

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor Prof. Dr. med. B. Zwißler

**Akute Zosterneuralgie:  
Veränderungen der Sensibilität im Verlauf einer  
Therapie mit Akupunktur oder Gabapentin  
im randomisierten, Placebo-kontrollierten Vergleich**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Sarah Thoma  
aus Starnberg  
2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Dominik Irrnich
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Straube
Mitbetreuung durch den Promovierten Mitarbeiter:	Dr. Johannes Fleckenstein
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	02.02.2012

*Für meine Familie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>6</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>9</b>
1.1 KLINISCHER UND WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND.....	9
1.1.1 Herpes Zoster.....	9
1.1.2 Schmerzen bei Herpes Zoster.....	11
1.1.3 Therapie bei Herpes Zoster.....	13
1.1.4 Quantitative Sensorische Testung.....	19
1.2 FRAGESTELLUNG.....	21
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>23</b>
2.1 STUDIENDESIGN.....	23
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV .....	23
2.2.1 Einschlusskriterien.....	23
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	23
2.2.3 Aufklärung.....	24
2.2.4 Randomisierung und Blindbedingungen .....	25
2.3 ETHIK .....	25
2.4 STUDIENABLAUF.....	25
2.5 INTERVENTION.....	27
2.5.1 Basistherapie.....	27
2.5.2 Akupunktur.....	28
2.5.3 Medikamentöse Standardtherapie mit Gabapentin.....	29
2.5.4 Placebo-Laserakupunktur .....	30
2.6 QUANTITATIVE SENSORISCHE TESTUNG (QST) .....	30
2.6.1 Protokoll der Quantitativen Sensorischen Testung (QST).....	31
2.6.2 Auswertung und Statistik.....	37
2.7 FRAGEBÖGEN .....	38
2.7.1 Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ).....	38
2.7.2 Fragebogen zur Erwartungshaltung .....	40
2.7.3 Auswertung und Statistik.....	41

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>42</b>
3.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	42
3.2	STUDIENVERLAUF.....	45
3.3	QUANTITATIVE SENSORISCHE TESTUNG (QST) .....	47
3.3.1	<i>QST - Ergebnisse vor Therapie: Vergleich der vom Zoster befallenen Hautareale mit der gesunden Gegenseite</i> .....	47
3.3.2	<i>QST – Ergebnisse vor Therapie: Betrachtung der verschiedenen Messlokalisationen</i> .....	49
3.3.3	<i>Gegenüberstellung der QST- Werte mit Vergleichswerten aus anderen Studien</i> .....	54
3.3.4	<i>Bildung von Subgruppen</i> .....	57
3.3.5	<i>QST zwei Wochen und sechs Monate nach Therapieende</i> .....	60
3.4	SHORT FORM MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE (SF-MPQ) .....	73
3.4.1	<i>Ergebnisse des SF-MPQ vor Therapie: Schmerzcharakter bei Herpes Zoster</i> .....	73
3.4.2	<i>Ergebnisse des SF-MPQ zwei Wochen und sechs Monate nach Therapieende</i> .....	74
3.5	FRAGEBOGEN ZUR ERWARTUNGSHALTUNG.....	78
3.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	81
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>83</b>
4.1	DISKUSSION DER METHODIK .....	83
4.1.1	<i>Patientenkollektiv</i> .....	83
4.1.2	<i>Therapie</i> .....	84
4.1.3	<i>Quantitative Sensorische Testung (QST)</i> .....	86
4.1.4	<i>Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)</i> .....	88
4.1.5	<i>Fragebogen zur Erwartungshaltung</i> .....	89
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	90
4.2.1	<i>Veränderungen der sensorischen Parameter vor Therapiebeginn</i> .....	90
4.2.2	<i>Veränderungen der sensorischen Parameter unter Therapie mit Akupunktur, Placebo- Laserakupunktur und Gabapentin</i> .....	92
4.2.3	<i>Schmerzquantität und –qualität: Veränderungen im Zeitverlauf</i> .....	95
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>99</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>101</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>109</b>
	<b>LEBENSLAUF</b> .....	<b>110</b>
	<b>ANHANG</b> .....	<b>111</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: WHO-Stufenschema .....	15
Abb. 2: Schematische Darstellung des Studienablaufes .....	26
Abb. 3: TSA II, Neuro Sensory Analyzer.....	32
Abb. 4: Von Frey-Haare (Auswahl) .....	33
Abb. 5: Pin Pricks (Auswahl).....	34
Abb. 6: Messinstrumente zur Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität und der mechanischen Allodynie (Auswahl).....	35
Abb. 7: Stimmgabel.....	36
Abb. 8: Druckalgometer .....	37
Abb. 9: Altersverteilung der Patienten .....	42
Abb. 10: Übersicht über den Studienverlauf .....	46
Abb. 11: Ergebnisse des SF-MPQ in der Akupunkturgruppe im Zeitverlauf.....	75
Abb. 12: Ergebnisse des SF-MPQ in der Laserakupunkturgruppe im Zeitverlauf ....	76
Abb. 13: Ergebnisse des SF-MPQ in der Gabapentingruppe im Zeitverlauf .....	77

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Definition schmerztherapeutisch relevanter Begriffe (Dworkin <i>et al.</i> 2008, Pain 1994) .....	12
Tab. 2: Aktuelle antivirale Therapie (AWMF 2000, Dworkin <i>et al.</i> 2007) .....	14
Tab. 3: QST: Sieben Einzeltests mit 13 Parametern (Rolke <i>et al.</i> 2006) .....	20
Tab. 4: Ausschlusskriterien .....	24
Tab. 5: Therapieschema für Gabapentin .....	30
Tab. 6: Familienstand der Patienten.....	43
Tab. 7: Religionszugehörigkeit der Patienten .....	43
Tab. 8: Bildungsniveau der Patienten.....	44
Tab. 9: Berufliche Stellung der Patienten .....	44
Tab. 10: Zosterlokalisierung .....	45
Tab. 11: Ergebnisse der QST vor Therapie im Seitenvergleich.....	48
Tab. 12: Ergebnisse der QST vor Therapie auf der gesunden Seite, unterteilt nach Zosterlokalisierung.....	50
Tab. 13: Ergebnisse der QST vor Therapie auf der erkrankten Seite, unterteilt nach Zosterlokalisierung.....	51
Tab. 14: Gegenüberstellung der Ergebnisse von gesunder und erkrankter Seite ....	53
Tab. 15: Messwerte eines gesunden Kontrollkollektivs, Werte aus Studien von Rolke <i>et al.</i> 2006 und Lang <i>et al.</i> 2009.....	55
Tab. 16: Messwerte des erkrankten Studienkollektivs .....	56
Tab. 17: Subgruppe I: Patienten mit Hypästhesie im Bereich der Kaltschwelle .....	57
Tab. 18: Subgruppe II: Patienten mit Hypästhesie im Bereich der taktilen Detektionsschwelle.....	59
Tab. 19: Veränderungen auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite .....	61
Tab. 20: Veränderungen auf der gesunden Seite .....	62
Tab. 21: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite.....	62

Tab. 22: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der gesunden Seite.....	63
Tab. 23: Veränderungen in der Akupunkturgruppe auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite.....	64
Tab. 24: Veränderungen in der Akupunkturgruppe auf der gesunden Seite.....	64
Tab. 25: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite (Akupunkturgruppe).....	65
Tab. 26: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der gesunden Seite (Akupunkturgruppe) .....	65
Tab. 27: Veränderungen in der Gabapentingruppe auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite.....	66
Tab. 28: Veränderungen in der Gabapentingruppe auf der gesunden Seite .....	67
Tab. 29: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite (Gabapentingruppe) .....	67
Tab. 30: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der gesunden Seite (Gabapentingruppe) .....	68
Tab. 31: Veränderungen in der Laserakupunkturgruppe auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite.....	69
Tab. 32: Veränderungen in der Laserakupunkturgruppe auf der gesunden Seite ....	69
Tab. 33: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite (Laserakupunkturgruppe) .....	70
Tab. 34: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der gesunden Seite (Laserakupunkturgruppe) .....	70
Tab. 35: Veränderungen der CDT, MDT und der Allodynie im Zeitverlauf .....	72
Tab. 36: Ergebnisse des SF-MPQ im Gesamtkollektiv vor Therapie .....	73
Tab. 37: Anzahl der genannten Wörter im SF-MPQ .....	74
Tab. 38: Ergebnisse des Short Form McGill Pain Questionnaire in den einzelnen Gruppen .....	78
Tab. 39: Ergebnisse des Fragebogens zur Erwartungshaltung .....	79
Tab. 40: Ergebnisse des Kruskal Wallis Test zwischen den Therapiegruppen.....	80



# 1 Einleitung

## 1.1 Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Herpes Zoster (Gürtelrose) ist mit einer Inzidenz von bis zu 3,4 auf 1000 Einwohner im Jahr ein häufiges Krankheitsbild (Donahue *et al.* 1995, Hope-Simpson 1965, Ragozzino *et al.* 1982). Die Zahl der Erkrankten steigt mit zunehmendem Alter an, so dass die Inzidenz unter 50jährigen bei 5,1 liegt und sich bis ins hohe Alter fast verdoppelt (Hope-Simpson 1965). Angesichts einer stetig älter werdenden Gesellschaft und der hohen Inzidenzrate von Herpes Zoster im Alter, stellt die Erkrankung im Hinblick auf die mit der Krankheit verbundenen Komplikationen und die Therapiekosten eine Herausforderung für das Gesundheitssystem dar.

Die Erkrankung verläuft in der Regel selbstlimitierend, geht aber neben den unangenehmen Hauteffloreszenzen häufig mit Sensibilitätsveränderungen und Schmerzen einher. Eine gefürchtete Komplikation sind anhaltende Schmerzen, die sogenannte Postzosterneuralgie (PZN; Gnann and Whitley 2002).

### 1.1.1 Herpes Zoster

Bei Herpes Zoster handelt es sich um eine neurokutane Erkrankung, die durch das Varizella-Zoster-Virus (VZV) ausgelöst wird. Nach einer primären Infektion (Varizellen = Windpocken), die häufig im Kindesalter auftritt, kommt es zur Latenz des VZV in sensorischen Ganglien (Spinalganglien und Hirnnervenganglien). Viele Jahre später kann es zu einer Reaktivierung des Virus kommen. Der Patient erkrankt dann an Herpes Zoster (Dworkin *et al.* 1998, Gilden *et al.* 2000, Gnann and Whitley 2002, Hope-Simpson 1954, Hornberger and Robertus 2006). Begünstigt wird die Reaktivierung durch eine Abnahme der zellulären Immunabwehr, wie sie im Rahmen von Malignomen (z.B. Lymphomen), Chemotherapie, Bestrahlung, HIV-Infektion und immunsuppressiver Therapie sowie im Alter auftritt (vgl.1.1; Johnson and Dworkin 2003, Schmader 2001).

Bei der Reaktivierung kommt es zur Virusreplikation mit lokaler Ganglionitis. Das VZV wandert sowohl zentral als auch peripher (entlang der sensorischen Nerven zur Haut; Haanpaa *et al.* 1999). Beim Austritt aus den sensorischen Nerven in die Haut

und das subkutane Gewebe kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit nachfolgendem Gewebeschaden und somit zu Sensibilisierung und Erregung von Nozizeptoren (Bennett 1994). Daraus resultieren, neben dem charakteristischen Hautausschlag, Schmerzen und anormale sensorische Wahrnehmungen in einem oder mehreren betroffenen Dermatomen (AWMF 2000, Haanpaa *et al.* 1999, Kost and Straus 1996).

Im Prodromalstadium berichten die Patienten häufig über Kopfschmerzen, Photophobien und Unwohlsein, selten über leichtes Fieber. Die Krankheit beginnt lokal mit Parästhesien und/ oder Schmerzen, die den Hautläsionen ein bis fünf Tage vorausgehen. Schließlich bildet sich ein erythematöser, makulopapulärer Ausschlag, der in Gruppen von Bläschen übergeht und nach einigen Tagen austrocknet. Schmerzen unterschiedlicher Stärke treten während dieser Zeit bei nahezu allen Patienten auf (AWMF 2000, Gnann and Whitley 2002).

In über der Hälfte der Fälle handelt es sich bei den betroffenen Arealen um thorakale Dermatome. Weitaus seltener befällt das Virus kraniale, cervikale oder lumbale Dermatome (jeweils ungefähr 10%), bzw. sakrale Dermatome (2-8%). Nur in Ausnahmefällen tritt der Zoster bilateral oder disseminiert auf (Hope-Simpson 1965, Ragozzino *et al.* 1982).

Die Erkrankung verläuft in der Regel selbstlimitierend, mit einer Dauer von 3-4 Wochen bis zur Heilung der Hautläsionen und dem Verschwinden der Schmerzen (Nurmikko *et al.* 1990, Rowbotham and Fields 1989).

Herpes Zoster ist anhand des klinischen Bildes in der Regel gut zu diagnostizieren. Zusätzliche Laboruntersuchungen können, bei atypischer Manifestation, zur Unterscheidung zwischen einer Herpes Zoster und einer Herpes simplex Infektion und bei Verdacht auf Organbefall sinnvoll sein (Schmader 2001). Eingesetzt werden, neben dem Nukleinsäurenachweis mittels PCR, die immunhistochemische Analyse und die Viruskultur. Diese unterscheiden sich hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, Kosten und Verfügbarkeit (Dworkin *et al.* 2008, Dworkin *et al.* 2007, Wareham and Breuer 2007).

Die häufigste Komplikation des Herpes Zosters sind anhaltende Schmerzen, die auch Postherpetische Neuralgie (PHN) oder Postzosterneuralgie (PZN) genannt werden (Opstelten *et al.* 2002). Desweiteren treten gelegentlich andere neurologische Komplikationen (wie Myelitis, Encephalitis, Meningitis, granulomatöse

Arteritis und motorische Neuropathien) und Komplikationen an Auge, Ohr, Haut oder bei Dissemination an inneren Organen auf (AWMF 2000, Gilden *et al.* 2000).

### **1.1.2 Schmerzen bei Herpes Zoster**

Schmerz ist eine häufige Begleiterscheinung bei Herpes Zoster. Man unterscheidet zwischen akuten und chronischen Schmerzen (PZN).

Nach einer Klassifikation von Dworkin und Portenoy lässt sich der Schmerz in folgende Phasen einteilen: eine akute Phase (ein Monat nach Einsetzen des Hautausschlags), eine subakute Phase (1-4 Monate nach dem Beginn des Hautausschlags) und eine chronische Phase (>4 Monate; Dworkin and Portenoy 1994).

Da es schwierig ist festzulegen, wann der akute Schmerz endet und die PZN beginnt, finden sich in der Literatur darüberhinaus noch andere Einteilungen. Einige Autoren definieren die PZN mit anhaltenden Schmerzen nach dem Abheilen des Hautausschlags, andere mit anhaltenden Schmerzen vier Wochen, drei oder sechs Monate nach Beginn des Hautausschlags bzw. nach einem bestimmten Intervall nach Abklingen des Hautausschlags (Arani *et al.* 2001, Dworkin and Portenoy 1996, Opstelten *et al.* 2002, Wood *et al.* 1995).

Aufgrund der fehlenden einheitlichen Definition, variieren die Schätzungen der Inzidenz bezüglich des Auftretens der PZN zwischen 9 und 34%, wobei das Risiko für ältere Patienten auch hier deutlich erhöht ist (Helgason *et al.* 2000, Hope-Simpson 1975, Ragozzino *et al.* 1982). Das Alter des Patienten, ausgeprägte Schmerzen während der Akutphase, starker Hautausschlag sowie Dermatomschmerzen vor dem Auftreten des Hautausschlags stellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer PZN dar (Johnson and Dworkin 2003, Jung *et al.* 2004, Katz *et al.* 2005).

Der Schmerz in der akuten Phase der Erkrankung und die chronischen Schmerzen im Rahmen der PZN unterscheiden sich sowohl in der Qualität, als auch in der Pathogenese (Arani *et al.* 2001). Die Literatur beschreibt den Schmerz in der akuten Phase als scharf und stechend, in der chronischen Phase als brennend (Bhala 1988). Periphere Mechanismen scheinen zumindest teilweise für den Schmerz in der Akutphase verantwortlich zu sein, wohingegen die PZN vorwiegend mit

zentralen Ereignissen assoziiert ist (Schädigung und/ oder Malfunktion der Neurone des Hinterhorns; Arani *et al.* 2001).

Man unterscheidet sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase zwischen Spontanschmerz, der ohne erkennbaren Auslöser auftritt und Schmerzen, die durch spezifische Stimuli, wie thermische oder mechanische Reize induziert werden. Der Spontanschmerz kann sich dabei als Dauerschmerz (annähernd die ganze Zeit bestehend) oder als intermittierender Schmerz (Schmerzattacken) äußern. Der Stimulus induzierte Schmerz umfasst Begriffe wie Allodynie, Hyperalgesie, Parästhesien, Dysästhesien und Pruritus (Dworkin *et al.* 2008; vgl. Tab.1).

Tab. 1: Definition schmerztherapeutisch relevanter Begriffe (Dworkin *et al.* 2008, Pain 1994)

<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
Allodynie	Schmerz infolge eines normalerweise schmerzlosen Reizes
Dysästhesia	Eine unangenehme, nicht der Norm entsprechende Empfindung, die spontan oder auf einen Reiz hin auftritt
Dauerschmerz	Schmerz, der annähernd die ganze Zeit vorhanden ist, dabei aber in seiner Intensität variieren kann
Hyperalgesie	Gesteigerte Antwort auf einen Reiz, der normalerweise schmerzhaft ist
Hypoalgesie	Verminderte Antwort auf einen Reiz, der normalerweise schmerzhaft ist
Intermittierender Schmerz	Episodisch auftretender Schmerz, i.d.R. von kurzer Dauer
Parästhesie	Von der Norm abweichende Empfindung, die spontan oder auf einen Reiz hin auftritt

Jede Schmerzphase kann mit einer verminderten Lebensqualität verbunden sein und zu Einschränkungen im Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens führen (Schmader and Dworkin 2008, Whitley *et al.* 1998).

### 1.1.3 Therapie bei Herpes Zoster

Zu den Zielen der Zosterbehandlung zählen eine verkürzte Heilungsdauer, die Verminderung von Schwere und Dauer des akuten und chronischen Schmerzes, die Reduktion von Komplikationen und die Verhinderung einer Dissemination des VZV bei immunsupprimierten Patienten (Gnann and Whitley 2002).

Neben der symptomatischen Therapie mit austrocknenden und antiseptischen oder krustenlösenden Umschlägen (je nach Exanthemstadium), sollten bei Herpes Zoster eine antivirale Therapie und eine schmerztherapeutische Behandlung zum Einsatz kommen. Zur Behandlung der PZN stehen mit trizyklischen Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opioid-Analgetika drei Gruppen von Medikamenten, die oral verabreicht werden können und mit dem Alkaloid Capsaicin und dem Lokalanästhetikum Licocain zwei Kategorien von topischen Medikamenten gegen den Schmerz zur Verfügung (Johnson *et al.* 2007). Nicht-Opioid-Analgetika, wie NSAID, Paracetamol und Metamizol werden dagegen bei PZN nicht empfohlen (AWMF 2008).

Der nachfolgende Abschnitt beschäftigt sich ausschließlich mit den Therapieoptionen in der akuten Phase der Erkrankung.

#### Antivirale Therapie

Die antivirale Therapie wirkt sich positiv auf den Heilungsverlauf von Hautläsionen und Akutschmerz aus. Keine Einigkeit besteht in der Literatur darüber, inwieweit die antivirale Therapie das Risiko einer PZN reduzieren kann (Gnann and Whitley 2002, Kost and Straus 1996, Lancaster *et al.* 1995, Opstelten *et al.* 2008).

Zur antiviralen Therapie stehen in Deutschland mit Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir und Brivudin vier verschiedene Medikamente zur Verfügung, die in der Regel gut verträglich sind (vgl. Tab. 2). Der Einsatz der Medikamente ist besonders dann wichtig, wenn mit einem komplizierten Krankheitsverlauf gerechnet werden muss (AWMF 2000).

Tab. 2: Aktuelle antivirale Therapie (AWMF 2000, Dworkin *et al.* 2007)

<b>Medikament</b>	<b>Applikationsform</b>	<b>Dosierung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Aciclovir	Oral	5 x 800 mg/d	7-10 d
Aciclovir	i.v.	3 x 5-10 mg/kg KG	7-10 d
Brivudin	Oral	1 x 125 mg/d	7 d
Famciclovir	Oral	3 x 250 mg/d (in den USA: 3 x 500mg/d)	7 d
Valaciclovir	Oral	3 x 1000 mg/d	7 d

Aciclovir kann als einziges dieser Medikamente auch in parenteraler Form appliziert werden. Brivudin hat den Vorteil, dass es nur einmal täglich vom Patienten eingenommen werden muss (Dworkin *et al.* 2007).

Virostatika werden durch die virale Thymidinkinase und zelluläre Kinasen zu einem Triphosphat phosphoryliert. Das entstehende Nukleosidanalogon wird in das Virusgenom eingebaut. Dies führt zum Kettenabbruch bei der DNA-Synthese und somit zur Hemmung der Virusreplikation (Dworkin *et al.* 2007).

### **Schmerztherapie**

Die wissenschaftliche Datenlage bezüglich der Behandlung von akuten Schmerzen bei Patienten mit Herpes Zoster ist unzureichend. Es liegen kaum randomisierte, placebo-kontrollierte Studien vor (Dworkin *et al.* 2007). Dennoch erscheint eine Kombination der antiviralen Therapie mit Schmerztherapie, im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen ausgeprägten Schmerzen in der Akutphase und der Entwicklung einer PZN, sinnvoll (Dworkin and Schmader 2003). Bedenkt man, dass ein Großteil der Patienten (60-70%) an mittleren bis starken Schmerzen leidet, muss die Reduktion der akuten Schmerzen als eigenständiges Therapieziel betrachtet werden (Johnson 2007, Schmader and Dworkin 2008).

### Das WHO-Stufenschema

Das WHO-Stufenschema wurde durch ein internationales Expertenkomitee entwickelt und 1986 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) veröffentlicht. Ursprünglich war das Schema zur Behandlung von Tumorschmerzen vorgesehen, wird inzwischen aber auch zur Therapie von anderen Schmerzarten eingesetzt (Vargas-Schaffer 2010).

Patienten mit leichten bis mittleren Schmerzen können entsprechend dem WHO-Stufenschema mit Nicht-Opioid-Analgetika, wie Paracetamol und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR; Stufe I) oder mit Nicht-Opioid-Analgetika und schwachen Opioiden (Stufe II) behandelt werden (vgl. Abb. 1). Bei Patienten mit mittleren bis schweren Schmerzen kommen starke Opioidanalgetika zum Einsatz (Schmader and Dworkin 2008). Es wird angenommen, dass Opioid-Analgetika, aufgrund ihrer verschiedenen Wirkmechanismen im peripheren und zentralen Nervensystem und ihrer nachgewiesenen Effektivität bei Patienten mit entzündlichem und neuropathischem Schmerz den akuten Schmerz bei Herpes Zoster reduzieren können (Dworkin *et al.* 2007). Gegebenenfalls kann eine Kombination mit Antikonvulsiva, trizyklischen Antidepressiva, Kortikosteroiden oder interventionelle Verfahren zum Einsatz kommen (Dworkin *et al.* 2007, Hempenstall *et al.* 2005).

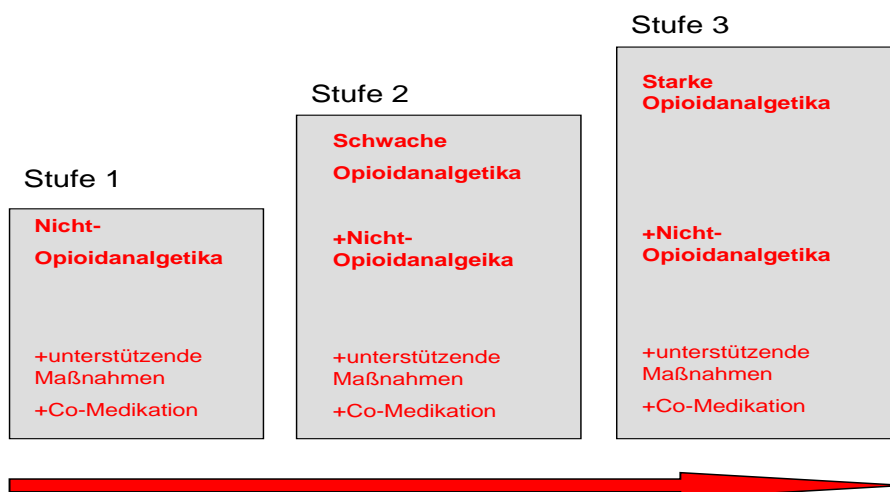


Abb. 1: WHO-Stufenschema

### *Antikonvulsiva*

Gabapentin und Pregabalin aus der Gruppe der Antikonvulsiva finden neben ihrem Einsatz bei epileptischen Anfällen und Angststörungen auch in der Schmerztherapie Verwendung. Sie wirken, indem sie an die  $\alpha 2\delta$ -Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen binden und so die Neurotransmitterfreisetzung reduzieren (Taylor 2009). In verschiedenen Studien konnte die Wirksamkeit von Antikonvulsiva bei PZN nachgewiesen werden (Dworkin *et al.* 2003, Rice and Maton 2001, Rowbotham *et al.* 1998). Für die Wirkung in der akuten Phase des Herpes Zoster liegen kontroverse Studienergebnisse vor. In einer Studie von Berry *et al.* zeigte sich eine deutliche Reduktion des Akutschmerzes und der Allodynie bei einmaliger Gabe von Gabapentin (900 mg; Berry and Petersen 2005). Kuraishi *et al.* konnten bei Mäusen unter Gabapentin ebenfalls eine signifikante Linderung des Akutschmerzes in Kombination mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung einer PZN feststellen (Kuraishi *et al.* 2004). Dem gegenüber stehen die Ergebnisse einer neuen Studie von Dworkin *et al.*, in der Gabapentin dem Placebo in der Reduktion der Schmerzen nicht signifikant überlegen ist (Dworkin *et al.* 2009).

### *Trizyklische Antidepressiva*

Trizyklische Antidepressiva (TCA; z.B. Amitriptylin, Desipramin und Nortriptylin) sind gängige Medikamente in der Behandlung der PZN und anderer neuropathischer Schmerzsyndrome. Es wird davon ausgegangen, dass sie bei akutem Herpes Zoster eine analgetische Wirkung erzielen (Dworkin *et al.* 2007). Die Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie zeigen, dass bei Patienten, die in der frühen Phase der Erkrankung mit Amitriptylin (25mg) behandelt wurden, die Prävalenz einer PZN reduziert ist (Bowsher 1997, Dworkin 1999).

TCA hemmen die Wiederaufnahme von monoaminergen Neurotransmittern im synaptischen Spalt und verstärken so den Effekt der biogenen Amine auf die Schmerz modulierenden Bahnen im ZNS (Johnson *et al.* 2007). Die kardiotoxischen und parasympholytischen Nebenwirkungen der TCA machen einen vorsichtigen Einsatz (gerade bei älteren Patienten) notwendig (Dworkin and Schmader 2003).



### *Kortikosteroidtherapie*

In zwei großen prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Aciclovir mit Steroiden zu einer schnelleren Heilung der Hautläsionen und Linderung der Schmerzen führt, allerdings keinen Einfluss auf die Inzidenz und Schwere einer PZN hat (Whitley *et al.* 1996, Wood *et al.* 1994). Whitley *et al.* fanden eine deutlich verbesserte Lebensqualität in der Gruppe, die zusätzlich Prednisolon erhielt, so dass sie eine Kombinationstherapie bei Patienten mit starken Schmerzen empfehlen (Whitley *et al.* 1996). Dennoch ist die Indikation zur Steroidtherapie im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen eng zu stellen (AWMF 2000).

