

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

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Veränderungen der spinalen und supraspinalen Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit M. Parkinson



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Isabel Engau

aus Bonn

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 24.09.2009.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Dr. PD Carsten Möller

1. Korreferent: Prof. Dr. Leopold Eberhart

INHALTSVERZEICHNIS

1	Abkürzungen	5
2	Einleitung	6
2.1	Morbus Parkinson	6
2.1.1	Einteilung	6
2.1.1.1	Ätiologie	6
2.1.1.2	Epidemiologie	8
2.1.2	Pathogenese	8
2.1.2.1	Basalganglien	8
2.1.2.2	Dopaminverlust	10
2.1.2.3	Folgen des Dopaminverlustes	11
2.1.3	Diagnose	12
2.1.4	Therapie	18
2.1.4.1	Pharmakotherapie	18
2.1.4.2	Weitere Therapiemethoden	20
2.1.5	Prognose	20
2.2	Schmerzen bei Morbus Parkinson	21
2.2.1	Prävalenz	21
2.2.2	Einteilung der Schmerzen	21
2.2.2.1	Einteilung nach Ford	21
2.2.2.2	Einteilung nach Lee	23
2.2.3	Einfluss des Dopamin	25
2.2.3.1	Dopamin	25
2.2.3.2	Einfluss des Dopamins	25
2.2.4	Veränderung bei Parkinson-Patienten	26
2.3	Schmerzverarbeitung und Schmerzweiterleitung	29
2.3.1	Schmerz	29
2.3.2	Nozizeptor	30
2.3.3	Funktion	31
2.3.4	Rückenmark und Verarbeitung	31
2.3.4.1	Nozizeptive Synapse	31
2.3.4.2	Tractus spinothalamicus lateralis	32
2.3.4.3	Tractus spinoreticularis	32
2.3.4.4	Tractus spinomesencephalicus und Tractus spinoparabrachialis	32
2.3.4.5	Thalamus	33
2.3.4.6	Schmerzwahrnehmung	33
2.3.4.7	Zentrale Schmerzhemmung	33
2.3.5	Wind Up	34
2.4	Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)	35
2.5	Diffuse noxious inhibitory control-System (DNIC)	37
2.6	Ziel der Untersuchung	38

3	Methoden	40
3.1	Patienten	40
3.2	Probanden	41
3.3	Fragebögen	41
3.3.1	Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	41
3.3.2	Mini Mental State Test (MMST)	42
3.3.3	Geriatric Depression Scale (GDS)	43
3.3.4	McGill Pain Questionnaire	44
3.3.5	Visuelle Analogskala (VAS)	45
3.3.6	Schmerzfragebogen	46
3.3.7	State-Trait-Angstinventar (STAI)	46
3.4	EMG	47
3.4.1	Funktionsprinzip	47
3.4.2	Einflussgrößen (Ausschlusskriterien)	48
3.5	TSA	49
3.5.1	Funktionsprinzip	49
3.5.2	Einflussgrößen (Ausschlusskriterien)	50
3.6	Die Untersuchung des Diffuse noxious inhibitory control-Systems (DNIC)	51
3.7	Untersuchungsablauf	52
3.8	Vortests	55
3.8.1	Temperaturschwellen	55
3.8.2	Auslösbarkeit des NFR	55
3.8.3	NFR-Schwelle	56
3.9	Statistische Methoden	56
4	Ergebnisse	57
4.1	Vortests	57
4.1.1	Designentwicklung	57
4.1.2	Ergebnisse	58
4.1.3	Auswertung	60
4.2	Hauptstudie	61
4.2.1	Klinische Parameter	61
4.2.2	Schmerzschwellen und NFR-Schwellen	67
4.2.2.1	Einfluss klinischer Schmerzen auf Hitzeschmerz- und NFR-Schwellen	67
4.2.3	DNIC-Effekte	68
4.2.4	Korrelationen	70

5	Diskussion	72
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	72
5.2	Diskussion der Ergebnisse	73
5.2.1	Schmerzschwellenbestimmung und spinale Nozizeption	73
5.2.2	DNIC	79
5.2.3	Schmerzen bei M. Parkinson	80
5.2.4	GDS und STAI	82
5.3	Diskussion der Ziele dieser Studie	84
5.4	Schlussfolgerung	86
6	Zusammenfassung	88
7	Anhang	90
7.1	Aufklärungsbögen	90
7.1.1	Informationsblatt für Patienten	90
7.1.2	Informationsblatt für Probanden	92
7.2	Fragebögen	94
7.2.1	United Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	94
7.2.2	Mental State Test (MMST)	96
7.2.3	Geriatric Depression Scale (GDS)	98
7.2.4	McGill Pain Questionnaire	99
7.2.5	VAS	100
7.2.6	Schmerzfragebogen	101
7.2.7	State-Trait-Angstinventar	102
7.3	Anleitung	103
7.4	Messbogen	105
8	Verzeichnisse	108
8.1	Literaturverzeichnis	108
8.2	Tabellenverzeichnis	117
8.3	Abbildungsverzeichnis	118
9	Anhang - Formalia	119
9.1	Lebenslauf	119
9.2	Verzeichnis akademischer Lehrer	120
9.3	Danksagung	121
9.4	Ehrenwörtliche Erklärung über die selbstständige Anfertigung der Dissertation	122

1 Abkürzungen

ACh: Acetylcholin
AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol
Avers.: Aversivität
CBD: kortikobasale Degeneration
CG: Kontrollgruppe
COMT: Catechol-O-Methyltransferase
CGRP: calcitonine gene-related peptide
DLB: Demenz vom Lewy-Körper-Typ
DNIC: Diffuse noxious inhibitory control
DOPA: 3,4-Dihydroxyphenylalanin
EMG: Elektromyographie
GABA: Gammaaminobuttersäure
GDS: Geriatric Depression Scale
HCNS: Heterotopic noxious conditioning stimulation
HPT: Hitzeschmerzschwelle
HWZ: Halbwertszeit
IASP: International Association for the Study of Pain
Int.: Intensität
MANOVA: multivariate analysis of variance
MAO B: Monoaminoxidase B
MMST: Mini Mental State Test
MPTP: 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MSA: Multisystematrophie
NFR: Nozizeptor-Flexorreflex
NMDA: N-methyl-D-aspartat
NWC: Number of words chosen
PAG: Periaquäduktale graue Substanz; zentrales Höhlengrau
PD: Parkinson Disease
 PDN: Parkinson Patienten ohne klinische krankheitsassoziierte Schmerzen
 PDP: Parkinson Patienten mit klinischen krankheitsassoziierten Schmerzen
PET: Positronen-Emissionstomographie
PRI: Pain rating index
PS: Parkinson-Syndrom
PSP: progressive supranukleäre Blickparese
SCOPA-COG: Scales for Outcome in Parkinson's Disease-Cognition
SPECT: Single-Photon-Emmissions-Computertomographie
STAI: State-Trait-Angstinventar
TSA: Thermal Sensor Analyser
UPDRS: United Parkinson Disease Rating Scale
VAS: Visuelle Analogskala
WDR-Neurone: wide dynamic range-Neurone; Neurone mit weitem dynamischem Antwortbereich

2 Einleitung

2.1 Morbus Parkinson

Die Parkinson-Erkrankung wurde 1860 nach ihrem Erstbeschreiber James Parkinson benannt, der 1817 in seinem „Essay of the shaking palsy“ die Symptome der Krankheit mit Zittern der Hände, reduzierter Beweglichkeit des Körpers und körperlicher Steifheit schildert. Bereits vor mehr als 3000 Jahren wurden diese Symptome in einer ayurvedischen Schrift beschrieben (Manyam 1990).

2.1.1 Einteilung

Die Parkinson-Erkrankung teilt sich in vier Gruppen: das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS), das familiäre Parkinson-Syndrom, Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen sowie sekundäre bzw. symptomatische Formen.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist mit ca. 75 % die häufigste Parkinson-Form. Unterschieden werden dabei in Abhängigkeit der Symptome folgende Verlaufsformen:

- akinetisch-rigider Typ
- Äquivalenz-Typ
- Tremordominanz-Typ

2.1.1.1 Ätiologie

Die Ätiologie des sporadisch auftretenden idiopathischen Parkinson-Syndroms ist weitestgehend unbekannt. Es zeigen sich jedoch Hinweise auf Umwelt- und genetische Faktoren. Wegweisend für diese Vermutungen war eine Studie an jungen Drogenabhängigen in den USA, die durch verunreinigte Designerdrogen ein irreversibles Parkinson-Syndrom bekamen. Dieses Parkinson-Syndrom war dem Morbus Parkinson in höherem Lebensalter klinisch sehr ähnlich (Langston et al. 1983), die Lewy-Körperchen fehlten histologisch jedoch. Als entscheidende Substanz der verunreinigten Droge konnte 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) identifiziert werden. Im Gehirn wird MPTP mit Hilfe der MAO B in MPP⁺ überführt, welches über einen Dopamintransporter in die dopaminergen Neurone aufgenommen

wird und diese durch Interferenz mit den Mitochondrien zerstört. Damit war der erstmalige Nachweis gelungen, dass ein Neurotoxin ein Parkinson-Syndrom verursachen kann. Allerdings sind Umwelteinflüsse nicht alleiniger Faktor für die Entstehung eines Parkinson-Syndroms. In Zwillingsuntersuchungen konnte außerdem gezeigt werden, dass auch Vererbung kein alleiniger Faktor ist.

Bei ca. 5 % der Parkinson-Fälle liegt eine familiäre Häufung vor. Anhand verschiedener betroffener Familien konnten sowohl autosomal-dominante (Farrer et al. 1999; Gasser 1998; Leroux et al. 1995) als auch autosomal-rezessive Formen (Kitada et al. 1998) nachgewiesen werden. Eine bei den autosomal-rezessiven Formen vorliegende Mutation betrifft ein dem Ubiquitin nahe stehendes Gen auf Chromosom 6, das sogenannte PARK2. Bei den autosomal-dominanten Formen liegt eine Mutation im α -Synuclein-Gen auf Chromosom 4 (PARK1).

Das Parkinson-Syndrom kann auch im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen als atypisches Parkinson-Syndrom vorkommen. Dazu zählen die Multisystematrophie (MSA) vom Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärem Typ (MSA-C), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP), die kortikobasale Degeneration (CBD), einige Subtypen der spinocerebellären Atrophien sowie die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB).

Die Ursachen der sekundären Formen sind vielfältiger Natur:

- vaskulär (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie)
- Normaldruckhydrozephalus
- Medikamenten-induziert
 - Klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin
 - Lithium
 - Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin
 - Valproinsäure
- tumorbedingt
- posttraumatisch
- toxininduziert (z.B. Kohlenmonoxid, Mangan, MPTP)
- entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden)
- metabolisch (z.B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)

2.1.1.2 Epidemiologie

Das Parkinson-Syndrom ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, die weltweit vorkommt, wenn auch in der nördlichen Hemisphäre häufiger als in der südlichen. Nach Schätzungen leiden 1-2‰ der Gesamt-Bevölkerung am Morbus Parkinson, bei den Übersechzigjährigen sind es 1-3 % (de Rijk et al. 2000; Frank et al. 2006; Moghal et al. 1994; Oertel et al. 1993).

Die Prävalenz von 100-200/100.000 Einwohner nimmt mit steigendem Alter zu (de Rijk et al. 2000; Tanner 1992). Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen 70 und 79 Jahren (Rajput 1984; Twelves et al. 2003).

Die Erkrankung verläuft progredient neurodegenerativ. Kardinalsymptome sind Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität.

Die Geschlechterverteilung der Parkinson-Erkrankung ist mit 3:2 zu Ungunsten der Männer verschoben.

2.1.2 Pathogenese

2.1.2.1 Basalganglien

Die Basalganglien bestehen aus subkortikalen Kernen des Endhirns, in denen ein Teil der Verarbeitung komplexer motorischer Information geleistet wird. Ebenso wie sich die Basalganglien an der Steuerung der Muskeltätigkeit bei Ausführung komplexer Bewegungen beteiligen, so wirken sie auch bei der Anpassung der Muskeltätigkeit an eine erwünschte Geschwindigkeit, Richtung oder Kraft einer Bewegung mit. Sie erhalten Afferenzen aus assoziativen und sensomotorischen Kortexarealen und projizieren zu motorischen Rindengebieten. Obwohl sie die Motorik nicht selbst in Gang setzen, so nehmen sie doch großen Einfluss auf die geregelte und harmonische Ausführung komplexer Bewegungen. Während zum und vom Kortex direkte Verbindungen bestehen, gibt es keine direkten Verbindungen zu den motorischen Hirnnervenkernen oder zum Rückenmark.

