|----------|----------|
| A Aktivität         | 7,3     | 6,9      | 7,3      |
| B Konzentration     | 3,9     | 3,3      | 4,1      |
| C Desaktivität      | 2,4     | 1,4      | 1,3      |
| D Müdigkeit         | 1,3     | 0,9      | 0,9      |
| E Benommenheit      | 0,5     | 0,7      | 0,3      |
| F Extravertiertheit | 3,8     | 3,7      | 3,5      |
| G Introvertiertheit | 0,6     | 0,3      | 0,3      |
| H Selbstsicherheit  | 4,3     | 3,9      | 3,9      |
| I gehobene Stimmung | 8,1     | 7,7      | 8,8      |
| J Erregung          | 1,3     | 1,7      | 1,5      |
| K Empfindlichkeit   | 0,8     | 0,5      | 0,6      |
| L Ärger             | 0,7     | 0,4      | 0,4      |
| M Ängstlichkeit     | 0,2     | 0,1      | 0,1      |
| N Deprimiertheit    | 0,6     | 0,8      | 0,4      |
| O Verträumtheit     | 1,5     | 1,2      | 1,0      |

Die Desaktivität (C) fällt unter ASS 140 min. nach Dosierung ab und bleibt 380 min. nach Dosierung unter dem Vordosierungsniveau. Die gehobene Stimmung steigt durchschnittlich 1,1 Adjektive von 140 min. auf 380 min. an. Die übrigen Subskalen weisen nur sehr geringe Veränderungen im Tagesverlauf auf.

### 3.4.3.3 Subskalen unter Diazepam 10 mg, N=15

Tabelle 51: EWL-N Subskalen unter Diazepam 10 mg

| Subskala            | Predose | 140 min. | 380 min. |
|---------------------|---------|----------|----------|
| A Aktivität         | 8,4     | 5,7      | 8,5      |
| B Konzentration     | 3,7     | 2,9      | 4,1      |
| C Desaktivität      | 2,0     | 6,1      | 2,5      |
| D Müdigkeit         | 1,0     | 2,2      | 1,0      |
| E Benommenheit      | 0,3     | 2,4      | 0,6      |
| F Extravertiertheit | 3,8     | 2,8      | 4,5      |
| G Introvertiertheit | 0,7     | 0,7      | 0,1      |
| H Selbstsicherheit  | 4,4     | 4,8      | 4,6      |
| I gehobene Stimmung | 8,6     | 6,8      | 9,6      |
| J Erregung          | 1,1     | 1,2      | 1,1      |
| K Empfindlichkeit   | 0,5     | 0,4      | 0,4      |
| L Ärger             | 0,2     | 0,3      | 0,1      |
| M Ängstlichkeit     | 0,5     | 0,3      | 0,1      |
| N Deprimiertheit    | 0,3     | 0,7      | 0,1      |
| O Verträumtheit     | 1,8     | 1,4      | 1,3      |

Unter Diazepam finden sich die meisten und größten Veränderungen der Befindlichkeit im Vergleich zu den anderen Medikationen:

Die Aktivität (A), die Konzentration (B) und die Extravertiertheit (F) fallen 140 min. nach Dosierung ab. 380 min. nach Dosierung sind die Bewertungen auf Vordosierungsniveau. Die Desaktivität (C), die Müdigkeit (D) und die Benommenheit (E) steigen 140 min. nach Dosierung an. 380 min. nach Dosierung sind die Werte auf Vordosierungsniveau. Die gehobene Stimmung (I) fällt 140 min. nach Dosierung ab und steigt 380 min. nach Dosierung über das Vordosierungsniveau.

Die übrigen Parameter ändern sich in diesem Subskalenbereich unter Diazepam nicht wesentlich, insbesondere nicht die Adjektive im Bereich der Ängstlichkeit.

### 3.4.3.4 Subskalen unter Tramadol 100 mg, N=15

Tabelle 52: EWL-N Subskalen unter Tramadol 100 mg

| Subskala            | Predose | 140 min. | 380 min. |
|---------------------|---------|----------|----------|
| A Aktivität         | 6,3     | 5,6      | 6,1      |
| B Konzentration     | 3,6     | 2,7      | 3,1      |
| C Desaktivität      | 2,0     | 2,4      | 2,2      |
| D Müdigkeit         | 0,7     | 0,3      | 1,1      |
| E Benommenheit      | 0,4     | 0,8      | 0,7      |
| F Extravertiertheit | 2,9     | 3,9      | 3,5      |
| G Introvertiertheit | 0,5     | 0,3      | 0,1      |
| H Selbstsicherheit  | 4,1     | 4,2      | 4,3      |
| I gehobene Stimmung | 7,3     | 8,0      | 9,2      |
| J Erregung          | 0,5     | 1,1      | 1,3      |
| K Empfindlichkeit   | 0,4     | 0,9      | 0,4      |
| L Ärger             | 0,1     | 0,5      | 0,1      |
| M Ängstlichkeit     | 0,0     | 0,2      | 0,1      |
| N Deprimiertheit    | 0,1     | 0,1      | 0,3      |
| O Verträumtheit     | 1,1     | 1,6      | 1,1      |

Die Extravertiertheit (F) steigt 140 min. nach Dosierung um 1 Adjektiv an und liegt 380 min. nach Dosierung etwas über dem Vordosierungsniveau. Die gehobene Stimmung (I) steigt 140 min. und erneut 380 min. nach Dosierung. Die übrigen Parameter ändern sich in diesem Subskalenbereich unter Tramadol nicht wesentlich.

### 3.5 Konzentrationsrechentest nach Pauli

Der Leistungstest nach Pauli misst über einen Konzentrationsrechentest die mentale Leistungsfähigkeit. Der Test wurde von allen Probanden an allen Testtagen bzw. bei allen Testdurchgängen durchgeführt. Es liegen  $15 \times 4 \times 6 = 360$  Testergebnisse zur Auswertung vor (90 Testergebnisse pro Testtag bzw. pro Medikation, 24 Testergebnisse pro Patient).

Für N=15 werden je Proband durchschnittlich 76,2 (71,2-79,3) Aufgaben in der Testzeit von 3 min. gelöst. Davon werden die falsch gelösten Rechenaufgaben und die Benutzung der Memorytaste abgezogen. Fälschlich gelöst werden durchschnittlich 4,3 (2,6-6,1) Aufgaben. Die Memorytaste wird in 2,1% (1,4-3,4%)

der gelösten Aufgaben benutzt. Die Anzahl der richtig gelösten Rechenaufgaben, Rechenpunkte genannt, beträgt durchschnittlich 71,9 (66,7-75,3).

Der Anteil der Rechenpunkte (richtig gelöste Aufgaben minus Anzahl Benutzung der Memorytaste) an der Gesamtzahl der gelösten Aufgaben ist 94,4% (92,7-95,8%).

Im inter- und intraindividuellen Vergleich weist der Test große Unterschiede auf. Der Proband 1091 mit den wenigsten Rechenpunkten im gesamten Testprogramm löst (Woche I, Vordosierung) 34 Aufgaben, davon 22 falsch bei 3maliger Benutzung der Memorytaste. Das Ergebnis sind 9 Rechenpunkte. 18 Pauli-Testdurchgänge später (Woche IV, Vordosierung) löst er 34 Aufgaben, davon 28 Rechenpunkte, keine Memorytaste.

Der Proband 910 (von Beruf Mathematiker) mit den meisten Rechenpunkten im gesamten Testprogramm löst initial (Woche I, Vordosierung) 84 Aufgaben, davon 83 richtig, unter 4maliger Benutzung der Memorytaste. Ergebnis: 79 Rechenpunkte. In Woche IV, Vordosierung erreicht der Proband bei 110 gelösten Aufgaben, davon 109 richtig, bei 2maliger Benutzung der Memorytaste, 107 Rechenpunkte.

### 3.5.1 Rechenpunkte Pauli, Medikationen

*Tabelle 53: Rechenpunkte Pauli, Medikationen, Nachdosierungsdurchgänge predose-380 min, N=15*

|          | predose | 60 min. | 140 min. | 220 min. | 300 min. | 380 min. |
|----------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| Placebo  | 70,3    | 74,4    | 72,0     | 71,5     | 72,9     | 74,1     |
| ASS      | 70,1    | 71,0    | 73,5     | 73,0     | 72,5     | 73,3     |
| Diazepam | 69,6    | 70,0    | 66,7     | 68,7     | 69,8     | 72,7     |
| Tramadol | 66,7    | 68,1    | 72,6     | 72,6     | 73,7     | 75,3     |

Alle Medikationen zeigen bis zum Ende des Testtages (380 min. nach Dosierung) einen Anstieg der Rechenpunkte im Vergleich zur Vordosierung. Bei Placebo sind es gerundet 4 Rechenpunkte mehr, bei ASS 3 Rechenpunkte mehr, bei Tramadol 8 Rechenpunkte mehr als in der Vordosierung. Tramadol startet mit dem niedrigsten Vordosierungswert aller Medikationen. Nach Tramadolgabe wird 380 min. nach Dosierung die höchste Zahl an Rechenpunkten aller Medikationen erreicht. Auch

Diazepam zeigt zum Ende des Testtages einen Anstieg von gerundet 3 Rechenpunkten im Vergleich zur Vordosierung.

Der Verlauf der Rechenpunkte unter Diazepam differiert von den anderen Medikationen. Schon 60 min. nach Diazepam steigen die Rechenpunkte nur minimal an. Diese Erhöhung ist geringer als bei den anderen Medikationen. Dann erfolgt nach 140 min. und 220 min. ein Abfall unter das Vordosierungsniveau wie es nur unter Diazepam zu beobachten ist. 140 min. nach Dosierung von Diazepam wird der niedrigste Wert an Rechenpunkten aller Medikationen gemessen. 300 min. nach Dosierung wird das Vordosierungsniveau wieder erreicht.

Insgesamt ändern sich die Rechenpunkte wenig. Im Bereich 140 min., 220 min. und 300 min. nach Dosierung ändern sich die Rechenpunkte unter Placebo, ASS und Tramadol um höchstens einen Punkt.

### 3.5.2 Rechenpunkte Pauli, Testwochen I - IV

*Tabelle 54: Rechenpunkte Pauli, Testwochen I-IV, Nachdosierungsdurchgänge predose-380 min., N=15*

|           | predose | 60 min. | 140 min. | 220 min. | 300 min. | 380 min. |
|-----------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| Woche I   | 52,1    | 55,7    | 57,6     | 56,2     | 57,0     | 59,1     |
| Woche II  | 66,2    | 69,7    | 67,4     | 68,8     | 70,4     | 72,9     |
| Woche III | 75,9    | 76,6    | 77,3     | 78,2     | 76,9     | 77,5     |
| Woche IV  | 82,5    | 81,5    | 82,5     | 82,6     | 84,6     | 85,9     |

Die Anzahl der Rechenpunkte steigt von Testwoche zu Testwoche an. An jedem Testtag sind die Rechenpunkte 380 min. nach Dosierung deutlich höher als im Vordosierungsdurchgang des gleichen Tages. In Testwoche I, II und IV wird der höchste Rechenpunktwert 380 min. nach Dosierung erreicht. Einerseits steigen die Rechenpunkte im Verlauf eines Testtages an. Dennoch liegt schon der Rechenpunktwert der Vordosierung der folgenden Woche höher als der Maximalwert der vorangegangenen Woche.

### 3.5.3 Differenzen Rechenpunkte Pauli, Medikationen, Testwochen

Die Rechenpunkte der Nachdosierungsdurchgänge (gemittelt für N=15 und alle Nachdosierungsdurchgänge) steigen von Testwoche zu Testwoche an. Der Anstieg der Rechenpunkte ausgehend von der Testwoche I beträgt für die Testwoche II 22%, zur Testwoche III 35% und zur Testwoche IV 46%.

Die Differenzen der Medikationen unterscheiden sich, gemittelt für N=15 und alle Nachdosierungsdurchgänge nur gering. Pro Testdurchgang beträgt der Abfall gegenüber Placebo für ASS und Tramadol etwa einen halben Rechenpunkt. Unter Diazepam sinken die Rechenpunkte gegenüber Placebo um durchschnittlich 3,5 Rechenpunkte.

#### 3.5.4 Rechenpunkte Pauli: gemittelte Vordosierungsdurchgänge, Differenzen der Testwochen und Medikationen

Tabelle 55: Differenzen der Rechenpunkte Vordosierung

|           | zur Vorwoche | zur Woche I |
|-----------|--------------|-------------|
| Woche II  | 14,1         | 14,1        |
| Woche III | 9,8          | 23,9        |
| Woche IV  | 6,5          | 30,4        |

Die Veränderungen der Pauli-Rechenpunkte sind beispielhaft an den Veränderungen der Vordosierung zu erkennen. Die Vordosierungsdurchgänge für N=15 unterscheiden sich nur geringfügig. Placebo, ASS und Diazepam differieren um weniger als einen Rechenpunkt. Die Tramadolvordosierung beginnt etwa 3,5 Rechenpunkte unter den anderen Vordosierungsdurchgängen. Die kleinste Differenz des Vordosierungsdurchganges beträgt 6,5 Rechenpunkte und beschreibt den Anstieg der 4. Testwoche im Vergleich zur 3. Testwoche. Die Anstiege von Testwoche zu Testwoche werden geringer. Der Anstieg von der 1. Testwoche zur 2. Testwoche beträgt 14,1 Rechenpunkte. Der Anstieg zur 3. Testwoche beträgt 9,8 Rechenpunkte, was einer Verminderung des Anstiegs von einem Drittel entspricht. Die Zahl der Rechenpunkte steigt zur 4. Woche um 6,5 Rechenpunkte an. Diese Steigerung fällt ebenfalls ein Drittel geringer aus als die Steigerung der Vorwochen.

### 3.6 Pharmakokinetik ASS, Diazepam, Tramadol

Den Probanden werden 6x täglich Blutproben für die Pharmakokinetik abgenommen. Die Pharmakokinetik je Medikament beruht auf 90 Proben, 15 Proben je Messzeitpunkt. Insgesamt werden 360 Blutproben für das gesamte Testprogramm bewertet. 3 Serumproben wurden aus technischen Gründen (unklare Zuordnung) nicht bestimmt: Diazepam 60 und 220 min. Proband 787 und 220 min. Proband 1091.

#### 3.6.1 Pharmakokinetik ASS 1200 mg

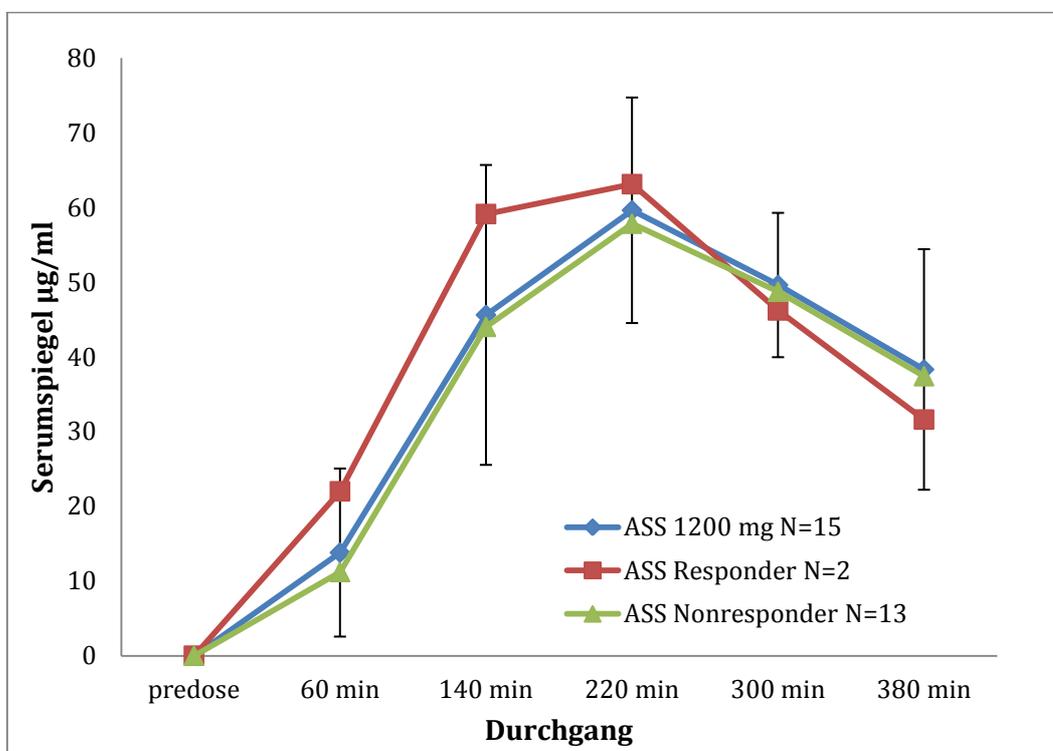


Abbildung 13: Pharmakokinetik Salicylsäure

Die Abbildung 13 zeigt die Pharmakokinetik nach Einnahme von ASS 1200 mg als Mittelwert für alle Probanden je Testdurchgang sowie die anhand des Tourniquet-Tests ermittelten Responder (2) und Non-Responder (13).

Die Plasmaspiegel nach Gabe von ASS liegen bei den Schmerztestrespondern bis zum Testdurchgang 220 min. nach Dosierung über denen der Non-Responder. Der Plasmaspiegel steigt am stärksten zwischen 60 min. und 140 min. nach Dosierung. Dieser Anstieg ist bei den Respondern steiler als bei den Non-Respondern. 220 min. nach Dosierung wird der maximale Plasmaspiegel für N=15 erreicht, der bei den Respondern etwas höher ausfällt als bei den Non-Respondern. In den nachfolgenden Testdurchgängen finden sich ein schnellerer Abfall und ein vergleichsweise niedriger Plasmaspiegel als bei den Non-Respondern.

Der steile Anstieg der Plasmaspiegel bei den Respondern zwischen 60 min. und 140 min. nach Dosierung findet in der durchschnittlichen Differenz der Schmerztestdurchgänge im Vergleich zur Placebogabe eine gleiche Entwicklung, da sich in diesem Zeitraum die größte Verlängerung der Schmerzzeit für die ASS-Responder zeigt.

### 3.6.2 Pharmakokinetik Diazepam 10 mg

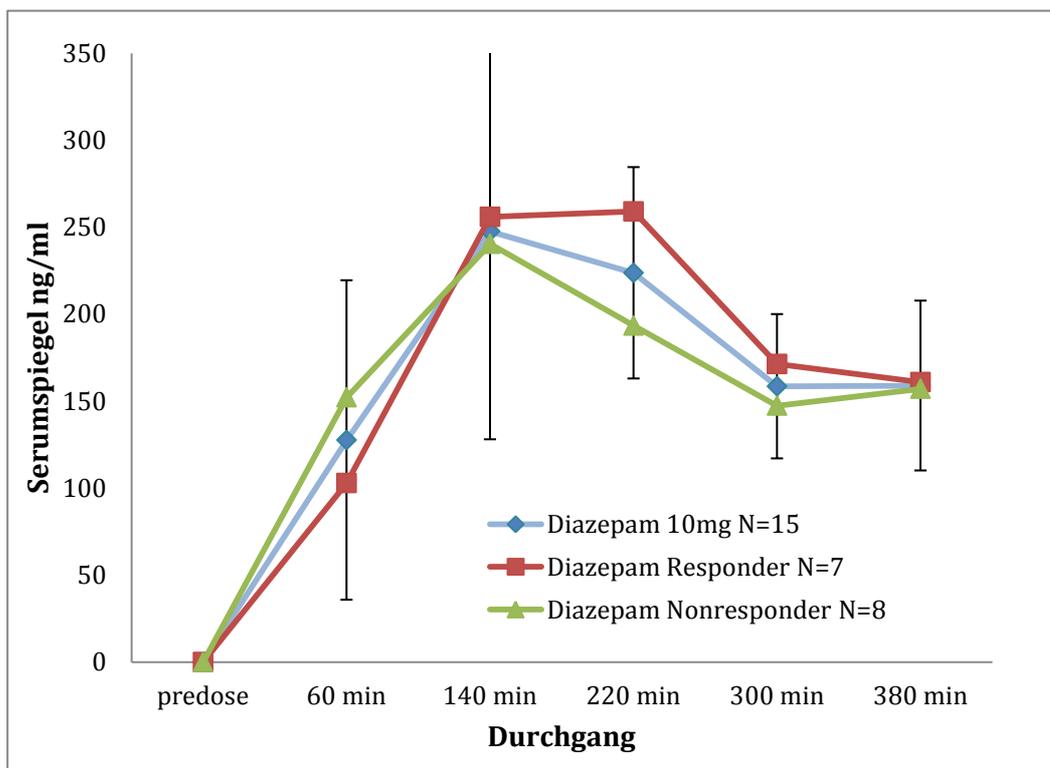


Abbildung 14: Pharmakokinetik Diazepam

Die Abbildung 14 zeigt die Pharmakokinetik nach Einnahme von Diazepam 10 mg als Mittelwert für alle Probanden je Testdurchgang sowie die anhand des Tourniquet-Tests ermittelten Responder (7) und Non-Responder (8).

Der Plasmaspiegel nach Verabreichung von Diazepam steigt etwa gleichmäßig steil bis zu seinem Maximalwert 140 min. nach Dosierung. 60 min. nach Dosierung liegt der Plasmaspiegel der Non-Responder noch über dem Plasmaspiegel der Responder. Die Maximalwerte 140 min. nach Dosierung unterscheiden sich nur gering voneinander.

Während der folgenden Test- bzw. Messdurchgänge sinken die Plasmaspiegel der Schmerztestresponder weniger schnell ab als die der Non-Responder. 220 min. nach Dosierung liegt der Plasmaspiegel der Responder über 50 ng/ml über dem der Non-Responder und ist damit die größte Differenz bezogen auf alle Testdurchgänge nach Diazepam-Gabe.

Im letzten Testdurchgang 380 min. nach Dosierung differieren die Plasmaspiegel wiederum nur äußerst geringfügig voneinander. Sie liegen auf einem Niveau von etwa 160 ng/ml und damit noch deutlich über dem Ausgangswert bzw. über dem Plasmaspiegel 60 min. nach Dosierung.

### 3.6.3 Pharmakokinetik Tramadol 100 mg

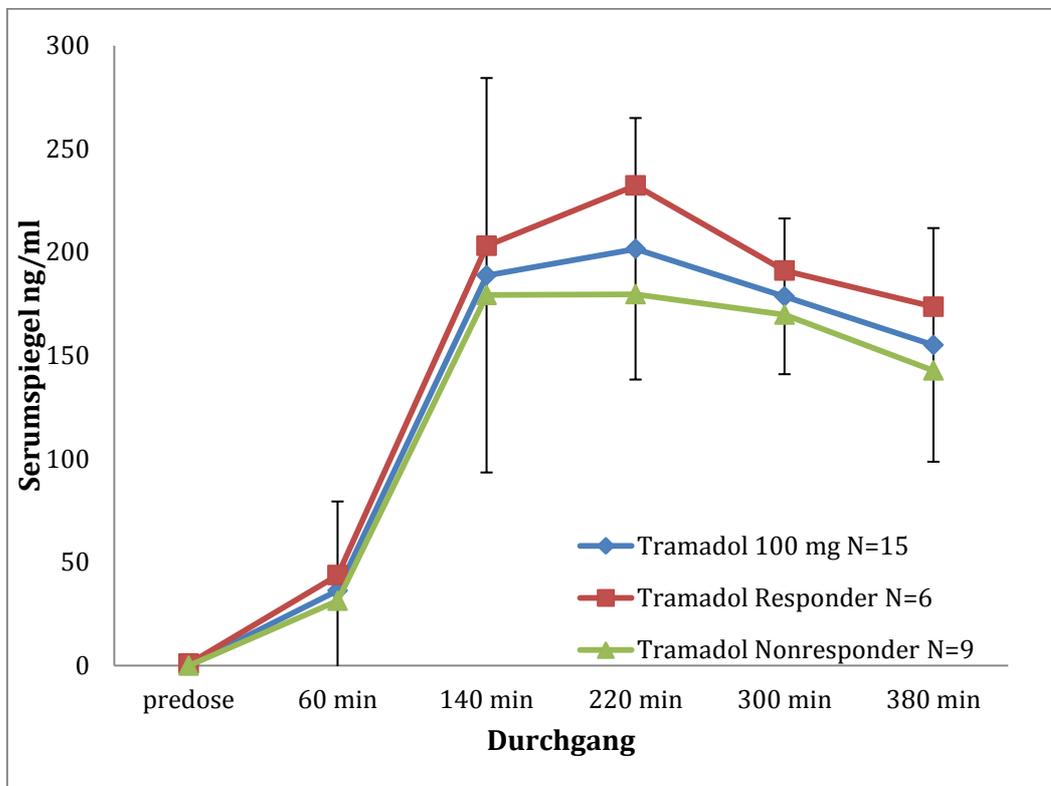


Abbildung 15: Pharmakokinetik Tramadol

Die Abbildung 15 zeigt die Pharmakokinetik nach Einnahme von Tramadol als Mittelwert für alle Probanden je Testdurchgang sowie die anhand des Tourniquet-Tests ermittelten Responder (6) und Non-Responder (9).

Der Mittelwert der Tramadol-Responder liegt hinsichtlich des Plasmaspiegels in allen Testdurchgängen über den Mittelwerten aller Testteilnehmer bzw. der Non-Responder. Der höchste Plasmaspiegel wird 220 min. nach Dosierung für N=15 sowie für die Responder und Non-Responder gemessen. Die größte Differenz der Responder zu den Non-Respondern zeigt sich 220 min. nach Dosierung. Der steilste Anstieg des Plasmaspiegels findet sich in allen Fällen zwischen den Durchgängen 60 min. und 140 min. nach Dosierung. Die Plasmaspiegel sinken im Durchschnitt bis zum Ende der Testdurchgänge 380 min. nach Dosierung nicht unter den 60 Minutenwert zurück.

## 4. Diskussion

### 4.1 Material und Methode

#### 4.1.1 Studiendesign

Insgesamt ist das Testprogramm in der vorliegenden Form logistisch durchführbar. Allerdings sind die zahlreichen Aktionen im Zeitrahmen sehr eng gesteckt, so dass kein zeitlicher Puffer verbleibt. Empfehlenswert ist eine Vereinfachung der Nebenwirkungstests. Zusätzlich könnte eine elektronische Erfassung der Schmerzbewertungszeiten und der Nebenwirkungen zu einer Reduzierung des Zeitaufwandes bei den Messungen führen (vgl. (86) (36) (28)). Außerdem wäre die Anlage eines Venenverweilkatheters für die zahlreichen Blutabnahmen eine Option. Allerdings sollte dieser „periphere Zugang“ nicht am Testarm des Tourniquet-Testes angebracht werden.

#### Voruntersuchungen:

Die Probanden der Studie NE1 90007 durchlaufen eine umfangreiche medizinische Voruntersuchung. Psychologische Vorerkrankungen sind ein Ausschlusskriterium und im Tagesablauf eines jeden Testtages werden 3 Testdurchgänge mit der Eigenschaftswörterliste EWL-N zur Erfassung der Befindlichkeit durchgeführt. Trotzdem wäre zusätzlich im Rahmen der Voruntersuchungen analog zu Göbel et al. (35) eine quantitative Erfassung der Persönlichkeitseigenschaften durch z.B. das Freiburger Persönlichkeitsinventar (28) im Rahmen der Eingangsuntersuchungen eine sinnvolle Ergänzung.

Bei der zukünftigen Auswahl von Probanden für eine Tourniquet-Schmerzteststudie sollte die Vorerfahrung der Probanden berücksichtigt werden. Hat der Proband mit diesem Testprogramm bereits Erfahrungen gemacht? Ist er im intraindividuellen Vergleich der Medikationen bereits als Responder klassifiziert worden? Hier könnte durch Selektion von bekannten „Responder“-Probanden ein Störfaktor entstehen.

