

Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Veränderungen des Schmerzerlebens im klinischen Verlauf des Morbus Parkinson

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Juliane Brebbermann

aus Braunschweig

Marburg, 2013

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 22.02.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: PD Dr. V. Mylius

1. Korreferent: PD Dr. A. Morin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Morbus Parkinson	7
1.1.1	Epidemiologie	8
1.1.2	Ätiologie und Neuropathologie	9
1.1.3	Pathogenese	10
1.1.3.1	Struktur und Funktion der Basalganglien	10
1.1.3.2	Dopaminmangel und seine Folgen	13
1.1.4	Diagnostik	15
1.1.5	Therapie	17
1.1.6	Prognose	18
1.2	Parkinson und Schmerz	19
1.2.1	Prävalenz und Einteilung von Schmerzen	19
1.2.2	Dopamin und Schmerz	22
1.2.3	Veränderte Schmerzwahrnehmung bei M. Parkinson	23
1.3	Schmerzverarbeitung – ein Überblick	25
1.4	Der nozizeptive Flexorreflex (NFR)	27
1.5	Diffuse noxious inhibitory control system (DNIC)	28
2	Ziel dieser Arbeit	30
3	Material und Methoden	31
3.1	Patienten	31
3.2	Probanden	31
3.3	Fragebögen	32
3.3.1	Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Part III	32
3.3.2	Mini Mental Status Test (MMST)	32
3.3.3	Geriatric Depression Scale (GDS)	33
3.3.4	McGill Pain Questionnaire	33
3.3.5	Schmerzfragebogen	33
3.3.6	State-Trait-Angstinventar (STAI)	34
3.3.7	Visuelle Analogskala (VAS)	34
3.4	Technische Hilfsmittel	35
3.4.1	EMG	35
3.4.2	TSA	36
3.4.3	Untersuchungsablauf	37
3.4.4	Statistik	38
4	Ergebnisse	39
4.1	Klinische Parameter	39
4.2	Spinale Nozizeption und subjektive Schmerzwahrnehmung	41
4.3	Klinische Progredienz und Schwellenbestimmung	42
4.4	Klinischer Schmerz bei M. Parkinson	44
4.5	Einfluss von Ängstlichkeit auf Schmerzen und Schwellen	44

5	Diskussion	46
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	47
5.2.1	Schmerz als Frühsymptom bei M. Parkinson?	47
5.2.2	Pathophysiologische Veränderungen der Schmerzverarbeitung	49
5.2.3	Besteht ein Zusammenhang zwischen klinischen und experimentell induzierten Schmerzen?	52
5.2.4	Gesteigerte Ängstlichkeit bei M. Parkinson.....	55
5.3	Diskussion der Methoden und mögliche Schwachstellen	56
6	Zusammenfassung und Ausblick	58
7	Englische Zusammenfassung	61
8	Verzeichnisse	62
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	62
8.2	Literaturverzeichnis.....	63
8.2	Tabellenverzeichnis.....	70
8.3	Abbildungsverzeichnis	71
9	Anhang	72
9.1	Aufklärungsbögen	72
9.2	Fragebögen	76
9.2.1	Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Part III	76
9.2.2	Mini Mental Status Test (MMST)	79
9.2.3	Geriatric Depression Scale (GDS)	81
9.2.4	McGill Pain Questionnaire.....	82
9.2.5	Visuelle Analogskala (VAS)	83
9.2.6	Schmerzfragebogen.....	84
9.2.7	State-Trait-Angstinventar (STAI).....	85
9.3	Messbogen	86
9.4	Anleitung.....	89
9.5	Verzeichnis akademischer Lehrer	91
9.6	Danksagung	92
9.7	Veröffentlichungen.....	93

1 Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist mit einer Prävalenz von 100-200/100000 Einwohnern die zweithäufigste neurologische Erkrankung in Europa nach dem Morbus Alzheimer. Bei Menschen über 65 Jahren liegt die Prävalenz in Deutschland sogar bei 1800/100000 Einwohnern (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008), was in einer alternden Gesellschaft von besonderer Bedeutung ist. Zusammen mit dem essentiellen Tremor und dem Restless-legs-Syndrom gehört das IPS zu den drei häufigsten Bewegungserkrankungen (Oertel et al. 2011). Aufgrund von Mangel an validen Biomarkern basiert die Diagnose überwiegend auf klinischen Parametern. Annäherungsweise 60% der nigrostriatalen Neurone der Substantia nigra sind beim IPS bereits degeneriert, bevor klinische Symptome auftreten. Eine neuroprotektive Therapie ist zu diesem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Erkrankung wahrscheinlich nicht mehr erfolgversprechend (Becker et al. 2002). Folglich ist eine frühe Diagnosestellung essentiell, um eine solche Therapie künftig erfolgreich zu etablieren und das Fortschreiten der Krankheit aufzuhalten.

Die Prävalenz von Schmerzen bei Parkinson-Patienten liegt je nach Studie und Population bei 40% (Ford 1998) bis 83% (Beiske et al. 2009). Laut Beiske et al. handelt es sich dabei in 70% der Fälle um muskuloskeletale Schmerzen, in 40% um Dystonie, in 20% um radikuläre Schmerzen und in 10% der Fälle um zentrale Schmerzen. Dabei gaben die meisten Patienten an, die Schmerzen seien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder danach zum ersten Mal aufgetreten.

Einige Studien konnten nachweisen, dass Parkinson-assoziierte Schmerzen zum Teil mit Motorkomplikationen bei fortgeschrittener Erkrankung einhergehen, wie beispielsweise mit der Dystonie oder der Dyskinesie (Tinazzi et al. 2006; Lim et al. 2008). Andere zeigten wiederum, dass Schmerzen bei bis zu 25% der Patienten neben den bekannten Frühsymptomen Schlaf- und Riechstörungen sowie Depression als frühes Merkmal der Parkinson-Erkrankung anzusehen sind (Defazio et al. 2008; Korczyn & Gurevich 2010).

Braak et al. (2007) fanden als mögliches pathophysiologisches Korrelat zur erhöhten Schmerzempfindlichkeit von Parkinson-Patienten unter anderem Schädigungen der Lamina I des Rückenmarks, die auch schon in frühen

Phasen der Erkrankung nachweisbar waren. Wenn es nun gelänge, diese frühen Veränderungen der Schmerzwahrnehmung vor Manifestation Parkinson-definierender Symptome anhand einfach zu bestimmender Schmerzschwellen zu erkennen, könnten diese neben den bereits bekannten Frühzeichen ein wichtiges Merkmal in der Diagnostik darstellen.

Um den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Parkinson-typischer Bewegungssymptomatik und intensivierter Schmerzwahrnehmung sowie veränderten Schmerzschwellen herzustellen, wurden im Rahmen dieser Arbeit elektrophysiologische Untersuchungen an Parkinson-Patienten verschiedener Krankheits-Stadien durchgeführt. Es galt herauszufinden, wie sich die experimentelle Schmerzwahrnehmung im Verlauf der Erkrankung verhält und sich Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien von gesunden Kontrollprobanden unterscheiden. Darüber hinaus sollte erarbeitet werden, ob die Schmerzschwellen schon im Anfangsstadium verändert sind und inwieweit die Prävalenz und das Ausmaß klinischer Schmerzen im Verlauf der Erkrankung zunehmen.

In der folgenden Einleitung werden zunächst theoretische Grundlagen und Fakten zum idiopathischen Parkinson-Syndrom sowie zu Parkinson-assoziiertem Schmerz und der Schmerzverarbeitung im Allgemeinen vorgestellt.

1.1 Morbus Parkinson

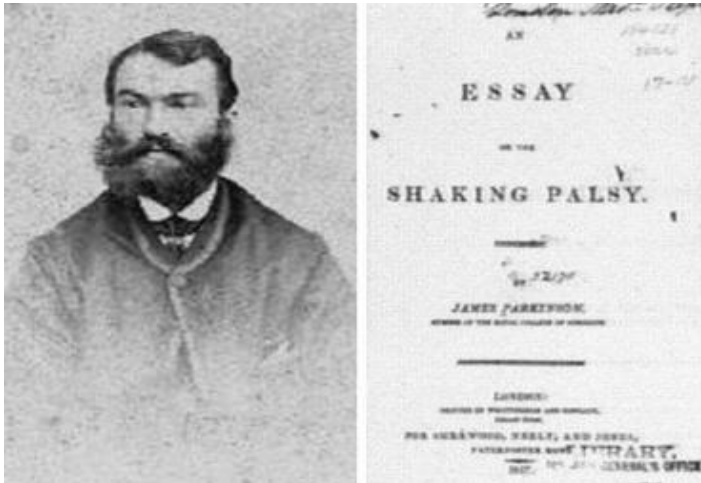


Abbildung 1:
1817 veröffentlichte der Londoner Arzt James Parkinson sein Essay über die Schüttellähmung, das eine der ersten Beschreibungen des nach ihm benannten Syndroms ist.

Quellen:

www.parkinsonsmed.com
www.parkinson.de

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird das nach James Parkinson benannte Syndrom durch das Vorliegen einer Akinese und mindestens eines weiteren der drei Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität definiert (DGN 2008). Im Rahmen dieses hypokinetisch-hypertonen Syndroms können folgende fakultative Begleitsymptome auftreten:

- Sensorische Symptome (Dysästhesien und Schmerzen)
- Vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Harnblasenfunktion und sexuellen Funktionen)
- Psychische Symptome (vor allem Depression)
- Kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz)

Der Zelluntergang nicht-dopaminerger Neurone ist wahrscheinlich für mentale, autonome und emotionale Beeinträchtigungen ursächlich (Braak et al. 1990 und 1995).

Abbildung 2:

Dieses typische Erscheinungsbild eines Parkinson-Patienten zeichnete der Londoner Neurologe Sir William Richard Gowers im Jahre 1886 zur Illustration seines Buches „A Manual of Diseases of the Nervous System“.

Quelle: www.ourmed.org



Bei Parkinson-Syndromen wird klinisch zwischen idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndromen unterschieden. Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) umfasst familiäre (genetische) und nicht familiäre Formen ohne Demenz. Zu den atypischen Parkinson-Syndromen gehören die Multisystematrophie (MSA) vom zerebellären und vom Parkinson-Typ, die Lewy-Körper-Demenz (DLB) und die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) (Oertel et al. 2011).

Das IPS, das etwa 75% aller Parkinson-Syndrome ausmacht, hat folgende Verlaufsformen:

- Akinetisch-rigider Typ
- Äquivalenz-Typ
- Tremordominanz-Typ
- Monosymptomatischer Ruhetremor

In der prämotorischen Phase kommen charakteristische nicht-motorische Symptome wie Hyposmie, Mikrographie, Obstipation, Depression und Ängstlichkeit vor (Siderowf & Stern 2008).

Die Parkinson-Trias Tremor, Rigor und Akinese treten anfangs halbseitig als „Hemiparkinson“ auf. Siebzig Prozent der Patienten leiden unter Ruhetremor, der das auffälligste Symptom darstellt. Es kann zusätzlich zu Haltetremor kommen, der affektiv verstärkt wird. Der Rigor wird zuerst hauptsächlich durch Muskelschmerzen symptomatisch, im weiteren Verlauf kommt es zu gestörter Feinmotorik und Ungeschicklichkeit. Besonders in Form von Starthemmungen bei Willkürbewegungen wird die Akinese deutlich. Bewegungsabläufe sind verlangsamt, Mimik und Gestik reduziert. Die Schritte werden kürzer und die Arme schwingen weniger mit. Die sich im Verlauf entwickelnde Fallneigung durch eine Verlagerung des Schwerpunktes nach vorn ist für die Patienten besonders beeinträchtigend. Ausgleichsbewegungen sind durch eine Störung der Stellreflexe immer weniger möglich (Masuhr & Neumann 2007).

1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Parkinson-Krankheit wird auf 100-200/100000 Einwohner geschätzt (Alves et al. 2008). Ab einem Lebensalter von 65 Jahren liegt sie in Deutschland sogar bei 1800/100000 Einwohnern (DGN 2008), wobei die Hauptinzidenz zwischen 70 und 79 Jahren liegt (Twelves et al. 2003).

1.1.2 Ätiologie und Neuropathologie

Die Ursache der Parkinson-Krankheit wird als multifaktoriell angesehen. Monogenetische familiäre Formen bilden nur einen geringen Anteil (< 5%), allerdings machen genetische Faktoren statistisch gesehen bis zu 30% des Erkrankungsrisikos aus.

Familiär auftretende Parkinson-Syndrome werden durch Genmutation verursacht, die überwiegend autosomal-dominant vererbt werden. Aber auch rezessive (z. B. Parkin) und eine X-chromosomal vererbte Form konnte nachgewiesen werden. Park 8 ist das am häufigsten vorkommende monogenetische Parkinsonsyndrom, das durch eine Mutation im Gen für die Leucin-reiche Repeat Kinase 2 (LRRK 2) bedingt ist. Punktmutationen und Gentrifikationen des α -Synuclein-Gens sind bei Park 1 und 4 die Ursache eines klassisch verlaufenden Parkinsonsyndroms (Oertel et al. 2011).

Die Korrelation zwischen Dopaminmangel in der Substantia nigra Pars compacta und motorischer Manifestation des Parkinson-Syndroms wird durch Beobachtungen unterstützt, die eine Selektivität des Neurotoxins 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) für dopaminerge Neurone der Substantia nigra zeigen konnten. Durch die Zerstörung der Neurone wird das volle motorische Spektrum der Parkinson-Krankheit ausgelöst (Langston et al. 1983), was zeigt, dass auch neurotoxische Umweltfaktoren für ein Parkinson-Syndrom ursächlich sein können.

Atypische Parkinson-Formen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen sind die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die kortikobasale Degeneration (CBD). Auch einige Subtypen der spinocerebellären Atrophien und die Lewy-Körperchen-Demenz (DLB) entwickeln ein Parkinson-Syndrom.

Sekundäre Formen weisen multiple Ursachen auf, zu denen unter anderem vaskuläre, Medikamenten-induzierte sowie posttraumatische und tumorbedingte Ursachen zählen. Auch Toxine, Entzündungen und metabolische Störungen können Parkinson-Symptome verursachen.

Neuropathologisch lässt sich die Parkinson-Krankheit durch nigrostriatalen Zellverlust und die Präsenz von intrazellulären α -Synuclein-positiven

Einschlusskörperchen charakterisieren (Alves et al. 2008). Es kommt zu Fehlfaltungen und/oder neuronaler Aggregation von α -Synuclein bei Mutation oder übermäßigem Vorkommen. Interagierende Mechanismen aus abnormaler Proteinakkumulation, mitochondrialer Dysfunktion sowie oxidativem Stress und Neuroinflammation werden für die Zellschädigung verantwortlich gemacht. Nach Braak et al. (2003) wird aus neuropathologischer Sicht von einem über Jahrzehnte verlaufenden stadienhaften Verlauf der Erkrankung ausgegangen, der auf dem pathognomonischen Vorliegen von synucleinhaltigen Lewy-Körpern und –Neuriten basiert. Dieser beginnt im olfaktorischen System und im Hirnstamm und führt bei Erreichen der Substantia nigra Pars compacta im 3. Stadium zur Degeneration der dopaminergen Neurone. Danach degenerieren auch andere Hirnstammkerne und Neuronenpopulationen in Thalamus und Kortex (Wood-Kaczmar et al. 2006).

Die genauen molekularen Mechanismen sind noch nicht verstanden, was die überwiegend symptomatische und noch nicht neuroprotektive Vorgehensweise in der Therapie erklärt.

1.1.3 Pathogenese

1.1.3.1 Struktur und Funktion der Basalganglien

Zusammen mit dem Kleinhirn sind die Basalganglien maßgeblich für die Verarbeitung komplexer Bewegungsabläufe zuständig. So koordiniert das Kleinhirn zeitlich präzise die Durchführung von Bewegungen, während die Basalganglien diese vorausplanen und für die angemessene Kraft, Richtung und Geschwindigkeit der Bewegung sorgen. Sie bestehen aus vier intern verbundenen subkortikalen Kernen, von denen drei funktionell und morphologisch zweigeteilt sind:

- der Nucleus caudatus und das Putamen, die durch streifenförmige Fasertrakte verbunden sind, bilden das Striatum und damit die Eingangs- und Verrechnungsstation. Es erhält erregende Afferenzen aus allen Cortexgebieten und dem intralaminären Thalamus sowie heterogene dopaminerge Afferenzen aus der Pars compacta.
- Der Globus pallidus besteht aus einer lateralen Pars externa und einer medialen Pars interna, deren Ausgänge GABAerg-hemmend sind.

- Die Substantia nigra hat eine Pars compacta mit melaninhaltigen dopaminergen Neuronen und eine dem inneren Pallidum ähnliche Pars reticulata mit GABAerg-hemmenden Neuronen.
- Der Nucleus subthalamicus empfängt kortikale Informationen von M1, vom prämotorischen Cortex und vom frontalen Augenfeld.

Die Basalganglien erhalten Afferenzen vom Cortex, die skelettmotorisch, okulomotorisch oder kognitiv sind, und haben Efferenzen zum Thalamus, welche anschließend wieder zum Cortex ziehen und auf diese Weise funktionelle Rückkopplungssysteme bilden (s. Abbildung 3).

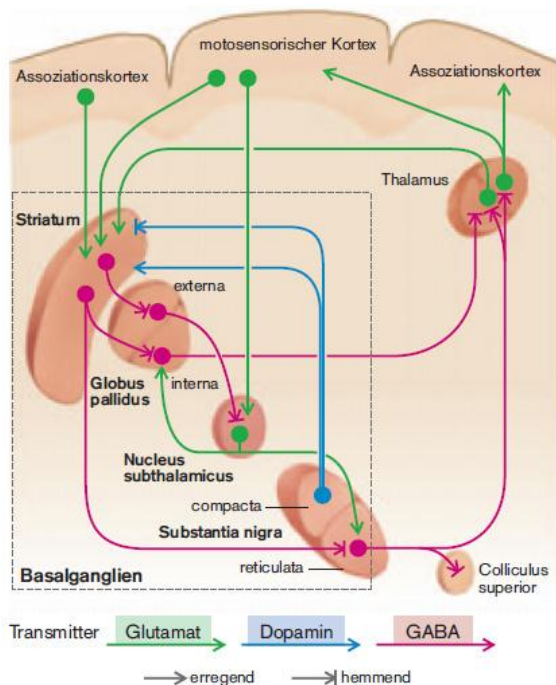


Abbildung 3: Schematische Darstellung der wichtigsten Verbindungen der Basalganglien und ihrer Transmitter.

Quelle: Klinke/Pape/Silbernagl; Physiologie 5. Auflage 2005

Diese werden vermittelt über verschiedene Transmittersysteme, von denen folgende am wichtigsten sind:

- Glutamat wirkt in kortikostriatalen, thalamostriatalen und Subthalamicus-Neuronen erregend.
- GABA ist ein hemmender Transmitter, der in striatalen Projektionsneuronen, in der Pars interna und externa des Pallidum und in der Pars reticulata der Substantia nigra vorkommt.
- Dopamin ist in Pars-compacta-Neuronen vorherrschend und wirkt bei Freisetzung im Striatum entweder über D1-Rezeptoren (an GABA/Substanz-

P-Neuronen) fördernd oder über D2-Rezeptoren (an GABA/Enkephalin-Neuronen) hemmend.

- Acetylcholin kommt in striatalen Interneuronen vor.

Bei Betrachtung von Abbildung 4 ist die Funktionsweise des direkten und indirekten Basalganglienweges nachzuvollziehen.

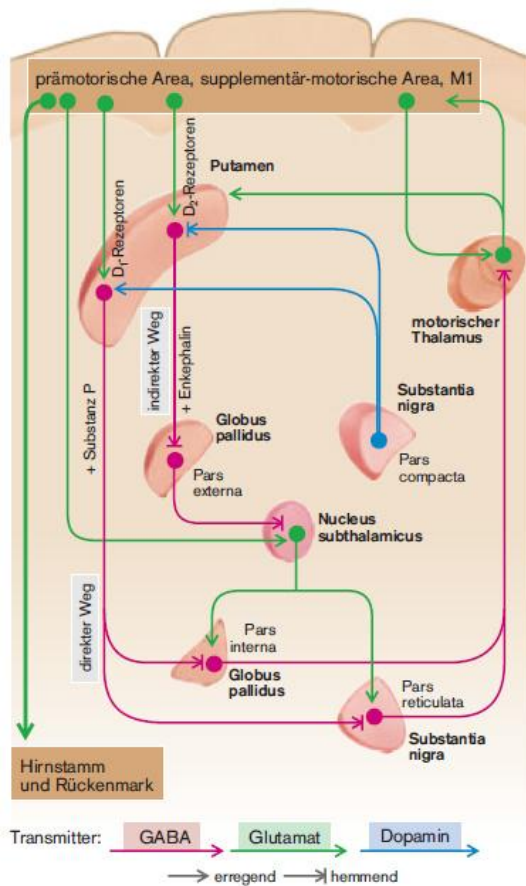


Abbildung 4: Darstellung des direkten und indirekten Basalganglien-Weges.

Quelle: Klinke/Pape/Silbernagl; Physiologie 5. Auflage 2005

Die Pars interna des Globus pallidus und die Pars reticulata substantiae nigrae wirken mit ihren GABAergen Neuronen hemmend auf den motorischen Thalamus. Diese beiden Anteile der Basalganglien sind also ausschlaggebend in der Steuerung der Aktivität und werden über zwei Wege angesteuert: den direkten und den indirekten Weg.