### *Interventionelle Verfahren*

Eine weitere therapeutische Option zur Reduktion des Akutschmerzes ist der Einsatz von Nervenblockaden (Schmader and Dworkin 2008). Die PINE<sup>1</sup>-Studie, in der die Patienten eine einmalige Injektion eines Steroides (80 mg Methylprednisolon) und eines Lokalanästhetikums (10 mg Bupivacain) erhielten, zeigte allerdings nur einen mäßigen Effekt in der Reduktion der Akutschmerzintensität. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Der zugrundegelegte Wirkmechanismus besagt, dass die entzündungshemmende Wirkung der Steroide und die Verhinderung einer schwellungsinduzierten neuronalen Ischämie, einer Deafferenzierung entgegenwirken, während die Lokalanästhetika Schmerzlinderung bewirken und durch die sympathische Blockade eine Sensibilisierung verhindern (van Wijck *et al.* 2006).

Da der Einsatz von Nervenblockaden das Auftreten einer PZN nicht verhinderte, empfehlen Wijck *et al.* den Einsatz von epiduralen Injektionen nur bei Patienten mit starken Schmerzen, bei denen die Standardschmerztherapie versagt (van Wijck *et al.* 2006).

---

<sup>1</sup> PINE: Prevention by epidural Injection of postherpetic Neuralgia in Elderly

### *Akupunktur*

Die Akupunktur (lat.: acus = Nadel, pungere = stechen) ist als Teil der Traditionellen Chinesischen Medizin eine Behandlungsform, bei der durch das Einstechen von Nadeln an definierten Punkten Einfluss auf den menschlichen Körper genommen werden kann. Dies beinhaltet sowohl den Einsatz von Akupunktur zur Prävention von Krankheiten, also auch zur Behandlung von Beschwerden (Kubiena 2007). Es handelt sich um eine nebenwirkungsarme Therapie mit vielfältigen Indikationen (Bäcker 2005). Diese umfassen Erkrankungen aus nahezu allen Teilbereichen der Medizin. Im Westen wird die Akupunktur vor allem zur Therapie von funktionellen Erkrankungen und in der Schmerztherapie eingesetzt.

Nach wie vor besteht keine Klarheit darüber, welche Effekte spezifisch auf die Akupunktur zurückzuführen sind und wie groß dem gegenüber der Anteil unspezifischer Effekte ist. Es ist durchaus möglich, dass die individuelle Behandlung und Betreuung des Patienten, der Zeitaufwand und das Akupunktur-spezifische Vorgehen therapeutisch wirksam sind (Irnich 2004). Daneben wurden in den letzten Jahren viele experimentelle Studien zu neurobiologischen Wirkmechanismen der Akupunktur durchgeführt. Auch wenn zu diesem Thema noch deutlich Forschungsbedarf besteht, kann davon ausgegangen werden, dass die kurzfristige Akupunktur-vermittelte Analgesie auf einer komplexen Aktivierung körpereigener Schmerzhemmsysteme basiert (Irnich and Beyer 2002). Neben lokalen Mechanismen unterscheidet man segmentale und systemische Wirkungen (Bäcker 2005). Dabei spielen nachgewiesener Weise Aktivierungs- und Hemmmechanismen des PNS und des ZNS eine Rolle. Deutlich unklarer ist die Datenlage bezüglich der Langzeitwirkung der Akupunktur (Irnich and Beyer 2002).

Es existieren nur wenige Veröffentlichungen über den Einsatz von Akupunktur bei Patienten mit Herpes Zoster. Oftmals handelt es sich dabei um kleine Studien oder Veröffentlichungen aus dem chinesischen Raum, die nicht selten nur auf Chinesisch erhältlich sind (Huo and Yang 2007, Peng *et al.* 2008, Yu *et al.* 2007, Zhang *et al.* 2007). Dennoch gibt es, bezogen auf die schnellere Heilung und das verminderte auftreten einer PZN zahlreiche Hinweise auf die Wirksamkeit von Akupunktur bei Gürtelrose (Boaler 1996). Um mehr Gewissheit zu bekommen, sind große klinische Studien notwendig (Peng *et al.* 2008, Yu *et al.* 2007).

#### 1.1.4 Quantitative Sensorische Testung

Neuropathische Schmerzen, wie sie auch im Rahmen einer Herpes Zoster Erkrankung auftreten, entstehen durch Schädigung oder Dysfunktion des zentralen und peripheren Nervensystems und gehen häufig mit einer veränderten Sensibilitätswahrnehmung einher. Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist ein nicht-invasives, standardisiertes Untersuchungsverfahren, mit dem sich die Funktion des somatosensorischen Nervensystems vom Rezeptor bis zum Cortex beurteilen lässt (Magda *et al.* 2002). Es werden dabei Wahrnehmungsschwellen von verschiedenen Reizen (wie Temperatur, Schmerz, Berührung, Druck und Vibration), die auf die Haut aufgebracht werden, bestimmt (Verdugo and Ochoa 1992). Diese Stimuli werden gewählt, da eine Antwort auf diese Reize einzelnen neuroanatomischen Strukturen zugeordnet werden kann (Shy *et al.* 2003).

So lässt sich beispielsweise mittels der QST für thermische Schwellenwerte, die Funktion von dünnen, myelinisierten ( $A\delta$ ) und unmyelinisierten Fasern (C), welche thermische und schmerzhafte Wahrnehmungen verarbeiten, bestimmen. Mit der QST für taktile Schwellenwerte hingegen kann die Funktion von dicken, myelinisierten Nervenfasern ( $A\beta$ ) untersucht werden (Haanpaa *et al.* 1999, Yarnitsky 1997; vgl. Tab. 3)

Die standardisierte Testfolge der QST wurde durch den Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt. Sie geht auf eine Reihe früher veröffentlichter Studien zurück, die sich mit der Messung der einzelnen Submodalitäten des somatosensorischen Systems befassen (Rolke *et al.* 2006). Die QST besteht aus insgesamt sieben Einzeltests und misst 13 Parameter (vgl. Tab. 3; Rolke *et al.* 2006). Mit aufgeführt in der Tabelle finden sich die den Reiz verarbeitenden Nervenfasern.

Tab. 3: QST: Sieben Einzeltests mit 13 Parametern (Rolke *et al.* 2006)

Test	Parameter	Nervenfasertyp
A	Thermische Testung: Kaltschwelle (Cold Detection Threshold, CDT) Warmschwelle (Warm Detection Threshold, WDT) Unterschiedsschwelle (Thermal Sensory Limen, TSL) Paradoxe Hitzeempfindungen (Paradoxial Heat Sensation, PHS) Kälteschmerzschwelle (Cold Pain Threshold, CPT) Hitzeschmerzschwelle (Heat Pain Threshold, HPT)	C- und A $\delta$ - Fasern
B	Taktile Detektionsschwelle (Mechanical Detection Threshold, MDT)	A $\beta$ - Fasern
C	Mechanische Schmerzschwelle (Mechanical Pain Threshold, MPT)	A $\delta$ - Fasern
D	S/R-Funktion (=Stimulus/Respons-Funktion= Reiz/Antwort-Funktion): Schmerzsensitivität für Nadelstiche (Mechanical Pain Sensitivity, MPS) Dynamische mechanische Allodynie (Dynamic Mechanical Allodynia, DMA)	A $\beta$ - und A $\delta$ - Fasern
E	Wind-up Phänomen (Wind-up Ratio, WUR)	A $\delta$ - Fasern
F	Vibrationsschwelle (Vibration detection threshold, VDT)	A $\beta$ - Fasern
G	Druckschmerzschwelle (Pressure Pain Threshold, PPT)	C- und A $\delta$ - Fasern

## 1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen geklärt werden:

- **Welche sensorischen Parameter sind bei Herpes Zoster verändert?**

Die Datenlage von QST-Messwerten bei akutem Herpes Zoster ist gering und bislang insbesondere an kleinen Kollektiven untersucht. Systematische Untersuchungen von sensorischen Parametern an großen erkrankten Kollektiven fehlen weitgehend. In dieser Arbeit werden die sensorischen Schwellenwerte (QST) in den vom Herpes Zoster Virus befallenen Dermatomen erhoben und mit denen der nicht betroffenen Seite, sowie mit Normwerten aus der Literatur verglichen. Ziel ist es, klinisch bestehende Sensibilitätsveränderung im erkrankten Areal mittels QST zu quantifizieren und Rückschlüsse auf mögliche pathophysiologische Mechanismen zu ziehen.

- **Wie verändern sich die sensorischen Parameter unter Akupunktur, Gabapentin und Placebo-Laserakupunktur?**

Es gibt bisher keine Daten über den Einfluss von unterschiedlichen Interventionen auf die sensorischen Parameter bei akutem Herpes Zoster. Im Rahmen der von uns durchgeführten Studie wird jeder Patient einer von drei Therapiegruppen zugeteilt und über einen Zeitraum von vier Wochen mit Akupunktur, Placebo-Laserakupunktur oder medikamentös mit Gabapentin behandelt. Der Einfluss dieser Interventionen auf die Sensorik wird untersucht, indem zwei Wochen und sechs Monate nach Therapie wiederholt QST durchgeführt werden. Somit sind Aussagen darüber möglich, welche Therapie Veränderungen der sensorischen Parameter hervorruft und welche Effekte kurz- bzw. langfristig entstehen. Ebenso erfolgt ein Vergleich mit Normwerten aus der Literatur. Ziel ist es zu klären, ob die Akupunktur auf neurophysiologischer Ebene der medikamentösen Standardtherapie überlegen ist und zu einer rascheren Normalisierung veränderter Schwellenwerte führt. Zudem wird untersucht, ob die Akupunktur der Placebo-Laserakupunktur überlegen ist oder zu mindestens einen gleichwertigen Effekt erzielt.

- **Schmerzbeschreibung: Wie verändert sich die Schmerzquantität und –qualität im Verlauf der Therapie?**

Um den Einfluss der einzelnen Therapieoptionen auch auf klinischer Ebene zu untersuchen, wird der Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) vor Therapiebeginn, zwei Wochen und sechs Monate nach Therapieende an die Patienten ausgegeben. Ziel ist eine Beschreibung von Quantität und Qualität der Schmerzen (zunächst im Gesamtkollektiv und später im Verlauf in den einzelnen Therapiegruppen) um festzustellen, ob Unterschiede im Outcome existieren. Um mögliche psychologische Einflussfaktoren auf das Behandlungsergebnis beurteilen zu können, erhalten die Patienten zudem einen Fragebogen zur Erwartungshaltung.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Untersuchung wird als prospektive, randomisierte, einfach verblindete, placebo-kontrollierte Studie in der Interdisziplinären Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München-Innenstadt durchgeführt.

### **2.2 Patientenkollektiv**

In Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig- Maximilians- Universität (LMU) und der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität (TU) München werden Patienten mit Herpes Zoster auf die Studie aufmerksam gemacht. Alle gescreenten Patienten werden auf Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 2.2.1; 2.2.2) geprüft und bei Erfolg rekrutiert.

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien gelten die gesicherte Diagnose eines Herpes Zoster und Schmerzen  $>30$  mm von 100 mm auf der Visuellen Analogskala (VAS). Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und die Patienten müssen volljährig sein.

#### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Zum Ausschluss an der Studie führen alle Erkrankungen, die die periphere Sensibilität beeinträchtigen und somit keine klare Beurteilung einer Sensibilitätsveränderung im Rahmen einer Herpes Zoster Erkrankung zulassen und alle Erkrankungen, die aufgrund ihrer Art oder Schwere eine kontinuierliche Teilnahme an der Studie verhindern oder stark erschweren können. Desweiteren werden Patienten ausgeschlossen, die vor kurzem eine ähnliche Therapie erhalten haben oder bei denen entsprechende Kontraindikationen vorliegen (vgl. Tab. 4).

Tab. 4: Ausschlusskriterien

**Ausschlusskriterien:**

- 
- Alter unter 18 Jahren
  - fehlende Compliance
  - Schwangerschaft oder Stillzeit
  - Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
  - Polyneuropathie
  - chronische Schmerzsyndrome
  - Operationen in den letzten 3 Monaten
  - schwere Herzerkrankungen
  - schwere Lungenerkrankungen
  - schwere Nierenerkrankungen
  - Neurologischer Erkrankungen
  - Erkrankungen, die durch ihre Schwere eine Beurteilung der Lebensqualitäts-einschränkung durch den Herpes Zoster coupieren
  - Depression, Schizophrenie, Demenz
  - chronische Einnahme von Analgetika, Neuroleptika, Antidepressiva, Kortikoiden,  $\alpha_2$ -Agonisten vor Therapie
  - Akupunktur innerhalb der letzten 4 Wochen
  - TENS innerhalb der letzten 4 Wochen
  - Patienten mit Gegenanzeigen bzgl. der Schmerzbasistherapie, entsprechend der Fachinformation
  - Patienten mit Gegenanzeigen bzgl. der Prüfpräparate, entsprechend der Fachinformation
- 

**2.2.3 Aufklärung**

Die Aufklärung erfolgt gemäß der Deklaration von Helsinki (Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen). Die Patienten werden in mündlicher und schriftlicher Form über den Ablauf und die Ziele der Studie, über die Art der Behandlung (mit zu erwartender Wirkung und möglichen Nebenwirkungen), therapeutische Alternativen und erforderliche Maßnahmen bei Nebenwirkungen aufgeklärt. Des Weiteren erhalten alle Patienten Informationen darüber, welche Maßnahmen lediglich zu Forschungszwecken unternommen werden, über Daten-



und Versicherungsschutz, über Randomisierung und Verblindung. Zudem werden die Patienten auf die strikte Beachtung der Vorgaben und auf das Recht jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie abzubrechen, hingewiesen. Es wird eine ausreichende Bedenkzeit eingeräumt.

#### **2.2.4 Randomisierung und Blindbedingungen**

Bei Studienaufnahme erfolgt mit Hilfe des Programmes Randoulette (Randomisierungsdienst für Klinische Studien) eine externe Randomisierung durch das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig- Maximilians- Universität München. Jeder Patient wird so einem der drei Studienarme zugeordnet (Medikamentöse Standardtherapiegruppe mit Gabapentin, Akupunkturgruppe und Placebo-Laserakupunkturgruppe).

Dem Patient wird nun mitgeteilt, ob er eine medikamentöse Therapie oder eine Akupunktur erhält. Bezüglich der Tatsache, ob es sich um eine Verum- oder Placeboakupunktur handelte, bleibt der Patient verblindet.

Die Therapeuten sind, im Gegensatz zu den Untersuchern bezüglich der Therapie nicht verblindet, haben aber bis zum Abschluss der Studie keinen Zugang zu den Messergebnissen der QST.

### **2.3 Ethik**

Die Studie wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (2008; vgl. 2.2.3.) und in Anlehnung an die ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice (2002) durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) geprüft und als ethisch unbedenklich eingestuft.

### **2.4 Studienablauf**

Nach erfolgreicher Rekrutierung werden die Patienten auf eine Basisschmerzmedikation eingestellt und eine QST wird durchgeführt. Zudem füllen die Patienten Fragebögen zur Erwartungshaltung und den Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) aus. Anschließend werden die Patienten mittels Randomisierung den verschiedenen Gruppen zugeteilt. Über einen Zeitraum von

vier Wochen erhalten die Patienten, entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit eine Therapie mit Akupunktur, Placebo-Laserakupunktur oder mit Gabapentin. Zwei Wochen nach Therapieende erfolgt eine erneute QST und ein wiederholtes Ausfüllen der Fragebögen zur Evaluation des Therapieerfolges. Zur Verlaufsbeobachtung und zur Feststellung der Inzidenz von PZN erfolgen eine abschließende QST und die Erfassung des SF-MPQ-Fragebogens nach 6 Monaten.

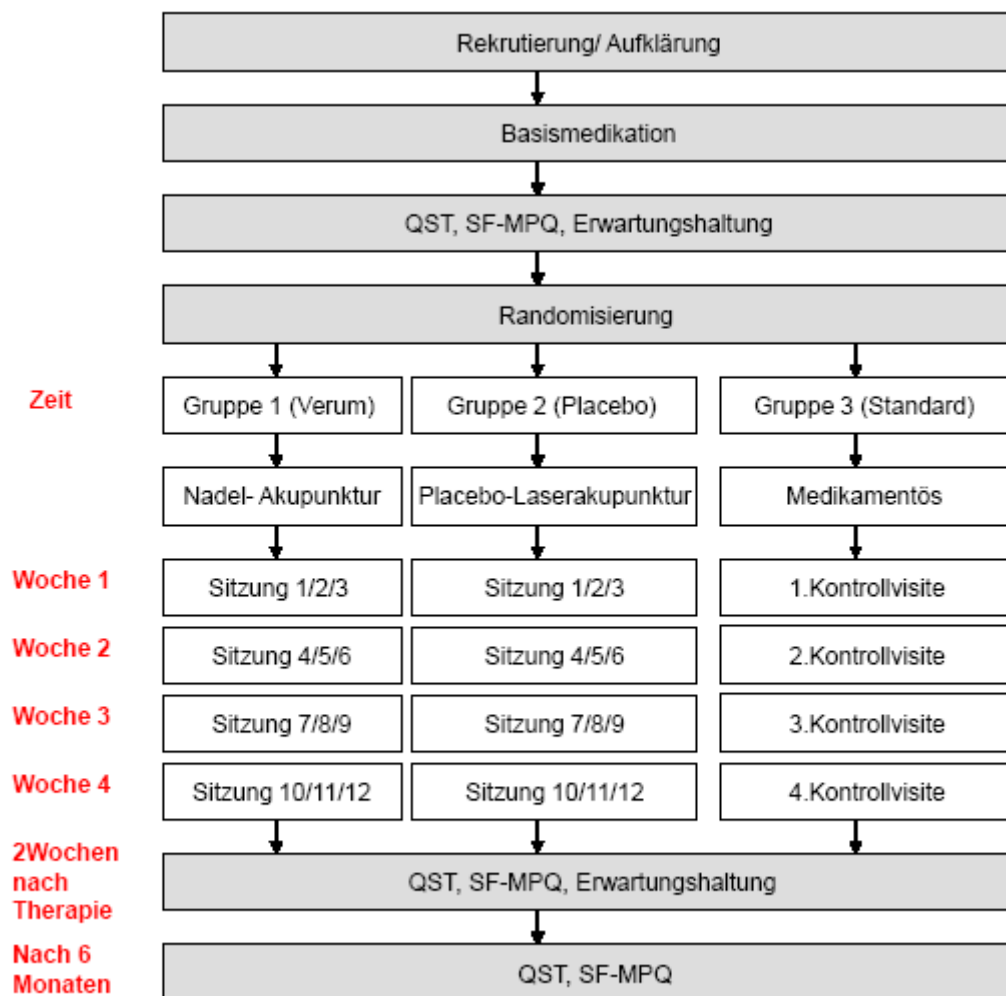


Abb. 2: Schematische Darstellung des Studienablaufes

## 2.5 Intervention

### 2.5.1 Basistherapie

Alle Therapiegruppen erhalten, unabhängig von der Zuteilung durch die Randomisierung eine Basistherapie bestehend aus einer antiviralen Therapie und einer medikamentösen Schmerztherapie. Außerdem werden die Patienten lokal mit austrocknenden und antiseptischen Umschlägen behandelt. Die Basistherapie wurde entsprechend der Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie) festgelegt (AWMF 2000) und in der Regel bereits vor Studieneinschluss von den behandelnden Dermatologen eingeleitet.

#### 2.5.1.1 Antivirale Therapie

Alle Patienten erhalten die gleiche antivirale Therapie mit Aciclovir oder Brivudin, die dem durch die deutsche Dermatologengesellschaft empfohlenen Standard bei Herpes Zoster entspricht (AWMF 2000).

Die Dosierung entspricht dem folgenden Schema:

- Brivudin: 125mg/d p.o. über 7 Tage,  
alternativ
- Aciclovir: 5x 800mg/d p.o. über 7 Tage oder 5-10mg/kg KG/d i.v. über  
7-10 Tage

#### 2.5.1.2 Medikamentöse Schmerztherapie:

Zur Behandlung der Zoster-assoziierten Schmerzen erhalten die Patienten zunächst Nicht-Opioid-Analgetika in folgender Dosierung:

- Metamizol: 4x 1,0 g p.o.,  
alternativ bei Unverträglichkeit:
- Paracetamol: 4x 1,0 g p.o.

Bei nicht ausreichender schmerzlindernder Wirkung werden schwache bzw. starke Opiode, wie Tramadol oder Morphin eingesetzt.

### 2.5.2 Akupunktur

Die Akupunktur wird unter standardisierten Bedingungen durchgeführt: Jeder Patient erhält eine 30 minütige Behandlung durch einen erfahrenen Akupunkteur. Die Akupunktur findet immer in den gleichen Räumlichkeiten, bei gleicher Zuwendung an den Patienten statt. Nach einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung, erfolgt die Zuordnung zu einer Diagnose im Sinne der Traditionellen Chinesischen Medizin:

- Leitbahnachse
- Ba Gang
  - Innen – Außen
  - Kälte – Hitze
  - Leere – Fülle
  - Yin - Yang
- Pathogene Faktoren (z.B. Hitze, Wind)

Als Basisschema werden folgende Akupunkturpunkte gewählt:

- Le 3, GB 34, alternativ Mi 10, BI 40 (mit Elektrostimulation<sup>2</sup>)
- Di 4, Di 11 (mit Elektrostimulation)
- Leitbahnpunkte (Fernpunkte)
- Segmentale Punkte (klassisch z.B. Huatuo oder BI Punkte, als auch Ah Shi Punkte, ggf. mit Elektrostimulation)
- Lokale Punkte (Umstechung des Areals), mindesten 4 Punkte

---

<sup>2</sup> „Die Elektrostimulationsakupunktur (ESA) ist die elektrische Stimulation von gesetzten Nadeln an Akupunkturpunkten, mit dem Ziel die Wirkung der Akupunktur zu verstärken.“(Pothman 2003)

Neben dem oben aufgeführten Basisschema, können auch individuelle, Symptom- und Leitbahn- bezogene Punkte behandelt werden. Es werden, je nach Diagnose zusätzliche Akupunkturpunkte gewählt:

- Klassische Akupunkturpunkte
- Druckschmerzhafte nicht klassische Punkte (Ah Shi Punkte)
- Mikro- Akupunktur- System- Punkte
- Myofasziale Triggerpunkte
- Huatuo Punkte (paravertebrale Punkte)

### **2.5.3 Medikamentöse Standardtherapie mit Gabapentin**

Neben der Basismedikation (vgl. 2.5.12.5) erhalten die Patienten der Standardtherapiegruppe das Medikament Gabapentin (Neurontin®) - entsprechend dem individuellen Bedarf, in einer Dosierung zwischen 900 mg/d und 3600 mg/d. Wie vom Hersteller empfohlen, wird die Therapie einschleichend begonnen, so dass jeder Patient am ersten Tag eine Dosis von 300 mg, am zweiten Tag eine Dosis von 600 mg und am dritten Tag eine Dosis von 900 mg erhält (vgl. Tab. 5). Bei Erreichen der ersten Zieldosis (900 mg/d), erfolgt eine Evaluation der Schmerzen durch den betreuenden Arzt. Abhängig vom Therapieerfolg und eventuellen Nebenwirkungen erfolgt die weitere individuelle Dosierung des Medikaments bis zu einer maximalen Tagesdosis von 3600 mg/d. Die Mindestzeit zum Erreichen einer Dosis von 1800 mg/d beträgt eine Woche, zum Erreichen einer Dosis von 2400 mg/d zwei Wochen und die Zeit zum Erreichen der Maximaldosis von 3600 mg/d drei Wochen. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wird Gabapentin langsamer aufdosiert bzw. nicht weiter gesteigert.

Falls ein Patient vor Ablauf der vier Therapiewochen mindestens eine Woche symptomfrei ist, wird Gabapentin ausgeschlichen.

Tab. 5: Therapieschema für Gabapentin

<b>Tag</b>	<b>Morgens</b>	<b>Mittags</b>	<b>Abends</b>
1.Tag	-	-	300 mg
2.Tag	300 mg	-	300 mg
3.Tag	300 mg	300 mg	300 mg
4.Tag	300 mg	300 mg	300 mg
5.Tag	300 mg	300 mg	600 mg
6.Tag	600 mg	300 mg	600 mg
7.Tag	600 mg	600 mg	600 mg

#### 2.5.4 Placebo-Laserakupunktur

Die Placebo-Laserakupunktur wird mit einem Lasergerät der Gruppe 3B (Seirin 3B Scientific GmbH, Hamburg, Germany) durchgeführt. Die Behandlung erfolgt mit einer Dauer von 45 Sekunden pro Punkt und wird mit einem inaktivierten Laser durchgeführt, der durch Licht (~587 nm)- und Tonsignale einwandfreie Funktion vortäuscht. Es findet kein direkter Kontakt des Lasergerätes mit der Haut des Patienten statt. Somit kann die Studie einfach blind durchgeführt werden, da der Patient nicht weiß, ob es sich um eine Intervention mit einem aktivierten oder inaktivierten Laser, also einer echten oder einen scheinbaren Laser-Akupunkturbehandlung handelt.

#### 2.6 Quantitative Sensorische Testung (QST)

Zu einer vollständigen QST gehört die Erfassung folgender 13 Parameter: Kaltschwelle (CDT), Warmschwelle (WDT), Unterschiedsschwelle (TSL), paradoxe Hitzeempfindung (PHS), Kälteschmerzschwelle (CPT), Hitzeschmerzschwelle (HPT), mechanische Detektionsschwelle (MDT), mechanische Schmerzsensitivität für Nadelreize (MPS), Allodynie (ALL), Wind-up Ratio (WUR), Vibrationsschwelle (VDT) und Druckschmerzschwelle. Das Vorgehen bei der Messung ist in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

### **2.6.1 Protokoll der Quantitativen Sensorischen Testung (QST)**

Um den Patienten den Ablauf der QST zu erklären, werden die standardisierten Sätze aus der Handlungsanweisung für den Untersucher der Universität Mainz verwendet (Rolke 2002). Zudem wird vor jeder Messung eine Probemessung an einem Hautareal durchgeführt, das nicht im Rahmen der späteren Testung untersucht wird. Dies geschieht ebenfalls mit dem Ziel, den Patienten mit dem Ablauf vertraut zu machen. Die eigentliche Messung beginnt immer mit der Testung der gesunden Seite. Gewählt wird dazu ein Hautareal, das einige Dermatome ober- oder unterhalb des an Herpes Zoster erkrankten Areals liegt. Anschließend folgt die QST auf der erkrankten Körperseite.

#### **Thermische Schwellen und Schmerzschwellen**

Zur Untersuchung der thermischen Schwellen und Schmerzschwellen wird der TSA II, Neuro Sensory Analyzer (Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein computergestütztes Gerät, das thermische Reize, wie Wärme, Kälte, Hitzeschmerz und Kälteschmerz erzeugt und die Antworten erfasst. Dadurch lässt sich die Funktion von dünnen A $\delta$ - und C- Fasern quantitativ ermitteln (Medoc 2007).

Zu Beginn wird sichergestellt, dass der Patient nicht auf den Bildschirm des Computers sehen kann. Es folgt die Bestimmung der Kaltschwelle (cool detection threshold, CDT) und der Warmschwelle (warm detection threshold, WDT). Der Patient wird gebeten, sofort die Stopp-Taste zu drücken, sobald er erstmals eine Veränderung der Temperatur nach kalt oder kühler bzw. nach warm oder wärmer feststellt.

Alle Messungen beginnen mit einer Basistemperatur von 32°C. Die Temperatur verändert sich sowohl beim Erwärmen als auch beim Abkühlen der Thermode um je 1°C/s. Die Erwärmung bzw. die Abkühlung endet aus Sicherheitsgründen automatisch bei einem maximalen Wert von 50°C und einem minimalen Wert von 10°C (Rolke 2002). Im Anschluss an jede Messung kehrt die Temperatur der Thermode automatisch zu der Basistemperatur von 32°C zurück.

Zur Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwelle (Thermal Sensory Limen, TSL) wechselt die Temperatur zwischen warm und kalt und der Patient soll, sobald

er die Temperaturwahrnehmung feststellt, die Stopp-Taste drücken und angeben, ob die vorangegangene Temperaturänderung als warm oder kalt empfunden wird. Diese Prozedur wiederholt sich stets sechsmal, diesmal ohne Rückkehr zur Ausgangstemperatur. Falls der Patient beim Abkühlen der Haut über eine warme, heiße oder schmerzhaft heiße Empfindung berichtet, werden diese als paradoxe Hitzeempfindung dokumentiert.