Einflussfaktor Mittagsmahlzeit im Schmerztestprogramm:

Der 220 min. Durchgang entspricht dem Durchgang, der durch eine postprandiale Beeinflussung der Probanden gekennzeichnet ist. Nach der Mittagsmahlzeit, die für jeden Probanden einzeln proportioniert wurde und als ausgewogene Mahlzeit gewertet werden kann, zeigt sich ein geringer Einbruch in der Schmerztoleranz bei allen Medikationen. Für die Empfindlichkeit des Tourniquet-Tests spricht, dass erstens dieser „Einbruch“ bei allen Medikationen auffällig wird und zweitens die Medikationen, unter denen es zu einer Verlängerung der Toleranz kommt, von der nachmittäglichen Verminderung weit weniger betroffen sind als die Toleranzen nach Placebogabe.

In vergleichbaren Tourniquet-Test-Programmen wird der Test erstens nicht über einen gesamten Testtag absolviert, aber es bestehen zweitens auch keine eindeutigen Beziehungen zum Umfang und zur zeitlichen Nähe der Mahlzeiten im Testablauf, so dass dieser Einflussfaktor in den übrigen Studien im Studienaufbau nicht berücksichtigt wurde (vgl. (85) (35) (107) (112)).

#### **4.1.2 Statistische Methodik**

Die hohe Zahl von sieben Schmerzbewertungsstufen der VRS und die sechs Testdurchgänge ergeben eine große gleichverteilte Datenmenge, die deshalb auch zu signifikanten Berechnungen führt, insbesondere was die intraindividuellen Responderberechnungen durch den Wilcoxon-Rangskalentest betrifft. Nachteilig für die statistischen Berechnungen für  $N=15$  wirkt sich der unbegründete Rückzug eines Probanden kurz vor Beginn der Run-in-Phase aus, so dass nur 15 statt 16 Probanden die Testdurchgänge absolviert haben. Aus zeitlichen Gründen konnte kein Ersatzproband eingeschlossen werden. Die daraus entstehende Dysbalance der Gruppen 4, 4, 4, 3 beeinträchtigt die statistische Analytik.

##### **4.1.2.1 Endpunkte der statistischen Analytik**

Die Endpunkte der statistischen Analytik sind für die durchgeführten Tests angemessen. Allerdings findet sich ein Fehler in der Planung der Analyse der Flickerfusionsdaten. Zu verbessern wäre zukünftig für den Flickerfusionstest die

Analyse des Minimaldurchganges TMIN, da die Frequenz im Flickerfusionstest durch Medikationen (z.B. Diazepam) abgesenkt wird.

#### **4.1.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien unter Betrachtung der Nebenwirkungen**

Grundsätzlich kann das Alter der Probanden weiter gefasst werden, so dass zukünftig auch Probanden über 39 Jahre eingeschlossen werden könnten. Die dokumentierten Nebenwirkungen zum Ende jeden Testtages zeigen keine relevanten Veränderungen. Vorübergehend ist bei einzelnen Probanden für kurze Zeit ein Druckgefühl in der angestregten Muskulatur aufgetreten, klinisch etwa einem Muskelkater vergleichbar. Der artifizielle Schmerz ist vollständig reversibel. Zum selben Ergebnis kommen Göbel und Westphal (35), in deren Studie die Hälfte der Probanden weiblich waren. Grundsätzlich könnte das vorliegende Testprogramm von NE1 90007 trotz dreifach längerer Schmerzbewertungszeiten im Vergleich zu Göbel und Westphal (35) problemlos auch durch weibliche Probanden durchgeführt werden. Bei Maurset et al. (70), dessen Testprogramm sich in der Schmerzinduktion und Messung von unserem Testprogramm nicht sehr maßgeblich unterscheidet, werden geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden, die allerdings nicht signifikant sind. Die Empfehlung bei geringen Probandenzahlen nur gleichgeschlechtliche Probanden auszuwählen entspricht dem vorliegenden Studienaufbau. Fillingim et al. (23) findet im Vergleich verschiedener Schmerztestprogramme unter Einsatz von Morphinen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der analgetischen Wirkung, allerdings äußern die weiblichen Versuchsteilnehmer mehr Nebenwirkungen.

#### **4.1.2.3 Vorschriften für die Probanden, Drogenscreening**

In der Studie NE1 90007 wird der Morgenurin bei der Eingangsuntersuchung, am Run-in-Tag (day -6), am 1. Testtag und dann nach dem Zufallsprinzip an den weiteren Testtagen kontrolliert. Im Sinne einer noch größeren Datensicherheit empfehle ich ein Drogenscreening an allen Testtagen (siehe 2.1.6). Obwohl die Einnahme von Drogen (z.B. Kokain, Benzodiazepine, Amphetamine, Barbiturate, THC, Opiate) möglicherweise erhebliche Auswirkungen auf die Testergebnisse

haben könnte, werden in vielen Studien keine Angaben über ein begleitendes Drogenscreening gemacht (vgl. (35) (85) (112) (77) (67)).

### **4.1.3 Bildgebende Verfahren, EEG**

Neben den durchgeführten Verfahren zur Schmerzmessung mit psychophysikalischen Methoden der Algesimetrie, begleitet von laborchemischen Untersuchungen für die Pharmakokinetik sowie dem umfangreichen Programm zur Erfassung der Nebenwirkung könnte grundsätzlich der zusätzliche Einsatz eines Elektroenzephalogramms (EEG) sowie von bildgebenden Verfahren wie funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) oder funktioneller Positron-Emissionstomographie (PET) diskutiert werden. Die Verfahren können ZNS-Aktivitäten im Rahmen des Schmerzerlebens räumlich und zeitlich darstellen, auch wenn in der subjektiven Schmerzbewertung des Probanden keine Veränderungen sichtbar sind (vgl. (3) (88)).

Trotz der zunehmend interessanten, enthüllenden Ergebnisse über Stoffwechseleränderungen durch Analgetika im ZNS schließe ich mich den Bemerkungen von Staahl et al. (109) an, die im Messen einer einzelnen Dimension des Schmerzgeschehens durch die Bildgebung nur geringe konkrete Übersetzungsmöglichkeiten für die klinisch experimentelle Schmerzmessung sieht. Die Nebenwirkungen der Medikationen (z.B. Diazepam, Tramadol) auf die Befindlichkeit einschließlich Müdigkeit und Sedierung wird ausreichend und nachvollziehbar, praktisch und preiswerter durch die Eigenschaftswörterliste (EWL-N) dokumentiert.

## **4.2 Tourniquet-Test**

### **4.2.1 Tourniquet-Test: Ähnlichkeitsmetrik, Reliabilität, Validität**

Ähnlichkeitsmetrik:

In den Voruntersuchungen ist aufgefallen, dass die im Selbstversuch erarbeiteten Schmerzbewertungsbögen des Tourniquet-Tests sehr leicht den einzelnen „Probanden“ zugeordnet werden können. Die von uns berechnete Ähnlichkeitsmetrik (vgl. (68)) zeigt die hohe intraindividuelle Konstanz in der Schmerzbewertung. Ob sich aus dieser intraindividuellen Konstanz durch eine

Häufung eine Gruppenbildung im Sinne von Clustern weiterverfolgen lässt, müssen weitere Untersuchungen zeigen (vgl. (77)). Dabei sollte sich eine Gruppenzugehörigkeit nicht aus der Schwelle oder Toleranz (peak point) sondern aus dem Gesamtablauf der Schmerzbewertungen ergeben, weil die große Zahl der Messpunkte eine höhere Stabilität hinsichtlich einer möglichen Aussage ergibt (vgl. (109) (108)).

#### Reliabilität:

Die Reliabilität beschreibt die innere Konsistenz der Messungen zu den Schmerzbewertungsstufen und wird über den Reliabilitätskoeffizienten Cronbach's alpha beschrieben. Sie beschreibt die Übereinstimmung bzw. Zuverlässigkeit der Homogenität der Ergebnisse der Schmerzbewertung innerhalb der Schmerztestdurchgänge.

Zitiert durch Göbel et al. (35) macht Wolff et al. (121) Vorschläge zur Bewertung von Reliabilitätskoeffizienten. Reliabilitätskoeffizienten von größer 0,9 werden als ausgezeichnet bezeichnet. Vergleichbar mit den Ergebnissen von Göbel werden in NE1 90007 Reliabilitätskoeffizienten von größer 0,93 erreicht. Die höchsten Reliabilitätskoeffizienten (vgl. Göbel) finden sich für den Abbruch des Tourniquet-Tests (Toleranz) mit erstaunlichen 0,99, so dass die Zuverlässigkeit der Induktionsmethode Tourniquet-Test wie in der vorbeschriebenen Literatur höher ist als bei Phalanx-Druckschmerztest und „cold-pressor-Test“.

#### Validität:

Die Validität beschreibt die Wahrhaftigkeit mit der das Testsystem misst, was es tatsächlich messen soll. Misst das Schmerzbewertungssystem im Tourniquet-Test mit hoher Zuverlässigkeit (Reliabilität, Cronbach's alpha größer 0,95) auch tatsächlich Schmerzen?

Göbel und Westphal (35) beantworten diese Frage, indem sie Gütekriterien für die experimentelle Schmerzinduktion in der subjektiven Algesimetrie untersuchen. Die Validität ermitteln sie über die Interkorrelationen der Induktionsverfahren

(Druck, Ischämie, Kälte). Die Korrelation innerhalb der Induktionsverfahren ist im Tourniquet-Test ( $r=0,73$ ) am höchsten und zwar nicht nur bezogen auf Schwelle und Toleranz sondern auch auf den gesamten Schmerzbewertungsbereich des Tourniquet-Tests. In der Interkorrelation zwischen der Schmerzbewertung Tourniquet-Test und Phalanx-Druckschmerztest zeigen sich durchgehend signifikante Korrelationen besonders im Bereich mittlerer und starker Schmerz.

Durch den vergleichbaren Versuchsaufbau, einem vergleichbaren linearen Anstieg der Schmerzbewertungsstufen und einer vergleichbaren Reliabilität lässt sich die von Göbel (35) beschriebene Validität auch für die Studie NE1 90007 annehmen.

#### **4.2.2 Versuchsaufbau Tourniquet-Test, Testarm, Periodeneffekt**

Der Testarm, der für den Tourniquet-Test ausgewählt wird, könnte aus unserer Sicht ein möglicher Einflussfaktor sein, deshalb sollte m.E. nicht ausschließlich der dominante oder der nicht dominante Arm des Patienten gewählt werden. Darum liegt in der Studie NE1 90007 eine Randomisierung des „Testarmes“ vor, wohingegen Posner (85) grundsätzlich den dominanten Testarm untersuchte. Im Gegensatz dazu prüfen Maurset et al., sowie in Anlehnung daran Lungenbühl et al. ausschließlich den nicht dominanten Arm (vgl. (70) (67)).

Betrachtet man die Schmerztoleranz (Schmerzbewertungsstufen 0-8) über die einzelnen Testtage, die im Wochenabstand aufeinander folgen, so steigt die Toleranz von der 1. bis zur 3. Woche an. Dieser Unterschied ist nicht signifikant, aber z.B. grösser als die Differenzen der Toleranz zwischen Placebo und ASS. Der III. und IV. Testtag haben bis in den Promillebereich die gleiche Toleranz. Der deskriptive Anstieg der Toleranz bis zur 3. Testwoche könnte als Lern- oder Gewohnheitseffekt beschrieben werden. Der deskriptive Anstieg der Schmerzbewertungszeiten über die Testtage im Sinne eines Periodeneffektes findet nur im Schmerzbewertungsbereichen „schwacher Schmerz“ (1-4) und „mittlerer Schmerz“ (2-6) statt. Im Bereich des „starken Schmerzes“ (5-8) findet sich kein Anstieg der Schmerzbewertungszeiten im Verlauf der Testwochen. Evtl. könnte eine Verlängerung der Run-in-Phase diskutiert werden. Allerdings sind im

Vergleich mit der Literatur die Run-in-Phasen in anderen Studien kürzer (vgl. (36) (35) (85) (104) (107)).

### 4.2.3 Schmerzinduktion

Wie bei Göbel und Westphal (35) wird der Tourniquet-Schmerztest problemlos toleriert, obwohl in NE1 90007 die Toleranz durch weitere Schmerzbewertungsstufen erweitert ist, die Schmerztestzeit je Testdurchgang etwa 3,5x länger dauert und der Tourniquet-Test nicht 4x sondern 6x pro Testtag durchgeführt wird. Die hohe Güte der Messergebnisse beruht auf der zwar intensiven, aber für den Probanden „problemlos“ kategorisierbaren Schmerzentwicklung, die ohne schmerzuntypische einfließende Variablen wie z.B. bei der Kälte- und Hitzeapplikationen auskommt.

Schmerzinduktion:

Die exakte Beschreibung des Tourniquet-Tests insbesondere der Muskelübungen ist für die Nachvollziehbarkeit sehr wichtig, da schon Moore et al. (72) aber auch Posner (85) feststellen, dass die Durchführung der Muskelübungen die Ergebnisse erheblich beeinflusst.

Leider wird die muskuläre Komponente in vielen Studien nicht exakt definiert oder im Versuchsaufbau nicht genau beschrieben (vgl. z.B. (69)).

Die Studie NE1 90007 entwickelt hier einen wichtigen Unterschied zu Posner (85), wo nur in der ersten Minute des Schmerztests isometrische Muskelübungen durchgeführt werden (vgl. auch (81) (102)). Luginbühl et al. (67) lassen den Probanden zunächst zwei Minuten definierte Muskelübungen machen und erst dann wird das anliegende Tourniquet aufgeblasen und eine Ischämie herbeigeführt, was den experimentellen Schmerz maßgeblich anders (nämlich wesentlich schwächer) induziert. Hier liegt m.E. die Ursache, dass Luginbühl et al. (67) keine signifikante Schmerzzeitverlängerung durch Alfentanil finden.

Im Gegensatz dazu habe ich im Testaufbau keine Muskelübungen in der ersten Testminute nach Aufblasen des Tourniquet vorgesehen, um dem Probanden einen beobachtenden Einstieg in den Schmerztest zu ermöglichen. In der ersten Testminute wirkt bereits die Kompression des Tourniquet-Bandes. Der Patient kann sich auf die Veränderungen an seinem Arm und auf den vor ihm liegenden Schmerzbewertungsbogen konzentrieren. Die Komplexität des sich unter den Muskelübungen entwickelnden Schmerzes und die erforderlichen Selbstbeobachtungen der Probanden erfordern m.E. einen ruhigen und konzentrationsfördernden Einstieg in das Schmerztestprogramm, insbesondere zur Wahrnehmung der Schwelle („der Schmerz ist schwach“).

Im SETT bei Posner (85) ist der Proband allein im Untersuchungsraum, der Muskeleinsatz wird an einem Dynamometer automatisch über einen elektrischen Kontakt kontrolliert. Die Kontraktion wird über ein Lichtzeichen in der Minute der Muskelübungen vorgegeben. Der Dynamometer ist je Patient auf 50% seiner „maximalen Kraftanstrengung“ eingestellt. Die exakte, quantitative Bestimmung dieses Kraftaufwandes bleibt unklar. Sollte der Proband bei der Ermittlung der „maximalen Kraftanstrengung“ des dominanten Armes nicht die maximale Kraftanstrengung zeigen, werden die folgenden Tourniquet-Testdurchgänge für den Probanden mit weniger Kraftaufwand und weniger Sauerstoffverbrauch in der Muskulatur durchgeführt.

Daraus resultiert eine längere Tourniquet-Schmerzzeit bis zum Abbruch des Schmerztests. Diese Verlängerung der Tourniquet-Schmerzzeit SETT von Posner (85) könnte aus der mehr oder minder motivierten Anstrengung des Probanden bei der Ermittlung der maximalen Kraftanstrengung resultieren. Auf Basis dieser methodischen Problematik entsteht meine Überlegung einen festgelegten, quantifizierbaren Kraftaufwand einheitlich für alle Probanden festzulegen, die zwar interindividuell eine mehr oder minder starke Kraftanstrengung in Bezug auf die maximale Kraftanstrengung des Probanden benötigt, andererseits aber den Kraftaufwand des Probanden berechnen lässt und damit prinzipiell einen Vergleich mit Studien gleichen Aufbaus oder ähnlichen muskulären Übungen ermöglicht. So könnte z.B. dieselbe Handgrip-Feder mit demselben Kraftaufwand

aber in doppelter Frequenz in ihrer Wirkung auf die Schmerzbewertung betrachtet werden.

#### **4.2.4 Algesimetrie: Skalierung, Kategorisierung**

Die Frage der Messung der Schmerzbewertung (Skalierung, Kategorisierung) ist neben der Schmerzinduktion der zentrale Punkt im Bereich der subjektiven Algesimetrie. Die in der Studie NE1 90007 vorgegebene, gleichmäßig ansteigende Schmerzbewertungsskala (VRS) bietet dem Probanden nach der Run-in-Phase in seiner Schmerzbewertung eine Art innere Skalierung. In der Run-in-Phase bei Posner (85) absolvieren die gesunden Probanden den dort vorliegenden Tourniquet-Test 3x und bewerten den Schmerztest über eine computergestützte Bildschirm-VAS (visuelle Analogskala). Bei der von uns vorgegebenen verbalen Schätzskaala (VRS) trainieren die Probanden 6 Run-in-Testdurchgänge, um sich auf den sich entwickelnden Schmerz und die vorgegebenen Schmerzbewertungsstufen einzustellen. In den Vorstudien zeigte sich, dass die Probanden anfangs die Schmerzstufen teilweise nur unvollständig ausfüllten bzw. Unsicherheit in der Wahl der Schmerzbewertungsstufen zeigten. Die verbale Schätzskaala benötigt eine längere Vortestphase im Vergleich zur visuellen Analogskala und ist daher auch für den Einzeldurchgang des Tourniquet-Tests wie z.B. bei Soyupek et al. (105) möglicherweise weniger geeignet.

##### **4.2.4.1 Interventionszeitpunkt**

Der Interventionszeitpunkt („wäre der Schmerz immer vorhanden würde ich etwas unternehmen“) soll aus Sicht der Testplanung in die Schmerzbewertung des Probanden eine zusätzliche klinische und affektive Schwelle einbringen (vgl. (39) (120)). Der Interventionszeitpunkt wird von den Probanden nicht angenommen. In nur 2,2% der Testdurchgänge wird er benutzt. Die Aufmerksamkeit der Probanden ist m.E. durch die Bewertung der Schmerzstufen und das Drücken des Handmuskeltrainers ausgelastet, so dass der für den Versuchsleiter interessante Interventionszeitpunkt von den Probanden fast nicht angewendet wurde. Möglicherweise ist der Proband wie Göbel (36) schreibt, gerade was „Schwellen“ betrifft überfordert, weil ihm nicht klar ist (trotz vorheriger Erläuterung) was der

Versuchsleiter meint oder will, wenn er - wie in diesem Setting - eine phantasievolle Parallelbetrachtung von affektiven Komponenten neben einer diskriminativen Schmerzbewertung leisten soll. Genau diese „Überforderung“ wird in der Nichtbenutzung des Interventionszeitpunktes deutlich. Insofern ist die Freiwilligkeit der Nutzungsmöglichkeit dieser zusätzlichen Schwelle in der Planung des Testprogramms sinnvoll, um den Ablauf der übrigen Schmerzbewertung nicht zu stören.

Ich halte den Interventionszeitpunkt als zusätzlichen Messpunkt bei diesem Schmerztestprogramm für wenig praktikabel. Allerdings scheint bei einem Testaufbau mit deutlich weniger Schmerzteststufen oder z.B. bei einer visuellen Analogskala die Einsetzung eines Interventionszeitpunktes überlegenswert. Nach den praktischen Erfahrungen von Handwerker (39) war die Interventionsschwelle in NE1 90007 sehr allgemein und vage formuliert worden, um die „Art der Intervention dem Probanden zu überlassen“. Möglicherweise wird eine konkretere Interventionsschwelle wie z.B. „Arztbesuch“ oder „Medikamenteneinnahme“ analog zu Wolff (120) vom Probanden häufiger angenommen.

#### **4.2.4.2 Schmerzbewertungsstufen**

Änderungen sollten an der vorliegenden verbalen Schätzsкала (VRS) durch weniger Schmerzstufen erwogen werden. Handwerker (39) stellt fest, dass die Schmerzbewertung zwischen 5 und 7 Stufen umfassen sollte, weil mehr als 7 Schmerzbewertungsstufen nicht zu einer Verbesserung der Trennschärfe führen. In der vorliegenden Studie wurden 7 Schmerzstufen aufgeführt. Die Dauer der Schmerzstufe „merklich“ wird zwar in der Schmerzbewertung benutzt und unterliegt mit durchschnittlich etwa 43 Sekunden keiner Missachtung durch die Probanden. Nur in der Schmerzbewertung scheint sie in ihrer Bewertungsaussage den Empfindungen der Probanden nicht zu entsprechen, da sie mit weniger als 1,5 Sekunden Differenz zwischen den Medikationen keinen Unterschied aufweist. Das ist der geringste Unterschied aller Schmerzbewertungsstufen. Zu diskutieren wäre, ob aus der geringen Differenzierung dieser Stufe durch die Medikationen zu folgern wäre, diese Stufe bei weiteren Anwendungen des Testprogramms zu

streichen. Andererseits zeigt sich an der Schmerzstufe „merklich“ eine Art Fixpunkt, der im Vergleich mit weiteren Untersuchungen mit diesem Testsystem herangezogen werden kann.

Neben zahlreichen Schmerzbewertungssystemen, die besonders im Bereich der VRS hochvariabel sind, benutzen Göbel und Westphal et al. (36) (34) zur Skalierung und Kategorisierung ein System, das auf Heller und Müller (43) (74) zurückgeht und aus der überschwelligen Audiometrie übertragen wurde. Neben einer Skala findet sich je Dekade eine Beschriftung mit 6 diskriminativen Schmerzbewertungsstufen, die als Kategorien fungieren. Im Vergleich zu NE1 90007 sind es weniger Stufen: 3 Stufen decken den Bereich „kein Schmerz-schwacher Schmerz“ ab, 1 Stufe den „mittleren“ Schmerzbereich und 2 Stufen den „starken Schmerz.“

Der gleichmäßige kontinuierliche Anstieg in der Schmerzbewertung deckt sich bei Göbel und Westphal (35) (36) grundsätzlich mit unseren Ergebnissen. Allerdings ist der Anstieg der Schmerzintensität steiler, weil mehr Muskelübungen pro Zeit durchgeführt werden, so dass die Testzeit bei Göbel ca. 100 Sekunden beträgt.

In NE1 90007 liegt die Testzeit bei durchschnittlich 370 Sekunden. Bei Posner (85) liegt die Testzeit bei ca. 600 Sekunden, weil nur submaximale Übungen in der ersten Testminute absolviert werden. Auch dort findet sich ein gleichmäßiger linearer Anstieg der Schmerzintensität über die Zeit. Die automatische Aufzeichnung eines Zeit-Schmerzdiagramms bei Göbel und Westphal (35) ist ausgezeichnet, vereinfacht die Bearbeitung und „spart“ den Versuchsleiter ein. Allerdings ist das Messsystem im Vergleich zu NE1 90007 apparativ deutlich aufwendiger und teurer. Die Ergebnisse der Schmerzbewertung kommen zu sehr ähnlichen Ergebnissen, was auch für die grundsätzliche Stabilität des Tourniquet-Tests spricht.

#### **4.2.5 Bereiche der Schmerzbewertung**

##### **4.2.5.1 Schmerzschwelle, Betrachtung der unteren Schmerzbewertungsstufen (1-4)**

Herz (44) verwendet den Begriff der „Stressanalgesie“ im Tierexperiment, da es dort zur Erhöhung der Nozizeptionsschwelle unter verschiedenen Schmerz- und Stressreaktionen kommt. Diese antinozeptiven Effekte sind im Tierexperiment nicht immer naloxonempfindlich, so dass Mechanismen des zentralen Endorphinsystems und hypophysäre Mechanismen vermutet werden. Für die Stressanalgesie werden daher perzeptive, aber auch affektive Anteile des Schmerzgeschehens angenommen.

Die Schmerzbewertungsstufen 1-4 im vorliegenden Tourniquet-Testprogramm (siehe 3.1.5.1) zeigen in der statistischen Betrachtung einen sehr schwankenden und uneinheitlichen Verlauf ohne Signifikanz hinsichtlich Testtag oder Medikation. Aber alle gemittelten Schmerzschwellen der Nachdosierungsdurchgänge liegen über der Schmerzschwelle der Vordosierungen einschließlich der Placebodosierung.

Die unteren Schmerzbewertungsstufen steigen von der 1. bis zur 4. Testwoche um 11% an. Die Tramadol-Dosierung verlängert die Schmerzbewertungsstufen gegenüber Placebo um 11,6%. Der nicht unerheblich gleichmäßige Anstieg der unteren Schmerzbewertungsstufen einschließlich der Schwelle über die Testtage unterstützt die Idee eines Lerneffektes mit Anstieg der Schmerzschwellen bzw. die von Herz (44) beschriebene „Stressanalgesie“.

Stahl et al. bemerkt bezugnehmend auf Willer et al. (117), dass durch Schmerztests die absteigenden inhibitorischen Schmerzbahnen (DNIC) induziert werden, die wiederum durch Opioide in ihrer Wirkung verstärkt werden (109). Diese Zusammenhänge könnten einerseits den Anstieg der unteren Schmerzbewertungsstufen insbesondere unter Tramadol erklären.

Walker et al. (114) beschreibt in der analgetischen Effizienz der nicht steroidal analgetika eine signifikante Erhöhung der Schwelle („first pain“) für Ibuprofen bei einer Schmerzinduktion durch eine intensive, elektrische Stimulation an der Haut. Im Übrigen sei die Schmerzschwelle aus ihrer Sicht ein wenig sensitiver Faktor und bei NSAID schwer zu finden.

Ein mögliches Argument für die „Stressanalgesie“ könnte auch das Ergebnis der Arbeitsgruppe um Stein et al. (110) sein. Sie findet durch einen SETT eine erhöhte Schmerzschwelle bei Frauen mit seit mindestens 1 Jahr bestehender Bulimie/anorexia nervosa gegenüber einer Kontrollgruppe gesunder Frauen. Über die Signifikanz dieser Feststellung und die Schmerztoleranz finden sich keine Aussagen.

Auf die Frage, ob die Schmerzschwellen auf verschiedene Schmerzstimuli unabhängige Aspekte des Schmerzgeschehens zeigen oder eine allgemeine Charakterisierung darstellen, kommen Neddermeyer et al. (77) zu dem Ergebnis, dass Schmerzschwellen auf verschiedenste Stimuli scheinbar geeignet sind, um das individuelle Schmerzverhalten von Probanden zu charakterisieren.

#### **4.2.5.2 Schmerzbewertungsstufen 0-8 (Toleranz)**

Die statistischen Berechnungen zur Toleranz beziehen sich in vielen Studien allein auf den Punkt „Ende Schmerztest“. In den hier vorliegenden statistischen Berechnungen werden alle Schmerzbewertungsstufen 0-8 (kein Schmerz bis Abbruch extrem starker Schmerz) summiert in die Berechnungen zur Toleranz einbezogen. Die summierte Messung führt zu einer höheren Stabilität in der Messung und zu einer höheren Empfindlichkeit gegenüber der Intensitätsmodulation. Zitiert nach Stahl et al. (109 S.162, S.163) (108 S.336) führt die Summierung über die Zeit zu einer „robusten“ Messung mit einem hohen Signalrauschabstand, der die Empfindlichkeit des Schmerzmodells bestimmt (56) (2).

Speziell im Bereich des starken Schmerzes ist das vorliegende Testprogramm „erfolgreich“. Das „peripher“ wirksame ASS kann in einer Dosierung von 1200 mg

keine signifikanten Veränderungen in der Schmerzbewertung aufweisen. Durch die Gabe von Diazepam 10 mg oder Tramadol 100 mg kann eine signifikante Schmerzzeitverlängerung für die Toleranz (Schmerzbewertungsstufen 0-8) erreicht werden. Wie bei Göbel et al. (35) zeigen die Schmerzintensitätsverläufe im Durchschnitt der Probanden, in der Regel auch in der individuellen Betrachtung einen linearen Anstieg, der in der Studie NE1 90007 im Bereich der letzten Schmerzbewertungsstufe („extrem starker Schmerz“) steiler wird. Das gilt auch bereits für die Vordosierungsdurchgänge.