Beide Wege beginnen im Striatum, wo glutamaterge Afferenzen - vom Assoziations- und motosensorischen Cortex zum Striatum ziehend - auf zwei unterschiedliche GABAerge Neuronenpopulationen treffen:

Die Neurone mit D1-Rezeptoren hemmen auf *direktem Wege* die Pars interna des Pallidums und die Pars reticulata der S. nigra. Das führt zu Disinhibition des motorischen Thalamus, demzufolge zu Aktivitätssteigerung.

Die Neurone mit D2-Rezeptoren agieren über die Pars externa des Pallidums und den nachgeschalteten Nucleus subthalamicus. Durch zwei hintereinander geschaltete inhibierende Neurone kommt es zur Aktivierung des Nucleus subthalamicus, der über glutamaterge Neurone erregend auf Pars interna und Pars reticulata wirkt. Dieser *indirekte Weg* führt also über eine Disinhibition des Nucleus subthalamicus zu Inhibition des motorischen Thalamus.

Eine Aktivierung des indirekten Weges bewirkt demnach durch Inhibition des direkten Weges zu verminderter Erregbarkeit der thalamokortikalen Neurone. So kann durch Aktivierung von D1- oder D2-Rezeptoren quasi der Start einer Bewegung freigegeben oder blockiert werden.

Welcher der beiden Rezeptoren und somit auch Wege auf die glutamaterge Erregung aus dem Cortex anspricht, wird entscheidend durch Dopamin gesteuert. Da Dopamin-D1-Rezeptoren (direkter motorikfördernder Weg) über eine cAMP-Erhöhung erregend wirken und Dopamin-D2-Rezeptoren (indirekter motorikhemmender Weg) inhibitorisch, wird deutlich, dass die dopaminergen Pars compacta-Neurone den direkten Weg aktivieren und folglich den thalamokortikalen Zugang fördern. Gleichzeitig erschweren sie eine Hemmung über den indirekten Weg.

Die Basalganglien sind nicht nur in die Bewegungskontrolle involviert, sondern auch in Lernprozesse, Planung, Erinnerung und Emotionen. Die Funktion der motorischen Schleife ist bisher am besten verstanden und für die Pathogenese des Morbus Parkinson besonders wichtig (Obeso et al. 2008).

1.1.3.2 Dopaminmangel und seine Folgen

Dopamin erleichtert den thalamischen Zugang zum Motorcortex. Ein Mangel an Dopamin führt zu herabgesetzter Aktivierbarkeit der thalamokortikalen Strukturen, was Startschwierigkeiten und Bewegungsarmut hervorruft (s. Abbildung 5). Entsprechend der verschiedenen Rückkopplungssysteme, die über die Basalganglien verschaltet sind, können bei Erkrankungen derselben skelettmotorische, okulomotorische, assoziativ-kognitive und emotionale Funktionen gestört sein.

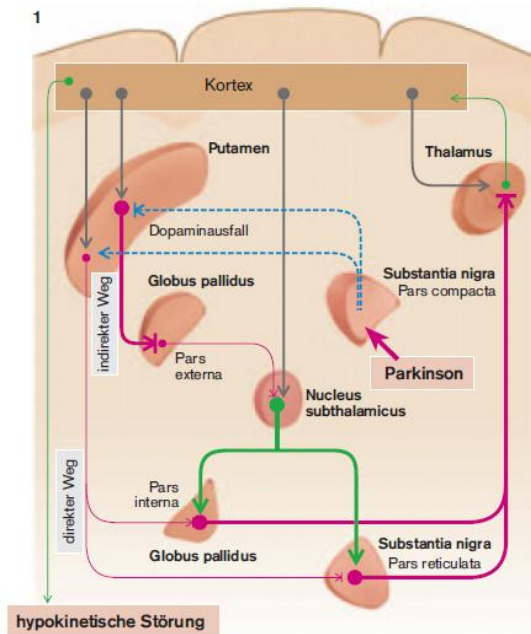


Abbildung 5: Dopaminausfall enthemmt den indirekten Weg und erschwert den direkten Weg. Es resultieren eine verstärkte Hemmung thalamokortikaler Neurone und reduzierte Beweglichkeit.

Quelle: Klink/Pape/Silbernagl; Physiologie 5. Auflage 2005

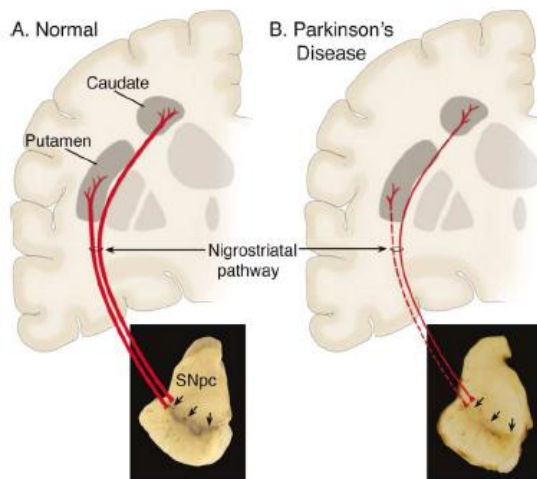


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Degeneration des nigrostriatalen Weges beim PD-Patienten (B) im Vergleich zum Gesunden (A).

Quelle: Dauer und Przedborski; Parkinson's Disease: Mechanisms and models 2003

Beim Parkinson-Syndrom resultiert aus dem Untergang melaninpigmenthaltiger dopaminerger Neurone, besonders im ventrolateralen Bereich der Substantia nigra Pars compacta (Fearnley & Lees 1990), eine Überaktivität des indirekten Weges, die zu einer verstärkten Inhibition thalamokortikaler und motorischer Hirnstamm-Kerngruppen führt (Obeso et al. 2008). Eine Beeinträchtigung der skelettmotorischen Schleife ist die Folge, Symptome der Bewegungsarmut und Starthemmung entstehen. Bisweilen sind auch Globus pallidus, Corpus striatum, Formatio reticularis sowie Nucleus dentatus und Thalamus betroffen, da auch sie melaninpigmenthaltige Kerne des Hirnstammes sind.

Klinisch macht sich der Dopaminmangel erst ab einer Schädigung von etwa 50% der dopaminergen Neurone der Substantia nigra bemerkbar bzw. bei einem Rückgang des Dopamingehaltes um 70-80% (Bernheimer et al. 1973).

Neuronaler Verlust ist nicht nur beschränkt auf dopaminerge Nervenzellen, sondern betrifft auch andere katecholaminhaltige Zellgruppen. Auch ein Untergang cholinergischer Neurone des Nucleus basalis Meynert ist zu verzeichnen, der für eine Demenz verantwortlich sein kann (Whitehouse et al. 1983).

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms ist vor allem eine klinische, die per definitionem eine Akinese voraussetzt und zusätzlich muskulären Rigor, Ruhetremor (feinschlägig, 4-6 Hz) oder posturale Instabilität. Doch die reine Feststellung der Kardinalsymptome reicht zur Diagnosestellung nicht aus. Die von erfahrenen Neurologen gestellte Diagnose Parkinson trifft laut Studien von Gibb und Lees (1988) nur in 83% der Fälle zu.

Nachdem der Verdacht auf ein Parkinson-Syndrom geäußert wurde, werden zunächst häufige Differentialdiagnosen ausgeschlossen und auf typische Warnsymptome geachtet, die auf eine nicht-idiopathische Ursache hinweisen. Anamnestisch muss ein mögliches familiäres Auftreten der Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Unterstützend für die Diagnose eines PS ist ein einseitiger Beginn der Symptome/Persistenz der Asymmetrie im Verlauf. Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose führt der L-Dopa-Test: durch die Verabreichung löslichen L-Dopas kommt es zur Symptomlinderung, welche anhand der UPDRS Part III vor und nach dem Test beurteilt wird. Nur Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom sprechen auf die Gabe von L-Dopa an.

Mit bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissionstomographie (PET) und der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) lässt sich die prä- und postsynaptische Funktion des nigrostriatalen Systems untersuchen, was die Zuordnung der Ätiologie in der Frühdiagnostik erleichtern kann. Theoretisch könnte die Diagnose mit Hilfe dieser bildgebenden Verfahren bereits vor Auftreten klinischer Symptome gestellt werden. Ein gesteigerter präsynaptischer Dopaminumsatz und eine postsynaptisch erhöhte Dopamin-

rezeptordichte sind die physiologischen Kompensationsmechanismen der beginnenden Degeneration der aktiven Neurone der Substantia nigra (Rinne et al. 1993). Die veränderte dopaminerge Neurotransmission kann per SPECT-Untersuchung nachgewiesen werden: Das FB-CIT-SPECT und das Fluorodopa-PET liefern Informationen bezüglich der Integrität des präsynaptischen nigrostriatalen Systems, das IBZM-SPECT sowie Racloprid- oder Desmethoxyfallyprid-PET machen die Dopamin-D2-Rezeptordichte auf postsynaptischen striatalen Neuronen sichtbar. Sowohl bei idiopathischen als auch bei atypischen Formen sind die präsynaptischen Dopamintransportproteine reduziert. Atypische Parkinson-Syndrome weisen eine verminderte Anzahl postsynaptischer D2-Rezeptoren auf, was die Unterscheidung vom idiopathischen Parkinson-Syndrom ermöglicht (Leitlinien der DGN 2008).

Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wie cerebrale Raumforderung, Normaldruckhydrozephalus und Mikrogefäßerkrankungen kann eine Computertomographie notwendig sein. Bei Verdacht auf eine nicht-idiopathische Ursache der Symptomatik ist in manchen Fällen eine Kernspintomographie aufschlussreich und kann Hinweise auf eine Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese oder kortikobasale Degeneration liefern.

Die Dauer der präklinischen Phase ist unbekannt. Es wird vermutet, dass sie ein paar Jahre bis Jahrzehnte beträgt. Klinische Symptome kommen erst zum Vorschein, wenn der Ausgleich des Neuronenverlusts mit natürlichen Kompensationsmechanismen nicht mehr möglich ist (Becker et al. 2002).

Der Schweregrad der Erkrankung kann nach Hoehn & Yahr (Hoehn 1967) und mit Hilfe der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) beurteilt werden. Sie wird in fünf H&Y-Stadien eingeteilt, in denen sich die Patienten durchschnittlich zwei bis fünf Jahre befinden:

Stadium 1: einseitig, keine Behinderung

Stadium 2: beidseitig, keine Beteiligung von Kopf und Rumpf

Stadium 3: beginnende Störung der Stellreflexe, mäßig behindert, noch begrenzt arbeitsfähig

Stadium 4: schwere Behinderung, aber noch gehfähig

Stadium 5: an Bett oder Rollstuhl gebunden

1.1.5 Therapie

Eine kurative Behandlung der Parkinson-Krankheit existiert bisher nicht. Neuroprotektive Strategien, die die verbliebenen intakten Neurone vor dem Untergang bewahren, werden derzeit intensiv untersucht. Des Weiteren gibt es zell- und gentherapeutische Ansätze, die beispielsweise mittels Transplantation dopaminproduzierender Zellen die zugrunde gegangenen Neurone ersetzen oder die endogene Zellneubildung im Sinne einer Neurorestauration stimulieren sollen (Ries et al. 2008). Eine klinische Anwendung dieser vielversprechenden Ansätze liegt aufgrund von Mangel an konkreten Therapieoptionen und Therapiesicherheit noch in ferner Zukunft.

Ziel der aktuellen Therapie ist die Symptomminimierung zur Erhaltung von Lebensqualität und Selbstständigkeit sowie das Verhindern von Pflegebedürftigkeit, Begleiterkrankungen und Sekundärkomplikationen. Die Normalisierung der Dysbalance, die infolge des Dopaminmangels in den Regelkreisen der Basalganglien entstanden ist, ist der Angriffspunkt der Pharmakotherapie (Ries et al. 2008). Problematisch ist dabei, dass die medikamentöse Einstellung mit zunehmender Therapiedauer wegen Progression und Nebenwirkungen der L-Dopa-Therapie schwieriger wird (v.a. Wirkungsfluktuationen). Allgemein wird folgendes empfohlen (Leitlinien der DGN 2008):

Parkinson-Patienten unter 70 Jahren ohne Komorbidität sollten zunächst eine Monotherapie mit Dopaminagonisten erhalten, bei unzureichender Effektivität oder Unverträglichkeit wird die Kombination mit L-Dopa plus Decarboxylasehemmer empfohlen.

Bei Parkinson-Patienten über 70 Jahren oder mit bestehender Multimorbidität ist eine Monotherapie mit L-Dopa plus Decarboxylasehemmer die erste Wahl, solange bis Wirkungsfluktuationen auftreten. Beide Patientengruppen können alternativ bei milder Symptomatik einen Therapieversuch mit Amantadin oder Selegilin unternehmen.

Auch MAO- und COMT-Hemmer kommen zum Einsatz, welche den Dopaminabbau durch Enzymhemmung vermindern.

Therapierefraktäre Parkinson-Syndrome können durch Tiefe Hirnstimulation, vorwiegend des Nucleus subthalamicus, behandelt werden. Diese soll vor allem

den Rigor und Tremor reduzieren, was mittels implantierter Tiefenelektroden und einer Hemmung durch Überstimulation gelingt.

Um Fehlhaltungen, motorische Hemmung, sprachliche und eventuelle psychische Probleme zu mildern, sind Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie sehr hilfreich.

1.1.6 Prognose

Die Prognose ist je nach Verlaufsform unterschiedlich: sowohl Tremordominanztyp als auch Äquivalenztyp haben eine günstige Prognose, während der akinetisch-rigide Typ früher zu einer Demenz führen kann und eine schlechtere Prognose hat.

Nach langjähriger L-Dopa-Therapie treten dosisabhängige und –unabhängige Wirkungsfluktuationen auf, der antiparkinsonistische Effekt lässt nach, die Wirkdauer ist nur noch auf zwei Stunden begrenzt. Sobald es zur end-of-dose-Akinese (wearing-off) kommt, sollte das Intervall zwischen den Einnahmen und die Einzeldosen verringert werden bzw. retard-Präparate und eine Kombination mit COMT-Inhibitoren zum Einsatz kommen. Schwieriger beeinflussen lässt sich das im weiteren Verlauf auftretende On/Off-Phänomen, bei dem Off-Phasen mit Akinese unabhängig von der dopaminergen Medikation auftreten.

Langfristig gesehen kommt es nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von neun Jahren zur Arbeitsunfähigkeit, nach 12 Jahren sind die meisten Patienten auf Unterstützung bei alltäglichen Tätigkeiten angewiesen und nach 18 Jahren sind die Patienten bettlägerig oder brauchen einen Rollstuhl, das Hoehn & Yahr Stadium V ist erreicht (Dodel et al. 1998).

Das Endstadium mit völliger Unbeweglichkeit und schwerer Dysphagie tritt heute aufgrund der Therapie nur noch sehr selten ein. Vor allem Pneumonien und kardiovaskuläre Ereignisse können in solchen Fällen zum Tode führen (Roos et al. 1996). Die Schwere der Erkrankung, Alter bei Diagnose und das Auftreten einer Demenz sind unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit (Alves et al. 2008, Posada et al. 2011). Seit Einführung der L-Dopa-Therapie ist die Lebenserwartung deutlich gestiegen, da Komplikationen vermieden werden können (Leitlinien der DGN 2008).

1.2 Parkinson und Schmerz

Schon Parkinson (1817) und Charcot (1877) beschrieben Schmerzen als Symptom bei Morbus Parkinson-Patienten. Es gibt verschiedene Denkansätze zur Erklärung der Ursachen für die jeweilige Art von Schmerzen. Ob die Schmerzen aufgrund der motorischen Symptomatik entstehen oder die Schmerzen und Motorkomplikationen auf ein und demselben Pathomechanismus beruhen, ist nicht eindeutig geklärt. Für die letztere Hypothese spricht die Annahme, dass die Basalganglien auf verschiedene Dimensionen von Schmerz und die Schmerzmodulation Einfluss nehmen (Chudler & Dong 1995; Brefel-Courbon et al. 2005; Defazio et al. 2008). Somit ist Parkinson-assoziiertes Schmerz, der bei oder nach Diagnosestellung zum ersten Mal auftritt, als nicht-motorische Komponente der Erkrankung anzusehen. Wahrscheinlich liegen den unterschiedlichen Schmerzformen verschiedene Pathomechanismen zugrunde.

1.2.1 Prävalenz und Einteilung von Schmerzen

Die Prävalenz von Schmerzen liegt zwischen 40% (Ford 1998) und 65% (Giuffrida et al. 2005). Beiske et al. beschreiben sogar eine Prävalenz von 83%. In der Studie von Ford (1998) wurden Parkinson-Patienten zu ihren Schmerzen befragt. Dabei berichteten 85% über gelegentliche Schmerzen, das Spektrum spiegelt sich in der **Einteilung der Schmerzen nach Ford** in fünf Kategorien wieder:

1. muskuloskelettaler Schmerz
2. neuritischer oder radikulärer Schmerz
3. Dystonie-assoziiertes Schmerz
4. primärer und zentraler Schmerz
5. Akathisia/Unruhe

Basierend auf dieser Einteilung untersuchten Giuffrida et al. (2005) die Prävalenz der unterschiedlichen Schmerzformen und fanden heraus, dass die Schmerzen meistens muskuloskelettaler Art sind (94%). Sie treten in Form von Muskelkrämpfen, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie auch aufgrund von Muskelsteifigkeit und Spasmen auf. Durch Rigor und Immobilität werden diese Schmerzen verstärkt, können aber teilweise durch L-Dopa-Einnahme und Physiotherapie gelindert werden.

Bei Parkinson-Patienten mit Schmerzen leiden 8% unter neuritischen oder radikulären Schmerzen, die im Bereich einer Nervenwurzel durch Nervenschädigung oder Wurzelverletzung auftreten. Typisch für diesen Schmerz sind Parästhesien und Dysästhesien.

Unwillkürlich auftretende schmerzhafte Muskelkontraktionen werden als Dystonie bezeichnet und können sowohl phasisch als auch tonisch auftreten. Sie stehen oft im Zusammenhang mit der dopaminergen Medikation, zum Beispiel als Zeichen des Wirkungsverlustes im Laufe des Tages oder als früh morgens auftretendes Dopamin-Defizit. Nach erneuter dopaminergener Medikation nehmen sie üblicherweise ab.

Zentrale Schmerzen entstehen durch direkte ZNS-Läsionen oder ZNS-Dysfunktionen, die Ursache wird im Thalamus vermutet. Sie können wahrscheinlich nicht auf motorische Symptome des Parkinson zurückgeführt werden, sondern haben eher eine direkte zentrale Genese. Typisch für diese Schmerzen ist, dass sie schlecht lokalisierbar sind und einen brennenden Charakter haben.

Unter Akathisie leiden ca. 10% der Schmerz-geplagten Parkinson-Patienten (Giuffrida et al. 2005). Dabei handelt es sich um eine subjektiv empfundene innere Unruhe, die eine ständige Bewegung fordert und es unmöglich macht, ruhig zu sitzen, zu liegen oder zu stehen.

In einer Studie mit 285 Parkinson-Patienten suchten Lee et al. (2006) nach der genauen Ursache der Schmerzen und teilten sie diesbezüglich weiter ein. Dabei unterschieden sie grundsätzlich neuropathischen von nozizeptivem Schmerz und untersuchten den Schmerz bezüglich der Parkinson-Abhängigkeit, in Anlehnung an die Einteilung von Tumor-Schmerzen, wodurch die folgende **Einteilung nach Lee** entstand:

- direkt Parkinson-assoziiertes Schmerz
- Therapie-assoziiertes Schmerz
- indirekt Parkinson-assoziiertes Schmerz
- nicht Parkinson-assoziiertes Schmerz
- andere/verschiedene Ursachen

94,7% der Schmerzen konnten als nozizeptiv klassifiziert werden. Unter direkt Parkinson-assoziiertem Schmerz sind Schmerzen anzusiedeln, die die folgenden Kriterien erfüllen:

- es muss eine Besserung durch die Parkinson-Therapie vorhanden sein
- sie müssen auf der stärker vom Parkinson betroffenen Seite dominieren
- sie müssen in eine Kategorie von Ford einteilbar sein
- sie dürfen auf keine andere Ursache zurückzuführen sein

Schmerzen, die Therapie-assoziiert sind, lassen sich durch die Behandlung des Parkinson erklären, zum Beispiel aufgrund von Medikamenteneinnahme auftretende Schmerzen. So konnten Tinazzi et al. (2006) nachweisen, dass die meisten Schmerzen bei Parkinson-Patienten erst nach Beginn der medikamentösen Therapie auftreten. Eine signifikante Assoziation zwischen Schmerzstärke und Motorkomplikationen konnte festgestellt werden.

Mehrere mögliche Erklärungen für die Parkinson-assoziierten Schmerzen wurden von Tinazzi et al. (2006) proklamiert: die anhaltende Muskelhyperaktivität könnte die Schmerzen verursachen. Motorkomplikationen und Schmerzen könnten auch einen ähnlichen Pathomechanismus haben. Ein Zusammenhang zwischen Motorkomplikationen und Schmerzen, der bei einem Drittel der Patienten bestand, wurde auch von Giuffrida et al. (2005) beschrieben. Eine Korrelation von Schmerzen mit Alter, Krankheitsdauer, Erkrankungsstadium und L-Dopa-Äquivalenz-Dosis konnte hier jedoch nicht beobachtet werden.

Indirekt Parkinson-assoziierte Schmerzen entstehen durch Folgen der Erkrankung, zum Beispiel nach krankheitsbedingten Stürzen.

Nicht Parkinson-assoziierte Schmerzen haben eine vollkommen andere Ursache.

Alle Schmerzen, die sich nicht eindeutig einer der o.g. Kategorien zuordnen lassen, werden unter „Schmerzen verschiedener Ursachen“ aufgeführt.