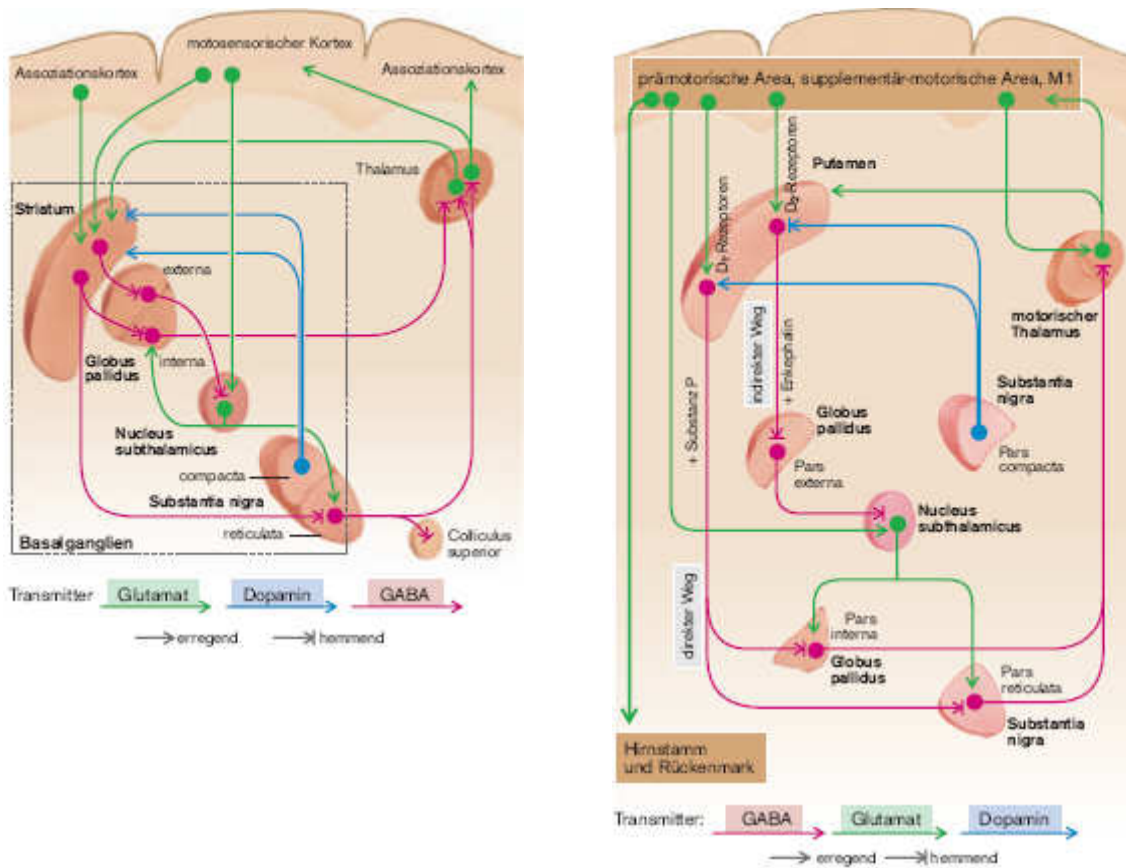


Abbildung 1: Schematische Darstellung der wichtigsten motorischen Verschaltungen der Basalganglien (aus Klinke/Pape/Silbernagl; Physiologie (Klinke et al. 2005))

Die Basalganglien setzen sich aus vier Kernen zusammen, von denen drei funktionell und morphologisch zweigeteilt sind: das Corpus striatum bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, der Globus pallidus mit einer lateralen Pars externa und der medialen Pars interna, die Substantia nigra mit einer Pars compacta und einer Pars reticularis sowie der Nucleus subthalamicus. Alle diese Kerne sind miteinander verbunden.

Das Striatum als Verrechnungs- und Eingangsstation erhält erregende Afferenzen aus annähernd allen Kortexgebieten, dem intralaminären Thalamus und der dopaminergen Pars compacta, die sowohl hemmend als auch erregend sein kann. Der Nucleus subthalamicus bekommt kortikale Information aus M1, dem prämotorischen Kortex und dem frontalen Augenfeld.

Im Striatum kommen zwei Arten von Dopamin-Rezeptoren vor: zum einen gibt es die D₁-Rezeptoren, die vor allem im direkten Weg verschaltet sind und über einen cAMP-Anstieg erregend wirken, zum anderen die D₂-Rezeptoren, die überwiegend im

indirekten Weg vorkommen und inhibitorisch sind. Während der direkte Weg auch als motorikfördernder Weg bezeichnet wird, läuft die Information beim indirekten Weg zusätzlich über das laterale Pallidumsegment und den Ncl. subthalamicus und hemmt die Motorik.

Die dopaminergen Fasern der nigrostriatalen Bahn hemmen über D₂-Rezeptoren den indirekten Weg bzw. aktivieren über D₁-Rezeptoren den direkten Weg und modulieren die glutamaterge Übertragung von Signalen aus dem Kortex auf die Neurone des Corpus striatum.

Die Perikarya der nigrostriatalen Bahn liegen in der Pars compacta, ihre Axone ziehen durch den lateralen Thalamus und die Capsula interna zum Corpus striatum. Begleitet werden die Axone von Fasern aus der mesenzephalen Formatio reticularis, welche im mesokortikolimbischen System zum Nucleus accumbens, dem Corpus amygdaloideum und dem frontalen Kortex ziehen.

Dem nigrostriatalen System sind außerdem rücklaufende striatonigrale Fasern zugeordnet, die GABAerg sind sowie Enkephalin und Substanz P führen.

Auch direkte, hemmend wirkende Fasern führen von der Substantia nigra zum Thalamus, von wo aus die Signale zum Kortex gelangen.

2.1.2.2 Dopaminverlust

Neuropathologisch kommt es zu einer fortschreitenden Depigmentierung und einem Verlust dopaminergener Neurone. Stets kommt es zu Veränderungen in der Substantia nigra, insbesondere im ventrolateralen Bereich der Substantia nigra Pars compacta (Fearnley et al. 1990), mit Untergang melaninpigmenthaltiger Ganglienzellen und einem gesteigerten Anteil an Faserglia. Seltener sind auch andere melaninpigmenthaltige Kerne des Hirnstammes betroffen; zu diesen zählen der Globus pallidus, das Corpus striatum, die Formatio reticularis sowie der Nucleus dentatus und der Thalamus. Mittels Immunfluoreszenzmethoden ist eine Reduktion des Dopamins in der Substantia nigra und im Striatum histologisch nachweisbar.

Im Zytoplasma erkrankter Ganglienzellen finden sich hyaline, kugelige, tyrosinhaltige Lewy-Körper. Diese spezifischen Einschlusskörperchen werden zur post mortem Diagnosestellung der präsymptomatischen und symptomatischen Phase des

pathologischen Prozesses genutzt. Die kugeligen Einschlusskörperchen formieren sich aus spindel- bis fadenähnlichen Lewy-Neuriten im neuralen Perikaryon (Forno 1996).

Als Folge der Degeneration nigraler Neurone, die zum Striatum projizieren, kommt es zu einem Dopaminmangel. Klinisch manifest wird das Parkinson-Syndrom bei Verlust ca. 50 % dopaminergener Neurone der Substantia nigra bzw. bei Rückgang des Dopamingehaltes um 70-80 % (Bernheimer et al. 1973); bei Reduktion des striatalen Dopamingehaltes im Rahmen der normalen Alterung wird diese kritische Grenze nicht erreicht.

2.1.2.3 Folgen des Dopaminverlustes

Die zugrunde liegende Degeneration des dopaminergen-nigrostriatalen Systems zeigt pathophysiologisch sekundäre Veränderungen in den motorischen Bahnen der Basalganglien und in den von ihnen beeinflussten Strukturen. Der Dopaminmangel in den Basalganglien verursacht einen relativen ACh-Überschuss, da das Gleichgewicht zwischen den beiden Neurotransmittern Dopamin und ACh gestört ist. Durch den Dopaminmangel der inhibierenden nigrostriatalen Bahn werden außerdem andere Bahnen sowie striatale und cholinerge Neurone überaktiv, wodurch die Aktivität der motorikhemmenden indirekten Schleife steigt. Zusätzliche Veränderungen der Basalganglien betreffen die Aktivität der Ausgangsstationen der motorischen Schleife, nämlich den Globus pallidus internus und die Substantia nigra Pars reticularis. Infolge einer reduzierten GABAergen Aktivität der indirekten motorischen Schleife werden die Neurone des Nucleus subthalamicus überaktiv; die Efferenzen dieses Kernes sind erregend und vermutlich glutamaterg. Insgesamt kommt es durch den verminderten Dopamingehalt zu einem gesteigerten inhibitorischen Tonus aus den Basalganglien (Albin et al. 1995). Es kommt zu Startschwierigkeiten und Bewegungsarmut.

Bei Läsionen des Nucleus subthalamicus durch einen Infarkt wurde hingegen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom eine kontralaterale Besserung der Symptome beobachtet (Bergmann et al. 1990). Dies wird beispielsweise in der Tiefenhirnstimulation therapeutisch genutzt.

Nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 9 Jahren ist der überwiegende Teil der Patienten arbeitsunfähig, nach 12 Jahren benötigen die meisten Patienten Hilfe bei alltäglichen Arbeiten und nach 18 Jahren befindet sich die Mehrheit der Patienten im Hoehn und Yahr-Stadium V und ist folglich auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig (Dodel et al. 1998). Etwa 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn treten erste Behandlungskomplikationen wie „Off-Phasen“ oder Dyskinesien auf.

Die Sterblichkeit ist im Vergleich zu Gleichaltrigen erhöht; sie ist umso höher, je ausgeprägter die hypokinetischen Syndrome sind (Louis et al. 1997). Hauptsächlichste Todesursachen stellen Lungenentzündungen und Herzaffektionen dar (Roos et al. 1996).

2.1.3 Diagnose

Die Empfehlung durch die Leitlinie zur Diagnostik der Parkinson-Erkrankung sieht fünf Schritte vor:

1. Es wird das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms (PS) nachgewiesen.
2. Es wird das Vorliegen eines symptomatischen PS oder häufiger Differentialdiagnosen ausgeschlossen.
3. Es werden typische Warnsymptome für das Vorliegen einer nicht-idiopathischen Erkrankung beachtet.
4. Es wird das Vorliegen einer familiären Form des IPS erfragt.
5. Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird das idiopathische PS, soweit möglich, durch ergänzende Kriterien bestätigt.

Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms ist in erster Linie eine klinische Diagnose und verlangt das Vorliegen von Akinese und mindestens eines weiteren der folgenden Symptome:

- muskulärer Rigor
- Ruhetremor (4-6 Hz, selten 9 Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegungen)
- posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist

Akinese

Akinese zeichnet sich durch eine Verlangsamung von Bewegungsabläufen und reduzierte willkürliche sowie automatische Bewegungen aus. Dieses zeigt sich beispielsweise beim verminderten Mitschwingen der Arme beim Gehen oder einer eingeschränkten Mimik (Hypomimie oder Maskengesicht). Störungen der Feinmotorik gehen u.a. mit Schwierigkeiten beim Zuknöpfen von Hemden einher. Beim Schreiben kommt es zu einer so genannten Mikrographie: anfangs ist die Schrift noch normal groß und leserlich, wird mit der Zeit aber immer kleiner und unleserlich.



Abbildung 2:
Typische Haltung bei
M. Parkinson (aus
Mumenthaler;
Grundkurs Neurologie
(Mumenthaler et al.
2002))

Das Gangbild ist ebenfalls charakteristisch verändert. Es zeichnet sich aus durch Start- und Stoppschwierigkeiten sowie eine Pro- oder Retropulsion. Der Gang wird kleinschrittig, wodurch es schließlich zu einem Trippelgang kommt. Typisch ist auch die vornüber gebeugte Haltung. Gelegentlich kann es zu einer plötzlich auftretenden völligen Unbeweglichkeit kommen, dem „Freezing“, bei dem der Patient in seiner momentanen Haltung für einige Sekunden verharret, bevor er seinen Gang fortsetzt. Dieses Phänomen zeigt sich besonders dann, wenn sich die

Gehstrecke verengt, beispielsweise durch eine Tür. Heftige Affekte können die Akinese durchbrechen, wodurch einige Patienten kurzzeitig sogar laufen können.

Eine eingeschränkte Fähigkeit, die Frequenz repetitiver Bewegungen zu variieren, führt zu hochfrequenten Bewegungen mit niedriger Amplitude beim Gehen („Festination“), bei dem der Patient versucht, seinen nach vorne gebeugten Oberkörper mit schneller werdenden, kurzen Schritten einzuholen und dabei häufig zu Fall kommt.

Durch Verminderung des Muskelspiels der proximalen Rumpfmuskulatur kommt es zu Schwierigkeiten beim Umdrehen im Liegen und im Stehen. Auch Hinsetzen und Aufstehen sind erschwert.

Die Stimme ist monoton, leise und heiser und klingt verwaschen. Durch Störungen der Stimme sowie des Sprechens und der Mimik wird der Parkinson-Patient immer stärker in seinen kommunikativen Fähigkeiten eingeschränkt. Insgesamt entwickeln 80 % der Erkrankten eine Sprechstörung.

Rigor

Rigor bezeichnet eine Steifheit der Muskeln, wobei der Muskeltonus erhöht ist und ein gleichbleibend wächserner Dehnungswiderstand in Beugern und Streckern vorliegt. Die Bewegung der Gelenke ist nicht mehr so flexibel. Durch eine aktive Bewegung der Extremitäten einer Seite kann der Rigor der kontralateralen Seite verstärkt werden.

Neben der axialen Muskulatur betrifft der Rigor auch die Muskulatur der Extremitäten. Dadurch kommt es zu einer Fixation des Kopfes und der Extremitäten, die als Kopf- bzw. Extremitätenrigor bezeichnet wird. Als Folge des Rigors empfindet der Patient häufig Muskelschmerzen und Verspannungen, insbesondere in Nacken und Schultern. Diese Schmerzen treten oft bereits vor der typisch gebeugten Haltung auf, die ebenfalls Folge des Rigors ist; sie entsteht durch den erhöhten Muskeltonus der rumpfnahen Beugemuskulatur.

Tremor



Der charakteristische Tremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz und variabler Amplitude entsteht durch alternierende Kontraktionen der Agonisten und Antagonisten. Er ist das auffälligste Symptom, jedoch nicht obligat, sondern tritt in ca. 70 % der Parkinson-Fälle auf.

Der Tremor besteht meistens in Ruhe und kann durch gezielte Bewegungen unterdrückt sowie affektiv verstärkt werden. Betroffen sind vor allem die distalen Muskeln, häufiger an der oberen Extremität. Meist beginnt der Tremor einseitig.

Zusätzlich kann zu dem Ruhetremor ein Haltetremor mit höherer Frequenz auftreten. Medikamentös ist der Ruhetremor deutlich schlechter beeinflussbar als die anderen Symptome.

Posturale Instabilität

Posturale Instabilität zeichnet sich durch verminderte Haltungsreflexe und die gebeugte Körperhaltung aus, insgesamt kommt es zu einer gesteigerten Fallneigung. Sie kann nachgewiesen werden, indem der Parkinson-Patient leicht nach vorne oder auch nach hinten geschubst wird, wobei er sich dabei nicht richtig auffangen kann oder nur durch einen Ausfallschritt das Gleichgewicht bewahrt und damit das Fallen verhindert.