Um die Kälteschmerzschwelle (cold pain threshold, CDT) und die Hitzeschmerzschwelle (heat pain threshold, HPT) zu ermitteln, wird der Patient wiederum gebeten, die Stopp-Taste zu betätigen. In diesem Fall endet die Messung, sobald zu der Empfindung Kälte bzw. Wärme noch eine Komponente des Schmerzes hinzukommt, zum Beispiel in Form eines Stechens.

Alle Messungen zur Erfassung der thermischen Schwellen und Schmerzschwellen werden insgesamt dreimal wiederholt. Im Anschluss wird ein Mittelwert gebildet.



Abb. 3: TSA II, Neuro Sensory Analyzer



### Taktile Detektionsschwellen

Mit Hilfe eines standardisierten Sets modifizierter von Frey-Haare (MARSTOCKnervtest, Marburg, Germany) wird die taktile Detektionsschwelle (Mechanical detection threshold, MDT) der Patienten untersucht. Hierbei handelt es sich um Glasfaserfilamente unterschiedlicher Durchmesser und einer einheitlichen Kontaktfläche (Größe  $<1 \text{ mm}^2$  und abgerundete Form, zur Verhinderung einer Aktivierung von Nozizeptoren). Von Frey-Haare aus Glasfaserfilamenten sind unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit und normalen Schwankungen der Raumtemperatur (Fruhstorfer *et al.* 2001). Sie werden senkrecht auf die Haut des Patienten aufgebracht. Aufgrund der unterschiedlichen Durchmesser, wirken die von Frey-Haare mit verschiedenen Intensitäten (0,25 mN, 0,5 mN, 1 mN, 2 mN, 4 mN, 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN) auf die Hautoberfläche des Patienten (Rolke 2002).

Mit einer Kraft von 256 mN beginnend, werden nachfolgend die von Frey-Haare mit der nächst niedrigeren Intensität auf das zu untersuchende Hautareal des Patienten aufgebracht. Die Kraft, die der Patient nicht mehr wahrnimmt, wird als erster Schwellenwert dokumentiert. Anschließend wird die Untersuchung in umgekehrter Applikationsreihenfolge (steigende Intensitäten) solange fortgesetzt, bis der Patient die Berührung mit dem Von Frey-Haar wieder wahrnimmt (zweiter Schwellenwert). Mittels dieses Vorgehens wird insgesamt eine Serie von fünf überschwelligen und fünf unterschwelligen Werten bestimmt.



Abb. 4: Von Frey-Haare (Auswahl)

## Mechanische Schmerzschwellen

Die mechanische Schmerzschwelle (mechanical pain threshold, MPT) wird mit einem Set aus sieben Nadelreizstimulatoren (Pinprick punctate probes, Mainz, Germany) mit standardisierten Stimulusintensitäten (8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN, 512 mN) und einer Kontaktfläche von je 0,2 mm Durchmesser ermittelt. Beim Aufbringen der stumpfen Nadeln wird darauf geachtet, dass ausschließlich die Nadel (nicht die Führungsröhre) die Haut des Patienten berührt. Die Untersuchung beginnt jeweils mit einer Kraft von 8 mN und wird dann stetig um eine Intensität erhöht bis der Patient neben einer Hautberührung eine stechende oder schmerzhaft empfindung wahrnimmt. Diese Intensität wird als erster Schwellenwert dokumentiert. Um den zweiten Wert zu erhalten, erfolgt nun eine Umkehr der Applikationsreihenfolge, bis keine Schmerzwahrnehmung mehr durch den Patienten berichtet wird. Insgesamt wird ebenfalls eine Serie von fünf auf- und absteigender Stimulusintensitäten erstellt.



Abb. 5: Pin Pricks (Auswahl)

### **Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität der Haut sowie der mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen**

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität der Haut (mechanical pain sensitivity, MPS) wird das Set aus sieben Nadelreizstimulatoren verwendet. Jeder Pinprick wird fünfmal nach einem vorgegebenen, für den Probanden nicht erkennbaren Schema auf die Haut aufgebracht. Um die mechanische Allodynie bei mechanischen Reizen (dynamic mechanical allodynia, ALL) zu bestimmen, wird ein Set aus drei Stimulatoren für leichte Berührungsreize eingesetzt. Dieses besteht aus einem Wattebausch zum Aufbringen einer Kraft um 3 mN, einem auf einem elastischen Plastikstreifen fixierten Wattestäbchen zum Aufbringen einer Kraft um 100 mN und einem weichen Make-up Pinsel zum Aufbringen einer Kraft zwischen 200 und 400 mN. Für die Testung wird mit jedem der drei Stimulatoren eine streichende Bewegung von 1-2 cm Länge auf der Haut durchgeführt, insgesamt fünfmal in balancierter Reihenfolge und im Wechsel mit den Pinpricks. Der Patient wird gebeten die Schmerzhaftigkeit der verschiedenen Reize mit einer Zahl zwischen 0 (= kein Schmerz) und 100 (= maximal vorstellbarer Schmerz) zu bewerten.



Abb. 6: Messinstrumente zur Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität und der mechanischen Allodynie (Auswahl)

Links (von oben nach unten): Pinsel, Wattebausch, Wattestäbchen; rechts (von oben nach unten): Auswahl Pinpricks (32 mN, 16 mN, 8 mN)

### Wind-up Phänomen

In diesem Teil der QST wird der Einzelreiz eines Pinpricks (256 mN, bei Messungen im Gesicht 128 mN; Kontaktfläche 0,2 mm Durchmesser) mit der Summe aus zehn identischen Nadelreizen verglichen. Der Test wird auf einem Hautareal von ca. 1 cm<sup>2</sup> durchgeführt und die Reize werden mit einer Frequenz von 1/s appliziert. Der Proband soll zunächst den einzelnen Reiz und nach erfolgter Zehnerserie die Summe der Reize in ihrer Schmerzhaftigkeit beurteilen. „0“ bedeutet hierbei kein Schmerz, „100“ hingegen den maximal vorstellbaren Schmerz. Es wird darauf geachtet, dass zwischen dem Einzelreiz und der Reizserie ein zeitlicher Abstand von mindestens 10 Sekunden liegt. Die Messung wird insgesamt fünfmal wiederholt, jeweils an Testarealen, die wenige Zentimeter auseinander liegen.

### Vibrationsschwelle

Die Vibrationsschwelle (vibration detection threshold, VDT) wird mit Hilfe einer Stimmgabel (64 Hz, 8/8 Skala) untersucht. Die Stimmgabel wird zum schwingen gebracht und auf einen knöchernen Vorsprung gesetzt. Der Proband soll angeben, wenn er keine Vibration mehr spürt. Der entsprechende Wert wird in Achtern dokumentiert und der Test dreimal wiederholt.



Abb. 7: Stimmgabel

## Druckschmerzschwelle

Die Bestimmung der Druckschmerzschwelle (pressure pain threshold, PPT) erfolgt mit einem stumpfen mechanischen Stimulator (Druckalgometer), dessen Kontaktfläche 1 cm<sup>2</sup> beträgt und einen Druck von bis zu 20 kg/cm<sup>2</sup>/ ~200 N/cm<sup>2</sup>/ ~2000 kPa erzeugt. Ziel der Messung ist die Charakterisierung von Tiefenschmerz. Hierzu wird der Stimulator über einem Muskel im Messareal aufgebracht und die Intensität kontinuierlich gesteigert (0,5 kg/s/ 50 kPa/s), bis der Patient angibt neben dem Druck eine zusätzliche Empfindung von Schmerz wahrzunehmen. Die Messung wird insgesamt dreimal wiederholt.



Abb. 8: Druckalgometers

### 2.6.2 Auswertung und Statistik

Die Messwerte der thermischen Testung wurden wie unter 2.6.1 beschrieben mit Hilfe des TSA II, Neuro Sensory Analyzer computergestützt erhoben und die ermittelten Werte in das im Anhang abgebildete QST-Untersuchungsprotokoll übertragen. Die Werte der mechanischen Testung wurden durch den Untersucher direkt in das QST- Untersuchungsprotokoll aufgenommen.

Im Folgenden wurden die QST-Daten in ein Excel-Formblatt (QST-Eingabemaske, vgl. Anhang) übertragen. Über die Bildung von Mittelwerten, geometrischen Mitteln und Summen wurden so die entgeltigen Schwellenwerte und Parameter errechnet.

Die Auswertung der QST- Daten erfolgte deskriptiv anhand charakteristischer Maßzahlen und interferenzstatistisch anhand biometrischer Tests. Der Vergleich verbundener Stichproben erfolgte mittels Student's t-Test. Zur Analyse der Subgruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. P-Werte < 0,05 galten als signifikant. Der Vergleich mit Normwerten aus der Literatur und die Betrachtung der QST im Verlauf wurden deskriptiv dargestellt.

## **2.7 Fragebögen**

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten werden zu drei Zeitpunkten gebeten (vor Therapiebeginn, zwei Wochen nach Therapie und nach sechs Monaten) den Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) auszufüllen. Der Fragebogen zur Erwartungshaltung wird nur vor Therapie und zwei Wochen nach Therapieende an die Patienten ausgegeben.

### **2.7.1 Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)**

Seit seiner Entwicklung vor über 30 Jahren ist der McGill Pain Questionnaire (MPQ) eines der am meisten in klinischen Studien verwendeten Messinstrumente für die Qualität von Schmerzen (Dworkin *et al.* 2009). Er liefert wertvolle Informationen über die sensorische, affektive und evaluative Dimension von Schmerzerfahrung und macht es möglich zwischen verschiedenen Schmerzproblemen zu unterscheiden (Melzack 1987). Da der MPQ relativ zeitintensiv ist, entwickelte Melzack für den klinischen Alltag den Short-Form McPain Questionnaire (SF-MPQ; Melzack 1987, Melzack 2005). Dieser wird auch in vorliegender Studie verwendet und beinhaltet eine Liste mit elf sensorischen und vier affektiven Adjektiven, die von den Patienten jeweils nach dem Grad des Zutreffens mit 0 = gar nicht, 1 = mild, 2 = mäßig und 3 = stark beurteilt werden. Aus der Summe der angegebenen Zahlenwerte lassen sich zwei Subscores für die sensorische und die affektive Schmerzkomponente und ein Gesamtscore ermitteln. Desweiteren enthält der SF-MPQ eine Visuelle Analogskala (VAS) zur Beurteilung der momentanen Schmerzstärke von „keine Schmerzen“ bis

„schlimmste vorstellbare Schmerzen“ und eine verbale Beurteilung der Schmerzerfahrung im Gesamten, wobei 0 = schmerzfrei, 1 = leicht, 2 = unangenehm, 3 = beängstigend, 4 = fürchterlich und 5 = vernichtend. Die deutsche Version des SF-MPQ wurde anhand der deutschen Übersetzung des MPQ von Kiss *et al.* (Kiss *et al.* 1987) erstellt. Um die Schmerzen der Patienten im Verlauf, sowohl in Qualität also auch Quantität erfassen zu können, füllen die Patienten den Fragebogen zu drei Zeitpunkten (vor Therapie, zwei Wochen und sechs Monate nach Therapie) aus.

### 2.7.2 Fragebogen zur Erwartungshaltung

Die Erwartungshaltung bezüglich des Therapie-Outcome ist eine der Haupteinflussgrößen auf die Placebowirkung (Strauss-Blasche *et al.* 1998).

In diesem Zusammenhang werden die an der Studie teilnehmenden Patienten gebeten einen Fragebogen zur Glaubwürdigkeit, Erwartung und Logik der Therapie auszufüllen. Es handelt sich dabei um die deutsche Übersetzung eines ursprünglich von Borkovec und Nau entwickelten Fragebogens zur Evaluation der Glaubwürdigkeit verschiedener psychologischer Behandlungsformen. In den letzten Jahren wurde eben dieser Fragebogen häufig im Rahmen von Akupunkturstudien eingesetzt und Vincent *et al.* kommen zu dem Schluss, dass der Fragebogen zur Erwartungshaltung nützliche Hinweise über den psychologischen Einfluss im Rahmen von Akupunkturstudien liefern kann (Vincent and Lewith 1995) .

Der verwendete Fragebogen setzt sich aus folgenden Fragen zusammen:

1. Erwarten Sie, dass die für Sie ausgewählte Therapie Ihre Schmerzen lindern kann?
2. Würden Sie einem guten Bekannten mit gleichen Beschwerden diese Therapie empfehlen?
3. Wie logisch (nachvollziehbar) erscheint Ihnen die Behandlung?
4. Würden Sie sich mit dieser Therapie auch bei anderen Beschwerden (z.B. Rückenschmerzen) behandeln lassen?

Die Antworten werden auf einer Visuellen Analogskala von „auf keinen Fall“ bis „auf jeden Fall zutreffend“ gegeben und zu zwei Zeitpunkten von den Patienten ausgefüllt (vor Therapie und zwei Wochen nach Therapie). Der zweite ausgegebene Fragebogen enthält eine zusätzliche Frage: „Als wie angenehm/unangenehm haben Sie die Behandlung zum Zeitpunkt der Durchführung empfunden?“ Die Antwort wird auf einer Skala von „0 = sehr unangenehm“ bis „100 = sehr angenehm“ erfasst.



### **2.7.3 Auswertung und Statistik**

Zur interferenzstatistischen Auswertung wurden die Daten aus dem Fragebogen in ein SPSS- Datenblatt übertragen (PASW Statistic 17,0, IBM SPSS, Chigago, U.S.). Die Parameter der Fragebögen werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Zum Vergleich der zeitlichen Verläufe innerhalb der Therapiegruppen wurde der Student's t-Test verwendet. Für Vergleiche zwischen den Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test als globaler Test für unverbundene Stichproben eingesetzt. P-Werte < 0,05 galten als signifikant.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen einer groß angelegten Studie „Untersuchung der analgetischen Wirkung der Akupunktur bei Patienten mit Herpes Zoster im Vergleich mit einer medikamentösen Standardtherapie“, die zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist. Im Zeitraum vom 01.08.2008 bis 01.08.2010 wurden 37 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 19 Frauen (51,4%) und 18 Männer (48,6%). Die Daten dieser Patienten wurden für die Beschreibung des erkrankten Kollektivs (Gesamtkollektiv vor Therapie) verwendet. Für die Auswertung der Veränderung im Zeitverlauf wurden die Datensätze der Patienten verwendet, die an allen QST-Messungen teilgenommen hatten und die Fragebögen vollständig ausgefüllt hatten (n= 28). Davon befanden sich 16 Patienten in der Akupunkturgruppe und jeweils sechs Patienten in der Laserakupunktur- und der Gabapentingruppe. Der Akupunkturgruppe waren sieben Frauen (44%) und neun Männer (56%), der Laser- und der Gabapentingruppe je vier Frauen (67%) und zwei Männer (33%) zugeteilt (vgl. Abb. 10)

Das durchschnittliche Alter lag bei  $56,9 \pm 16,2$  Jahren (MW  $\pm$  SD), wobei die Spanne von 20 bis 84 Jahren reichte. Die Altersverteilung ist in Abb. 9 dargestellt.

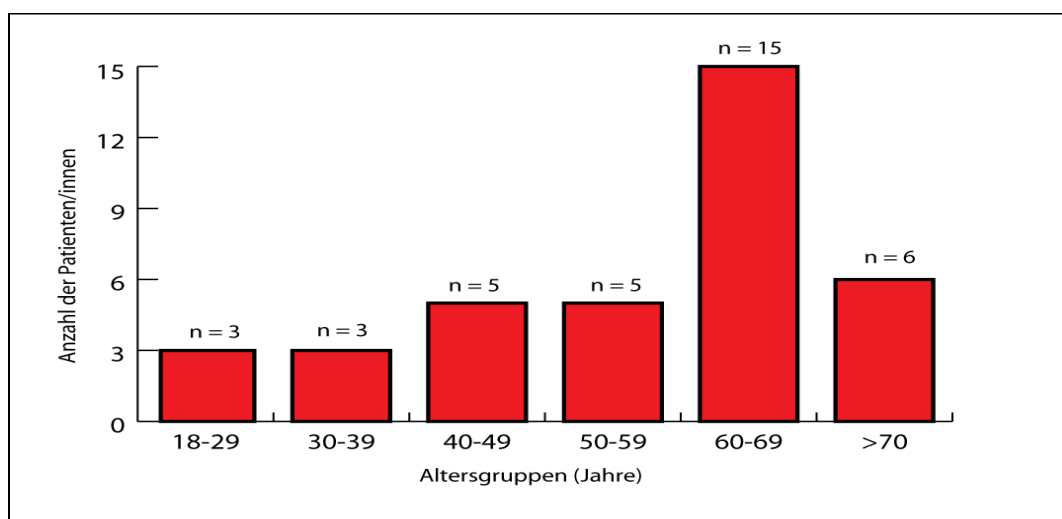


Abb. 9: Altersverteilung der Patienten

Nach Randomisierung der Patienten und Ausschluss der unvollständigen Datensätze, fand sich folgende Altersverteilung in den drei Gruppen: das durchschnittliche Alter in der Akupunkturgruppe betrug  $57,6 \pm 17,6$  Jahre (MW  $\pm$  SD), in der Laserakupunkturgruppe  $53,3 \pm 19,5$  Jahre (MW  $\pm$  SD) und in der Gabapentingruppe  $53,5 \pm 16,7$  Jahre (MW  $\pm$  SD).

Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei  $73,1 \text{ kg} \pm 14,1 \text{ kg}$  (MW  $\pm$  SD), die Größe bei  $171,9 \text{ cm} \pm 9,7 \text{ cm}$  (MW  $\pm$  SD).

Einen Überblick über den Familienstand der Patienten gibt nachfolgende Tabelle (vgl. Tab. 6). Knapp die Hälfte der Patienten war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses verheiratet (45,9%), 35,1% ledig, 13,5% geschieden und 5,4% verwitwet.

Tab. 6: Familienstand der Patienten

<b>Familienstand</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Verheiratet	17	45,9
Ledig	13	35,1
Geschieden	5	13,5
Verwitwet	2	5,4

Die Religionszugehörigkeit war wie folgt verteilt (vgl. Tab. 7). Ein Großteil der Patienten gab als Konfession römisch-katholisch an (48,6%). Die zweitgrößte Gruppe bildeten diejenigen, die „Sonstige“ angegeben hatten (32,4%). 16,2% Patienten waren evangelisch und ein Patient (2,7%) muslimisch.

Tab. 7: Religionszugehörigkeit der Patienten

<b>Religionszugehörigkeit</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Römisch- Katholisch	18	48,6
Sonstige	12	32,4
Evangelisch	6	16,2
Muslimisch	1	2,7
Jüdisch	0	0,0

Die Patienten hatten unterschiedliche Bildungswege durchschritten (vgl. Tab. 8). Die meisten Patienten gaben an, die Hauptschule besucht zu haben (37,8%). 29,7% hatten einen Hochschul- bzw. Fachhochschulabschluss erworben. 24,3% der Patienten hatten die Mittlere Reife und 8,1% das Abitur absolviert.

Tab. 8: Bildungsniveau der Patienten

<b>Bildungsstand</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Hauptschulabschluss	14	37,8
Hochschule/ Fachhochschule	11	29,7
Mittlere Reife	9	24,3
Abitur	3	8,1
Kein Schulabschluss	0	0,0

Die Studienteilnehmer waren in verschiedenen beruflichen Stellungen tätig (vgl. Tab. 9). 44,4% der Patienten waren bereits in Rente, 33,3% befanden sich in einem Angestelltenverhältnis, 8,3% waren arbeitslos, 5,6% gaben als berufliche Stellung Hausfrau/mann an, 5,6% befanden sich noch in der Ausbildung und ein Patient (2,8%) war als Arbeiter tätig. Ein Patient machte keinen Angaben über seine berufliche Tätigkeit.

Tab. 9: Berufliche Stellung der Patienten

<b>Berufliche Stellung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Rentner/in	16	44,4
Angestellte/r	12	33,3
Arbeitslos	3	8,3
Hausfrau/mann	2	5,6
Schüler/in, Student/in, Auszubildede/r	2	5,6
Arbeiter/in	1	2,8
Beamter/in	0	0,0

Die Entfernung zwischen dem Wohnort der Patienten und der Schmerzambulanz betrug im Durchschnitt 10,2 km  $\pm$  14,6 km (MW  $\pm$  SD). Dabei hatten vier der Patienten keine Angaben zu diesem Punkt gemacht hatten.

Das Verteilungsmuster des Zosters unter den Patienten ist in Tab. 10 dargestellt. Am häufigsten fand sich die Erkrankung im kranialen (37,8%) und im thorakalen Bereich (32,4%). Darüber hinaus wiesen 18,9% einen cervicalen und 10,8% einen lumbalen Herpes Zoster auf.

Tab. 10: Zosterlokalisation

<b>Zosterlokalisation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Kranial	14	37,8
Thorakal	12	32,4
Cervical	7	18,9
Lumbal	4	10,8

### **3.2 Studienverlauf**

Im Rahmen der Studie wurden ca. 500 Patienten, die sich in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig- Maximilians- Universität (LMU) bzw. der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität (TU) München vorgestellt hatten, mittels Briefen oder im Rahmen von Konsilen kontaktiert. Unter den Patienten, die sich zurückmeldeten waren 37 Patienten, die sich zu einer Teilnahme bereit erklärten und gleichzeitig für die Studie geeignet waren. Mittels Randomisierung wurden 18 Patienten der Akupunkturgruppe, zehn Patienten der Placebo-Laserakupunkturgruppe und neun Patienten der Gabapentingruppe zugeteilt. Alle 37 Patienten unterliefen vor Therapie eine QST und füllten den SF-MPQ und den Fragebogen zur Erwartungshaltung aus.

Im Verlauf der Therapie brachen aus jeder der drei Gruppen zwei Patienten, darunter vier Frauen und zwei Männer die Studie vorzeitig und auf eigenen Wunsch hin ab. Bei den übrigen 31 Patienten wurde zwei Wochen nach Therapieende eine weitere QST durchgeführt und von den 31 Studienteilnehmern füllten 30 die Fragebögen aus. Ein Patient aus der Laserakupunkturgruppe gab den Fragebogen nicht ab.

Von den verbliebenen 30 Patienten nahmen 28 den Abschlusstermin, der eine letzte QST und das Ausfüllen des SF-MPQ beinhaltete, wahr. Je ein Patient aus der Laserakupunktur- und der Gabapentingruppe waren weder per Telefon noch per Anschreiben zu erreichen und fielen somit für die Auswertung aus.

Eine graphische Übersicht des Ablaufs findet sich in Abb. 10 wieder.

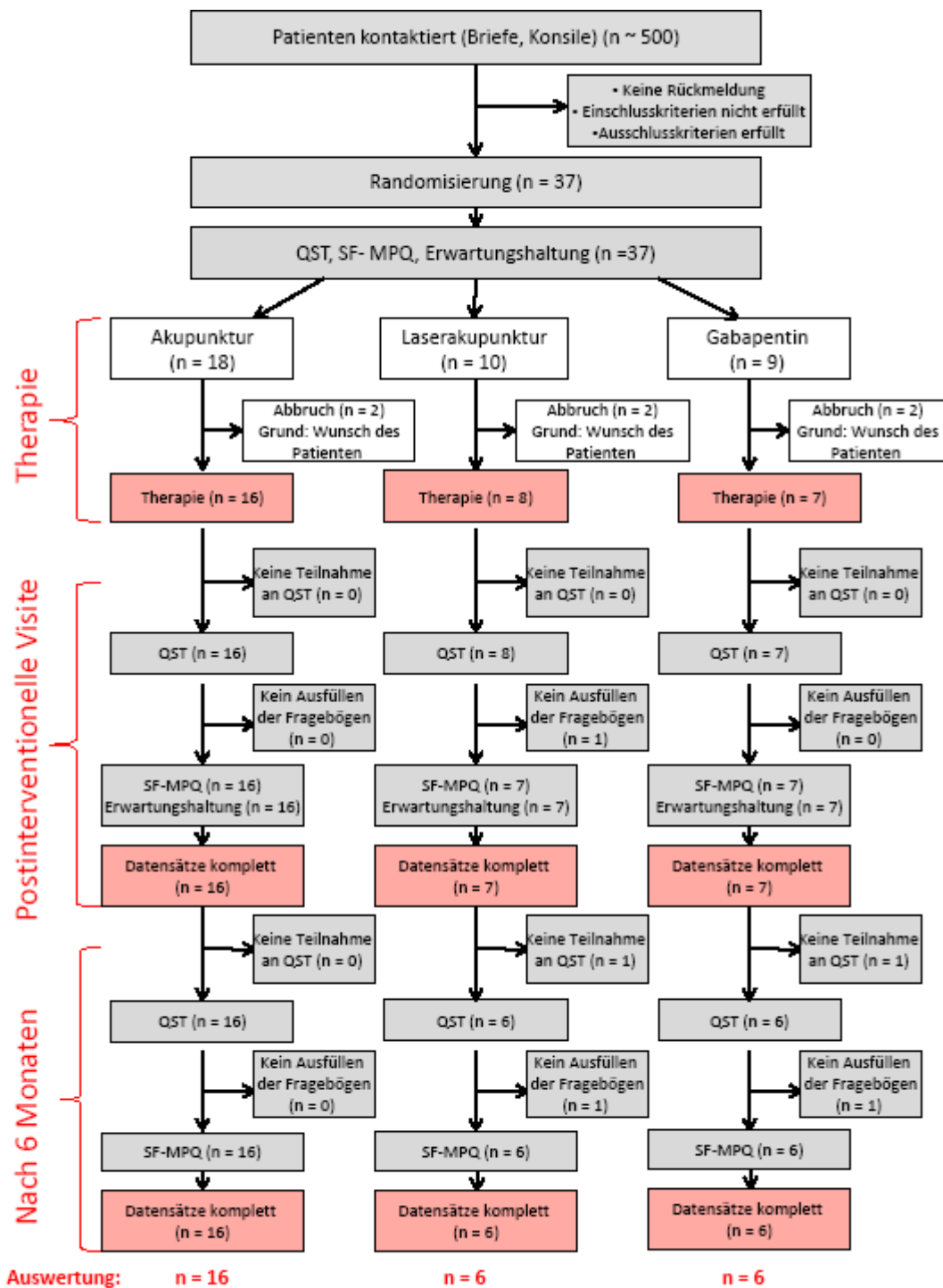


Abb. 10: Übersicht über den Studienverlauf

### **3.3 Quantitative Sensorische Testung (QST)**

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der QST dargestellt. Die Gliederungspunkte 3.3.1 bis 3.3.4 befassen sich mit der Auswertung der QST vor Therapiebeginn, Abschnitt 3.3.5 zeigt die Ergebnisse im zeitlichen Verlauf von zwei Wochen und sechs Monaten nach Therapieende.

#### **3.3.1 QST - Ergebnisse vor Therapie: Vergleich der vom Zoster befallenen Hautareale mit der gesunden Gegenseite**

Bei allen 37 Patienten wurde zu Therapiebeginn eine QST im Bereich des vom Herpes Zoster befallenen Hautareals durchgeführt. Zum Vergleich wurden die QST-Parameter auch auf der gegenüber liegenden gesunden Körperseite bestimmt. In beiden Arealen wurden auf diese Weise Werte für die Kaltschwelle, die Warmschwelle, die thermische Unterschiedsschwelle, paradoxe Hitzeempfindungen, die Kälteschmerzschwelle, die Hitzeschmerzschwelle, die taktile Detektionsschwelle, die mechanische Schmerzschwelle, die Schmerzsensitivität für Nadelreize, Allodynie, die Wind-up Ratio, die Vibrations- und die Druckschmerzschwelle ermittelt. Die Mittelwerte und die Standardabweichung der einzelnen Parameter finden sich gegenüber gestellt in Tab. 11.