In der Studie von Lee et al. (2006) kamen nicht Parkinson-assoziierte Schmerzen mit 64,2% am häufigsten vor. Parkinson-abhängiger Schmerz konnte hauptsächlich als muskuloskelettaler Schmerz charakterisiert werden (67%), danach folgte der Dystonie-assoziierte Schmerz (26,4%). Die mittlere Schmerzstärke der unterschiedlichen Parkinson-abhängigen Schmerzen (direkt Parkinson-assoziiert, Therapie-assoziiert, indirekt Parkinson-assoziiert) war

etwa auf gleichem Niveau, es ließ sich kein Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und Erkrankungsstadium feststellen.

1.2.2 Dopamin und Schmerz

Dopamin kommt im zentralen Nervensystem nicht nur im nigrostriatalen System, sondern auch im mesokortikolimbischen, im tuberoinfundibulären System und im hinteren Hypothalamus vor. Im Allgemeinen hat es einen aktivierenden Effekt, der zum Beispiel im mesokortikolimbischen System in angenehmen Gefühlen als Belohnung besteht. Im nigrostriatalen System ist die Wirkung des Dopamins überwiegend inhibitorisch, ein Mangel löst das Parkinson-Syndrom aus. Wie kommt es aber zu zentralen Schmerzen bei Parkinson-Patienten und welche Rolle könnte Dopamin in diesem Zusammenhang spielen?

Barnes et al. (1979) konnten zeigen, dass die Stimulation der Substantia nigra eine Aktivierung von Neuronen der Lamina V im Hinterhorn des Rückenmarks bewirkt, die die Antwort auf nozizeptive Reize unterdrücken. Dieser Mechanismus wird auch als deszendierende Hemmung bezeichnet und ist bei Morbus Parkinson-Patienten aufgrund des Dopaminmangels vermutlich vermindert (Burkey et al. 1999). In der verminderten Funktion dieses Mechanismus könnte eine Ursache für die zentrale Schmerzsymptomatik bei Parkinson-Patienten liegen.

Gao et al. untersuchten die unterschiedlichen Wirkungen von D1- und D2-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten an Ratten und fanden heraus, dass sowohl D1-Antagonisten als auch D2-Agonisten eine Hypalgesie bewirken. D2-Antagonisten erniedrigen die Schmerzschwelle, führen also zur Hyperalgesie. Die Wirkung von D1-Rezeptor-Agonisten ist offenbar dosisabhängig: in niedriger Dosis bewirken sie eine Hyperalgesie, in hoher Dosis eine Hypalgesie (Gao et al. 2000).

Hagelberg et al. wiesen in einer PET-Studie nach, dass striatale D2-Rezeptoren die Schmerzverarbeitung maßgeblich beeinflussen können. Die zentrale Schmerzhemmung ist von der Anzahl verfügbarer striataler D2-Rezeptoren abhängig – je weniger Rezeptoren verfügbar sind, umso geringer ist auch die Wahrnehmung von Schmerz. Die Verfügbarkeit ist wiederum abhängig von der Rezeptordichte und der Dopaminkonzentration. Ein Dopaminmangel führt zu

einer höheren Rezeptorverfügbarkeit und damit zu Schmerzen (Hagelberg et al. 2002 und 2004).

Diese Studien unterstützen die These, dass die Basalganglien die Schmerzwahrnehmung modulieren, was in der Therapie der Schmerzen therapeutisch genutzt werden kann. Die aktuell zugelassenen Dopaminagonisten wirken überwiegend D2-agonistisch und bewirken eine Hypalgesie (Konta und Frank 2008). Auch die L-Dopa-Therapie hat Einfluss auf die Schmerzverarbeitung, indem sie die spinale Reflexschwelle bei schmerzfreien Parkinson-Patienten signifikant erhöht, was bei Gesunden nicht nachgewiesen werden konnte (Gerdelat-Mas et al. 2007). Ferner wird die pallidale und subthalamische Tiefe Hirnstimulation genutzt, welche auch zu einer Milderung der Schmerzsymptomatik führt (Loher et al. 2002).

1.2.3 Veränderte Schmerzwahrnehmung bei M. Parkinson

Die Basalganglien sind wahrscheinlich an der Schmerzmodulation beteiligt, was zu einem veränderten Schmerzerleben bei Parkinson-Patienten führen kann. Dieses veränderte Schmerzerleben kann durch die Erhebung von Nozizeption und Schmerzwahrnehmung erfasst und besser verstanden werden.

Djaldetti et al. (2004) konnten in ihrer Studie nachweisen, dass Parkinson-Patienten signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwellen aufweisen als Gesunde. Die Hitzeschmerzschwellen waren auf der betroffenen Seite niedriger. Ebenso waren sie bei Patienten mit Schmerzen niedriger als bei schmerzfreien Patienten. Zwischen On- und Off-Phasen konnten in dieser Studie keine Unterschiede festgestellt werden.

Auch Mylius et al. (2009) fanden signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwellen, elektrischen Schmerzschwellen und insbesondere eine niedrigere Reflexschwelle des nozizeptiven Flexorreflexes (NFR) bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Hier hatte Parkinson-assoziiertes Schmerz hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die subjektive Schmerzwahrnehmung und die spinale Nozizeption.

Gerdelat-Mas et al. (2007) konnten zudem zeigen, dass L-Dopa die reduzierte NFR-Schwelle von Parkinson-Patienten wieder erhöht. Diese Erkenntnisse unterstützen die These, dass der Dopaminmangel einen negativen Einfluss auf

die deszendierende Schmerzhemmung oder die spinale Nozizeption nimmt, welcher durch L-Dopa-Gabe wieder ausgeglichen wird.

Nach Brefel-Courbon et al. (2005) ist dieser Umstand auch auf klinische Schmerzen übertragbar: Parkinson-Patienten weisen niedrigere Schmerzschwellen auf als Gesunde, die sich unter L-Dopa-Einfluss normalisieren. PET-Analysen im medikamentös definierten „off“ zeigen, dass Schmerzen eine Überaktivierung in der rechten Insel sowie im präfrontalen und linken anterioren cingulären Cortex bewirken, die durch L-Dopa signifikant reduziert wird. Da bei gesunden Kontrollen kein signifikanter Einfluss von L-Dopa auf die Schmerzschwelle beobachtet werden kann, ist die Hypothese naheliegend, dass die Basalganglien und das dopaminerge System an der Modulation nozizeptiver Reize beteiligt sind. Die dopaminerge Neurodegeneration könnte für die Überempfindlichkeit der verschiedenen Cortexareale auf Schmerzreize verantwortlich sein, was eine mögliche Erklärung für die Schmerzphänomene bei Parkinson-Patienten liefert (Brefel-Courbon et al. 2005).

Des Weiteren stellten Braak et al. (2007) fest, dass die Schmerzverarbeitung bei Parkinson nicht nur auf zerebraler Ebene und in Form der deszendierenden Hemmung betroffen ist, sondern auch auf spinaler Ebene: in einer post-mortem Studie fanden sie die für Parkinson typischen α -Synuclein-Einschlusskörperchen in Hirnstamm und Rückenmark, vor allem in der Lamina I des dorsalen Hinterhorns. Diese Neurone, die unter anderem auf nozizeptive Reize reagieren (Handwerker 1999), könnten im Pathomechanismus der Schmerzentstehung bei Parkinson-Patienten wichtig sein.

Parkinson-Patienten in der klinischen Studie von Nolano et al. (2008) wiesen im Gegensatz dazu in allen getesteten Modalitäten höhere Schmerzschwellen auf. Diese Abweichung von anderen Studienergebnissen (Djaldeiti et al. 2004, Brefel-Courbon et al. 2005) ist dadurch zu erklären, dass bei dieser Studie in der „on“-Phase gemessen wurde. Zusätzlich zu diesen funktionellen Ergebnissen wiesen Nolano et al. morphologische Veränderungen nach. Hautbiopsien von Parkinson-Patienten zeigten einen Verlust von epidermalen Nervenfasern und Meissner-Körperchen, der auf der stärker betroffenen Seite ausgeprägter war und mit der Krankheitsschwere korrelierte. Das sensorische Defizit beim IPS könnte also auch zum Teil auf cutaner Denervation beruhen.

Eine weitere Hypothese besagt, dass die L-Dopa-Gabe einen Vitamin B12-Mangel verursacht, der zu einer Polyneuropathie führt (Toth et al. 2010).

1.3 Schmerzverarbeitung – ein Überblick

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ So definiert die internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) die durch noxische Reize verursachte Sinnesmodalität Schmerz (Merskey & Bogdug 1994).

Schmerzverarbeitung beginnt in der Peripherie, wo zunächst an einem Nozizeptor eine physikalische (mechanisch oder thermisch) oder chemische Noxe registriert wird. Die Nozizeptoren werden von dünnen myelinisierten A δ -Fasern und von nicht-myelinisierten C-Fasern mit freien Nervenendigungen gebildet, die für die Schmerzweiterleitung zuständig sind. Dabei übertragen die A δ -Fasern schnelle nozizeptive Vorgänge, zum Beispiel ein akutes Schmerzereignis, und vermitteln den sofort auftretenden stechend-scharfen ersten Schmerz. Ihre Nozizeptoren sprechen auf starke mechanische Reize an. Der zweite, verzögert auftretende Schmerz, der länger andauert als der erste Schmerz, wird von den C-Fasern übertragen und hat einen bohrenden oder brennenden Charakter. Ihre Nozizeptoren sind polymodal, sie können sowohl durch mechanische und chemische als auch durch Hitze- und Kältenoxen aktiviert werden.

Ist der Reiz stark genug, um die Reizschwelle des Nozizeptors zu überschreiten, wird ein Aktionspotenzial generiert. Das Signal „Schmerz“ wird über die entsprechende Nervenfaser zur Hinterwurzel ins Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet und auf ein zweites Neuron verschaltet, dessen Axon segmental kreuzt und im kontralateralen Vorderseitenstrangsystem zum Thalamus aufsteigt. Das Vorderseitenstrangsystem besteht aus unterschiedlichen Bahnen, von denen der Tractus spinothalamicus die Hauptbahn darstellt. Er zieht auf direktem Wege zum Thalamus und ist hauptsächlich verantwortlich für die Vermittlung nozizeptiver Information. Sein

neospinothalamischer Teil endet im Ventrobasalkomplex des Thalamus und vermittelt spezifische Information zu Ort, Intensität und Qualität des Schmerzes. Der paläospinothalamische Anteil hingegen ist für die affektiv-emotionale Schmerzwahrnehmung verantwortlich und endet in den medialen, posterioren und interlaminären Kernen des Thalamus.

Diese Kerne werden auch vom Tractus spinoreticularis, der tiefe, dumpfe und chronische Schmerzen vermittelt, und vom Tractus spinomesencephalicus angesteuert. Beide projizieren zunächst in die Formatio reticularis. Nach mehrfacher Verschaltung zieht ein Teil dieser Bahnen weiter zum Thalamus und Hypothalamus. Über das limbische System sind emotionale und affektive Reaktionen mit eingebunden.

Der laterale Thalamus vermittelt die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes, der mediale Thalamus den emotional-kognitiven Anteil. Bewusst wird der Schmerz erst bei Erreichen des Cortex, wo er zur Aktivierung der somatosensorischen kortikalen Projektionsfelder SI und SII, der Insel und des anterioren Gyrus cinguli führt. Neben dem Thalamus werden zusätzlich das zentrale Höhlengrau, die Basalganglien und Teile des Cerebellums aktiviert (Klinke et al. 2005; Brefel-Courbon et al. 2005; Handwerker 1999).

Für die Kontrolle nozizeptiver Informationen ist das Prinzip der absteigenden (deszendierenden) Hemmung wichtig, das über zwei Bahnsysteme umgesetzt wird: das noradrenerge System, das vom Locus coeruleus ausgeht, und das serotonerge System, welches den Raphe-Kernen entspringt. Die jeweiligen Axone enden im Hinterhorn. Angetrieben werden sie durch das zentrale Höhlengrau, das zusammen mit den Raphe-Kernen die Kontrollstation der zentralen Schmerzhemmung darstellt und durch nozizeptive Reize sowie Signale aus Cortex und Thalamus aktiviert wird. Im zentralen Höhlengrau liegt eine sehr hohe Konzentration von Opioid-Rezeptoren vor, sodass die Wirkung endogener oder exogener Opioide vermutlich darüber vermittelt wird. Über Zwischenschaltung des serotonergen Systems des Nucleus raphe magnus oder des noradrenergen Systems des Locus coeruleus können die Nervenzellen der Laminae I, II und V nozizeptorisch oder multirezeptorisch gehemmt werden. Dies geschieht entweder auf direktem Weg oder über Interneurone, die den Transmitter Enkephalin nutzen.

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch der Mechanismus der segmentalen Hemmung erwähnt, der über Interneurone innerhalb des Hinterhorns vermittelt wird. Diese bilden Transmitter wie Adenosin und GABA, die zur Hemmung der Übertragung von C-Faser-Afferenzen führen.

1.4 Der nozizeptive Flexorreflex (NFR)

Der nozizeptive Flexorreflex, ausgelöst an der unteren Extremität, ist ein etabliertes und sehr verbreitet angewendetes Messinstrument für Schmerz beim Menschen (Sandrini et al. 2005). Es handelt sich um einen polysynaptischen Reflex, der auf spinalem und supraspinalem Level moduliert wird und mit dessen Hilfe sich die subjektive Schmerzwahrnehmung objektivieren lässt (Willer et al. 1977), da er mit der Schmerzschwelle korreliert. Üblicherweise erscheint er als physiologische Antwort auf einen transcutan stimulierten Reiz des Nervus suralis, der zwei Reflexantworten auslöst: zunächst erfolgt die RII-Antwort in einem Zeitfenster von 40 bis 70 ms, dann folgt die RIII-Antwort innerhalb von 90 bis 130 ms (Sandrini et al. 2005) oder 90 bis 150 ms (France et al. 1999). Letztere entspricht dem NFR, der über die Aktivierung schnell leitender A δ -Fasern mit kleinem Durchmesser und hoher Reizschwelle vermittelt wird (Sandrini et al. 2005). Der RII-Reflex hingegen wird über nicht-nozizeptive A β -Fasern mit großem Durchmesser und niedriger Reizschwelle verarbeitet.

Die Auslösbarkeit des NFR unterliegt zirkadianen Schwankungen, daher sollte er immer zur gleichen Tageszeit gemessen werden, um vergleichbare Messergebnisse zu liefern. Während die NFR-Schwelle morgens ein Minimum erreicht, ist sie gegen Mitternacht auf ihrem maximalen Level (Sandrini et al. 1986). Abgesehen davon lässt sich die Reflexantwort von Umgebungsbedingungen und Auswahl der Stimulationsseite beeinflussen, was ein stringentes Konzept und egales Vorgehen bei der Messung notwendig macht. Gleichzeitig applizierte heterotope nozizeptive Stimulation führt zu einer Inhibition des NFR, während eine segmentale nozizeptive Stimulation den gegenteiligen Effekt hat. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass chronische Schmerzen zu erhöhten NFR-Schwellen führen, wohingegen akute oder

periodische Schmerzen die NFR-Schwelle erniedrigen (Sklijarevski & Ramadan 2002).

1.5 Diffuse noxious inhibitory control system (DNIC)

DNIC ist ein spinomedullärer Hemmungsmechanismus von Schmerz, der aktiviert wird, wenn zwei Schmerzreize simultan appliziert werden (van Wijk et al. 2010). Dieser im dorsolateralen Funiculus absteigende inhibierende Schmerzweg, der aus serotonergen und noradrenergen Neuronen besteht, ist unter cerebraler Kontrolle und vermittelt die Modulation der Schmerzwahrnehmung durch emotionale, anregende und kognitive Faktoren (Pud et al. 2009).

Die Aktivierung der sogenannten „Counterirritation“ ist durch thermische, chemische und mechanische Reize möglich. Dabei ist die räumliche Distanz zwischen konditionierendem Schmerzreiz und Teststimulus nicht wichtig für die Intensität der Inhibition. Die Intensität des konditionierenden Stimulus ist hingegen eng mit dem resultierenden DNIC-Effekt verknüpft (Le Bars 2002), was bedeutet, dass der Stimulus wirklich schmerzhaft sein muss, um einen DNIC-Effekt auslösen zu können.

Durch die Hemmung der Weiterleitung nozizeptiver Signale durch das DNIC-System werden Schmerzen moduliert. In diesen Prozess sind wide dynamic range (WDR)-Neurone maßgeblich involviert, die multirezeptiv sind und in den tieferen Laminae des Hinterhorns liegen. Sie können durch schwache mechanische Stimuli und verschiedene schmerzhafte Reize aktiviert werden. Vermutlich spielen diese Neurone eine zentrale Rolle in der Schmerzverarbeitung, was dadurch verdeutlicht wird, dass die meisten Methoden der Schmerzlinderung in einer Reduktion ihrer Antwort resultieren (Le Bars 2002).

Eine Aktivierung des DNIC-Systems führt zur Inhibition der temporalen Summation des zweiten Schmerzes durch Hemmung der WDR-Neurone. Durch Gabe von Naloxon, eines Opioid-Antagonisten, wird die schmerzlindernde Wirkung vermindert, was für eine Beteiligung des endogenen Opioid-Systems an der Aktivierung des DNIC spricht. Auch kleine Dosen Morphin hemmen die DNIC-Wirkung. Dies lässt vermuten, dass Morphin den afferenten Teil des

DNIC-Weges blockiert und das eingehende Signal daraufhin nicht stark genug ist, um das System zu aktivieren (Le Bars et al. 1992).

Sowohl konvergierende spinothalamische Neurone als auch der nozizeptive Flexorreflex werden vom DNIC-Effekt beeinflusst. DNIC nimmt also Einfluss auf den aufsteigenden Schmerzweg und nozizeptive Reflexwege sowie auch auf absteigende Schmerzwege.

Für Krankheitsbilder wie den chronischen Spannungskopfschmerz und die Fibromyalgie konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des DNIC-System reduziert ist (Lautenbacher et al. 1997; Pielsticker et al. 2005). Die Ergebnisse der Pilotstudie von Mylius et al. (2009) lassen eine ähnliche Aktivierung des DNIC-Systems bei gesunden Probanden und Parkinson-Patienten vermuten. Diese Erkenntnisse führen zu der Annahme, dass andere Hemmsysteme involviert sein könnten, die hier bisher nicht erfasst wurden, und zu Irritationen bei der Schmerzverarbeitung führen könnten.

2 Ziel dieser Arbeit

Die bisherigen Ergebnisse von Mylius et al. (2009) zeigen, dass im „off“ sowohl die Hitzeschmerzschwelle als auch die elektrischen Schwellen der Parkinson-Patienten, insbesondere die NFR-Schwelle, signifikant niedriger als die der Probanden sind. M. Parkinson-assoziiertes Schmerz hat hier jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die subjektiven und objektiven Schwellenbestimmungen, während Djaldetti et al. (2004) eine niedrigere Hitzeschmerzschwelle bei Patienten mit Schmerzen auf der betroffenen Seite nachweisen konnten.

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, herauszufinden, inwieweit Hitze- und elektrische Schmerzschwellen sowie die NFR-Schwelle stadienabhängig sind bzw. ob sich die experimentelle Schmerzwahrnehmung bei Progredienz der Erkrankung auch immer weiter verändert. Weiterhin sollte der Frage nachgegangen werden, auf welcher Ebene der Schmerzverarbeitung diese Veränderungen nachweisbar sind.

Da Schmerzen auch als Frühsymptom bei Morbus Parkinson diskutiert werden, ist es von Bedeutung, ob die Schmerz- und Reflexschwellen bereits im Anfangsstadium verändert sind. Sollte sich diese Vermutung in dieser Studie bestätigen, könnte die Schmerzschwellenbestimmung im klinischen Kontext relevant werden und eventuell als diagnostischer Marker zur Früherkennung des Morbus Parkinson genutzt werden.

3 Material und Methoden

Nachdem die Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg ein positives Votum bezüglich der Durchführung dieser Studie abgegeben hatte, wurden die vorliegenden Daten zwischen Juni 2006 und Juli 2010 erhoben.

3.1 Patienten

Die Rekrutierung von Patienten mit der Diagnose Morbus Parkinson nach den Kriterien der United Kingdom PD Society Brain Bank (Hughes et al. 1992) gelang über die Universitätsklinik für Neurologie in Marburg. Es wurden Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien einbezogen, die generell oder zumindest zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht unter dopaminergem Medikation standen (letzte Einnahme am Vorabend), sich also morgens in einem medikamentös definierten „off“ befanden. Zur Prüfung der Eignung der Patienten im Hinblick auf definierte Ausschlusskriterien wurden alle Patienten zunächst untersucht und befragt. Folgende Ausschlusskriterien zur Vermeidung von Störfaktoren wurden festgelegt:

- Erkrankungen, die Einfluss auf die Schmerzverarbeitung nehmen könnten
- akuter oder chronischer Schmerz mit eindeutig anderer Ursache als die Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Einnahme schmerzmodifizierender Medikamente innerhalb der letzten 24 Stunden vor der Untersuchung
- Endogene Depression (GDS \geq 8)
- Kognitives Defizit (MMST < 25)

Nach Erklärung der Studie und Ausschluss dieser Kriterien anhand verschiedener Fragebögen gaben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis.

3.2 Probanden

Mit Hilfe von Aushängen und einem Anschreiben an Teilnehmer früherer Studien gelang die Rekrutierung von gesunden, schmerzfreien Probanden. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Patienten; des Weiteren sollte die Kohorte der Probanden etwa in der gleichen Altersgruppe sein wie die

Patientenkohorte. Nach Erklärung von Ablauf und Zweck der Studie mussten auch sie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme geben.