Vermutlich ist eine enthemmte Inhibition von lokomotorischen Arealen des Hirnstammes für die typischen Haltungs- und Gangunsicherheiten verantwortlich (Lozano et al. 1998).

Zahnradphänomen

Hierbei handelt es sich um eine Sonderform des Rigors. Es wird durch rhythmische Unterbrechungen des erhöhten Muskeltonus entsprechend der Tremorfrequenz ausgelöst. Der erhöhte muskuläre Widerstand gibt bei passiver Bewegung der Extremität ruckartig nach, die Bewegung wird abgehackt. Ursächlich für das Zahnradphänomen sind bestehende Kokontraktionen der antagonistischen Muskeln.

Sowohl der Rigor als auch der Tremor verschwinden im Schlaf.

Autonome und psychische Störungen

Autonome und psychische Störungen sind nicht obligat, sondern kommen vielmehr in unterschiedlicher Ausprägung vor.

Zu den autonomen Störungen zählen unter anderem eine gesteigerte Speichel- und Talgsekretion, Störungen des Schwitzens (Hyper- oder Hypohidrose), Verstopfung sowie bei fortgeschrittener Erkrankung auch eine erektile Dysfunktion und eine Harninkontinenz. Die psychischen Symptome umfassen Depressionen, Verlangsamung des Denkens sowie geminderte Fähigkeit für flexible Strategie- und Denkkonzepte (Brown et al. 1988) und Demenzen. Depression ist die häufigste neuropsychische Komplikation. Die Prävalenz für eine major depression liegt bei 40 % (Cummings 1992). Demenzen betreffen bis zu 25 % der Patienten, wobei nicht die klassischen Symptome wie Aphasie, Apraxie und Agnosie im Vordergrund stehen, sondern vielmehr verlangsamte Reaktionen, Konzentrationsschwächen sowie fehlende Eigeninitiative auffallen. Demenzen im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung sind mit schlechterer Prognose assoziiert. Auch Schlafstörungen treten im Frühstadium als unterbrochener Schlaf öfters auf.

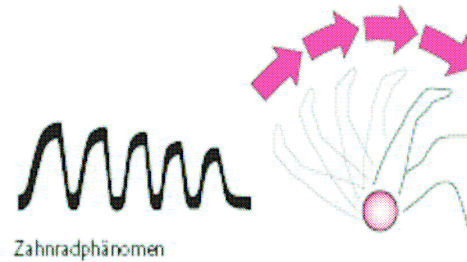


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Zahnradphänomens

(aus Mumenthaler; Grundkurs Neurologie (Mumenthaler & Mattle 2002))

Verantwortlich für diese mentalen, autonomen und endokrinen Funktionsstörungen ist vermutlich der Zelltod nicht-dopaminergener Nervenzellen (Braak et al. 1990; Braak et al. 1995).

Diese Kardinalsymptome reichen allerdings für die alleinige Diagnosestellung nicht aus. In einer großen retrospektiven Studie fanden Gibb und Lees (1989) heraus, dass der von erfahrenen Neurologen diagnostizierte Morbus Parkinson nur in 83 % der Fälle wirklich vorliegt. Auch im Spätstadium wurden immerhin noch 17 % der Patienten falsch diagnostiziert.

Immer noch liegen große Probleme bei der Diagnosestellung vor, so dass die Frühdiagnose nur in 50 % der Fälle richtig gestellt wird. (Valk et al. 1992)

Die Diagnosestellung gelingt durch gute Ansprechbarkeit der Symptome auf L-Dopa, Auftreten von L-Dopa assoziierten Wirkungsschwankungen, Dyskinesien im Verlauf der Erkrankung sowie einen asymmetrischen Beginn mit konstanter Bevorzugung einer Körperseite (Ward et al. 1990). Die Positronen-Emissionstomographie und die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) können den nigralen Zelltod belegen. Die Erkrankung muss über mindestens zehn Jahre progredient verlaufen.

In der subklinischen Phase der Parkinson-Erkrankung finden sich eine zweifach höhere Expression der Tyrosinhydroxylase, die als Schlüsselenzym in der Biosynthese der Katecholamine für die Hydroxilierung von Tyrosin zu DOPA verantwortlich ist, sowie ein dreifach gesteigerter Dopaminumsatz. Dieser ist bis in die ersten Jahre der klinischen Phase wirksam. Bei weiterer Progression können die physiologischen Kompensationsmechanismen sowie die medikamentöse Behandlung den zunehmenden Verlust noch aktiver pigmentierter Neurone der Substantia nigra jedoch nicht mehr ausgleichen. Es kommt zum Neuronenuntergang, der von ausgeprägten Funktionsstörungen begleitet ist. Die physiologischen Kompensationsmechanismen, die für die im Vergleich zur Neuropathologie recht späten Funktionseinbußen sorgen, bestehen präsynaptisch im gesteigerten striatalen Dopaminumsatz, postsynaptisch hingegen in einer erhöhten Dopaminrezeptordichte und -sensitivität (Rinne et al. 1993).

Bestätigt werden kann die Hochregulation der striatalen D₂-Rezeptoren beispielsweise durch SPECT-Untersuchungen.

Diese vorsymptomatische Phase geht vermutlich über 3-5 Jahre, bevor die ersten Symptome auftreten.

Voraussetzung für die post mortem Diagnosestellung der präsymptomatischen und symptomatischen Phase des pathologischen Prozesses ist der Nachweis spezifischer Einschlusskörperchen, die sich aus spindel- bis fadenähnlichen Lewy-Neuriten im neuronalen Perikaryon zu kugelförmigen Lewy-Körperchen formieren (Forno 1996).

Das Staging der Erkrankung erfolgt mittels Hoehn und Yahr (1967) (Hoehn 1967) und der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).

Die Hoehn und Yahr-Skala teilt die Erkrankung in fünf klinische Stadien ein:

Stadium 1: einseitig, keine wesentliche Behinderung

Stadium 2: beidseitig, keine Beteiligung von Kopf und Rumpf

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

Stadium 4: schwere Behinderung, aber noch gehfähig

Stadium 5: an Bett oder Rollstuhl gebunden

Durchschnittlich verbleiben die Patienten zwischen 2-5 Jahren in den einzelnen Stadien.

Das Staging wird jährlich wiederholt.

2.1.4 Therapie

Ziel der Therapie ist es, die Symptome zu minimieren, um dem Patienten dadurch ein möglichst hohes Maß an Lebensqualität und Selbstständigkeit zu gewähren und Pflegebedürftigkeit sowie Begleiterkrankungen und Sekundärkomplikationen zu verhindern.

2.1.4.1 Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie ist abhängig von Alter, Schweregrad, Vielfalt der klinischen Symptome und dem Verlauf. Allgemein wird bei Patienten, die jünger als 70 Jahre sind, eine Monotherapie mit Dopamin-Agonisten versucht, bei älteren Patienten wird eine Kombinationstherapie angewandt, die als festen Bestandteil L-Dopa enthält.

L-Dopa ist die Vorstufe von Dopamin, welches selbst die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann und deswegen nicht direkt als Therapeutikum eingesetzt wird. Durch Decarboxilierung des L-Dopa entsteht das therapeutisch wirksame Dopamin. Da allerdings nur weniger als 5 % der eingenommenen Dosis am Wirkort, nämlich dem ZNS, ankommt, wird zusätzlich immer ein Decarboxylase-Hemmer gegeben, der die Umwandlung des L-Dopa in der Peripherie verhindert, selber die Blut-Hirn-Schranke aber nicht durchdringen kann und somit neben einer Wirksteigerung auch eine Reduzierung der peripheren Nebenwirkungen erzielt. L-Dopa ist das wirksamste Parkinson-Medikament, nimmt jedoch keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression. Die Lebenserwartung ist allerdings seit Einführung der L-Dopa-Therapie durch seltenere krankheitsbedingte Komplikationen gestiegen.

Zu den Nebenwirkungen zählen neben Vomitus und Nausea auch psychotische Episoden, Miktionsstörungen und gastrointestinale Nebenwirkungen, die durch die Gabe von Domperidon deutlich gemindert werden können. Langfristig kommt es häufig zu Dyskinesien, die den Erkrankten deutlich in seiner Lebensqualität einschränken können, weswegen L-Dopa erst bei älteren Patienten Einsatz finden sollte.

Weitere mögliche Medikamente sind Dopamin-Agonisten, die die Dopamin-Rezeptoren stimulieren. Durch ihre längere Halbwertszeit lassen sich L-Dopa-Wirkungsschwankungen vermeiden bzw. reduzieren. Außerdem kann in einer

Kombinationstherapie mit L-Dopa dessen Gesamtdosis verringert und das Auftreten L-Dopa-induzierter Bewegungsstörungen verzögert werden.

Man unterteilt die Dopamin-Agonisten in Ergot- und Non-Ergot-Dopamin-Agonisten, die sich hinsichtlich spezifischer Nebenwirkungen unterscheiden. So kommt es bei Anwendung von Non-Ergot-Dopamin-Agonisten gehäuft zu Schlafattacken, während Einnahme von Ergot-Präparaten verantwortlich für die Entstehung von Fibrosen insbesondere an Pleura und Endokard sein soll. Des Weiteren kann es bei allen Dopamin-Agonisten zu orthostatischen Dysregulationen, Nausea und Psychosen kommen.

Substanz	Gruppe	HWZ (h)	Elimination
Apomorphin	Non-Ergot	0,5	
Bromocriptin	Ergot	6	hepatisch
Cabergolin	Ergot	65	hepatisch
alpha-Dihydroergo- criptin	Ergot	15	hepatisch
Lisurid	Ergot	2-3	hepatisch/ renal
Pergolid	Ergot	7-16	hepatisch/ renal
Pramipexol	Non-Ergot	8-12	renal
Ropinirol	Non-Ergot	6	renal

Tabelle 1: Pharmakologische Charakteristika von Dopamin-Agonisten (aus: Oertel u. Schulz, 2003 (Oertel et al. 2003))

Auch COMT- und MAO-Hemmer kommen zum Einsatz, die die Abbauraten durch Enzymhemmung vermindern. COMT-Hemmer zeigen in der Behandlung von Fluktuationen eine gute Wirksamkeit; MAO-Hemmer finden in der symptomatischen Therapie im Frühstadium ihren Einsatz.

Zur Behandlung des Neuroleptika-induzierten Parkinson-Syndroms nutzt man insbesondere Anticholinergika, um die entstandene Imbalance zwischen Dopamin und Acetylcholin wieder auszugleichen.

2.1.4.2 Weitere Therapiemethoden

Die Implantation von Hirnschrittmachern soll insbesondere die Symptome des Rigors und des Tremors reduzieren, indem eine Stimulation des Zielareals mit Hilfe eingelegter Elektroden den Tremor unterbricht. Die Nebenwirkungen sind im Vergleich zur konventionellen Hochfrequenz-Koagulation deutlich geringer.

Zur Korrektur der durch M. Parkinson verursachten Fehlhaltung (Rigor, Akinese) wird der Einsatz von Physiotherapie empfohlen. Akustische, optische und taktile Stimuli sollen als Hilfen zur Überwindung der parkinsonistischen Hemmung dienen. Der Tremor hingegen spricht auf Krankengymnastik nicht an.

Außerdem hilfreich sind Logopädie, Ergotherapie und Selbsthilfegruppen.

2.1.5 Prognose

Die Prognose ist abhängig von der Verlaufsform. Während der Tremordominanztyp und der Äquivalenztyp als günstig anzusehen sind, ist die Prognose des akinetisch-rigiden Typs häufig mit einem demenziellen Abbau und einer schlechteren Prognose verbunden.

Unter langjähriger L-Dopa-Therapie treten dosisabhängige und dosisunabhängige Fluktuationen der Beweglichkeit auf. Der antiparkinsonistische Effekt lässt nach 5-jähriger L-Dopa-Therapie nach; die Wirkdauer verkürzt sich auf 2 Stunden, es kommt zur sogenannten end-of-dose-Akinese. Spätestens dann sollten häufigere kleine Dosen bzw. retard-Präparate zur Nacht zur besseren Einstellung bevorzugt werden.

Im weiteren Verlauf tritt häufig ein On/Off-Phänomen auf, bei dem sich unabhängig von der Medikation Phasen guter Einstellung (On-Phase) oder sogar überschüssiger Beweglichkeit mit akinetischen Off-Phasen abwechseln. Dieses lässt sich nur schwer beeinflussen.

2.2 Schmerzen bei Morbus Parkinson

Schmerz als Symptom bei der Parkinson-Erkrankung wurde bereits im 19. und frühen 20. Jahrhundert beschrieben (Parkinson, 1817; Charcot, 1877; Gowers, 1888; Mendel, 1911; Lewy, 1923). Gowers erklärt Schmerz bei Parkinson-Erkrankten infolge von Rheuma, schmerzvollen Muskelkrämpfen und schmerzhaften Sensationen, die nicht mit einer gestörten Motorfunktion assoziiert sind. Die Patienten klagten über lokalisierte Hitze- oder Kälteempfindungen, die Gowers in Zusammenhang mit einer vasomotorischen Instabilität bringt. Er vermutet, dass die thermische Instabilität aus autonomen Störungen der Erkrankung resultiert.

In einer Studie im Columbia-Presbyterian Medical Center wurden Patienten mit Hilfe der „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ zu ihren Schmerzen befragt (Ford 1998). Dabei gaben 33 von 39 Befragten (85 %) an, gelegentlich Schmerzen zu empfinden. Das Spektrum der Schmerzwahrnehmung ist dabei weit gestreut.

2.2.1 Prävalenz

Die Prävalenz von Schmerzen bei Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, wird mit unterschiedlichen Häufigkeiten angegeben. Sie liegt zwischen 40 % (Ford 1998) und 65 % (Giuffrida et al. 2005). Dabei können Schmerzen der Parkinson-Erkrankung vorausgehen.