Hinsichtlich der Definition der Schmerztoleranz bestehen wichtige Unterschiede im Vergleich zu anderen Tourniquet-Studien. Bei Maurset et al. (70) wird das Testprogramm 5 min. durchgeführt, automatisch beendet und die Schmerzbewertung innerhalb dieser Frist betrachtet. Bei Göbel et al. (35) wird der Tourniquet-Test nach Erreichen der Kategorie „sehr starker Schmerzreiz“ automatisch nach dem Erreichen eines Schiebers auf einer Skala, ohne spezielles Votum des Probanden abgebrochen.

Im Gegensatz durchläuft der Proband in NE1 90007 nach „starker“ und „sehr starker“ Schmerzintensität auch noch die Schmerzbewertungsstufe „extrem starker“ Schmerz und bestimmt den Abbruch des Schmerztests selbst! Dieser Unterschied ist insofern bemerkenswert, weil sich im Gesamtbereich des starken Schmerzes in NE1 90007 die meisten und signifikantesten Verlängerungen der Schmerzbewertungsstufen durch die Medikamente Diazepam und Tramadol gegenüber Placebo und ASS finden. Aber auch in den Predose-Runs und unter Placebodosierung ist die Dauer der Schmerzbewertungsstufe „extrem starker Schmerz“ mit dem selbst gewählten Abbruch des Schmerztests im Vergleich zu den anderen Stufen verlängert, weil im Bereich des „starken Schmerzes“ die subjektiv emotionale Komponente der Schmerzbewertung vermehrt zum Tragen kommt. Das trifft insbesondere auf den Abbruch („der Schmerz ist unerträglich“) zu.

Für die Aufstellung und Erarbeitung von Gütekriterien für die experimentelle Schmerzinduktion im algesimetrischen Humanversuch bei Göbel et al. (35) ist der

dort durchgeführte Versuchsaufbau ausgezeichnet, insbesondere die automatische Registrierung der Zeit-Schmerzintensitätsdiagramme, die die Vorteile einer Skala mit den gut unterscheidbaren Schmerzkategorien verbindet. Für die Frage nach einer Medikamentenwirkung im Bereich „starker Schmerzen“ legen die Ergebnisse der Studie NE1 90007 den Schluss nahe, dass der Proband in der Schmerzbewertung wie in unserem Studienaufbau im Tourniquet-Test erstens eine ausreichende Bandbreite an Kategorien für den Bereich starker Schmerzen benötigt und zweitens den Abbruch des Tests selbstbestimmt in Anwesenheit des Versuchsleiters herbeiführt.

#### **4.2.5.3 Dauer der Schmerzbewertungsstufen**

Die Schmerzbewertungsstufe „extrem stark“ dauert am längsten an und das auch schon in den Vordosierungsdurchgängen. Das deutet darauf hin, dass die Probanden den Moment „Abbruch des Tests“ mit besonderer Anstrengung hinauszögern.

Die Motivationslage, „schwachen“ Schmerz unter den Bedingungen des Tourniquet-Tests auszuhalten, ist mit dem sich während des Testverlaufes ansteigenden und auch qualitativ ändernden Schmerz gegen Ende des Testdurchganges nicht annähernd zu vergleichen.

Dass die Dauer der letzten Schmerzstufe noch in diesem Maße ansteigt kann dadurch erklärt werden, dass in den ersten 6 Schmerzbewertungsstufen die Entscheidung über eine Qualitätsänderung des aktuellen Schmerzempfindens hin zu einer neuen Stufe durch den Probanden bewertet und beobachtet wird, wo hingegen der „extrem starke“ Schmerz unter dem Vorzeichen des Testendes eine zusätzliche und andere Qualität erhält. Überlegenswert ist noch ein „Versuchsleiterfehler“, allerdings gibt es nach dem Versuchsprotokoll ausdrücklich keine beeinflussende Kommunikation zur Schmerzbewertung und auch Mimik und Gestik zeigen keinerlei Wertung gegenüber den Probanden. Dennoch ist die reine Anwesenheit eines Versuchsleiters ein einfließender Faktor für die Schmerzbewertung, der sich allerdings auch im klinischen Alltag wiederfindet,

wenn der Patient in Gegenwart seiner Mitmenschen (Ärzte eingeschlossen) seinen Schmerz bewerten muss. In NE1 90007 werden alle Testdurchgänge vom selben Versuchsleiter betreut, was der Forderung von Staahl et al. für einen qualifizierten Versuchsaufbau zur Vermeidung von Störfaktoren entspricht (108).

Dass nach Diazepam-Gabe nicht nur der „extrem starke“ Schmerz länger ertragen wird als unter den anderen Medikationen wird noch dadurch unterstützt, dass der „sehr starke“ Schmerz unter Diazepam ebenfalls die längste Dauer aller Medikationen aufweist und sich eine „frühe“ Steigerung der Schmerzstufendauer unter Diazepam schon ab der Schmerzstufe „stark“ feststellen lässt.

#### **4.2.6 Medikamentenwirkungen**

##### **4.2.6.1 Placebo**

Der Effekt der Placebogabe zeigt sich in der Schmerzbewertung vor allem im Durchgang 60 min. nach Dosierung und mit etwa 8 Sekunden Toleranzverlängerung auch noch 140 min. nach Dosierung. In der Betrachtung der Maximaldurchgänge (TMAX) unter Placebo haben die meisten Probanden den Maximaldurchgang im Vordosierungsdurchgang und im 60 min. Durchgang. Gegen Ende des Testtages sind die Toleranzen der Placeboprobanden deutlich auf das Niveau der Vordosierung abgefallen.

##### **4.2.6.2 ASS 1200 mg**

Die fehlende analgetische Wirkung von ASS 1200 mg für N=15 bezogen auf die Toleranz (0-8) kann möglicherweise mit der Vorstellung von Handwerker (39) begründet werden, dass ein Schmerztest, der mit sehr starker experimenteller Schmerzinduktion arbeitet, die Wirkung schwächerer Analgetika nur erschwert abbilden kann. Die ASS-Responder (siehe 4.2.7) unterstützen diese These, da die Responder nur im Bereich der unteren Schmerzbewertungsstufen eine Analgesie zeigen. Trotz entsprechender Dosisescalation kann auch NE1 90007 analog zu Posner (85) und Segerdahl et al. (99) keine Wirkung von ASS auf die Toleranz 0-8 und den ischämischen Muskelschmerz des Tourniquet-Testes für N=15 nachweisen.

ASS wirkt vornehmlich auf die inflammatorische Schmerzentwicklung. Zusätzlich werden neben den peripheren Kaskaden über Prostaglandine zentrale Wirkmechanismen vermutet (vgl. (14) (108)). Die „Nichtwirksamkeit“ von ASS auf experimentellen Schmerz wird vor allem zwei Vermutungen zugeordnet. Erstens könne ein kurz andauernder, experimenteller Schmerz die peripheren Kaskaden der Schmerzentwicklung nicht aktivieren. Zweitens sei der ischämische Schmerz kein entzündlicher Schmerz im Sinne des ASS-Wirksamkeitsspektrums (113) (108).

Die Dauer des Tourniquet-Tests beträgt durchschnittlich ca. 380 Sekunden. Der Test wird 6x pro Testtag im Abstand von 60-80 Minuten durchgeführt. Obwohl in der klinischen Betrachtung für den Probanden einerseits ein sehr starker akuter Schmerz zum Messzeitpunkt entsteht, kommt zusätzlich ein Begleitschmerz im Sinne eines Muskelkaters hinzu (muscle soreness). Möglicherweise sind die Messzeitpunkte des akuten Schmerzgeschehens in NE1 90007 für den sich langfristig entwickelnden, entzündlichen Schmerz des Muskelkaters nicht zutreffend. Der Versuchsaufbau von Loram et al. (66) mit seinen zeitversetzten Messpunkten wäre in diesem Zusammenhang möglicherweise geeignet, eine Wirkung von ASS nachzuweisen. Die von Staahl et al. (108) geforderten Kriterien für die Auswahl von Schmerzmodell, Wirkstoff, Dosis und Messzeitpunkt sind hinsichtlich des Tourniquet-Tests und des Einsatzes von ASS nicht abschließend geklärt (vgl. (26)). Insgesamt ist der fehlende Nachweis der Wirkung von ASS für N=15 im Tourniquet-Test überraschend (vgl. (4)), weil die Intensität der Schmerzinduktion in der theoretischen Betrachtung und im klinischen Gefühl des Probanden die Vermutung nahelegt, dass die Kaskaden der Prostaglandin abhängigen Schmerzentwicklung sehr wohl ausgelöst werden. Vielleicht werden sie im Bereich des „starken und sehr starken Schmerzes“ durch zentrale Komponenten überlagert. Dass die signifikanten ASS-Responder vornehmlich im Bereich der unteren und mittleren Schmerzbewertungsstufen einen analgetischen Effekt nachweisen, würde diese Vermutung unterstützen.

#### 4.2.6.3 Diazepam 10 mg

Diazepam als klassischer Tranquilizer wurde zur Prüfung seiner möglichen Wirkung auf die emotional affektive Komponente der Schmerzbewertung in das Testprogramm aufgenommen. Diazepam erweist sich auch bei den Veränderungen bezogen auf die Dauer der Schmerzbewertungsstufen als die Medikation mit den meisten und größten Verlängerungen zur Placebodosierung. Mit geringem Abstand folgt Tramadol und dann, mit nur diskreten, nicht signifikanten Veränderungen zur Placebodosierung, ASS.

Posner (85) findet keine antinozeptive Wirkung durch Diazepam 5 mg und schließt daraus, dass durch die Vertrautheit des Probanden mit dem Testprogramm die anxiolytische Wirkung von Diazepam nicht zum Tragen kommt. Auch sei die Wirkung von Diazepam einer „Sedation“ zuzuordnen. Die Studie NE1 90007 zeigt eine signifikante Verlängerung der Schmerztoleranz und der Schmerzbewertung im Bereich des starken Schmerzes nach Gabe von Diazepam 10 mg. Tatsächlich findet unter Diazepam ein Anstieg der Müdigkeit 140 min. nach Dosierung sowie zusammengefasst in der EWL-N eine Zunahme der allgemeinen Desaktivität und eine Abnahme der positiven Befindlichkeit statt. Zusätzlich findet sich zu diesem Messzeitpunkt auch eine signifikante Abnahme der Flickerfusionsfrequenz als Zeichen einer verminderten visuellen Diskrimination. Allerdings sind diese Veränderungen nur für die „Anflutungsphase“ von Diazepam zu finden. Zum Ende des Testtages ist die Befindlichkeitsstruktur der Probanden unter Diazepam auf dem Vordosierungsniveau. Die signifikante Verlängerung der Schmerztoleranz durch Diazepam gegenüber Placebo und ASS bezieht sich aber auf den Zeitraum des Testtages. Im Gegensatz zu Posner (85) ist eine analgetische Wirkung von Diazepam zu finden und gleichzeitig ist sie nicht auf Sedierung („Sedation“) zurückzuführen, auch wenn eine Verminderung des Aktivitätsniveaus vorübergehend auftritt.

Für die fehlende algesimetrische Wirkung von Diazepam bei Posner (85) im Gegensatz zur vorliegenden Studie gibt es m.E. zwei Gründe.

1. Es werden in Posners Versuchsaufbau nur 5 mg Diazepam vom Probanden eingenommen, in unserem Experiment sind es 10 mg. In diesem

Zusammenhang könnte die These greifen, dass bei derartig ähnlichem Testaufbau beider Studien das Testsystem so präzise sein könnte, dass eine Dosisabhängigkeit der Schmerzbewertung erkannt wird.

2. Die Kraftanstrengung der Probanden in beiden Studien ist unterschiedlich. Die Muskelübungen in Posners Versuchsaufbau liegen ausschließlich in der 1. Minute. 4x in 10 Sekunden über 1 Minute entsprechend 24 absolvierten Muskelübungen zu Beginn des Schmerztests. Die Muskelübungen der Studie NE1 90007 beginnen nach der 1. Minute alle 10 Sekunden.

Bei einer durchschnittlichen Testdurchgangszeit des Schmerztests von 387,7 Sekunden führt jeder Proband die Muskelübung 33x mit jeweils einem Kraftaufwand von 6,85 kp durch. Es werden also Muskelübungen unter z.B. „starken“, „sehr starken“ und „extrem starken“ Schmerzen durchgeführt.

Hier besteht ein großer Unterschied zwischen einem ruhig abwartend beobachtenden Probanden ohne Muskelübungen, der die ansteigenden Schmerzstufen ohne Beisein eines Versuchsleiters auf einer VAS bewertet (vgl. Posner (85)) und unserem Versuchsaufbau, wo der Proband auch unter „starken“ Schmerzen die „Aufforderung“ zu einer erneuten Muskelübung erhält, von der er aus seiner Testerfahrung weiß, dass sie den Schmerz weiter verstärken wird. In diesem Zusammenhang kommt m.E. die „anxiolytische“ auf jeden Fall die zentrale Komponente des Tranquilizers Diazepam zum Tragen, da die affektiv-emotionale Komponente des starken Schmerzes, die eigentlich „ängstigende“ Komponente der Muskelaktion unter starken Schmerzen im zentralen Nervensystem durch Diazepam herabgesetzt wird.

Die „analgetische“ Wirkung im Tourniquet-Schmerztest durch Diazepam ist zunächst mit der klinisch bekannten Wirkung von Diazepam zu verbinden. Diazepam weist anxiolytische, antikonvulsive, sedierende und muskelrelaxierende Wirkungen auf. Im Tierversuch finden sich widersprüchliche Erkenntnisse wie im ZNS anxiolytische Effekte und das opioiderge System (schmerzmodulierend) agieren. La Buda et al. (60) vermutet eine Unabhängigkeit des „anxiolytischen Effektes“ durch Benzodiazepine vom opioidergen System (insbesondere was den

MÜH-Rezeptor betrifft). Tendenziell gegensätzlich finden Narita et al. (76) durch chronische Schmerzen angstauslösende Effekte und Veränderungen des opioidergen Systems im limbischen System (Amygdala). Zuvor hat Reddy et al. (91) auf GABA-A und mitochondrialer Rezeptorebene durch Diazepam ausschlaggebend-verbessernde Effekte gegen physiologischen Stress nachgewiesen.

Jimenez-Velazquez et al. (49) vermutet nach Untersuchungen im Tiermodell, dass der „anti-nozizeptive“ Effekt von Diazepam über den GABA/Benzodiazepine-Rezeptor und den NO-cGMP Weg an der Schmerzmodulation teilnimmt. Wise et al. (118) kann im fMRT unter dem Benzodiazepin Midazolam die Anxiolyse durch signifikant reduzierte Aktivitäten im Hirnstoffwechsel zeigen, wenn der Proband Schmerz erwartet.

Schmerzempfinden (z.B. zentrale Schmerzmodulation durch Opioide) und Angst (z.B. „zentrale Anxiolyse“ durch Benzodiazepine) sind, ohne dass alle Details geklärt sind, miteinander verknüpft, wie der klinisch tätige Arzt arbeitstäglich erfährt. Klinisch ist der Einsatz von Benzodiazepinen insbesondere in der präoperativen Vorbereitung erfolgreich (79) (116). Die signifikante Verlängerung des Schmerzerlebens unter Diazepam in NE1 90007 unterstützt die klinische Empfehlung Diazepam insbesondere bei ambulanten Eingriffen (Zahnmedizin, Herniotomie, Vasektomie usw.) einzusetzen.

#### **4.2.6.4 Tramadol 100 mg**

Die „zentral“ wirksame Komponente nach Tramadol 100 mg spiegelt sich auch in der signifikanten Schmerzzeitverlängerung im gesamten Schmerzbewertungsbereich Toleranz (0-8) und im Bereich „starker Schmerz“ (5-8) wieder. So wird auch aus der Sicht von Walker et al. (114) bei sehr intensiven Schmerzstimuli am Menschen die affektiv-motivationale Dimension des Schmerzes evoziert. Aus diesem Grund sei die Schmerztoleranz, in ihrem Versuch „second pain“ genannt, als Marker eindeutiger. Hier liegt auch ein Vorteil des vorgelegten Tourniquet-Tests, denn die affektiv-motivationale Komponente des intensiven Schmerzes

entspricht eher den Erfahrungen des klinischen Schmerzes (12). Die Muskelübungen im hier vorliegenden Tourniquet-Test entsprechen im Bereich des starken Schmerzes klinisch den Muskelbewegungen einer verletzten Extremität bzw. den Beschwerden einer Claudicatio (109).

Loram et al. (66) finden keine signifikante Wirkung auf „ischämischen Tourniquet-Schmerz“ trotz einer Gabe von 3x Tramadol 50 mg. Allerdings werden die Schmerzmessungen erst 24 und 72 Stunden nach den vergleichsweise geringen Hand-Muskelübungen gemessen. In jener Studie geht es parallel um den verspäteten Muskelschmerz nach 6 km Dauerlauf. Zum vergleichbaren Zeitpunkt unserer Studie haben unsere Probanden hinsichtlich des Tourniquet-Tests generell keine, allenfalls milde Reizungen nach 6! Tourniquet-Testdurchgängen. Deshalb ist m.E. der bei Loram et al. (66) ausgewählte Messzeitpunkt für den Nachweis der Medikamentenwirkung zu spät und deshalb ungeeignet. Die von Staahl et al. (109) zusammengefasste Aussage, der ischämische Schmerz sei durch Tramadol unbeeinflusst, ist zu allgemein.

Die signifikante Wirkung von Tramadol in NE1 90007 als einem Opioid, mit einer um den Faktor 10 schwächeren Affinität zum MÜH-Rezeptor, reiht sich in die von Smith et al. (102), Posner (85) und Fillingim et al. (23) (24) beobachteten analgetischen Effekte durch Morphine ein. Dass auch ein schwächeres Opioid in unserem Testprogramm eine signifikante analgetische Wirkung aufweist, kann als Hinweis auf eine Sensibilität des hier vorgestellten Testprogrammes gewertet werden.

Die Wirkung von Morphinen sei laut Staahl et al. (109) im Bereich des Tiefenschmerzes stärker zu beobachten als bei Anwendungen an der Haut. Als mögliche Ursache kann die affektiv-emotionale Komponente („unpleasantness“) des Tiefenschmerzes und die damit verbundene Aktivierung des limbischen Systems vermutet werden. In diesem Bereich sind Opioide als Faktor für die Schmerzbewertung bekannt (vgl. (106) (3)). Die in NE1 90007 aufgetretenen, intensiven und penetranten Schmerzen und die nachgewiesene Wirkung des

Opioids Tramadol scheint diese These zu unterstützen. Andererseits wird der Anwendungsbereich des Tourniquet-Tests deutlicher aufgezeigt.

#### **4.2.7 Responder/Non-Responder**

##### **4.2.7.1 Schmerztest Responder**

Die vorliegenden Daten der Studie NE1 90007 ebenso wie die von Neddermeyer et al. (77), Göbel et al. (35) und Maurset et al. (70) lassen erkennen, dass die interindividuellen Varianzen zwischen den Probanden grösser sind als die Medikamentenwirkung auf die Schmerzbewertung in der intraindividuellen Betrachtung.

Die Responderberechnungen für den Tourniquet-Test erlauben eine gezielte Begutachtung der Medikamentenwirkung am einzelnen Probanden. Beispielsweise erreicht Proband 1594 Toleranzen von 244-339 Sekunden mit gemittelten Standardabweichungen von 2,6-8 Sekunden. Proband 910 hat Toleranzen zwischen 401-560 Sekunden bei Standardabweichungen von 10,5-15,3 Sekunden. Hier führt die Responderberechnung weiter, die im Vergleich zur Placebodosierung beide Probanden, die hinsichtlich der interindividuellen Toleranz recht unterschiedlich sind, intraindividuell als signifikante Diazepam-Responder im Vergleich zur Placebodosierung ausweist.

Hastie et al. (42) hatte in Cluster-Untersuchungen, insbesondere in Bezug auf die Schmerzschwelle, Personengruppen erkannt, die ähnliche Schmerzschwellen bei unterschiedlichen Schmerzstimuli ausdrücken, sich aber von anderen Gruppen wiederum unterscheiden. Dennoch sehen Hastie et al. (42) und Neddermeyer et al. (77) keine „Kontraindikation“ darin, sich in der Analyse der Schmerzbewertung unter individuell personalisierten Gesichtspunkten zu nähern. Unter dieser Prämisse ist auch die „Responderberechnung“ zu sehen, die über eine intraindividuelle Betrachtung der Schmerzbewertung im Vergleich zu Placebo schließlich auch zu Gruppen von Probanden mit ähnlichen Verhaltensmustern in der Schmerzbewertung führen kann.

Genetische Aspekte spielen durch die unterschiedliche Metabolisierung von Medikamenten eine Rolle hinsichtlich der analgetischen Wirkung. So kann für Codein aber auch für Tramadolmetabolite durch den Polymorphismus des Enzymes (P4502D6) (87) (30) eine unterschiedlich starke analgetische Wirkung begründet sein.

Wenn Medikamente wie Codein oder Tramadol in einer Studie auf stark oder schwach metabolisierende Probanden treffen, kann „diese Varianz zu einem Abfall der statistischen Aussagekraft“ der Versuchsergebnisse führen (109). Möglicherweise sind derartige Variationen der Metabolisierung längst nicht für alle Medikationen bekannt. Hier kann die in NE1 90007 beschriebene Responderberechnung im intraindividuellen Vergleich eine Möglichkeit bieten, Responder herauszufinden.

#### **4.2.7.2 Schmerztest Non-Responder**

Die Non-Responder sind in ihrem durchschnittlichen Schmerzbewertungsverhalten bei allen Aktiv-Dosierungen erstaunlich nah an den Ergebnissen der Placebodosierung. Die Aktivdosierungen unterscheiden sich deutlich geringer voneinander. Geringer ist auch der ebenfalls nicht signifikante Anstieg von der 1. zur 4. Testwoche. Aus der deutlichen Placeboähnlichkeit der Non-Responder ergeben sich Möglichkeiten für die Zukunft. Non-Responder und Responder könnten im Probandenpanel selektiert werden, um in weiteren Schmerz-Studien Vergleichsmedikationen oder Dosisfindungsstudien durchzuführen. Allerdings könnte in dieser Selektion methodisch die Gefahr einer erheblichen Störvariablen liegen.

Ohne größeren Mehraufwand ist es möglich, mit dem Testaufbau und der im Methodenteil beschriebenen Auswertung zur Fragestellung nach Respondern, auch die eventuell signifikanten Non-Responder herauszufinden bzw. eine signifikante Verstärkung der Schmerzempfindlichkeit nachzuweisen evtl. auch unter Dosisescalationen. Diese Möglichkeit erweitert die potentielle Aussagekraft dieses Testprogramms und damit seinen Anwendungsbereich.

#### 4.2.7.3 Medikamentenwirkungen Responder

Die nicht signifikante, deskriptive Wirkung von ASS zeigt sich im errechneten Netto-Effekt für N=15 (siehe 3.1.4). ASS erreicht eine Verlängerung der Schmerzstufenzeit bei den unteren Schmerzbewertungsstufen. In der Betrachtung der signifikanten ASS-Responder (N=2) findet sich der signifikante Effekt der Schmerzstufenverlängerung ebenfalls vor allem ausgeprägt im Bereich der unteren Schmerzbewertungsstufen. ASS wirkt bei den Respondern im Bereich der unteren Schmerzbewertungsstufen wie es der klinischen Erfahrung mit dem Wirkstoff ASS entspricht. In der vor dem Testbeginn festgelegten Methodik der Responder-Berechnung wird die Dauer bis zum Erreichen der 1. Schmerzstufe (schwacher Schmerz) nicht berücksichtigt. Wird diese Zeit bis zum ersten Schmerz in die Responder-Berechnungen im Vergleich zu Placebo in eine differierende statistische Analyse einbezogen, verändert sich die Zahl der Tramadol- und Diazepam-Responder nicht. Es kommen allerdings 2 signifikante ASS-Responder hinzu, was die These der Wirksamkeit von ASS auf den unteren Schmerzbewertungsbereich unterstützt. Zusätzlich zeigt sich durch die Responder-Berechnungen eine Empfindlichkeit des Tourniquet-Tests auch für „periphere“ Analgetika mit einem Wirkspektrum im Bereich der unteren Schmerzbewertungsstufen.

Analog ist die klinisch bekannte Wirkung von Tramadol bei den signifikanten Respondern vorwiegend im Bereich der Bewertung des starken Schmerzes zu finden, wie es auch schon in der statistischen Betrachtung für N=15 für den gesamten Schmerztest, die oberen Schmerzbewertungsstufen und den Maximaldurchgang der oberen Schmerzbewertungsstufen gilt.

Die Verlängerung der Schmerzbewertungszeiten der signifikanten Diazepam-Responder entspricht im unteren Schmerzbewertungsbereich exakt der ASS-Wirkung, im oberen Schmerzbewertungsbereich verlängert es die Stufen noch stärker als Tramadol, wie es auch schon in der statistischen Betrachtung für N=15 für den gesamten Tourniquet-Test, die oberen Schmerzbewertungsstufen und den Maximaldurchgang der oberen Schmerzbewertungsstufen gilt.

Zusammengefasst spiegeln sich die Ergebnisse der Responder-Berechnungen in den Ergebnissen der statistischen Berechnungen für N=15, die wiederum gleichbleibende und signifikante Ergebnisse für den gesamten Testverlauf und die Maximaldurchgänge ergeben. Zusätzlich spiegeln die signifikanten Responder in ihrem Schmerzbewertungsverhalten genau das wieder, was der klinischen Erwartung der Medikamente ASS und Tramadol entspricht. Hier liegen einerseits Vergleichsmöglichkeiten mit z.B. Diazepam vor, das kein klassisches Schmerzmedikament ist. Andererseits deuten die Ergebnisse auf eine Nähe zur klinischen Schmerzbewertung hin. Die Qualität des vorliegenden Tourniquet-Testprogramms wird durch die Tatsache unterstrichen, dass die Auswertung einerseits in der interindividuellen statistischen Auswertung für N=15 und andererseits in der intraindividuellen statistischen Auswertung der Responder zu vergleichbaren Ergebnissen führt.

#### **4.2.8 Tourniquet-Test: Anwendungsbereich, Vergleich mit anderen Tourniquet-Testprogrammen**

Wie bereits in der Einleitung beschrieben hatte Beecher (7) (zitiert nach Handwerker (39)) nach kritischer Analyse der damals unzureichenden Schmerztestprogramme den „submaximal-effort-tourniquet Test“ als klinisch relevanten Schmerztest entwickelt. Der Tourniquet-Test wird seitdem sowohl in der experimentellen Algesimetrie zur Prüfung der analgetischen Wirkung von Medikamenten als auch zur präoperativen Ermittlung des zu erwartenden Analgetikabedarfs vielfältig verwendet. Einige Beispiele zur Anwendung sind im Folgenden aufgeführt:

Smith et al. haben u.a. mit Beecher den Tourniquet-Test über Jahre in z.T. klinischen Tests zur Medikamententestung angewendet und finden eine Verlängerung der Schmerzbewertung durch Morphine, aber auch durch ASS 600 mg (vgl. (102) (103) (104)).

Posner (85) arbeitet wiederholt mit dem SETT, um einerseits Medikamentenwirkung und andererseits den Einfluss von Naloxon auf die Bewertung der ischämischen Schmerzen zu betrachten.

Posner und Burke (86) finden mit Hilfe des SETT heraus, dass einerseits die Wirkungen und Nebenwirkungen des Opiates Dipipanone durch Naloxone im Schmerztest aufgehoben werden andererseits eine placebobedingte, signifikante Analgesie durch Naloxone nicht aufgehoben werden konnte. Aus ihrer Sicht (86) konnte der SETT daher Hinweise liefern, dass endogene Opioide möglicherweise keine wesentliche Rolle bei dieser Form der Schmerzentwicklung spielen.

Weiterhin findet Posner signifikante Wirkungen durch „geringe Dosen von Opiaten, Dipipanone und Codein aber nicht durch Aspirin, Indomethacin und Diazepam“. Aus der fehlenden analgetischen Wirkung von Diazepam 5 mg in ihrem Tourniquet-Testaufbau schließt Posner (85), dass die gemessene, analgetische Wirkung nicht auf Müdigkeit oder Sedierung beruht.