Tab. 11: Ergebnisse der QST vor Therapie im Seitenvergleich

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Zosterseite		Gesunde Seite		Unterschied Zoster- Gesund
			MW	SD	MW	SD	p-Wert
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T, ^\circ C$	-6,03	5,12	-2,88	2,01	<0,001
Warmschwelle	WDT	$\Delta T, ^\circ C$	6,07	4,24	3,06	1,84	<0,001
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T, ^\circ C$	9,51	7,59	5,47	3,95	<0,01
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,38	0,76	0,11	0,39	0,08
Kälteschmerzschwelle	CPT	$^\circ C$	15,6	9,65	14,12	10,74	0,41
Hitzeschmerzschwelle	HPT	$^\circ C$	42,82	4,13	42,41	3,77	0,58
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	38,56	92,3	20,56	79,85	<0,05
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	79,95	98,16	76,21	118,97	0,89
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	5,72	9,74	7,03	11,55	0,10
Allodynie	ALL	NRS	0,75	4,05	0,17	1,02	0,25
Wind-up (Ratio)	WUR		2,64	2,03	2,64	2,75	0,94
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,72	1,07	6,9	1,39	<0,05
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	303,49	280,05	315,51	179,43	0,75

$\Delta T$   $^\circ C$ : Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von  $32^\circ C$ ; x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala von 0-100mm; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; grau unterlegte Felder:  $p < 0,05$

Im Seitenvergleich fielen bei der thermischen Testung für einige Parameter signifikante Unterschiede auf. Die Kaltschwelle, die Warmschwelle und die Unterschiedsschwelle waren auf der vom Zoster befallenen Seite deutlich erhöht, das heißt es waren stärkere Reize nötig, um vom Patienten wahrgenommen zu werden. Der Wert für die Kaltschwelle war dem entsprechend auf der Zosterseite erniedrigt, der Wert für die Warmschwelle und die Unterschiedsschwelle erhöht. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich für die Temperaturschmerzschwellen und die paradoxen Hitzeempfindungen.

Die taktile Detektionsschwelle war im Seitenvergleich ebenfalls erhöht. Es waren auch hier Reize höherer Intensität nötig, um auf der Zosterseite wahrgenommen zu werden. Desweiteren fand sich auf der Testseite eine signifikant erniedrigte Vibrationsschwelle, d.h. das Vibrationsempfinden war auf der erkrankten Seite vermindert. Für die mechanische Schmerzschwelle, die Schmerzsensitivität für



Nadelreize, die Allodynie und die Wind-up Ration ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

### **3.3.2 QST – Ergebnisse vor Therapie: Betrachtung der verschiedenen Messlokalisationen**

Um festzustellen, ob Unterschiede zwischen den Messstellen (kranial, cervical, thorakal und lumbal) bestehen, wurden die vor Therapie erhobenen QST-Werte nach Lokalisation betrachtet. In Tab. 12 finden sich die Mittelwerte mit entsprechender Standardabweichung von gesunder Körperseite, in Tab. 13 die Werte der erkrankten Gegenseite

Im deskriptiven Vergleich lagen die Kaltschwelle, die Warmschwelle und die thermische Unterschiedsschwelle, unabhängig von der Lokalisation auf der erkrankten Seite höher als auf der gesunden Seite. Das heißt es waren Reize höherer Intensität nötig, um von den Patienten wahrgenommen zu werden. Kranial, thorakal und lumbal gaben die Patienten auf der betroffenen Seite mehr paradoxe Hitzeempfindungen an, cervical zeigte sich keine Veränderung. Für die Kälte- und Hitzeschmerzschwelle fielen - abgesehen von der deutlich erhöhten Kälteschmerzschwelle - im Lumbalbereich keine wesentlichen Unterschiede auf.

Die Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle liefert, abhängig von der Messstelle, sehr inhomogene Werte. Dennoch ließ sich im Vergleich mit der gesunden Seite eine Erhöhung der Schwellenwerte auf der Zosterseite feststellen. Für die mechanische Detektionsschwelle ergaben sich, abhängig von der Körperstelle, an der gemessen wurde, sehr uneinheitliche Werte. Kranial und cervical lag die mechanische Detektionsschwelle auf der erkrankten Seite niedriger als auf der gesunden Seite, thorakal und lumbal hingegen höher. Eine eindeutige Tendenz im Vergleich mit der erkrankten Seite ließ sich demnach nicht feststellen. Die Schmerzsensitivität für Nadelreize nahm im Bereich des Zosters eher ab, eine Zunahme war nur im thorakalen Bereich festzustellen. Für die Vibrationsschwelle lässt sich kein Unterschied zwischen den beiden Seiten feststellen. Die Druckschmerzschwelle zeigte keine einheitlichen Veränderungen.

Tab. 12: Ergebnisse der QST vor Therapie auf der gesunden Seite, unterteilt nach Zosterlokalisation

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Kranial n=14		Cervical n=7		Thorakal n=12		Lumbal n=4	
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-1,78	0,97	-2,66	1,24	-3,41	1,68	-5,28	3,98
Warnschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	2,73	2,59	3,48	1,72	3,20	0,78	2,98	1,92
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	4,45	5,21	6,01	3,35	5,81	2,26	6,78	4,95
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,07	0,27	0,14	0,38	0,17	0,58	0,00	0,00
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	17,31	10,36	16,41	10,27	12,16	10,60	5,64	11,28
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	41,35	4,55	43,22	3,94	42,86	3,37	43,07	1,69
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	1,39	3,90	50,31	126,47	30,73	104,34	5,12	6,36
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	113,11	148,06	131,58	147,26	18,16	12,82	24,29	17,57
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	6,71	11,33	3,91	2,64	6,09	12,34	16,39	18,11
Allodynie	ALL	NRS	0,00	0,01	0,00	0,00	0,51	1,78	0,02	0,03
Wind-up (Ratio)	WUR		2,52	1,86	2,17	0,48	2,15	1,26	5,39	7,62
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,98	0,86	7,43	0,66	6,97	0,73	5,50	3,70
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	248,29	179,17	383,06	207,50	301,66	150,53	474,15	109,57

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala von 0-100 mm; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Tab. 13: Ergebnisse der QST vor Therapie auf der erkrankten Seite, unterteilt nach Zosterlokalisation

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Kranial n=14		Cervical n=7		Thorakal n=12		Lumbal n=4	
			MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-3,61	2,88	-5,56	3,72	-8,39	6,56	-7,63	5,97
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	6,60	5,14	6,15	4,16	6,23	4,05	3,76	0,67
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	9,18	8,25	10,51	8,11	9,79	7,78	8,03	6,33
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,36	0,74	0,14	0,38	0,58	1,00	0,25	0,50
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	19,44	9,64	17,01	5,90	10,11	9,29	17,09	11,66
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	42,73	4,50	43,12	4,27	42,81	4,37	42,63	3,35
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	30,60	76,82	63,32	132,78	41,50	102,64	14,30	14,62
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	81,07	87,22	121,16	97,78	67,52	123,17	37,95	31,25
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	3,81	5,94	2,49	2,85	7,08	11,70	13,95	18,12
Allodynie	ALL	NRS	0,01	0,03	0,01	0,01	2,29	7,06	0,06	0,09
Wind-up (Ratio)	WUR		3,67	2,95	1,83	0,80	2,31	0,84	1,60	0,45
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,43	2,02	7,00	1,22	6,49	1,07	4,58	3,35
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	200,87	92,58	326,53	167,90	342,26	431,37	506,03	232,86

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala von 0-100 mm; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Die statistische Überprüfung mit einfachem Student`s t-Test ergab vor allem im Bereich der thermischen Schwellenwerte signifikante Unterschiede (vgl. Tab. 14). Im kranialen und thorakalen Bereich zeigten sich signifikante Unterschiede für die Kalt- und die Warmschwelle, im cervicalen Bereich für die Kalt- und die Unterschiedsschwelle. Im lumbalen Areal fanden sich dagegen keine signifikanten Unterschiede. Darüber hinaus liegt die Druckschmerzschwelle im cervicalen Bereich auf der erkrankten Seite signifikant niedriger als auf der gesunden Seite. Das heißt die Patienten empfanden den Druck in diesem Bereich früher als schmerzhaft. Für die paradoxen Hitzeempfindungen, die Kälte- und Hitzeschmerzschwelle, die taktile Detektionsschwelle, die mechanische Schmerzschwelle, die Schmerzsensitivität für Nadelreize, die Allodynie, die Wind-up Ratio und die Vibrationsschwelle zeigten sich an keiner der Messlokalisationen signifikante Unterschiede.

Tab. 14: Gegenüberstellung der Ergebnisse von gesunder und erkrankter Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Kranial			Cervical			Thorakal			lumbal		
			MW I	MW II	p-Wert	MW I	MW II	p-Wert	MW I	MW II	p-Wert	MW I	MW II	p-Wert
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-1,78	-3,61	<0,05	-2,66	-5,56	<0,05	-3,41	-8,39	<0,05	-5,28	-7,63	0,22
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	2,73	6,60	<0,05	3,48	6,15	0,09	3,20	6,23	<0,05	2,98	3,76	0,38
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	4,45	9,18	0,09	6,01	10,51	<0,05	5,81	9,79	0,09	6,78	8,03	0,36
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,07	0,36	0,22	0,14	0,14	1,00	0,17	0,58	0,27	0,00	0,25	0,39
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	17,31	19,44	0,33	16,41	17,01	0,83	12,16	10,11	0,61	5,64	17,09	0,15
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	41,35	42,73	0,28	43,22	43,12	0,96	42,86	42,81	0,97	43,07	42,63	0,73
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	1,39	30,60	0,18	50,31	63,32	0,11	30,73	41,50	0,07	5,12	14,30	0,25
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	113,11	81,07	0,50	131,58	121,16	0,87	18,16	67,52	0,19	24,29	37,95	0,17
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	6,71	3,81	0,11	3,91	2,49	0,26	6,09	7,08	0,30	16,39	13,95	0,29
Allodynie	ALL	NRS	0,00	0,01	0,22	0,00	0,01	0,11	0,51	2,29	0,27	0,02	0,06	0,51
Wind-up (Ratio)	WUR		2,52	3,67	0,19	2,17	1,83	0,24	2,15	2,31	0,63	5,39	1,60	0,40
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,98	6,43	0,29	7,43	7,00	0,12	6,97	6,49	0,23	5,50	4,58	0,22
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	248,29	200,87	0,23	383,06	326,53	<0,05	301,66	342,26	0,70	474,15	506,03	0,73

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW I: Mittelwerte der gesunden Seite; MW II: Mittelwerte der erkrankten Seite; grau unterlegte Felder: p-Werte < 0,05

### 3.3.3 Gegenüberstellung der QST- Werte mit Vergleichswerten aus anderen Studien

Die QST-Werte der erkrankten Seite wurden Vergleichsparametern aus anderen Studien gegenübergestellt. Es handelt sich dabei um Messwerte, die an gesunden Kollektiven erhoben wurden. Exemplarisch wurden Werte aus Studien von Rolke et al. und Lang et al. gewählt (Lang et al. 2009, Rolke et al. 2006). Rolke et al. messen kranial an Hand und Fuß, Lang et al. am linken und am rechten Bein. Aus diesen Werten wird ein Bereich (Range) vom kleinsten bis zum größten gemessenen Wert gebildet. Beispielsweise messen Rolke et al. kranial eine Kaltschwelle von  $-0,67^{\circ}\text{C}$ , an der Hand von  $-0,91^{\circ}\text{C}$  und am Fuß von  $-1,71^{\circ}\text{C}$ . Lang et al. fanden am linken Bein den Schwellenwert bei  $-3,6^{\circ}\text{C}$ , am rechten Bein bei  $-3,4^{\circ}\text{C}$ . Die ermittelte Range reicht entsprechend von  $-3,6^{\circ}\text{C}$  bis  $-0,67^{\circ}\text{C}$  (vgl. Tab. 15). Dieser Range aus Normwerten wurden die Werte gegenübergestellt, die auf der erkrankten Körperseite erhoben wurden. Ziel ist es, Schwellenwerte zu identifizieren, die pathologisch sein könnten. Dabei wurde festgelegt, dass Werte, die 50% über oder unter den Normwerten liegen, als pathologisch gelten. Im oben genannten Beispiel entspricht das Werten von kleiner  $-5,4^{\circ}\text{C}$  bzw. größer  $-0,67^{\circ}\text{C}$  (vgl. Tab. 16)

Tab. 15: Messwerte eines gesunden Kontrollkollektivs, Werte aus Studien von Rolke et al. 2006 und Lang et al. 2009

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Rolke et al. n=18			Lang et al. n=10		Range MW
			Kranial MW	Hand MW	Fuß MW	Bein li MW	Bein re MW	
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-0,67	-0,91	-1,71	-3,60	-3,40	(-3,60) - (-0,67)
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	1,05	1,87	4,57	7,00	7,50	1,05 - 7,50
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	1,37	2,81	6,80	8,10	12,20	1,37- 12,20
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,00	0,00	0,11	1,10	0,80	0,00 - 1,10
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	10,36	7,73	5,96	20,30	21,20	10,36 - 21,20
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	44,96	45,39	45,80	43,30	43,30	43,30 - 45,80
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	0,21	1,93	3,52	19,10	9,50	0,21 - 19,10
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	55,70	129,30	88,20	23,20	40,30	23,20 - 129,30
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	1,79	0,65	0,94	6,00	5,50	0,65 - 6,00
Allodynie	ALL	NRS	0,00	0,00	0,00	0,30	0,10	0,00 - 0,30
Wind-up (Ratio)	WUR		3,11	2,67	3,20	2,20	2,00	2,00 - 3,20
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	7,20	7,66	7,25	6,10	6,20	6,10 - 7,66
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	212,00	512,00	572,00	369,00	345,00	212,00-572,00

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Range: Bereich von kleinstem zu größtem gemessenen Wert

Tab. 16: Messwerte des erkrankten Studienkollektivs

Messparameter	Abkürzung	Einheit	kranial	cervical	thorakal	lumbal	Gesamt	Abweichung von der Range	
								MW	MW
Anzahl (n)			14	7	12	4	37		
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-3,61	-5,56	-8,39	-7,63	-6,03	-1,01	-5,40
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	6,60	6,15	6,23	3,76	6,07	0,53	11,25
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	9,18	10,51	9,79	8,03	9,51	0,69	18,30
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,36	0,14	0,58	0,25	0,38	0,00	1,65
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	19,44	17,01	10,11	17,09	15,60	5,18	31,80
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	42,73	43,12	42,81	42,63	42,82	21,65	68,70
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	30,60	63,32	41,50	14,30	38,56	14,33	28,65
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	81,07	121,16	67,52	37,95	79,59	11,60	193,95
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	3,81	2,49	7,08	13,95	5,72	0,33	9,00
Allodynie	ALL	NRS	0,01	0,01	2,29	0,06	0,75	0,00	0,45
Wind-up (Ratio)	WUR		3,67	1,83	2,31	1,60	2,64	1,00	4,80
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,43	7,00	6,49	4,58	6,72	3,05	11,49
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	200,87	326,53	342,26	506,03	303,49	106,00	858,00

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala von 0-100 mm; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; +/- 50%: Werte, die 50% über dem höchsten gesunden Wert (oberer Wert der Range) oder 50% unter dem niedrigsten gesunden Wert (unterer Wert der Range) liegen; grau unterlegte Felder: Messwerte des erkrankten Kollektivs, die sich um mindestens 50% vom gesunden Kontrollkollektiv unterscheiden, also über oder unter den +/- 50% Werten liegen.

Legt man die oben genannte Definition zugrunde, können die Kaltschwelle, die taktile Detektionsschwelle und das vermehrte Auftreten von Allodynie als pathologisch gewertet werden. Der angenommene Normbereich (Range) der Kaltschwelle lag zwischen -3,60 und -0,67 °C. Der Mittelwert der im erkrankten Bereich gemessenen Kaltschwelle lag mit -6,03 °C über 50% unter der Range. Die taktile Detektionsschwelle wurde im erkrankten Areal bei 38,56 mN im Mittel bestimmt und lag ebenfalls über 50% über der Range (0,21 - 19,10 mN). Für die Allodynie wurde ein Normbereich von 0,00 – 0,30 zugrunde gelegt. Der Mittelwert des erkrankten Kollektivs lag bei 0,75.



### 3.3.4 Bildung von Subgruppen

Unter der Annahme, dass die Kaltschwelle und die taktile Detektionsschwelle im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Normwerten pathologisch verändert sind, wurden Subgruppen gebildet (vgl. 3.3.3). Dazu wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe bildeten die Studienteilnehmer die eine um mindestens 50% erhöhte Kaltschwelle bzw. taktile Detektionsschwelle aufwiesen, die andere Gruppe diejenigen, die dieses Kriterium nicht erfüllten.

#### Patienten mit Hypästhesie im Bereich der Kaltschwelle

Eine Abweichung von der Range um 50% fand sich bei der Kaltschwelle ab einem Wert von kleiner  $-5,4^{\circ}\text{C}$ . 14 Patienten zeigten eine niedrigere Kaltschwelle ( $\text{CDT} < -5,4^{\circ}\text{C}$ ), 23 Patienten eine höhere ( $\text{CDT} > -5,4^{\circ}\text{C}$ ). Die Mittelwerte der Parameter sind mit Standardabweichung nach Gruppen getrennt, in Tab. 17 dargestellt.

Tab. 17: Subgruppe I: Patienten mit Hypästhesie im Bereich der Kaltschwelle

Messparameter	Abkürzung	Einheit	CDT < -5,4		CDT > -5,4		p-Wert
			MW	SD	MW	SD	
Kaltschwelle	CDT	$\Delta\text{T}, ^{\circ}\text{C}$	-10,97	4,97	-2,89	1,37	<0,001
Warnschwelle	WDT	$\Delta\text{T}, ^{\circ}\text{C}$	8,11	3,51	4,77	4,21	<0,01
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta\text{T}, ^{\circ}\text{C}$	13,02	7,68	7,28	6,78	<0,01
Paradoxe							
Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,57	0,94	0,26	0,62	0,36
Kälteschmerzschwelle	CPT	$^{\circ}\text{C}$	9,43	8,75	19,53	8,13	<0,01
Hitzeschmerzschwelle	HPT	$^{\circ}\text{C}$	44,36	3,68	41,84	4,18	0,07
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	81,56	134,13	12,39	37,63	<0,05
Mechanische							
Schmerzschwelle	MPT	mN	73,04	122,89	83,58	82,46	<0,05
Schmerzsensitivität für							
Nadelreize	MPS	NRS	9,51	14,06	3,40	4,88	0,55
Allodynie	ALL	NRS	1,95	6,55	0,03	0,07	0,11
Wind-up (Ratio)	WUR		2,34	2,10	2,81	2,01	
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,36	2,08	6,36	1,76	0,72
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	303,88	224,65	303,26	313,87	0,87

$\Delta\text{T } ^{\circ}\text{C}$ : Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von  $32^{\circ}\text{C}$ ; x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; grau unterlegte Felder: p-Werte < 0,05

In der Gruppe der Patienten, die eine Hypästhesie im Bereich der Kaltschwelle aufwiesen ( $\text{CDT} < -5,4^{\circ}\text{C}$ ) betrug die Kaltschwelle im Mittel  $-10,97^{\circ}\text{C}$ , in der anderen Gruppe  $-2,89^{\circ}\text{C}$ . Für die übrigen thermischen Schwellen zeigten sich signifikante

Unterschiede für die Warmschwelle, die Unterschiedsschwelle und die Kälteschmerzschwelle. Die Zahl der Paradoxen Hitzeempfindungen und die Hitzeschmerzschwelle wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Neben den thermischen Abweichungen fand sich in der ersten Gruppe eine signifikante Hypästhesie im Bereich der taktilen Detektionsschwelle und eine signifikant niedrigere mechanische Schmerzschwelle. Für die Schmerzsensitivität für Nadelreize, die Allodynie, die Wind-up Ratio, die Vibrationsschwelle und die Druckschmerzschwelle zeigten sich keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen.

### **Patienten mit Hypästhesie im Bereich der taktilen Detektionsschwelle**

Eine Erhöhung der taktilen Detektionsschwelle um 50% wurde ab einem Wert von größer 28,65 mN angenommen. Diese fand sich bei sieben Patienten. Die restlichen 30 Patienten zeigten eine niedrigere taktile Detektionsschwelle. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Parameter der beiden Gruppen (taktile Detektionsschwelle größer bzw. kleiner als 28,65 mN) finden sich gegenübergestellt in Tab. 18.

Tab. 18: Subgruppe II: Patienten mit Hypästhesie im Bereich der taktilen Detektionsschwelle

Messparameter	Abkürzung	Einheit	MDT > 28,65		MDT < 28,65		p-Wert
			MW	SD	MW	SD	
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-13,58	3,38	-4,52	5,95	<0,001
Warnschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	10,16	3,97	5,25	3,21	<0,01
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	17,86	6,18	7,85	9,02	<0,01
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,57	0,76	0,33	0,79	0,41
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	6,21	9,10	17,48	6,62	<0,05
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	46,62	4,00	42,06	2,44	<0,01
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	184,78	7,51	4,45	141,70	<0,001
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	122,95	84,99	69,48	142,10	0,66
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	1,36	10,55	6,73	2,10	<0,05
Allodynie	ALL	NRS	0,32	4,49	0,86	0,76	0,35
Wind-up (Ratio)	WUR		3,68	1,82	2,46	3,05	
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,94	1,02	6,67	1,36	0,78
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	180,78	302,99	332,12	72,01	0,20

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; grau unterlegte Felder: p-Werte < 0,05

Die Patienten mit einer Hypästhesie zeigten im Mittel eine taktile Detektionsschwelle von 184,78 mN, die Patienten der gegenüber gestellten Gruppe von 4,45 mN. Die Kaltschwelle, die Warnschwelle und die Unterschiedsschwelle zeigten in der ersten Gruppe signifikant höhere Schwellenwerte als in der Vergleichsgruppe. Die Kälteschmerzschwelle lag mit 17,48°C in der zweiten Gruppe signifikant höher als in der ersten mit 6,21°C. Desweiteren fanden sich signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der Hitzeschmerzschwelle. Der Mittelwert in der Gruppe mit der erhöhten taktilen Detektionsschwelle war mit 46,62°C größer als in der Vergleichsgruppe mit 42,06°C. Weitere signifikante Unterschiede fanden sich für die taktile Detektionsschwelle und die Schmerzsensitivität für Nadelreize. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich dagegen für die mechanische Schmerzschwelle, die Allodynie, die Wind-up Ratio, die Vibrationsschwelle und die Druckschmerzschwelle.

### 3.3.5 QST zwei Wochen und sechs Monate nach Therapieende

Im Abstand von zwei Wochen und sechs Monaten nach Therapieende wurde jeweils eine weitere QST durchgeführt. Im Folgenden sind zunächst die Veränderungen im Gesamtkollektiv und dann die Veränderungen in den einzelnen Therapiegruppen (Akupunktur, Placebo-Laserakupunktur, Gabapentin) dargestellt. Das Gesamtkollektiv beinhaltet alle Patienten, die an der Studie bis zum Ende teilgenommen haben, unabhängig von der erhaltenen Therapie (n = 28). Von einer relevanten Veränderung wurde ausgegangen, wenn sich die Parameter um mindestens 50% im Zeitverlauf (zwischen präinterventioneller und postinterventioneller Messung bzw. zwischen präinterventioneller Messung und im Abstand von sechs Monaten) veränderten. Für die paradoxen Hitzeempfindungen und die Allodynie werden im Folgenden nur die Zahlenwerte dargestellt, da die Mittelwerte sehr kleine Zahlen ergeben und keine aussagekräftigen Prozentwerte berechnet werden können.

#### Veränderungen im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv zeigten sich im Zeitverlauf keine Veränderungen für die thermischen Schwellenwerte.

Für die taktile Detektionsschwelle, die mechanische Schmerzschwelle und die Schmerzsensitivität für Nadelreize ergaben sich Veränderungen von über 50%. Auf der erkrankten Seite lag der Mittelwert für die taktile Detektionsschwelle zu Beginn bei 35,72 mN, zwei Wochen nach Therapie bei 26,68 mN und sechs Monate nach Therapie bei 4,82 mN. Auf der gesunden Seite wurden anfangs Werte von 14,53 mN, zwei Wochen nach Therapie von 10,93 mN und nach sechs Monaten von 4,55 mN (jeweils im Mittel) gemessen. Die Veränderung von präinterventioneller Visite zur Messung nach sechs Monaten betrug auf der erkrankten Seite 86,5%, auf der gesunden Seite 68,7%. Für die mechanische Schmerzschwelle zeigten sich auf der gesunden Seite präinterventionell 64,08mN, zwei Wochen nach Therapie 32,96mN und nach sechs Monaten 29,45mN. Die Veränderung der vor Therapie gemessenen Werte zu denen der Abschlussmessung nach sechs Monaten lag bei 54,0%. Auf der erkrankten Seite zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Die Schmerzsensitivität für Nadelreize lag auf der Zosterseite bei der ersten Messung

bei 6,10 mN, bei der zweiten bei 2,64 mN und bei der abschließenden dritten Messung bei 2,70 mN. Der Unterschied zwischen prä- und postinterventioneller Visite lag bei 56,8%, der zwischen postinterventioneller Visite und nach sechs Monaten bei 55,8%. Auf der gesunden Seite wurden im Zeitverlauf folgende Werte gemessen: 6,81 mN, 3,77 mN und 2,26 mN. Es zeigte sich eine Veränderung von 66,9% zwischen erster und dritter Messung. Für die mechanische Schmerzschwelle, die Wind-up Ratio, die Vibrationsschwelle und die Druckschmerzschwelle ergaben sich weder auf der erkrankten, noch auf der gesunden Seite Veränderungen von über 50%.

In Tab. 19 und Tab. 20 sind die Mittelwerte der einzelnen Schwellenwerte (nach Seiten getrennt) über den Zeitverlauf angegeben. Desweiteren finden sich dort die Prozentangaben über die Veränderungen aufgeführt.

Tab. 19: Veränderungen auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä	2Wo	Prozent	6Mo	Prozent
			MW	MW	%	MW	%
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-6,42	-5,20	18,9	-3,39	47,2
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	6,66	5,24	21,3	4,63	30,5
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	10,38	8,42	18,9	7,80	24,9
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	14,77	14,20	3,8	18,53	25,5
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	42,94	44,61	3,9	43,34	0,9
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	35,72	26,68	25,3	4,82	86,5
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	79,80	87,34	9,5	71,78	10,1
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	6,10	2,64	56,8	2,70	55,8
Wind-up (Ratio)	WUR		2,98	3,20	7,4	2,32	22,2
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,06	6,36	4,9	6,96	14,9
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	285,07	326,53	14,5	258,74	9,2

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder: Veränderungen in Prozent > 50%

Tab. 20: Veränderungen auf der gesunden Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä	2Wo	Prozent	6Mo	Prozent
			MW	MW	%	MW	%
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-3,23	-3,21	0,6	-2,11	34,8
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	3,12	2,91	6,8	2,70	13,5
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	5,56	5,37	3,5	4,24	23,7
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	13,45	14,61	8,6	16,82	25,0
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	42,63	42,98	0,8	41,97	1,5
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	14,53	10,93	24,8	4,55	68,7
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	64,08	32,96	48,6	29,45	54,0
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	6,81	3,77	44,7	2,26	66,9
Wind-up (Ratio)	WUR		2,45	3,56	45,6	2,24	8,3
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,74	7,05	4,6	7,15	6,2
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	312,99	338,80	8,2	251,79	19,6

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder: Veränderungen in Prozent > 50%

Für die paradoxen Hitzeempfindungen ergaben sich im Zeitverlauf folgende Werte: auf der erkrankten Seite präinterventionell 0,44/3, postinterventionell 0,04/3 und nach sechs Monaten 0,30/3, auf der gesunden Seite fanden sich entsprechend 0,11/3, 0,07/3 und 0,04/3. Die Allodynie sank auf beiden Seiten ab (auf der erkrankten Seite von 0,98 auf 0,18 und später auf 0,00, auf der gesunden Seite von 0,22 auf 0,03 und schließlich 0,00; vgl. Tab. 21 und Tab. 22)

Tab. 21: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	prä	Post	6Mo
			MW	MW	MW
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,44	0,04	0,30
Allodynie	ALL	NRS	0,98	0,18	0,00

x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala

Tab. 22: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der gesunden Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	prä MW	Post MW	6Mo MW
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,11	0,07	0,04
Allodynie	ALL	NRS	0,22	0,03	0,00

x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala

### Veränderungen in den einzelnen Therapiegruppen

In diesem Abschnitt werden nacheinander die Ergebnisse der QST der einzelnen Therapiegruppen über die Zeit dargestellt.