2.2.2 Einteilung der Schmerzen

2.2.2.1 Einteilung nach Ford

Die Schmerzen lassen sich nach Ford (1998) in fünf verschiedene Kategorien einteilen (Ford 1998)

- muskuloskelettaler Schmerz
- neuritischer oder radikulärer Schmerz
- Dystonie-assoziiertes Schmerz
- primärer oder zentraler Schmerz
- Akathisia/ Unruhe

Guiffrida et al. (Guiffrida et al. 2005) untersuchten in einer Studie die Verteilung der verschiedenen Schmerzkategorien in einem Kollektiv von 269 Parkinson-Patienten.

Der am häufigsten auftretende Schmerztyp ist der muskuloskelettale Schmerz, unter dem 94 % der Parkinson-Patienten mit klinischen Schmerzen leiden (Guiffrida et al. 2005). Er tritt in Form von Muskelkrämpfen, Gelenk- sowie Muskelschmerzen auf. Auch Muskelsteifigkeit und Spasmen können zu muskuloskelettalen Schmerzen führen. Durch die Rigidität und Immobilität werden diese Schmerzen noch verstärkt, können teilweise aber durch Einnahme von L-Dopa und krankengymnastische Übungen gebessert werden.

Der neuritische oder radikuläre Schmerz ist in dem Gebiet eines Nerven bzw. einer Nervenwurzel lokalisiert und mit Zeichen einer Nervenschädigung oder einer Wurzelverletzung assoziiert. Er betrifft 8 % der Parkinson-Patienten mit Schmerzen (Guiffrida et al. 2005). Der neuritische Schmerz zeichnete sich aus durch Parästhesien, Dysästhesien, brennende Sensationen und schmerzhaftes Kribbeln.

Als Dystonie werden unwillkürlich auftretende Muskelkontraktionen bezeichnet, bei denen es zu Verdrehungen von Gliedern oder auch des ganzen Körpers kommt und die entweder phasisch oder anhaltend auftreten. Die Dystonien stehen dabei häufig in Zusammenhang mit der dopaminergen Medikation und können beispielsweise als dopaminerges Defizit am frühen Morgen auftreten, als „wearing-off“-Phänomen bei Nachlassen der Medikation im Laufe des Tages oder auch als Dyskinesien bei Erreichen des höchsten Dopamin-Spiegels nach Medikamentengabe.

Zentrale Schmerzen gehen auf direkte Läsionen oder abnorme Funktionen innerhalb des zentralen Nervensystems zurück. Meist wird dabei eine Läsion des Thalamus als ursächlich für die Entstehung des zentralen Schmerzes angesehen. Zentrale Schmerzen sind wahrscheinlich eine direkte Konsequenz der Parkinson-Erkrankung und nicht auf Dystonie oder andere motorische Manifestationen zurückzuführen.

Die Akathisie bei der Parkinson-Erkrankung ist definiert als eine subjektive innere Unruhe, bei der es zu einem Unvermögen kommt, ruhig stehen, sitzen oder liegen zu bleiben und das ständige Bedürfnis besteht, seine Körperhaltung zu verändern. Unter ihr leiden etwa 10 % der Patienten mit einem schmerzhaften Parkinson-Syndrom (Guiffrida et al. 2005).

2.2.2.2 Einteilung nach Lee

Lee et al. unterteilten den Schmerz weiter in Abhängigkeit von der Ursache der Schmerzen (Lee et al. 2006):

- a) Unterteilung in neuropathischen oder nozizeptiven Schmerz
- b) Einteilung der Schmerzen in Abhängigkeit davon, in welchem Zusammenhang er mit der Parkinson-Erkrankung steht (basierend auf dem Modell, welches in der Tumorbehandlung eingesetzt wird):
 - direkt Parkinson-assoziiertes Schmerz
 - Therapie-assoziiertes Schmerz
 - indirekt Parkinson-assoziiertes Schmerz
 - nicht Parkinson-abhängiger Schmerz
 - andere/verschiedene Ursachen

In einer Studie mit 285 Parkinson-Patienten untersuchten Lee et al. (Lee et al. 2006), welcher Natur die Schmerzen der Patienten sind. Bei 94,7 % der Patienten wurde der Schmerz als nozizeptiver Schmerz klassifiziert, nur 5,3 % der Schmerzen waren neuropathisch.

Als direkt Parkinson-assoziiertes Schmerz gelten Schmerzen, welche die folgenden Kriterien erfüllen:

- sie müssen sich durch die Parkinson-Therapie bessern
- sie müssen auf der stärker von der Parkinson-Erkrankung betroffenen Seite dominieren
- sie müssen sich in eine der durch Ford et al. aufgestellten Kategorien einteilen lassen
- sie dürfen anhand der Krankengeschichte auf keine andere Ursache zurückzuführen sein.

Der Parkinson-Therapie assoziiertes Schmerz umfasst Schmerzen, die sich durch die Behandlung der Erkrankung erklären lassen. So können einige zur Therapie eingesetzten Medikamente oder andere Therapie-Komplikationen wie beispielsweise Dyskinesien Schmerzen verursachen. Eine bestehende Assoziation zwischen Schmerz und Motorkomplikationen der Parkinson-Erkrankung zeigten auch Tinazzi et al. auf (Tinazzi et al. 2006). Sie beschrieben Schmerz als wichtigen Befund beim M. Parkinson

und wiesen nach, dass bei den meisten Patienten erst nach Beginn der medikamentösen Therapie Schmerzen auftreten. Zudem zeigten sie, dass der Schmerz unabhängig von klinischen Variablen wie den medikamentösen Nebenwirkungen und Depression auftritt. Sie fanden eine signifikante Assoziation zwischen Schmerzstärke und der Stärke von Motorkomplikationen. Eine scheinbare Assoziation von Erkrankungsdauer, Therapiedauer und der L-Dopa-Dosis führten sie auf Confounding dieser Faktoren zurück. Tinazzi et al. fanden für die Parkinson-assoziierten Schmerzen mehrere mögliche Erklärungen: zum einen ist der Schmerz möglicherweise durch die anhaltenden Muskelhyperaktivität verursacht, zum anderen liegen Motorkomplikationen und Schmerz eventuell ähnliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde. Auch Guiffrida et al. beschrieben in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen den klinischen Schmerzen und den Motorfluktuationen (Guiffrida et al. 2005), der bei etwa einem Drittel der Parkinson-Patienten auftrat. Sie konnten hingegen keine Korrelation der Schmerzen mit dem Alter, der Erkrankungsdauer oder dem Erkrankungsstadium sowie zur L-Dopa (Äquivalent)-Dosis finden.

Zu dem indirekt Parkinson-assoziierten Schmerz zählen Schmerzen, welche beispielsweise durch Stürze verursacht werden, zu denen es bei den Parkinson-Patienten häufiger kommt. Nicht Parkinson-abhängige Schmerzen lassen sich auf eine andere Ursache zurückführen, beispielsweise Schmerzen bei Arthritis oder bei Angina pectoris. Alle Schmerzen, die sich nicht ohne weiteres in eine der oben aufgeführten Gruppen einordnen lassen, werden in der letzten Gruppe „Schmerzen verschiedener Ursachen“ zusammengefasst.

Als häufigste Schmerzform kam in dem Studienkollektiv von Lee et al. (Lee et al. 2006) der nicht Parkinson-abhängige Schmerz vor (64,2 %). Dieser Schmerz trat stärker und konstanter auf als der Parkinson-abhängige Schmerz. Der Parkinson-abhängige Schmerz war hauptsächlich muskuloskelettaler Natur (67 %) oder kam als Dystonie vor (26,4 %). Die mittlere Schmerzstärke der verschiedenen Untergruppen der Parkinson-abhängigen Schmerzen (direkt Parkinson-assoziiertes Schmerz, Therapie-assoziiertes Schmerz und indirekt Parkinson-assoziiertes Schmerz) unterschied sich nicht signifikant. Ebenfalls ließ sich keine Korrelation zwischen der Intensität der Schmerzen und dem Krankheitsstadium finden.

2.2.3 Einfluss des Dopamin

2.2.3.1 Dopamin

Dopamin ist ein Zwischenprodukt der Biosynthese von Noradrenalin und Adrenalin und hat ähnlich wie die beiden Folgeprodukte einen allgemein aktivierenden Effekt, wirkt aber beispielsweise im nigrostriatalen Regelkreis vorwiegend inhibitorisch.

Dopamin kommt im nigrostriatalen System, im mesokortikolimbischen System, im tuberoinfundibulären System sowie in den Fasern des hinteren Hypothalamus, die ins Rückenmark ziehen, vor.

Eine gesteigerte Dopaminproduktion im mesokortikolimbischen System löst den „reward“-Mechanismus aus, der in Form einer Belohnung angenehme Gefühle verursacht. Ein Dopaminmangel im nigrostriatalen System verursacht hingegen die Parkinson-Erkrankung.

2.2.3.2 Einfluss des Dopamins

Mit Hilfe eines Tierexperimentes an Ratten wurde eine mögliche Erklärung für die vorkommenden Schmerzen gefunden. Es konnte nachgewiesen werden, dass nigrale Neurone auf mechanische Reize mit niedriger Intensität reagieren, während striatale Neurone auf noxische Stimuli antworten. Die Basalganglien enthalten also Neurone mit somatosensorischer Funktion (Chudler & Dong 1995). Die Behauptung, dass die Basalganglien an der Schmerzmodulation beteiligt sind, wurde durch unterschiedliche Studien unterstützt, die zeigten, dass die Stimulation der Substantia nigra Neurone in der Lamina V des Hinterhorns des Rückenmarks aktiviert, die die Antwort auf nozizeptive Reize hemmen (Barnes et al. 1979). Es wird vermutet, dass diese deszendierende Hemmung durch dopaminerge Neurone beim M. Parkinson vermindert ist und sie somit als Erklärung für die zentralen Schmerzen dienen könnte (Burkey et al. 1999).

Ebenfalls an Ratten wurde die unterschiedliche Wirkung von D₁- und D₂-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten auf die Schmerzwahrnehmung untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl D₁-Antagonisten als auch D₂-Agonisten eine Hypalgesie verursachen, ebenso wie D₁-Agonisten in niedriger Dosierung. D₂-Antagonisten verursachen hingegen eine Hyperalgesie (Gao et al. 2000).

In einer PET-Studie wurde gezeigt, dass den striatalen D₂-Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Schmerzverarbeitung zukommt. Dabei bestimmt die Anzahl verfügbarer striataler D₂-Rezeptoren das Ausmaß der zentralen Schmerzhemmung derart, dass weniger verfügbare Rezeptoren mit einer niedrigeren Wahrnehmung von Schmerz korrelieren (Hagelberg et al. 2002; Hagelberg et al. 2004).

Die pallidale sowie die subthalamische Tiefenhirnstimulation unterstützt bei Parkinson-Patienten die Interaktion der Basalganglien und des Schmerzsystems und führt zur Milderung von Schmerz und Dysästhesien (Loher et al. 2002). Auch die Gabe von L-Dopa führt zu einem verminderten Schmerzempfinden. So zeigte sich in einer Studie von Gerdelat-Mas et al. (Gerdelat-Mas et al. 2007) eine signifikante Steigerung der objektiven Schmerzschwelle durch L-Dopa in ansonsten schmerzfreien Parkinson-Patienten. Gesunde Kontrollen profitierten hingegen nicht von einer L-Dopa-Gabe. In dieser Studie wurden außerdem veränderte Schmerzschwellen von Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden, auf die im nächsten Abschnitt näher eingegangen wird.

2.2.4 Veränderung bei Parkinson-Patienten

Es gibt nur wenige und widersprüchliche Studien über die Schmerzwahrnehmung von Patienten mit Morbus Parkinson. Als Schmerzschwellen der Patienten wurden dabei niedrigere, höhere und gleiche Schwellen im Vergleich zu Gesunden gefunden (Guieu et al. 1992; Massetani et al. 1989; Urakami et al. 1990).

Djaldetti et al. (Djaldetti et al. 2004) untersuchten in einer Studie die Schmerzwahrnehmung von Parkinson-Patienten mit Hilfe der Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle. Als Hauptergebnis der Studie wies er dabei nach, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwellen haben, welche bei Patienten mit Schmerzen niedriger liegen als bei schmerzfreien Patienten. Dabei ist dies deutlicher in der stärker betroffenen Seite zu zeigen.

Zusammenfassend waren die Ergebnisse von Djaldetti et al. also:

- 1.) Parkinson-Patienten haben eine signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwelle (HPT) als Kontrollpersonen
- 2.) Patienten mit schmerzhafter Parkinson-Erkrankung haben eine niedrigere HPT als Patienten ohne Schmerzen
- 3.) die Hitzeschmerzschwelle ist in der stärker betroffenen Seite niedriger
- 4.) es gibt keinen Unterschied der experimentellen Schmerzwahrnehmung zwischen „On“- und „Off“-Phasen

Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, dass zentraler Schmerz bei Patienten mit M. Parkinson mit einer gesteigerten Wahrnehmung schmerzhafter Reize einhergeht. Nachgewiesen wurde auch, dass experimentell ausgelöster Schmerz in medikationsfreien Phasen stärker wahrgenommen wurde, was sich an reduzierten objektiven und subjektiven Schmerzschwellen zeigen ließ (Djaldetti et al. 2004; Gerdelat-Mas et al. 2007). In neueren Untersuchungen stellte man zudem fest, dass L-Dopa eine bei Parkinson-Patienten reduzierte Reflexschwelle normalisiert, während L-Dopa bei gesunden Kontrollen keinen Einfluss auf die Reflexschwelle des RIII-Reflexes hat (Gerdelat-Mas et al. 2007). So sind die objektiven Reflexschwellen der Patienten im medikationsfreien Off niedriger als die der Probanden, nach Einnahme von L-Dopa unterscheiden sich diese jedoch nicht mehr signifikant. Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass die verstärkte Nozizeption bei Parkinson-Patienten durch eine verminderte dopaminerge deszendierende Schmerzhemmung zustande kommt.