3.3 Fragebögen

3.3.1 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) Part III

Im UPDRS Motorscore werden klinische Symptomatik und einfache Bewegungsabläufe des Untersuchten erfasst, wie z.B. Halte- und Aktionstremor, Rigor, Sprache, Körperhaltung und Gangbild. Für jeden der 15 Unterpunkte beurteilt der Untersucher die Ausprägung der entsprechenden Symptome zwischen „normal“ (0 Punkte) und „stark beeinträchtigt“ (4 Punkte). Die Summe der Punkte erlaubt eine Einordnung des Schweregrades der motorischen Beeinträchtigung des Parkinson-Patienten.

Die Patienten wurden mit Hilfe des UPDRS III im medikamentösen „on“ am Vorabend der Messung untersucht, um den Schweregrad der Erkrankung festzustellen. Diesem anhand des UPDRS Motorscore festgemachten Schweregrad wurde in der späteren Auswertung besondere Aufmerksamkeit zuteil, da sie ein sehr sensitiver Parameter für die klinische Einschätzung und das Fortschreiten der Erkrankung zu sein scheint (Shulman et al. 2010). Dazu erfolgte die weitere Einteilung der Patienten anhand der erreichten Punktzahl in die Gruppen PD A (UPDRS < 20), PD B (UPDRS 20-30) und PD C (UPDRS 30-50), die sich an der Erkenntnis von Shulman et al. orientierte.

3.3.2 Mini Mental Status Test (MMST)

Der MMST ist ein klinisch etablierter Screening-Test für Demenz (Folstein et al. 1983). Da Demenz häufig aufgrund der veränderten Wahrnehmung mit einem veränderten Schmerzempfinden einhergeht (Kunz et al. 2009) und bei Parkinson-Patienten mit einer Prävalenz von 30% gehäuft auftritt (Riedel et al. 2008), wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die von den 30 möglichen Punkten mindestens 25 erreichten. Auf diese Weise sollte eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch Demenz minimiert werden. Innerhalb dieses Tests werden Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit sowie die Sprache des Patienten überprüft.

3.3.3 Geriatric Depression Scale (GDS)

Neurochemische und funktionelle Störungen scheinen in der Ätiologie der Depression eine große Rolle zu spielen. Parkinson-Patienten leiden häufig unter einer Depression, wobei die exakte Prävalenz kontrovers diskutiert wird: so geben O'Sullivan et al. (2008) eine Prävalenz der Depression bei Patienten mit Non-Motorsymptomen von 2,9% an, Lemke (2008) berichtet hingegen über eine Prävalenz von 45%. Dies liegt vermutlich an Symptomüberschneidungen der beiden Erkrankungen, die eine Feststellung der Ursache der Beschwerden erschweren. Depressive Patienten können eine psychomotorische Verlangsamung bis hin zur Apathie aufweisen, welche bei depressiven Parkinson-Patienten jedoch ebenso gut auf neurologisch-motorischen Defiziten beruhen können.

Da eine Depression Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung hat, sollten unsere Patienten eine GDS von maximal 7 und die Kontrollprobanden von maximal 4 haben, um an der Studie teilzunehmen zu dürfen. Die 1982 von Yesavage et al. entwickelte GDS eignet sich sowohl als Screening- als auch als diagnostische Skala zur Feststellung einer Depression bei Parkinson-Patienten (Ertan et al. 2005; Sheikh et al. 1991).

3.3.4 McGill Pain Questionnaire

Zur Einschätzung von Qualität und Quantität klinischer Schmerzen entwickelten Melzack und Torgerson (1975) den McGill Pain Questionnaire. Er beinhaltet 78 Adjektive in 20 Untergruppen und vier Kategorien, die die Probanden/Patienten durch Ankreuzen ihren Schmerzen zuordnen können. So werden jeweils eine sensorische, affektive, evaluierende und sensorisch-affektive Kategorie gebildet, mit deren Hilfe der Schmerz in seinen unterschiedlichsten Aspekten erfasst werden kann.

Zur Auswertung werden die beiden Werte NWC (number of words chosen) und der PRI (pain rating index) herangezogen. Letzterer bezieht die unterschiedlichen Wertigkeiten der ausgewählten Begriffe mit ein.

3.3.5 Schmerzfragebogen

In diesem selbst erstellten Fragebogen wurden Dauer, Verlauf, Qualität und Ansprechen von akuten und chronischen Schmerzen auf die Parkinson-

Medikation erfasst. Die Patienten sollten ihre Schmerzen einer der fünf Schmerzkategorien von Ford zuordnen (Ford 1998, s. 1.2.1), des Weiteren bewerteten sie ihre mittlere und ihre maximale Schmerzintensität auf einer horizontalen visuellen Analogskala (s. 3.3.7).

3.3.6 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Der State-Trait-Angstinventar dient der Unterscheidung von Angst als Zustand und Angst als Charaktereigenschaft und wird sowohl in der Klinik als auch zur Entwicklung weiterer Angst-Fragebögen genutzt.

Die im von uns verwendeten ersten Teil, der State-Angstskala, aufgeführten 20 Aussagen sollen vom Probanden dahin gehend beurteilt werden, ob sie „überhaupt nicht“, „ein wenig“, „ziemlich“ oder „sehr“ auf ihn zutreffen. Zehn Aussagen sind positiv formuliert („Ich fühle mich wohl“), zehn negativ („Ich bin verkrampft“). Auf diese Weise wird der augenblickliche Gefühlszustand des Probanden erfasst.

In der Trait-Angstskala, dem zweiten Teil des STAI, wird der Angstzustand des Probanden hingegen als allgemeine Charaktereigenschaft beurteilt, indem er die Aussagen hinsichtlich der Häufigkeit im täglichen Leben bewertet („fast nie“ (1), „manchmal“ (2), „oft“ (3), „fast immer“ (4)).

In dieser Studie füllten die Probanden die State-Angstskala nach der Messung aus. Auf diese Weise sollte geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der subjektiven Schmerzempfindung während der Messung und der Ängstlichkeit danach besteht. Da eine bestehende Angst auch die Schmerzempfindung beeinflusst (Okawa et al. 2005) und Patienten mit chronischen Schmerzen ängstlicher sind (Pagano et al. 2004), diente dieser Fragebogen zur Beurteilung einer veränderten Schmerzwahrnehmung aufgrund einer bestehenden Ängstlichkeit.

3.3.7 Visuelle Analogskala (VAS)

Eine visuelle Analogskala ist eine eindimensionale Skala, die zur Angabe der Schmerzintensität genutzt wird und sensitiver ist als rein deskriptive Verfahren (Paul-Dauphin et al. 1999). Es gibt verschiedene Ausführungen einer VAS, beispielsweise eine horizontale und eine vertikale. Um möglichst präzise und vergleichbare Ergebnisse zu gewinnen, ist es wichtig, sich auf eine Ausführung

zu beschränken und diese konsequent einzusetzen. In dieser Studie wurde eine horizontale VAS verwendet, wobei „keine Schmerzempfindung“ dem Wert 0 und „unerträglich starker Schmerz“ dem Wert 100 entspricht. Der Wert 50 als Ankerpunkt entspricht einer ersten beginnenden Schmerzwahrnehmung, wodurch diese Skala einen nicht schmerzhaften (0-49) und einen schmerzhaften (50-100) Anteil hat. Nach Erklärung der Skala vor Beginn der Messung wurde sie während des gesamten Versuchs zur Beschreibung der Schmerzintensität benutzt.

3.4 Technische Hilfsmittel

3.4.1 Elektromyographie (EMG)

Die elektrophysiologischen Untersuchungen wurden anhand eines Elektromyographie (EMG)-Gerätes (Viking IV D, VIASYS Healthcare, Dublin, Ohio, USA) mit modifizierter Software gemacht. Bei jedem Patienten/Probanden wurde zunächst eine Suralisneurographie durchgeführt, um die Nervenleitgeschwindigkeit und –amplitude zu bestimmen. Teilnehmen durften nur diejenigen, die eine Nervenleitgeschwindigkeit von mindestens 40 m/s sowie eine Amplitude von mindestens 5 μ V aufwiesen. Des weiteren diente die Suralisneurographie der Auffindung des Messpunktes über dem N. suralis, welcher während des gesamten Versuchsablaufs unter anderem zur Aufzeichnung des nozizeptiven Flexorreflexes (NFR) genutzt wurde.

Zur Suralisneurographie wird die Stimulationselektrode an der Wade des auf dem Bauch liegenden Patienten aufgebracht und zwei sensible Ableitungselektroden zwischen Außenknöchel und Achillessehne befestigt. Nach Auffinden des Nervs bei zunächst niedrigen Stromstärken wird der Reiz um 10 mA erhöht, um anschließend 20 Messungen hintereinander zu mitteln, welche zu den gewünschten Messwerten führen.

Für die folgenden Schmerz- und Reflexmessungen wird weiterhin am Messpunkt über dem N. suralis stimuliert, die Ableitung erfolgt jedoch über zwei Elektroden auf dem Fibulaköpfchen und dem Muskelbauch des kurzen M. biceps femoris. Durch motorische Stimulation des N. suralis reagiert der M. biceps femoris mit dem nozizeptiven Flexorreflex. Dieser cutan evozierte Flexorreflex hat zwei Anteile: den RII-Reflex, der eine kurze Latenz von 40 bis

70 ms aufweist und durch schmerzlose Reize hervorgerufen wird, die als prickelnde Sensationen empfunden werden (Sandrini et al. 1993); der RIII-Reflex ist die zweite Komponente und hat eine längere Latenz von 90-130 ms und ist mit einem schmerzhaften Reflex auf der Stimulationsseite assoziiert. Da für diese Untersuchungen nur der für experimentelle Schmerzstudien valide RIII-Reflex (Micalos et al. 2009) relevant ist, wurde ein Bereich von 90-150 ms gewählt. Alle davor oder danach auftretenden Antworten wurden als RII-Reflex oder als Bewegungsartefakt gewertet und gingen nicht in die Auswertungen ein. Ab einer Amplitudenhöhe von 50 μV wurde ein Reflex als valide gewertet, um Artefakte der Ausgangslinie sicher auszuschließen.

Der applizierte motorische Reiz setzte sich aus fünf aufeinander folgenden Impulsen mit jeweils einer Millisekunde Dauer bei einer Frequenz von 250 Hz zusammen. Zur Vermeidung von Gewöhnungs- oder Sensibilisierungsreaktionen der Versuchsperson an den Reiz wurden die Stimulationen im Abstand von 20 Sekunden abgegeben.

3.4.2 Thermal Sensor Analyser (TSA)

Zur thermischen Stimulation wurde ein Thermal Sensor Analyser (TSA) von Medoc Advanced Medical Systems genutzt, welcher ein Peltier-basiertes Stimulationsinstrument mit einer 30x45 mm² großen Kontaktthermode besitzt (Medoc TSA-2001, Ramat Yishai, Israel). Anhand der thermischen Testung ist es möglich, die quantitative Funktion von somatischen kleinen Nervenfasern darzustellen. Die Schmerz Wahrnehmung für Hitze- und Kälteschmerz wird dabei über A δ - und C-Fasern vermittelt. In dieser Studie wurden ausschließlich Hitzeschmerzschnellen untersucht, also hauptsächlich C-Faser-vermittelte Schmerzen.

Als Hitzeschmerzschnelle ist die Temperatur zu definieren, die einer ersten leichten Schmerz Wahrnehmung beim Übergang von „heiß“ zu „schmerzhaft“ entspricht. Zur Bestimmung der individuellen Hitzeschmerzschnelle der Studienteilnehmer wurde die o. g. Thermode auf der Palmarseite des Unterarms befestigt. Mit der freien Hand konnten die Teilnehmer die Temperatur per Mouseclick verändern: ein Click auf die rechte Mousetaste des an das TSA-Gerät angeschlossenen Computers bewirkte eine Temperaturerhöhung um 0,7°C/s, ein Click auf die linke Taste eine

Temperaturerniedrigung um diesen Wert. So stellten die Probanden und Patienten, ausgehend von einer körperwarmen Temperatur von 35 °C, die Temperatur ein, die als Hitzeschmerzschwelle definiert ist. Dies erfolgte fünf Mal mit dazwischen liegenden Pausen von zwei Minuten – zweimal als Probedurchlauf und dreimal als gewertete Messungen, deren Mittelwert für die weitere Untersuchung als Hitzeschmerzschwelle benutzt wurde.

Ausgeschlossen wurden Probanden und Patienten, die die Anweisungen nicht selbstständig durchführen konnten und deren Temperaturwerte mehr als 3 °C Unterschied aufwiesen, was auf ein Nichtverständnis des Untersuchungszwecks hindeutete.

3.4.3 Untersuchungsablauf

Am Vorabend der experimentellen Untersuchung wurden die Patienten im „on“ im Hinblick auf motorische Defizite untersucht und anhand des UPDRS Motorscore der Schweregrad der Erkrankung eingeschätzt. Sowohl Patienten als auch Probanden haben im Zuge dessen die oben beschriebenen Fragebögen beantwortet.

Die experimentelle Untersuchung folgte am Morgen zwischen 6 und 9 Uhr. Nach Überprüfung der Ausschlusskriterien, Dokumentation von Herzfrequenz, Blutdruck und aktuellem Schmerz mit Hilfe der visuellen Analogskala erfolgte die elektrophysiologische Untersuchung. Zunächst bestimmten die Teilnehmer nach der oben beschriebenen Methode anhand des TSA-Geräts ihre subjektive Hitzeschmerzschwelle; Probanden hatten die Thermoderme stets am rechten Unterarm, Patienten auf der weniger betroffenen Seite, da an der schwerer betroffenen Seite die Elektromyographie erfolgen sollte. Die Applikation der Reize auf unterschiedlichen Körperseiten ist notwendig, um mit beiden Schmerzreizen nicht ein und denselben Schmerzweg zu aktivieren.

Anschließend wurde die Suralisneurographie durchgeführt, um zum einen Nervenleitgeschwindigkeit und Amplitude zu bestimmen, zum anderen um den Punkt aufzusuchen, an dem der größte Ausschlag mit dem EMG-Gerät erzeugt werden konnte und als Messpunkt für die folgenden Messungen zu markieren.

Nachdem die Ableitelektroden auf Fibulaköpfchen und Muskelbauch des kurzen M. biceps femoris umgeklebt wurden, konnte die individuelle elektrische Schmerzschwelle anhand der Up-down-staircase-Methode bestimmt werden (s.

Anhang, Anleitung), wobei die Teilnehmer die Reize bezüglich ihrer Schmerzhaftigkeit bewerten mussten. Nach dreimaliger Ermittlung der Schmerzschwelle wurde der Mittelwert berechnet. Darauf erfolgte die Bestimmung der NFR-Schwelle auf die gleiche Art und Weise mit dem Unterschied, dass sie dieses Mal nicht der Proband/Patient bestimmte, sondern das erste Auftreten des RIII-Reflexes in dem zuvor definierten Zeitfenster von 80-150 ms mit einer Amplitude $\geq 50 \mu\text{V}$.

Zum Schluss beantworteten die Probanden und Patienten noch den STAI, um ihre aktuelle Gefühlslage und Ängstlichkeit zu bestimmen.

3.4.4 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mittels statistical package for social science (SPSS) Version 17.0, die statistische Signifikanz lag bei $\alpha=0.05$. Die deskriptiven Statistiken wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben.

Eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) wurde angewendet, um den Effekt des Faktors Krankheit (Parkinson vs. gesunde Probanden) auf die NFR-Schwelle, elektrische sowie Hitzeschmerzschwelle der gesamten Patientengruppe zu ermitteln. Nachfolgend wurden MANOVA des gleichen Designs auf die drei verschiedenen Patientengruppen angewendet, welche anhand ihres UPDRS Motorscores definiert wurden, jeweils im Vergleich zu gesunden Probanden.

Des weiteren erfolgte eine MANOVA mit dem Faktor „klinischer Schmerz“ (PD mit vs. PD ohne klinische Schmerzen), um den Einfluss von generellen klinischen Schmerzen sowie aktuellem Schmerz während der Untersuchung zu bestimmen. Kovarianzanalysen sollten den vermeintlichen Einfluss der GDS-Werte und des Geschlechts auf die Schwellen beleuchten. Pearson's Korrelationskoeffizienten wurden berechnet, um Zusammenhänge zwischen klinischen und experimentellen Parametern zu erfassen.

Einfache Gruppenvergleiche wurden mit Hilfe von Student's t-tests für unabhängige Variablen durchgeführt. Deskriptive Statistiken sind in Form von Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Parameter

Neben experimentell erhobenen Daten gingen in die Auswertung Daten aus dem UPDRS Motorscore (Part III), dem MMST, der GDS, dem Schmerzfragebogen und dem STAI ein. Außerdem wurden Alter, Geschlecht und am Tag der Messung erhobene Vitalparameter berücksichtigt.

Die 29 Parkinsonpatienten bildeten die Patienten-Gruppe. Sie bestand aus 9 weiblichen und 20 männlichen Teilnehmern zwischen 38 und 83 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 63.7 ± 11.5 Jahre. Die Gruppe der 27 gesunden und schmerzfreien Kontrollen zählte 16 Frauen und 11 Männer zwischen 42 und 82 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 62.6 ± 10.1 Jahren. Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Alters nicht signifikant (s. Tabelle 1). Allerdings zeigte sich ein bedeutender Unterschied in der Geschlechterverteilung.

Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten betrug 7.4 ± 6.5 Jahre. Der durchschnittliche UPDRS Motorscore lag bei 25.6 ± 10.2 und das mittlere H&Y Stadium bei 1.8 ± 0.7 . UPDRS III und Krankheitsdauer korrelierten moderat ($r = 0.644$; $p < 0.001$). Patienten und Probanden mit signifikanter Depression (cut-off PD-Patienten $GDS \geq 8$, Kontrollprobanden ≥ 5) oder Demenz ($MMST < 25$) wurden von der Teilnahme ausgeschlossen, um den möglichen Einfluss auf das Schmerzempfinden und somit auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen weitgehend zu minimieren. Da die GDS allerdings Fragen enthält, die sich auf motorische Funktionen beziehen, wurde die ursprüngliche Grenze von 5 bei den Patienten auf 8 Punkte erhöht. Im Allgemeinen zeigten sich bei PD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant höhere GDS-Werte ($T(54) = -5.440$, $P < 0.001$). Im MMST waren die Werte der Patientengruppe signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe ($T(54) = 2.214$, $P < 0.05$).

Die Patientengruppe wurde anhand des Schweregrades der Erkrankung, gemessen am UPDRS Motorscore im „on“, in drei Untergruppen unterteilt. Zur Zeit des Experiments hatten neun Patienten einen Score unter 20 (=PD A), 11 zwischen 20 und 30 (=PD B) und 9 zwischen 30 und 50 (=PD C) (s. Tabelle 2).

	PD N=29	KG N=27	PD vs. KG P
Alter [Jahre]	63.7 ± 11.5	62.6 ± 10.1	=0.700
Erkrankungsdauer [Jahre]	7.4 ± 6.5	0	
UPDRS III	25.6 ± 10.2	0	
H&Y	1.8 ± 0.7	0	
L-Dopa [mg]	827 ± 770	0	
MMST (>24/30)	28.9 ± 1.3	29.5 ± 0.8	<0.05
GDS (≤7/15)	3.3 ± 2.0	1.0 ± 1.0	<0.001
Schmerzprävalenz [%]	79	0	
Schmerztyp [%]:			
- Muskuloskelettal	74		
- Dystonie-assoziiert	13		
- Radikulär	4		
- Zentral	0		
- Akathisia	9		
VAS (1-100)	44.4 ± 27.2	0	

Tabelle 1: Klinische Merkmale der Parkinson-Patienten (PD) und der Kontrollgruppe (KG) im Vergleich, angegeben in Mittelwerten ± Standardabweichung.

Der Schweregrad der Erkrankung gemäß UPDRS Motorscore spiegelt sich in der zunehmenden Krankheitsdauer, L-Dopa-Äquivalenzdosis und im Hoehn & Yahr-Stadium der entsprechenden Gruppen wider. Die L-Dopa-Äquivalenz-Dosen wurden anhand der Erkenntnisse von Möller et al. (2005) bestimmt.

Die Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck waren bei Patienten und Kontrollprobanden generell ähnlich. Nur im Vergleich der Gruppe PD B mit der Kontrollgruppe hatten die Patienten eine signifikant höhere Pulsfrequenz ($T(36) = -2.205$; $P = 0.034$), was sich aber bei den anderen Gruppen nicht fortsetzte (siehe Tabelle 2).