#### *Veränderungen in der Akupunkturgruppe*

In der Akupunkturgruppe zeigten sich weder auf der erkrankten, noch auf der gesunden Seite Veränderungen über 50% für die thermischen Schwellenwerte.

Für die taktile Detektionsschwelle fanden sich dagegen auf beiden Seiten Veränderungen über 50%. Die taktile Detektionsschwelle wurde auf der Zosterseite präinterventionell bei 46,44 mN, postinterventionell bei 21,90 mN und nach sechs Monaten bei 7,56 mN im Mittel bestimmt (Veränderung präinterventionell zu postinterventionell 52,8%, postinterventionell zum Zeitpunkt nach sechs Monaten 83,7%). Auf der gesunden Seite lag sie zu Beginn bei 24,70 mN, später bei 2,23 mN (Veränderung von 91%) und 7,42 mN (Veränderung von 69,9%). Die Schmerzsensitivität für Nadelreize entwickelte sich auf der erkrankten Seite wie folgt: von 4,59 mN auf 2,05 mN (55,4%) und nach sechs Monaten auf 3,32 mN. Auf der gesunden Seite zeigte sich im Zeitverlauf keine Veränderung über 50%. Die mechanische Schmerzschwelle und die Wind-up Ratio zeigten nur auf der gesunden Seite größere Veränderungen (MPT: präinterventionell zu postinterventionell 61,8% und präinterventionell im Vergleich zu nach sechs Monaten 69,2%; WUR: vor Therapie 2,20 mN, nach Therapie 3,33 mN, Veränderung von 51,1% Tab. 23). Im Bereich der Vibrationsschwelle und der

Druckschmerzschwelle fanden sich keine Veränderungen über 50% (vgl. Tab. 23 und Tab. 24).

Tab. 23: Veränderungen in der Akupunkturgruppe auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	prä	2Wo	Prozent	6Mo	Prozent
			MW	MW	%	MW	%
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-7,12	-5,12	28,2	-3,64	48,9
Warnschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	6,36	5,21	18,1	6,27	1,4
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	11,26	7,62	32,4	9,72	13,7
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	13,40	16,37	22,1	19,17	43,0
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	42,96	44,75	4,2	44,09	2,6
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	46,44	21,90	52,8	7,56	83,7
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	85,50	95,53	11,7	74,34	13,1
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	4,59	2,05	55,4	3,32	27,7
Wind-up (Ratio)	WUR		2,71	3,42	26,3	2,30	15,1
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	5,75	6,15	6,9	6,79	18,1
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	294,50	323,53	9,9	234,01	20,5

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder: Veränderungen in Prozent > 50%

Tab. 24: Veränderungen in der Akupunkturgruppe auf der gesunden Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	prä	2Wo	Prozent	6Mo	Prozent
			MW	MW	%	MW	%
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-3,51	-3,37	4,0	-2,41	31,2
Warnschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	3,39	2,66	21,6	2,83	16,6
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	6,14	4,74	22,9	4,44	27,8
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	14,38	18,23	26,8	17,09	18,8
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	42,28	41,95	0,8	41,48	1,9
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	24,70	2,23	91,0	7,42	69,9
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	78,59	30,06	61,8	24,19	69,2
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	4,53	3,19	29,6	2,91	35,8
Wind-up (Ratio)	WUR		2,20	3,33	51,1	2,39	8,4
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,52	7,04	8,0	7,15	9,6
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	369,10	352,34	4,5	240,75	34,8

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder: Veränderungen in Prozent > 50%



Auf der Zosterseite entwickelten sich die paradoxen Hitzeempfindungen von 0,50/3 vor Therapie auf 0,07/3 zwei Wochen nach Therapie und 0,38/3 bei Studienende. Auf der gesunden Seite fanden sich im Zeitverlauf folgende Werte: 0,06/3, 0,00/3 und 0,06/3. Auf der erkrankten Seite bewegte sich die Allodynie bei 0,14, 0,29 und 0,00 zu den verschiedenen Messzeitpunkten, auf der Gegenseite bei 0,00, 0,05 und 0,01 (vgl. Tab. 25 und Tab. 26.)

Tab. 25: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite (Akupunkturgruppe)

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä MW	Post MW	6Mo MW
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,50	0,07	0,38
Allodynie	ALL	NRS	0,14	0,29	0,00

x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala

Tab. 26: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der gesunden Seite (Akupunkturgruppe)

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä MW	post MW	6Mo MW
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,06	0,00	0,06
Allodynie	ALL	NRS	0,00	0,05	0,01

x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala

#### *Veränderungen in der Gabapentingruppe*

In der Gabapentingruppe fanden sich auf der erkrankten Seite Veränderungen über 50% im Bereich der Warmschwelle und der Unterschiedsschwelle zwischen der ersten und der letzten Messung (WDT: 61%; TSL: 55,5%). Für die übrigen thermischen Schwellenwerte zeigten sich auf keiner der beiden Seiten Veränderungen über 50%.

Veränderungen der taktilen Detektionsschwelle (>200,0%) ließen sich zwischen dem Messzeitpunkt vor Therapiebeginn und zwei Wochen nach Therapieende

feststellen. Der Schwellenwert steigt in diesem Zeitraum auf beiden Seiten an. Die mechanische Schmerzschwelle und die Schmerzsensitivität für Nadelreize verändern sich auf beiden Seiten zwischen der präinterventionellen Visite und der nach sechs Monaten (MPT: Zosterseite 50,2%, gesunde Seite 54,9%; MPS: Zosterseite 73,7%, gesunde Seite 80,9%). Auf der gesunden Seite veränderten sich die Wind-up Ratio um 82,1% zwischen der präinterventionellen und der postinterventionellen Messung. Weder die Vibrationsschwelle noch die Druckschmerzschwelle zeigt Veränderungen von mindestens 50% (vgl. Tab. 27 und Tab. 28)

Tab. 27: Veränderungen in der Gabapentingruppe auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä	2Wo	Prozent	6Mo	Prozent
			MW	MW	%	MW	%
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-5,10	-6,78	32,9	-2,97	41,8
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	8,54	4,59	46,2	3,33	61,0
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	12,24	10,58	13,6	5,45	55,5
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	20,43	15,34	24,9	21,47	5,1
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	42,47	41,63	2,0	41,07	3,3
Taktile							
Detektionsschwelle	MDT	mN	1,22	52,96	>200,0	0,62	48,8
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	38,37	55,46	44,5	57,64	50,2
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	8,87	4,71	46,9	2,33	73,7
Wind-up (Ratio)	WUR		3,06	2,18	28,7	2,76	9,8
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,39	7,11	11,3	7,28	13,9
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	292,12	343,35	17,5	282,04	3,5

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder: Veränderungen in Prozent > 50%

Tab. 28: Veränderungen in der Gabapentingruppe auf der gesunden Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	prä	2Wo	Prozent	6Mo	Prozent
			MW	MW	%	MW	%
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-2,89	-2,57	11,3	-1,71	41,1
Warnschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	2,99	2,63	11,9	2,32	22,3
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	5,32	4,44	16,5	4,13	22,4
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	18,42	15,87	13,8	18,59	0,9
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	42,01	41,81	0,5	43,81	4,3
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	1,35	43,01	>200,0	0,91	32,6
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	53,23	37,43	29,7	24,03	54,9
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	10,56	6,12	42,0	2,01	80,9
Wind-up (Ratio)	WUR		2,66	4,85	82,1	1,89	29,0
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	7,06	7,22	2,4	7,22	2,4
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	269,23	315,56	17,2	237,08	11,9

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder: Veränderungen in Prozent > 50%

Paradoxe Hitzeempfindungen zeigten auf der Zosterseite folgende Entwicklung: 0,17/3 vor Therapie, 0,00/3 zwei Wochen nach Therapie und nach sechs Monaten 0,50/3. Auf der gesunden Seite fanden sich zu keiner Zeit paradoxe Hitzeempfindungen. Allodynie trat nur auf der erkrankten Seite mit einem Mittelwert von 0,01 vor Therapiebeginn auf (vgl. Tab. 29 und Tab. 30).

Tab. 29: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite (Gabapentingruppe)

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä	post	6Mo
			MW	MW	MW
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,17	0,00	0,50
Allodynie	ALL	NRS	0,01	0,00	0,00

x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala

Tab. 30: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der gesunden Seite (Gabapentingruppe)

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä MW	post MW	6Mo MW
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,00	0,00	0,00
Allodynie	ALL	NRS	0,00	0,00	0,00

x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala

#### *Veränderungen in der Placebo-Laserakupunkturgruppe*

Im Bereich der thermischen Schwellen zeigten sich lediglich auf der gesunden Seite Veränderungen von über 50% für die Unterschiedsschwelle und die Kälteschmerzschwelle. Die Unterschiedsschwelle veränderte sich zwischen erster und zweiter Messung um 78,2%, die Kälteschmerzschwelle zwischen erster und dritter Messung um 133,0%. Für die Kaltschwelle, die Warmschwelle und die Hitzeschmerzschwelle fanden sich im Zeitverlauf keine Veränderungen über 50%.

Die taktile Detektionsschwelle veränderte sich auf beiden Seiten über 50% (MDT auf der Zosterseite: präinterventionell zu postinterventionell 68,5%, präinterventionell zum Zeitpunkt nach sechs Monaten 95,9%; MDT auf der gesunden Seite: präinterventionell zu postinterventionell: >200,0%). Die Schmerzsensitivität für Nadelreize zeigte ebenfalls beidseitig Veränderungen (MPS auf der Zosterseite: präinterventionell zu postinterventionell 71,0%, präinterventionell zur Messung nach sechs Monaten 80,7%; MPS auf der gesunden Seite: präinterventionell zu postinterventionell 67,7%). Für die Druckschmerzschwelle ließen sich auf der gesunden Seite zwischen der ersten und der zweiten Messung Veränderungen von 57,4% nachweisen (vgl. Tab. 31 und Tab. 32).

Tab. 31: Veränderungen in der Laserakupunkturgruppe auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä	2Wo	Prozent	6Mo	Prozent
			MW	MW	%	MW	%
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-5,98	-3,86	35,5	-3,24	45,7
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	5,51	5,94	8,0	2,93	46,8
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	6,32	8,27	30,8	5,89	6,9
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	12,51	7,66	38,8	14,88	18,9
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	43,37	47,23	8,9	44,59	2,8
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	41,64	13,12	68,5	1,70	95,9
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	106,01	97,39	8,1	79,06	25,4
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	7,36	2,13	71,0	1,42	80,7
Wind-up (Ratio)	WUR		3,52	3,53	0,1	1,82	48,4
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	6,56	6,17	5,9	7,11	8,5
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	252,88	317,74	25,6	301,39	19,2

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6M: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder: Veränderungen in Prozent > 50%

Tab. 32: Veränderungen in der Laserakupunkturgruppe auf der gesunden Seite

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä	2Wo	Prozent	6Mo	Prozent
			MW	MW	%	MW	%
Kaltschwelle	CDT	$\Delta T$ , °C	-2,88	-3,21	11,4	-1,66	42,4
Warmschwelle	WDT	$\Delta T$ , °C	2,57	3,86	49,9	2,87	11,4
Unterschiedsschwelle	TSL	$\Delta T$ , °C	4,36	7,77	78,2	3,88	11,0
Kälteschmerzschwelle	CPT	°C	6,16	5,11	17,1	14,34	133,0
Hitzeschmerzschwelle	HPT	°C	44,12	46,08	4,4	41,85	5,1
Taktile Detektionsschwelle	MDT	mN	0,59	2,04	>200,0	0,52	12,2
Mechanische Schmerzschwelle	MPT	mN	36,22	36,22	0,0	48,92	35,1
Schmerzsensitivität für Nadelreize	MPS	NRS	9,16	2,96	67,7	0,77	91,6
Wind-up (Ratio)	WUR		2,88	2,90	0,7	2,07	28,1
Vibrationsschwelle	VDT	x/8	7,00	6,89	1,6	7,11	1,6
Druckschmerzschwelle	PPT	kPa	207,10	325,91	57,4	295,94	42,9

$\Delta T$  °C: Temperaturdifferenz zur Basistemperatur von 32°C; NRS: numerische Rating Skala; x/8: auf der 64 Hz Stimmgabel mit 8/8- Skala abgelesener Wert; MW: Mittelwert; Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder: Veränderungen in Prozent > 50%

Die Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen fiel in der Laserakupunkturgruppe auf beiden Seiten ab (auf der Zosterseite von 0,50/3 auf 0,00/3 zwei Wochen und sechs Wochen nach Therapie; auf der gesunden Seite von 0,33/3 vor Therapie und zwei Wochen nach Therapie auf 0,00/3 sechs Monate nach Therapie). Auch für die Allodynie ergab sich im Zeitverlauf ein Absinken der Werte von 4,17 auf 0,06 und schließlich 0,00 auf der erkrankten Seite und von 1,03 auf 0,00 (konstant nach Therapieende) auf der gesunden Seite (vgl. Tab. 33 und Tab. 34)

Tab. 33: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der vom Herpes Zoster befallenen Seite (Laserakupunkturgruppe)

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä MW	post MW	6Mo MW
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,50	0,00	0,00
Allodynie	ALL	NRS	4,17	0,06	0,00

x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala

Tab. 34: Veränderungen der paradoxen Hitzeempfindungen und der Allodynie auf der gesunden Seite (Laserakupunkturgruppe)

Messparameter	Abkürzung	Einheit	Prä MW	post MW	6Mo MW
Paradoxe Hitzeempfindungen	PHS	x/3	0,33	0,33	0,00
Allodynie	ALL	NRS	1,03	0,00	0,00

x/3: Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen auf insgesamt drei Kaltreize; NRS: numerische Rating Skala

### **Veränderungen der Kaltschwelle, der taktilen Detektionsschwelle und der Allodynie im Verhältnis zu den Normwerten**

Bei der Gegenüberstellung der Messdaten, die auf der erkrankten Seite erhoben wurden mit Normwerten aus der Literatur (vgl.3.3.3), zeigten sich im Bereich der Kaltschwelle, der taktilen Detektionsschwelle und der Allodynie Abweichung von über 50%. In Tab. 35 findet sich die Differenz vom Normbereich in Prozent angegeben.

Die Kaltschwelle auf der Zosterseite lag in der Akupunkturgruppe zunächst 97,9%, zwei Wochen nach Therapie 42,1% und nach sechs Monaten 1,1% unterhalb des Normbereiches. Bei einem definierten Normbereich von  $-3,60^{\circ}\text{C}$  bis  $-0,67^{\circ}\text{C}$  bedeutet dies, dass die Kaltschwelle teils unter  $-3,60^{\circ}\text{C}$  lag. In der Laserakupunkturgruppe fanden sich zunächst 66,0% Abweichung vom unteren Wert der Range, dann 7,1% und nach sechs Monaten lag die Kaltschwelle im Normbereich. Die Patienten in der Gabapentingruppe wiesen präinterventionell eine um 41,7% erniedrigte Kaltschwelle auf. Zwei Wochen nach Therapieende betrug der Unterschied zum unteren Wert der Range 88,3% und nach sechs Monaten finden sich keine Abweichungen. Auf der gesunden Seite lag die Kaltschwelle in jeder Gruppe und zu allen Zeitpunkten im Normbereich.

Die taktile Detektionsschwelle wich in der Akupunkturgruppe auf der erkrankten Seite zunächst 143,1% von der Norm ab, postinterventionell um 14,7% und nach sechs Monaten fanden sich keine Abweichungen. Der definierte Normbereich der taktilen Detektionsschwelle liegt zwischen 0,21 mN und 19,10 mN. Die Prozentangaben besagen, um wie viel höher die taktile Detektionsschwelle lag. In der Lasergruppe betrug der Unterschied 118,0% zu Beginn und befand sich im Verlauf im Normbereich. Die Gabapentingruppe wies zunächst keine Abweichungen von der Norm ab. Zwei Wochen nach Therapieende fand sich ein Unterschied von 177,3%, nach sechs Monaten zeigten sich keine Veränderungen. Auf der gesunden Seite fanden sich in der Akupunkturgruppe präinterventionell 22,7% und in der Gabapentingruppe postinterventionell 152,2% Abweichung, alle anderen Werte lagen in der Range. Ein gehäuftes Auftreten von Allodynie fand sich in der Lasergruppe vor Beginn der Therapie auf beiden Seiten (Abweichung  $>200,0\%$ )

Tab. 35: Veränderungen der CDT, MDT und der Allodynie im Zeitverlauf

Messparameter	Abkürzung	Aku HZ			Laser HZ			Gaba HZ		
		prä	2Wo	6Mo	Prä	2Wo	6Mo	prä	2Wo	6Mo
Kaltschwelle	CDT	97,9	42,1	1,1	66,0	7,1	ja	41,7	88,3	ja
Taktile Detektionsschwelle	MDT	143,1	14,7	Ja	118,0	Ja	ja	ja	177,3	ja
Allodynie	ALL	ja	ja	Ja	>200,0	Ja	ja	ja	ja	ja

Messparameter	Abkürzung	Aku gesund			Laser gesund			Gaba gesund		
		prä	2Wo	6Mo	Prä	2Wo	6Mo	prä	2Wo	6Mo
Kaltschwelle	CDT	ja	ja	Ja	Ja	Ja	ja	ja	ja	ja
Taktile Detektionsschwelle	MDT	22,7	ja	Ja	Ja	Ja	ja	ja	125,2	ja
Allodynie	ALL	ja	ja	Ja	>200,0	Ja	ja	ja	ja	ja

Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; Zahlen in grau unterlegten Feldern geben die Abweichung des Schwellenwertes von der Range der Normwerte in Prozent an, `Ja´ bedeutet Schwellenwert liegt innerhalb der Range für Normwerte



### 3.4 Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)

#### 3.4.1 Ergebnisse des SF-MPQ vor Therapie: Schmerzcharakter bei Herpes Zoster

Zu Beginn der Therapie gaben die Patienten im Durchschnitt einen Gesamtscore von  $15,9 \pm 8,5$  (MW  $\pm$  SD) an. Dieser wird aus der Summe der sensorischen und der affektiven Bewertung gebildet. Die sensorische Bewertung ergab im Mittel  $11,3 \pm 6,1$  (MW  $\pm$  SD), die affektive Bewertung  $4,6 \pm 3,5$  (MW  $\pm$  SD). Die momentanen Schmerzen wurden mit  $45,0 \pm 27,3$  (MW  $\pm$  SD), die Gesamtschmerzintensität mit  $2,5 \pm 0,8$  (MW  $\pm$  SD) im Durchschnitt angegeben. Die Bezugswerte finden sich in Tab. 36 dargestellt.

Tab. 36: Ergebnisse des SF-MPQ im Gesamtkollektiv vor Therapie

Anzahl (n)		37	
	Bezugswerte	MW	SD
Gesamtscore	0-45	15,9	8,5
Sensorische Bewertung	0-33	11,3	6,1
Affektive Bewertung	0-12	4,6	3,5
Momentane Schmerzen (VAS)	0-100	45,0	27,3
Gesamtschmerzintensität	0-5	2,5	0,8

Die am häufigsten von den Patienten genannten sensorischen Adjektive waren stechend (81,1%), empfindlich (78,4%), heiss-brennend (75,7%) und einschießend (70,3%). Im Bereich der affektiven Schmerzcharakterisierung fand sich die Beschreibung ermüdend-erschöpfend mit 70,3% und Unwohlsein verursachend mit 62,2% am häufigsten.

Tab. 37: Anzahl der genannten Wörter im SF-MPQ

Anzahl genannte Worte	Anzahl (n)	Prozent %
<b>Sensorisch</b>		
Klopfend	10	27,0
Einschießend	26	70,3
Stechend	30	81,1
Scharf	16	43,2
Umklammernd	12	32,4
Pressend	11	29,7
heiss-brennend	28	75,7
stark dumpf schmerzend	15	40,5
schwer dumpf schmerzend	15	40,5
Empfindlich	29	78,4
Spaltend	9	24,3
<b>Affektiv</b>		
ermüdend-erschöpfend	26	70,3
Unwohlsein verursachend	23	62,2
Beunruhigend	18	48,6
gemein peinigend	20	54,1

Grau unterlegte Felder: Prozent > 60%

### 3.4.2 Ergebnisse des SF-MPQ zwei Wochen und sechs Monate nach Therapieende

In jeder Therapiegruppe wurde zu Beginn der Therapie, zwei Wochen und sechs Monate nach der Therapie der SF-MPQ von den Patienten ausgefüllt. Insgesamt wurde der Fragebogen von 28 Patienten zu allen Zeitpunkten bearbeitet.

In der Akupunkturgruppe sanken die Werte für alle Parameter (Gesamtscore, sensorische und affektive Bewertung, momentane Schmerzen und Gesamtschmerzintensität) im Zeitverlauf ab. Der Student's t-Test ergab signifikante Unterschiede zwischen dem prä- und postinterventionell ausgefüllten Fragebogen für die sensorische Bewertung und die momentanen Schmerzen, zwischen dem postinterventionellen und dem nach sechs Monaten ausgefüllten Fragebogen für den Gesamtscore, die sensorische Bewertung, die momentanen Schmerzen und die Gesamtschmerzintensität (vgl. Abb. 11)

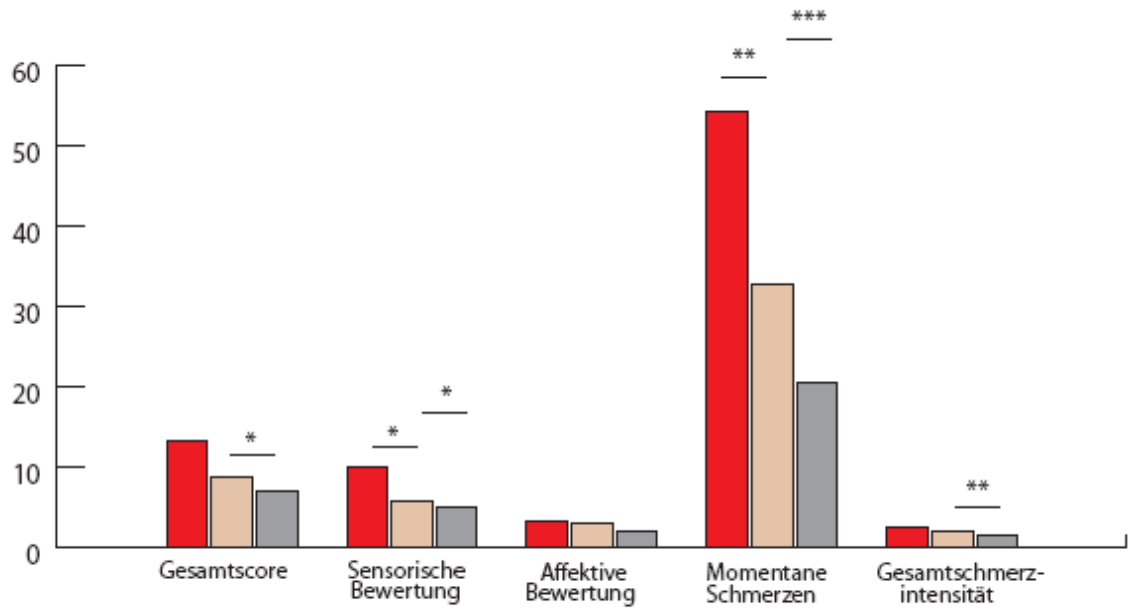


Abb. 11: Ergebnisse des SF-MPQ in der Akupunkturgruppe im Zeitverlauf

Roter Balken: Parameter vor Therapie; rosa Balken: Parameter zwei Wochen nach Therapieende; grauer Balken: Parameter sechs Monate nach Therapieende; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

In der Laserakupunkturgruppe zeigen ebenfalls alle Parameter eine sinkende Tendenz. Signifikante Veränderungen ergaben sich zwischen dem präinterventionell und dem zwei Wochen nach Therapieende ausgefüllten Fragebogen für den Gesamtscore, die sensorische und die affektive Bewertung. Zwischen der zwei Wochen und sechs Monate nach Therapieende abgegebenen Schmerzbewertung ergaben sich für alle Parameter signifikante Unterschiede (vgl. Abb. 12).

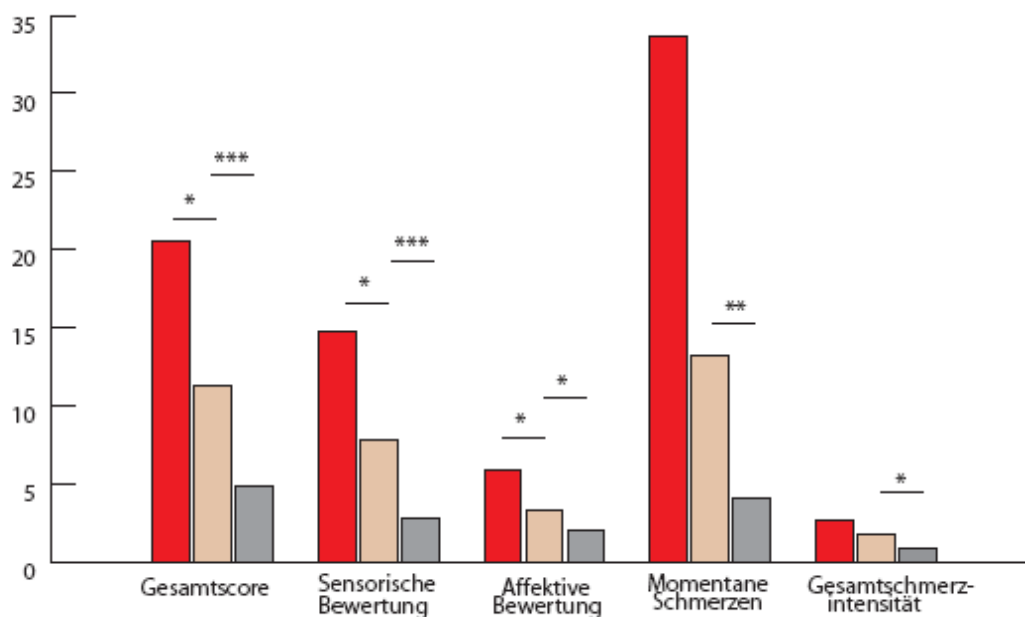


Abb. 12: Ergebnisse des SF-MPQ in der Laserakupunkturgruppe im Zeitverlauf

Roter Balken: Parameter vor Therapie; rosa Balken: Parameter zwei Wochen nach Therapieende; grauer Balken: Parameter sechs Monate nach Therapieende; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

In der Gabapentingruppe fielen der Gesamtscore und die sensorische und affektive Bewertung ab. Die Beurteilung der momentanen Schmerzen und die Gesamtschmerzintensität gingen vom Zeitpunkt vor Therapie bis zwei Wochen nach Therapie zurück (momentane Schmerzen präinterventionell VAS = 45, postinterventionell VAS = 12; Gesamtschmerzintensität präinterventionell 2,5, postinterventionell 1,8) und stiegen im Zeitraum zwischen zwei Wochen und sechs Monaten nach Therapie wieder an (momentane Schmerzen postinterventionell VAS = 12, sechs Monate nach Therapie VAS = 15,1; Gesamtschmerzintensität postinterventionell 1,8, sechs Monate nach Therapie 2,0). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem vor Therapie und zwei Wochen nach Therapieende ausgefüllten SF-MPQ. Für den Gesamtscore und die sensorische

Bewertung ergaben sich zwischen der postinterventioneller Befragung und der sechs Monate nach Therapieende signifikante Unterschiede (Abb. 13).