Ähnliche Ergebnisse fanden auch Brefel-Courbon et al. (Brefel-Courbon et al. 2005). Sie beschäftigten sich in ihrer Studie zudem mit der zerebralen Aktivität während der Stimulation mit Schmerzreizen vor und nach Gabe von L-Dopa. Dabei stellte sich bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikante Steigerung der Schmerz-induzierten Aktivierung der rechten posterioren Insel, dem rechten präfrontalen Kortex und dem linken anterioren cingulären Kortex im medikationsfreien „Off“ dar. Im „On-Stadium“ ist dagegen eine Aktivitätssteigerung in der rechten posterioren Insel nachzuweisen. Die Gabe von L-Dopa führte bei den Parkinson-Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Schmerz-induzierten Aktivierung der rechten posterioren Insel und dem linken anterioren cingulären Kortex. Dabei trat die Schmerz-induzierte Aktivierung hauptsächlich ipsilateral zu den experimentellen

Schmerzreizen auf. Dies könnte sich durch zerebrale Plastizität und funktionelle Adaptation erklären lassen, die aus den zerebralen Läsionen und Dysfunktionen resultieren (Brefel-Courbon et al. 2005). Brefel-Courbons Hauptbefunde waren:

- L-Dopa normalisiert die abnorme Schmerz-induzierte zerebrale Aktivierung bzw. die zerebrale Überaktivierung und kann dadurch Einfluss auf die sensorisch-diskriminative und affektiv-kognitive Schmerzdimension bei Parkinson-Patienten haben; somit hat L-Dopa einen positiven Effekt auf klinische Schmerzen bei Parkinson-Patienten
- Die Basalganglien und das dopaminerge System sind vermutlich an der Verarbeitung der Schmerzinformation beteiligt, so dass die dopaminerge Neurodegeneration möglicherweise eine Hypersensitivität in verschiedenen Kortexarealen bewirkt

Braak et al. (Braak et al. 2007) konnten nachweisen, dass es bei Parkinson neben Veränderungen auf zerebraler Ebene (Brefel-Courbon et al. 2005; Schestatsky et al. 2007) sowie bei der deszendierenden Schmerzhemmung (Djaldeiti et al. 2004; Gerdelat-Mas et al. 2007) auch Veränderungen auf spinaler Ebene gibt. In einer post-mortem Studie untersuchten sie pathoanatomische Veränderungen bei Parkinson-Patienten und fanden die für Parkinson charakteristischen Einschlusskörperchen sowohl im Hirnstamm als auch im Rückenmark. Im Rückenmark liegen die Veränderungen vor allem in der Lamina I des dorsalen Hinterhorns. Zudem zeigen viele multipolare Projektionsneurone mittlerer Größe in den intermediomedialen und intermediolateralen Nuclei des Rückenmarks Parkinson-assoziierte Immunreaktionen. Interessanterweise sind die Neurone der Lamina I nicht erst im späteren Krankheitsverlauf betroffen, sondern zeigen schon in frühen Stadien pathologische Veränderungen. Da die Lamina I Neurone enthält, die spezifisch auf nozizeptiven Input reagieren (Handwerker 1999), können Läsionen dort im Hinblick auf die Entstehung von Parkinson-assoziierten Schmerzen eine wichtige Rolle spielen.

2.3 Schmerzverarbeitung und Schmerzweiterleitung

2.3.1 Schmerz

Schmerz ist eine komplexe Sinneswahrnehmung unterschiedlicher Qualität, die in der Regel als lebenswichtiges Symptom von Bedeutung ist und in chronischer Form einen eigenständigen Krankheitswert erlangt (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2001). Die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) gibt folgende Definition für den Schmerz:

“an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage” (IASP, 1979)

Beim peripheren Nervensystem unterscheidet man motorische, sensorische und autonome Nerven sowie myelinisierte und nicht-myelinisierte Fasern. Schmerz wird über verschiedene Nervenfasern geleitet (siehe Tabelle 2). Die einzelnen Fasern differieren im Durchmesser und in ihren Funktionen: während die großen A β -Fasern motorisch sind und zur Muskelkontrolle dienen, wird über die kleineren A δ -Fasern vorwiegend Kälteschmerz sowie elektrischer Schmerz und über die C-Fasern hauptsächlich Wärmeschmerz weitergeleitet. A β -Fasern leiten zudem noch elektrischen Schmerz sowie Berührungsempfinden.

Schmerzwahrnehmung wird oft in einen ersten scharfen und lokalisierten Schmerz und einen zweiten dumpferen Schmerz unterschieden, wobei erster Schmerz hauptsächlich über A δ -Fasern vermittelt und zweiter über die dünneren C-Fasern geleitet wird.

	Ummantelung:	Durchmesser:	Leitungsgeschwindigkeit:
A α / β -Fasern	markhaltig	8-14 μ m	40-90 m/s
A δ -Fasern	markhaltig	2-5 μ m	2-40 m/s
C- Fasern	marklos	<2 μ m	<2 m/s

Tabelle 2: Darstellung der verschiedenen schmerzleitenden Nervenfasern

Wird ein Nerv elektrisch gereizt, ist die Reizschwelle der einzelnen Axone umgekehrt proportional zu ihrem Durchmesser. Ein elektrischer Reiz wird schmerzhaft, sobald er stark genug ist, dünne markhaltige A δ -Fasern zu erregen. Die über diese Fasern vermittelte Schmerzempfindung setzt sofort ein und ist stechend; diese Art von Schmerz

wird auch als 1. Schmerz bezeichnet. Werden zusätzlich C-Fasern erregt, so wird der Schmerz stärker und der Schmerzreiz dauert länger an. Dieser 2. Schmerz ist oft von bohrendem oder brennendem Charakter.

Bei Reizwiederholung verhalten sich diese beiden Fasern unterschiedlich: während der 1. Schmerz sich kontinuierlich abschwächt, nimmt der 2. Schmerz zu. Die A δ -Fasern reagieren bei wiederholter Reizung mit einer verminderten Antwort, während die Zunahme des durch die C-Fasern vermittelten Schmerzes vermutlich auf einer zentralen Summation an den Synapsen im Hinterhorn des Rückenmarks beruht.

2.3.2 Nozizeptor

Der Nozizeptor ist ein Sinnesrezeptor, der für die Wahrnehmung von schmerzhaften Reizen verantwortlich ist. Er ist ein aktiver Bestandteil des Gewebes, der in Haut, Bändern, Sehnen, Muskulatur und Gelenken vorkommt. Morphologisch besteht der Nozizeptor aus freien Nervenendigungen, deren Reizung zu schmerzhaften Empfindungen führt. Die Stimulation kann sowohl durch chemische, thermische als auch durch mechanische Reize erfolgen, wobei die Aktivierung des Rezeptors Signalcharakter hat.

Das Axon des Nozizeptors ist ein sogenanntes exponiertes Axon, es ist also nur teilweise von Schwannzellen umhüllt. An diesen freien Stellen ist es chemischen Reizen des Interstitiums direkt ausgesetzt. Das Axoplasma enthält Substanz P, calcitonin gene-related peptide (CGRP), Neurokinin A und andere Neuropeptide speichernde Vesikel, die bei Erregung freigesetzt werden. Substanz P wirkt dabei vasodilatierend und permeabilitätssteigernd, wodurch es bei Schmerzreizen zu einer gesteigerten Durchblutung und einer Ödembildung kommen kann. Durch Freisetzung von Substanz P oder anderen Neuropeptiden kann es im Extremfall zu einer neurogenen Entzündung kommen, bei der die Fortleitung der Aktionspotentiale antidrom, das heißt vom ZNS zum Nozizeptor verlaufen. Eine neurogene Entzündung ist also durch neuropeptidvermittelte Vasodilatation und Plasmaextravasation gekennzeichnet. Die Freisetzung der Neuropeptide dient dabei dem Schutz des Gewebes durch Stimulation der Fibroblasten-Proliferation sowie der Förderung der Angiogenese und damit der Beschleunigung der Wundheilung.

2.3.3 Funktion

Der Nozizeptor hat eine im Vergleich zu anderen rezeptiven Endigungen hohe Reizschwelle. Für seine Erregung durch mechanische Reize sind Kräfte erforderlich, die im gewebebedrohlichen Bereich liegen. Ohne Einwirkung von nozizeptiven Stimuli sind die Rezeptoren nicht aktiv, es werden also keine Aktionspotentiale generiert.

Neben mechanischen Stimuli sind die Rezeptoren auch durch chemische und thermische Reize aktivierbar. Bei Freisetzung von Bradykinin oder Serotonin ins entzündete Gewebe wird der Nozizeptor sensibilisiert, wodurch seine Reizschwelle gesenkt wird und er auf Schmerzreize empfindlicher reagiert. Für die Aktivierung ist eine Bindung biologisch aktiver Substanzen erforderlich.

2.3.4 Rückenmark und Verarbeitung

Unter Verarbeitung ist die Verstärkung, Abschwächung und Kontrastierung der neuronalen Aktivität zu verstehen.

Die affektiven Impulse der Nozizeptoren gelangen über die Hinterwurzel ins Hinterhorn der grauen Substanz. Die C-Fasern werden in den Laminae I+II, dem oberflächlichen Hinterhorn, sowie in den Laminae IV-VI, dem Hals des Hinterhorns, auf ihr 2. nozizeptives Neuron umgeschaltet. Die A δ -Fasern haben ihre erste Synapse in der Lamina I, in der nozizeptiv spezifische Neurone liegen, die ausschließlich auf Schmerzreize reagieren. In den Laminae IV-VI liegen vorwiegend konvergente Nervenzellen, die möglicherweise als erster Filter für Schmerzimpulse dienen.

Die Axone der nachgeschalteten Zellen kreuzen entsprechend dem spinalen Niveau direkt auf die kontralaterale Seite, auf der sie dann in den nozizeptiven Trakten aufsteigen.

Die in der Lamina I gelegenen Neurone sind auch an der Auslösung von Hyperalgesie und Schmerzchronifizierung beteiligt.

2.3.4.1 Nozizeptive Synapse

Die Endverzweigung der afferenten nozizeptiven Faser bildet die Präsynapse, deren Vesikel Substanz P und Glutamat als nozizeptiven Haupttransmitter enthalten. Auf der postsynaptischen Seite gibt es die entsprechenden Rezeptoren. Zwei Haupttypen des Glutamaterezeptors sind der N-methyl-D-aspartat- (NMDA-) Rezeptor, der einen

Calcium-Kanal steuert, sowie der α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol- (AMPA-) Rezeptor, der einen Natrium-Kanal steuert. Die Axone der postsynaptischen Zellen projizieren zu höheren nozizeptiven Zentren.

2.3.4.2 Tractus spinothalamicus lateralis

Der Ursprung dieses Tractus liegt im Hinterhorn des Rückenmarks (Laminae V-VII). Die Fasern kreuzen im selben oder im benachbarten Segment auf die Gegenseite und steigen dann im Vorderseitenstrang auf zum Thalamus, in dem zwei Endgebiete liegen: der Nucleus ventralis posterolateralis im lateralen Thalamus und die Nuclei ventralis lateralis et medianus. Der Weg über den lateralen Thalamus, der auch Tractus neospinothalamicus genannt wird, weil er phylogenetisch jünger ist, projiziert im Kortex hauptsächlich auf den Gyrus postcentralis. Er vermittelt insbesondere die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes, dient also der Reizidentifikation. Der auch als Tractus paläospinothalamicus bezeichnete Weg über den medialen Thalamus ist für die affektiv-emotionale Schmerzwahrnehmung verantwortlich, er projiziert beispielsweise in das Frontalhirn oder den insulären Kortex.

2.3.4.3 Tractus spinoreticularis

Dieser Tractus hat dieselben Ursprungsneurone wie der Tractus spinothalamicus lateralis. Er steigt ebenfalls nach Kreuzung der Axone im Vorderseitenstrang auf. Sein Weg zum Thalamus ist mehrfach durch Synapsen unterbrochen; Zwischenstationen befinden sich in der Formatio reticularis der Medulla oblongata und der Pons. Über diesen Weg wird der tiefe, dumpfe und chronische Schmerz vermittelt.

2.3.4.4 Tractus spinomesencephalicus und Tractus spinoparabrachialis

Diese Tractus leiten Fasern zum Mesencephalon und zur dort gelegenen Formatio reticularis in Nähe des periaquäduktalen Höhlengrau und des parabrachialen Areals. Von dort werden die Fasern zum Corpus amygdaloideum projiziert.

2.3.4.5 Thalamus

Schmerzhafte Reize werden zunächst zum Hinterhorn des Rückenmarks geleitet, von wo aus sie über den Tractus spinothalamicus den medialen bzw. lateralen Thalamus erreichen. Der Thalamus ist die zentrale Verschaltungsstelle für alle Signale, die vom bzw. zum Kortex gelangen. Er ist dabei nicht nur für die Verschaltung zuständig, sondern moduliert und koordiniert gleichzeitig die einzelnen Signale. Der Thalamus gilt als „Tor zum Bewusstsein“, ist außerdem zuständig für die Motorik sowie die Aufrechterhaltung des Wach- und Bewusstseins. Während der laterale Thalamus für die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes verantwortlich ist, wird die emotional-kognitive Komponente über den medialen Thalamus vermittelt.

2.3.4.6 Schmerzwahrnehmung

Der Kortex ist der Entstehungsort bewusster Schmerzwahrnehmung. In PET-Studien konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass Schmerzreize in den meisten Fällen zu einer Aktivierung der somatosensorischen kortikalen Projektionsfelder S1 und S2, der Inselregion sowie des anterioren Gyrus cinguli führen (Brefel-Courbon et al. 2005; Handwerker 1999). In einigen Studien konnte zudem noch eine Aktivierung des Thalamus, des zentralen Höhlengrau, von Teilen der Basalganglien sowie Teilen des Cerebellums nachgewiesen werden (Handwerker 1999).