	PD A N=9	PD B N=11	PD C N=9	PD N=29	KG N=27	PD A vs KG <i>P</i>	PD B vs KG <i>P</i>	PD C vs KG <i>P</i>	PD vs KG <i>P</i>
Alter [J]	64.7 ± 6.5	66.8 ± 7.3	55.3 ± 12.5	63.7 ± 11.5	62.6 ± 10.1	0.814	0.414	0.07	0.7
Erkrankungsdauer [J]	3.1 ± 3.4	7.2 ± 6.3	11.8 ± 6.6	7.4 ± 6.5					
UPDRS III	13.8 ± 5.0	26.0 ± 2.9	37.0 ± 5.1	25.6 ± 10.2					
H&Y	1.3 ± 0.5	1.8 ± 0.8	2.3 ± 0.5	1.8 ± 0.7					
L-Dopa [mg]	591 ± 1038	715 ± 449	1199 ± 716	827 ± 770					
MMST (>24/30)	28.9 ± 1.2	28.9 ± 1.6	28.8 ± 1.2	28.9 ± 1.3	29.5 ± 0.8	0.183	0.289	0.13	<0.05
GDS (≤7/15)	3.7 ± 2.4	2.9 ± 1.6	3.4 ± 2.0	3.3 ± 2.0	1.0 ± 1.0	0.011	0.002	0.006	<0.001
Schmerzprävalenz [%]	78	82	78	79	0				
Schmerztyp [%]:									
- Muskuloskelettal	43	78	100	74					
- Dystonie-assoziiert	0	11	0	13					
- Radikulär	29	11	0	4					
- Zentral	0	0	0	0					
- Akathisia	29	0	0	9					
Mittlere VAS (1-100)	46 ± 21	59 ± 11	63 ± 13	56 ± 16					
Maximale VAS (1-100)	70 ± 11	80 ± 10	82 ± 14	78 ± 12					
STAI	39.7 ± 6.5	42.6 ± 8.1	39.4 ± 4.4	40.9 ± 6.7	34.9 ± 9.2	0.155	0.019	0.054	0.009
Herzfrequenz [bpm]	72.2 ± 7.7	76.9 ± 10.8	75.4 ± 6.1	74.4 ± 9.3	69.3 ± 9.2	0.397	0.034	0.071	0.2
Syst. RR [mmHg]	122.9 ± 14.8	131.2 ± 15.7	133 ± 19.9	131.8 ± 17.4	133 ± 13.3	0.062	0.708	0.99	0.343
Diast. RR [mmHg]	76.6 ± 12.4	85.1 ± 11.0	86 ± 10.1	82.8 ± 11.3	82.7 ± 10.6	0.161	0.532	0.416	0.985

Tabelle 2: Klinische Merkmale der drei Patienten-Gruppen (PD A-C) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (KG), angegeben in Mittelwerten ± Standardabweichung.

4.2 Spinale Nozizeption und subjektive Schmerzwahrnehmung

Eine MANOVA mit dem Gruppenfaktor „Erkrankung“ und der NFR-, der elektrischen und der Hitzeschmerzschwellen als abhängige Variablen zeigte einen signifikanten Effekt des Faktors „Erkrankung“ [$F(3,52) = 6.083, P < 0.001$] mit signifikant niedrigeren NFR-Schwellen [$F(1,54) = 17.850, P < 0.001$] und elektrischen Schmerzschwellen bei den Patienten [$F(1,54) = 4.860, P = 0.032$] (Tabelle 3).

Kovarianz-Analysen mit der GDS, dem Geschlecht und der mittleren und maximalen VAS als Kovariate zeigten hingegen keine signifikanten Effekte auf die Schwellen [$F(3,51) = 2.194, P = 0.100$; $F(3,51) = 0.211, P = 0.889$; $F(3,51) = 1.170, P = 0.330$; $F(3,51) = 1.492, P = 0.228$].

Bei der Korrelation von elektrischen Schmerzschwellen mit NFR-Schwellen wurden bei der Kontrollgruppe im Gegensatz zur Patienten-Gruppe höhere Korrelationen gesehen ($r = 0.690$; $P < 0.001$ vs. $r = 0.472$; $P = 0.010$).

	PD	KG	PD vs. KG
Schmerzschwellen	N=29	N=27	P
Hitzeschmerzschwelle [°C]	44.6 ± 1.6	45.2 ± 1.1	=0.111
Elektrische Schmerzschwelle [mA]	7.97 ± 3.8	10.97 ± 6.2	=0.032
NFR-Schwelle [mA]	10.7 ± 4.1	16.6 ± 6.3	<0.001

Tabelle 3: Schmerz- und Reflexschwellen der PD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (KG), angegeben in Mittelwerten ± Standardabweichung.

4.3 Klinische Progredienz und Schwellenbestimmung

Der Vergleich der PD A-Gruppe mit der Kontrollgruppe ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der drei Schwellen [$F(3,33) = 1.120$, $P = 0.333$]. In den Post-hoc-Tests fand sich lediglich eine Tendenz für eine erhöhte spinale Nozizeption ($P = 0.072$; siehe Tabelle 4). Bei der Gegenüberstellung von PD B-Patienten und der Kontrollgruppe resultierte ein grenzwertig signifikanter Unterschied [$F(3,34) = 2.847$, $P = 0.052$] mit einer niedrigeren NFR-Schwelle bei den Patienten [$F(1,36) = 6.838$, $P = 0.013$]. Weiterhin wurden signifikante Unterschiede beim Vergleich der Gruppe PD C mit gesunden Kontrollen gefunden [$F(3,32) = 6.973$, $P < 0.001$] (s. Tabelle 4 / Abb. 7). Sowohl die Hitze- und elektrische Schmerzschwelle als auch die NFR-Schwelle waren bei den Patienten signifikant niedriger [$F(1,34) = 6.748$, $P = 0.014$; $F(1,34) = 4.030$, $P = 0.053$; $F(1,34) = 15.116$, $P < 0.001$]. In dieser Gruppe von relativ jüngeren PD-Patienten spielte die unausgeglichene Geschlechtsverteilung (2 weibliche, 7 männliche Patienten) keine Rolle, da eher bei weiblichen Probanden niedrigere Schwellen zu erwarten sind. Kovarianzanalysen zeigten keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf einen der Gruppenvergleiche [KG vs. PD A: $F(3,31) = 0.956$; $P = 0.426$; KG vs. PD B: $F(3,33) = 0.687$; $P = 0.566$; KG vs. PD C: $F(3,31) = 0.708$; $P = 0.554$].

Zusätzlich ließ die leicht negative Korrelation von UPDRS Motorscore mit der NFR-Schwelle erkennen, dass sich mit zunehmender motorischer Beeinträchtigung die Schwelle des Schmerzreflexes erniedrigt ($r = -0.390$; $P = 0.037$). Auch zwischen der L-Dopa-Äquivalenzdosis und der Hitzeschmerzschwelle fand sich eine negative Korrelation ($r = -0.486$; $P = 0.007$), sowie auch eine Tendenz für eine negative Korrelation zwischen der L-Dopa-Äquivalenzdosis und den NFR-Schwellen ($r = -0.349$; $P = 0.064$). Überdies korrelierte die Erkrankungsdauer negativ mit der subjektiven Hitzeschmerzschwelle ($r = -0.378$; $P = 0.043$).

	PD A N=9	PD B N=11	PD C N=9	KG N=27	PD A vs. KG <i>P</i>	PD B vs. KG <i>P</i>	PD C vs. KG <i>P</i>
Schmerzschwellen							
Hitzeschmerzschwelle [°C]	44.9 ± 1.8	44.9 ± 1.8	44.2 ± 1.0	45.2 ± 1.1	=0.467	=0.426	=0.014
Elektrische Schmerzschwelle [mA]	8.1 ± 4.9	9.0 ± 3.5	6.7 ± 2.6	10.97 ± 6.2	=0.210	=0.324	=0.053
NFR-Schwelle [mA]	12.3 ± 5.3	11.3 ± 3.8	8.3 ± 1.7	16.6 ± 6.3	=0.072	=0.013	<0.001

Tabelle 4: Vergleich der experimentellen Schmerz- und Reflexschwellen der drei Patientengruppen (PD A-C) mit der Kontrollgruppe (KG), angegeben in Mittelwerten ± Standardabweichung.

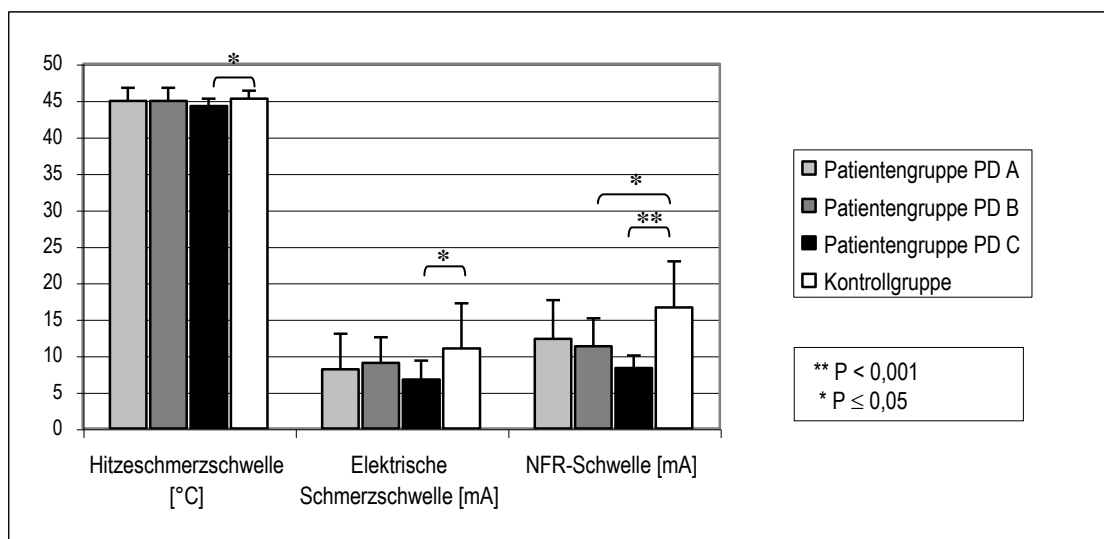


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Schmerz- und Reflexschwellen der drei Patientengruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

4.4 Klinischer Schmerz bei M. Parkinson

Von allen an dieser Studie teilnehmenden Parkinson-Patienten berichteten 79% – unabhängig vom Krankheitsstadium – über Parkinson-assoziierte Schmerzen. Dabei handelte es sich wie in der Studie von Giuffrida et al. (2005) überwiegend um muskuloskelettale Schmerzen. Über zentrale Schmerzen wurde in unserem Patientenkollektiv nicht berichtet.

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Schweregrade, bezogen auf den UPDRS Motorscore, litten 78% der PD A Patienten, 82% der PD B Patienten sowie 78% der PD C Patienten unter Parkinson-assoziierten Schmerzen. Maximale VAS-Werte korrelierten leicht mit der UPDRS Motorscore ($r = 0.449$, $P = 0.031$). Mittlere VAS-Werte und Krankheitsdauer sowie UPDRS Motorscore korrelierten nicht signifikant. Gruppenvergleiche zeigten Tendenzen für höhere mittlere und maximale VAS-Werte im klinischen Verlauf (PD A vs. PD C: $P = 0.087$ und $P = 0.064$; PD A vs. PD B: $P = 0.126$ und $P = 0.054$).

Eine MANOVA mit dem Gruppenfaktor „Parkinson-assoziierte klinische Schmerzen“ und der NFR-, der elektrischen und der Hitzeschmerzschwelle als abhängige Variablen zeigte einen signifikanten Einfluss der Schmerzen auf die elektrische Schmerzschwelle [$F(3,25) = 3.803$, $P = 0.023$] mit signifikant niedrigeren Schwellen bei der Gruppe mit Parkinson-assoziierten Schmerzen (7.0 ± 3.2 vs. 11.7 ± 3.8) [$F(1,27) = 106.16$, $P = 0.004$]. Der Gruppenfaktor „klinische Schmerzen zum Zeitpunkt der Messung“ hatte hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Schmerzschwellen [$F(3,25) = 0.681$, $P = 0.572$].

4.5 Einfluss von Ängstlichkeit auf Schmerzen und Schwellen

Angst kann einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben (Okawa et al. 2005). Um festzustellen, ob dies auch bei den untersuchten Patienten der Fall war, wurden Gruppenvergleiche durchgeführt und Korrelationen berechnet.

Bei Betrachtung der erreichten Punktzahlen im STAI waren signifikant höhere Werte bei der Gesamtgruppe der Parkinson-Patienten auffällig ($T(46.865) = -2.741$; $P = 0.009$). Im Vergleich der UPDRS-Untergruppen mit den gesunden Kontrollen zeigten sich höhere STAI-Werte bei den Patienten der Gruppe PD B ($T(36) = -2.453$; $P = 0.019$). Die Punktzahlen der PD C-Gruppe waren im

Vergleich zur Kontrollgruppe nur grenzwertig signifikant erhöht ($T(29.3) = -2.01$; $P = 0.054$).

Pearson's Korrelationen ergaben in der Gruppe PD A eine signifikante positive Korrelation zwischen STAI und NFR-Schwelle [$r = 0.712$; $P = 0.031$] und in der Gruppe PD C eine signifikante positive Korrelation des STAI mit der elektrischen Schmerzschwelle [$r = 0.823$; $P = 0.006$]. In der Gruppe PD B wurde kein linearer Zusammenhang zwischen STAI und Schmerzschwellen gefunden. Auch zwischen Ängstlichkeit und klinischen Schmerzen gab es statistisch keinen Zusammenhang.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In Rahmen der Studie wurde die experimentelle Schmerzwahrnehmung von 29 Parkinson-Patienten in Abhängigkeit von der Krankheitsprogression untersucht und mit dem Schmerzempfinden von 27 gesunden Probanden verglichen. Mögliche Einflussfaktoren wie Demenz, Depression und Ängstlichkeit wurden anhand von Fragebögen erfasst. Dabei zeigten sich bei den Parkinson-Patienten signifikant höhere Depressions-Werte (GDS) als bei den Kontrollprobanden. Die MMST-Werte waren bei den Patienten signifikant niedriger als bei den Kontrollprobanden. Das Vorliegen einer manifesten Depression oder Demenz ist jedoch unwahrscheinlich: alle Teilnehmer, die die zuvor definierten Grenzwerte von GDS und MMST nicht einhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Der durchschnittliche UPDRS Motorscore lag bei 25.6 ± 10.2 und das mittlere H&Y Stadium bei 1.8 ± 0.7 . Zur Unterscheidung des Schweregrades der Erkrankung erfolgte eine Einteilung der Patienten in drei UPDRS-Untergruppen, wobei neun Patienten einen Score unter 20 (=PD A), 11 zwischen 20 und 30 (=PD B) und neun zwischen 30 und 50 (=PD C) hatten.

Im State-Angstinventar hatten die Parkinson-Patienten insgesamt sowie die Patienten der UPDRS-Untergruppen PD B und PD C signifikant höhere Werte als die gesunden Kontrollen. In Korrelationen des STAI mit den Schwellen zeigte sich in der Gruppe PD A eine signifikante positive Korrelation zwischen STAI und der Reflexschwelle, in der Gruppe PD C korrelierte der STAI positiv mit der elektrischen Schmerzschwelle.

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung zeigten sich bei den Parkinson-Patienten signifikant niedrigere Schwellen des nozizeptiven Flexorreflexes. Auch die elektrischen Schmerzschwellen waren bei den Patienten signifikant niedriger als bei den Probanden.

Mittels Kovarianz-Analysen mit der GDS, dem Geschlecht und dem mittleren und maximalen VAS-Score als Kovariate konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten Effekte auf die Schmerzschwellenbestimmung bestand.

Die Korrelation von elektrischer Schmerzschwelle mit der NFR-Schwelle zeigte bei der Kontrollgruppe eine höhere Korrelation als bei der Patientengruppe.

Dies weist auf eine mögliche Dissoziation von spinaler Nozizeption und Schmerzwahrnehmung bei den Patienten hin.

Um Veränderungen der Schmerzschwellen im Verlauf der Erkrankung zu untersuchen, erfolgte der Vergleich zwischen der jeweiligen UPDRS-Untergruppe mit der Kontrollgruppe. Während sich zwischen Gruppe PD A und Kontrollgruppe nur eine Tendenz für eine niedrigere Reflexschwelle fand, zeigten sich zwischen Gruppe PD B und Kontrollgruppe niedrigere NFR-Schwellen bei den Patienten. Im Vergleich der Gruppe PD C mit der Kontrollgruppe waren Hitze-, elektrische und NFR-Schwellen der Patienten signifikant niedriger.

Eine signifikante negative Korrelation von UPDRS Motorscore mit der NFR-Schwelle sowie von L-Dopa-Äquivalenzdosis mit der Hitzeschmerzschwelle fiel auf. Auch die Erkrankungsdauer korrelierte negativ mit der Hitzeschmerzschwelle. Außerdem fand sich eine Tendenz für eine negative Korrelation von L-Dopa-Äquivalenzdosis mit der NFR-Schwelle.

Bei Betrachtung des Einflusses der Parkinson-assoziierten Schmerzen, unter denen 79% der teilnehmenden Parkinson-Patienten litten, wurde deutlich, dass die elektrische Schmerzschwelle bei schmerzgeplagten Patienten niedriger als bei schmerzfremen Patienten war. Auf die NFR- und die Hitzeschmerzschwelle hatten Schmerzen keinen Einfluss. Gruppenvergleiche der UPDRS-Untergruppen zeigten, dass eine Tendenz für steigende mittlere und maximale VAS-Werte im klinischen Verlauf der Erkrankung besteht.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Schmerz als Frühsymptom bei M. Parkinson?

Bisher wurden hauptsächlich olfaktorische Dysfunktion, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Inkontinenz, Depression sowie dysexekutive und visuo-spatiale Dysfunktionen für spezifische bzw. unspezifische nicht-motorische Frühsymptome des M. Parkinson gehalten, die motorischen Problemen sowohl vorausgehen als auch begleitend in frühen Krankheitsstadien auftreten können (Siderowf und Stern 2008; Becker et al. 2002). Der olfaktorische

Funktionsverlust stellt dabei ein für M. Parkinson spezifisches Frühsymptom dar. Depression und Obstipation sind hingegen Beispiele für unspezifische Symptome, die auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, und daher nicht eindeutig der Grunderkrankung Morbus Parkinson zugeschrieben werden können (Burke et al. 2008; Korczyn und Gurevich 2010).

Einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Studie sowie klinischen Beobachtungen zufolge kommen Parkinson-assoziierte Schmerzen bei 25% der Patienten als frühes nicht-motorisches Symptom der Erkrankung vor (Korczyn & Gurevich 2010; Defazio et al. 2008). Je nach Population und Erhebung leiden zwischen 40% und 83% der Parkinson-Patienten unter Schmerzen, die zum Teil in direktem Zusammenhang mit ihrer Grunderkrankung stehen (Ford 1998; Beiske et al. 2008). In der Studie von Nègre-Pagès et al. (2008) hatten zwei Drittel des Patientenkollektivs chronische Schmerzen, 39% davon PD-assoziiert. Diese Patienten waren jünger bei Krankheitsbeginn und hatten ausgeprägtere Parkinson-typische Symptome als PD-Patienten ohne Schmerzen oder mit Schmerzen anderer Genese. Darüber hinaus waren die Parkinson-assoziierten Schmerzen im medikamentösen „off“ intensiver und besserten sich nach dopaminergem Medikation.

Auch Lee et al. (2006) verzeichneten eine höhere Schmerzprävalenz: 85% der Parkinson-Patienten litten unter Schmerzen, überwiegend an unterschiedlichen Schmerzformen. Dabei kamen nicht PD-assoziierte Schmerzen mit einer Prävalenz von 64% etwas häufiger vor als PD-assoziierte Schmerzen.

Interessanterweise begannen die Schmerzen im Studienkollektiv von Beiske et al. (2008) meistens nach der Erstdiagnose des Morbus Parkinson. Schmerz wäre nach dieser Studie also nur selten ein Früh- oder präklinisches Symptom der Erkrankung.

PD-assoziierte Schmerzen traten häufig im Zusammenhang mit motorischen Symptomen und Wirkungsfluktuation der dopaminergen Medikation auf. Es besteht also offenbar ein Zusammenhang zwischen zentralem dopaminergen Defizit und PD-assoziiertem Schmerz (Tinazzi et al. 2006).

Als zentrales Ergebnis zeigt sich in dieser Studie eine unveränderte experimentelle Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten im motorischen Anfangsstadium. Bei Betrachtung der Ergebnisse wird folgendes deutlich: in der

Gruppe PD A fand sich lediglich eine Tendenz für eine erhöhte spinale Nozizeption. In der Gruppe PD B waren die Reflexschwellen signifikant erniedrigt, bei den stärker beeinträchtigten Patienten in der Gruppe PD C zusätzlich die Hitze- und elektrische Schmerzschwelle. Dies führt zu der Vermutung, dass bei Fortschreiten des dopaminergen Defizits auch die spinale Nozizeption zunimmt, was in diesem Experiment durch die früher erniedrigte NFR-Schwelle als objektive Schmerzschwelle und später auch der subjektiven Schmerzschwellen zum Ausdruck kommt. Zusätzlich korrelierten Krankheitsdauer, UPDRS Motorscore sowie dopaminerge Medikation mit erhöhter experimenteller Schmerzempfindung, was für eine Zunahme der Schmerzempfindlichkeit mit Fortschreiten der Erkrankung spricht.

Es wird deutlich, dass eine erhöhte experimentelle Schmerzempfindlichkeit bei diesem Studienkollektiv offenbar kein frühes Merkmal der Erkrankung darstellt. Wir können jedoch nicht vollkommen ausschließen, dass sie beispielsweise bei Patienten mit zentralen Schmerzen in einem frühen Krankheitsstadium verändert ist (Schestatsky et al. 2007).

Inwieweit die erhöhte spinale Nozizeption bei Fortschreiten der Erkrankung einen klinisch relevanten Parameter darstellt, sollten künftige Studien weiter untersuchen.

5.2.2 Pathophysiologische Veränderungen der Schmerzverarbeitung

Auf supraspinaler, spinaler und peripherer Ebene der Schmerzverarbeitung werden bei Morbus Parkinson Veränderungen gesehen.

Unter Berücksichtigung diverser experimenteller und klinischer Studien meinen Chudler und Dong (1995), dass die Basalganglien an verschiedenen Dimensionen der Schmerzverarbeitung maßgeblich beteiligt sind. Nozizeptive und andere somatosensorische Reize würden auf supraspinalem Level moduliert. Striatum, Substantia nigra und Globus pallidus sind nach ihren Vermutungen unter anderem an der Codierung der Intensität eines Schmerzstimulus beteiligt. Ihre Aufgabe sei das „gating“ nozizeptiver Information, bevor diese den cerebralen Cortex erreiche. Auf diese Weise wäre eine Regulation des Ausmaßes einer Bewegungsantwort auf einen Schmerzreiz durch die Basalganglien denkbar. Der nigrostriatale Defekt bei Morbus Parkinson bedeutet in der Konsequenz eine Dysfunktion dieses

Kontrollmechanismus: Schmerzreize, die beim Gesunden aufgrund des Selektionsvorgangs eventuell nicht fortgeleitet worden wären, könnten ungehemmt zum schmerzverarbeitenden Cortex vordringen.