Die Ergebnisse von NE1 90007 können einen signifikanten analgetischen Effekt nach Dosisescalation von ASS 1200 mg nur bei wenigen Probanden im intraindividuellen Vergleich nachweisen, aber im Gegensatz zu Posner eine eindeutige Schmerzzeitverlängerung durch Diazepam. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind den unterschiedlichen Versuchsaufbauten geschuldet, allerdings ist die analgetische Wirkung zentral wirksamer Medikamente aus der Gruppe der Opioide in fast allen Studien zu finden (109) (67).

Sternbach et al. (112) finden in ihrer klinischen Untersuchung an 24 chronischen Schmerzpatienten keine signifikanten Unterschiede in den Tourniquet-Schmerzmessungen und in den subjektiven Schmerzbewertungen 2 Stunden nach Medikamentengabe (Morphine 60 mg, Codein 60 mg, ASS 600 mg, Placebo). Die fehlenden Unterschiede wurden der Chronizität der Schmerzen zugeordnet.

Das deckt sich mit den Überlegungen von Göbel (36) der chronische Leiden von „Gefühlen der Hilflosigkeit, Depression und Nutzlosigkeit begleitet“ sieht sowie das veränderte Kommunikationsverhalten des Betroffenen bzw. seiner Umgebung auf die Schmerzbewertung einfließen lässt. Insofern ist der Tourniquet-Test zur

Testung von Medikamentenwirkungen am chronischen Schmerzpatienten weniger geeignet. Allerdings ließe sich analog zur präoperativen Ermittlung des Schmerzmittelbedarfes (105) der Tourniquet-Test zur Ermittlung der individuellen Schmerzempfindlichkeit von chronischen Schmerzpatienten heranziehen

Unabhängig von Medikamentenwirkungen benutzt z.B. die Arbeitsgruppe um Chen et al. (18) den SETT, um die Wirkung von transcutaner elektrischer Nervenstimulation mit niedriger und hoher Frequenz auf die Schmerzentwicklung zu untersuchen. Im Ergebnis reduziert eine hochfrequente nicht schmerzhaftes TENS die Schmerzentwicklung des Tourniquet bedingten Ischämieschmerzes.

Analog finden Johnson et al. aus Leeds (50) unter moderaten nicht schmerzhaften Stromapplikationen über 4 Elektroden am Unterarm im SETT eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität im Vergleich zu ihren Kontrollgruppen.

Für den Anwendungsbereich des Tourniquet-Tests sieht die Forschungsgruppe um Soyupek et al. (105) einen Vorhersagetest für die zu erwartende Schmerzentwicklung nach einem invasiven Eingriff. Der Tourniquet-Test wird in diesem Fall ohne Muskelübungen und nur wenige Minuten durchgeführt. Die VAS-Bewertungen der Schmerzentwicklung korrelieren mit der Schmerzentwicklung nach einer 12-fachen Biopsie der Prostata.

Die Abteilung für Rehabilitation am Karolinska Hospital in Stockholm benutzt den Tourniquet-Test laut Kosek et al. (58, 59), um das Schmerzmodulationsverfahren HNCS in seinen Effekten auf das Schmerzverhalten bei Patienten zu untersuchen

Obwohl deutlich wird, dass die subjektive Schmerzbewertung aufbauend auf der Schmerzinduktion mittels eines Tourniquet zu klinisch relevanten Messergebnissen führt, muss andererseits doch bei konkreter Betrachtung des einzelnen Versuchsaufbaus eine sehr hohe Variabilität festgestellt werden.

1. Schmerzinduktion: Es finden sich Differenzen im Bereich der Breite und Beschaffenheit des Tourniquet, Anpassung an den Oberarm, des Kompressionsdruckes, Dauer der Kompression, vor allem aber in der Dauer und in der Intensität der Muskelübungen usw.
2. Schmerzmessung: Umfangreiche Unterschiede finden sich in Skalierung, VRS gegenüber VAS, Kombinationen aus Skala und schmerzbewertenden Adjektiven, Zahl der Schmerzbewertungsstufen, Definitionen von Schmerzbeginn (Schwelle) und Abbruch (Toleranz), Häufigkeit und zeitlicher Abstand der Messungen usw.

Erschwerend kommt hinzu, dass die präzise Durchführung der Schmerzinduktion nicht exakt ausgeführt ist (die physikalischen Definitionen zum Phalanx-Druckschmerz und zur elektrischen Schmerzinduktion sind generell genauer definiert).

Die von Staahl et al. (109) (108) durchgeführte Kategorisierung von experimentellen Schmerzmodellen ist dem Ziel ihrer hilfreichen Arbeiten untergeordnet, die Wirkung der Opioide bzw. Nicht-Opioide aufzuzeigen. In der Unterteilung der Schmerztestprogramme werden die Ischämietests von Tests unterschieden, die durch Muskelübungen zu einer Übersäuerung der Muskulatur führen. Diese Unterscheidung ist unscharf und führt deshalb auch zu einer unklaren Ergebnisbewertung der Medikamentenwirkung. Der fehlende Wirkungsnachweis von 3x Tramadol 50 mg/Tag auf einen Ischämie-Tourniquet-Test bei Loram et al. (66) erklärt sich aus den zeitlich zu späten Messungen die 24 und 72 Stunden nach der Schmerzinduktion und Medikamentenapplikation liegen.

Wenn z.B. Luginbühl et al. (67) keine signifikante Wirkung von Alfentanil im Ischämie-Schmerztest findet, dann weil die quantifizierbaren Muskelübungen 2 Minuten vor! dem Aufblasen des Tourniquet durchgeführt werden. Luginbühl führt seine Ergebnisse auf eine geringe zeitliche Intensität der ischämischen Schmerzinduktion zurück. Tatsächlich zeigen die Tourniquet-Testprogramme mit geringer muskulärer Komponente (70) (67) (112) keine signifikante Wirkung von

Opioiden, während andere Studien (102) (85) (23) und NE1 90007 mit ausgedehnten Muskelübungen und Ischämiezeiten signifikante Wirkungen von Opioiden finden.

Nicht die primär zeitliche Komponente der Ischämie wie Lungenbühl et al. (67) vermutet sondern die im Testablauf unter ischämischen Bedingungen integrierten Muskelübungen sind m.E. für die Schmerzintensität entscheidend. NE1 90007 hat eine Ischämiekomponente und eine zusätzlich verstärkende Komponente durch die Muskelübungen. Eine exakt vergleichbare Schmerzinduktion ist entscheidend für den Vergleich der Medikamentenwirkung.

Aus diesen Gründen ist die Vergleichbarkeit verschiedener Tourniquet-Tests nicht ohne Weiteres gegeben. In der Bewertung der Ergebnisse bleibt nur der Bezug auf Studien mit im Detail definiertem Versuchsaufbau und vergleichbaren Ansätzen (vgl. (102) (85) (35) (36)). Insgesamt ist jedoch auch bei sehr unterschiedlichem Versuchsaufbau vor allem eine lineare Schmerzentwicklung zu beobachten.

#### **4.2.9 Tourniquet-Test: Allgemeine Schlussfolgerungen**

Die in NE1 90007 durchgeführte Schmerzinduktion kann zusammen mit der vorgestellten subjektiven Algesimetrie den mehrdimensionalen Schmerzprozess abbilden und Medikamentenwirkungen entsprechend den klinischen Erfahrungen der Medikamente darstellen.

Differenzen im Bereich der Schmerzbewertung durch Medikamente im Vergleich zu Placebo werden sicher und zuverlässig aufgezeigt. Speziell im Bereich des starken Schmerzes und bei zentral wirkenden Medikamenten ist das vorliegende Testprogramm erfolgreich. Neben der Beteiligung verschiedener Transmitter (Serotonin, Adenosin und Prostaglandinen u.a.m.) gelangen die nozizeptiven Impulse, die über dünne myelinisierte A-Delta-Fasern und nicht myelinisierte C-Fasern übertragen werden, bei lang anhaltendem und starkem Schmerz unter die Modifikationen durch Komponenten des zentralen Nervensystems (23) (123) (122).

Die erhobenen signifikanten Wirkungen von Tramadol und Diazepam lassen die Vermutungen zu, dass erstens das Tourniquet-Testprogramm mit seinem intensiven „Tiefenschmerz“ geeignet ist, die Wirkung von ZNS-wirksamen Substanzen (opioid und nicht-opioid) auf die Schmerzbewertung zu erkennen bzw. nachzuweisen und zweitens der Tranquilizer Diazepam in einer Dosierung von 10 mg geeignet ist, im Gesamtbereich der Schmerzbewertung eine „Analgesie“ zu erreichen. Die „analgetische“ Wirkung, die sich insbesondere im Bereich starker Schmerzen zeigt, geht mit einer Reihe von signifikanten und deskriptiven Nebenwirkungen einher. Das Nebenwirkungsprofil von Diazepam ist passager, überwiegend in der Anflutungsphase messbar und deutlich umfangreicher als die Nebenwirkungen, die nach Tramadolgabe auftreten.

Die von Stahl et al. (109) geforderte Reproduzierbarkeit des Schmerztestes innerhalb des Testtages bzw. des Testprogrammes für die Testung von Analgetika ist mit Verweis auf die Reliabilität und die Validität gegeben.

Göbel und Westphal (35) haben die Gütekriterien auf die experimentelle Schmerzinduktion bei der subjektiven Algesimetrie im Humanexperiment an drei praktikablen, klinisch relevanten Schmerztests geprüft. Die Schmerztests waren ein „cold-pressor-Test“ nach Hines und Brown (zitiert nach (35) (46)), eine Druckschmerzinduktion auf die Mittelphalanx der Finger II-IV mit 2,64 Megapascal in zufallsverteilter Reihenfolge (vgl. (32) (34) (31)) und ein modifizierter „submaximal effort tourniquet“-Test in Anlehnung an Smith et al. (102). Nach eingehender, nachvollziehbarer Analyse kommen Westphal und Göbel (35) zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der Phalanx-Druckschmerztest und der SETT hinsichtlich der Schmerzinduktion und bei Messung der Schmerzintensität durch ein „Kategorienunterteilungsverfahren praktikable, ökonomische, reliable und valide Verfahren sind“.

### 4.3 Fingertapping-Test

In der statistischen Betrachtung finden sich im Fingertapping-Test keine signifikanten Veränderungen durch die Medikamente oder die Testtage. Das gilt für die Vordosierung (premean), die gemittelten Nachdosierungsdurchgänge (meanpost), den Maximaldurchgang (TMAX) und den Minimaldurchgang (TMIN). Es lässt sich kein Lerneffekt im Sinne von Woche zu Woche ansteigenden Fingertapping-Counts feststellen. Daraus ist zu folgern, dass die im Testprogramm vorgesehene Erklärungs- und Übungszeit ausreichend ist. Der Übungseffekt durch Wiederholung des Fingertapping-Tests am jeweiligen Testtag und im Wochenabstand wird von Gill et al. (29) sowie anderen Forschungsgruppen (vgl. (73) (21)) untersucht. Übereinstimmend wird die hohe Zuverlässigkeit und Stabilität der Testergebnisse im Verlauf eines Testtages und bei Wiederholungen im Wochenabstand festgestellt. Die durchschnittliche Test-Retest Zuverlässigkeit lag bei gesunden männlichen Probanden bei 0,94 (zwischen 0,87-0,99) (29).

In der deskriptiven Betrachtung zeigt sich nach Diazepamgabe ein beginnender Abfall der Counts 60 min. nach Dosierung sowie der vergleichsweise größte Abfall 140 min. nach Dosierung im Vergleich zur Placebodosierung. Vergleichbare Ergebnisse wurden schon in nicht veröffentlichten Vorversuchen des Institutes für Humanpharmakologie festgestellt. Für einzelne Messpunkte 60 und 140 min. nach Diazepamgabe lässt sich im Vergleich zu Placebo eine hohe Signifikanz errechnen, die aber den vorbestimmten Auswertungskriterien nicht entspricht. Eine Signifikanz der Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der Medikationen lässt sich auf dem von uns zur Auswertung vorbestimmten hohen Niveau nicht erreichen. Ob Veränderungen der Counts durch Beeinflussungen der neuronalen oder motorischen Ebene kommen, lässt sich mit dem vorliegenden Testprogramm nicht ermitteln.

Die Untersuchungen an Normalpersonen, Parkinson-Patienten, Hemiparetikern sowie an anderen neurologisch und psychiatrisch Erkrankten reflektieren den Ursprung der motorischen Dysfunktion sowohl auf die Basalganglien und das

Cerebellum allgemein als auch auf Rigidität, Spastizität, Schwäche und Abgeschlagenheit bzw. eine Kombination aus mehreren Ursachen (vgl. (25) (78)).

Gill et al. (29) bezeichnen den Fingertapping-Test als etabliertes Verfahren, um die feinmotorische Leistungsfähigkeit (Schnelligkeit, Geschicklichkeit) abzuschätzen. In der Zusammenschau der vorliegenden Erkenntnisse können die Ergebnisse des Fingertapping-Tests als Nachweis auf motorische Beeinträchtigungen ohne genaueren Hinweis auf die Lokalisation der Störung angesehen werden. Die von neurologischer und psychologischer Seite (53) (101) (21) geführte Diskussion um hirmorphologische Erklärungen für das Erreichen höherer Tappingfrequenzen durch die dominante Hand verdeutlicht die Schwierigkeiten, eindeutige hirmorphologische Zuordnungen der Ergebnisse des Fingertapping-Tests zu finden.

Trotzdem ist die Quantifizierung der feinmotorischen Leistungsfähigkeit als klinisch relevante „Endstrecke“ zur Beobachtung von z.B. medikamentösen Auswirkungen ein anspruchsvolles und aussagekräftiges Testziel.

Seit den dreißiger Jahren wurden nach Einführung des Begriffes Arrhythmokinese (115) als Zuordnung zu cerebellären Veränderungen eine größere Anzahl an klinischen Tests entwickelt. Als ein Aspekt der motorischen Funktion sollten die Tests schnell aufeinanderfolgende, alternierende Bewegungen untersuchen. Verschiedene Tests hatten klopfende oder drückende Bewegungen des Zeigefingers auf Tischkanten oder Schlüssel zum Inhalt. Gelegentlich wurden auch opponierende Bewegungen zwischen Daumen und Zeigefinger ("finger thumb Test") favorisiert.

Viele dieser Tests wurden jedoch ausschließlich durch den klinischen Alltag evaluiert. Shimoyama et al. (101) (100) entwickelte die vorbestehenden Fingertapping-Tests zur Analyse cerebellärer Dysfunktionen weiter und stellte mit der zitierten Arbeit die Möglichkeit eines evaluierten Fingertapping-Tests mit der computergestützten Aufzeichnung und Auswertung zur Verfügung. Die

untersuchte Testzeit beträgt mit 15 Sekunden nur die Hälfte der von uns gewählten 30 Sekunden. Die Ergebnisse der Counts werden im Gegensatz zu unseren Angaben in Hertz angegeben.

Die computergestützte Aufzeichnung der Testergebnisse scheint die Möglichkeit zu haben, einzelne zeitliche Abschnitte des Testdurchgangs genauer zu analysieren. Initiale Frequenz, fragliche Pausen, Verlangsamung bzw. Acceleration der Frequenz oder die Analyse rhythmischer Figuren könnten gegebenenfalls Aufschlüsse über Art oder Lokalisation der Frequenzveränderungen schließen lassen. Die Fragestellung unserer Studie veranlasst uns zunächst nicht zu einer tiefer gehenden Analyse in dieser Hinsicht, die im Übrigen auch in der vorliegenden Literatur nicht durchgeführt wird.

In ihrer hinsichtlich der Probandenzahl umfangreichen Studie konnte Shimoyama et al. (101) in einer quantitativen Analyse Faktoren sichern, die die Frequenz des Fingertapping-Tests absenken. Zum einen sinkt die Frequenz mit zunehmendem Alter. Dieser Faktor kommt in unserer Studie durch den geringen Altersunterschied nicht zum Tragen, bleibt jedoch für die Durchführung klinischer Studien bzw. beim Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien nicht ohne Belang. Zum anderen tappen Frauen im Durchschnitt weniger oft als männliche Probanden. Auch dieser Faktor wird in unserer Studie durch die alleinige Teilnahme männlicher Probanden vereinfacht. Allerdings finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Ergebnisse zur Geschlechtsabhängigkeit der Fingertapping-Frequenz (vgl. (78) (73)).

Zudem weist der dominante Zeigefinger eine höhere Frequenz auf als der Zeigefinger der nicht dominanten kontralateralen Hand. Wie im Methodenteil bereits beschrieben benutzt der Proband den Zeigefinger der dominanten Hand. Die Probanden wechseln weder in den Testdurchgängen noch zwischen den Testtagen den „Testfinger“.

Für zukünftige Studien halte ich hinsichtlich der Erfassung motorischer Nebenwirkungen eine intensiviertere Datenerfassung zur umfangreicheren

Auswertung bei nur geringem apparativem Mehraufwand für überlegenswert. Die im Vergleich zu Shimoyama et al. (101) längere Testzeit von 30 Sekunden sollte aus Gründen der oben angeregten intensivierten Datenerfassung beibehalten werden. Mittels fMRT wird der Fingertapping-Test zur Lokalisierung motorischer Aktivitäten eingesetzt (vgl. (71) (37)). Als erweiterte zukünftige Aufgabe des Fingertapping-Tests liegt die Vermutung nah, dass die Medikamentenwirkungen möglicherweise einerseits im Fingertapping selbst andererseits parallel im fMRT aufgezeigt werden könnten.

Der Fingertapping-Test als etabliertes Testverfahren u.a. zur Ermittlung von medikamentösen Nebenwirkungen im Bereich der Motorik hat sich in NE1 90007 bewährt und ist für zukünftige Studien geeignet.

#### **4.4 Flickerfusionstest**

##### **4.4.1 Anwendung, Durchführung, Rahmenbedingungen, Tauglichkeit, Reliabilität**

Der Flickerfusionstest ist ein etablierter psychomotorischer Test mit einem Schwerpunkt im sensorischen Bereich (vgl. (54)). Er wird selten bei experimentellen Schmerztests eingesetzt (57), aber sehr häufig im Zusammenhang mit der Anwendung von Psychopharmaka. Häufig kommt der CFF-Test auch bei Benzodiazepinen insbesondere bei Diazepam zur Anwendung (1) (45).

Überlegungen zur Einbindung des Flickerfusionstests in das Gesamttestprogramm:

1. Der vorliegende Testaufbau ist in hohem Maß von der Motivation des Patienten abhängig, da selbst kleine Ungenauigkeiten der Frequenzeinstellung einen möglichen medikamentösen Effekt überdecken oder verstärken können. Aus diesem Grund sind im Versuchsaufbau 7 Frequenzeinstellungen je Durchgang vorgesehen, von denen der höchste und niedrigste Wert nicht in die Durchschnittsberechnung einbezogen wird. Ob das Herausnehmen der höchsten und niedrigsten Frequenzmessung eines Testdurchlaufes als ausreichend betrachtet werden kann, sollte möglicherweise bei der Durchführung weiterer Studien untersucht werden.

2. Die Durchführung von 6 Flickerfusionstests unter Medikation bezogen auf den einzelnen Testtag zeigt in der Auswertung einen Abfall im Verlauf des Testtages. Alle Nachdosierungsmessungen (mit Ausnahme des 380 min. Wertes unter ASS 1200 mg) liegen unter der Frequenz der Vordosierung. Der am jeweiligen Testtag zu beobachtende Abfall der Frequenzen im Tagesverlauf ist einer Ermüdung (evtl. einem Motivationsabfall) geschuldet.
3. Eine weitere Überlegung für die Einbindung des Flickerfusionstests in weitere Testprogramme resultiert aus der Abhängigkeit der Frequenzergebnisse von der Motivation der Probanden. Für die exakte Einstellung der Flickerfusionsfrequenz ist hohe Konzentration und „Ruhe“ erforderlich. Im Testaufbau sollte nach unseren Erfahrungen vor allem darauf geachtet werden, dass keinesfalls unter Zeitdruck gearbeitet wird.  
Die Einfügung des Flickerfusionstests zu Beginn bzw. zum Ende eines Testdurchgangs erscheint aus diesem Grunde als ungünstig. Der Proband wird durch die noch folgenden Untersuchungen bzw. die zu erwartende Zeit am Ende eines Testdurchgangs mehr oder minder unterschwellig beeinflusst. Als Alternative könnte eine fest vorgegebene Testzeit, vor deren Ablauf keine weiteren Aktionen durchgeführt werden, zu einer wenigstens in zeitlicher Hinsicht ausreichenden Entspannung führen.
4. Für den Einsatz der Flickerfusion ist die apparative Anordnung wichtig. Stellberger et al. (111) kann zwar mit hoher Sensitivität und Sensibilität eine Entzündung des Nervus Optikus aufzeigen, aber zwei unterschiedliche Lichtinduktionen (Aulhorn vs. Dolle) führen zu „bemerkenswerten Unterschieden“ in den Messergebnissen. Schon Hindmarch (45) weist auf eine Verbesserung der Reliabilität und Vergleichbarkeit der CFF durch eine größere Standardisierung hin.
5. Von Seiten der Probanden wird der Flickerfusionstest ohne verbale emotionale Kommentierung hingenommen. Aufgrund der fehlenden Rückkopplung nach dem Testdurchgang ist der Test nicht geeignet, die Motivation des Probanden vordergründig akut zu verändern. Die gleichmütige Konstanz bei Durchführung des CFF-Testes durch die Probanden entspricht einem niedrigen intraindividuellen Variationskoeffizienten (52).

Der Tourniquet-Test mit seiner, wie auch immer gelagerten emotionalen Schmerzkomponente bzw. der für einige Probanden anspruchsvolle Konzentrationstest nach Pauli, hat eher Einfluss auf die Motivationslage als zum Beispiel der Flickerfusionstest. Dennoch sind die Messung der visuellen Leistungsfähigkeit und ihre Reproduzierbarkeit im Testverlauf bei der Flickerfusion in der hier vorgestellten Variante von der exakt durchzuführenden Drehbewegung an der Stellschraube des Flickerfusionsgerätes abhängig. In dieser mit Daumen, Zeigefinger und gegebenenfalls Mittelfinger durchgeführten feinmotorischen Handlung liegt ein möglicher Faktor, der jedoch in der Bewertung des Testergebnisses nicht unerwähnt bleiben darf.

Hier ist nicht nur die manuelle Geschicklichkeit des Probanden bzw. die Zusammenarbeit zwischen Auge und Hand gefragt, sondern auch die Geschwindigkeit der Drehung (61) des Einstellknopfes, da der Proband sich jeweils mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und Genauigkeit der Flickerfusionsfrequenz nähert.

Durch diese Vorgänge entstehen erneut inter- und intraindividuelle Differenzen. Die Vielschichtigkeit der hier angedeuteten Faktoren insbesondere hinsichtlich der zeitlichen Komponente im Testablauf ist bedenkenswert (51).

#### **4.4.2 Periodeneffekte (Premeant, Meanpost, TMAX)**

1. Der signifikante Frequenzanstieg der Nachdosierungsdurchgänge (Meanpost) von der 1. Woche im Vergleich zu den Frequenzen der 4. Woche, bei insgesamt nachweisbarem Anstieg der Frequenzen über die 2. und 3. Testwoche, lässt sich möglicherweise als Ausdruck eines Lern- oder Übungseffektes betrachten. Ein Lerneffekt über die Wochen als Grund für die Anhebung der Verschmelzungsfrequenz ist analog zu den Ergebnissen des Konzentrationstestes vorstellbar.
2. Die 1. Aussage wird vom gleichzeitig signifikanten Anstieg der Vordosierungsfrequenzen (premean) der Testtage I-IV unterstrichen. Dieser Anstieg und das Niveau der Vordosierung ist höher als die gemittelten Nachdosierungsdurchgänge.

3. In der Untersuchung der maximalen Flickerfusionsfrequenzen (TMAX) aller Testdurchgänge unterscheiden sich die maximalen Frequenzen der 1. und 4. Woche signifikant. Auch hier liegt die 1. Woche mit einer maximalen Frequenz von 43,30 Hz mehr als 2 Hz unter der Frequenz der 4. Woche 45,52 Hz. TMAX zeigt mit signifikantem Anstieg zwischen der 1. und 4. Woche, dass auch die Maximalwerte die Tendenz des Anstieges der Frequenzen über die Wochen bestätigen.

Insgesamt betrachtet ist der Anstieg der Frequenzen im Verlauf der Wochen stärker als die Verminderung durch die Medikamentengabe.

#### **4.4.3 Medikamentenwirkungen: Differenzen zu Placebo, Diazepam**

Differenz zu Placebo:

Beinah alle Differenzen der Medikationen zur Placebodosierung zeigen ein negatives Vorzeichen. Das Differenzierungsvermögen, noch flackerndes Licht von einer starren Lichtquelle zu unterscheiden, sinkt. Die Differenzen sind sehr gering und lassen erst als Summe über alle Nachdosierungsdurchgänge eine Tendenz erkennen. Die Frequenz vermindert sich durchschnittlich über den Testtag nach ASS um -0,4 Hz, Diazepam um -8,5 Hz und Tramadol um -1,9 Hz.

Während der Frequenzverlauf über die Testwochen hinweg in den Vordosierungsdurchgängen, den gemittelten Nachdosierungsdurchgängen und den maximalen Nachdosierungsdurchgängen einen Anstieg aufweist, weist die Analyse der Testdurchgänge nach Diazepam-Medikation einen gegenteiligen Effekt auf. Unter Diazepam 10 mg findet sich ein signifikanter Abfall der Flickerfusionsfrequenz, obwohl ein signifikant nachweisbarer Anstieg der Frequenz über die Testwochen hinweg diesem Diazepameffekt entgegenläuft.

Diazepam führt als einziges Medikament zu einem signifikanten Abfall der Frequenz. Das heißt, dass der Übergang zwischen flackerndem Licht und einem stehenden Lichtpunkt bei einer niedrigeren Frequenz einsetzt, als es unter Placebobedingungen bzw. unter den anderen Medikamenten der Fall ist. Im

weitesten Sinne wird das optische Differenzierungsvermögen durch Diazepam beeinträchtigt. Die Diazepamwirkung auf den CFF-Test auch bei niedrigen Dosierungen sind eine Konstante, die Kleinknecht et al. (54) und viele weitere Studien beschreiben (vgl. u.a. (80) (96) (75)). Diese Feststellung gilt auch für partielle Benzodiazepin-Agonisten und Diazepam-Abkömmlinge (Lorazepam) (96) (95).

Patat et al. (80) findet vergleichbar zu NE1 90007 nach Gabe von Diazepam 10 mg einen Abfall von durchschnittlich 2 Hz im Vergleich zur Vordosierung beginnend bereits 1 Stunde nach Dosierung. Nach 3 Stunden ist jedoch das Ausgangsniveau wieder erreicht. In NE1 90007 nähert sich die Frequenz 5 Stunden nach Medikamentengabe wieder der Vordosierung an. Die maximale Frequenzabsenkung findet sich 140 min. nach Dosierung.

Die ebenfalls signifikante Absenkung der Flickerfusionsfrequenz des maximalen Nachdosierungsdurchgangs nach Diazepam entkräftet die mögliche Überlegung, die Probanden könnten, etwa aus mangelnder Motivation, den exakten Übergang zu einem stehenden Lichtbild nicht erfassen und deshalb eine niedrigere Frequenz einstellen. Die Medikationen ASS, Diazepam und Tramadol kommen hinsichtlich der maximalen Frequenz zu einem gering differierenden Ergebnis. Obwohl Diazepam als Nebenwirkung eine signifikante Absenkung der Flickerfusionsfrequenz in den Nachdosierungsdurchgängen aufweist, findet sich auch in der Bewertung der maximalen Frequenz (TMAX) eine signifikante Absenkung. Diese Feststellung unterstreicht die Empfindlichkeit dieser Testmethode.