2.3.4.7 Zentrale Schmerzhemmung

Kontrollstationen der zentralen Schmerzhemmung liegen im zentralen Höhlengrau des Mittelhirns und in den Raphekernen. Die Raphekerne werden über den Tractus spinoreticularis durch nozizeptive Signale aktiviert und erhalten außerdem Signale aus Kortex und Hypothalamus.

Interneurone im Hinterhorn bilden verschiedene Transmitter, die eine Hemmung der Übertragung von C-Faser-Input bewirken. Dazu zählen beispielsweise Adenosin und GABA. Die Hemmung setzt präsynaptisch an den Endigungen der nozizeptiven Afferenzen und postsynaptisch an den Übertragungsneuronen im Hinterhorn an. Diese sogenannte segmentale Hemmung ist dabei innerhalb des Hinterhorns organisiert. Daneben gibt es die descendierende Hemmung, bei der die Axone der hemmenden Neurone im Hinterhorn enden. Ihre Zellkörper liegen im Hirnstamm und nehmen ihren Ausgang von serotonergen und noradrenergen Zellgruppen (Handwerker 1999). Die

absteigenden Axone der deszendierenden Schmerzhemmung ziehen dabei hauptsächlich im dorsolateralen Strang des Rückenmarks. Die Neurone des zentralen Höhlengrau, auch als periaquäduktale graue Substanz (PAG) bezeichnet, spielen eine zentrale Rolle. Im PAG ist die Dichte der Opioidrezeptoren hoch, so dass vermutet wird, dass die Opioidwirkung unter anderem über das zentrale Höhlengrau vermittelt wird. Es bestehen jedoch kaum direkte Projektionen zwischen PAG und Hinterhorn des Rückenmarks, sondern es sind serotonerge Kerne wie der Nucleus raphe magnus und noradrenerge Kerne, beispielsweise der Locus coeruleus, zwischengeschaltet. Die Axone des Nucleus raphe magnus verlaufen im dorsolateralen Funikulus abwärts. Sie hemmen nozizeptorisch und multirezeptorisch die Nervenzellen der Laminae I, II und V.

Die Hemmung geschieht entweder auf direktem Wege oder über Interneurone, die als Transmitter Enkephalin verwenden. Das Enkephalin wird auch von anderen Neuronen der Raphekerne und des zentralen Höhlengrau zur Aktivierung des Schmerzhemmsystems benutzt. Es ist ein β -Endorphin, welches als Transmitter hypothalamischer Neurone im zentralen Höhlengrau freigesetzt wird und zur Schmerzhemmung führt.

2.3.5 Wind Up

Dieses Phänomen beruht auf spinalen Vorgängen, die zu zentraler Hypersensibilität und somit zu anhaltender Schmerzverstärkung führen.

Wird bei gleich bleibender Intensität und hoher Frequenz wiederholt stimuliert, so führt dies zu einem Anstieg der Erregbarkeit von Rückenmarksneuronen. Die Ursache für die gesteigerte Erregbarkeit liegt dabei in der temporalen Summation der nozizeptiven Aktivität.

Die Schmerzfasern erreichen über die hintere Wurzel das Rückenmark und steigen im Tractus posterolateralis 1-3 Segmente auf bzw. ab. Sie enden an den Neuriten des Hinterhorns, wo zwei verschiedene Schmerzwege beginnen, die beide den lateralen Teil des Tractus spinothalamicus nutzen:

- Tractus neospinothalamicus für die Übermittlung schneller, hauptsächlich mechanischer und thermischer Schmerzen
- Tractus paleospinothalamicus zur Fortleitung langsamer und dumpfer Schmerzen

An den Rückenmarkssynapsen der langsam leitenden C-Fasern wird Substanz P als Transmitter freigesetzt. Substanz P wird synthetisiert, in den synaptischen Spalt abgegeben und dort nur langsam wieder abgebaut, wodurch seine Konzentration im synaptischen Spalt kontinuierlich ansteigt. So kann die Schmerzempfindung noch anhalten, auch wenn der Schmerzreiz schon wieder abgeklungen ist.

Eine wiederholte Stimulation des N. suralis mit hohen Frequenzen hat eine progrediente Zunahme des subjektiven Schmerzempfindens zur Folge und geht mit einer abfallenden NFR-Schwelle (siehe 2.4) einher. Dieses Phänomen der temporalen Summation des NFR wird als menschliches Korrelat zum „Wind up“ im spinalen Hinterhorn angesehen (Skljarevski & Ramadan 2002).

2.4 Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)

Der Nozizeptive Flexorreflex (NFR), auch RIII-Reflex genannt, ist ein physiologischer, polysynaptischer Reflex. Er gilt als Messinstrument, um die individuelle Schmerzempfindung zu objektivieren (Willer 1977). Der NFR basiert auf der Auslösung spinaler Reflexe, die relativ stabile, Stimulus-induzierte, physiologische Antworten sind.

Erstmals beschrieben wurde der NFR 1910 von Sherrington, der im Tierexperiment beobachtete, dass die schmerzhafte, elektrische Stimulation der Gliedmaßen einen ipsilateralen „Rückzugs“- (withdrawal-) Reflex an Hüfte, Knie und Knöchel auslöste.

Die erste Studie am Menschen folgte 50 Jahre später durch Kugelberg (Kugelberg et al. 1960). Basierend auf dem Nachweis, dass der Reflex nicht ohne Aktivierung von Schmerzfasern ausgelöst werden kann, wurde der NFR ein etabliertes Instrument für die Schmerzmessung (Sandrini et al. 1993; Sandrini et al. 2005; Skljarevski & Ramadan 2002).

Der NFR kann an allen vier Extremitäten ausgelöst werden, unabhängig von der Seite der Stimulation. Die NFR-Testung schließt normalerweise die transkutane elektrische Stimulation des N. suralis im Retromalleolarraum sowie die Aufzeichnung des Impulses von der Oberfläche des M. biceps femoris Caput brevis ipsilateral der Stimulation ein. Benutzt werden dazu ein standardmäßiges EMG-Gerät sowie oberflächliche Ableitelektroden.

Der Stimulation folgen drei Reflexantworten: ein taktile Reflex (RII), der NFR (RIII) und ein willkürliches Bewegungssignal. Der RII hat eine kurze Latenz von 40-70msec, der RIII eine längere von 101-125msec (Skljarevski & Ramadan 2002). In anderen Studien werden auch Latenzen für den RIII von 90-130msec angegeben (Sandrini et al. 1993; Serrao et al. 2004) bzw. 90-150msec (Willer 1977; France et al. 1999).

Da die RIII-Reflexschwelle einer zirkadianen Fluktuation unterliegt, muss die Messung immer zur selben Zeit vorgenommen werden. Am frühen Morgen ist die NFR-Schwelle am niedrigsten, gegen Mitternacht erreicht sie ihr Maximum (Sandrini et al. 1986). Des Weiteren wird die NFR-Schwelle von der Aktivität der Barorezeptoren und der Selektion der Stimulationsseite beeinflusst. Diese Faktoren verlangen bei der Schmerzmessung eine Standardisierung von Technik und Umgebungsbedingungen. Außerdem kann durch anhaltende Beobachtung und Erwartung von Schmerz der NFR inhibiert werden (Willer et al. 1981).

Vorraussetzung für den Nozizeptor-Reflex ist die Stimulation kleiner Schmerzfasern (Kugelberg et al. 1960). In NFR-Studien wurde bestätigt, dass der RIII erst auftritt, wenn schnell leitende A δ -Fasern mit dünnem Durchmesser aktiviert sind (Wiesenfeld-Hallin et al. 1984). Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass neben A δ -Fasern auch nicht-myelinisierte C-Fasern den NFR-Impuls übermitteln, wenn A-Fasern selektiv blockiert sind (Schomburg et al. 2000). Nozizeptive Impulse, die von beiden Fasern übermittelt werden, werden zu Neuronen des Hinterhorns übertragen.

Der nozizeptive Impuls wird in jeder Schicht im Rückenmark und supraspinal moduliert, wobei der genaue Mechanismus noch nicht verstanden ist. Grundlegende Annahmen implizieren jedoch die Bedeutung endogener Opiode und des serotonergen Systems (Sandrini et al. 1993).

Bei Gesunden wurde eine hohe Korrelation zwischen der NFR-Schwelle und der subjektiven Schmerzschwelle gezeigt (Zusammenfassung bei (Micalos et al. 2008; Sandrini et al. 2005)). Bei Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzzuständen, patello-femorale Dysfunktion oder unilaterale cervico-thorakale anterolaterale Cordotomie hingegen fand sich eine Dissoziation zwischen subjektivem Schmerzerleben und NFR (Leroux et al. 1995).

Interessanterweise erhöhen chronische Schmerzzustände die NFR-Schwelle, während akute oder periodische Schmerzen die NFR-Schwelle erniedrigen (Skljarevski & Ramadan 2002).

2.5 Diffuse noxious inhibitory control-System (DNIC)

Als Diffuse noxious inhibitory control-System (DNIC) wird ein hemmender Mechanismus bezeichnet, der nicht-segmental durch heterotope, nozizeptive Stimuli gesteuert wird. Welcher Art die nozizeptiven Reize sind, spielt dabei keine Rolle: sowohl thermische als auch mechanische oder chemische Stimuli zeigen eine Wirkung auf die Aktivierung der sogenannten „Counterirritation“. Auch die räumliche Distanz zwischen konditionierendem Schmerz und schmerzhafter Reizung ist kein Faktor für die Intensität der Inhibition.

Die Schmerz-Modulation entsteht durch die Inhibition der Weiterleitung von nozizeptiven Signalen. Dabei spielen wide dynamic range (WDR)-Neurone eine Rolle, die in den tieferen Laminae des Hinterhorns liegen. WDR-Neurone werden auch als multirezeptive Neurone bezeichnet. Sie werden sowohl durch verschiedene schmerzhaft Reize als auch durch schwache mechanische Stimulation aktiviert. Interessanterweise resultieren die meisten Methoden zur Schmerzlinderung in einer Reduktion der Antwort dieser WDR-Neurone, was die Vermutung nahelegt, dass diese eine entscheidende Rolle in der Schmerzverarbeitung spielen (Le Bars 2002).

Kommt es zu einer Aktivierung des DNIC, so wird die temporale Summation des 2. Schmerzes durch Hemmung der WDR-Neurone inhibiert. Diese Hemmung funktioniert nur bei intakten Hirnstammfunktionen; bei kompletter Durchtrennung des Rückenmarks bleibt ein DNIC-Effekt aus, bei thalamischen Läsionen bleibt er hingegen erhalten (France & Suchowiecki 1999). Zur Counterirritation kommt es nur, wenn der konditionierende Reiz auch wirklich schmerzhaft ist.

Vermutlich ist auch das endogene Opioidsystem an der Aktivierung des DNIC beteiligt: durch Gabe des Opioid-Antagonisten Naloxon wird die schmerzmindernde Wirkung reduziert. Paradoxerweise hemmen auch kleine Dosen Morphin die DNIC-Wirkung, was zu der Vermutung führte, dass Morphin den afferenten Teil des DNIC-Weges blockiert und somit das eingehende Signal zu schwach ist, das System zu aktivieren.

DNIC ist womöglich die laborspezifische Schmerzantwort, die am nächsten mit klinischem Schmerz und gesundheitsbezogenen Variablen assoziiert ist (Edwards et al. 2003).

DNIC beeinflusst sowohl die Antwort konvergierender spinothalamischer Neurone als auch den NFR. Es kann folglich sowohl nozizeptive Informationen modulieren, die über

den aufsteigenden Schmerzweg geleitet werden, als auch die Information von nozizeptiven Reflexwegen. Zusätzlich werden auch absteigende Schmerzwege beeinflusst.

Bisher wurde das DNIC-System noch nicht bei Patienten mit Morbus Parkinson untersucht. Es konnte aber für andere Erkrankungen mit chronischen Schmerzen wie beispielsweise chronische Spannungskopfschmerzen oder Fibromyalgie gezeigt werden, dass die Aktivität des DNIC-Systems reduziert ist (Lautenbacher et al. 1997; Pielsticker et al. 2005).

2.6 Ziel der Untersuchung

In dieser Studie soll die spinale und supraspinale Schmerzwahrnehmung anhand des NFR beim M. Parkinson untersucht werden. Dazu werden 15 Parkinson-Patienten im Hoehn und Yahr Stadium 1-3 mit 18 gesunden und altersentsprechenden schmerzfreien Probanden verglichen.

Zuletzt hat eine Studie eine verminderte Schwelle für Hitzeschmerz bei M. Parkinson gezeigt (Djaldetti et al. 2004). Dabei hatten die Patienten mit Schmerzen eine niedrigere Schwelle als die Patienten ohne Schmerzen. Auch war beim unilateralen M. Parkinson die betroffene Seite schmerzempfindlicher, so dass es experimentelle Hinweise für eine verstärkte Schmerzempfindung gibt, die mit der klinischen Schmerzwahrnehmung korreliert. Ursächlich wird hier eine reduzierte dopaminerge deszendierende Schmerzhemmung diskutiert.

Im Gegensatz dazu stehen Studien des Nozizeptiven Flexorreflex (NFR), die die Untersuchung der spinalen Schmerzwahrnehmung ermöglicht. Verschiedene Studien zeigten eine Erhöhung der Schwelle des NFR bei M. Parkinson (Battista et al. 1973; Guieu et al. 1992). Die widersprüchlichen Ergebnisse der NFR-Daten können durch methodische Schwierigkeiten erklärt werden. Zum einen wurde der NFR nicht nach der aktuell anerkannten Methodik ausgelöst, zum anderen könnte der Rigor die Auslösung des NFR verzögern.

Wir wollten mit dieser Studie zwei verschiedene Aspekte der Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten untersuchen: einerseits wollten wir die durch den Vergleich der

subjektiven Schmerzschwellen und der spinalen Nozizeption die Lokalisation der pathophysiologischen Veränderung innerhalb des Schmerzweges finden; außerdem sollte untersucht werden, ob eine Dysfunktion des DNIC-Systems als Teil des deszendierenden inhibierenden Systems mit für die veränderte Schmerzwahrnehmung verantwortlich ist.