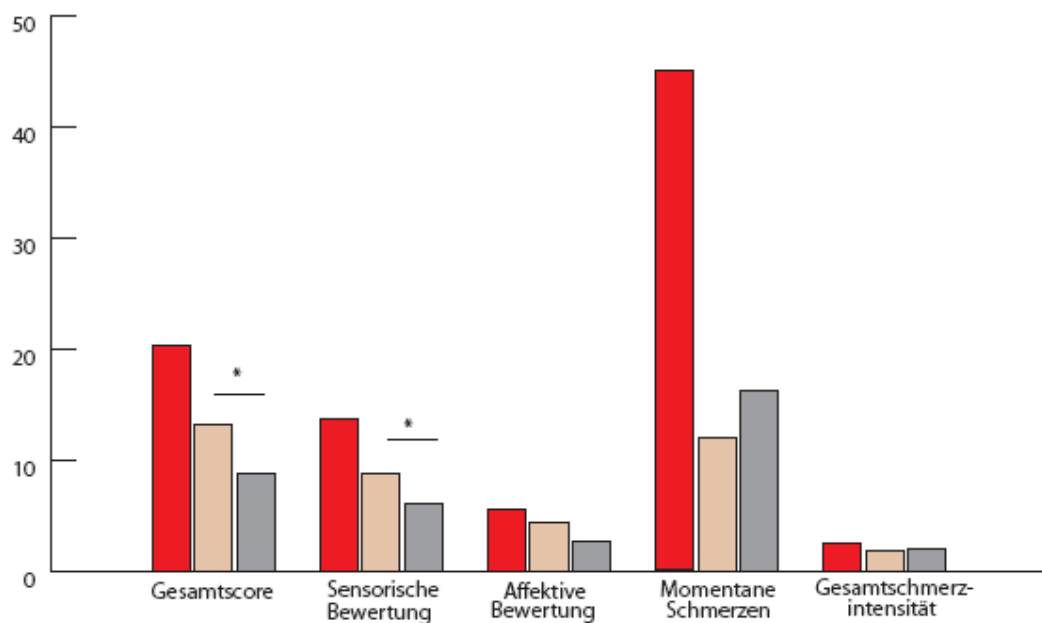


Abb. 13: Ergebnisse des SF-MPQ in der Gabapentingruppe im Zeitverlauf

Roter Balken: Parameter vor Therapie; rosa Balken: Parameter zwei Wochen nach Therapieende; grauer Balken: Parameter sechs Monate nach Therapieende; \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

Alle Ergebnisse werden mit Mittelwert und Standardabweichung in nachfolgender Tabelle dargestellt (Tab. 38).

Tab. 38: Ergebnisse des Short Form McGill Pain Questionnaire in den einzelnen Gruppen

		Prä		2Wo		p-Wert	6 Mo		p-Wert
		MW	SD	MW	SD	I	MW	SD	II
<b>Akupunkturgruppe</b>	Anzahl (n)	16		16			16		
	Gesamtwert	13,2	7,5	8,8	6,3	0,09	6,9	7,6	<0,05
	Sensorische Bewertung	10,0	5,5	5,8	4,5	<0,05	4,9	6,0	<0,05
	Affektive Bewertung	3,2	2,6	2,9	2,4	0,79	1,9	2,5	0,3
	Momentane Schmerzen	54,3	26,7	32,7	29,7	<0,01	20,4	25,7	<0,001
	Gesamtschmerz-Intensität	2,4	0,8	1,9	1,1	0,15	1,4	1,1	<0,01
<b>Laser-</b>	Anzahl (n)	6		6			6		
<b>Akupunkturgruppe</b>	Gesamtwert	20,5	8,7	11,2	11,5	<0,05	4,8	6,0	<0,001
	Sensorische Bewertung	14,7	6,1	7,8	9,2	<0,05	2,8	3,0	<0,001
	Affektive Bewertung	5,8	3,6	3,3	2,8	<0,05	2,0	3,1	<0,05
	Momentane Schmerzen	33,7	14,9	13,2	15,9	0,06	4,0	4,9	<0,01
	Gesamtschmerz-Intensität	2,7	0,8	1,7	1,0	0,17	0,8	0,8	<0,05
<b>Gabapentingruppe</b>	Anzahl (n)	6		6			6		
	Gesamtwert	20,2	9,1	13,2	10,5	0,15	8,7	12,0	<0,05
	Sensorische Bewertung	13,7	7,1	8,8	9,1	0,24	6,0	9,0	<0,05
	Affektive Bewertung	5,5	3,8	4,3	2,8	0,43	2,7	3,5	0,09
	Momentane Schmerzen	45,0	35,2	12,0	15,2	0,11	16,2	15,1	0,14
	Gesamtschmerz-Intensität	2,5	0,5	1,8	1,2	0,17	2,0	1,4	0,49

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; grau unterlegte Felder:  $p < 0,05$

### 3.5 Fragebogen zur Erwartungshaltung

Der Fragebogen zur Erwartungshaltung wurde zu zwei Zeitpunkten (vor Therapie und zwei Wochen nach Therapie) ausgegeben. Ausgewertet wurden die Daten der Patienten, von denen vollständige Datensätze existieren. Bei Durchführung des Student's t-Test ergaben sich für keine der Therapiegruppen signifikante Unterschiede in der Erwartungshaltung im Vorher-Nachher-Vergleich (vgl. Tab.

39Tab. 39). Der Kruskal-Wallis Test, der durchgeführt wurde um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den drei Therapiegruppen bestehen, fiel ebenfalls negativ aus ( $p > 0,05$ ; vgl. Tab. 40).

Tab. 39: Ergebnisse des Fragebogens zur Erwartungshaltung

		prä		2Wo		p-Wert
		MW	SD	MW	SD	
<b>Akupunkturgruppe</b>	Anzahl (n)	16		16		
	Schmerzlinderung	72,8	25,1	73,1	27,8	0,98
	Therapieempfehlung	72,8	19,0	77,4	28,0	0,49
	Behandlungslogik	78,1	20,7	69,6	28,6	0,36
	Therapieanwendungen	71,7	25,1	76,9	27,2	0,60
	Angenehm/unangenehm			64,3	26,6	
<b>Laserakupunkturgruppe</b>	Anzahl (n)	6		6		
	Schmerzlinderung	78,0	21,1	75,3	19,9	0,85
	Therapieempfehlung	79,2	25,2	81,0	16,3	0,87
	Behandlungslogik	70,5	23,0	69,3	17,1	0,93
	Therapieanwendungen	87,7	11,3	81,7	21,5	0,57
	Angenehm/unangenehm			87,3	12,4	
<b>Gabapentingruppe</b>	Anzahl (n)	6		6		
	Schmerzlinderung	88,7	11,5	80,2	15,0	0,29
	Therapieempfehlung	88,8	13,1	89,3	9,5	0,90
	Behandlungslogik	89,5	7,3	86,7	12,3	0,55
	Therapieanwendungen	76,3	36,0	58,2	44,7	0,29
	Angenehm/unangenehm			71,2	28,7	

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende; 6Mo: Sechs Monate nach Therapieende; Schmerzlinderung: Erwarten Sie, dass die für Sie ausgewählte Therapie Ihre Schmerzen lindern kann? (0= auf keinen Fall, 100= auf jeden Fall); Therapieempfehlung: Würden Sie einem guten Bekannten mit gleichen Beschwerden diese Therapie empfehlen? (0= auf keinen Fall, 100= auf jeden Fall); Behandlungslogik: Wie logisch (nachvollziehbar) erscheint Ihnen die Behandlung? (0=auf keinen Fall, 100= auf jeden Fall); Therapieanwendung: Würden Sie sich mit dieser Art der Therapie auch bei anderen Beschwerden (z.B. Rückenschmerzen behandeln) lassen? (0= auf keinen Fall, 100= auf jeden Fall); Angenehm/ unangenehm: Als wie angenehm/ unangenehm haben Sie die Behandlung zur Zeit der Durchführung empfunden? (0= sehr unangenehm, 100= sehr angenehm)

Tab. 40: Ergebnisse des Kruskal Wallis Test zwischen den Therapiegruppen

Prä	p-Wert	2Wo	p-Wert
Schmerzlinderung	0,37	Schmerzlinderung	0,92
Therapieempfehlung	0,25	Therapieempfehlung	0,61
Behandlungslogik	0,31	Behandlungslogik	0,3
Therapieanwendungen	0,47	Therapieanwendungen	0,8
		Angenehm/unangenehm	0,18

Prä: vor Therapie; 2Wo: zwei Wochen nach Therapieende



### 3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur Erfassung des sensorischen Profils bei Herpes Zoster wurde an 37 Patienten eine QST durchgeführt. Beim Vergleich der erkrankten Seite mit der gesunden Seite zeigten sich signifikante Veränderungen der Kaltschwelle, der Warmschwelle, der thermischen Unterschiedsschwelle, der taktilen Detektionsschwelle und der Vibrationsschwelle. Nach Aufteilung des Gesamtkollektivs nach Lokalisationen zeigten sich kranial signifikante Unterschiede im Bereich der Kaltschwelle und der Warmschwelle, cervical der Kaltschwelle, der thermischen Unterschiedsschwelle und der Druckschmerzschwelle und thorakal der Kalt- und Warmschwelle. Im Vergleich mit einer Range aus Normwerten aus der Literatur fielen die Kaltschwelle und die taktile Detektionsschwelle als pathologisch verändert auf. Es zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Allodynie auf der Zosterseite. In der Folge wurden Subgruppen gebildet. Die eine Gruppe bildeten die Patienten, die eine stark erhöhte Kaltschwelle bzw. taktile Detektionsschwelle aufwiesen, die andere Gruppe diejenigen, die dieses Kriterium nicht erfüllten. Die Patienten, bei denen eine erhöhte Kaltschwelle gemessen wurde, zeigten neben der thermischen, eine taktile Hypästhesie und eine Hyperalgesie auf Kälteschmerz und mechanische Reize bei Gegenüberstellung mit der Vergleichsgruppe. Die Patienten, die eine erhöhte taktile Detektionsschwelle aufwiesen, zeigten auch eine thermische Hypästhesie, eine Hyperalgesie auf Kälteschmerz- und Nadelreize und eine Hypalgesie auf Hitzeschmerzreize.

Um den Einfluss der Therapiegruppen auf die sensorischen Parameter zu erfassen wurde je eine weitere QST zwei Wochen und sechs Monate nach Therapie durchgeführt. Veränderungen von über 50% zu den Ausgangswerten zeigten sich vor allem im Bereich der taktilen Detektionsschwelle, der mechanischen Schmerzschwelle und der Schmerzsensitivität für Nadelreize. Betrachtet man die Parameter im Zeitverlauf, die im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv als pathologisch aufgefallen waren, zeigt sich für die Kaltschwelle in der Akupunkturgruppe und der Laserakupunkturgruppe eine Näherung an die Normwerte zwei Wochen nach Therapie. In der Gabapentingruppe fällt die Kaltschwelle weiter ab. Nach sechs Monaten lag die Kaltschwelle in allen Gruppen wieder nahezu im Normbereich. Die Werte der taktilen Detektionsschwelle zeigten

in allen Gruppen Verbesserungen im Zeitverlauf. Allodynie fand sich lediglich in der Laserakupunkturgruppe vor Therapiebeginn.

Zur Charakterisierung der Schmerzquantität und –qualität füllten alle Patienten vor Beginn der Therapie den SF-MPQ aus. Im Durchschnitt gaben sie einen Gesamtscore von  $45,0 \pm 27,3$  (MW  $\pm$  SD), eine sensorische Bewertung von  $11,3 \pm 6,1$  (MW  $\pm$  SD), eine affektive Bewertung von  $4,6 \pm 3,5$  (MW  $\pm$  SD), einen momentanen Schmerz von  $45,0 \pm 27,3$  (MW  $\pm$  SD) und eine Gesamtschmerzintensität von  $2,5 \pm 0,8$  (MW  $\pm$  SD) an<sup>3</sup>. Die am häufigsten genannten Adjektive zur Beschreibung der Schmerzen waren stechend (81,1%), empfindlich (78,4%), heiß-brennend (75,7%), einschließend (70,3%), ermüdend-erschöpfend (70,3%) und Unwohlsein verursachend (62,2%).

Im Zeitverlauf zeigten sich in der Akupunkturgruppe und der Laserakupunkturgruppe sowohl zwei Wochen als auch sechs Wochen nach Therapie mehr signifikante Veränderungen für die einzelnen Parameter als in der Gabapentingruppe.

Die Erfassung der Erwartungshaltung vor Therapie und zwei Wochen danach ergab weder signifikante Veränderungen im Vorher-Nachher-Vergleich, noch zwischen den einzelnen Gruppen.

---

<sup>3</sup> Bezugswerte:

Gesamtscore: 0-45; Sensorische Bewertung: 0-33; Affektive Bewertung: 0-12;

Momentane Schmerzen: 0-100; Gesamtschmerzintensität:0-5

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

#### 4.1.1 Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei  $56,9 \pm 16,2$  Jahren (MW  $\pm$  SD). Entsprechend der in der Literatur beschriebenen Zunahme der Inzidenz im Alter (Hope-Simpson 1965, Ragozzino *et al.* 1982), fand sich auch in dem vergleichsweise kleinen Studienkollektiv von 37 Patienten eine steigende Altersverteilung. Die meisten Patienten waren bei Studieneinschluss zwischen 60 und 69 Jahre alt. Erst in der Gruppe der über 70-jährigen sank die Anzahl der Erkrankten wieder ab (vgl. Abb. 9). Eine mögliche Ursache liegt darin, dass die Patienten soweit mobil sein mussten, dass sie über vier Wochen ein- bis dreimal pro Woche (je nach Therapiegruppe) in der Schmerzambulanz Therapie- und QST-Termine wahrnehmen konnten.

Der Altersdurchschnitt in den drei Therapiegruppen war vergleichbar. Das durchschnittliche Alter lag in der Akupunkturgruppe mit 57,6 Jahren etwas höher als in der Laserakupunkturgruppe mit 53,3 Jahren und in der Gabapentingruppe mit 53,5 Jahren. Dies ist unter anderem vor dem Hintergrund wichtig, dass frühere Studien eine Veränderung der sensorischen Wahrnehmungsschwellen im Alter zeigen. Gibson und Farrell zeigten, dass mit zunehmendem Alter eine Erhöhung der Schmerzschwelle einhergeht (Gibson and Farrell 2004). Lin *et al.* fanden sowohl für die Warm- und Kaltschwelle als auch die Vibrationschwelle eine signifikante Korrelation zum Alter (Lin *et al.* 2005). Lautenbacher *et al.* und Rolke *et al.* stellten erhöhte Schwellenwerte für nahezu alle thermischen und mechanischen Schwellen fest (Lautenbacher *et al.* 2005, Rolke *et al.* 2006). Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, das Randomisierungsprogramm aber eine Altersstratifizierung vorsieht, wird sich das durchschnittliche Alter in den einzelnen Gruppen im weiteren Studienverlauf noch angleichen.

Die Geschlechtsverteilung des Gesamtstudienkollektivs entspricht mit einem Anteil von 48,6% Männern und 51,4% Frauen der Normalverteilung bei Herpes Zoster. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig von der Erkrankung betroffen (Hope-Simpson 1965, Ragozzino *et al.* 1982). Die Verteilung nach Randomisierung und Ausschluss der unvollständigen Datensätze liegt in der Akupunkturgruppe bei sieben Frauen (44%) und neun Männern (56%), der Laser- und der Gabapentingruppe bei je vier Frauen (67%) und zwei Männern (33%). Die Geschlechtsverteilung ist damit nicht gleichmäßig, aber vor allem in der Laser- und Gabapentingruppe am wahrscheinlichsten auf die geringe Größe ( $n = 6$ ) der Gruppen zurückzuführen. Torgén und Swerup stellten - bezogen auf nahezu alle sensorischen Schwellenwerte - signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern fest (Torgen and Swerup 2002). Rolke *et al.* fanden ebenfalls bestätigt, dass Frauen empfindlicher als Männer auf viele der sensorischen Reize reagieren. Die ausgeprägtesten Unterschiede zeigten sich bei den Schmerzschwellen (Rolke *et al.* 2006).

Die Patienten wurden ausschließlich aus den beiden Münchener Universitätskliniken (vgl. 2.2) rekrutiert. Es ist davon auszugehen, dass dort mehr Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf vorstellig werden als bei niedergelassenen Ärzten. Angesichts des Einschlusskriteriums von mittleren bis starken Schmerzen, ist die vorgenommene Patientenauswahl für die vorliegende Studie nicht von Nachteil.

#### **4.1.2 Therapie**

##### **Akupunktur**

Neuropathische Schmerzen, wie sie im Rahmen des Herpes Zoster auftreten, stellen in China, dem Ursprungsland der Akupunktur, eine häufige Indikation für die Nadeltherapie dar. Klinisch-kontrollierte Studien, die eine Wirksamkeit belegen, existieren jedoch bisher nicht. Irnich *et al.* fanden in einer klinischen Pilotstudie jedoch Hinweise auf die Wirksamkeit von Elektrostimulationsakupunktur bei peripheren neuropathischen Schmerzsyndromen, v.a. bezogen auf die Reduktion der Anfallsschmerzintensität (Irnich *et al.* 2002). Sie postulierten, dass ihre Ergebnisse weitere Studien zur Wirksamkeit von Akupunktur bei neuropathischen Schmerzen rechtfertigen. Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass Hinweise

auf die positive Wirkung von Akupunktur bei Herpes Zoster bestehen (vgl.1.1.3), kann der Einsatz von Akupunktur als Prüftherapie als begründet gelten.

### **Placebo- Laserakupunktur**

Die Auswahl des Placebos bei Akupunkturstudien gestaltet sich als schwierig. Werden die Akupunkturnadeln an nicht-indizierten Akupunkturpunkten, an Nicht-Akupunkturpunkten oder oberflächlich an Verum-Akupunkturpunkten gestochen, besteht die Möglichkeit des Auftretens eines analgetischen Effektes. Die Nadelung kann physiologisch nicht als inert betrachtet werden. Andere Möglichkeiten stellen Placebonadeln, der Einsatz von inaktiviertem Laser oder transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) ohne Strom dar (Bäcker 2005, Kaptchuk 1998, Vincent and Lewith 1995).

In der vorliegenden Studie wurde ein inaktivierter Laser verwendet. Irnich et al. zeigten in einer Untersuchung, dass Probanden nicht in der Lage sind zwischen Laser- und Sham-Laserakupunktur zu unterscheiden. Die Glaubwürdigkeit von Sham-Laserakupunktur entspricht ihren Ergebnisse nach der einer Nadelakupunktur. Sie postulierten, dass aufgrund dieser Ergebnisse Sham-Laserakupunktur als geeignetes Placeboverfahren in Akupunkturstudien gelten kann (Irnich *et al.* 2010).

Bei der Akupunktur mit Nadeln oder Laser treten spezifische und unspezifische Effekte auf, bei einer Sham-Laserakupunktur hingegen lediglich unspezifische. Unter spezifischen Effekten versteht man Effekte, die durch spezifische Behandlung, beispielsweise Nadelung hervorgerufen werden. Dazu gehören Punkt-spezifische physiologischen Effekte (z.B. spezifische Nadel- oder Lasereffekte) und Behandlungs-spezifische physiologische Effekte (z.B. Nadelstimulation, unabhängig von der Lage und der Einstichtiefe). Zu den unspezifischen Effekten zählen generelle unspezifische Behandlungseffekte (z.B. natürlicher Krankheitsverlauf), das Akupunktur spezifische Setting (z.B. Ablauf, Entspannung, Konzentration auf entfernte Körperregionen), Glaubwürdigkeit (z.B. Erwartungshaltung), nicht-physiologische Effekte (z.B. zentrale Prozesse des Bewusstseins) und physiologische Effekte bei nicht-invasivem Hautkontakt (Irnich *et al.* 2010). Mit dem Einsatz von Akupunktur und Placebolaserakupunktur in der vorliegenden Studie lassen sich entsprechend Rückschlüsse auf spezifische und unspezifische Effekte ziehen.

Zu beachten gilt allerdings, dass die Intervention nur einfach verblindet wurde. Somit war dem Akupunkteur, nicht jedoch dem Patienten bekannt, dass es sich bei der Laserakupunktur um ein Placebo handelte. Dies birgt den möglichen Fehler, dass den Patienten in der Behandlungsgruppe und den Patienten in der Placebogruppe beispielsweise eine unterschiedliche Erwartungshaltung im Bezug auf den Therapieerfolg vermittelt werden kann (Vincent and Lewith 1995).

### **Gabapentin**

Gabapentin wird im klinischen Alltag häufig zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen, auch im Zusammenhang mit akutem Herpes Zoster eingesetzt. Neben seiner Wirksamkeit bei PZN (Dubinsky *et al.* 2004), zeigen frühere Studien auch einen positiven Effekt auf den Nervenschmerz im Rahmen des Herpes Zoster (Berry and Petersen 2005, Kuraishi *et al.* 2004). Aufgrund des Fehlens einer eindeutigen Evidenz für die Behandlung des neuropathischen Schmerzes in der Akutphase der Erkrankung wurde auf dieser Grundlage Gabapentin als medikamentöse Vergleichstherapie in der vorliegenden Studie eingesetzt.

Aktuell liegt die erste randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Gabapentin bei akutem Herpes Zoster vor. Dworkin *et al.* fanden keine signifikante Schmerzreduktion beim Einsatz von Gabapentin (im Gegensatz zu Oxycodon) im Vergleich zur Placebogruppe (Dworkin *et al.* 2009). Geht man von einer Nicht-Überlegenheit von Gabapentin gegenüber dem Placebo aus, müsste die Akupunktur in der vorliegenden Studie sowohl dem Placebo als auch der Gabapentingruppe überlegen sein.

#### **4.1.3 Quantitative Sensorische Testung (QST)**

Die QST wurde gemäß der „Handlungsanweisung für den Untersucher, Eine standardisierte Testbatterie für die sensorische Testung“ der Universität Mainz durchgeführt (Rolke 2002). Diese beinhaltet eine „detaillierte Beschreibung des Untersuchungsablaufes für jeden Testabschnitt mit einer Handlungsanweisung für den Untersucher zur Erläuterung der praktischen Testdurchführung“, die in der vorliegenden Studie befolgt wurde (Rolke 2002). Die Messungen fanden stets im gleichen Raum statt, mit dem Ziel, immer dieselben Testbedingungen (u.a. eine

ruhige, ungestörte Atmosphäre) zu schaffen. Eine konstante Umgebungstemperatur konnte aufgrund des Jahreszeiteneinflusses nicht gewährleistet werden. Zu diskutieren ist in diesem Zusammenhang ein Einfluss der Außentemperatur auf die wahrgenommenen Temperaturschwellen. Shy et al. empfehlen für die Follow-up Untersuchungen immer den gleichen Untersucher einzusetzen (Shy et al. 2003). In der vorliegenden Studie wurden die QST in der Regel abwechselnd von zwei Untersuchern durchgeführt. Obwohl versucht wurde darauf zu achten, dass alle drei Untersuchungen bei einem Patienten vom gleichen Untersucher durchgeführt wurden, konnte dies aufgrund der Größe der Studie und der zeitlichen Abstände nicht immer gewährleistet werden.

Bei der QST handelt es sich um eine psychophysikalische Untersuchung: Ein objektiver physikalischer Reiz wird von einem Patienten bzw. einer Testperson subjektiv bewertet (Rolke et al. 2006). Das Ergebnis ist somit von der individuellen Wahrnehmung und der Compliance des Einzelnen abhängig.

### **Normwerte und Untersuchungsareale**

In die Studie wurden sowohl Patienten mit Gesichtszoster als auch mit Herpes Zoster im Bereich der gesamten Wirbelsäule eingeschlossen. Problematisch hierbei könnte sein, dass in früheren Studien gezeigt wurde, dass sich die Schwellenwerte bei der QST zwischen den einzelnen Messstellen signifikant unterscheiden. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Bestimmung der CDT, WDT, TSL, MDT, MPT, MPS und PPT. Die Schwellen für die meisten Reize waren im Gesicht am niedrigsten (Rolke et al. 2006, Rolke et al. 2006). Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse am Gesamtkollektiv nach Messlokalisationen (kranial, cervical, thorakal, lumbal) aufgeteilt und untersucht, ob signifikante Unterschiede bestehen (vgl. 3.3.2).

Um sensorische Abweichungen feststellen zu können, wurde die QST bei jedem Patienten sowohl auf der gesunden als auch auf der erkrankten Seite durchgeführt. Die Studienergebnisse von Rolke et al. lassen schließen, dass ein links-rechts Vergleich sensitiver ist als der mit absoluten Referenzwerten (Rolke et al. 2006). Um sicher zu gehen, in einem gesunden Areal zu messen, wurde nicht das Dermatom auf gleicher Höhe des erkrankten Dermatoms gewählt, sondern dasjenige, welches einige Dermatome darüber oder darunter liegt. Haanpää et al. verglichen in ihrer

Studie nicht nur das vom Zoster befallene Dermatom mit der direkt gegenüberliegenden Stelle, sondern auch das an den Zoster angrenzende Dermatom mit der Spiegelseite. Sie fanden zwischen dem angrenzenden Areal und der Gegenseite keine Unterschiede (Haanpaa *et al.* 1999). Dies könnte das Vorgehen in vorliegender Studie rechtfertigen, schließt eine Beeinträchtigung der *per se* gesunden Seite aber nicht sicher aus. Desweiteren ist zu diskutieren, ob von gleichen Wahrnehmungsschwellen ausgegangen werden kann, wenn nicht auf der gleichen Höhe gemessen wird.

Da bei Herpes Zoster eine Veränderung der Schwellenwerte der *per se* gesunden Seite nicht sicher ausgeschlossen werden kann, folgte ein Vergleich mit Normwerten. Shy *et al.* postulieren, dass aufgrund der zahlreichen potentiellen Einflussfaktoren, jedes Testlabor seine eigenen Normwerte bestimmen sollte (Shy *et al.* 2003). Dies war im Rahmen der vorliegenden Studie nicht umsetzbar, so dass ein Vergleich mit Normwerten nur mit Angaben aus der Literatur möglich war. Dazu wurden zwei Studien ausgewählt (Lang *et al.* 2009, Rolke *et al.* 2006) und für die einzelnen Parametern ein Bereich (Range) festgesetzt, in dem sich die Werte von gesunden Personen (unabhängig von der Lokalisation) bewegen könnten. Problematisch hierbei ist möglicherweise die willkürliche Auswahl der Vergleichsstudien. Desweiteren existieren nicht für alle Körperregionen Referenzwerte, so dass der Vergleich mit Werten erfolgte, die kranial bzw. an den Extremitäten erhoben worden waren (Maier *et al.* 2010). Für den cervicalen, thorakalen und lumbalen Bereich existieren keine Normwerte. Allerdings verweisen Maier *et al.* auf unveröffentlichte Daten, die darauf hindeuten, dass die 95%-Konfidenzintervalle für die meisten QST-Parameter an Hand und Thorax erheblich überlappen (Maier *et al.* 2010).

#### **4.1.4 Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)**

Die lange Fassung des McGill Pain Questionnaire ist eines der validesten Befragungsinstrumente zur Schmerzerfassung. Der SF-MPQ ist ebenfalls weit verbreitet, da er eine schnellere und zudem effiziente Messmethode für Schmerz darstellt (Zinke *et al.* 2010). Er wurde in den letzten Jahren vermehrt zur Erforschung von neuropathischem Schmerz eingesetzt, sowohl um Symptome



näher zu charakterisieren als auch um das Ansprechen auf verschiedene Therapien zu testen (Dworkin *et al.* 2009). Die für die vorliegende Studie verwendete deutsche Fassung des SF-MPQ wurde mit Hilfe der deutschen Langfassung des MPQ erstellt (vgl. 2.7). Dabei wurden die entsprechenden Wörter aus der langen Fassung in die deutsche Fassung des SF-MPQ übertragen. Dabei stellt die Übersetzung aus dem Englischen eine potentielle Fehlerquelle dar.