Auf welcher bzw. auf welchen Ebenen die Ursache der Beeinträchtigung der visuellen psychomotorischen Leistungsfähigkeit liegt, kann aus dem Test nicht abgeleitet werden. Grundsätzlich kann sowohl die visuelle Aufnahme und zentrale Verarbeitung des flickernden Lichtes einerseits beeinträchtigt sein. Andererseits ist eine zentrale Dämpfung als Ursache für das frühere Verschmelzen des flickernden Lichtes durchaus denkbar. Auch eine Einflussnahme auf die Motorik

bzw. die Koordination zwischen visueller Diskrimination und motorischer Umsetzung (Einstellrädchen am Flickerlicht) ist denkbar. Saletu et al. (96) findet in „Computer assistierten Spektralanalysen von EEG nach Diazepam 10 mg typische „anxiolytische“ Pharmako-EEG“ mit charakteristischem Anstieg der Beta-Aktivität, abfallender Alpha-Aktivität und Akzeleration der Zentralaktivität.

Ein Abfall der CFF parallel mit Stimmungsschwankungen (mental performance and mood) nach Narkolepsie wird im ERP-LORETA (Event-related-potential low-resolution brain electromagnetic tomography) vermutlich einer verminderten Versorgung im limbischen System und ausführendem Aufmerksamkeitsnetzwerk („executive attention network“) zugeordnet (97). Die Aktualität des CFF-Test als paralleles Messinstrument zu modernen visuellen Methoden zur Darstellung der zentralen Hirnaktivität bzw. seine Beeinflussung durch Medikamente wie Benzodiazepine unterstreicht seine Bedeutung. Zusätzlich unterstreichen Kalra et al. (52) und Hindmarch (45) den CFF-Test als Teil einer „Messbatterie“ als reliables Messinstrument der psychomotorischen Leistungen insbesondere im Tages- und Wochenabstand.

Der Schmerz hat möglicherweise, wie Korttila et al. (57) vermutet, keinen wesentlichen Einfluss auf die psychomotorische Leistung. Auch der Tourniquet-Test als experimenteller Schmerztest scheint diese These zu unterstützen, denn die Schmerztestresponder und Non-Responder zeigen keine Verknüpfung zwischen Flickerfusionstest und Schmerzbewertung, weder für Diazepam noch Tramadol. Diese Unabhängigkeit zusammen mit den vorliegenden Ergebnissen aus NE1 90007 spricht dafür, den CFF-Test weiter im Nebenwirkungsprogramm zu verwenden, zumal gegenteilige Effekte (Periodeneffekt, Medikamentenwirkung) mit Signifikanz gemessen werden.

#### **4.5 Eigenschaftswörterliste EWL-N**

Der seit Jahrzehnten genutzte Einsatzbereich der EWL-N zur Befindlichkeitsmessung von Patienten und Probanden ist weit: Pharmakopsychologie, Psychophysiologie, Emotions- und Motivationsforschung,

Therapieverlaufsuntersuchungen. Der Test ist ein objektives, reliables und valides Messverfahren, das allerdings eine wiederholte Messung voraussetzt (48). Die Reliabilität der verschiedenen Subskalen ist unterschiedlich und Brickenkamp (11) attestiert hohe Reliabilitäten über  $r \geq 0,90$  für Aktiviertheit (A), Desaktiviertheit (C), gehobene Stimmung (I) und Deprimiertheit (N).

In diese Skalenbereiche fallen die wesentlichen Veränderungen der Befindlichkeit in NE1 90007. Geringere Reliabilitäten ( $r \leq 0,8$ ) gelten für die Bereiche Empfindlichkeit (K), Ärger (L) und Ängstlichkeit (M). In diesen Skalenbereichen werden in NE1 90007 nur geringe Veränderungen gemessen. Nach Janke et al. (48) und Brickenkamp (11) sind Umrechnungen der Skalen-Punktwerte in Normen nicht sinnvoll, allerdings können Mittelwerte zur Begutachtung herangezogen werden, wenn wie in unserem Fall Stichprobenart und Situationsbedingungen übereinstimmen.

Wird die Befindlichkeit von Patienten im ärztlichen Kontext untersucht (für Patienten wurde die EWL-K entwickelt) stellt Hüppe et al. (47) in guter ärztlicher Tradition fest: „die sensitivste Informationsquelle stellt der Patient dar“ und fordert gleichzeitig Grundvoraussetzungen zur qualifizierten Informationsgewinnung (Mehrdimensionalität des Testverfahrens, Befindlichkeit und! körperlicher Zustand usw.). M.E gelten diese Voraussetzungen ebenso für Probanden und die EWL-N erfüllt diese Anforderungen in unserem Testaufbau. Das Wissen um die Befindlichkeit des Probanden über die Befragung von körperlichen Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente hinaus ist m.E. unerlässlich, um die Befindlichkeit als Störfaktor auf die Schmerzbewertung zu kontrollieren. Es werden zwar gelegentlich Persönlichkeitstests vor Studienbeginn durchgeführt und Befragungen nach Nebenwirkungen zum Testende angeschlossen, aber die im Testablauf vorliegende Befindlichkeit, die zeitnah zur Schmerzbewertung besteht, wird nicht gemessen (vgl. (67) (66) (35) (13) (22)).

Wenn Posner (85) die fehlende Wirkung von Diazepam in seinem Tourniquet-Test (SETT) darauf zurückführt, dass seine Probanden mit dem Versuchsaufbau derart

gut vertraut seien, dass deshalb der „anxiolytische“ Effekt von Diazepam nicht wirken könne, liegt kein Befindlichkeitstest mit Bewertungen zur Ängstlichkeit vor. In NE1 90007 zeigen die Skalenwerte der Ängstlichkeit sehr niedrige Werte zwischen 0,1 und 0,5 zutreffende Adjektive bezogen auf alle Medikamente und alle Testdurchgänge. Weder Tagesverlauf unter Placebo noch die Medikationen weisen ernsthafte Veränderungen im Bereich Angst auf.

Obwohl Angst in der gemessenen Befindlichkeit keine Rolle spielt, zeigen sich doch signifikante Verlängerungen in der Schmerzbewertung der Probanden insbesondere unter Diazepam und Tramadol. Die stärksten Veränderungen der Befindlichkeit zeigen sich unter Diazepam 140 min. nach Dosierung, nämlich ein starker Anstieg der negativen Befindlichkeit (Bereich: „allgemeine Desaktivität“), parallel zu einem starken Abfall der positiven Befindlichkeit (Bereich: „leistungsbezogene Aktivität“). 380 min. nach Dosierung wird das Vordosierungsniveau erreicht, die Schmerzbewertung bleibt jedoch verlängert. Nebenwirkungen der Medikamente insbesondere von Diazepam 10 mg auf die Befindlichkeit werden gemessen, allerdings nur für die Anflutungsphase (140 min. nach Dosierung) und Angst bzw. Ängstlichkeit gehören nicht dazu.

Der sogenannte „anxiolytische“ Effekt von Diazepam als möglicher Grund einer Schmerzverlängerung im Tourniquet-Test entspricht nicht den Veränderungen der vom Probanden bewerteten Befindlichkeit, denn im EWL-N Test sind 140 min. nach Dosierung die Subskalen Aktivität-, Konzentration-, Desaktivität+, Müdigkeit+, Benommenheit+ betroffen. Der allgemein benutzte Begriff der „Anxiolyse“ als Beschreibung des Wirkmechanismus von Diazepam 10 mg auf den starken experimentellen Schmerz sollte zumindest überdacht werden, denn der Begriff „Dämpfung“ im ZNS wird den von uns gemessenen Nebenwirkungen durch Diazepam (Herabsetzung der Testergebnisse: Flickerfusion, Fingertapping, Konzentrationsrechentest und den Veränderungen der EWL-N) eher gerecht. Die Messung der Befindlichkeit des Probanden parallel zur Messung der Schmerzbewertung sind aus den aufgeführten Gründen (Medikamentenwirkungen, Störfaktor Befindlichkeit) m.E. unverzichtbar und die EWL-N ist dazu grundsätzlich geeignet.

#### **4.6 Konzentrationsrechentest (Pauli)**

Der Konzentrationsrechentest nach Pauli soll die zentralen Auswirkungen der Medikamente auf die mentale Leistungsfähigkeit der Probanden messen. In den Voruntersuchungen hat der Pauli-Test durch die anspruchsvolle Aufgabenstellung und zeitliche Leistungskomponente die Voraussetzungen für einen Konzentrationstest erfüllt. Nach der Auswertung zeigt der Pauli-Test jedoch einen erheblichen Lerneffekt, der für die Vordosierungsdurchgänge einen Anstieg der Rechenpunkte von 30% von der 1. zur 4. Woche aufzeigt, für die Nachdosierungsdurchgänge beträgt der Anstieg für den gleichen Zeitraum sogar 46%. Allerdings nimmt der Lerneffekt im Verlauf der Testwochen ab. Im Vergleich zur Placebodosierung differieren ASS und Tramadol durchschnittlich einen halben Rechenpunkt. Unter Diazepam ist der Abfall der Rechenpunkte um den Faktor 7 größer. Der Lerneffekt ist so stark ausgeprägt, dass der Pauli-Test aus unserer Sicht für den weiteren Einsatz nicht empfehlenswert ist. Als Alternative ist der d2-Test wahrscheinlich deutlich besser geeignet (15).

#### **4.7 Pharmakokinetik**

Die Wirkungen und Nebenwirkungen der vorgestellten Medikamente sind seit Jahrzehnten bekannt und in ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik hinlänglich untersucht, so dass an NE1 90007 in dieser Hinsicht keine Aufgaben gestellt werden. Die Pharmakokinetik zeigt die gelungene logistische Einbindung in das Gesamttestprogramm insbesondere in Bezug auf die zukünftige Durchführung zur Testung von Medikamenten auf die Schmerzbewertung im Tourniquet-Test Die Einnahme der Medikamente durch die Probanden wird dokumentiert.

Allgemeine Betrachtungen zur Pharmakokinetik:

Bei allen Aktiv-Medikationen fallen die Plasmaspiegel nicht unter den Plasmaspiegel des 60 min. Wertes zurück. Die Responder der Schmerztests zeigen im Verlauf der Testdurchgänge ebenfalls keinen Abfall der Schmerzzeitverlängerung unter die Differenzen des 60 min. Durchgangs. ASS und Tramadol zeigen ihre maximalen Plasmaspiegel 220 min. nach Dosierung,

Diazepam hingegen schon 140 min. nach Dosierung. Insbesondere die Plasmaspiegel der Non-Responder, die von den Spiegeln der Responder im Großen und Ganzen eher wenig abweichen, zeigen demgegenüber in den Differenzen der Schmerzzeiten je Durchgang im Vergleich zur Placebodosierung erhebliche Differenzen. Die geringen Differenzen bei der Schmerzbewertung der Non-Responder zur Placebodosierung lassen sich nicht durch die Plasmaspiegel der Medikamente erklären. Der steile Anstieg der Medikamente im Plasma nach Medikamentengabe bis zum maximalen Plasmaspiegel 140 bzw. 220 min. nach Dosierung geht bei den Respondern aller Medikationen ebenfalls mit einem steilen und hohen Anstieg der Schmerzzeitdifferenzen einher. Der maximale Plasmaspiegel der Diazepam-Responder entspricht der maximalen Schmerzzeitverlängerung 140 min. nach Dosierung. Auch der steile Anstieg der Plasmaspiegel findet einen vergleichbar starken Anstieg der Schmerzzeiten während des Schmerztestes. Dem erhaltenen, nur langsam abfallenden Niveau der Plasmaspiegel der Diazepam-Responder bis 380 min. nach Dosierung steht eine entsprechend anhaltende Verlängerung der Schmerzzeiten späterer Testdurchgänge gegenüber. Schwankungen der Testzeiten können den Plasmaspiegeln nicht direkt zugeordnet werden.

Bemerkenswert ist, dass die Plasmaspiegel der Non-Responder insbesondere in den ersten 140 min. nach Dosierung in ihrem Niveau und ihrer Steigung den Plasmaspiegeln der Responder vergleichbar sind. Dennoch ähneln die Schmerzzeiten der Non-Responder in ihrer Entwicklung keinesfalls der Entwicklung der Plasmaspiegel. Insgesamt können aus der Betrachtung der Responder und Non-Responder keine stichfesten Aussagen anhand der Plasmaspiegel zur Schmerzbewertung abgeleitet werden.

#### **4.8 Allgemeine Bewertung NE1 90007, klinische Empfehlung**

Das vorliegende Schmerztestprogramm NE1 90007 zeigt, dass Tramadol und Diazepam die Schmerzbewertung im Sinne einer längeren Toleranz signifikant verlängern. Die Responderberechnungen im intraindividuellen Vergleich zur Placebodosierung für den Tourniquet-Test erlauben eine gezielte Begutachtung

der Medikamentenwirkung am einzelnen Probanden und zeigen signifikante analgetische Wirkungen auch für ASS 1200 mg.

Das vorliegende Nebenwirkungsprogramm der Studie NE1 90007 ist in der Lage, ein klinisch relevantes Nebenwirkungsprofil der Substanzen ASS, Tramadol und Diazepam im Vergleich zu Placebo aufzuzeigen. Als organisatorische Verbesserungen wären die computergestützte Aufzeichnung und Auswertung der EWL-N und der Ersatz des Konzentrationsrechentestes nach Pauli durch z.B. den d2-Test angemessen.

Der in NE1 90007 entstehende experimentelle Schmerz beruht einerseits aus nozizeptiven Nervenimpulsen des peripheren Nervensystems, die sich - allgemein gesprochen - in einem räumlichen und zeitlichen Summationseffekt der Impulsmuster addieren, andererseits auf einer zentralnervösen Modulation im ZNS. Die Voraussetzungen für die ausreichende und ausgeprägte räumliche und zeitliche Bahnung von Nozizeptorerregungen, wie Handwerker (39) sie für einen experimentellen Schmerz fordert, sind im vorliegenden modifizierten Tourniquet-Test gegeben, weil einerseits „räumlich“ umfangreiche Muskelgruppen, Sehnen, Gelenke usw. von Hand, Unterarm und Teilen des Oberarms beansprucht werden, andererseits „zeitlich“ eine anhaltende Ischämie und Muskelarbeit im Test andauert. Die daraus resultierende große Menge von Afferenzen fordert eine vor allem zentralnervöse Modulation heraus.

Die Schmerzschwelle (hier: Beginn der Schmerzbewertungsstufe schwacher Schmerz) ist laut Handwerker (39) eine zentralnervöse Schwelle und keine Schwelle der peripheren Rezeptoren und abhängig von der ZNS-Aktivität, insbesondere von absteigenden Schmerzhemmsystemen (DINC) (vgl. (67) (117)). Diese zentralnervöse Modulation des beschriebenen Schmerzes wird im Sinne einer Analgesie durch Diazepam und Tramadol im Bereich des starken Schmerzes verlängert, obwohl unterschiedliche Wirkmechanismen dieser Medikamente angenommen werden. Starke Schmerzen sind in hohem Maß von psychischen Faktoren abhängig, was die Wirkung des Tranquilizers Diazepam relativ allgemein

erklären könnte. Das Testsystem kann weniger gut die Wirkung von ASS 1200 mg im unteren Schmerzbereich nachweisen, aber im intraindividuellen Vergleich gegen Placebo gelingt das mit Signifikanz.

Bei den Anstrengungen des Arztes dem Patienten bei der Bewältigung von starken Schmerzen zu helfen, greift die Idee, Schmerz nur durch sogenannte klassische Schmerzmedikamente zu behandeln, möglicherweise zu kurz. Zwar wird einerseits ein Hauptpfeiler der postoperativen Schmerztherapie durch retardierte Opioide getragen (84) andererseits sind es aber z.B. neu- und wiederentdeckte Substanzen wie Gabapentin und Pregabalin (83), die über eine nicht-opioide Wirkung das Schmerzgeschehen beeinflussen.

Jede Methode der experimentellen Schmerzinduktion besitzt ihren eigenen eingeschränkten Gültigkeitsbereich. Das gleiche gilt für die Messung der Schmerzbewertung. Generelle Schlussfolgerungen über „den Schmerz“ können daher nicht abgeleitet werden. Beecher (9) regte wiederholt an, die emotionale Basis des Schmerzerlebnisses zu berücksichtigen.

Die theoretisierende sogenannte „anxiolytische“ Wirkung von Diazepam lenkt von der nachweisbaren „Dämpfung“ und signifikanten analgetischen Wirkung ab. Die Ergebnisse von NE1 90007 lassen vermuten, dass es für Patienten praktisch hilfreich wäre, die Wirkung von Diazepam auf starken Schmerz in der klinischen Anwendung einzubeziehen.

Die „analgetische“ Wirkung von Diazepam auf den zwar experimentellen, aber nichts desto weniger klinisch relevanten Schmerz kann als deutlicher Hinweis im Sinne einer klinischen Empfehlung verstanden werden, Diazepam im kurzfristigen Einsatz bei zu erwartenden starken Schmerzen zu verwenden.

## 5. Zusammenfassung Studie NE1 90007

Untersucht wird ein neu aufgestelltes Schmerztestprogramm, das Medikamentenwirkungen und Nebenwirkungen im algometrischen Humanversuch erfassen soll. Das Experiment wurde als randomisierte 4-Part-Doppel-Blind Cross Over Studie mit dem Namen NE1 90007 nach GCP-ICH Kriterien geplant, durchgeführt und ausgewertet.

Die experimentelle Schmerzinduktion erfolgt über einen modifizierten „submaximal effort tourniquet test“ mit quantifizierbaren kontinuierlichen Muskelübungen nach der ersten Testminute.

Die Schmerzbewertung wird über eine skalierte Verbal Rating Skale (VRS) mit sieben diskriminativen Adjektiven gemessen. Ein vom Probanden zu nennender „Interventionszeitpunkt“ soll eine emotional-affektive Schwelle in die Schmerzbewertung einbringen. Ein umfangreiches Programm zur Messung von Nebenwirkungen (motorische Fitness, visuelle Diskrimination, mentale Leistungsfähigkeit, Befindlichkeitstest) und eine Pharmakokinetik sind angeschlossen. Bewertungskriterien sind die Veränderungen der Schmerzbewertung unter Placebo, ASS 1200 mg, Diazepam 10 mg, Tramadol 100 mg im interindividuellen Vergleich für N=15 und im intraindividuellen Vergleich im Sinne einer Responderberechnung. 15 Probanden absolvieren zunächst einen vollständigen Testtag (day -6) mit 6x Tourniquet-Test, 6x Flickerfusionstest, 6x Fingertapping-Test, 6x Konzentrationsrechentest und 3x Eigenschaftswörterliste EWL-N. Es folgen im Wochenabstand 4 Aktiv-Testtage unter Medikation. Das Testprogramm pro Testtag umfasst je Proband ca. 450 min. und beinhaltet 6 Testdurchgänge (Predose, 60, 140, 220, 300, 380 min.) einschließlich Blutproben zur Pharmakokinetik. Alle Probanden haben problemlos, mit hoher Compliance, das gesamte Testprogramm vollständig ohne Beeinträchtigungen absolviert. Für den Tourniquet-Test errechnet sich ein sehr hoher Zuverlässigkeitskoeffizient (Cronbach's  $\alpha \geq 0,95$ ) für die Schmerzbewertung der Vordosierungsdurchgänge.

Diazepam 10 mg zeigt vor Tramadol die größten Veränderungen in der Schmerzbewertung und beide verlängern signifikant gegenüber ASS 1200 mg und Placebo folgende Schmerztestergebnisse: die Schmerztoleranz (Schmerzstufen 0-8) der gemittelten Nachdosierungsdurchgänge, den maximalen Nachdosierungsdurchgang, die Schmerztoleranz (Schmerzstufen 5-8, starker bis extrem starker Schmerz) für die gemittelten Nachdosierungsdurchgänge und für den maximalen Nachdosierungsdurchgang. Die Signifikanzen der Verlängerungen in der Schmerzbewertung der gemittelten Nachdosierungsdurchgänge entsprechen immer den Signifikanzen der Verlängerungen des jeweiligen Maximaldurchgangs. Da die Maximaldurchgänge (TMAX) im Tourniquet-Test die Ergebnisse der gesamten Messzeiten (TMEAN) widerspiegeln, sind weniger Tourniquet Messdurchgänge möglich, nämlich nur zum Zeitpunkt des erwarteten pharmakologischen Effektes. Diazepam 10 mg und Tramadol 100 mg einerseits, Placebo und ASS 1200 mg andererseits unterscheiden sich nicht signifikant voneinander in der Verlängerung der Schmerzbewertung.

Die unteren Schmerzstufen allein (schwacher Schmerz bis Ende deutlicher Schmerz, 1-4) zeigen unter allen Medikationen keine signifikanten Unterschiede für N=15. Mit einer statistischen Responderberechnung (Wilcoxon-Rangskalentest) lassen sich intraindividuell signifikante Verlängerungen in der Schmerzbewertung gegenüber Placebo erkennen. Signifikante Responder finden sich nach ASS 1200 mg 2/15, nach Diazepam 10 mg 7/15, nach Tramadol 100 mg 6/15. Entsprechend der klinischen Anwendung der Medikationen wirkt ASS bei den Respondern vornehmlich auf die Schmerzbewertung der unteren Stufen, Tramadol vor allem im Bereich des starken Schmerzes. Diazepam-Responder verlängern die Schmerzbewertung ähnlich ASS im unteren Schmerzbereich, jedoch stärker als die anderen Medikationen im Bereich des starken Schmerzes.

Es gibt keinen signifikanten Periodeneffekt der Schmerzbewertung über die Testtage, allerdings einen gleichmäßigen Anstieg vom I. bis III. Testtag. Dieser Anstieg ergibt sich nur aus Verlängerungen der unteren und mittleren Schmerzbewertungsstufen.

Nebenwirkungsprofil:

Der Fingertapping-Test (motorische Fitness) zeigt keine signifikante Veränderung, weder unter den Medikationen noch in Abhängigkeit der Testtage. Im Vergleich zu den anderen Medikationen und den Testtagen reduziert Diazepam 10 mg die Fingertapping Counts am stärksten (durchschnittlich 5,4%), deutlich 60 und 140 min. nach Dosierung.

Der Flickerfusionstest (CFF - visuelle Leistungsfähigkeit) weist ansteigende signifikante Periodeneffekte (Testtage) für die Vordosierung und die gemittelten Nachdosierungsdurchgänge auf. Diazepam 10 mg senkt signifikant die Flickerfusionsfrequenz im Vergleich zu den anderen Medikamenten, besonders 60 und 140 min. nach Dosierung. Der Konzentrationsrechentest nach Pauli zeigt einen massiven Lerneffekt, sowohl was die Testdurchgänge je Testtag, als auch stark ansteigend vom I. bis IV. Testtag (Periodeneffekt). Die Nachdosierungsdurchgänge unter Diazepam zeigen im Vergleich die niedrigsten Rechenpunkte und den geringsten Lerneffekt im Vergleich auf.

Die durch die Eigenschaftswörterliste EWL-N gemessene Befindlichkeit der Probanden lässt sich zuverlässig dokumentieren und kann durch differenzierte Betrachtung von Subskalen die Veränderung der Befindlichkeit an konkreten Begriffen beleuchten. Die größten Veränderungen bewirkt Diazepam 10 mg. Im Vergleich mit den anderen Medikationen und zur Vordosierung steigt die negative Befindlichkeit 140 min. nach Diazepam 10 mg am stärksten an, die positive Befindlichkeit fällt am stärksten ab. Unter Tramadol 100 mg fällt die positive Befindlichkeit am geringsten ab. Die signifikanten analgetischen Wirkungen von Diazepam im Tourniquet-Test, zeigen parallel keine messbaren anxiolytischen Effekte in der Befindlichkeit (EWL-N), aber Nebenwirkungen im Sinne einer zentralen Dämpfung in der Anflutungsphase, sowohl in der EWL-N, im Flickerfusionstest, im Fingertapping-Test und im Konzentrationsrechentest nach Pauli.

Die Pharmakokinetik der einzelnen Medikamente zeigt die laut Literatur zu erwartende Dynamik und beweist die Medikamenteneinnahme der Probanden. Die Maximalwerte der Metaboliten im Serum sind bei den Respondern höher als bei den Non-Respondern.

Das vorgestellte Schmerztestprogramm kann Wirkungen und Nebenwirkungen etablierter Medikamente auf einen umfangreichen starken experimentellen Schmerz messen. Der modifizierte Versuchsaufbau des Tourniquet-Tests mit quantifizierbaren Muskelübungen schafft eine experimentelle Schmerzinduktion, die sich mit sehr hoher Reliabilität messen lässt. Die wirklichkeitsnahe Intensität und Penetranz der Schmerzinduktion durch den Tourniquet-Test zeigt in der intermodalen Korrelation mit anderen Tourniquet-Schmerzmessverfahren eine hohe Validität (35). Der vorgestellte, modifizierte Tourniquet-Test als Schmerzinduktionsverfahren mit der subjektiven Algesimetrie durch die Verbale Schätzskaala (VRS) ist ein ökonomisches, praktikables, reliables und valides Verfahren, das von den Probanden ohne ernste Nebenwirkungen toleriert wird. Die experimentellen Erkenntnisse der Studie NE1 90007 insgesamt bieten Grundlagen und Möglichkeiten zur Prüfung weiterer schmerzmodulierender Substanzen im Humanversuch.

Der vorgestellte modifizierte Tourniquet-Test könnte als zusätzliches Schmerzinduktionsverfahren Teil einer „Messbatterie“ im Rahmen eines multiplen Testverfahrens eingesetzt werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Al-Abduljawad KA, Baqui F, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E.: Effects of threat of electric shock and diazepam on the N1/P2 auditory-evoked potential elicited by low-intensity auditory stimuli. *J Psychopharmacol* 2008 Nov; 22(8): 828-35.
2. Angst MS, Clark JD. Comment on Koltzenburg et al.: Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine. *Pain* 2006; 126: 165-74. *Pain* 2007 Apr; 128(3): 292-4.
3. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK.: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005 Aug; 9(4): 463-84.
4. Barlas P, Craig JA, Robinson J, Walsh DM, Baxter GD, Allen JM.: Managing delayed-onset muscle soreness: lack of effect of selected oral systemic analgesics. *Arch Phys Med Rehabil* 2000 Jul; 81(7): 966-72.
5. Becker R, Lintz W.: Determination of tramadol in human serum by capillary gas chromatography with nitrogen-selective detection. *J Chromatogr* 1986 Apr 25; 377: 213-20.
6. Beecher HK.: Pain in Men Wounded in Battle. *Ann Surg* 1946 Jan; 123(1): 96-105.
7. Beecher HK.: The measurement of pain; prototype for the quantitative study of subjective responses. *Pharmacol Rev* 1957 Mar; 9(1): 59-209.
8. Beecher HK.: Anxiety and pain. *JAMA* 1969 Aug 18; 209(7): 1080.
9. Beecher HK.: Ethics and clinical research. 1966. *Bull World Health Organ* 2001; 79(4): 367-72.
10. Bortz JGAL, Gustav A.; Boehnke, Klaus: *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*: Springer Verlag; 2008.
11. Brickenkamp R.: *Erster Ergänzungsband zum Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests*. 1 ed. Göttingen: Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe; 1983.
12. Bromm B, Scharein E.: A sensitive method to evaluate effects of analgesics in man. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1983 Oct; 5(8): 545-51.
13. Bromm B.: Modern techniques to measure pain in healthy man. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1985 Mar; 7(3): 161-9.