Ziel unserer Studie war dabei die Klärung von vier verschiedenen Fragestellungen: einerseits wollten wir untersuchen, ob sich die Schmerzschwellen sowie die Schwellen des NFR bei Parkinson-Patienten von denen gesunder Probanden unterscheiden. Sollte sich dabei eine Verstärkung des spinalen Schmerzreflexes bei den Patienten zeigen, könnte die verminderte deszendierende Hemmung als Ursache der Schmerzen beim M. Parkinson nachgewiesen werden. Außerdem wollten wir prüfen, ob es bei den Schmerzschwellen einen Unterschied zwischen Patienten mit Parkinson-assoziierten Schmerzen und schmerzfreien Parkinson-Patienten gibt. Zusammenfassend waren es also die folgenden Punkte, die wir untersuchen wollten:

- Ist die Schmerzwahrnehmung von Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden verändert?
- Liegt eine Veränderung der deszendierenden Hemmung vor?
- In wie weit unterscheiden sich die Schwellen des NFR sowie die subjektiven Schmerzschwellen von Parkinson-Patienten von denen gesunder Probanden?
- Gibt es einen Unterschied der Schwellen für NFR und für die subjektive Schmerzwahrnehmung zwischen Parkinson-Patienten mit klinischen krankheitsassoziierten Schmerzen und Parkinson-Patienten ohne klinische Schmerzen?

3 Methoden

Vor Beginn der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Philipps-Universität Marburg die Genehmigung zur Durchführung dieser Studie eingeholt.

Zwischen September 2005 und Mai 2006 entstand das Design zu dieser Studie. In diesem Zeitraum wurden verschiedene Methoden ausprobiert, erste Vortests durchgeführt und anhand dieser Ergebnisse der genaue Versuchsablauf mit den dazugehörigen Messungen sowie Fragebögen erstellt.

Die offiziellen Daten wurden zwischen Juni 2006 und Juli 2007 erhoben.

3.1 Patienten

Die Rekrutierung der Parkinson-Patienten für diese Studie gelang über die Nervenklinik der Universität Marburg. Eingeschlossen wurden Parkinson-Patienten im Hoehn und Yahr Stadium 1-3, die zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder noch nicht unter dopaminergem Medikation standen (de novo Parkinson) oder die am Tag der Untersuchung bis zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine dopaminerge Medikation erhalten haben. Die Patienten durften keine dopaminerge Medikation mit langer Halbwertszeit (z.B. Cabaseril) einnehmen. Sie befanden sich also in einem medikamentös definierten „Off“ am Morgen. Die Parkinson-Patienten mussten schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie geben. Alle Patienten wurden hinsichtlich der Ausschlusskriterien untersucht und gegebenenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien waren:

- zusätzliche Erkrankungen, die eine Veränderung der Schmerzverarbeitung bewirken könnten
- akuter Schmerz oder chronischer Schmerz mit eindeutig anderer Ätiologie zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Einnahme von schmerzmodifizierenden Medikamenten innerhalb von 24 Stunden vor der Untersuchung
- Endogene Depression (GDS > 5)
- MMST \leq 24
- dopaminerge Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Polyneuropathie

Die Patienten waren zwischen 45 und 83 Jahren alt (mean \pm SD: 63.4 \pm 11.17 Jahre). Von den 15 Patienten waren 6 weiblich und 9 männlich.

Die Parkinson-abhängigen Schmerzen wurden nach Ford (Ford 1998) in fünf verschiedene Schmerzformen unterteilt: Dystonie-assoziiertes Schmerz (n=1), Dystonie-assoziiertes und muskuloskelettales Schmerz (n=3), muskuloskelettales Schmerz und Akathisie (n=2), muskuloskelettales und radikuläres Schmerz (n=1) und muskuloskelettales und zentrales Schmerz (n=1). Zwei der Patienten sprachen hinsichtlich ihrer Schmerzen auf dopaminerge Therapie an.

Der MMST-Score der Patienten lag im Mittel bei 29.1 \pm 1.1; der GDS-Score bei 2.9 \pm 1.1.

3.2 Probanden

Die Probanden wurden über Aushänge in der Nervenambulanz und ein Anschreiben an Teilnehmer aus einer früheren Studie rekrutiert. Ebenso wie die Patienten mussten sie die freiwillige Teilnahme an der Studie bestätigen.

Die Probanden wurden etwa altersentsprechend der Patienten ausgesucht.

Ausschlusskriterien entsprachen denen der Patienten.

Die Probanden waren zwischen 42 und 80 Jahren alt (mean \pm SD: 67.06 \pm 10.37 Jahre), wobei 13 der Probanden weiblich und 7 männlich waren.

Der MMSE-Score der Probanden lag bei mean = 29.4 \pm 0.7; der GDS-Score bei mean = 0.9 \pm 0.9.

3.3 Fragebögen

3.3.1 Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) wurde 1987 von einem Komitee für M. Parkinson entwickelt und ist als Instrument zur Verlaufskontrolle der Erkrankung gedacht. Die UPDRS ist dabei in verschiedene Teilabschnitte untergliedert, die sich mit der kognitiven Funktion, den Aktivitäten des täglichen Lebens, der Motorik sowie den Komplikationen der Parkinson-Therapie befassen. Sie ist eines der am meisten benutzten Skalen in der klinischen Forschung im Bereich „Parkinson/Parkinson-Syndrom“.

Im Motorscore, der UPDRS III, werden dabei die typischen klinischen Symptome der Erkrankung (Art, Anzahl und Schwere der extrapyramidalen Zeichen) sowie einfache Bewegungsabläufe erfasst, z.B. Sprache, Halte- und Aktionstremor, Handbewegungen, Aufstehen vom Stuhl, Körperhaltung, Haltungsstabilität, Gang. Der Motorscore besteht aus 15 Items, die der Untersucher jeweils in seiner Ausprägung von „normal“ (0 Punkte) bis hin zu „stark beeinträchtigt“ (4 Punkte) beurteilen muss. Dabei korreliert die Gesamtpunktzahl des Motorscores mit der Schwere der Erkrankung.

Auch wir haben die Patienten unserer Studie anhand der UPDRS III untersucht, um damit das Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung feststellen zu können. Diese Untersuchung fand jeweils am Abend vor der Messung im „On“ statt. Insbesondere die Rigidität der Parkinson-Patienten sowie der Tremor können die elektrophysiologischen Messungen beeinflussen, da diese die Messung des NFR sowie das Einstellen einer sauberen Nulllinie erschweren.

3.3.2 Mini Mental State Test (MMST)

Demenz geht häufig aufgrund der veränderten Wahrnehmung mit einem veränderten Schmerzempfinden einher (Kunz et al. 2008). Sehr demente Patienten können ihre Schmerzen nicht mehr artikulieren oder sie nehmen die schmerzhaften Empfindungen nicht mehr korrekt wahr. Bei Parkinson-Patienten wird über eine Prävalenz der Demenz von knapp 30 % berichtet (Riedel et al. 2008), in der allgemeinen Bevölkerung liegt die Prävalenz bei den über 65jährigen bei 5 % (Masuhr & Neumann 2005, S. 191).

Der Mini-Mental State Test wurde 1975 von Folstein et al. entwickelt und gilt seitdem in der Forschung als einfaches und valides Mittel, um zumindest Tendenzen zu Demenzen zu erkennen. Zur Diagnosestellung ist der MMST nicht geeignet, er gilt aber als guter Screening-Test.

Von dieser Studie wurden Patienten und Probanden ausgeschlossen, bei denen der Mini Mental State Test einen Wert ≤ 24 ergab, um eine mögliche Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung durch Demenz zu minimieren.

3.3.3 Geriatric Depression Scale (GDS)

Depression ist eine häufig vorkommende Erkrankung insbesondere bei älteren Menschen; in Studien wird über eine Inzidenz von 7.5 % in der älteren Bevölkerung (> 65 Jahre) berichtet, bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist die Prävalenz bis zu dreimal so hoch (Chapman et al. 2008). Insbesondere bei Parkinson-Patienten kommen Depressionen häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen vor; neurochemische und funktionelle Störungen scheinen wichtige ätiopathologische Faktoren zu sein. Die Prävalenz sowie die Symptomatik der bei Parkinson-vorkommenden Depressionen werden jedoch kontrovers diskutiert (Rojo et al. 2003). O'Sullivan berichtet in einer Studie über eine Prävalenz der Depression bei Patienten mit Non-Motorsymptomen über 2.9 % (O'Sullivan et al. 2008), in einer Studie der Psychiatrie in Aachen wird über eine Prävalenz der Depression beim M. Parkinson von 40 % berichtet (Brand et al. 2007). Lemke nennt Prävalenzen um die 45 % (Lemke 2008), Mimura 20-40 % (Mimura 2007). Diese unterschiedlichen Prävalenzangaben resultieren unter anderem daraus, dass die Symptome der Parkinson-Erkrankung sich mit denen einer Depression überschneiden können. So werden bei depressiven Patienten häufig psychomotorische Verlangsamungen, verminderte Mimik sowie Apathie gefunden, die jedoch bei Parkinson-Patienten auch auf die neurologisch-motorischen Defizite der Parkinson-Erkrankung zurückzuführen sein können. Da Depression zweifelsohne eine häufige Koerkrankung des M. Parkinson ist und diese ebenfalls Einfluss auf die Wahrnehmung von Schmerzen hat, haben wir Patienten mit einer Depression von unserer Studie ausgeschlossen. Zur Testungen der Probanden auf Depressionen haben wir die „Geriatric Depression Scale“ benutzt.

Die GDS wurde 1982 von Yesavage et al. entwickelt. Neben der aus 30 Fragen bestehenden Long Form (GDS-30) gibt es noch eine Short Form, die aus 15 Fragen besteht. Dazu wurden die Fragen mit der höchsten Korrelation zu depressiven Symptomen ausgewählt, was zuvor in validierten Studien untersucht wurde. Die Sensitivität der GDS liegt bei 92 %, die Spezifität beträgt 89 %. Sheikh & Yesavage zeigten, dass sowohl die Short Form als auch die Long Form der GDS mit einer hohen Sensitivität zwischen depressiven und nicht-depressiven Erwachsenen unterscheiden kann (Sheikh & Yesavage 1986).

Ertan et al. haben untersucht, ob sich die GDS auch zum Screening und zur Diagnosestellung von Depressionen bei Parkinson-Patienten eignet. Dazu haben sie 109

Parkinson-Patienten untersucht, die sowohl mittels der GDS-30 als auch mit Hilfe der DSM-IV Kriterien auf Depressionen getestet wurden. Durch Vergleich mit der Diagnosestellung anhand der DSM-IV Kriterien zeigte sich, dass bei Punktzahlen über 9 (von 30) ein weiteres Screening hinsichtlich einer möglicherweise vorliegenden Depression durchgeführt werden sollte, bei Punktzahlen über 15 könne die Diagnose Depression gestellt werden. Die GDS eignet sich also als valide Screening- und als diagnostische Skala (Ertan et al. 2005).

3.3.4 McGill Pain Questionnaire

Der McGill Pain Questionnaire wurde 1971 an der Universität McGill in Montréal von Melzack und Torgerson entwickelt, um die Qualität, aber auch die Quantität des Schmerzes abschätzen zu können (Melzack 1975). Der Fragebogen umfasst insgesamt 78 Adjektive, die in 20 verschiedene Untergruppen und vier unterschiedliche Kategorien aufgeteilt sind: eine sensorische, eine affektive, eine evaluierende sowie eine gemischt sensorisch-affektive Kategorie. Die sensorische Kategorie besteht aus 10 Untergruppen, die zeitliche (z.B. sprunghaft, blitzartig), räumliche (ausstrahlend) und mechanische (drückend, flatternd, pieksend) Aspekte beschreiben. Zu der affektiven Dimension zählen 5 Untergruppen, die Gesichtspunkte der „Angst“ (bedrohlich), „Spannung“ (marternd) und „autonomen Reaktionen“ (glühend, eisig) aufzählen. Die evaluierende Kategorie ist auf nur eine Untergruppe beschränkt (störend bis unerträglich).

Die Probanden lesen sich die einzelnen Adjektive durch und kreuzen diejenigen an, die die Qualität ihrer Schmerzen am besten widerspiegeln.

Ausgewertet werden zwei verschiedene Werte: die NWC (= number of words chosen) und der PRI (= pain rating index). Die NWC ergibt sich aus der Summe aller angekreuzten Wörter. Für den PRI werden die Wertigkeiten der einzelnen Adjektive addiert: dabei hat ein Adjektiv, das an erster Stelle einer Untergruppe steht, den Wert 1, das Adjektiv an dritter Stelle der Untergruppe hat den Wert 3.

Mit Hilfe des PRI wurde die Intensität verschiedener Schmerzen ermittelt, die in untenstehender Graphik dargestellt sind.

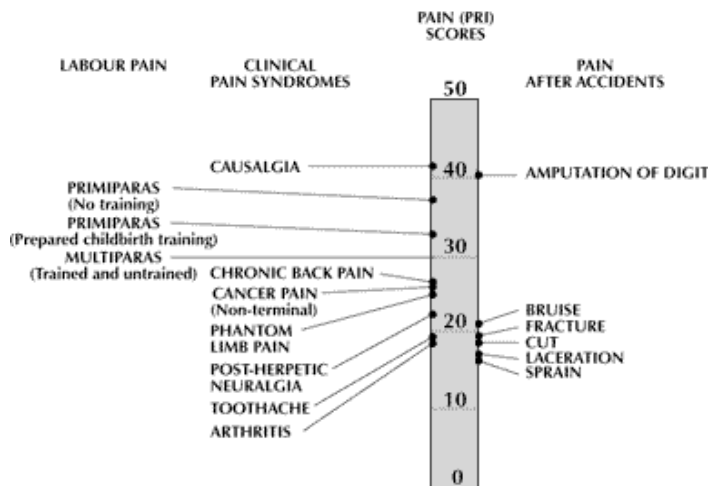


Abbildung 4: Schematische Darstellung verschiedener Schmerzintensitäten anhand des Pain rating index (PRI)

3.3.5 Visuelle Analogskala (VAS)

Die visuelle Analogskala wird in der klinischen Forschung als eindimensionale Skala zur Beschreibung der Schmerzintensität eingesetzt. Die VAS besitzt dabei eine größere Sensitivität bei geringer Veränderung der Schmerzwahrnehmung als rein deskriptive Skalen (Paul-Dauphin et al. 1999).