Die Hypothese, dass die Basalganglien und das dopaminerge System in die Schmerzverarbeitung involviert sind, wird auch durch die Reduktion PD-assoziiierter Schmerzen und der experimentellen Schmerzwahrnehmung nach L-Dopa-Gabe unterstützt (Djaldeiti et al. 2004; Nègre-Pagès et al. 2008). In ihrer PET-Studie verglichen Brefel-Courbon et al. (2005) die Schmerzschwellen von PD-Patienten und gesunden Kontrollen vor und nach L-Dopa-Gabe, sowie die Aktivität verschiedener Cortexareale während der Stimulation. Im medikamentösen „off“ trat bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikant gesteigerte Aktivierung der rechten posterioren Insel, des rechten präfrontalen und des linksanterioren cingulären Cortex durch die Schmerzen auf. Die Patienten profitierten von der L-Dopa-Gabe, indem die Schmerz-induzierte Aktivierung der betroffenen Cortexareale parallel zur Schmerzempfindung reduziert wurde, während die Aktivität bei den Kontrollprobanden unverändert blieb. Diese Unterschiede bestärken die Vermutung, dass der zentrale Dopaminmangel bei M. Parkinson die Schmerzverarbeitung beeinflusst.

Auch die Erkenntnisse von Juri et al. (2010) unterstützen die „gating“-Hypothese von Chudler und Dong (1995): die Basalganglien erhalten zahlreiche Afferenzen, zum Beispiel aus dem Cortex und dem Thalamus, während sie vergleichsweise wenige efferente Signale senden. Dies erfordert einen präzisen Selektionsprozess. Dabei spielt die nigrostriatale dopaminerge Projektion eine fundamentale Rolle, indem sie sowohl prä- als auch postsynaptische glutamaterge Afferenzen moduliert. Diese zentrale Selektionsfunktion haben die Basalganglien offenbar auch für somatosensorische Afferenzen wie Schmerz, die bisher noch nicht als eine Domäne der Basalganglien erachtet wurden. Bei verminderter dopaminergischer Aktivität kommt es zur Dysfunktion dieses Selektionsprozesses und in der Folge zu Schmerzen (Juri et al. 2010).

Das klinische Fortschreiten der Parkinson-Krankheit scheint auch mit einer Erhöhung der Nozizeption auf spinaler Ebene einherzugehen (Gerdelat-Mas et al. 2007; Mylius et al. 2009). Diese Beobachtung, die auch in den

Unterschieden zwischen unseren Patientengruppen deutlich wird, könnte den Ergebnissen von Braak et al. (2007) entsprechen: in ihrer Post-mortem-Studie fanden sie Lewy bodies in Hirnstamm und Rückenmark, vor allem in der Lamina I des dorsalen Hinterhorns. Es ist denkbar, dass genau diese synucleinhaltigen Einschlusskörperchen an der Entstehung von Schmerzen bei M. Parkinson beteiligt sind, indem sie Veränderungen der spinalen Nozizeption hervorrufen. In der Studie von Barnes et al. (1979) werden Lamina V-Neurone durch die Stimulation der Substantia nigra aktiviert, wodurch die Antwort auf nozizeptive Reize unterbunden wird. Die deszendierende Schmerzhemmung über das DNIC-System geht auf multirezeptive „wide dynamic range“-Neurone in den tiefen Laminae des Hinterhorns zurück, die unter anderem auch in der Lamina V liegen. Sie spielen unter anderem eine Schlüsselrolle in der Schmerzverarbeitung. DNIC werden durch periphere A δ - und C-Fasern getriggert, involvieren zentrale Strukturen des Hirnstamms und werden von absteigenden Fasern des dorsalen Funiculus vermittelt (Le Bars 2002). Dieser dorsolaterale Funiculus, Teil der deszendierenden Schmerzhemmung, besteht aus serotonergen und noradrenergen Neuronen und steht unter cerebraler Kontrolle (Pud et al. 2009), was die Komplexität und Anfälligkeit der endogenen Analgesie für neurodegenerative Prozesse verdeutlicht. Veränderungen des DNIC-Systems bei Morbus Parkinson konnten jedoch nicht gezeigt werden (Mylius et al. 2009).

Im Zuge der Neurodegeneration bei Morbus Parkinson sind auch noradrenerge, serotonerge und cholinerge Neurone betroffen und damit möglicherweise an der veränderten Nozizeption beteiligt, was in der Ursachenforschung von PD-assoziierten Schmerzen und veränderten Schmerzschwellen berücksichtigt werden sollte. Die noradrenergen Neurone des Locus coeruleus sind beispielsweise maßgeblich an der Innervation des Hinterhorns und des Rückenmarks beteiligt, wo sie aufsteigende nozizeptive Wege inhibieren. Da der Grad der Neurodegeneration des Locus coeruleus vergleichbar gravierend ist wie der Dopaminverlust in der Substantia nigra, wäre auch dieser als möglicher Ursprungsort der veränderten Nozizeption bei PD denkbar (Buzas und Max 2004).

Auf peripherer Ebene wurden ebenfalls Veränderungen schmerzverarbeitender Strukturen gefunden. In ihrer klinischen Studie konnten Nolano et al. (2008) zeigen, dass Parkinson-Patienten im „on“ höhere Schmerzschwellen aufweisen als gesunde Probanden. Sie stellten fest, dass es bei ihnen zu einer cutanen Denervation und damit zum Verlust von Nozizeptoren kommt, der mit der Schwere der Erkrankung korreliert und auf der stärker betroffenen Seite ausgeprägter ist. Hautbiopsien von PD-Patienten wiesen einen Verlust epidermaler Nervenfasern und Meissner-Körperchen auf.

Ferner tritt bei Parkinson-Patienten öfter eine Polyneuropathie auf als bei nicht-PD-Patienten. Der kausale Zusammenhang ist noch nicht nachgewiesen, jedoch liegt die Ursache möglicherweise in einem Vitamin B-12-Mangel, der mit der L-Dopa-Einnahme assoziiert sein könnte. Bei Vitamin B-12- und Folsäure-Mangel fallen vermehrt Homocystein und Methylmalonsäure an, die möglicherweise für die Entstehung einer Polyneuropathie verantwortlich sind (Toth et al. 2010, Rajabally et al. 2011). Sollte sich eine iatrogene Ursache für die Polyneuropathie bei PD-Patienten in weiteren Studien bestätigen, könnte eine Nahrungsergänzung mit Vitamin B12 und Folsäure parallel zur L-Dopa-Therapie zur Prävention dieser Komplikation bei Parkinson-Patienten sinnvoll sein.

5.2.3 Besteht ein Zusammenhang zwischen klinischen und experimentell induzierten Schmerzen?

Die Schmerzverarbeitung weist bei Parkinson-Patienten Veränderungen auf zentraler, spinaler und peripherer Ebene auf. Klinische, nicht krankheitsassoziierte Schmerzen treten bei PD-Patienten genauso häufig auf wie in einer entsprechenden Kontrollgruppe (Nègre-Pagès et al. 2008; Lee et al. 2006). Die Prävalenz krankheitsassoziiierter Schmerzen liegt je nach Population und Studie zwischen 40 und 83% (Ford 1998; Beiske et al. 2009).

Die Mehrheit der aktuellen Studien befasste sich mit der Messung der experimentellen Schmerz Wahrnehmung im medikamentösen „off“. So fanden Brefel-Courbon et al. (2005) niedrigere experimentelle Schmerzschwellen bei PD-Patienten als bei gesunden Kontrollprobanden, die sich nach L-Dopa-Gabe normalisierten. Darüber hinaus konnten sie mittels PET zeigen, dass im „off“ eine schmerzinduzierte Aktivierung der rechten Insel, des präfrontalen und

linken anterioren cingulären Cortex hervorgerufen wird, die durch Levodopa signifikant reduziert werden kann. Gerdelat-Mas et al. (2007) stellten zudem fest, dass die erniedrigte Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes bei PD-Patienten durch L-Dopa-Gabe erhöht wird.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Normalisierung der Schmerzschwellen durch L-Dopa offenbar auf spinalem und zentralem Level geschieht. Die veränderte Nozizeption kann also zum einen dem zentralen dopaminergen Defizit zugerechnet werden, das nach Annahme von Juri et al. (2010) eine Dysfunktion des Selektionsprozesses der Basalganglien hervorruft, wodurch Afferenzen ungehemmt zum Cortex vordringen können. Zum anderen reichen die Veränderungen bis zur spinalen Ebene, was die Schmerzschwellen unserer Patientengruppen und der Nachweis von α -Synuclein-positiven Lewy bodies auf Rückenmarksebene als mögliches pathoanatomisches Korrelat für die veränderte Nozizeption nahelegen (Braak et al. 2007).

Obwohl die aktuellen Daten dieser und anderer Studien die Vermutung bestärken, dass eine erhöhte experimentelle Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-assoziierten Schmerzen vorkommt und diese mit Fortschreiten der Erkrankung zunimmt, gibt es in dieser kleinen Gruppe von Patienten, die hauptsächlich unter muskuloskelettalem Schmerz leiden, keine Anzeichen für eine höhere Prävalenz von PD-assoziiertem Schmerz im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf. Allerdings konnte eine Zunahme der Schmerzbewertung bei Progression der Erkrankung gezeigt werden.

Interessanterweise stellte sich in der klinischen Studie von Nègre-Pagès et al. (2008) heraus, dass PD-assoziierte Schmerzen während der „off“-Phase als schlimmer empfunden wurden und sich nach Einnahme der dopaminergen Medikation besserten. Dopamin nimmt also sowohl auf experimentell induzierte als auch auf klinische Schmerzen Einfluss.

Wie auch Beiske et al. (2009) feststellten, erhielten die Betroffenen häufig keine adäquate Schmerzmedikation. Dies könnte zum einen daran liegen, dass der Parkinson-assoziierte Schmerz in 83% der Fälle intermittierend und nicht konstant auftrat (Lee et al. 2006), zum anderen nutzten die Patienten andere Methoden zur Linderung – seien es physiotherapeutische Maßnahmen oder ihre dopaminerge Medikation.

In der vorliegenden Studie ist erkennbar, dass die klinische Progression der Parkinson-Symptomatik mit einer höheren Bewertung der maximalen Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala einhergeht, was wiederum zu der Zunahme der experimentellen Schmerzwahrnehmung bei Fortschreiten der Erkrankung passt.

Generell dürfte der Zusammenhang zwischen experimenteller Schmerzwahrnehmung und klinischen Schmerzen bei M. Parkinson hauptsächlich die Patienten in späteren Krankheitsstadien betreffen, die unter mit Motorkomplikationen assoziierten Schmerzen leiden, welche in dieser Untersuchung nicht vollständig berücksichtigt wurden. Diese Hypothese wird unterstützt durch den aufgezeigten Zusammenhang zwischen Schmerzen und Motorkomplikationen durch Tinazzi et. al (2006). Die auf einer visuellen Analogskala erhobene Schmerzintensität korrelierte dabei mit dem Schweregrad von Dyskinesie und Motorfluktuationen.

Eine jüngst veröffentlichte Studie zeigt, dass Dyskinesie und Schmerz bei M. Parkinson gemeinsame Mechanismen nutzen, die auf plastischen Veränderungen des Striatums beruhen und durch pulsatile dopaminerge Stimulation induziert werden (Lim et al. 2008). Diese Stimulation erfahren PD-Patienten durch ihre orale Medikation mit L-Dopa. Sie führt zur Entwicklung von pharmakologischer Sensibilisierung und Toleranz, was zu einer Dyskinesie und zum anderen wearing-off-Phänomene hervorruft. Dabei erlebten Parkinson-Patienten mit Dyskinesien einen Anstieg der Schmerzschwellen nach L-Dopa-Gabe, der bei Nicht-Dyskinesie-Patienten ausblieb. Dieser Effekt zeigt die anregende und gleichzeitig analgetische Wirkung von L-Dopa, für die Patienten mit Dyskinesien offenbar besonders sensibilisiert sind

In Anbetracht der aktuellen Studienlage wird deutlich, dass Dopamin gleichermaßen lindernden Einfluss auf die experimentelle Schmerzwahrnehmung als auch auf klinische Schmerzen nimmt. Schmerzen im Alltag von Parkinson-Patienten können also durchaus auf das dopaminerge Defizit zurückzuführen sein, ebenso wie die veränderte Wahrnehmung von Schmerzen im experimentellen Setting darin begründet sein kann. Parkinson-Patienten scheinen prädisponiert für die Entwicklung von krankheitsassoziierten Schmerzen zu sein, während sich von der Krankheit unabhängige Schmerzen

mit einer ähnlichen Prävalenz wie in einer gesunden Vergleichsgruppe finden (Lee et al. 2006). Letzteres könnte allerdings auch in dem intermittierenden Auftreten der Schmerzen begründet sein.

5.2.4 Gesteigerte Ängstlichkeit bei M. Parkinson

Die State-Angstskala zeigte eine größere Ängstlichkeit unserer Patienten. Ob dies nur ein temporärer Zustand nach der Messung oder ein genereller Charakterzug der Patienten ist, lässt sich anhand der Daten nicht feststellen. Übereinstimmend mit diesem Ergebnis konnten mehrere Studien eine erhöhte Ängstlichkeit bei PD-Patienten nachweisen, die Prävalenz wird mit bis zu 40% angegeben (Walsh & Bennett 2001).

Die vermehrte Ängstlichkeit könnte auch darin begründet sein, dass sich die Patienten vor und nach dem Experiment stationär in der Klinik aufhielten. Im Gegensatz dazu kamen die Kontrollprobanden nur für den Versuch in die Klinik und hätten sich aufgrund dieser Tatsache entspannter und wohler fühlen können.

Eine weitere denkbare Ursache für die höheren Werte der Patienten könnte die fehlende morgendliche Medikation sein, da die Patienten im „off“ getestet wurden und eventuell unter stärkerer Symptomatik als gewöhnlich litten und dadurch verkrampfter waren als die gesunden Kontrollen.

Angst kann auf die Schmerzwahrnehmung Einfluss nehmen (Okawa et al. 2005). Um festzustellen, ob dies auch bei unseren Patienten der Fall war, wurden Pearson's Korrelationskoeffizienten berechnet. Sie zeigten, dass in der Gruppe PD A und der Gruppe PD C positive Korrelationen zwischen STAI und Reflex- bzw. elektrischer Schmerzschwelle bestehen. Diese Ergebnisse würden bedeuten, dass die Schmerzschwellen bei vermehrter Ängstlichkeit höher sind, Ängstlichkeit die Schmerzwahrnehmung also nicht im Sinne einer erhöhten Schmerzsensibilität beeinflusst.

Vermehrte Ängstlichkeit wurde im Vergleich der PD-Gruppen mit gesunden Kontrollen in erster Linie bei der Gruppe PD B gesehen, bei der in der Korrelation kein linearer Zusammenhang zwischen STAI und Schmerzschwellen gefunden wurde. Unsere Ergebnisse sind nicht stringent, sodass nicht von einer manifesten Einflussnahme der Ängstlichkeit auf die experimentelle Schmerzwahrnehmung ausgegangen werden kann.

5.3 Diskussion der Methoden und mögliche Schwachstellen

Der experimentelle Teil der Untersuchungen wurde nach der etablierten Methodik, die auch bisher in der Pilotstudie Verwendung fand, morgens im medikamentös definierten „off“ durchgeführt. Dabei ist als Schwachstelle anzumerken, dass die Patienten zwar zum Zeitpunkt der Messungen nicht unter dem Einfluss von dopaminergem Medikation standen, zum großen Teil aber schon mit L-Dopa behandelt wurden. De novo-Patienten ohne jegliche dopaminerge Medikation, bei denen ein M. Parkinson erst neu diagnostiziert wurde, wären sicherlich noch besser geeignet gewesen, um Langzeiteffekte durch die Medikation auszuschließen.

Im Vergleich zu Erkenntnissen von Djaldetti et al. (2004) stellten wir fest, dass nur Patienten mit fortgeschrittenen motorischen Symptomen signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwellen aufwiesen. Unsere Patienten bestimmten ihre Hitzeschmerzschwelle selbst. Es ist nicht auszuschließen, dass starke motorische und kognitive Dysfunktion die Patienten bei der Ausführung dieser Methode beeinflusst hat und die Schwellen dadurch zu hoch eingeschätzt wurden (Verbaan et al. 2007). Zudem wurde die Hitzeschmerzschwelle auf der weniger betroffenen Seite gemessen, da der Hitzeschmerz im weiteren Versuchsablauf als tonischer, konditionierender Stimulus auf der Gegenseite des elektrisch applizierten Stimulus genutzt werden sollte. Es ist durchaus möglich, dass die Hitzeschmerzschwelle auf der stärker betroffenen Seite andere Werte ergeben hätte.

Mit 29 Patienten und 27 gesunden Kontrollprobanden ist das Studienkollektiv eher klein. Eine Ausweitung der Patientenzahlen wäre wünschenswert, um repräsentativere Ergebnisse erzielen zu können und vor allem, um die Größe der UPDRS-Untergruppen zu erweitern. Weiterhin ist anzumerken, dass die Geschlechterverteilung unterschiedlich war. Bei den gesunden Kontrollen betrug der Frauenanteil 59%, bei den Patienten hingegen nur 31%. Auch in allen drei UPDRS-Untergruppen überwog der Anteil der männlichen Teilnehmer zwischen 63% und 77%. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Frauen niedrigere Schmerz- und Reflexschwellen aufweisen als Männer (Granot et al. 2008; Mylius et al. 2005). Da aber bei den Parkinsonpatienten insgesamt sowie auch beim Vergleich der Untergruppen immer niedrigere Schwellen zu finden waren als bei den gesunden Kontrollen, sollte der geringere Frauenanteil bei

den Patienten keinen Einfluss auf unser Ergebnis genommen haben. Der Geschlechtsunterschied hätte nämlich nur als Erklärung für erhöhte Schwellen bei den Patienten dienen können, nicht aber für die hier vorliegende Erniedrigung. Zudem sind Geschlechtsunterschiede im Alter für die experimentelle Schmerzwahrnehmung unwesentlich (Mylius et al. 2008). Kovarianzanalysen konnten auch keine signifikanten Einfluss zeigen.

Weiterhin ist die Auswertung im Hinblick auf den UPDRS-Score im „on“ zu kritisieren, da die Patienten im „off“ gemessen wurden. Dies wurde jedoch aus organisatorischen Gründen beibehalten. Die Einstufung nach dem Hoehn & Yahr Stadium im „off“ oder „on“ wäre als klinischer Verlaufparameter besser geeignet gewesen, um verschiedene Stadien (d.h. eine Progredienz) zu zeigen. Zur Beurteilung der kognitiven Leistungen und zum Ausschluss einer Demenz haben wir den MMST bei allen Teilnehmern durchgeführt. Dieser Test identifiziert nicht alle kognitiven Veränderungen. Inzwischen existiert ein neuerer Fragebogen, der auf die besondere Situation der PD-Patienten zugeschnitten und sensitiver ist als der MMST (Verbaan et al. 2007). Diese sogenannten Scales for Outcome in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG) wurden im Jahr 2003 entwickelt und erfassen beispielsweise auch frontale Veränderungen. Leider lag die Studie von Verbaan et al. zu Beginn unserer Pilotstudie noch nicht vor, sodass nicht vom SCOPA-COG Gebrauch gemacht wurde. Um den präzisen Ablauf und die Vergleichbarkeit der Patientendaten nicht zu verfälschen, verzichteten wir darauf, den schon zuvor eingesetzten MMST durch eine andere Methode zu ersetzen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Studie sollte gezeigt werden, inwieweit sich objektive Schmerzschwellen und subjektives Schmerzerleben im Laufe der Parkinson-Krankheit verändern und auf welcher Ebene der Schmerzverarbeitung sich diese Veränderungen manifestieren. Dazu wurden 29 Parkinson-Patienten und 27 gesunde Kontrollprobanden im Hinblick auf ihre Hitze-, elektrische und NFR-Schwelle untersucht. Um Störfaktoren wie Depression, Demenz, Schmerzen anderer Genese als M. Parkinson und vermehrte Ängstlichkeit auszuschließen, erfolgten eine ausführliche Anamnese und etablierte Screening-Tests. Zur Einschätzung des Schweregrades erfolgte eine klinische Untersuchung mittels der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS, Motorscore), auf der die weitere Einteilung und Auswertung der Patienten in drei Untergruppen basierte. Am nächsten Morgen fand die elektrophysiologische Untersuchung zwischen 6 und 9 Uhr im medikamentös definierten „off“ statt. Dabei wurden die Hitze- und die elektrische Schmerzschwelle der Teilnehmer bestimmt, sowie die Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes (NFR) als etabliertes Messinstrument zur Beurteilung der Nozizeption.