#### **4.1.5 Fragebogen zur Erwartungshaltung**

In der vorliegenden Studie erhält der Patient eine von drei Therapieoptionen, darunter eine Placebobehandlung. Um festzustellen, ob zwischen den randomisierten Gruppen ein Unterschied in der Erwartungshaltung besteht, wurde der Fragebogen ausgegeben. Dies ist vor dem Hintergrund wichtig, dass gerade die Erwartungshaltung einer der Haupteinflussfaktoren auf die Placebowirkung zu sein scheint (Strauss-Blasche *et al.* 1998). Vincent *et al.* verweisen auf einige Studien, die die These stützen. Demnach spiegelt der Fragebogen zur Erwartungshaltung die Meinung der Patienten über die Glaubwürdigkeit und Effektivität der Akupunktur genau wieder. Dies wiederum legt nahe, dass die Skala nützliche Hinweise über den psychologischen Effekt der Akupunkturbehandlung und folglich der Glaubwürdigkeit von Placebokontrollen innerhalb von Akupunkturstudien liefert (Vincent and Lewith 1995). Der Einsatz des Fragebogens zur Erwartungshaltung ist speziell vor dem Hintergrund wichtig, dass die Studie lediglich einfach blind durchgeführt wurde. Nur der Patient wurde darüber im Unklaren gelassen, ob eine normale Akupunktur oder ein Placebobehandlung durchgeführt wurde. Dies birgt die Gefahr, dass der behandelnde Arzt unbewusst unterschiedliche Erwartungen bezüglich des Therapieerfolges an den Patienten vermittelt.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Veränderungen der sensorischen Parameter vor Therapiebeginn

Um zu untersuchen, welche Schwellenwerte verändert sind, bestehen verschiedene Möglichkeiten: Zum einen der Vergleich mit der *per se* gesunden Körperseite, zum anderen mit Normwerten. Die Ergebnisse der verschiedenen Gegenüberstellungen waren ähnlich, aber nicht identisch. So zeigten sich bei Vergleich der erkrankten Seite mit der gesunden Gegenseite signifikant erhöhte Werte für die Kaltschwelle, die Warmschwelle, die thermische Unterschiedsschwelle und die taktile Detektionsschwelle sowie eine signifikant erniedrigte Vibrationsschwelle (vgl.3.3.1). Bei Aufteilung nach Messlokalisationen zeigten sich vorwiegend Abweichungen im thermischen Bereich (vgl.3.3.2) und bei Gegenüberstellung mit den Werten aus der Literatur eine Hypästhesie auf Kaltreize und taktile Reize, desweiteren ein vermehrtes Auftreten von Allodynie (vgl.3.3.3).

Übereinstimmend finden sich demnach vor allem Veränderungen im Bereich der thermischen Schwellenwerte und der taktilen Detektionsschwelle. Für die Abweichungen der Ergebnisse in den verschiedenen Gegenüberstellungen können mehrere Faktoren verantwortlich gemacht werden. Bei einem interindividuellen Vergleich kann eine Mitbeteiligung der *per se* gesunden Seite nicht sicher ausgeschlossen werden, so dass Veränderungen, die auf beiden Seiten auftreten, nicht festgestellt werden können. So fällt beispielsweise das vermehrte Auftreten von Allodynie auf beiden Körperseiten erst im Vergleich mit den Normwerten auf. Ein weiteres Problem stellt die geringe Stichprobengröße dar, so dass bei Aufteilung der Gruppen nach Lokalisationen die Größe der Gruppen noch einmal stark abnimmt. Möglicherweise sind die taktilen Schwellenwerte schwächer als die thermischen vom Herpes Zoster betroffen und werden deswegen bei Aufteilung nicht signifikant sichtbar. Einen anderen Ansatz liefern Haanpaa et al., die sowohl Hypästhesien als auch Hyperästhesien im Bereich der taktilen Detektionsschwelle beschreiben (Haanpaa et al. 1999). Somit ließe sich ebenfalls keine klare Tendenz der Werte ausmachen. Beim Vergleich mit Referenzwerten stellen die Einflussfaktoren, die Streuung der in den verschiedenen Studien als Normwerte

angegebenen Schwellenwerte und die fehlenden Werte für bestimmte Körperregionen potentielle Fehlerquellen dar.

Nurmikko et al. fanden in ihrer Studie an 31 Patienten ebenfalls eine Erhöhung der Kalt- und Warmschwelle. Übereinstimmend mit der in vorliegender Studie erhöhten taktilen Detektionsschwelle fanden sie bei 82% der Patienten eine Hypästhesie bei Berührung und eine veränderte Vibrationsschwelle. Darüber hinaus beschrieben Nurmikko et al. eine Hypalgesie beim Einsatz von Pinpricks und ein vermehrtes Auftreten von Allodynie (Nurmikko *et al.* 1990). Haanpää et al. führten im Rahmen einer Studie an 97 Patienten mit Herpes Zoster eine QST durch. Sie beschrieben im Seitenvergleich ebenfalls eine Erhöhung der Kalt- und Warmschwelle, konnten allerdings zusätzlich eine verminderte Hitzeschmerzschwelle feststellen. Bei Vergleich mit Normwerten zeigte sich, dass im Rahmen der Erkrankung sowohl Hitzeschmerzhypalgesie als auch –hyperalgesie auftreten kann. Desweiteren fanden sich in diesem Vergleich Veränderungen im Bereich der Kalt- und Warmschwelle und der taktilen Detektionsschwelle teilweise auf beiden Seiten (Haanpää *et al.* 1999).

Die Ergebnisse dieser beiden Studien zeigen teilweise ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Studie. Die Hypalgesie auf mechanische Reize und Hitzeschmerz konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Haanpää et al. postulierten allerdings, dass im Rahmen der Erkrankung sowohl Hitzeschmerzhypalgesie als auch –hyperalgesie auftreten kann (Haanpää *et al.* 1999). Gleiches wäre für die von Nurmikko et al. beschriebene mechanische Hypalgesie denkbar (Nurmikko *et al.* 1990).

Unter der Annahme, dass im Rahmen des Herpes Zosters sowohl Funktionsverluste als auch -steigerungen bei den einzelnen Parametern auftreten können, wurden anhand der Kaltschwelle und der taktilen Detektionsschwelle Subgruppen gebildet. Dabei zeigten Patienten, die eine ausgeprägte Hypästhesie im Bereich der Kaltschwelle ( $CDT < -5,4^{\circ}C$ ) aufwiesen, neben einem verminderten Ansprechen auf die anderen thermischen und taktilen Reize, eine Hyperalgesie auf kalte und mechanische Reize. In der Gruppe mit der Hypästhesie im Bereich der taktilen Detektionsschwelle ( $MDT > 28,65$  mN) zeigten sich neben den erhöhten thermischen Schwellenwerten sowohl Hyperalgesie auf Kälte- und Nadelreize als auch Hypoalgesie auf Hitzereize (vgl. 3.3.4). Maier et al. beschrieben positive und

negative sensorische Erscheinungen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen (Maier *et al.* 2010). Im Rahmen ihrer Untersuchung von 1236 Patienten wiesen sie auf ein vermehrtes Auftreten von Hyperalgesie für nozizeptive Reize und von Hypästhesie für nicht- nozizeptive Reize hin. Hyperästhesien fanden sie seltener. Desweiteren beschrieben sie, dass beinahe die Hälfte der Studienpatienten eine Kombination von positiven und negativen sensorischen Zeichen aufwies. Die Subgruppenanalyse lässt vermuten, dass auch bei Patienten mit Herpes Zoster unterschiedlich Muster von veränderten Schwellenwerten auftreten.

Eine abschließende Beurteilung, welche Schwellenwerte bei Herpes Zoster verändert sind, ist zu diesem Zeitpunkt der Studie aufgrund des kleinen Studienkollektivs und der zahlreichen Einflussfaktoren noch nicht möglich.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob deskriptive Einzelauswertungen von QST-Daten bei gleichzeitiger Betrachtung des klinischen Bildes sinnvoller sind als statistische Gruppenanalysen in einem beschränkten Studienkollektiv.

#### **4.2.2 Veränderungen der sensorischen Parameter unter Therapie mit Akupunktur, Placebo-/Laserakupunktur und Gabapentin**

Die fehlenden, genau definierten Normwerte für die einzelnen Schwellenwerte und die vermuteten interindividuellen Unterschiede mit Funktionszugewinn und -verlust, gestalten eine Beurteilung im Zeitlauf schwierig. Eine weitere Herausforderung stellt die Unterscheidung zwischen natürlichem Krankheitsverlauf und der Wirkung der einzelnen Therapieformen, speziell der Akupunktur dar. Lang *et al.* fanden in ihrer Studie an 24 gesunden Probanden Hinweise darauf, dass Akupunktur zu einer Veränderung der Schmerzschwellen führen kann (Lang *et al.* 2010).

Zunächst wurden die Veränderungen über 50% im Zeitverlauf am Gesamtkollektiv und dann nach Therapiegruppen getrennt untersucht. Große Abweichungen fallen vor allem im Bereich der taktilen Detektionsschwelle, der mechanischen Schmerzschwelle und der Schmerzsensitivität für Nadelreize auf. Im Bereich der taktilen Detektionsschwelle kommt es im Gesamtkollektiv und in der Akupunkturgruppe zu einem Abfall der Parameter auf beiden Seiten zwischen prä- und postinterventioneller Visite zwei Wochen bzw. sechs Monate nach

Therapieende. In der Placebo-Laserakupunkturgruppe zeigte sich auf der erkrankten Seite ebenfalls ein Abfall der Parameter über die Zeit. Auf der gesunden Seite kam es zunächst zu einem größeren prozentualen Anstieg zwischen prä- und postinterventioneller Visite, der angesichts der kleinen relativen Zahlen (Anstieg von 0,59 auf 2,04mN) als klinisch nicht relevant gewertet werden kann. Im langfristigen Verlauf fällt der Schwellenwert tendenziell ab. Einzig in der Gabapentingruppe steigen die Parameter auf beiden Seiten zwischen dem Zeitpunkt vor Therapie und zwei Wochen nach Therapie stark an. Betrachtet man die relativ geringen Ausgangswerte, ist zu diskutieren, ob die taktile Detektionsschwelle in der Gabapentingruppe erst verzögert anstieg, um später wieder in den Normbereich abzufallen.

Für die mechanische Schmerzsensitivität lassen sich weder zwischen den verschiedenen Gruppen, noch im Seitenvergleich über die Zeit eindeutigen Tendenzen feststellen. Da die mechanische Schmerzsensitivität in der bisherigen Auswertung der Ergebnisse nicht als pathologisch verändert auffiel, ist davon auszugehen, dass es sich um Schwankungen innerhalb des Normbereichs handelt.

Die Schmerzsensitivität für Nadelreize zeigt in allen Gruppen über die Zeit einen Abfall der Werte, wenn gleich nicht immer über 50% des Ausgangswertes. Beachtet man, dass die Schmerzsensitivität für Nadelreize weder im Seitenvergleich noch im Vergleich mit den Normwerten als pathologisch verändert auffiel, stellt sich die Frage nach der Ursache dieser Veränderung. Möglich wäre ein Abfall der Schmerzsensitivität für Nadelreize innerhalb des Normbereichs (z.B. im Rahmen des natürlichen Krankheitsverlaufes) oder eine pathologische Veränderung auf beiden Seiten bei falsch definierten Normwerten. Zu bedenken ist hierbei, dass die definierte Spannbreite für die Schmerzsensitivität sehr weit streut (23,2-129,3mN).

Exemplarisch wurden die drei Parameter (Kaltschwelle, taktile Detektionsschwelle und Alloynie), die im Vergleich mit den Normwerten aus der Literatur als pathologisch erachtet wurden, im Zeitverlauf betrachtet und die Abweichungen von der Range in Prozent angegeben.

Für die Kaltschwelle zeigten sich auf der gesunden Körperseite keine Unterschiede zu den Normwerten. Auf der erkrankten Seite fand sich in der Akupunktur- und Laserakupunkturgruppe eine Annäherung an die Normwerte zwischen den ersten beiden Messungen, in der Gabapentingruppe hingegen verschlechterten sich die

Werte zunächst. Nach sechs Monaten befanden sich die Werte der Kaltschwelle wieder im Normbereich. Lediglich in der Akupunkturgruppe fand sich noch eine geringe Abweichung von 1,1%. Die unterschiedlichen Entwicklungstendenzen zwischen den ersten beiden Terminen, könnten auf einen kurzfristigen Wirkungseffekt der Akupunktur zurückgeführt werden. Da die Kaltschwelle nach sechs Monaten in allen Gruppen wieder in der Norm liegt, ist am ehesten von einem natürlichen Krankheitsverlauf auszugehen.

Bei Betrachtung der taktilen Detektionsschwelle im Vergleich mit den Normwerten treten die gleichen Tendenzen wie oben beschrieben auf. Als zusätzliche Information zeigt sich lediglich, dass der Anstieg der taktilen Detektionsschwelle in der Laserakupunkturgruppe (gesunde Seite) zu vernachlässigen ist, da sich die Werte innerhalb der Norm bewegen.

Ein vermehrtes Auftreten von Allodynie zeigt sich nur in der Placebo-Laserakupunkturgruppe vor Beginn der Therapie und verschwand im Zeitverlauf. Sie trat, wie vermutet beidseitig auf. Fraglich ist, ob sich die Allodynie im Rahmen der Therapie oder im Zuge des normalen Krankheitsverlaufes zurückbildete. Da die Patienten in den anderen Gruppen zu Beginn der Therapie keine auffällige Allodynie zeigten, ist der Einfluss von Gabapentin und Akupunktur nicht zu beurteilen.

Die Auswertung der Daten lässt Rückschlüsse darauf zu, dass sich die Parameter im Zeitverlauf verändern. Allerdings konnte nicht abschließend geklärt werden, welche Effekte auf den natürlichen Krankheitsverlauf zurückzuführen sind und welche auf die tatsächliche Wirkung der einzelnen Therapieformen. Um die Veränderungen in den einzelnen Behandlungsgruppen richtig deuten zu können, muss zunächst die Frage, welche Parameter bei Herpes Zoster verändert sind abschließend beantwortet werden und geklärt werden, ob tatsächlich unterschiedliche Wahrnehmungstypen zu finden sind. Bei der Bildung von Subgruppen ergaben sich Hinweise auf unterschiedliche Ausprägung der Neuropathie (vgl.3.3.4). Zu diskutieren wäre, ob unterschiedliche sensorische Muster auch unterschiedlich auf die Therapie ansprechen. Derzeit ist die Fallzahl allerdings noch zu gering, um die Subgruppen auf den Therapieerfolg zu untersuchen.

### 4.2.3 Schmerzquantität und –qualität: Veränderungen im Zeitverlauf

Um sich ein Bild über Quantität und Qualität der Schmerzen zu machen, wurde an alle 37 Patienten vor Therapiebeginn der SF-MPQ ausgegeben. Die Patienten gaben im Durchschnitt einen Gesamtscore von  $15,9 \pm 8,5$  (MW  $\pm$  SD), eine sensorische Bewertung von  $11,3 \pm 6,1$  (MW  $\pm$  SD) und eine affektive Bewertung von  $4,6 \pm 3,5$  (MW  $\pm$  SD) an. Die momentanen Schmerzen betragen  $45,0 \pm 27,3$  (MW  $\pm$  SD) und die Gesamtschmerzintensität  $2,5 \pm 0,8$  (MW  $\pm$  SD) im Durchschnitt. Die am häufigsten markierten sensorischen Adjektive lauteten stechend (81,1%), empfindlich (78,4%), heiß-brennend (75,7%) und einschließend (70,3%). Unter den affektiven fand sich die Beschreibung ermüdend-erschöpfend mit 70,3% und Unwohlsein verursachend mit 62,2% am häufigsten. Bhala et al. zeigten, bezogen auf die Wortauswahl, ein ähnliches Ergebnis bei Patienten mit akutem Herpes Zoster. Die meist genannten Wörter auf der sensorischen Seite waren scharf (65,6%), empfindlich (61,0%), stechend (54,7%), einschließend (46,9%) und klopfend (46,9%) und auf der affektiven Seite erschöpfend (36,0%) und ermüdend (34,4%) (Bhala 1988). Die Adjektive wurden in der vorliegenden Studie prozentual deutlich häufiger genannt als in der Vergleichsstudie (vgl. Prozentangaben). Die häufige Verwendung des Adjektivs empfindlich könnte ein Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von Allodynie sein (Bhala 1988).

Unterschiede fallen für die Wörter scharf (43,2% in der vorliegenden Studie im Vergleich zu der von Bhala et al. mit 65,6%), heiß-brennend (75,7% zu 34,4%) und klopfend (27,0% zu 46,9%) auf. In der Literatur wird der Schmerz im Rahmen der Gürtelrose häufig als heiß-brennend beschrieben, so dass die hohe Prozentzahl in der vorliegenden Studie nicht verwundert (Johnson *et al.* 2010). Marchettini et al. postulieren, dass die Frage nach brennenden Schmerzen die Schlüsselfrage zur Diagnostik von neuropathischem Schmerz sein könnte (Marchettini 2005).

Dworkin et al. unterscheiden im Zusammenhang mit Herpes Zoster zwischen Dauerschmerz, intermittierendem Schmerz, Stimulus induziertem Schmerz (v.a. Allodynie) und Parästhesien, Dysästhesien und Juckreiz. Die meisten Patienten beschreiben den Spontanschmerz (Schmerz ohne Auslöser) mit unterschiedlichen Qualitäten, wie brennend, klopfend, stark dumpf schmerzhaft und einschließend

(Dworkin *et al.* 2008). In vorliegender Studie befanden sich die Adjektive brennend und einschließend ebenfalls in der Gruppe der meist genannten; klopfend und dumpf schmerzhaft wurden als Beschreibung von 27,0% bzw. 40,5% der Patienten angegeben. Der spontane, intermittierende Schmerz wird dagegen mit den Wörtern stechend und einschließend bewertet und findet sich bei Auswertung der Fragebögen gehäuft wieder (Dworkin *et al.* 2008).

Eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Adjektive des SF-MPQs zu neuropathischem bzw. nozizeptivem Schmerz existiert in der Literatur nicht. Wilkie *et al.* verwendeten in ihrer Studie an Patienten mit Lungenkrebs die lange Fassung des McGill Pain Questionnaire, um zwischen neuropathischem und nozizeptivem Schmerz zu unterscheiden. Sie ordneten die Adjektive klopfend und stark dumpf schmerzhaft dem neuropathischen Schmerz, schwer dumpf schmerzhaft dem nozizeptiven Schmerz zu (Wilkie *et al.* 2001).<sup>4</sup> Boureau *et al.* dagegen zeigten einen Zusammenhang zwischen der Beschreibung brennend bzw. juckend und dem neuropathischen Schmerz (Boureau *et al.* 1990).

Die Patienten des Gesamtkollektivs zeigen demnach ein ähnliches Schmerzmuster, wie in der Literatur beschrieben: eine Kombination aus Dauerschmerz und intermittierendem Schmerz mit Auftreten von Allodynie. Die Studienpatienten zeigten vermutlich sowohl Charakteristika von neuropathischem als auch nozizeptivem Schmerz. Die unterschiedliche Wortwahl ist eventuell wieder Ausdruck unterschiedlicher sensorischer Muster (vgl. Subgruppen; 3.3.4)

Betrachtet man die Ergebnisse des SF-MPQs im Zeitverlauf und nach Therapiegruppen aufgeteilt, fallen in der Akupunkturgruppe im Vergleich prä- zu postinterventionell signifikante Unterschiede für die sensorische Beurteilung der Schmerzen und die momentanen Schmerzen auf. In der Laserakupunkturgruppe zeigen sich signifikante Veränderungen für die sensorische und affektive Bewertung der Schmerzen und den Gesamtscore. Die Gabapentingruppe zeigt keine

---

<sup>4</sup> Aufgeführt sind nur die Adjektive, die sich auch in der Kurzfassung des McGill Pain Questionnaire finden



signifikanten Unterschiede im Vorher-Nachher-Vergleich. Die Patienten scheinen demnach kurzfristig von der Therapie mit Akupunktur oder Laserakupunktur mehr zu profitieren als die Patienten, die mit Gabapentin behandelt wurden. Zudem fällt auf, dass einzig in der Gruppe der Patienten, die mit Akupunktur behandelt wurden, ein signifikanter Rückgang der momentanen Schmerzen zu verzeichnen ist. Betrachtet man die langfristigen Veränderungen nach sechs Monaten, zeigt die Akupunkturgruppe für die sensorische Bewertung, den Gesamtscore, die momentanen Schmerzen und die Gesamtschmerzintensität signifikante Veränderungen. Die Laserakupunkturgruppe unterscheidet sich nach sechs Monaten in allen Parametern signifikant von den Ausgangswerten. In der Gabapentingruppe zeigen sich lediglich für die sensorische Bewertung und den Gesamtwert signifikante Unterschiede. Daraus ergeben sich Hinweise, dass die Patienten in der Akupunkturgruppe und der Laserakupunkturgruppe auch bezogen auf die langfristige Wirkung möglicherweise mehr profitieren als diejenigen in der Gabapentingruppe. Legt man die Studienergebnisse von Dworkin et al. zugrunde, die besagen, dass Gabapentin dem Placebo nicht überlegen ist, ist das Ergebnis nicht überraschend (Dworkin *et al.* 2009). Allerdings stellt sich die Frage, weshalb die Patienten in der Akupunkturgruppe und der Laserakupunkturgruppe vergleichbare Verbesserungen im Therapieverlauf zeigen. Eine mögliche Erklärung stellen unspezifische Effekte, wie eine „positive Erwartungshaltung der Patienten gegenüber der Akupunktur, eine negative Erwartungshaltung gegenüber der als unzureichend wirksam erlebten ‚Schulmedizin‘, eine erhöhte Zuwendung des Akupunkturarztes und Anteile eines ‚Heilungsrituals‘ mit fremdem kulturellen Hintergrund“ (Endres 2007) dar. In diesem Zusammenhang wäre eine höhere Erwartungshaltung in der Akupunktur- und Laserakupunkturgruppe zu erwarten gewesen. Bei der Auswertung des Fragebogens zur Erwartungshaltung fielen aber weder im Vorher-Nachher-Vergleich noch im Vergleich zwischen den Therapiegruppen signifikante Unterschiede auf. Möglicherweise spielen demnach unspezifische Faktoren eine Rolle, die unabhängig von der Erwartungshaltung sind. Dazu können verschiedene Überlegungen angestellt werden, die jedoch bei geringer Gruppengröße und anderer Fragestellung dieser Arbeit nicht im Vordergrund stehen. Zum Beispiel wäre in diesem Zusammenhang das Akupunktur spezifische Setting zu diskutieren. Dies beinhaltete eine Ruhephase von 30 Minuten nach der Therapie und eine intensive Betreuung durch den Arzt. Patienten in der

Akupunkturgruppe und der Laserakupunkturgruppe kamen in der Regel dreimal die Woche in die Schmerzambulanz, Patienten der Gabapentingruppe nur einmal, zu einer kurzen Therapieevaluation bzw. Therapieanpassung. Patienten mit einem durch Stress begünstigten Krankheitsbild, wie Herpes Zoster profitieren möglicherweise von diesem speziellen Setting.

## 5 Zusammenfassung

Herpes Zoster ist eine häufige Erkrankung und geht neben unangenehmen Hauteffloreszenzen oft mit Sensibilitätsveränderungen und Schmerzen einher. Die Datenlage zu Sensibilitätsveränderungen bei akutem Herpes Zoster ist gering. Systematische Beschreibungen großer Kollektive fehlen weitgehend.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, einfach-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie. Ziel war, neben der Beschreibung des erkrankten Kollektivs, die Erfassung des Einflusses von drei unterschiedlichen Therapieformen (Akupunktur, Placebo-Laserakupunktur und medikamentös mit Gabapentin) auf sensorische und klinische Parameter. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten (> 18 Jahre) mit gesicherter Diagnose eines Herpes Zoster und Schmerzen (> 30mm von 100mm VAS). Zum Ausschluss führten alle Erkrankungen, die die periphere Sensibilität beeinflussen, schwere Vorerkrankungen, Gegenanzeigen bezüglich der Prüftherapie und der Erhalt einer ähnlichen Therapie innerhalb der letzten vier Wochen. Nach erfolgreicher Rekrutierung wurden die Patienten auf eine Basisschmerztherapie eingestellt und mittels Randomisierung einer von drei Therapiegruppen zugeteilt. Entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit erhielten die Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen eine Therapie mit Akupunktur, Placebo-Laserakupunktur oder Gabapentin. Vor Therapiebeginn sowie zwei Wochen und sechs Monate nach Therapieende wurde eine Quantitative Sensorische Testung (QST) durchgeführt und der Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) an die Patienten ausgegeben. Zusätzlich erhielten die Patienten einen Fragebogen zur Erwartungshaltung vor Therapiebeginn und zwei Wochen nach Therapieende. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung wurden 37 Patienten aufgenommen, von denen 28 Patienten an der Studie bis zum Ende teilnahmen und alle Tests durchliefen.

Um die sensorischen Veränderungen im erkrankten Kollektiv aufzuzeigen, wurden die Werte der erkrankten Körperseite mit denen der *per se* gesunden Seite und Normwerten aus der Literatur verglichen. Übereinstimmend fanden sich in beiden Gegenüberstellungen überwiegend Veränderungen im Bereich der thermischen Schwellenwerte (v.a. der Kaltschwelle) und der taktilen Detektionsschwelle. Im Seitenvergleich lag die Kaltschwelle auf der Zosterseite mit  $-6,03 \pm 5,12$  (MW  $\pm$  SD)

signifikant höher als auf der gesunden Seite mit  $-2,88 \pm 2,01$  (MW  $\pm$  SD;  $p < 0,001$ ). Die taktile Detektionsschwelle wurde auf der erkrankten Seite bei  $38,56 \pm 92,85$  (MW  $\pm$  SD), auf der gesunden Seite bei  $20,56 \pm 79,85$  (MW  $\pm$  SD) gemessen und lag somit signifikant höher ( $p < 0,05$ ). Obwohl sich die QST als sehr variables Messinstrument erwies, sind die Ergebnisse vergleichbar mit denen vorangegangener Studien.

Im nächsten Schritt erfolgte die Betrachtung der QST-Ergebnisse im Zeitverlauf in den einzelnen Therapiegruppen. Die Auswertung der Daten lässt Rückschlüsse darauf zu, dass sich die Parameter im Zeitverlauf verändern. Allerdings konnte nicht abschließend geklärt werden, welche Effekte auf den natürlichen Krankheitsverlauf zurückzuführen sind und welche auf die tatsächliche Wirkung der einzelnen Therapieformen.

Die Patienten des Gesamtkollektivs zeigten ein ähnliches Schmerzmuster wie in der Literatur beschrieben: eine Kombination aus Dauerschmerz und intermittierendem Schmerz mit Auftreten von Allodynie. Sie beschrieben ihre Schmerzen häufig mit folgenden Adjektiven: stechend, empfindlich, heiß-brennend, einschneidend, ermüdend-erschöpfend und Unwohlsein verursachend. Im Zeitverlauf fanden sich in der Akupunktur- und Placebo- Laserakupunkturgruppe mehr signifikante Veränderungen als in der Gabapentingruppe. Die Auswertung des Short Form McGill Pain Questionnaire ergab für den Vergleich vor Therapiebeginn und zwei Wochen nach Therapieende in der Akupunkturgruppe für zwei von fünf Parameter und in der Laser- Akupunkturgruppe für drei von fünf Parameter signifikante Unterschiede. In der Gabapentingruppe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Im Vergleich der Parameter zwei Wochen und sechs Monate nach Therapieende ergaben sich in der Akupunkturgruppe für vier von fünf Parametern, in der Laserakupunkturgruppe für alle Parameter und in der Gabapentingruppe für zwei von fünf Parametern signifikante Unterschiede.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Untersuchung ein sensorisches Muster bei Patienten mit Herpes Zoster auf. Nach den geprüften Interventionen finden sich keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der Veränderungen sensorischer und klinischer Parameter.