14. Bromm B, Rundshagen I, Scharein E.: Central analgesic effects of acetylsalicylic acid in healthy men. *Arzneimittelforschung* 1991 Nov; 41(11): 1123-9.
15. Bühner M, Schmitz-Atzert L.: Überprüfung der Äquivalenz einer Test d2-Version für ältere Probanden. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2004; 15(1): 7-13.
16. Campbell RC.: *Statistische Methoden für Biologie und Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1971.
17. Chapman CR, Donaldson GW, Davis JJ, Bradshaw DH.: Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory. *J Pain* 2011 Feb; 12(2): 257-62.
18. Chen CC, Johnson MI.: Differential Frequency Effects of Strong Nonpainful Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Experimentally Induced Ischemic Pain in Healthy Human Participants. *Clin J Pain* 2011 Mar 16; 27(5): 434-41.
19. Cronbach LJ RN, Gleser GC.: Theory of generalizability: a liberalisation of reliability theory. *Br J Math Stat Psychol* 1963; 16(137).
20. Dalen K, Hugdahl K.: Inhibitory versus facilitory interference for finger-tapping to verbal and nonverbal, motor, and sensory tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986 Dec; 8(6): 627-36.
21. Elliott D, Weeks DJ, Jones R.: Lateral asymmetries in finger-tapping by adolescents and young adults with Down syndrome. *Am J Ment Defic* 1986 Jan; 90(4): 472-5.
22. Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, Troster A, Schwilden H, Schuttler J, Koppert W.: Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008 Jun; 136(3): 262-70.
23. Fillingim RB, Ness TJ, Glover TL, Campbell CM, Hastie BA, Price DD, Staud R.: Morphine responses and experimental pain: sex differences in side effects and cardiovascular responses but not analgesia. *J Pain* 2005 Feb; 6(2): 116-24.
24. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, 3rd.: Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009 May; 10(5): 447-85.
25. Fisher CM.: A simple test of coordination in the fingers. *Neurology* 1960 Aug; 10: 745-6.
26. Forster C, Anton F, Reeh PW, Weber E, Handwerker HO.: Measurement of the analgesic effects of aspirin with a new experimental algometric procedure. *Pain* 1988 Feb; 32(2): 215-22.

27. Franek M, Radil T, Indra M.: Tracking irregular acoustic patterns by finger tapping. *Int J Psychophysiol* 1988 Nov; 6(4): 327-30.
28. Franke GH.: Possibilities of computer-assisted administration of the revised Freiburg Personality Inventory. 2 experimental studies. *Z Exp Psychol* 1997; 44(2): 332-56.
29. Gill DM, Reddon JR, Stefanyk WO, Hans HS.: Finger tapping: effects of trials and sessions. *Percept Mot Skills* 1986 Apr; 62(2): 675-8.
30. Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S.: Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000 Aug; 362(2): 116-21.
31. Goebel H, Westphal W.: Time of day, mood state and intraindividual variability of human pain sensibility. *Pain* 1987; S. 423.
32. Goebel H, Westphal W.: Lateral asymmetry of the human pain sensitivity. *Schmerz* 1987 Sep; 1(2): 114-21.
33. Goebel H.: The difficulties involved in arriving at a comprehensive definition of the phenomenon pain. *Schmerz* 1988 Jun; 2(2): 89-93.
34. Goebel H, Heller O, Nowak T, Westphal W.: The correspondence between pain stimulus and pain sensation. *Schmerz* 1988 Dec; 2(4): 205-11.
35. Goebel H, Westphal W.: Experimental pain-induction methods in the systematic study of human pain: quality criteria. *Schmerz* 1989 Jun; 3(2): 85-93.
36. Goebel H.: Experimentelle u. klinische Algesimetrie. In: Woertz R, editor. *Chronischer Schmerz und Psyche* (89-109). Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1990.
37. Govers N, Beghin J, Van Goethem JW, Michiels J, van den Hauwe L, Vandervliet E, Parizel PM.: Functional MRI of the cervical spinal cord on 1.5 T with fingertapping: to what extent is it feasible? *Neuroradiology* 2007 Jan; 49(1): 73-81.
38. Gracely RH.: Studies of pain in normal man. In: Melzak W, editor. *Textbook of Pain* 3ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 315-36.
39. Handwerker HO.: Experimentelle Schmerzanalyse beim Menschen. In: Zimmermann M, editor. *Schmerz-Konzepte und ärztliche Handeln*. Heidelberg: Springer Verlag; 1984. p. 87-122.
40. Handwerker HO.: The difficulties with subjective and objective pain measurement in man. *Klin Anesthesiol Intensivther* 1994; 46: 300-5.
41. Handwerker HO.: What is a polymodal nociceptor? *J Pain* 2008 Apr; 9(4): 309-10.

42. Hastie BA, Riley JL, 3rd, Robinson ME, Glover T, Campbell CM, Staud R, Fillingim RB.: Cluster analysis of multiple experimental pain modalities. *Pain* 2005 Aug; 116(3): 227-37.
43. Heller O.: Hörfeldaudiometrie mit dem Verfahren der Kategorienunterteilung. *Psychol Beiträge* 1976; 27(478).
44. Herz A.: Biochemie und Pharmakologie des Schmerzgeschehens. In: Zimmermann M, editor. *Schmerz- Konzepte und ärztliches Handeln*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1984. p. 61-86.
45. Hindmarch I.: Critical Flicker Fusion Frequency (CFF): The Effects of Psychotropic Compounds. *Pharmacopsychiatrie* 1982; 15: 44-8.
46. Hines EB, GE.: A standard stimulus for measuring vasomotor reaction: its application in the study of hypertension. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1932; 7(332).
47. Huppe M, Uhlig T, Heinze J, Vogelsang H, Schmucker P.: Management and methodological approaches for the assessment of emotional states in anesthesiology. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000 Jan; 35(1): 3-11.
48. Janke BH, Debus G.: *Die Eigenschaftswörterliste, EWL*. 1 ed. Göttingen: Verlag für Psychologie, Dr.C. J. Hogrefe; 1978.
49. Jimenez-Velazquez G, Lopez-Munoz FJ, Fernandez-Guasti A.: Participation of the GABA/benzodiazepine receptor and the NO-cyclicGMP pathway in the "antinociceptive-like effects" of diazepam. *Pharmacol Biochem Behav* 2008 Nov; 91(1): 128-33.
50. Johnson MI, Tabasam G.: A single-blind placebo-controlled investigation into the analgesic effects of interferential currents on experimentally induced ischaemic pain in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002 May; 22(3): 187-96.
51. Jones MB, Kennedy RS.: Temporal factors in visual perception: a differential approach. *Percept Mot Skills* 1995 Dec; 81(3 Pt 1): 859-67.
52. Kalra L, Jackson SH, Swift CG.: Assessment of changes in psychomotor performance of elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1993 Nov; 36(5): 383-9.
53. Kee DW, Cherry B.: Lateralized interference in finger tapping: initial value differences do not affect the outcome. *Neuropsychologia* 1990; 28(3): 313-6.
54. Kleinknecht RA, Donaldson D.: A review of the effects of diazepam on cognitive and psychomotor performance. *J Nerv Ment Dis* 1975 Dec; 161(6): 399-414.

55. Kobal G, Hummel C, Nuernberg B, Brune K.: Effects of pentazocine and acetylsalicylic acid on pain-rating, pain-related evoked potentials and vigilance in relationship to pharmacokinetic parameters. *Agents Actions* 1990 Mar; 29(3-4): 342-59.
56. Koltzenburg M, Pokorny R, Gasser UE, Richarz U.: Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine. *Pain* 2006 Dec 15; 126(1-3): 165-74.
57. Korttila K, Seppala T.: Effect of pain on human psychomotor performance. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978; 22(3): 334-8.
58. Kosek E, Hansson P.: Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997 Mar; 70(1): 41-51.
59. Kosek E, Ordeberg G.: Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain* 2000 Oct; 88(1): 69-78.
60. LaBuda CJ, Fuchs PN.: The anxiolytic effect of acute ethanol or diazepam exposure is unaltered in mu-opioid receptor knockout mice. *Brain Res Bull* 2001 Aug; 55(6): 755-60.
61. Langecker M, Linzmayer L, Semlitsch HV.: Possible confounding variables on the flicker-fusion frequency: temperament, well-being, cognitive information processing speed. *Z Exp Psychol* 2001; 48(4): 317-26.
62. Lawson JJ, McIlwrath SL, Woodbury CJ, Davis BM, Koerber HR.: TRPV1 unlike TRPV2 is restricted to a subset of mechanically insensitive cutaneous nociceptors responding to heat. *J Pain* 2008 Apr; 9(4): 298-308.
63. Lintz W, Uragg H.: Quantitative determination of tramadol in human serum by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1985 May 31; 341(1): 65-79.
64. Lintz W, Barth H, Becker R, Frankus E, Schmidt-Bothelt E.: Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 2nd communication: drops with ethanol. *Arzneimittelforschung* 1998 May; 48(5): 436-45.
65. Loeser JD, Treede RD.: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008 Jul 31; 137(3): 473-7.
66. Loram LC, Mitchell D, Fuller A.: Rofecoxib and tramadol do not attenuate delayed-onset muscle soreness or ischaemic pain in human volunteers. *Can J Physiol Pharmacol* 2005 Dec; 83(12): 1137-45.

67. Luginbuhl M, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM.: Comparison of five experimental pain tests to measure analgesic effects of alfentanil. *Anesthesiology* 2001 Jul; 95(1): 22-9.
68. Machens CK, Schutze H, Franz A, Kolesnikova O, Stemmler MB, Ronacher B, Herz AV.: Single auditory neurons rapidly discriminate conspecific communication signals. *Nat Neurosci* 2003 Apr; 6(4): 341-2.
69. Maurischat C.: Zur Reliabilität von Schmerzmessungen. Kiel 1995.
70. Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Klepstad P, Oye I.: A new version of the ischemic tourniquet pain test. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991 Nov; 13(9): 643-7.
71. Meister IG, Buelte D, Staedtgen M, Boroojerdi B, Sparing R.: The dorsal premotor cortex orchestrates concurrent speech and fingertapping movements. *Eur J Neurosci* 2009 May; 29(10): 2074-82.
72. Moore PA, Duncan GH, Scott DS, Gregg JM, Ghia JN.: The submaximal effort tourniquet test: its use in evaluating experimental and chronic pain. *Pain* 1979 Jun; 6(3): 375-82.
73. Morrison MW, Gregory RJ, Paul JJ.: Reliability of the Finger Tapping Test and a note on sex differences. *Percept Mot Skills* 1979 Feb; 48(1): 139-42.
74. Müller F.: Skalierung und Bezugssystem der Tonheit. Würzburg: Universität Würzburg; 1987.
75. Murray JB.: Effects of valium and librium on human psychomotor and cognitive functions. *Genet Psychol Monogr* 1984 May; 109(2D Half): 167-97.
76. Narita M, Kaneko C, Miyoshi K, Nagumo Y, Kuzumaki N, Nakajima M, Nanjo K, Matsuzawa K, Yamazaki M, Suzuki T.: Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2006 Apr; 31(4): 739-50.
77. Neddermeyer TJ, Fluhr K, Lotsch J.: Principle components analysis of pain thresholds to thermal, electrical, and mechanical stimuli suggests a predominant common source of variance. *Pain* 2008 Aug 31; 138(2): 286-91.
78. Njiokiktjien C, De Sonnevile L, Hessels M, Kurgansky A, Vildavsky V, Vranken M.: Unimanual and bimanual simultaneous fingertapping in schoolchildren: developmental aspects and hand preference-related asymmetries. *Laterality* 1997; 2(2): 117-35.
79. Oros C, Voroneanu M.: Management of anxiety associated with oral surgery. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2009 Oct-Dec; 113(4): 1146-50.

80. Patat A, Klein MJ, Hucher M.: Effects of single oral doses of clobazam, diazepam and lorazepam on performance tasks and memory. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(5): 461-6.
81. Pertovaara A, Nurmikko T, Pontinen PJ.: Two separate components of pain produced by the submaximal effort tourniquet test. *Pain* 1984 Sep; 20(1): 53-8.
82. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ.: Characterization of Delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002 Feb; 87(2): 721-31.
83. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK.: New substances and applications for postoperative pain therapy. *Schmerz* 2008 Jun; 22(3): 353-67; quiz 68-9.
84. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Sabatowski R, Strumpf M, Wirz S, Wiebalck A, Zirngibl H, Meissner W.: Use of controlled release opioids in perioperative pain therapy: a standpoint on a new warning advice in the literature on controlled release opioids. *Schmerz* 2009 Apr; 23(2): 109-11.
85. Posner J.: A modified submaximal effort tourniquet test for evaluation of analgesics in healthy volunteers. *Pain* 1984 Jun; 19(2): 143-51.
86. Posner J, Burke CA.: The effects of naloxone on opiate and placebo analgesia in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 87(4): 468-72.
87. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH.: Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51(3-4): 289-95.
88. Quante M, Scharein E, Zimmermann R, Langer-Brauburger B, Bromm B.: Dissociation of morphine analgesia and sedation evaluated by EEG measures in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 2004; 54(3): 143-51.
89. Ramsey PH.: Power Differences between Pairwise Multiple Comparisons. *J of Am Stat Association* 1978; 73: 363.
90. Ramsey PH, Ramsey PP.: Power of pairwise comparisons in the equal variance and unequal sample size case. *Br J Math Stat Psychol* 2008 May; 61(Pt 1): 115-31.
91. Reddy DS, Kulkarni SK.: Role of GABA-A and mitochondrial diazepam binding inhibitor receptors in the anti-stress activity of neurosteroids in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Dec; 128(3): 280-92.
92. Rosier EM, Iadarola MJ, Coghill RC.: Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain* 2002 Jul; 98(1-2): 205-16.
93. Ruger B.: Test- und Schatztheorie: Verlag Oldenbourg 2002.

94. Rumble RH, Roberts MS, Wanwimolruk S.: Determination of aspirin and its major metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography without solvent extraction. *J Chromatogr* 1981 Sep 11; 225(1): 252-60.
95. Saletu B, Grunberger J.: Evaluation of pharmacodynamic properties of psychotropic drugs: quantitative EEG, psychometric and blood level investigations in normals and patients. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1979 Jan; 12(1): 45-58.
96. Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L.: On the central effects of a new partial benzodiazepine agonist Ro 16-6028 in man: pharmac-EEG and psychometric studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989 Feb; 27(2): 51-65.
97. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM, Mandl M, Zeitlhofer J, Saletu B.: Event-related-potential low-resolution brain electromagnetic tomography (ERP-LORETA) suggests decreased energetic resources for cognitive processing in narcolepsy. *Clin Neurophysiol* 2008 Aug; 119(8): 1782-94.
98. Schutz H.: Detection of the new analgetic Tramadol (Tramal) (author's transl). *J Clin Chem Clin Biochem* 1979 Feb; 17(2): 85-8.
99. Segerdahl M, Ekblom A, Sollevi A.: The influence of adenosine, ketamine, and morphine on experimentally induced ischemic pain in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1994 Oct; 79(4): 787-91.
100. Shimoyama I, Hinokuma K, Ninchoji T, Uemura K.: Microcomputer analysis of finger tapping as a measure of cerebellar dysfunction. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1983 Jun; 23(6): 437-40.
101. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K.: The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Arch Neurol* 1990 Jun; 47(6): 681-4.
102. Smith GM, Egbert LD, Markowitz RA, Mosteller F, Beecher HK.: An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourniquet technique. *J Pharmacol Exp Ther* 1966 Nov; 154(2): 324-32.
103. Smith GM, Lowenstein E, Hubbard JH, Beecher HK.: Experimental pain produced by the submaximum effort tourniquet technique: further evidence of validity. *J Pharmacol Exp Ther* 1968 Oct; 163(2): 468-74.
104. Smith GM, Beecher HK.: Experimental production of pain in man: sensitivity of a new method to 600 mg. of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1969 Mar-Apr; 10(2): 213-6.
105. Soyupek S, Bozlu M, Armagan A, Ozorak A, Perk H.: Does experimental pain assessment before biopsy predict for pain during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy? *Urology* 2007 Oct; 70(4): 681-4.

106. Sprenger T, Valet M, Boecker H, Henriksen G, Spilker ME, Willoch F, Wagner KJ, Wester HJ, Tolle TR.: Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain. *Pain* 2006 May; 122(1-2): 63-7.
107. Staahl C, Drewes AM.: Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004 Sep; 95(3): 97-111.
108. Staahl C, Olesen AE, Andresen T, Arendt-Nielsen L, Drewes AM.: Assessing efficacy of non-opioid analgesics in experimental pain models in healthy volunteers: an updated review. *Br J Clin Pharmacol* 2009 Sep; 68(3): 322-41.
109. Staahl C, Olesen AE, Andresen T, Arendt-Nielsen L, Drewes AM.: Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers - an updated review. *Br J Clin Pharmacol* 2009 Aug; 68(2): 149-68.
110. Stein D, Kaye WH, Matsunaga H, Myers D, Orbach I, Har-Even D, Frank G, Rao R.: Pain perception in recovered bulimia nervosa patients. *Int J Eat Disord* 2003 Nov; 34(3): 331-6.
111. Stellberger C, Wetzel W, Duncker G.: Comparison between the flicker test procedures of Aulhorn and of Dolle in the diagnosis of optic neuritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993 Dec; 231(12): 692-6.
112. Sternbach RA, Deems LM, Timmermans G, Huey LY.: On the sensitivity of the tourniquet pain test. *Pain* 1977 Apr; 3(2): 105-10.
113. Svensson P, Houe L, Arendt-Nielsen L.: Effect of systemic versus topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postexercise jaw-muscle soreness: a placebo-controlled study. *J Orofac Pain* 1997 Fall; 11(4): 353-62.
114. Walker JS, Arroyo JF, Nguyen T, Day RO.: Analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental pain in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1993 Nov; 36(5): 417-25.
115. Werthan FI.: A new sign of cerebellar diseases. *J Nerv Ment Dis* 1929; 69: 486ff.
116. WHO.: The selection and use of essential medicines. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2009(958): 1-242, back cover.
117. Willer JC, Le Bars D, De Broucker T.: Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *Eur J Pharmacol* 1990 Jul 3; 182(2): 347-55.
118. Wise RG, Lujan BJ, Schweinhardt P, Peskett GD, Rogers R, Tracey I.: The anxiolytic effects of midazolam during anticipation to pain revealed using fMRI. *Magn Reson Imaging* 2007 Jul; 25(6): 801-10.

119. Witte W.: Schmerz und Anästhesiologie. *Anaesthesist* 2011: 1-15.
120. Wolff B.: The role of laboratory pain induction methods in the systematic study of human pain. *Acupunct Electrother Res* 1977; 2: 271.
121. Wolff B.: Behavioral measurement of human pain. In: Sternbach RA, editor. *The psychology of pain*. New York: Raven Press; 1978. p. 129.
122. Woolf CJ, Max MB.: Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology* 2001 Jul; 95(1): 241-9.
123. Woolf CJ.: What is this thing called pain. *J Clin Invest*. [Review]. 2010; 1(120(11)): 3742-4.
124. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA.: Multiple session experimental pain measurement. *Pain* 1996 Oct; 67(2-3): 327-33.
125. Zimmermann M.: Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In: Zimmermann M, editor. *Schmerz- Konzepte und ärztliche Handeln*. Heidelberg: Springer; 1984. p. 1-42.
126. Zimmermann M.: Twenty years of *Der Schmerz*. The early years. *Schmerz* 2007 Aug; 21(4): 291.
127. Zimmermann M.: History of pain treatment from 1500 to 1900. *Schmerz* 2007 Aug; 21(4): 297-306.

## **7. Lebenslauf**

## 8. Danksagung

Beginnend danke ich den Bundesbrüdern des wissenschaftlich katholischen Studentenvereins Unitas Rolandia zu Münster gegr. 1919, deren Mitglieder als Chemiker, Biologen, Pharmakologen, Juristen und Lebensmittelchemiker ihrem jungen, hoffnungsvollen Bundesbruder unter dem Prinzip Scientia eintrichterten, dass am besten eine experimentelle, wissenschaftliche Arbeit einem zukünftigen Arzt zur Ehre gereichen würde. Hätte ich auf meine ärztlichen Bundesbrüder z.B. Dr. med. Michael Sauer gehört, wäre mir manches graue Haar erspart geblieben.

Frau Prof. Dr. med. Hildegard Sourgens hielt nicht nur großartige Vorlesungen in Pharmakologie, sondern erweckte durch ihre ausstrahlende Kombination aus ärztlichem Wissen und Menschlichkeit in mir den unbedingten Wunsch, unter ihrer Ägide arbeiten zu wollen. Ihre Zustimmung bei ihr in ihrem Institut in Neuss arbeiten zu dürfen, hat mich mit sehr großem Dank und großer Freude erfüllt. Die Fertigstellung des „Werkes“ nahm einen nicht unerheblichen Zeitraum in Anspruch. Nach ausführlichen Diskussionen führte die Überzeugung von Frau Prof. Dr. H. Sourgens über den inhaltlichen Wert des „Werkes“ zu der zielführenden Unterstützung, ohne die ein erfolgreicher Abschluss nicht möglich gewesen wäre. Die Größe und Herzlichkeit meines Dankes ist mindestens proportional zur Anzahl meiner nervenraubenden, verquasteten Sätze, die sie erdulden musste.

Das international agierende Institut für Humanpharmakologie in Neuss mit seinen zahlreichen wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Mitarbeitern gab mir unglaublich großzügige, technische und logistische Möglichkeiten meine Ideen zur Schmerzforschung auszuarbeiten und in ein Experiment umzusetzen. Besonders danke ich Dr. rer. nat. Manfred Möller, der als studienprobter Wissenschaftler, mich und meine gelegentlich ausufernd inspirierten Gedanken in die Formen eines Studienprotokolls nach GCP-ICH leitete und zuvor mit mir in teils qualvollen Selbstversuchen verschiedene Schmerzinduktionen und Messverfahren durchexerzierte.

Das Collegium Marianum in Neuss wurde 1606 von Jesuiten als Lateinschule gegründet und diente seit dem 2. Weltkrieg dem Erzbistum Köln als Ausbildungsstätte für Männer, die auf dem zweiten Bildungsweg das katholische Theologiestudium und den Priesterstand anstrebten. Der Leiter Monsignore Johannes Börsch hat mir über Monate in seinen weihrauchdurchwehten „Klostermauern“ großzügig und herzlich eine Unterkunft gewährt.

Der morgendliche Kulturschock zwischen den frommen Theologiestudenten im Collegium Marianum und dem säkularisierten Forschungsinstitut hätte kaum spannender sein können.

In den letzten 32 Monaten waren Rückzugsräume für die störungsarme Arbeit an NE1 90007 unbedingt erforderlich. Ich danke meinen Sponsoren für die klösterliche Zurückgezogenheit, die ich in folgenden Orten (jeweils für mindestens 3 Tage) finden durfte: Bamberg, Brackenheim, Chicago, Davos, Erfurt, Hamburg, Ihringen, Iphofen, Leipzig, Leogang, Madrid, Mühlhausen, Nordhausen, Prichsenstadt, Sommerhausen, Washington und Wien.

Meine Familie in Sassenberg, natürlich auch die Gang in Vohren, vorzugsweise die Frauen (Mutter Anne Rutte, Frau Petra Rutte, Töchter Anna Katharina & Veronika, natürlich auch Gereon) haben mich rückhaltlos in jeder Hinsicht (trotz angervter Grummeligkeit, verwirrter Halbsätze in der Phase der Diskussion bis hin zu Computerproblemen) mit den wirklich wichtigen Dingen im Leben unterstützt: Glaube, Hoffnung und Liebe.

Frau Dr. med. Julia C. Kemper (geb. Recke), Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Universitätsklinikum Münster, meine verehrte Schwester in Äskulap, hat mich mit ihrer einzigartigen, relativ anstrengenden Dynamik, die übrigens ausgezeichnet zu ihrer Klinik passt, erneut und nachhaltig inspiriert meine Studie fertigzustellen. Aus Dankbarkeit werde ich mich an ihren weiteren Projekten (einschließlich ihrer Kapelle) beteiligen.

Dr. rer. nat. Hartmut Schütze, Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung der medizinischen Fakultät an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, als erfahrener Wissenschaftler, hat mich wissenschaftlich mit viel Geduld und Freundlichkeit durch den fast endlos erscheinenden Daten- und Computerdschungel begleitet und war mir immer! interessierter Ansprechpartner und Gegenpol bei heftigen Diskussionen.

Dem in den Bergen suchenden Wanderer ist der Schrecken wohlbekannt plötzlich ganz allein vor der Eiger Nordwand zu stehen. So ein Gefühl beschlich mich zum Beispiel als ich die internationalen Anträge der Ethikkommission vor Augen hatte. Wie gut ist da eine Amelie Winkler, die hilfsbereit als Ex-Messdienerin (die erste Messdienerin in Münster!), gestählt als Bankerin der Westdeutschen Genossenschaftszentralbank in Düsseldorf und formularerprobt durch den Rheinisch-Westfälischen Genossenschaftsverband in Münster meines Fußes Leuchte wurde und mit mir als Super-DAU (dümmster anzunehmender User am Computer) durch die Formalien und Computerprogramme kletterte.

In und mit der Klinik und Poliklinik für Urologie der Westfälischen Wilhelms-Universität zu arbeiten ist auch unter kollegialen Aspekten eine tolle Sache. Immer wieder sieht man dynamische, kluge und engagierte Ärztinnen und Ärzte, die die Urologie, als eine dem Menschen dienende Spezialtruppe, vorantreiben und neu beleben. Ich danke besonders dem geschäftsführenden Oberarzt Prof. Dr. med. Edwin Herrmann. Trotz nervenaufreibender Arbeit, Familie mit kleinen Kindern usw. hatte Prof. Dr. Herrmann immer Zeit für meine Sorgen und hat mich in seiner überlegt souveränen und würdevoll höflichen Art mit Rat und Tat unterstützt.

Dass die wissenschaftliche Arbeit z.B. in der Urologie über komplizierte arbeitsintensive, langjährige Prozesse zu wichtigen Erkenntnissen und praktischen Ergebnissen führt, die das Wohl des Patienten zum Ziel haben, erkannte ich in der urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Münster. Patienten von lebensgefährlichen Erkrankungen zu heilen, Studenten und Assistenzärzte auszubilden, eine Universitätsklinik zu führen, die weltweit zweitgrößte

wissenschaftliche Fachgesellschaft für Urologie voranzubringen usw. waren und sind Aufgaben, die Univ.-Prof. Dr. med. L. Hertle als Arzt ausführt. Nicht eine der oben aufgeführten Aufgaben kann ich in ihrer Komplexität vollständig erfassen oder etwas wirklich Wesentliches dazu beitragen. Ein Arzt kann diese Aufgaben auch sehr unterschiedlich interpretieren so wie etwa ein Holzfäller auch eine simple Melodie auf einem Klavier intonieren kann. Es war und ist ein großes und unverdientes Privileg für mich, Prof. Dr. Hertle zu erleben und zu lernen, mit welcher zugewandten Menschlichkeit, Würde und ruhiger Präzision er seine Patienten und Kollegen behandelt. Seine Kunst und Virtuosität entspricht in Analogie zum klimpernden Holzfäller z.B. der Klaviersonate A-Dur von Franz Schubert (D 959). Prof. Dr. Hertle gehören meine tiefe Bewunderung und mein herzlicher Dank.