Anhand der Ergebnisse war es möglich, eine Veränderung des NFR zu identifizieren: Der Schmerzreflex trat im Vergleich zu Patienten im Frühstadium (Gruppe PD A) und gesunden Kontrollen bei Patienten fortgeschritteneren Stadiums (Gruppe PD B) früher auf. In noch weiter fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung nimmt die veränderte spinale Nozizeption offenbar auch Einfluss auf die elektrische und Hitzeschmerzschwelle, welche in der Gruppe PD C zusammen mit der NFR-Schwelle erniedrigt waren. Diese Beobachtungen führen zu der These, dass Parkinson-assoziierte Schmerzen zumindest zum Teil aufgrund von Veränderungen der spinalen Nozizeption entstehen, die mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmen. Bei Berücksichtigung der aktuellen Studienlage wird deutlich, dass wahrscheinlich auch zentrale Mechanismen sowie periphere Veränderungen auf die Schmerzverarbeitung und -entstehung bei Parkinson-Patienten Einfluss nehmen. So wird angenommen, dass die Basalganglien und das dopaminerge System an nozizeptiver Reiz-Modulation beteiligt sind und daher für Schmerzphänomene bei M. Parkinson verantwortlich sein können. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die

Schmerzschwellen bei Parkinson-Patienten niedriger sind als bei Gesunden. Diese normalisieren sich aber nach L-Dopa-Gabe wieder, was den Einfluss des Dopaminmangels auf die Schmerzwahrnehmung verdeutlicht. Gegensätzliche Ergebnisse lieferten Djaldetti et al., die keine Unterschiede in der Hitzeschmerzschwelle im „on“ und „off“ feststellen konnten. Dies stellt den Einfluss des Dopamins auf die Schmerzwahrnehmung wieder in Frage. Da die neuronale Degeneration bei PD jedoch nicht nur dopaminerge Neurone betrifft, sollten auch andere Transmittersysteme als Ursache für Veränderungen der Schmerzwahrnehmung in Betracht gezogen werden.

Mit der Evidenz für cutane Denervation bei PD-Patienten lieferten Nolano et al. eine weitere mögliche Erklärung für das sensorische Defizit bei PD auf peripherer Ebene. Die Ursachen für die veränderte Nozizeption sind zum Teil gegensätzlicher Natur und liegen offensichtlich auf verschiedenen Ebenen.

Darüber hinaus sollte mit diesen Untersuchungen herausgefunden werden, ob klinischer Schmerz als ein Frühsymptom von M. Parkinson aufgrund veränderter spinaler Nozizeption auftritt und diese Veränderungen messbar und somit als diagnostisches Mittel nützlich sein könnten. Wir konnten nachweisen, dass die spinale Nozizeption und die experimentelle Schmerzwahrnehmung in frühen PD-Stadien (Gruppe PD A) nicht signifikant erniedrigt sind. Es fand sich nur eine Tendenz für eine erhöhte spinale Nozizeption. Daher ist es eher unwahrscheinlich, Veränderungen der Schmerzwahrnehmung als frühdiagnostisches Merkmal heranzuziehen.

Im Hinblick auf die hohe Prävalenz von Parkinson-assoziiertem Schmerz bleibt auch in Zukunft das Ziel, die genauen Mechanismen der Schmerzentstehung zu verstehen, um neben der diagnostischen Komponente auch neue Therapiemöglichkeiten bezüglich Schmerzen und Parkinson zu entwickeln. Eine breitere Rekrutierung von Patienten mit verschiedenen PD-assoziierten Schmerzen, insbesondere als Frühsymptom, wäre erforderlich, um spezifischere und repräsentativere Ergebnisse zu erzielen. Vor allem die Untersuchung von de-novo-Patienten wäre erstrebenswert, um Medikamenteneffekte auszuschließen. Interessant wäre auch eine Untersuchung von RBD-Patienten. Diese Schlafstörung manifestiert sich häufig vor dem Auftreten verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen und kann eine nicht motorische Frühform

von α -Synucleinopathien darstellen. Ein großer Teil der RBD-Patienten entwickelt im Verlauf ein Parkinson-Syndrom. Damit gäbe es die Möglichkeit, Patienten vor Ausbruch der Erkrankung zu untersuchen und deren Schmerzwahrnehmung zu charakterisieren.

7 Englische Zusammenfassung

Pain sensitivity in Parkinson's disease (PD) is known to be altered in a L-dopa-dependant manner with increased spinal nociception and experimental pain perception in the medication-defined "off" state. As Parkinson's disease-related pain can be an early symptom, this study aimed to detect how far experimental pain sensitivity and spinal nociception are changing in the course of the disease. For this purpose, 29 PD patients and 27 healthy control persons were tested in regard to their heat and electrical pain thresholds. In addition, the nociception flexion reflex (NFR) threshold was assessed as a marker of spinal nociception. To exclude confounding factors (e.g. depression, dementia, anxiety and pain of other origin), all participants completed a selection of questionnaires whose requirements had to be fulfilled to participate in the study. The severity of disease was classified by using the well-established Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) motor score under their usual medication ("on" state). Based on this score, the patients were divided into three severity groups for further analysis.

The electrophysiological investigation of the pain and NFR thresholds took place in the morning between 6 and 9 a.m. in the medication-defined "off" state. Data provided evidence for a preserved spinal nociception and pain sensitivity in the early state of Parkinson's disease. Following increased spinal nociception, also electrical and heat pain thresholds decreased in the course of disease.

These findings support the assumption that PD-related pain might arise because of modified spinal nociception, which increases in the course of the disease.

Regarding current studies, central and peripheral mechanisms are also considered to influence pain perception. The central dopaminergic and noradrenergic system as well as the descending inhibitory control system likely affect pain processing in PD. Also cutaneous denervation is supposed to be responsible for the sensory deficit of PD patients.

8 Verzeichnisse

8.1 Abkürzungsverzeichnis

cAMP	zyklisches Adenosin-3',5'-Monophosphat
CBD	kortikobasale Degeneration
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DLB	Lewy-Körper-Demenz
DNIC	Diffuse noxious inhibitory control
EMG	Elektromyographie
GABA	Gammaaminobuttersäure
GDS	Geriatric Depression Scale
Hz	Hertz
H&Y	Hoehn&Yahr
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-DOPA	L-3,4-Dihydrophenylalanin
LEP	Laser-evoked potential
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
MAO	Monoaminoxidase
MMST	Mini Mental Status Test
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MSA	Multisystematrophie
NFR	Nozizeptiver Flexorreflex
NWC	Number of words chosen
PD	Parkinson's Disease
PET	Positronen-Emissionstomographie
PRI	Pain rating index
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
RBD	REM sleep behaviour disorder
REM	Rapid eye movement
SCOPA-COG	Scales for Outcome in Parkinson's Disease-Cognition
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SPSS	Statistical package for social sciences
STAI	State-Trait-Angstinventar
TSA	Thermal Sensor Analyser
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VAS	Visuelle Analogskala
WDR	Wide dynamic range(-Neurone)
ZNS	Zentralnervensystem

8.2 Literaturverzeichnis

- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. Sep 2008;255 Suppl 5:18-32.
- Barnes CD, Fung SJ, Adams WL. Inhibitory effects of substantia nigra on impulse transmission from nociceptors. *Pain*. 1979;6(2):207-215.
- Becker G, Müller A, Braune S, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol*. Oct 2002;249 Suppl 3:III/40-48.
- Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*. 2009;141(1-2):173-177.
- Bernheimer H BW, Hornykiewicz O et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. Vol 20. *Journal of the neurological sciences*1873:415-455.
- Bouhassira D, Danziger N, Atta N, Guirimand F. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain*. 2003;126(5):1068-1078.
- Braak H BE, Yilmazer D et al. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. Vol 46. *J Neural Transm Suppl* 1995:15-31.
- Braak H, Braak E. Cognitive impairment in Parkinson's disease: amyloid plaques, neurofibrillary tangles, and neuropil threads in the cerebral cortex. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1990;2(1):45-57.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003 Mar-Apr; 24(2): 197-211.
- Braak H, Sastre M, Bohl J, de Vos R, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathologica*. 2007;113(4):421-429.
- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord*. Dec 2005;20(12):1557-1563.
- Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. Nov 2008;64(5):485-491.
- Burkey AR, Carstens E, Jasmin L. Dopamine Reuptake Inhibition in the Rostral Agranular Insular Cortex Produces Antinociception. *Journal of Neuroscience*. 1999;19(10):4169-4179.
- Buzas B, Max MB. Pain in Parkinson disease. *Neurology*. Jun 2004;62(12):2156-2157.
- Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*. Jan 1995;60(1):3-38.

Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch Neurol*. Sep 2008;65(9):1191-1194.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien: Parkinson-Syndrome 2008.

Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. Jun 22 2004;62(12):2171-2175.

Dodel RC, Singer M, Kohne-Volland R, et al. The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis. *Pharmacoeconomics*. Sep 1998;14(3):299-312.

Ertan FS, Ertan T, Kiziltan G, Uygucgil H. Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct 2005;76(10):1445-1447.

Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain*. Dec 1990;113 (Pt 6):1823-1842.

Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 62(12):2171-5.

Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):63-72.

Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25 Suppl 1:S98-103.

France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*. May 1999;81(1-2):77-84.

Gao X, Zhang Y-q, Wu G-c. Effects of dopaminergic agents on carrageenan hyperalgesia in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2000;406(1):53-58.

Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct 2007;78(10):1140-1142.

Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jun 1988;51(6):745-752.

Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. [Pain in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)*. Apr 2005;161(4):407-418.

Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: Do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*. 2008;136(1-2):142-149.

Guieu R, Pouget J, Serratrice G. Nociceptive threshold and Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1992;148(10):641-644.

Hagelberg N, Martikainen IK, Mansikka H, et al. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain*. Sep 2002;99(1-2):273-279.

Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *European Journal of Pharmacology*. 2004;500(1-3):187-192.

Handwerker HO. Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer; 1999.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. May 1967;17(5):427-442.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP*. 1992;55:181-184.

Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso J. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. Feb 2010; 289(1-2):60-5.

Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 17. Auflage 2009.

Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. Physiologie. 5. Auflage 2005.

Konta B, Frank W. Die Therapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 1. Auflage 2008.

Korczyń AD, Gurevich T. Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond. *J Neurol Sci*. Feb 2010;289(1-2):2-6.

Kunz M, Mylius V, Scharmann S, Schepelman K, Lautenbacher S. Influence of dementia on multiple components of pain. *Eur J Pain*. Mar 2009;13(3):317-325.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. Feb 25 1983;219(4587):979-980.

Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*. Sep 1997;13(3):189-196.

Le Bars D, Willer JC, De Broucker T. Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. *Pain*. Jan 1992;48(1):13-20.

Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev*. Oct 2002;40(1-3):29-44.

Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage*. Nov 2006;32(5):462-469.

Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. Apr 2008;15 Suppl 1:21-25.

Lim SY, Farrell MJ, Gibson SJ, Helme RD, Lang AE, Evans AH. Do dyskinesia and pain share common pathophysiological mechanisms in Parkinson's disease? *Mov Disord*. Sep 2008;23(12):1689-1695.

Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct 2002;73(4):395-399.

Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol*. Mar 1997;54(3):260-264.

Massetani R, Lucchetti R, Vignocchi G, Siciliano G, Rossi B. Pain threshold and polysynaptic components of the blink reflex in Parkinson's disease. *Funct Neurol*. 1989 Apr-Jun 1989;4(2):199-202.

Masuhr KF, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*. Thieme; 6. Auflage 2007.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1(3):277-299.

Merskey H, Bogdug N. *Classification of Chronic Pain, Second Edition*. IASP Task Force of Taxonomy, 1994.

Micalos PS, Drinkwater EJ, Cannon J, Arendt-Nielsen L, Marino FE. Reliability of the nociceptive flexor reflex (RIII) threshold and association with Pain threshold. *Eur J Appl Physiol*. Jan 2009;105(1):55-62.

Möller JC, Korner Y, Dodel RC, et al. Pharmacotherapy of Parkinson's disease in Germany. *J Neurol*. Aug 2005;252(8):926-935.

Mylius V, Kunz M, Schepelmann K, Lautenbacher S. Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosens Mot Res*. Sep 2005;22(3):207-211.

Mylius V, Kunz M, Hennighausen E, Lautenbacher S, Schepelmann K. Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses. *Neurosci Lett*. Dec 2008;446(2-3):129-132.

Mylius V, Engau I, Teepker M, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 2009;80(1):24-28.

Negre-Pages L, Rezagui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord.* Jul 30 2008;23(10):1361-1369.

Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain.* Jul 2008;131(Pt 7):1903-1911.

Obeso JA, Roriguez-Oroz M, Benitez-Temino B, et al. Functional Organization of the Basal Ganglia: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2008;23 Suppl 3:S548-59.

Oertel WH, Deuschl G, Poewe W. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen. Thieme; 1. Auflage 2011.

Okawa K, Ichinohe T, Kaneko Y. Anxiety may enhance pain during dental treatment. *Bull Tokyo Dent Coll.* Aug 2005;46(3):51-58.

O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord.* Jan 2008;23(1):101-106.

Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EA, Marques AP, Pereira CA. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J.* Nov 2004;122(6):252-258.

Paul-Dauphin A, Guillemin F, Virion J-M, Briancon S. Bias and Precision in Visual Analogue Scales: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Epidemiology.* 1999;150(10):1117-1127.

Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain.* Nov 2005;118(1-2):215-223.

Posada IJ, Benito-León J, Louis ED, et al. Mortality from Parkinson's disease: a population-based prospective study (NEDICES). *Mov Disord.* Dec 2011; 26(14):2522-9.

Pud D, Granovsky Y, Yarnitsky D. The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain.* Jul 2009;144(1-2):16-19.

Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: Prevalence and determinants. *Neurology.* Nov 2011;77(22):1947-50.

Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol.* Feb 2008;255(2):255-264.

Ries V, Depboylu C, Arias-Carrión O, Oertel WH, Höglinger GU. M. Parkinson - Zukünftige Therapieoptionen aus der Grundlagenforschung. *Neuroforum.* 2008;03:234-241.

Rinne JO, Laihinen A, Rinne UK, Nagren K, Bergman J, Ruotsalainen U. PET study on striatal dopamine D2 receptor changes during the progression of early Parkinson's disease. *Mov Disord*. Apr 1993;8(2):134-138.

Roos RA, Jongen JC, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. May 1996;11(3):236-242.

Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain*. Jun 1986;25(3):403-410.

Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia*. Feb 1993;13(1):21-27.

Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*. Dec 2005;77(6):353-395.

Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(23):2162-2169.

Sheikh JI, Yesavage JA, Brooks JO, et al. Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *Int Psychogeriatr*. 1991;3(1):23-28.

Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol*. Jan 2010;67(1):64-70.

Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol*. Dec 2008;64 Suppl 2:S139-147.

Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans - review article. *Pain*. 2002;96(1-2):3-8.

Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 2006;77(7):822-825.

Toth C, Breithaupt K, Ge S, et al. Levodopa, methylmalonic acid and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol*. Jul 2010;68(1):28-36.

Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2003;18(1):19-31.

Urakami K, Takahashi K, Matsushima E, Sano K, Nishikawa S, Takao T. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol*. Sep 1990;44(3):589-593.

Valk Rvd JJ. Current aspects in diagnosis of Parkinson disease. *Acta Histochemica Supplementband* 1992. Vol 42: : AHFS Consumer Medication Information; 1992:51-58.

van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain*. May 2010;11(5):408-419.

Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Nov 2007;78(11):1182-1187.

Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J*. Feb 2001;77(904):89-93.

Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol*. Mar 1983;13(3):243-248.

Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*. Feb 1977;3(1):69-80.

Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood NW. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends Mol Med*. Nov 2006;12(11):521-528.

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Merkmale der Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe im Vergleich.....	40
Tabelle 2: Klinische Merkmale der drei Patientengruppen (PD A-C) im Vergleich mit der Kontrollgruppe.....	41
Tabelle 3: Schmerz- und Reflexschwellen der Parkinson-Patienten und im Vergleich mit der Kontrollgruppe.....	42
Tabelle 4: Vergleich der experimentellen Schmerz- und Reflexschwellen der drei Patientengruppen (PD A-C) mit der Kontrollgruppe.....	43

8.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildnis von James Parkinson Einband von „An Essay on the Shaking Palsy“, 1817.....	7
Abbildung 2: Zeichnung von Sir William Richard Gowers, „A Manual of Diseases of the Nervous System“, 1886.....	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung der wichtigsten Verbindungen der Basalganglien und ihrer Transmitter.....	11
Abbildung 4: Darstellung des direkten und indirekten Basalganglienweges....	12
Abbildung 5: Aktivitätsschema bei hypokinetischen Bewegungsstörungen.....	14
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Degeneration des nigrostriatalen Weges bei M. Parkinson im Vergleich zum Gesunden.....	14
Abbildung 7: Graphische Darstellung der Schmerz- und Reflexschwellen der drei Patientengruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe..	43

9 Anhang

9.1 Aufklärungsbögen



Philipps-Universität
Marburg

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG



Justus-Liebig-
Universität Gießen

Standort Marburg

Klinik für Neurologie - Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Neurologie, 35033 Marburg

Hausanschrift:

Rudolf-Bultmann-Str. 8,
35039 Marburg
(Ortenberg)

Postanschrift:

35033 Marburg

Telefon:

(06421) 28 – 65200

Telefax:

(06421) 28 – 67055

E-Mail:

[neurologie@med.uni-](mailto:neurologie@med.uni-marburg.de)

marburg.de

Internet:

[http://neurologie.med.uni-](http://neurologie.med.uni-marburg.de)

marburg.de

Informationsblatt für Patienten

Studie zur experimentellen Schmerzverarbeitung bei Patienten mit M. Parkinson

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

hiermit möchten wir Sie bitten an unserer Studie teilzunehmen. Grund dieser Untersuchung ist, dass bei M. Parkinson gehäuft Schmerzen vorliegen, die nicht gut behandelt werden können und oft nicht direkt mit anderen Symptomen wie Muskelsteifigkeit und Muskelverkrampfungen zusammenhängen. Durch die Untersuchung soll geklärt werden, ob die Schmerzwahrnehmung beim M. Parkinson verändert ist. Vor Beginn der Untersuchung werden wir mit Ihnen Fragebögen über Ihre Erkrankung, etwaige Begleiterkrankungen, über etwaige Schmerzen und Ihre Beweglichkeit ausfüllen.

Die Untersuchung erfolgt morgens vor Einnahme der morgendlichen Medikation. Es erfolgt zunächst die Vorbereitung der Untersuchung:

1. Mit einer Thermode (kleine Platte aus Metall, über die Temperaturänderungen weitergeleitet werden), die am Unterarm befestigt wird, bestimmen Sie Ihre Wärmeschmerzschwelle.

2. Ein Nerv auf der Rückseite Ihres Unterschenkels wird mit leichten elektrischen Stimuli gereizt und an der Fußaußenseite mit aufgeklebten Elektroden abgeleitet. Dann werden wir zur Bestimmung von Schmerz- und Reflexschwelle mit einem leichten elektrischen Stimulus an der Rückseite Ihres Unterschenkels den vorher gemessenen Nerv reizen und die Bewegung Ihres Beines am Oberschenkel mit aufgeklebten Elektroden ableiten. Die Reflexschwelle ergibt sich durch die reflektorische Bewegung Ihres Beines, die durch die Elektroden aufgezeichnet wird. Die Schmerzschwelle wird durch Ihre Angaben bestimmt.

Anschließend erfolgen die Messung des Schmerzreflexes 5 Mal oberhalb (1.2-fach) der vorher bestimmten Reflexschwelle und die Bestimmung der subjektiven Schmerzschwelle 3 Mal unter 3 verschiedenen Bedingungen. Dabei wird die Temperatur der Thermode am Unterarm variiert (die Schmerzintensität reicht nur 1 °C über die Wärmeschmerzschwelle), zwischen den 3 Untersuchungen wird eine Pause von 10 Minuten eingehalten.

Die Dauer der Untersuchung inkl. des Ausfüllens der Fragebögen beträgt ca. zwei Stunden.

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert in einer Datenbank gespeichert. Das bedeutet, dass dem Probanden in der Datenbank eine Nummer zugeordnet wird, die nur die Untersucher wieder dem Probanden zuordnen können. Die Zuordnung wird durch eine Schlüsselliste ermöglicht, die bei dem Untersucher verbleibt und mit Ablauf von 2 Jahren nach Abschluss der Studie vernichtet wird. Die Ergebnisse der Studie werden nur pseudonymisiert veröffentlicht (d.h. von den Daten kann nicht auf den entsprechenden Probanden geschlossen werden). Die Teilnahme an der o.g. Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zu ihrem behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet oder dieses nachteilige Folgen für Ihre weitere ärztliche Behandlung hat.

Prof. Dr. W.H. Oertel

PD Dr. C. Möller

Dr. V. Mylius



UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG



Philipps-Universität
Marburg

Standort Marburg
Klinik für Neurologie - Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Justus-Liebig-
Universität Gießen

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Neurologie, 35033 Marburg

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Str. 8,
35039 Marburg
(Ortenberg)

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (06421) 28 – 65200

Telefax: (06421) 28 – 67055

E-Mail: [neurologie@med.uni-](mailto:neurologie@med.uni-marburg.de)

[marburg.de](http://med.uni-marburg.de)

Internet: [http://neurologie.med.uni-](http://neurologie.med.uni-marburg.de)

[marburg.de](http://neurologie.med.uni-marburg.de)

Informationsblatt für Probanden

Studie zur experimentellen Schmerzverarbeitung bei Patienten mit M. Parkinson

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

hiermit möchten wir Sie bitten an unserer Studie teilzunehmen. Sie nehmen an der Studie als Kontrollperson teil, damit die Daten der Patienten mit Parkinson-Syndrom mit gesunden Probanden verglichen werden können. Grund dieser Untersuchung ist, dass beim M. Parkinson gehäuft Schmerzen vorliegen, die nicht gut behandelt werden können und oft nicht direkt mit anderen Symptomen wie Muskelsteifigkeit und Muskelverkrampfungen zusammenhängen. Durch die Untersuchung soll geklärt werden, ob die Schmerzwahrnehmung beim M. Parkinson verändert ist. Vor Beginn der Untersuchung werden wir mit Ihnen verschiedene Fragebögen ausfüllen.