## 6 Literaturverzeichnis

- ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. 2002, [cited 28.04.2008]; Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>
- Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subject. 2008.
- Arani RB, Soong SJ, Weiss HL, Wood MJ, Fiddian PA, Gnann JW, et al. Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. *Stat Med* 2001; 20: 2429-39.
- AWMF. Zoster und Zosterschmerzen. 2000, 07/2005 [cited 25.4.2008]; Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/013-023.htm>
- AWMF. Therapie neuropathischer Schmerzen. 2008, 10/2008 [cited 03.11.2010]; Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-114.htm>
- Bäcker M. Akupunktur in der Schmerztherapie, Ein integrativer Ansatz. Urban & Fischer, München; 2005.
- Bennett GJ. Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Ann Neurol* 1994; 35 Suppl: S38-41.
- Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2005; 65: 444-7.
- Bhala B, Ramamoorthy, C., Bowsher, D., Yelnoorkler, K. Shingles and postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 1988: 169-74.
- Boaler J. Acupuncture in the Management of Herpes Zoster. *Acupunct Med* 1996; 14: 80.
- Boureau F, Doubrere JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain* 1990; 42: 145-52.
- Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 327-31.
- Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1605-9.

- Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63: 959-65.
- Dworkin RH. Prevention of postherpetic neuralgia. *Lancet* 1999; 353: 1636-7.
- Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet* 1994; 343: 1648.
- Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996; 67: 241-51.
- Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 877-82.
- Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998; 178 Suppl 1: S76-80.
- Dworkin RH, Gnann JW, Jr., Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain* 2008; 9: S37-44.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
- Dworkin RH, Barbano RL, Tying SK, Betts RF, McDermott MP, Pennella-Vaughan J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain* 2009; 142: 209-17.
- Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain* 2009; 144: 35-42.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 1: S1-26.
- Endres HG. Akupunktur bei chronischen Kopfschmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104: 114-22.
- Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O. von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain* 2001; 5: 341-2.

- Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004; 20: 227-39.
- Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342: 635-45.
- Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347: 340-6.
- Haanpaa M, Laippala P, Nurmikko T. Pain and somatosensory dysfunction in acute herpes zoster. *Clin J Pain* 1999; 15: 78-84.
- Haanpaa ML, Laippala PA, Nurmikko TJ. Thermal and tactile perception thresholds in acute herpes zoster. *Eur J Pain* 1999; 3: 375-86.
- Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 321: 794-6.
- Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2005; 2: e164.
- Hope-Simpson RE. Studies on shingles: is the virus ordinary chickenpox virus? *Lancet* 1954; 264: 1299-302.
- Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58: 9-20.
- Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975; 25: 571-5.
- Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med* 2006; 145: 317-25.
- Huo HM, Yang XP. [Observation on therapeutic effect of pricking blood therapy combined with acupuncture on herpes zoster]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2007; 27: 729-30.
- Irnich D. Akupunktur als peripherer Nadelreiz-Klinisch-kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur und elektrophysiologische Messung zu ATP- und Adenosin-induzierten Erregbarkeitsänderung von isolierten, peripheren Nervenfasern; Habilitationsschrift, Ludwigs-Maximilians-Universität, München; 2004.

- Irnich D, Beyer A. [Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia]. *Schmerz* 2002; 16: 93-102.
- Irnich D, Winklmeier S, Beyer A, Peter K. [Electric stimulation acupuncture in peripheral neuropathic pain syndromes. Clinical pilot study on analgesic effectiveness]. *Schmerz* 2002; 16: 114-20.
- Irnich D, Salih N, Offenbächer M, Fleckenstein J. Is Sham Laser a Valid Control for Acupuncture Trials? *eCAM Advance Access* 2010.
- Johnson R. Zoster-associated Pain: What is Known, Who is at Risk and How can it be Managed? *Herpes* 2007; 14: 30-4.
- Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326: 748-50.
- Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1581-95.
- Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Lepage A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010; 8: 37.
- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-51.
- Kaptchuk TJ. Placebo needle for acupuncture. *Lancet* 1998; 352: 992.
- Katz J, McDermott MP, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Psychosocial risk factors for postherpetic neuralgia: a prospective study of patients with herpes zoster. *J Pain* 2005; 6: 782-90.
- Kiss I, Muller H, Abel M. The McGill Pain Questionnaire--German version. A study on cancer pain. *Pain* 1987; 29: 195-207.
- Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335: 32-42.
- Kubiena G. *Praxishandbuch Akupunktur*. 4. Auflage ed. Elsevier GmbH, München; 2007.
- Kuraishi Y, Takasaki I, Nojima H, Shiraki K, Takahata H. Effects of the suppression of acute herpetic pain by gabapentin and amitriptyline on the incidence of delayed postherpetic pain in mice. *Life Sci* 2004; 74: 2619-26.



- Lancaster T, Silagy C, Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *Br J Gen Pract* 1995; 45: 39-45.
- Lang PM, Stoer J, Schober GM, Audette JF, Irnich D. Bilateral acupuncture analgesia observed by quantitative sensory testing in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2010; 110: 1448-56.
- Lang PM, R ger LJ, Abahji T, Hoffmann U, Crispin A, Irnich D. [Correlation between quantitative sensory testing and questionnaires on neuropathic pain for chronic ischemic pain in peripheral arterial disease]. *Schmerz* 2009; 23: 251-4, 6-8.
- Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005; 115: 410-8.
- Lin YH, Hsieh SC, Chao CC, Chang YC, Hsieh ST. Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10: 269-81.
- Magda P, Latov N, Renard MV, Sander HW. Quantitative sensory testing: high sensitivity in small fiber neuropathy with normal NCS/EMG. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7: 225-8.
- Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010.
- Marchettini P. The burning case of neuropathic pain wording. *Pain* 2005; 114: 313-4.
- Medoc ams. TSA-II NeuroSensory Analyser. 2007, [cited 02.03.2009]; Available from: [http://www.medoc-web.com/medoc\\_en\\_tsall\\_analyzer.aspx](http://www.medoc-web.com/medoc_en_tsall_analyzer.aspx)
- Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-7.
- Melzack R. The McGill pain questionnaire: from description to measurement. *Anesthesiology* 2005; 103: 199-202.
- Nurmikko T, Bowsher D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 135-41.
- Nurmikko TJ, Rasanen A, Hakkinen V. Clinical and neurophysiological observations on acute herpes zoster. *Clin J Pain* 1990; 6: 284-90.

- Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T. Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician* 2008; 54: 373-7.
- Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002; 19: 471-5.
- Pain IIAftSo. IASP: Pain Terminology. 1994, [cited 15.08.2008]; Available from: [http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain\\_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728](http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=1728)
- Peng WN, Liu ZS, Deng YH, Mao M, Yu JN, Du Y. [Evaluation of literature quality of acupuncture for treatment of herpes zoster and approach to the laws of treatment]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2008; 28: 147-50.
- Pothman R. TENS: Transkutane elektrische Nervenstimulation in der Schmerztherapie. Hippokrates Verlag; 2003.
- Ragozzino MW, Melton LJ, 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 310-6.
- Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
- Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10: 77-88.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123: 231-43.
- Rolke RA, K. Magerl W. , Treede, R.D. Handlungsanweisung für den Untersucher. Eine standardisierte Testbatterie für die sensorische Testung. Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Universität Mainz 2002.
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
- Rowbotham MC, Fields HL. Post-herpetic neuralgia: the relation of pain complaint, sensory disturbance, and skin temperature. *Pain* 1989; 39: 129-44.

- Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1481-6.
- Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain* 2008; 9: S3-9.
- Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 898-904.
- Strauss-Blasche G, Klammer N, Marktl W. Moderierende Variablen der Placebowirkung. *Forsch Komplementarmed* 1998; 5: 290-5.
- Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin--calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. *Pain* 2009; 142: 13-6.
- Torgen M, Swerup C. Individual factors and physical work load in relation to sensory thresholds in a middle-aged general population sample. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 418-27.
- van Wijck AJ, Opstelten W, Moons KG, van Essen GA, Stolker RJ, Kalkman CJ, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 219-24.
- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010; 56: 514-7, e202-5.
- Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 1992; 115 ( Pt 3): 893-913.
- Vincent C, Lewith G. Placebo controls for acupuncture studies. *J R Soc Med* 1995; 88: 199-202.
- Wareham DW, Breuer J. Herpes zoster. *BMJ* 2007; 334: 1211-5.
- Whitley RJ, Shukla S, Crooks RJ. The identification of risk factors associated with persistent pain following herpes zoster. *J Infect Dis* 1998; 178 Suppl 1: S71-5.
- Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Jr., Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 376-83.

- Wilkie DJ, Huang HY, Reilly N, Cain KC. Nociceptive and neuropathic pain in patients with lung cancer: a comparison of pain quality descriptors. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 899-910.
- Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994; 330: 896-900.
- Wood MJ, Balfour H, Beutner K, Bruxelle J, Fiddian P, Johnson R, et al. How should zoster trials be conducted? *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 1089-101.
- Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997; 20: 198-204.
- Yu XM, Zhu GM, Chen YL, Fang M, Chen YN. [Systematic assessment of acupuncture for treatment of herpes zoster in domestic clinical studies]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2007; 27: 536-40.
- Zhang M, Qiu L, Zhang J. [Observation on therapeutic effect of surround needling plus surround moxibustion on herpes zoster]. *Zhongguo Zhen Jiu* 2007; 27: 123-5.
- Zinke JL, Lam CS, Harden RN, Fogg L. Examining the cross-cultural validity of the english short-form McGill Pain Questionnaire using the matched moderated regression methodology. *Clin J Pain* 2010; 26: 153-62.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Priv. Doz. Dr. Dominik Irnich für die Überlassung des Themas und die fortwährende Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der vorliegenden Arbeit bedanken. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Johannes Fleckenstein für die hervorragende und zeitintensive Betreuung. Er stand mir in jeder Phase der Arbeit mit vielen wertvollen Ratschlägen und Anregungen bei. Darüber hinaus möchte ich mich beim Team der Schmerzambulanz und insbesondere bei Frau Erika Weber für die wunderbare Zusammenarbeit und die Unterstützung bei organisatorischen Problemen bedanken. Desweiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Bernhard Klasen für seine vielen hilfreichen Tipps während der Abfassung der Arbeit und der Fotografin Frau Claudia Offinger für die sehr gelungenen Fotos im Material und Methoden-Teil.

Natürlich gilt mein Dank auch in besonderer Weise den Patienten/innen, die sich bereit erklärten an der Studie teilzunehmen und sich die Zeit nahmen, neben der Therapie regelmäßig Fragebögen auszufüllen und an den Messungen teilzunehmen.

Von Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Freund Christian für Ihre liebevolle und selbstverständliche Unterstützung während der gesamten Zeit des Studiums und der Promotion bedanken.

## Lebenslauf

Name: Sarah Thoma  
 Geburtsdatum: 18.08.1981  
 Geburtsort: Starnberg  
 Familienstand: ledig

### Schulische Ausbildung/ Studium

1988 – 1992	Grundschule Mariahilf, München
1992 – 2001	Städtisches Luisengymnasium, München
2002/ 2003	Studium der italienischen Sprache und Kultur am Centro Cultura Italiana, Bologna/ Italien
2003 -2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: September 2005
2005 - 2010	Studium der Humanmedizin an der Ludwig – Maximilians – Universität, München 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: April 2010
Praktisches Jahr	Chirurgie: Klinik München Perlach und St. John`s Medical College Hospital, Bangalore/ Indien Innere Medizin: Klinikum München Pasing Anästhesie: Städtisches Klinikum München Harlaching
Seit 2008	Doktorarbeit in der interdisziplinären Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München-Innenstadt Thema: Akute Zosterneuralgie:Veränderungen der Sensibilität im Verlauf einer Therapie mit Akupunktur oder Gabapentin im randomisierten, Placebo-kontrollierten Vergleich Veröffentlichung im Rahmen der Studie: Fleckenstein J, Kramer S, Hoffrogge P, Thoma S, Lang PM, Lehmeier L, Schober GM, Pfab F, Ring J, Weisenseel P, Schotten KJ, Mansmann U, Irnich D.: Acupuncture in acute herpes zoster pain therapy (ACUZoster) – design and protocol of a randomised controlled trial. BMC Complement Altern Med. 2009;9:31.
Seit 11/2010	Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie der Universität München, LMU

## Anhang

Im folgenden Anhang befinden sich:

1. QST - Untersuchungsprotokoll
2. QST – Eingabemaske mit
  - QST- Befundbogen
  - Schwellen für Temperaturwahrnehmung
  - Taktile Detektionsschwellen
  - Mechanische Schmerzschwelle
  - Differenzierter Hyperalgesie- und Allodynetestung
  - Wind-up
  - Vibration
  - Druckschmerzschwelle
3. Fragebögen
  - Allgemeine Daten
  - Short Form McGill Pain Questionnaire
  - Fragebogen zur Erwartungshaltung

Patienten-ID:  
Randomisierungsnummer:

ACU ZOSTER EFFECTIVENESS  
QST- MESSUNG  
PRÄINTERVENTIONELL

I. Schwellen der  
Temperaturwahrnehmung:

Kontrollseite (gesunde Seite) Areal: \_\_\_\_\_

Kaltschwelle (CDT)	Warmschwelle (WDT)
$\Delta T$ (°C)	$\Delta T$ (°C)

	Thermische Unterschiedschwelle (TSL)	
warm		
kalt		
warm		
kalt		
warm		
kalt		

Kälteschmerz (CPT)	Wärmeschmerz (HPT)
Mittlere Schmerzschwelle	

paradoxe Hitzeempfindungen: \_\_\_\_\_

Testseite (Herpes Zoster) Areal: \_\_\_\_\_

Kaltschwelle (CDT)	Warmschwelle (WDT)
$\Delta T$ (°C)	$\Delta T$ (°C)

	Thermische Unterschiedschwelle (TSL)	
warm		
kalt		
warm		
kalt		
warm		
kalt		

Kälteschmerz (CPT)	Wärmeschmerz (HPT)
Mittlere Schmerzschwelle	

paradoxe Hitzeempfindungen: \_\_\_\_\_



**2. Taktile Detektionsschwelle**  
**Kontrollseite (gesunde Seite)**

Überschwellig (mN)	Unterschwellig (mN)

**Testseite (HerpesZoster)**

Überschwellig (mN)	Unterschwellig (mN)

**3. Mech. Schmerzschwelle**  
**Kontrollseite (gesunde Seite)**

Unterschwellig (mN)	Überschwellig (mN)

**Testseite (Herpes Zoster)**

Unterschwellig (mN)	Überschwellig (mN)

**4. Druckschmerzschwelle**  
**Kontrollseite (gesunde Seite)**

kg

**Testseite (Herpes Zoster)**

kg

**5. Vibration**  
**Kontrollseite (gesunde Seite)**

/8

**Testseite (Herpes Zoster)**

/8

**6. Differenzierte Hyperalgesie- und Allodynietestung**

**Kontrollseite (gesunde Seite)**

128		CW		32		256		BR	
CW		256		128		8		32	
32		128		BR		CW		16	
256		8		CW		QT		128	
BR		32		16		128		512	
8		QT		256		64		CW	
16		BR		512		32		64	
QT		64		8		512		256	
512		16		64		BR		QT	
64		512		QT		16		8	

**Wind up**


**Testseite (Herpes Zoster)**

8		16		QT		512		64	
QT		BR		64		16		512	
256		512		8		64		QT	
64		32		512		BR		16	
CW		64		256		QT		8	
512		128		16		32		BR	
128		QT		CW		8		256	
16		CW		BR		128		32	
32		8		128		256		CW	
BR		256		32		CW		128	

**Wind up**


QST-Befundbogen		Screening-Nr.:		
Proband/Patient ID:		Areal (Gesicht/Hand/Fuß):		
Initialen:		sonstiges Areal:		
Datum:		Kontroll-Seite (r/l):		
Geburtsdatum:		Test-Seite (r/l):		
Alter (Jahre): 0		Diagnose:		
Test	Variablen	Modalität	Kontroll-seite	Testseite
a.		Thermische Testung:		
	1.	Kaltschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	2.	Warmschwelle (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	3.	Unterschiedsschwelle (TSL)	°C	°C
	4.	Paradoxe Hitzeempfindung	0 /3	0 /3
	5.	Kälteschmerzschwelle	°C	°C
	6.	Hitzeschmerzschwelle	°C	°C
b.	7.	Taktile Detektionsschwelle	mN	mN
c.	8.	Mechanische Schmerzschwelle	mN	mN
d.		S/R-Funktion:		
	9.	Schmerzsensitivität für Nadelstiche (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
	10.	Allodynie (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
e.	11.	Wind-up (Ratio) (Empfindungsstärke der Reizserie 1Hz/Einzelreiz)		
f.	12.	Vibrationsschwelle	/8	/8
g.	13.	Druckschmerzschwelle über Muskel	kPa	kPa

Beurteilung: \_\_\_\_\_

## Schwellen für Temperaturwahrnehmung

Kaltschwelle °C		Warmschwelle °C		TSL °C		Kälteschmerz °C		Hitzeschmerz °C			
1				warm							
2				kalt							
3				warm							
				kalt							
				warm							
				kalt							
$\Delta T$ (°C)				$\Delta T$ (°C)				mittlere Schmerzschwelle			
								Kälte		Hitze	

Unterschiedsschwelle  
warm/kalt

Hitzeempfindung  
/3 Kaltreizen

Kaltschwelle °C		Warmschwelle °C		TSL °C		Kälteschmerz °C		Hitzeschmerz °C			
1				warm							
2				kalt							
3				warm							
				kalt							
				warm							
				kalt							
$\Delta T$ (°C)				$\Delta T$ (°C)				mittlere Schmerzschwelle			
								Kälte		Hitze	

Unterschiedsschwelle  
warm/kalt

Hitzeempfindung  
/3 Kaltreizen

### Taktile Detektionsschwelle

Kontrollareal

mN	
überschwellig	unterschwellig
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

mittlere Schwelle in mN

Testareal

mN	
überschwellig	unterschwellig
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

### Mechanische Schmerzschwelle (Nadelreiz)

Kontrollareal

Testareal

mN

mN

unterschwellig    überschwellig

unterschwellig    überschwellig



mittlere Schwelle in mN

**Differenzierte Hyperalgesie- und Allodynietesting****Kontrollareal**

128	
CW	
32	
256	
BR	
8	
16	
QT	
512	
64	

CW	
256	
128	
8	
32	
QT	
BR	
64	
16	
512	

32	
128	
BR	
CW	
16	
256	
512	
8	
64	
QT	

256	
8	
CW	
QT	
128	
64	
32	
512	
BR	
16	

BR	
32	
16	
128	
512	
CW	
64	
256	
QT	
8	

**Testareal**

8	
QT	
256	
64	
CW	
512	
128	
16	
32	
BR	

16	
BR	
512	
32	
64	
128	
QT	
CW	
8	
256	

QT	
64	
8	
512	
256	
16	
CW	
BR	
128	
32	

512	
16	
64	
BR	
QT	
32	
8	
128	
256	
CW	

64	
512	
QT	
16	
8	
BR	
256	
32	
CW	
128	

**Mittlere Schmerzschätzung****Kontrollareal****Testareal**Nadelreize Allodynie

**Wind-Up****Kontrollareal**

Rating für	
1. Reiz	Reizserie

**Testareal**

Rating für	
1. Reiz	Reizserie

**mittlere Ratio**

\* = Das Rating für den ersten Reiz allein  
(oder ersten Reiz sowie Reizserie) war  
stets 0, so dass keine Wind up-Ratio  
angegeben werden kann.



## Vibration

Kontrollareal

/8


Testareal

/8


Mittelwert

/8

--

/8

--

**Druckschmerzschwelle**

Kontrollareal

Testareal

kg	in kPa

kg	in kPa

Die Eingabe kann in kg oder kPa erfolgen!

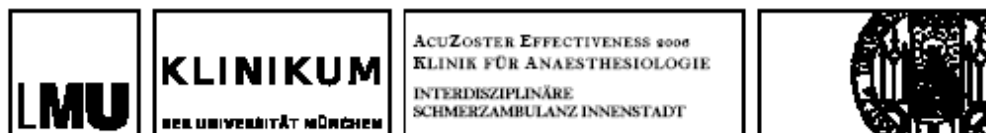
**Mittlere Schwelle**

kg

kg

kPa

kPa



Patienten-ID:  
Randomisierungsnummer:

### ALLGEMEINE ANGABEN

1. Geschlecht:  
Weiblich  Männlich
2. Geburtsdatum:
3. Konfession:  
Ev.  Röm.-Kath.  Jüd.  Isl.  Sonstige
4. Personenstand:  
Ledig  Verh.  Verw.  Gesch.
5. Körpergröße (cm):  Körpergewicht (kg):
6. Entfernung von Ihrer Wohnung bis zu unserer Klinik (in km):
7. Bitte geben Sie Ihre Schulbildung an:  
kein Schulabschluss   
Hauptschule   
Mittlere Reife   
Abitur   
Hochschule/Fachhochschule
8. Welche Tätigkeit üben Sie zurzeit aus?  
Schüler/in, Student/in, Auszubildende/r   
Arbeiter/in   
Angestellter/in   
Beamter/in   
Rentner/in   
Hausfrau/mann   
Arbeitslos

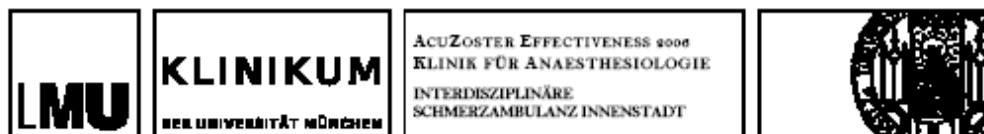
Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor der Klinik für Anaesthesiologie:  
Leiter der Schmerzambulanz Innenstadt:  
Verantwortlicher Präferenz:

Prof. Dr. B. Zwifler  
PD Dr. D. Imich  
PD Dr. D. Imich

Version 1.0 – 13.09.07

öffentlicher Verkehr: U-Bahnlinien 1,2,3 und U6, Tramlinien 16, 17, 18 und 27, Buslinie 31, 56 und N33 bis Sendlinger Tor



### Fragebogen

1. Die unten genannten Wörter versuchen, Schmerzen näher zu beschreiben.

Bitte markieren Sie jeweils rechts in welcher Stärke Sie die verschiedenen Arten von Schmerzen empfinden. Dadurch helfen Sie uns, Ihre Schmerzen besser zu verstehen.

	0 Gar nicht	1 Mild	2 Mäßig	3 Stark
Klopfend				
Einschießend				
Stechend				
Scharf				
Umklammernd				
Pressend				
Heiss-brennend				
Stark dumpf schmerzend				
Schwer dumpf schmerzend				
Empfindlich				
Spaltend				
Ermüdend-erschöpfend				
Unwohlsein verursachend				
Beunruhigend				
Gemein-peinigend				

### 2. Momentane Schmerzen

Bitte markieren Sie auf dem Streifen unten die Stelle, die für Sie die Stärke Ihrer momentanen Schmerzen wiedergibt (wie Sie sie jetzt gerade empfinden):

Kein Schmerz		Maximal vorstellbarer Schmerz
--------------	--	-------------------------------

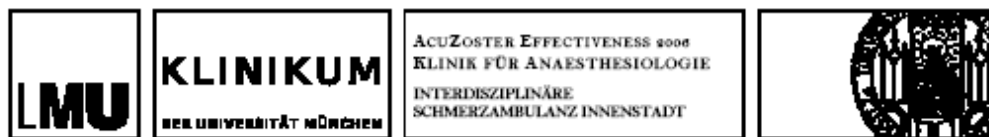
Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor der Klinik für Anaesthesiologie:  
Leiter der Schmerzambulanz Innenstadt:  
Verantwortlicher Präferenz:

Prof. Dr. B. Zwiffler  
PD Dr. D. Irnich  
PD Dr. D. Irnich

Version 1.0 – 13.09.07

öffentlicher Verkehr: U-Bahnlinien 1,2,3 und U6, Tramlinien 16, 17, 18 und 27, Buslinie 31, 56 und N33 bis Sendlinger Tor



### 3. Allgemeine Stärke der Schmerzerfahrung

Beurteilen Sie jetzt die Stärke Ihrer Schmerzerfahrung im Gesamten. Bitte kreuzen Sie die passende Zahl an:

Schmerzfrei	[ 0 ]
Leicht	[ 1 ]
Unangenehm	[ 2 ]
Beängstigend	[ 3 ]
Fürchterlich	[ 4 ]
Vernichtend	[ 5 ]

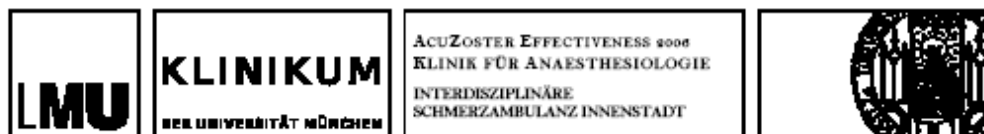
Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor der Klinik für Anaesthesiologie:  
 Leiter der Schmerzambulanz Innenstadt:  
 Verantwortlicher Präferenzarzt:

Prof. Dr. B. Zwiffler  
 PD Dr. D. Imich  
 PD Dr. D. Imich

Version 1.0 – 13.09.07

öffentlicher Verkehr: U-Bahnlinie 1,2,3 und U6, Traminien 16, 17, 18 und 27, Buslinie 31, 56 und N33 bis Sendlinger Tor



Lieber Patient, liebe Patientin,

wir möchten Sie nun bitten die folgenden Fragen über die Ihnen zugewählte Therapieform zu beantworten, in dem Sie einen senkrechten Strich auf der Skala an der Stelle einzeichnen, die Ihrer Meinung am besten entspricht. Das heisst beispielsweise für die 1. Frage je weniger Sie zuversichtlich sind, desto weiter links sollten Sie den Strich einzeichnen, bzw. je größer Ihre Überzeugung ist, desto weiter rechts sollten Sie den Strich zeichnen.

Bitte setzen Sie nun einen Strich pro Frage:

1. Erwarten Sie, dass die für Sie ausgewählte Therapie Ihre Schmerzen lindern kann?

Auf keinen Fall		Auf jeden Fall
--------------------	--	-------------------

2. Würden Sie einem guten Bekannten mit gleichen Beschwerden diese Therapie empfehlen?

Auf keinen Fall		Auf jeden Fall
--------------------	--	-------------------

3. Wie logisch (nachvollziehbar) erscheint Ihnen die Behandlung?

Auf keinen Fall		Auf jeden Fall
--------------------	--	-------------------

4. Würden Sie sich mit dieser Art der Therapie auch bei anderen Beschwerden (z.B. Rückenschmerzen behandeln) lassen?

Auf keinen Fall		Auf jeden Fall
--------------------	--	-------------------

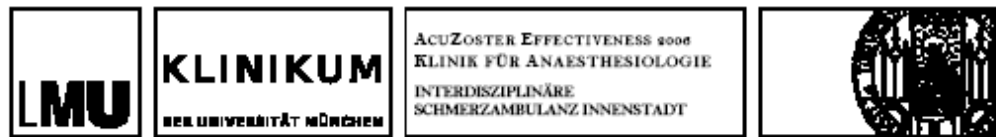
Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor der Klinik für Anaesthesiologie:  
Leiter der Schmerzambulanz Innenstadt:  
Verantwortlicher Prüfartz:

Prof. Dr. B. Zwiffler  
PD Dr. D. Irnich  
PD Dr. D. Irnich

Version 1.0 – 13.09.07

öffentlicher Verkehr: U-Bahnlinie 1,2,3 und U6, Tramlinien 16, 17, 18 und 27, Buslinie 31, 56 und N33 bis Sendlinger Tor



5. Als wie angenehm/ unangenehm haben Sie die Behandlung zur Zeit der Durchführung empfunden?

Sehr unangenehm |-----| Sehr angenehm

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor der Klinik für Anaesthesiologie:  
Leiter der Schmerzambulanz Innenstadt:  
Verantwortlicher Präferenzarzt:

Prof. Dr. B. Zwiffler  
PD Dr. D. Imich  
PD Dr. D. Imich

Version 1.0 – 13.09.07

öffentlicher Verkehr: U-Bahnlinie 1,2,3 und U6, Tramblinien 16, 17, 18 und 27, Buslinie 31, 56 und N33 bis Sendlinger Tor