## 9. Anhang

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Ähnlichkeitsmetrik Schmerzbewertung
- Abbildung 2: Mittelwert der Schmerzbewertungsstufen (0-8) des Tourniquet-Tests für alle Testdurchgänge (predose-380 min.)
- Abbildung 3: TMAX: Maximaler Tourniquet-Testdurchgang der Schmerzbewertungsstufen (0-8) selektiert aus allen Testdurchgängen (predose-380 min.)
- Abbildung 4: Maximaldurchgang der Schmerzbewertungsstufen (0-8) des Tourniquet-Tests jedes Probanden selektiert aus allen Testdurchgängen (predose-380 min.)
- Abbildung 5: Netto-Effekt (Aktiv- minus Placebodosierung) der Schmerzstufen über alle Nachdosierungsdurchgänge
- Abbildung 6: Dauer der Schmerzstufen „mäßiger Schmerz“ bis „extrem starker“ Schmerz (Toleranz)
- Abbildung 7: Netto-Effekt Responder (Aktiv- minus Placebodosierung) für die signifikanten Schmerztestresponder der Medikamente ASS, Diazepam, Tramadol aus allen Nachdosierungsdurchgängen (60-380 min.)
- Abbildung 8: Totale Schmerzzeit summiert aus allen Aktivdurchgängen für die Responder und Non-Responder der Medikationen
- Abbildung 9: Differenz der Counts/30 sec. gegenüber Vordosierung
- Abbildung 10: Differenz der Counts/30 sec. zur Placebodosierung für alle Testdurchgänge
- Abbildung 11: Abweichung CFF in Hz gegenüber Woche 1
- Abbildung 12: CFF Differenz in Hz gegenüber Vordosierung
- Abbildung 13: Pharmakokinetik Salicylsäure
- Abbildung 14: Pharmakokinetik Diazepam
- Abbildung 15: Pharmakokinetik Tramadol

## 9.2 Tabellenverzeichnis

|             |   |
|-------------|---|
| Tabelle 1:  | Exemplarischer Tagesablauf von Proband 1  |
| Tabelle 2:  | Probanden der Untersuchungsgruppe 1   |
| Tabelle 3:  | Probanden der Untersuchungsgruppe 2   |
| Tabelle 4:  | Probanden der Untersuchungsgruppe 3   |
| Tabelle 5:  | Probanden der Untersuchungsgruppe 4   |
| Tabelle 6:  | Ergebnis der Randomisierung   |
| Tabelle 7:  | EWL-N: Klasse, Bereiche   |
| Tabelle 8:  | EWL-N: Bereiche Subskala, Beispielwörter  |
| Tabelle 9:  | Validierungstabelle Diazepam  |
| Tabelle 10: | Korrelation der Stufenzeiten zwischen den Predose-Durchgängen verschiedener Medikamente |
| Tabelle 11: | Korrelation der Stufenzeiten zwischen den Predose-Durchgängen der Testtage I-IV         |
| Tabelle 12: | Cronbach's alpha für die Medikationen   |
| Tabelle 13: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable: Toleranz                    |
| Tabelle 14: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable: Toleranz                         |
| Tabelle 15: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable: Meanpost 1-4                |
| Tabelle 16: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable: Meanpost 1-4                     |
| Tabelle 17: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable: VMAX 1-4                    |
| Tabelle 18: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable: VMAX 1-4                         |
| Tabelle 19: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable: Meanpost 5-8                |
| Tabelle 20: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variable: Meanpost 5-8                     |
| Tabelle 21: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variable: DMAX 5-8                    |

|             |  |
|-------------|--|
| Tabelle 22: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variabel: DMAX 5-8  |
| Tabelle 23: | Dauer der Schmerzbewertungsstufen in Sekunden als Mittelwert für alle Nachdosierungsdurchgänge           |
| Tabelle 24: | Ergebnis der Tourniquet-Test Responderberechnung   |
| Tabelle 25: | Responder ASS  |
| Tabelle 26: | Responder Diazepam   |
| Tabelle 27: | Responder Tramadol   |
| Tabelle 28: | Differenz der Schmerzstufenzeit  |
| Tabelle 29: | Gemittelte Differenz zur Placebodosierung je Nachdosierungsdurchgang für die Responder und Non-Responder |
| Tabelle 30: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variabel: FTT Premeant                                 |
| Tabelle 31: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variabel: FTT Meanpost                                 |
| Tabelle 32: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variabel: FTT TMAX                                     |
| Tabelle 33: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variabel: FTT TMIN                                     |
| Tabelle 34: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variabel: FTT TMIN  |
| Tabelle 35: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variabel: CFF Pre                                      |
| Tabelle 36: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variabel: CFF Pre   |
| Tabelle 37: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variabel: CFF Meanpost                                 |
| Tabelle 38: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variabel: CFF Meanpost                                      |
| Tabelle 39: | Modelltest (Multivariatanalyse) für die abhängige Variabel: CF TMAX                                      |
| Tabelle 40: | Ergebnis des REGW multiplen Rangtest für die Variabel: CFF TMAX  |
| Tabelle 41: | Abweichung CFF in Hz zur Placebodosierung  |
| Tabelle 42: | CFF vs. Tourniquet-Test Responder Diazepam   |
| Tabelle 43: | EWL-N: Positive Befindlichkeit   |
| Tabelle 44: | EWL-N: Negative Befindlichkeit   |

---

|             |   |
|-------------|---|
| Tabelle 45: | EWL-N: Placebo  |
| Tabelle 46: | EWL-N: ASS 1200 mg  |
| Tabelle 47: | EWL-N: Diazepam 10 mg   |
| Tabelle 48: | EWL-N: Tramadol 100 mg  |
| Tabelle 49: | EWL-N: Subskalen unter Placebomedikation  |
| Tabelle 50: | EWL-N: Subskalen unter ASS 1200 mg  |
| Tabelle 51: | EWL-N: Subskalen unter Diazepam 10 mg   |
| Tabelle 52: | EWL-N: Subskalen unter Tramadol 100 mg  |
| Tabelle 53: | Rechenpunkte Pauli, Medikationen, Nachdosierungsdurchgänge<br>predose-380 min.    |
| Tabelle 54: | Rechenpunkte Pauli, Testwochen I-IV, Nachdosierungsdurchgänge<br>predose-380 min. |
| Tabelle 55: | Differenzen der Rechenpunkte Vordosierung   |

### 9.3 Abkürzungsverzeichnis

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| °C                             | Grad Celsius  |
| Abb.                           | Abbildung   |
| ANOVA                          | Analysis of Variance, Varianzanalyse                                    |
| AP                             | Alkalische Phosphatase  |
| ASS                            | Acetylsalicylsäure  |
| bzw.                           | beziehungsweise   |
| ca.                            | circa   |
| CFF                            | critical flicker fusion, Flickerfusion                                  |
| cGMP                           | cyclisches Guanosinmonophosphat   |
| Ch.B.                          | Chargenbezeichnung  |
| cm                             | Zentimeter  |
| CPK                            | Creatininphosphokinase  |
| d.h.                           | das heißt   |
| DGAI                           | Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin                |
| DGSS                           | Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes                         |
| Diff.                          | Differenz   |
| DNIC                           | Descending Noxious Inhibitory Control                                   |
| EEG                            | Elektroenzephalogramm   |
| EKG                            | Elektrokardiogramm  |
| ERP-LORETA                     | Event-related-potential low-resolution brain electromagnetic tomography |
| ESR                            | Erythrozytensedimentationsrate  |
| et al.                         | und andere  |
| evtl.                          | eventuell   |
| EWL                            | Eigenschaftswörterliste   |
| Fa.                            | Firma   |
| fMRT                           | funktionelle Magnetresonanztomographie                                  |
| FTT                            | Fingertapping-Test  |
| Gamma GT                       | Gamma-Glutamyl-Transferase  |
| GCP                            | good clinical practice  |
| geb.                           | geboren(e)  |
| gegr.                          | gegründet   |
| ggf.                           | gegebenenfalls  |
| GLM                            | General Linear Models   |
| GOT                            | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase  |
| GPT                            | Glutamat-Pyruvat-Transaminase   |
| H <sub>2</sub> O               | Wasser  |
| H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> | Phosphorsäure   |
| HB                             | Hämoglobin  |
| HBDH                           | Hydroxybutyrat-Dehydrogenase  |
| HCL                            | Chlorwasserstoff  |
| HClO <sub>4</sub>              | Perchlorsäure   |
| HNCS                           | heterotopic noxious conditioning stimulation                            |
| HPLC                           | high performance liquid chromatography                                  |
| Hz                             | Hertz   |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| IASP                            | International Association for the Study of Pain   |
| ICH                             | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use |
| ID                              | Identifikation  |
| IQ                              | Intelligenzquotient   |
| kg                              | Kilogramm   |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> | Kaliumdihydrogenphosphat  |
| km                              | Kilometer   |
| Korr.Koeff.                     | Korrelationskoeffizient   |
| kp                              | Kilopond  |
| LDH                             | Lactatdehydrogenase   |
| m.E.                            | meines Erachtens  |
| MCH                             | mittleres korpuskuläres Hämoglobin  |
| MCHC                            | mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration   |
| MCV                             | mittleres korpuskuläres Volumen   |
| MeOH                            | Methanol  |
| mg                              | Milligramm  |
| min.                            | Minuten   |
| ml                              | Milliliter  |
| mm                              | Millimeter  |
| N=15                            | Anzahl (Numerus) der Probanden, in diesem Fall 15   |
| N <sub>2</sub>                  | Stickstoff  |
| NaOH                            | Natriumhydroxid   |
| ng                              | Nanogramm   |
| nm                              | Nanometer   |
| NO                              | Stickoxid   |
| Nr.                             | Nummer  |
| NSAID                           | nicht steroidale Antiphlogistika  |
| P-Wert                          | Wahrscheinlichkeitswert   |
| p.a.                            | per anno  |
| PET                             | Positron-Emissionstomographie   |
| PTT                             | partielle Thromboplastinzeit  |
| r                               | Reliabilitätskoeffizient  |
| RBC                             | red blood cells, Erythrozyten   |
| REGW                            | Ryan-Einot-Gabriel-Welsch   |
| Resp.                           | Responder   |
| rpm                             | rotations per minute  |
| s                               | Sekunden  |
| s.o.                            | siehe oben  |
| SAS                             | Statistical Analysis System   |
| SD                              | Standard Deviation  |
| sec                             | Sekunden  |
| SETT                            | submaximal effort tourniquet test   |
| THC                             | Tetrahydrocannabinol  |
| u.a.m.                          | und andere mehr   |
| VAS                             | visuelle Analogskala  |
| vgl.                            | vergleiche  |

---

|      |   |
|------|---|
| VRS  | Verbal Rating Skale, verbale Schätzskalen |
| vs.  | versus                                    |
| WHO  | World Health Organisation                 |
| z.B. | zum Beispiel                              |
| ZNS  | zentrales Nervensystem                    |
| µl   | Mikroliter                                |

## 9.4 Formblätter Studie NE1 90007

### 9.4.1 Einwilligung der Probanden in die Studie

#### E I N W I L L I G U N G

Studien-Nr.: NE1 90007/Substanz: ASS/Tramadol/Diazepam

NAME:

ANSCHRIFT:

GEBURTSDATUM:

Alter:

HONORAR: DM 3.295,-

Kopie

-----

Ich wurde am 02.03.90 durch Frau G. Rüländer und Herrn Dr. M. Möller über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie NE1 90007 und die damit verbundenen Risiken, sowie alle hierdurch erforderlichen Verhaltensregeln aufgeklärt. Mir wurde auch mitgeteilt, daß ich gegebenenfalls nur ein Scheinpräparat (Placebo) erhalte.

Mir wurde versichert, daß alle nach dem bundesdeutschen Arzneimittelgesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen für die Prüfung mit ASS/Tramadol/Diazepam vorliegen.  
Für diese Studie wurde die gesetzlich vorgeschriebene Versicherung abgeschlossen.

Ich wurde darüber informiert, daß es sich bei den vorliegenden Medikamenten um bereits im Handel befindliche Schmerzmittel handelt.

Hiermit erkläre ich meine Einwilligung zu der in der Anlage eins näher erläuterten Studie und den in der Anlage zwei angeführten Studienteilnahmebedingungen. Für die Teilnahme an dieser Studie erhalte ich ein den Maßnahmen und dem Aufwand entsprechendes Honorar. Ich weiß, daß ich die Studie jederzeit - auch ohne Angabe von Gründen - verlassen kann. In diesem Fall erhalte ich ein anteiliges Honorar.

4040 Neuss, den 05.03.90

4040 Neuss, den 05.03.90

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Probanden

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des aufklärenden Arztes

IH/cb  
09-02-90

## 9.4.2 Studienerläuterung für die Probanden

### A N L A G E 1 : S T U D I E N E R L Ä U T E R U N G E N

Studie Nr.: NE1 90007  
Substanz : ASS/Tramadol/Diazepam  
Dosierung : 1200 mg ASS  
              100 mg Tramadol  
              10 mg Diazepam

#### I) Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist, die Empfindlichkeit des Tourniquet-Schmerztests und der begleitenden Nebenwirkungstests nach Einnahme von im Handel befindlicher Schmerzmittel zu untersuchen.

#### II) Information zur Testsubstanz

ASS und Tramadol sind im Handel befindliche Schmerzmittel. Bei Acetylsalicylsäure sind besonders nach Einnahme höherer Mengen Störungen im Magen-Darm-Trakt einschließlich Blutungen und Abfall der Blutplättchenzahl beschrieben worden. Letztere sind wichtig für eine geregelte Blutgerinnung.

Bei Tramal sind Schwitzen, Schwindel, Benommenheit und Blutdruckabfälle beschrieben worden.

Valium ist ein im Handel befindliches Mittel zur Beseitigung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen. Bei Valium (Diazepam) sind Müdigkeit, Mattigkeit, Schläfrigkeit und neben Schwindelgefühlen auch Störungen des Zusammenwirkens von Muskelgruppen beschrieben worden.

Bei der hier verwendeten Dosierung sind jedoch keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu erwarten.

#### III) Hinweise zur Studie

Am Eingangstag wird durch verschiedene Labor- und Herz-Kreislauf-Messungen, einer Lungenfunktionsprüfung sowie einer ärztlichen Untersuchung Ihr Gesundheitszustand überprüft. Nur bei unauffälligen Ergebnissen ist eine Teilnahme möglich. Am letzten Studientag ist eine Abschlußbesprechung vorgesehen.

-2-

**Studie Nr.:NE1 90007**

Es wird ein Tourniquet-Test durchgeführt:

Durch Aufblasen einer Druckmanschette (Oberarm) auf etwa 240 mmHg wird die Durchblutung des Armes unterbrochen. Durch zusätzliche ergometrische Übungen mit der entsprechenden Hand unter definierten Bedingungen tritt nach kurzer Zeit ein ischämischer Schmerz (vergleichbar mit starkem Muskelkater) auf, der vom Probanden nach Stärke und Erträglichkeit anhand von sieben vorgegebenen Schmerzbewertungsstufen bewertet wird.

Beginn des Schmerzes sowie Toleranzgrenze können als entsprechendes Zeitintervall bestimmt werden.

Das Entfernen der Manschette bei Erreichen der Toleranzgrenze bewirkt sofortige Schmerzfreiheit.

Zusätzlich wird ein "Finger-Tapping-Test" durchgeführt:

Sie sitzen vor einem Tisch und umfassen mit der rechten Hand einen Stab (Joystick), an dem sich ein Druckschalter befindet. Ihr Unterarm ist dabei vollständig auf den Tisch aufgelegt. Auf ein Startsignal des Versuchsleiters betätigen Sie den Schalter mit dem Zeigefinger über einen Zeitraum von 30' so häufig wie möglich, wobei jeder Schaltvorgang elektronisch erfaßt wird. Der Versuch wird pro Meßzeit einmal durchgeführt.

Außerdem wird ein Flimmerverschmelzungstest durchgeführt:

Sie blicken im Abstand von 20 cm auf eine beleuchtete Fläche von 2 cm Durchmesser, die mit einer Frequenz von 25 Hz flimmert. An einem Stellknopf haben Sie die Frequenz soweit zu steigern, bis das Flimmern in ein konstantes Leuchten übergeht. Dieser Test untersucht die Wachheit des Probanden.

**Wichtig:** Der Test erfordert eine sehr exakte Bedienung des Gerätes!

Mentale Leistungsprüfung:

Zur Überprüfung der mentalen Leistungsprüfung sowie des Kurzzeitgedächtnisses haben Sie nach Einweisung des Versuchsleiters über einen Zeitraum von 3 Minuten einfache mathematische Aufgaben zu lösen, die von einem entsprechenden Testgerät gestellt werden.

Test zur Erfassung der emotionalen Befindlichkeit:

Ihnen wird vor jedem Test eine Liste mit 161 Eigenschaftswörtern vorgelegt. Sie kreuzen für jedes Eigenschaftswort an, ob es Ihre momentane Gefühlslage wiedergibt oder nicht.

Im Verlauf der Studie sind für Laboruntersuchungen insgesamt 37 Blutabnahmen und 6 Urinproben erforderlich.

Die Gesamtblutmenge für alle Laborbestimmungen im Verlauf der Studie beträgt 385 ml.

Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte dem Studienplan.

- 3 -

Studie Nr.:NE1 90007

IV) Versicherungsschutz

Für die Studie besteht eine Probandenversicherung, welche den Forderungen des Arzneimittelgesetzes entspricht.  
Die Allgemeinen Versicherungsbedingungen liegen im Institut aus und können dort eingesehen werden.

Insbesondere verweisen wir auf §11, Absatz II, in dem die Obliegenheiten des versicherten Probanden aufgeführt sind. Zu diesen gehören unter anderem, daß

1. sich der Proband (außer im Notfall) einer gleichzeitigen medikamentösen Therapie (z.B. auftretende Krankheit) nur mit Rücksprache des Studiendirektors unterziehen darf. Er wird dann aus der Studie herausgenommen.
2. eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der Studie eingetreten sein könnte, dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen ist.

Bei vorsätzlichen oder grob fahrlässigen Obliegenheitsverletzungen ist der Versicherungsschutz gefährdet, da der Versicherer in einem solchen Fall von seiner Verpflichtung zur Leistung befreit werden kann.

IH/cb  
09-02-90

### 9.4.3 Studienteilnahmebedingungen für die Probanden

#### A N L A G E 2 : S T U D I E N T E I L N A H M E B E D I N G U N G E N

Für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie ist folgendes zwingend erforderlich und gilt daher als zusätzlich vereinbart:

-----  
Ich erkläre hiermit, daß ich innerhalb der letzten sechzig Tage an keiner Arzneimittelprüfung beteiligt war und während der letzten sieben Tage keine Medikamente eingenommen habe.

Mir ist bekannt, daß ich wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit nach einer Medikamenteneinnahme auf das selbständige Führen eines Fahrzeugs verzichten muß.

Ich verpflichte mich zu pünktlichem Erscheinen und zur strikten Einhaltung aller Anordnungen des Personals der Humanpharmakologie.

An den Versuchstagen, an denen eine volle Verpflegung im Hause stattfindet, werde ich keine zusätzlichen Mahlzeiten einnehmen. Ab 22.00 Uhr darf ich keine Speisen mehr zu mir nehmen und ausschließlich Mineralwasser trinken.

Während der gesamten Studie, auch an den Tagen, an denen kein Medikament verabreicht wird, darf ich keine alkoholischen, koffeinhaltigen (z.B. Kaffee, Cola, schwarzer Tee, Kakao) oder chininhaltigen (z.B. Schweppes) Getränke zu mir nehmen. Ebenso verzichte ich auf den Genuß mohnhaltigen Gebäcks.

Während der gesamten Versuchszeit werde ich nicht mehr als 10 Zigaretten täglich rauchen, keinen Wettkampfsport ausüben oder mich stark körperlich belasten.

Ich werde keine Drogen (z.B. Haschisch, Cocain) und keine anderen Medikamente jedweder Art einnehmen. Mir ist bekannt, daß dies während der Studie mehrfach überprüft wird. Sollte ohne eine Möglichkeit der Rücksprache mit dem betreuenden Arzt, z.B. während der Nacht, eine zusätzliche Medikamenteneinnahme erforderlich sein, etwa bei starken Kopfschmerzen, werde ich dies am nächsten Tag angeben.

Am letzten Studientag findet ein Abschlußgespräch mit dem betreuenden Arzt statt, bei dem auffällige Befunde erörtert werden. Im Interesse meiner Gesundheit verpflichte ich mich die ggf. erforderlichen Kontrolltermine unverzüglich wahrzunehmen. Sollte ich diese Sicherheitsauflagen nicht einhalten, werde ich für mindestens ein halbes Jahr von weiteren Arzneimittelprüfungen gesperrt.

Mit Auszahlung des vereinbarten Honorars nach Ablauf der Studie gilt diese - inklusive eventuell erforderlicher Studienkontrollen innerhalb von 7 Tagen - als bezahlt.

Ist aufgrund einer Erkrankung oder eines Unfalles mein Verbleib in der Studie ärztlich nicht vertretbar, erhalte ich ein anteiliges Honorar. Dies gilt, auch wenn ich mich aus persönlichen Gründen entschieße die Studie vorzeitig abzubrechen, oder ich wegen eines groben Verstoßes, der den Ablauf der Studie beeinträchtigt oder gefährdet, von der Arzneimittelprüfung ausgeschlossen werde.

-2-

-----  
Ich bin mit einer Speicherung und Weiterverarbeitung meiner Daten einverstanden und nehme zur Kenntnis, daß meine Einkünfte bei Beecham-Wülfring prinzipiell steuerpflichtig sind.

Ich wurde darauf hingewiesen, daß ich, um zu große Blutverluste zu vermeiden, während und sechs Wochen nach dieser Studie kein Blut spenden darf.

Für die Probanden besteht Versicherungsschutz für Gesundheitsschädigungen, die Folge von den bei der klinischen Prüfung angewandten Arzneimitteln und/oder Stoffen sind. Unter den Versicherungsschutz fallen auch Gesundheitsschädigungen durch Maßnahmen, die an dem Körper des Versicherten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels durchgeführt werden. Je versicherte Person bilden 500.000,-DM die Höchstgrenze für die Leistungen des Versicherers. Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die spätestens drei Jahre nach Abschluß der beim Versicherten durchgeführten Prüfung eingetreten sind. Die Gesundheitsschädigung gilt als in dem Zeitpunkt eingetreten, in dem der Geschädigte erstmals einen Arzt wegen Symptomen konsultiert hat, die sich bei diesem Anlaß oder später als Symptome der betreffenden Gesundheitsschädigung erweisen. Eventuell aufgetretene Schäden müssen vom Probanden oder Angehörigen desselben innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten angezeigt werden..

Bei grob fahrlässigem Verstoß gegen die Studienteilnahmebedingungen kann der Versicherungsschutz außer Kraft gesetzt werden. Außerdem weisen wir darauf hin, daß ein Abzug vom Honorar in Höhe von DM 50 bis DM 200 als vereinbart gilt.

IH/cb  
09-02-90

## 9.4.4 Probandeneinwilligung HTLV Test

VOL.NO.: .....

PROBANDENEINWILLIGUNG  
ZUM HTLV III-TEST

AM \_\_\_\_\_ WURDE ICH VON FRAU \_\_\_\_\_ DARÜBER INFORMIERT,  
DASS VOR DER TEILNAHME AN EINER KLINISCHEN STUDIE EIN  
HTL III-TEST DURCHFÜHRT WIRD.

ICH GEBE HIERZU MEIN SCHRIFTLICHES EINVERSTÄNDNIS.

FRAU \_\_\_\_\_ HAT MIR VERSICHERT, DASS DIE TESTERGEBNISSE ABSOLUT  
VERTRAULICH BEHANDELT WERDEN, SOWIE DEN BESTIMMUNGEN DES DATEN-  
SCHUTZGESETZES UND DER ARZTLICHEN SCHWEIGEPFLICHT UNTERLIEGEN.

NEUSS, DEN

NEUSS, DEN

UNTERSCHRIFT DES PROBANDENUNTERSCHRIFT DES ARZTES

### 9.4.5 Übersichtstabelle: alle Aktivitäten vor Testbeginn und Run-in-Phase (day -6)

Study-no.: NE1 90007

## 3.13 Survey of all activities (Group 1+2+3+4)

|       | Day -10/-11<br>/-12/-13<br>Friday<br>02.03.90 | Day -7/-8/<br>-9/-10<br>Monday<br>05.03.90                             | Day -6<br>Tuesday<br>06.03.90 | Day -6<br>Wednesday<br>07.03.90 | Day -6<br>Thursday<br>08.03.90 | Day -6<br>Friday<br>09.03.90 |
|-------|---|--|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Group | 1-4   | 1-4  | 1                             | 2                               | 3                              | 4                            |
| 7.30  | Vol.-<br>info                                 | Consent<br><br>H S U B DS<br><br>BREAKFAST<br><br>Medical<br>examinat. | DS B<br>Psychotest            | DS B<br>Psychotest              | DS B<br>Psychotest             | DS B<br>Psychotest           |
| 8.00  |   |  | BREAKFAST                     | BREAKFAST                       | BREAKFAST                      | BREAKFAST                    |
| 8.30  |   |  | Test 0 Vol. 1                 | Test 0 Vol. 5                   | Test 0 Vol. 9                  | Test 0 Vol. 13               |
| 9.00  |   |  | Test 0 Vol. 2                 | Test 0 Vol. 6                   | Test 0 Vol. 10                 | Test 0 Vol. 14               |
| 9.20  |   |  | Test 0 Vol. 3                 | Test 0 Vol. 7                   | Test 0 Vol. 11                 | Test 0 Vol. 15               |
| 9.40  |   |  | Test 0 Vol. 4                 | Test 0 Vol. 8                   | Test 0 Vol. 12                 | Test 0 Vol. 16               |
| 10.00 |   |  | Test 0 Vol. 1                 | Test 0 Vol. 5                   | Test 0 Vol. 9                  | Test 0 Vol. 13               |
| 10.20 |   |  | Test 0 Vol. 2                 | Test 0 Vol. 6                   | Test 0 Vol. 10                 | Test 0 Vol. 14               |
| 10.40 |   |  | Test 0 Vol. 3                 | Test 0 Vol. 7                   | Test 0 Vol. 11                 | Test 0 Vol. 15               |
| 11.00 |   |  | Test 0 Vol. 4                 | Test 0 Vol. 8                   | Test 0 Vol. 12                 | Test 0 Vol. 16               |
| 11.20 |   |  | Test 0 Vol. 1                 | Test 0 Vol. 5                   | Test 0 Vol. 9                  | Test 0 Vol. 13               |
| 11.40 |   |  | Test 0 Vol. 2                 | Test 0 Vol. 6                   | Test 0 Vol. 10                 | Test 0 Vol. 14               |
| 12.00 |   |  | Test 0 Vol. 3                 | Test 0 Vol. 7                   | Test 0 Vol. 11                 | Test 0 Vol. 15               |
| 12.20 |   |  | LUNCH Vol. 1+2                | LUNCH Vol. 5+6                  | LUNCH Vol. 9+10                | LUNCH Vol. 13+14             |
| 12.40 |   |  | Test 0 Vol. 4                 | Test 0 Vol. 8                   | Test 0 Vol. 12                 | Test 0 Vol. 16               |
| 13.00 |   |  | Test 0 Vol. 1                 | Test 0 Vol. 5                   | Test 0 Vol. 9                  | Test 0 Vol. 13               |
| 13.20 |   |  | LUNCH Vol. 3+4                | LUNCH Vol. 7+8                  | LUNCH Vol. 11+12               | LUNCH Vol. 15+16             |
| 13.40 |   |  | Test 0 Vol. 2                 | Test 0 Vol. 6                   | Test 0 Vol. 10                 | Test 0 Vol. 14               |
| 14.00 |   |  | Test 0 Vol. 3                 | Test 0 Vol. 7                   | Test 0 Vol. 11                 | Test 0 Vol. 15               |
| 14.00 |   |  | Test 0 Vol. 4                 | Test 0 Vol. 8                   | Test 0 Vol. 12                 | Test 0 Vol. 16               |

Test 0 = FTT-Pauli-FFT-TT in this order

Study-no.: NE1 90007

## Survey of all activities (Group 1+2+3+4)contd.

|       | Day -10/-11<br>/-12/-13<br>Friday<br>02.03.90 | Day -7/-8/<br>-9/-10<br>Monday<br>05.03.90 | Day -6<br>Tuesday<br>06.03.90 | Day -6<br>Wednesday<br>07.03.90 | Day -6<br>Thursday<br>08.03.90 | Day -6<br>Friday<br>09.03.90 |
|-------|---|--|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Group | 1-4   | 1-4  | 1                             | 2                               | 3                              | 4                            |
| 14.20 |   |  | Test 0 Vol. 1                 | Test 0 Vol. 5                   | Test 0 Vol. 9                  | Test 0 Vol. 13               |
| 14.40 |   |  | Test 0 Vol. 2                 | Test 0 Vol. 6                   | Test 0 Vol. 10                 | Test 0 Vol. 14               |
| 15.00 |   |  | Test 0 Vol. 3                 | Test 0 Vol. 7                   | Test 0 Vol. 11                 | Test 0 Vol. 15               |
|       |   |  | BISQUITS Vol.1+2              | BISQUITS Vol.5+6                | BISQUITS Vol.9+10              | BISQUITS V.13+14             |
| 15.20 |   |  | Test 0 Vol. 4                 | Test 0 Vol. 8                   | Test 0 Vol. 12                 | Test 0 Vol. 16               |
| 15.40 |   |  | Test 0 Vol. 1                 | Test 0 Vol. 5                   | Test 0 Vol. 9                  | Test 0 Vol. 13               |
|       |   |  | BISQUITS Vol.3+4              | BISQUITS Vol.7+8                | BISQUITS V.11+12               | BISQUITS V.15+16             |
| 16.00 |   |  | Test 0 Vol. 2                 | Test 0 Vol. 6                   | Test 0 Vol. 10                 | Test 0 Vol. 14               |
| 16.20 |   |  | Test 0 Vol. 3                 | Test 0 Vol. 7                   | Test 0 Vol. 11                 | Test 0 Vol. 15               |
| 16.40 |   |  | Test 0 Vol. 4                 | Test 0 Vol. 8                   | Test 0 Vol. 12                 | Test 0 Vol. 16               |