Es erfolgt zunächst die Vorbereitung der Untersuchung:

1. Mit einer Thermode (kleine Platte aus Metall, über die Temperaturänderungen weitergeleitet werden), die am Unterarm befestigt wird, bestimmen Sie Ihre Wärmeschmerzschwelle.

2. Ein Nerv auf der Rückseite Ihres Unterschenkels wird mit leichten elektrischen Stimuli gereizt und an der Fußaußenseite mit aufgeklebten Elektroden abgeleitet. Dann werden wir zur Bestimmung von Schmerz- und Reflexschwelle mit einem leichten elektrischen Stimulus an der Rückseite Ihres Unterschenkels den vorher gemessenen Nerv reizen und die Bewegung Ihres Beines am Oberschenkel mit aufgeklebten Elektroden ableiten. Die Reflexschwelle ergibt sich durch die reflektorische Bewegung Ihres Beines, die durch die Elektroden aufgezeichnet wird. Die Schmerzschwelle wird durch Ihre Angaben bestimmt.

Anschließend erfolgen die Messung des Schmerzreflexes 5 Mal oberhalb (1.2-fach) der vorher bestimmten Reflexschwelle und die Bestimmung der subjektiven Schmerzschwelle 3 Mal unter 3 verschiedenen Bedingungen. Dabei wird die Temperatur der Thermode am Unterarm variiert (die Schmerzintensität reicht nur 1 °C über die Wärmeschmerzschwelle), zwischen den 3 Untersuchungen wird eine Pause von 10 Minuten eingehalten.

Die Dauer der Untersuchung inkl. des Ausfüllens der Fragebögen beträgt ca. zwei Stunden.

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert in einer Datenbank gespeichert. Das bedeutet, dass dem Probanden in der Datenbank eine Nummer zugeordnet wird, die nur die Untersucher wieder dem Probanden zuordnen können. Die Zuordnung wird durch eine Schlüsselliste ermöglicht, die bei dem Untersucher verbleibt und mit Ablauf von 2 Jahren nach Abschluss der Studie vernichtet wird. Die Ergebnisse der Studie werden nur pseudonymisiert veröffentlicht (d.h. von den Daten kann nicht auf den entsprechenden Probanden geschlossen werden). Die Teilnahme an der o.g. Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zu ihrem behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet oder dieses nachteilige Folgen für Ihre weitere ärztliche Behandlung hat.

Für die Teilnahme an der Studien erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 30€.

9.2 Fragebögen

9.2.1 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

III. Untersuchung der Motorik

Sprache: on/off
___/___
0= Normal
1= Leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und/oder Lautstärke
2= Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig beeinträchtigt
3= Deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich
4= Unverständlich

Gesichtsausdruck: ___/___
0= Normal
1= Minimale Hypomimie, könnte als „Poker Face“ noch normal sein
2= Leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdrucks
3= Mäßige Hypomimie; der Mund ist zeitweise leicht geöffnet
4= Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht; der Mund steht mindestens 1cm offen

Ruhetremor: re Arm ___/___ li Arm ___/___
re Bein ___/___ li Bein ___/___
0= Nicht vorhanden
1= Leicht und selten vorhanden
2= Geringe Amplitude, ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude, aber nur zeitweise vorhanden
3= Mäßige Amplitude und meist vorhanden
4= Große Amplitude und meist vorhanden

Halte- und Aktionstremor: re Arm ___/___ li Arm ___/___
re Bein ___/___ li Bein ___/___
0= Nicht vorhanden
1= Leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden
2= Mäßige Amplitude, nur bei Willkürbewegungen vorhanden
3= Mäßige Amplitude, bei Willkürbewegungen und bei Halteinnervation vorhanden
4= Große Amplitude, behindert beim Essen

Rigor: re Arm ___/___ li Arm ___/___
re Bein ___/___ li Bein ___/___
(Beurteilt auf Grund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das „Zahnradphänomen“ wird vernachlässigt)
0= Nicht vorhanden
1= Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
2= Leichter bis mäßiger Rigor
3= Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht
4= Schwerer Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht werden

Finger Tippen: re ___/___ li ___/___
Frequenz 15" re ___/___ li ___/___
(Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft)
0= Normal
1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude
2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich
3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung
4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Handbewegungen:

re ___/___ li ___/___

(Der Patient öffnet und schließt die Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude. Jede Hand wird einzeln geprüft)

0= Normal

1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude

2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich

3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung

4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

on/off

Rasche Wendebewegungen der Hände:

re ___/___ li ___/___

(Gleichzeitige Pronations-/Supinationsbewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größt möglicher Amplitude)

0= Normal

1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude

2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich

3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern bei Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung

4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Bein-Beweglichkeit:

re ___/___ li ___/___

(Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird.)

Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10cm betragen)

0= Normal

1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude

2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich

3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung

4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Frequenz 15'' re ___/___ li ___/___

Vom Stuhl aufstehen:

___/___

(Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden)

0= Normal

1= Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch

2= Stützt sich an den Stuhllehnen ab

3= Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als eine Versuch, aber kann ohne Hilfe aufstehen

4= Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

Haltung:

___/___

0= Normal

1= Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem Älteren normal sein

2= Mäßig gebeugte Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt

3= Stark gebeugte Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt

4= Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung

Gang:

___/___

0= Normal

1= Geht langsam, schlurft eventuell kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz

2= Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe notwendig; Starthemmung oder Propulsionstendenz ist möglich

3= Schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich

4= Gehen auch ohne Hilfe möglich

Haltungsstabilität:

___/___

(Reaktion auf ein plötzliches Rückwärtsziehen an den Schultern, während der Patient mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist darauf vorbereitet)

0= Normal

1= Retropulsion, fängt sich aber ohne fremde Hilfe

2= Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen

3= Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht

4= Kann ohne Hilfe nicht stehen

Bradykinese:

___/___

(Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)

0= Nicht vorhanden

1= Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude möglich

2= Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude

3= Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung

4= Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung

GESAMTSUMME: ___/___

9.2.2 Mini Mental Status Test

Mini-Mental Status Test (MMST)	
Name _____	Datum _____ Score _____
A. Orientierung	
Zeit (z.B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr 2. Jahreszeit 3. Datum 4. Wochentag 5. Monat
Ort (z.B. Wo sind wir?)	6. Land/Staat 7. Bundesland 8. Stadt/Ortschaft 9. Klinik/Praxis/Altersheim 10. Stockwerk
Summe (max. 10): _____	
B. Merkfähigkeit	
Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort). Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle 3 gelernt hat (max. 6 Wiederholungen).	1. Auto 2. Blume 3. Kerze
Summe (max. 3): _____	
C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit	
Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, wird nur ein Fehler gegeben.	1. >93< 2. >86< 3. >79< 4. >72< 5. >65<
oder:	
Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen: O-I-D-A-R	1. O 2. I 3. D 4. A 5. R
Summe (max. 5): _____	
D. Erinnerungsfähigkeit	
Der Untersucher fragt nach den 3 zuvor genannten Wörtern:	1. Auto 2. Blume 3. Kerze
Summe (max. 3): _____	
E. Sprache und andere Funktionen	
Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen:	1. Armbanduhr 2. Bleistift
Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen:	3. „Sie leiht ihm kein Geld mehr“
Der Untersucher lässt den Patienten die folgenden Kommandos befolgen (erst nachdem alle 3 Schritte erklärt wurden):	4. „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand.“ 5. „Falten Sie es in der Mitte.“ 6. „Legen Sie es auf den Boden.“
Der Untersucher bittet den Patienten... Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,	7. ...die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen. 8. einen vollständigen Satz aufzuschreiben (Rückseite).
Der Untersucher lässt den Patient die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).	9. Nachzeichnen (Rückseite)
Summe (max. 9): _____	
Gesamtsumme bitte oben eintragen	

Bitte schließen Sie die Augen!



9.2.3 Geriatric Depression Scale (GDS)

1.	Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?	O JA O NEIN
2.	Haben Sie viele Ihrer Aktivitäten und Interessen aufgegeben?	O JA O NEIN
3.	Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?	O JA O NEIN
4.	Ist Ihnen oft langweilig?	O JA O NEIN
5.	Sind Sie die meiste Zeit guter Laune?	O JA O NEIN
6.	Haben Sie Angst, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen wird?	O JA O NEIN
7.	Sind Sie meistens zufrieden?	O JA O NEIN
8.	Fühlen Sie sich oft hilflos?	O JA O NEIN
9.	Bleiben Sie lieber zu Hause, anstatt auszugehen und etwas zu unternehmen?	O JA O NEIN
10.	Glauben Sie, mehr Probleme mit dem Gedächtnis zu haben als andere Leute?	O JA O NEIN
11.	Finden Sie, es ist schön, jetzt zu leben?	O JA O NEIN
12.	Fühlen Sie sich so, wie Sie jetzt sind, eher wertlos?	O JA O NEIN
13.	Fühlen Sie sich energiegeladen?	O JA O NEIN
14.	Finden Sie, dass Ihre Situation hoffnungslos ist?	O JA O NEIN
15.	Glauben Sie, dass es den meisten Leuten besser geht als Ihnen?	O JA O NEIN
Summe		

Punkte gibt es für folgende Antworten:

1. NEIN
- 2.- 4. JA
5. NEIN
6. JA
7. NEIN
- 8.-10. JA
11. NEIN
12. JA
13. NEIN
- 14.-15. JA

Interpretation:

0-5 Pkt.: normal

6-10 Pkt.: leichte - mäßige Depression

11-15 Pkt.: schwere Depression

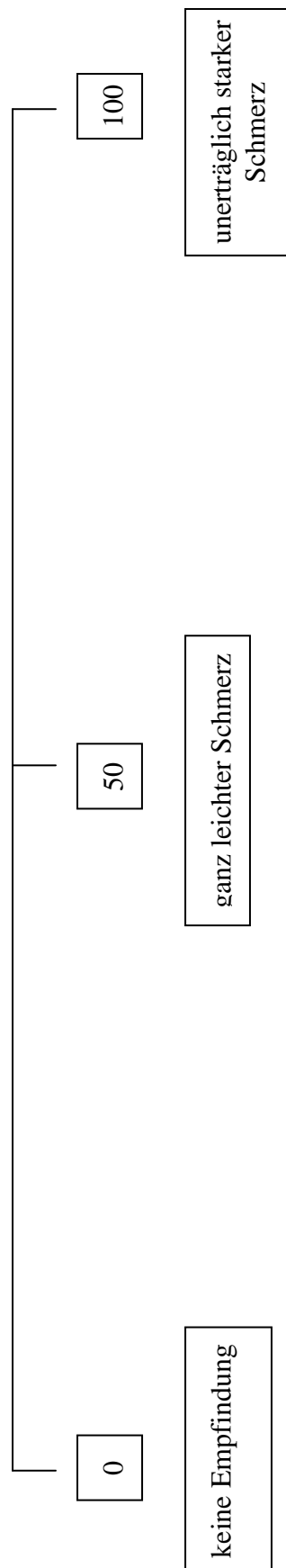
9.2.4 McGill Pain Questionnaire

1. FLATTERND		11. ERMÜDEND	
ZITTERND		ERSCHÖPFEND	
PULSIEREND			
POCHEND		12. ECKELHAFT	
SCHLAGEND		ERSTICKEND	
HÄMMERND			
		13. BEDROHLICH	
2. SPRUNGHAF		SCHRECKLICH	
EINSCHIESSEND		ENTSETZLICH	
BLITZARTIG			
		14. PLAGEND	
3. PIEKSEND		STRAFEND	
BOHREND		GEMEIN	
AUFBOHREND		BÖSARTIG	
ERSTECHEND		MÖRDERISCH	
NIEDERSTECHEND			
		15. ELEND	
4. SCHARF		ERBLINDEND	
SCHNEIDEND			
ZERREISSEND		16. STÖREND	
		ÄRGERLICH	
5. ZWICKEND		ERBÄRMLICH	
DRÜCKEND		INTENSIV	
NAGEND		UNERTRÄGLICH	
KRAMPFEND			
ERDRÜCKEND		17. SICH AUSBREITEND	
		AUSSTRAHLEND	
6. ZIEHEND		EINDRINGEND	
ZERREND		DURCHDRINGEND	
REISSEND			
		18. STRAFF	
7. HEISS		TAUB	
BRENNEND		ZUSAMMENZIEHEND	
GLÜHEND		QUETSCHEND	
SIEDEND		ZERREISSEND	
8. KRIBBELND		19. KÜHL	
JUCKEND		KALT	
BEISSEND		EISIG	
STECHEND			
		20. HARTNÄCKIG	
9. DUMPF		ÜBELERREGEND	
WUND		QUÄLEND	
WEH		FURCHTBAR	
SCHMERZEND		MARTERND	
HEFTIG			
		0. kein Schmerz	
10. WEICH		1. gerade wahrnehmbar	
ANGESPANNT		2. mäßig	
KRATZEND		3. mittel	
SPALTEND		4. stark	
		5. unerträglich	

McGill PAIN Questionnaire

Bitte suchen Sie die Wörter heraus, die ihre aktuellen Empfindungen und Gefühle beschreiben!

9.2.5 Visuelle Analogskala (VAS)



9.2.6 Schmerzfragebogen

Schmerzfragebogen

Datum

Patient Nr.

Hauptschmerz seit

Lokalisation

Wie häufig

Auslöser

Besserung durch Medikation

Tageszeit

Schmerzqualität

VAS Wert (Mittel- und Spitzenwert)

Schmerzspezifische Therapie

Klinische Einordnung der Schmerzen

1. Muskuloskelettaler Schmerz ? Krampfartiger Schmerz, Gelenkschmerz, Besserung durch L-Dopa und Übungen. ja/nein
2. Radikulärer oder Nervenschmerz ? Nerven oder Wurzelläsion? ja/nein
3. Dystonie – dystone Bewegungen? ja/nein
4. Zentraler Schmerz – brennend nicht durch Wurzel, Nerv, Dystonie oder Rigor erklärbar ja/nein
5. Akathisia – Unruhe ja/nein

9.2.7 State-Trait-Angstinventar

Fragebogen zur Selbstbeschreibung

STAI-G Form X 1

Name _____ Mädchenname _____
 Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre
 Beruf _____ Geschlecht m / w
 Datum _____ Institution _____ Uhrzeit _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt , d.h. in diesem Moment , fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt				
	ÜBERHAUPT NICHT	EIN WENIG	ZIEMLICH	SEHR
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. Ich bin bekümmert	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4

9.3 Messbogen

1.a) manuelle Hitzeschmerzschwelle (Covas3.0)

1.	2.	3.

_____ °C -0.3 °C
 → DNIC: _____ °C

2. a) Suralisneurographie

b) Schmerzschwelle

+			
-			

Ø _____

c) NFR-Schwelle (Intervall: 80-150ms
 Ampl.: >50µV)

+			
-			

Ø _____

x 1,2 → _____ (überschwelliger NFR)

3. I K-37 °C

a) Schmerzschwelle

Anfangswert: _____

+			
-			

Ø _____

b) 5x überschwelliger NFR ! Averager ein

Intensität

II. DNIC-

a) Schmerzschwelle

Anfangswert: _____

+			
-			

Ø _____

b) 5x überschwelliger NFR ! Averager ein

Intensität

DNIC-Schmerz

	nach 1min.	vor NFR	nach NFR
Int.			

III. K-37 °C

a) Schmerzschwelle

Anfangswert: _____

+			
-			

Ø _____

b) 5x überschwelliger NFR ! Averager ein

Intensität

9.4 Anleitung

Ein- und Ausschlusskriterien abfragen

Aktuelle Anamnese, Medikation, Vorerkrankungen

Fragebögen

Hoehn und Yahr Stadium

UPDRS Motorscore

MMST

GDS

Mc Gill Pain Questionnaire

VAS-Schmerz

Schmerzfragebogen

Puls- und RR-Messung

Schwellenbestimmungen

1. Wärmeschmerzschwellenbestimmung mit geänderter Methodik

„Stellen Sie zunächst die Schmerzschwelle „warm“ selbst ein, d.h. die Temperatur ab der sich die Empfindung von warm zu schmerzhaft verändert. Sie können die Temperatur erhöhen, indem Sie auf die rechte Maustaste drücken. Wenn Sie die Schwelle erreicht haben, sagen Sie mir bitte Bescheid. Falls es nicht nur leicht schmerzhaft ist, können Sie die Temperatur mit der linken Maustaste reduzieren.“

2. Suralisneurographie

„Ich werde nun an Ihrem Außenknöchel zwei Elektroden ankleben. Mit Hilfe eines elektr. Stimulus werde ich dann einen Nerv, der an der Rückseite ihres Unterschenkels verläuft, reizen und diesen Reiz über die Elektroden ableiten. Dafür werde ich den Strom langsam erhöhen und mir den Punkt suchen, bei dem der größte Ausschlag im EMG zu sehen ist. Diesen Punkt werde ich markieren und für die nächsten Messungen verwenden.“

3. Bestimmung der Schmerzschwelle mit der up-down staircase Methode

„Nun werde ich den vorher gemessenen Nerv reizen. Dafür werde ich langsam den Stimulus erhöhen. Bitte sagen Sie mir, ab wann Sie den Reiz als schmerzhaft empfinden. Danach werde ich den Reiz wieder erniedrigen, bis er für Sie nicht mehr schmerzhaft ist. Sagen Sie mir bitte, ab wann Sie keinen Schmerz mehr spüren. Sobald Sie keinen Schmerz mehr spüren, wird der Strom wieder erhöht... Insgesamt wird diese Prozedur dreimal wiederholt.“

4. Bestimmung des Nozizeptiven Flexorreflexes (NFR) mit der up-down staircase Methode

„Zur Bestimmung Ihrer Reflexschwelle werde ich den Nerv wieder reizen und die Bewegung Ihres Beines mit Hilfe der am Oberschenkel aufgeklebten Elektroden

ableiten. Ihre Reflexschwelle ergibt sich durch die reflektorische Bewegung Ihres Beines, die durch die Elektroden aufgezeichnet wird. Um einen möglichst genauen Wert zu erhalten, werde ich auch diese Prozedur dreimal wiederholen.“

5. Instruktion für VAS Intensität

„Bitte bewerten Sie nun die Intensität, das heißt die Stärke des gegebenen Reizes auf einer Skala von 1-100. Der Wert „50“ gilt auf dieser Skala als Ankerpunkt und bedeutet leichter Schmerz.“

DNIC

Unter drei verschiedenen Bedingungen

1. Kontrolle (37 °C)
2. DNIC (Wärmeschmerzschwelle+1 °C)
3. erneute Kontrolle (37 °C)

werden folgende 3 Untersuchungen im Abstand von etwa 7-10min. wiederholt

1. Bestimmung der subjektiven Schmerzschwelle (Feintracking-Methode [vorheriger Schwellenwert-3mA])

„Nun werde ich erneut den Nerv reizen. Dafür werde ich langsam den Stimulus erhöhen. Bitte sagen Sie mir, ab wann Sie den Reiz als schmerzhaft empfinden. Danach werde ich den Reiz wieder erniedrigen, bis er für Sie nicht mehr schmerzhaft ist. Sagen Sie mir bitte, ab wann Sie keinen Schmerz mehr spüren. Sobald Sie keinen Schmerz mehr spüren, wird der Strom wieder erhöht... Insgesamt wird diese Prozedur dreimal wiederholt.“

2. 5x Auslösung des NFR 1.2-fach oberhalb der Reflexschwelle mit der Frequenz 1x/min. mit konsekutiver Bewertung auf einer VAS

„Als nächstes werde ich 5x den Reflex leicht oberhalb Ihrer Reflexschwelle auslösen. Bitte bewerten Sie nach jedem Stimulus die Intensität des Reizes.“

Bei DNIC-Bedingung: Erfragen der Schmerzintensität (VAS) des thermischen Stimulus vor, während und nach der Reizung

„Bitte bewerten Sie die Intensität des thermischen Stimulus durch die Thermode auf Ihrem Unterarm.“

Fragebogen

STAI

9.5 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Aumüller, Baum, Baumann, Bartsch, Basler, Christiansen, Czubayko, Daut, del Rey, Eilers, Feuser, Gerdes, Görg, Gress, Grundmann, Hertl, Jerrentrup, Kann, Kanngießler, Klose, Koolman, Krieg, Kroll, Kühnert, Langer, Lill, Lohoff, Maier, Mandrek, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Oertel, Opitz, Plant, Rausch, Renz, Richter, Röhm, Röper, Rothmund, Ruchholtz, Schade, Schäfer, Schmidt, Schofer, Schrader, Sommer, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wündisch, Wulf.

In Gießen: Riße

9.6 Danksagung

Zunächst danke ich Herrn PD Dr. Veit Mylius für die freundliche Überlassung des Themas, die fachliche Betreuung sowie die wertvolle Unterstützung während der Messungen und Verfassung dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Probanden und Patienten bedanken, die durch ihre freiwillige Teilnahme diese Studie ermöglicht haben. Außerdem danke ich allen Freunden und Bekannten, die sich ganz zu Anfang als Versuchspersonen zur Verfügung gestellt haben.

Für die technische Unterstützung möchte ich mich bei Frau H. Rindock und Frau Dr. I. Engau bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während meines gesamten Studiums moralisch unterstützt hat.

9.7 Veröffentlichungen

Mylius V, Brebbermann J, Dohmann H, Engau I, Oertel WH, Möller JC. Pain Sensitivity and Clinical Progression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. Oktober 2011; 26(12):2220-5.

Stamelou M, Dohmann H, Brebbermann J, Boura E, Oertel WH, Höglinger G, Möller JC, Mylius V. Clinical pain and experimental pain sensitivity in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Related Disorders*. Juni 2012; 18(5):606-8.