Test 0 = FIT-Pauli-FFT-TT in this order

### 9.4.6 Übersichtstabelle: alle Aktivitäten Schmerztestprogramm unter Dosierung

Study-no.: NE1 90007

Survey of all activities (Group 1+2+3+4)contd.

|        | Day 1                | Day 1                | Day 1                 | Day 1                 | Day +1/<br>+2/+3/+4 |
|--------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|        | Monday               | Tuesday              | Wednesday             | Thursday              | Friday              |
| Part 1 | 12.03.90             | 13.03.90             | 14.03.90              | 15.03.90              | ---                 |
| Part 2 | 19.03.90             | 20.03.90             | 21.03.90              | 22.03.90              | ---                 |
| Part 3 | 26.03.90             | 27.03.90             | 28.03.90              | 29.03.90              | ---                 |
| Part 4 | 02.04.90             | 03.04.90             | 04.04.90              | 05.04.90              | 06.04.90            |
| Group  | 1                    | 2                    | 3                     | 4                     | 1+2+3+4             |
| 7.30   | H S U B DS           | H S U B DS           | H S U B DS            | H S U B DS            |                     |
| 8.00   | Psychotest           | Psychotest           | Psychotest            | Psychotest            |                     |
| 8.30   | BREAKFAST            | BREAKFAST            | BREAKFAST             | BREAKFAST             |                     |
| 9.00   | Test Vol.1           | Test Vol.5           | Test Vol.9            | Test Vol.13           |                     |
| 9.20   | Test Vol.2 Dos. 1    | Test Vol.6 Dos. 5    | Test Vol.10 Dos. 9    | Test Vol.14 Dos. 13   |                     |
| 9.40   | Test Vol.3 Dos. 2    | Test Vol.7 Dos. 6    | Test Vol.11 Dos. 10   | Test Vol.15 Dos. 14   |                     |
| 10.00  | Test Vol.4 Dos. 3    | Test Vol.8 Dos. 7    | Test Vol.12 Dos. 11   | Test Vol.16 Dos. 15   |                     |
| 10.20  | Test Vol.1 Dos. 4    | Test Vol.5 Dos. 8    | Test Vol.9 Dos. 12    | Test Vol.13 Dos. 16   |                     |
| 10.40  | Test Vol.2           | Test Vol.6           | Test Vol.10           | Test Vol.14           |                     |
| 11.00  | Test Vol.3           | Test Vol.7           | Test Vol.11           | Test Vol.15           | Run-out<br>info     |
| 11.20  | Test Vol.4 Psycho 1  | Test Vol.8 Psycho 5  | Test Vol.12 Psycho 9  | Test Vol.16 Psycho 13 |                     |
| 11.40  | Test* Vol.1 Psycho 2 | Test* Vol.5 Psycho 6 | Test*Vol.9 Psycho 10  | Test*Vol.13 Psycho 14 |                     |
| 12.00  | Test* Vol.2 Psycho 3 | Test* Vol.6 Psycho 7 | Test*Vol.10 Psycho 11 | Test*Vol.14 Psycho 15 |                     |
| 12.20  | Test* Vol.3 Psycho 4 | Test* Vol.7 Psycho 8 | Test*Vol.11 Psycho 12 | Test*Vol.15 Psycho 16 |                     |
|        | LUNCH 1+2            | LUNCH 5+6            | LUNCH 9+10            | LUNCH 13+14           |                     |
| 12.40  | Test* Vol.4          | Test* Vol.8          | Test* Vol.12          | Test* Vol.16          |                     |
| 13.00  | Test Vol.1           | Test Vol.5           | Test Vol.9            | Test Vol.13           |                     |
|        | LUNCH 3+4            | LUNCH 7+8            | LUNCH 11+12           | LUNCH 15+16           |                     |
| 13.20  | Test Vol.2           | Test Vol.6           | Test Vol.10           | Test Vol.14           |                     |
| 13.40  | Test Vol.3           | Test Vol.7           | Test Vol.11           | Test Vol.15           |                     |
| 14.00  | Test Vol.4           | Test Vol.8           | Test Vol.12           | Test Vol.16           |                     |

Test = A<sub>1</sub>-FTT-Pauli-FFT-TT in this orderTest\* = A<sub>1</sub>-FTT-Pauli-FFT-TT-A<sub>2</sub> in this order

Study-no.: NE1 90007

## Survey of all activities (Group 1+2+3+4)contd.

|                      | Day 1                            | Day 1                            | Day 1                | Day 1                | Day +1/<br>+2/+3/+4 |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                      | Monday                           | Tuesday                          | Wednesday            | Thursday             | Friday              |
| Part 1               | 12.03.90                         | 13.03.90                         | 14.03.90             | 15.03.90             | ---                 |
| Part 2               | 19.03.90                         | 20.03.90                         | 21.03.90             | 22.03.90             | ---                 |
| Part 3               | 26.03.90                         | 27.03.90                         | 28.03.90             | 29.03.90             | ---                 |
| Part 4               | 02.04.90                         | 03.04.90                         | 04.04.90             | 05.04.90             | 06.04.90            |
| Group                | 1                                | 2                                | 3                    | 4                    | 1+2+3+4             |
| 14.20                | Test Vol.1                       | Test Vol.5                       | Test Vol.9           | Test Vol.13          |                     |
| 14.40                | Test Vol.2                       | Test Vol.6                       | Test Vol.10          | Test Vol.14          |                     |
| 15.00                | Test Vol.3                       | Test Vol.7                       | Test Vol.11          | Test Vol.15          |                     |
|                      | BISQUITS Vol. 1+2                | BISQUITS Vol. 5+6                | BISQUITS Vol. 9+10   | BISQUITS Vol. 13+14  |                     |
| 15.20                | Test Vol.4 Psycho 1              | Test Vol.8 Psycho 5              | Test Vol.12 Psycho 9 | Test Vol.16 Psycho13 |                     |
|                      |                                  |                                  |                      |                      |                     |
| 15.40                | Test <sup>⊙</sup> Vol.1 Psycho 2 | Test <sup>⊙</sup> Vol.5 Psycho 6 | Test*Vol.9 Psycho 10 | Test*Vol.13 Psycho14 |                     |
|                      | BISQUITS Vol. 3+4                | BISQUITS Vol. 7+8                | BISQUITS Vol. 11+12  | BISQUITS Vol. 13+14  |                     |
| 16.00                | Test <sup>⊙</sup> Vol.2 Psycho 3 | Test <sup>⊙</sup> Vol.6 Psycho 7 | Test*Vol10 Psycho 11 | Test*Vol14 Psycho 15 |                     |
| 16.20                | Test <sup>⊙</sup> Vol.3 Psycho 4 | Test <sup>⊙</sup> Vol.7 Psycho 8 | Test*Vol11 Psycho 12 | Test*Vol15 Psycho 16 |                     |
| 16.40                | Test <sup>⊙</sup> Vol.4          | Test <sup>⊙</sup> Vol.8          | Test*Vol.12          | Test*Vol16           |                     |
|                      |                                  |                                  |                      |                      |                     |
| 16.00<br>to<br>17.00 | SC                               | SC                               | SC                   | SC                   |                     |

Test = A<sub>1</sub>-FTT-Pauli-FFT-TT in this orderTest\* = A<sub>1</sub>-FTT-Pauli-FFT-TT-A<sub>2</sub> in this order

## 9.4.7 Übersichtstabelle Labor: Hämatologie

|                |  |                         |
|----------------|--|-------------------------|
|                | Day -7/-8/-9/-10<br>Monday<br>05.03.90 | Day 1<br>Mo/Tue/Wed/Thu |
| Part I         | ---                                    | 12/13/14/15.03.90       |
| Part II        | ---                                    | 19/20/21/22.03.90       |
| Part III       | ---                                    | 26/27/28/29.03.90       |
| Part IV        | ---                                    | 02/03/04/05.04.90       |
| 7.30h<br>8.30h | H                                      | H                       |

The following parameter will be determined:

H: Haematology

HB  
PCV  
RBC  
MCV  
MCH  
MCHC  
WBC  
Platelets  
ESR

Quick  
PTT  
TT  
Fibrinogen

## 9.4.8 Übersichtstabelle Labor: Klinische Chemie

|                | Day -7/-8/-9/-10<br>Monday<br>05.03.90 | Day 1<br>Mo/Tue/Wed/Thu |
|----------------|--|-------------------------|
| Part I         | ---                                    | 12/13/14/15.03.90       |
| Part II        | ---                                    | 19/20/21/22.03.90       |
| Part III       | ---                                    | 26/27/28/29.03.90       |
| Part IV        | ---                                    | 02/03/04/05.04.90       |
| 7.30h<br>8.30h | S                                      | S                       |

The following parameter will be determined:

S: AP  
 ALAT (GPT)  
 ASAT (GOT)  
 Gamma-GT  
 LDH  
 CPK  
 HBDH  
 T.Bilirubin  
 BUN  
 Creatinine  
 Total protein  
 Albumin  
 Glucose  
 Uric acid  
 Cholesterol  
 Triglycerides  
 Sodium  
 Potassium  
 Calcium

### 9.4.9 Übersichtstabelle Labor: Urin Chemie, Drogenscreening

|                | Day -7/-8/-9/-10<br>Monday<br>05.03.90 | Day -6<br>Tu/Wed/Thu/Fri<br>06/07/08/09.03.90 | Day 1<br>Mo/Tue/Wed/Thu |
|----------------|--|---|-------------------------|
| Part I         | ---                                    | ---   | 12/13/14/15.03.90       |
| Part II        | ---                                    | ---   | 19/20/21/22.03.90       |
| Part III       | ---                                    | ---   | 26/27/28/29.03.90       |
| Part IV        | ---                                    | ---   | 02/03/04/05.04.90       |
| 7.30h<br>8.30h | U DS                                   | DS  | U DS                    |

The following parameter will be determined:

U: Combur-9-test (test-strip): pH, protein, glucose, ketone, urobilinogen, blood, nitrite, bilirubin, leucos.

If blood, leucos or nitrite are severely positive, a microscopic examination will be done.

## 9.4.10 Tabelle: Symbole Schmerztestprogramm

| SYMBOL  | MEANING/SAMPLE  | QUANTITY                 | TUBE TYPE                  |
|---|---|--------------------------|----------------------------|
| H   | Haematology   | 5 ml<br>1.8 ml<br>4.0 ml | EDTA<br>NaCitr.<br>NaCitr. |
| S   | Clinical chemistry  | 10 ml                    | Serum                      |
| A   | Plasma level<br>Encephaline<br>Serotonin  | 5 ml<br>10 ml<br>5 ml    |                            |
| U   | Urine chemistry   | 20 ml                    |                            |
| B<br>DS<br>FFT<br>FTT<br>Pauli<br>SC<br>Test 0<br>Test<br>Test*<br>TT | Alcohol blow test<br>Drug screening<br>Flicker-fusion Test<br>Fingertapping-Test<br>Pauli-Test<br>Adverse experiences<br>FTT-Pauli-FFT-TT in this order<br>A <sub>1</sub> -FTT-Pauli-FFT-TT in this order<br>A <sub>1</sub> -FTT-Pauli-FFT-TT-A <sub>2</sub> in this order<br>Tourniquet-Test |                          |                            |
| /   | means "or"(e.g. Day 1/2 = Day 1 or 2)   |                          |                            |
|   | The above time points are starting times for the listed procedures  |                          |                            |

**9.4.11 Formblatt: Schmerzbewertungsbogen Tourniquet-Test**

NE1-TT/23-FEB-90/CDMG

|                       |                                  |                               |            |
|-----------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------|
| STUDY NO.<br>NE190007 | VOL NO. _____<br>PANEL ID. _____ | STUDY DAY<br>DATE (DD-MON-YY) | 1 / PART 4 |
|-----------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------|

TOURNIQUET TEST

Testarm \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_

Intervention (drug request point) \_\_\_\_\_

Pain Sensitivity Range \_\_\_\_\_

Threshold \_\_\_\_\_ Tolerance \_\_\_\_\_

| Der Schmerz ist: | t |  | Remarks |
|------------------|---|--|---------|
| merklich         |   |  |         |
| deutlich         |   |  |         |
| maessig stark    |   |  |         |
| stark            |   |  |         |
| sehr stark       |   |  |         |
| extrem stark     |   |  |         |
| Abbruch          |   |  |         |

Initials : \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_





## 9.4.14 Formblatt: Pauli-Test

|                        |                            |                                     |
|------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| Study No.<br>NE1 90007 | Vol No. _____<br>Panel ID. | Study Day _____<br>Date (DD-MON-YY) |
|------------------------|----------------------------|-------------------------------------|

## Pauli Test

| DURCHGANG | RICHTIG | FALSCH | MEMORYTASTE | GESAMTANZAHL |
|-----------|---------|--------|-------------|--------------|
| predose   |         |        |             |              |
| 60 min.   |         |        |             |              |
| 140 min.  |         |        |             |              |
| 220 min.  |         |        |             |              |
| 300 min.  |         |        |             |              |
| 380 min.  |         |        |             |              |

Unterschrift

Datum

### 9.4.15 Befindlichkeitstest: Eigenschaftswörterliste EWL-N

---

|       |         |
|-------|---------|
| Name  | Vorname |
| Datum | Uhrzeit |

---

#### Eigenschaftswörterliste (EWL-N)

Dies ist eine Liste von Wörtern, mit denen man beschreiben kann, wie man sich augenblicklich fühlt.

Gehen Sie alle Wörter der Liste nacheinander durch, und entscheiden Sie sofort bei jedem Wort, ob es für Ihr augenblickliches Befinden zutrifft oder nicht.

Trifft das Wort für Ihr augenblickliches Befinden zu, so machen Sie bitte ein Kreuz in den Kreis hinter „trifft zu“.

Trifft das Wort für Ihr augenblickliches Befinden nicht zu, so machen Sie bitte ein Kreuz in den Kreis hinter „trifft nicht zu“.

Es ist wichtig, daß Sie folgende Punkte beachten:

1. Beurteilen Sie nur, wie Sie sich **augenblicklich** fühlen. Es kommt nicht darauf an, wie Sie sich allgemein oder gelegentlich fühlen, sondern ob das Wort für Sie **augenblicklich** zutrifft oder nicht.
2. Überlegen Sie bitte nicht, welche Antwort den besten Eindruck machen könnte. Antworten Sie so, wie Ihr Befinden **augenblicklich** ist.
3. Denken Sie nicht lange über ein Wort nach, sondern geben Sie bitte die Antwort, die Ihnen unmittelbar in den Sinn kommt.
4. Sollte Ihnen die Antwort einmal schwerfallen, so entscheiden Sie sich für **die** Antwortmöglichkeit, die am **ehesten** zutreffen könnte.
5. Bitte lassen Sie kein Wort aus. Entscheiden Sie sich immer sofort.

Auf der nächsten Seite finden Sie einige Beispielwörter. Bearbeiten Sie zuerst einmal diese.

Bitte im folgenden so ankreuzen:

trifft zu

trifft nicht zu

trifft zu

trifft nicht zu

schlapp . . . . .

trifft zu

trifft nicht zu

zufrieden . . . . .

trifft zu

trifft nicht zu

ruhig . . . . .

trifft zu

trifft nicht zu

ungeduldig . . . . .

trifft zu

trifft nicht zu

Haben Sie noch irgendwelche Fragen?

Nochmals die wichtigsten Punkte:

1. Antworten danach, wie Sie sich **augenblicklich** fühlen!
2. Sich sofort, möglichst schnell, bei jedem Wort entscheiden!
3. Wenn die Antwort schwerfällt, für diejenige Antwortmöglichkeit entscheiden, die am ehesten zutreffen könnte!
4. Kein Wort auslassen!

Bitte blättern Sie um!

- 1 -

- ▲
- |    |                          |           |                       |                 |                       |
|----|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| 1  | tatkräftig . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 2  | tiefsinnig . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 3  | gesprächig . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 4  | nachlässig . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 5  | bekommen . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 6  | unbeschwert . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 7  | einsilbig . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 8  | wütend . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 9  | schläfrig . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 10 | froh . . . . .           | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 11 | ruhelos . . . . .        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 12 | wehmütig . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 13 | resolut . . . . .        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 14 | aufgeregt . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 15 | blendend . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 16 | todmüde . . . . .        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 17 | glücklich . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 18 | ungesellig . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 19 | temperamentlos . . . . . | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 20 | ärgerlich . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 21 | unermüdlich . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 22 | depressiv . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 23 | wachsam . . . . .        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 24 | traurig . . . . .        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 25 | erregbar . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 26 | dösig . . . . .          | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 27 | teilnahmslos . . . . .   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 28 | anhänglich . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 29 | unglücklich . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 30 | einsiedlerisch . . . . . | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 31 | verletzbar . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 32 | eifrig . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 33 | benebelt . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 34 | sorgenfrei . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
- ▲

Bitte blättern Sie um!

- 2 -

- 35 zappelig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 36 ängstlich . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 37 wortkarg . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 38 agil . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 39 trist . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 40 romantisch . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 41 ausgezeichnet . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 42 beständig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 43 schutzbedürftig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 44 energielos . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 45 unausgeglichen . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 46 gedankenvoll . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 47 unverzagt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 48 arbeitslustig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 49 mutlos . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 50 ungehalten . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 51 zerfahren . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 52 angenehm . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 53 abgespannt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 54 gesellig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 55 zermürbt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 56 unbefangen . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 57 hilflos . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 58 gereizt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 59 arbeitsam . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 60 gedankenverloren . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 61 elend . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 62 angsterfüllt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 63 ausdauernd . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 64 befriedigt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 65 erregt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 66 angesäuselt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 67 interessiert . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 68 abgesondert . . . . . trifft zu  trifft nicht zu

- 3 -

- 69 unberechenbar . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 70 emsig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 71 sorgenvoll . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 72 kraftlos . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 73 berauscht . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 74 betriebsam . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 75 trübsinnig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 76 faul . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 77 heiter . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 78 träge . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 79 offen . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 80 rastlos . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 81 aufmerksam . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 82 selbstsicher . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 83 besinnlich . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 84 fahrig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 85 bedauernswert . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 86 verärgert . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 87 aktiv . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 88 schreckhaft . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 89 unstetig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 90 beschwingt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 91 abgearbeitet . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 92 zutraulich . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 93 verstört . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 94 passiv . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 95 verschlossen . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 96 entschieden . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 97 unbesorgt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 98 trüb . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 99 verträumt . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 100 tüchtig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 101 kribbelig . . . . . trifft zu  trifft nicht zu
- 102 denkfaul . . . . . trifft zu  trifft nicht zu

Bitte blättern Sie um!

- 4 -



- |     |                           |           |                       |                 |                       |
|-----|---------------------------|-----------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| 103 | lustig . . . . .          | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 104 | bedeppert . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 105 | menschenfreundlich        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 106 | schwerfällig . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 107 | frohgemut . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 108 | ratlos . . . . .          | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 109 | energisch . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 110 | kontaktfreudig . . . . .  | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 111 | empfindlich . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 112 | versonnen . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 113 | übermütig . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 114 | gründlich . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 115 | aggressiv . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 116 | abgekapselt . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 117 | langsam . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 118 | freudig . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 119 | besoffen . . . . .        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 120 | reizbar . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 121 | schöpferisch . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 122 | beschaulich . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 123 | deprimiert . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 124 | geistesabwesend . . . . . | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 125 | selbstzufrieden . . . . . | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 126 | erschöpft . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 127 | zaghaft . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 128 | betrübt . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 129 | geschäftig . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 130 | durchgedreht . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 131 | gutgelaunt . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 132 | angetrunken . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 133 | lahm . . . . .            | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 134 | schwermütig . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 135 | nervös . . . . .          | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 136 | freigiebig . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |



- 5 -



- |     |                           |           |                       |                 |                       |
|-----|---------------------------|-----------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| 137 | gedrückt . . . . .        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 138 | müde . . . . .            | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 139 | oppositionell . . . . .   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 140 | fröhlich . . . . .        | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 141 | entschlußfähig . . . . .  | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 142 | menschenscheu . . . . .   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 143 | behäbig . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 144 | unbekümmert. . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 145 | schlaftrunken . . . . .   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 146 | düster . . . . .          | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 147 | arbeitsfähig . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 148 | verwundbar . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 149 | träumerisch . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 150 | zufrieden . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 151 | einschläfernd . . . . .   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 152 | furchtsam . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 153 | beschwipst . . . . .      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 154 | konzentriert . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 155 | anschmiegsam . . . . .    | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 156 | pessimistisch . . . . .   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 157 | lasch . . . . .           | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 158 | verkrampt . . . . .       | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 159 | überschwenglich . . . . . | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 160 | sentimental . . . . .     | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 161 | behende . . . . .         | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |



Bitte blättern Sie um!

Vielen Dank, der Test ist zu Ende.

Bitte beantworten Sie noch folgende Feststellungen:

- |    |   |           |                       |                 |                       |
|----|---|-----------|-----------------------|-----------------|-----------------------|
| 1  | Ich bin ein Mann . . . . .                                | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 2  | Ich bin eine Frau . . . . .                               | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 3  | Der Test war sehr anstrengend . . . . .                   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 4  | Ich hatte oft Mühe, das Richtige<br>anzukreuzen . . . . . | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 5  | Der Test war nicht sehr anstrengend . . . . .             | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 6  | Der Test fiel mir sehr leicht . . . . .                   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 7  | Der Test war zu lang . . . . .                            | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 8  | Schulabschluß: Hauptschule . . . . .                      | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 9  | Schulabschluß: Mittlere Reife . . . . .                   | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 10 | Schulabschluß: Abitur . . . . .                           | trifft zu | <input type="radio"/> | trifft nicht zu | <input type="radio"/> |
| 11 | Alter in Jahren . . . . .                                 |           |                       | _____           |                       |
| 12 | Wie spät ist es? . . . . .                                |           |                       | _____           |                       |

9.4.16 Eigenschaftswörterliste EWL-N, Schablone

EWL-N      Auswertungsblatt      EWL-N      Auswertungsblatt      EWL-N      Auswertungsblatt

| Subskala  | Seite | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Σ |
|-----------|-------|---|---|---|---|---|---|
| A Akt.    | (19)  |   |   |   |   |   |   |
| B Kon.    | ( 6)  |   |   |   |   |   |   |
| C Desakt. | (16)  |   |   |   |   |   |   |
| D Mld.    | ( 7)  |   |   |   |   |   |   |
| E Ben.    | ( 9)  |   |   |   |   |   |   |
| F Extr.   | ( 9)  |   |   |   |   |   |   |
| G Intr.   | ( 8)  |   |   |   |   |   |   |
| H Selb.   | ( 8)  |   |   |   |   |   |   |
| I Stim.   | (16)  |   |   |   |   |   |   |
| J Err.    | (15)  |   |   |   |   |   |   |
| K Empf.   | ( 4)  |   |   |   |   |   |   |
| L Ärg.    | ( 7)  |   |   |   |   |   |   |
| M Äng.    | ( 7)  |   |   |   |   |   |   |
| N Dep.    | (20)  |   |   |   |   |   |   |
| O Vert.   | (10)  |   |   |   |   |   |   |

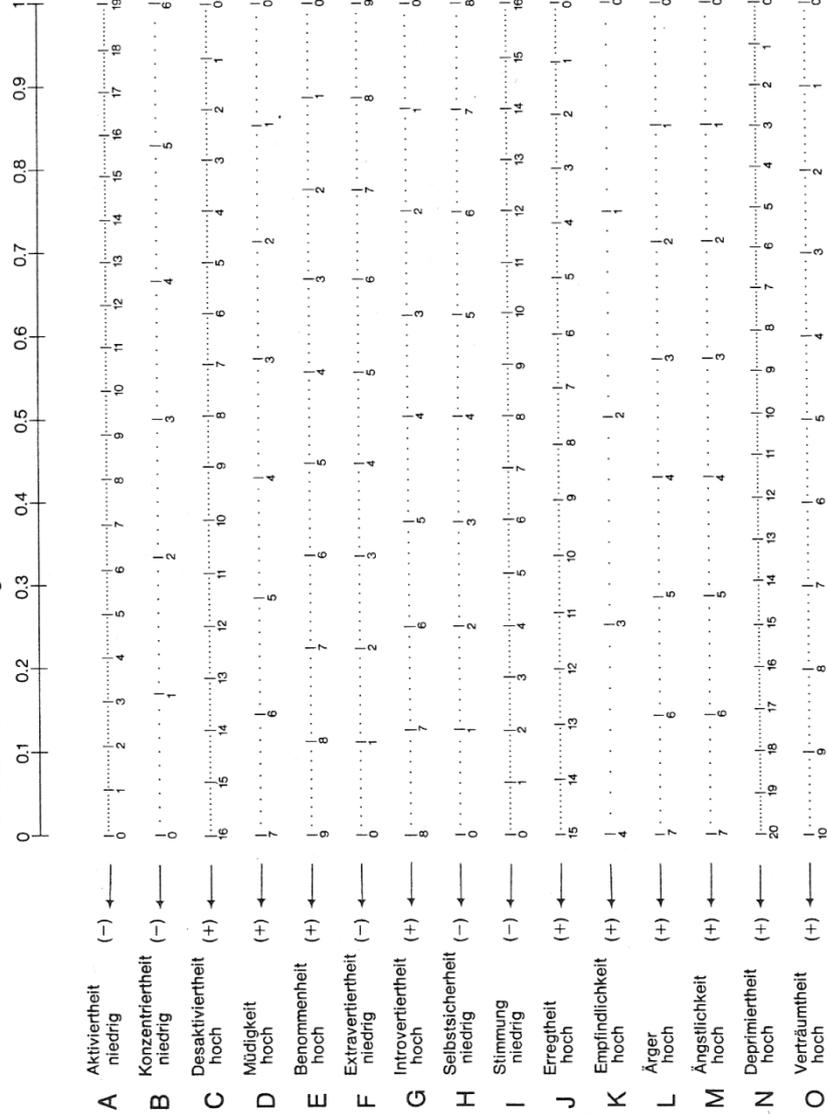
Name: ..... Vorname: .....  
 Datum: ..... Uhrzeit: .....  
 Geschlecht: ..... Alter: .....  
 Schulabschluss: .....  
 In Klammern ist jeweils die Anzahl der Items pro Subskala angegeben.

Unbernechtlich geschutzt. Copyright by Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen

9.4.17 Eigenschaftswörterliste EWL-N, Profilblatt

**EWL-N Profilblatt**

auf Anzahl der Items bezogener Roh- oder Mittelwert für rechts mit + bezeichnete Skalen



auf Anzahl der Items bezogener Roh- oder Mittelwert für links mit + bezeichnete Skalen



1) .....

2) .....

3) .....

Urheberrechtlich geschützt.  
Copyright by Verlag für Psychologie  
Dr. C. J. Hoegrebe, Göttingen

|   |                               | Subskalen-Werte |   |   |
|---|-------------------------------|-----------------|---|---|
|   |                               | 1               | 2 | 3 |
| A | Aktiviertheit hoch (+)        |                 |   |   |
| B | Konzentriertheit hoch (+)     |                 |   |   |
| C | Desaktiviertheit niedrig (-)  |                 |   |   |
| D | Müdigkeit niedrig (-)         |                 |   |   |
| E | Benommenheit niedrig (-)      |                 |   |   |
| F | Extravertiertheit hoch (+)    |                 |   |   |
| G | Introvertiertheit niedrig (-) |                 |   |   |
| H | Selbstsicherheit hoch (+)     |                 |   |   |
| I | Stimmung hoch (+)             |                 |   |   |
| J | Erregtheit niedrig (-)        |                 |   |   |
| K | Empfindlichkeit niedrig (-)   |                 |   |   |
| L | Ärger niedrig (-)             |                 |   |   |
| M | Ängstlichkeit niedrig (-)     |                 |   |   |
| N | Deprimiertheit niedrig (-)    |                 |   |   |
| O | Verträumtheit niedrig (-)     |                 |   |   |