VAS kommen in verschiedensten Ausführungen vor, so können sie sowohl als horizontale als auch als vertikale Linie angeordnet sein; sie können Zahlen aber auch nur Text beinhalten. In mehreren Studien wurde untersucht, welche Skala am besten zur Bewertung der Schmerzen geeignet sei. Ein Vergleich der Schmerzbewertungen mit Hilfe unterschiedlicher VAS zeigt eine gute Korrelation der verschiedenen visuellen Analog-Skalen (Paul-Dauphin et al. 1999). Die Schmerzbewertung bei vertikalen VAS neigt im Vergleich zu denen bei horizontalen Skalen jedoch zu etwas höheren Werten, so dass innerhalb einer Studie immer dieselbe Skala verwendet werden sollte (Scott et al. 1979).

In unserer Studie haben wir den Patienten eine horizontale visuelle Analog-Skala gezeigt, die die beiden Endpunkte 0 = „keine Empfindung“ sowie 100 = „unerträglich starker Schmerz“ besitzt. Ankerpunkt unserer Skala war der Wert 50, der eine erste Schmerempfindung widerspiegelt. Vorteil einer geankerten Skala ist, dass sich schmerzhafte und nicht-schmerzhafte Empfindungen auf einer gemeinsamen Skala darstellen lassen. Diese Skala haben wir unseren Probanden vor Beginn der Untersuchung gezeigt und ausführlich erklärt, da wir im weiteren Verlauf der Messung mehrfach darauf zurückgegriffen haben.

3.3.6 Schmerzfragebogen

In einem zusätzlichen Schmerzfragebogen haben wir die Patienten zu der Dauer und dem Verlauf ihrer Erkrankung, der Qualität ihrer Schmerzen und dem Ansprechen der Schmerzen auf die Parkinson-Medikation befragt. Die Patienten mussten zudem die Schmerzen einer der von Ford aufgestellten fünf Schmerzkategorien (Ford 1998) zuordnen.

3.3.7 State-Trait-Angstinventar (STAI)

Der State-Trait-Angstinventar, ein in zwei Teile untergliederter Fragebogen, befasst sich mit der Unterscheidung von Angst als Zustand und Angst als Eigenschaft. Er ist ein in der Forschung häufig eingesetztes Assessment und diente als Vorlage zur Entwicklung allgemeiner oder bereichsspezifischer Angstfragebögen.

Die State-Angstskala besteht aus 20 Aussagen, die der Proband auf einer vierstufigen Antwortskala beurteilen soll: „trifft überhaupt nicht zu“ (1) – „trifft ein wenig zu“ (2) – „trifft ziemlich zu“ (3) – „trifft sehr zu“ (4). Diese Aussagen sollen erfassen, wie der Proband sich in diesem Augenblick fühlt; sie sind eine Momentaufnahme des Zustandes Angst. Dabei sind 10 Aussagen in Richtung Angst formuliert (z.B.: „ich bin angespannt“, „ich bin verkrampft“), weitere 10 in Richtung Angstfreiheit (z.B.: „ich fühle mich wohl“, „ich bin entspannt“). Im Vergleich hierzu soll der Proband bei der Trait-Angstskala beurteilen, wie er sich im Allgemeinen fühlt. Hierbei wird die Angst als Charaktermerkmal angesehen. Die Beantwortung der Aussagen ist nicht wie bei der State-Angstskala eine Intensitätsangabe, sondern eine Häufigkeitsangabe: „fast nie“ (1) – „manchmal“ (2) – „oft“ (3) – „fast immer“ (4).

Die Probanden unserer Studie wurden gebeten, nach der Messung die State-Angstskala auszufüllen. Wir wollten damit retrospektiv überprüfen, ob Probanden, die die Messung als besonders schmerzhaft empfunden haben, auch ängstlicher waren als diejenigen, die die Messung als weniger schmerzhaft empfanden. Angst als Zustand und die Wahrnehmung von Schmerzen sind eng miteinander korreliert, so dass Probanden, die sich in einer Situation unwohl fühlen und Angst haben, auch schmerzsensitiver sind (Okawa et al. 2005). Zudem wurde ebenfalls gezeigt, dass Patienten mit chronischen Schmerzen eine höhere Ängstlichkeit aufweisen als eine gesunde Vergleichsgruppe (Pagano et al. 2004). Deswegen wollten wir in unserer Studie ausschließen, dass eine veränderte Schmerzwahrnehmung auf einen veränderten Angstzustand zurückzuführen

ist. Unsere Ergebnisse ließen keine Korrelation zwischen dem im STAI erreichten Wert und DNIC erkennen.

Beim M. Parkinson findet sich eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte Prävalenz von Ängstlichkeit, die je nach Studie mit Werten um die 40 % angegeben wird (Walsh et al. 2001). Es gibt verschiedene Ansätze, um das gesteigerte Auftreten von Ängstlichkeit zu erklären. Die Ängstlichkeit könnte eine psychologische Reaktion auf die physischen Symptome der Erkrankung darstellen, da die physischen Symptome die Patienten in ihrem Alltag einschränken und zu einer erhöhten Belastung führen. Möglicherweise liegt die Ursache aber auch in neurochemischen Veränderungen, die mit der Parkinson-Erkrankung einhergehen. Insbesondere Störungen innerhalb der Neurotransmittersysteme für Norepinephrin, Serotonin, Dopamin sowie GABA sind pathogenetisch an der Entstehung von Ängstlichkeit beteiligt, und Veränderungen an eben diesen Transmittern konnten bei Parkinson-Patienten gezeigt werden. Bisher konnte jedoch noch nicht definitiv nachgewiesen werden, dass Veränderungen dieser Neurotransmitter für die gesteigerte Prävalenz von Ängstlichkeit verantwortlich sind.

3.4 EMG

3.4.1 Funktionsprinzip

Die elektrophysiologischen Untersuchungen wurden mit Hilfe eines EMG-Gerätes (Viking IV D, VIASYS Healthcare, Dublin, Ohio, USA) mit modifizierter Software aufgezeichnet.

Um den N. suralis aufzufinden und Patienten sowie Probanden mit Polyneuropathie ausschließen zu können, wurde zunächst eine Suralisneurographie durchgeführt. Die Stimulationselektrode wurde auf die Wade des zu messenden Beines aufgebracht, wobei die Kathode nach unten zeigte. Zur Ableitung klebten wir zwei oberflächliche Elektroden in die Mulde zwischen Außenknöchel und Achillessehne. Nachdem wir so den N. suralis darstellen konnten, erhöhten wir die Intensität des Reizes um 10mA und mittelten 20 hintereinander folgende Aufzeichnungen. In unsere Studie aufgenommen wurden nur Probanden, die eine Nervenleitgeschwindigkeit von mindestens 40m/s sowie eine Amplitude von mindestens 5µV aufwiesen.

Patienten mit einer small-fiber Neuropathie wurden durch Überprüfung der medizinischen Anamnese hinsichtlich entsprechender Symptome (neuropathischer Schmerz) ausgeschlossen.

Zur Aufzeichnung des Nozizeptiven Flexorreflexes (NFR) wurde die Stimulations-elektrode auf der mit Hilfe der Suralisneurographie aufgesuchten Stelle über dem N. suralis auf der Wade mit einem Gummiband fixiert, wobei diesmal die Kathode nach oben zeigte. Die Aufzeichnungselektroden wurden auf den Muskelbauch des kurzen Kopfes des M. biceps femoris sowie auf das Fibulaköpfchen aufgebracht. Die Stimulation des N. suralis verursacht zwei verschiedene Antworten des M. biceps femoris: den RII-Reflex, der eine kurze Latenz (40-70ms) aufweist und eine niedrigere Schwelle besitzt, die mit einem taktilen Reflex assoziiert wird, sowie den RIII-Reflex, der eine längere Latenz (90-150ms) hat und mit einem schmerzhaften Reflex assoziiert wird. Wir wählten für unsere Untersuchung ein Zeitfenster von 90-150ms, um RII-Antworten sowie bewusste Beinbewegungen auszuschließen. Des Weiteren musste der Reflex eine Amplitude von mindestens $50\mu\text{V}$ aufweisen, um den Reflex deutlich von Schwankungen der Ausgangslinie zu unterscheiden ($50\mu\text{V}$ entsprechen Schwankungen von 150 % der Ausgangslinie). Der Reiz bestand aus einer Abfolge von fünf aufeinander folgenden Impulsen mit 1ms Dauer bei einer Frequenz von 250 Hz (Mylius et al. 2005). Diese Stimulationen wurde von jeweils 20 Sekunden Pause unterbrochen, um eine Gewöhnung oder eine Sensibilisierung an den Reiz zu verhindern.

3.4.2 Einflussgrößen (Ausschlusskriterien)

Eine wichtige Einflussgröße auf die Suralisneurographie und damit auf die Bestimmung des RIII-Reflexes ist die Polyneuropathie, die zu einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit führt. Deswegen haben wir in unserer Studie Patienten mit einer Polyneuropathie von unserer Untersuchung ausgeschlossen.

Die gleichzeitige Verwendung des TSA-Gerätes und die dadurch entstehende Störung der Nulllinie minimierten wir durch Befestigung der Thermode am kontralateralen Arm sowie Nutzung weiterer Erdungen zwischen Ableitelektrode und Thermode, wodurch die Schwankung der Nulllinie auf maximal $30\mu\text{V}$ reduziert werden konnte.

3.5 TSA

3.5.1 Funktionsprinzip



Die thermische Testung erfolgte mittels eines Thermal Sensor Analyser (=TSA)-Gerätes von Medoc Advanced Medical Systems. Dazu wurde ein Peltier-basiertes Stimulationsinstrument mit einer 30x46mm² Kontaktthermode benutzt (Medoc TSA-2001, Ramat Yishai, Israel).

Die thermische Testung stellt eine der wenigen Möglichkeiten dar, quantitativ die Funktion der somatischen kleinen Nervenfasern darzustellen. Dabei testeten wir A δ - und C-Fasern, die die Schmerzwahrnehmung für Hitze- bzw. Kälteschmerz vermitteln. In unserer Studie haben wir die Hitzeschmerzschwelle untersucht, die hauptsächlich über C-Fasern übertragen wird.

Die Hitzeschmerzschwelle ist als diejenige Temperatur definiert, die bei dem Probanden ein erstes Schmerzempfinden verursacht. Dies äußert sich oft in einem Kribbeln oder Stechen; es soll sich dabei nicht um unerträglichen Schmerz handeln, sondern um das erstmalige Auftreten der Empfindung Schmerz.

Für die Untersuchung wurde bei den Probanden eine 3x3 cm große Thermode an die Palmarseite des rechten Unterarmes bzw. bei den Patienten an den Arm der schwächer betroffenen Seite befestigt. Mit der anderen Hand mussten die Studienteilnehmer die Maus eines an das TSA-Gerät angeschlossenen Computers bedienen, mit deren Hilfe sie die Temperatur der Thermode einstellen konnten. Durch einmaliges Klicken der rechten Maustaste erhöhte sich dabei die Temperatur der Thermode um jeweils 0.7 °C/sek., durch Bedienen der linken Taste konnte die Temperatur um 0.7 °C/sek. erniedrigt werden. Ausgangstemperatur der Thermode war 35 °C, was als körperwarm gelten kann. Sobald die Probanden bzw. Patienten die Temperatur eingestellt hatten, bei der sie eine erste Schmerzwahrnehmung empfanden, sollten sie dem Untersucher Bescheid geben, der daraufhin die momentane Temperatur der Thermode notierte und die Temperatur wieder auf den Ausgangswert zurückstellte.

Um dabei einen möglichst genauen Wert zu ermitteln, wurden mit den Probanden und Patienten vor Beginn der Testung zwei Probedurchläufe durchgeführt. Danach erfolgten drei weitere Durchgänge, aus denen der Mittelwert gebildet wurde und den wir für unsere weitere Untersuchung nutzten. Zwischen den einzelnen Durchläufen war jeweils eine Pause von zwei Minuten, damit es nicht zu einer Gewöhnung der Nerven des betroffenen Hautareals kommen konnte.

3.5.2 Einflussgrößen (Ausschlusskriterien)

Probanden und Patienten, die nicht selbständig die Maus zum Einstellen der Hitzeschmerzschwelle bedienen konnten, wurden von unserer Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Probanden und Patienten ausgeschlossen, die in den einzelnen Durchläufen Werte aufwiesen, die darauf zurückschließen ließen, dass sie den Ablauf der Untersuchung nicht verstanden haben, was sich in einer starken Variation der einzelnen Temperaturwerte mit Temperaturunterschieden von mehr als 3 °C zeigte.

Beeinflusst werden kann dieser Studienabschnitt durch eine verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit, was zu erhöhten Hitzeschmerzschwellen führt. Außerdem können sehr ängstliche Probanden dazu neigen, früher als es dem Schmerzempfinden entsprechen würde die Untersuchung zu stoppen und damit niedrigere Schwellen zu erzielen. Durch Durchführen der Probedurchläufe sowie dreimalige Testung versuchten wir dies zu minimieren, um möglichst genaue Hitzeschmerzschwellen zu ermitteln.

3.6 Die Untersuchung des Diffuse noxious inhibitory control-Systems (DNIC)

Die Testung von DNIC-Effekten beruht auf der Heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS). Dabei werden die Effekte eines konditionierenden, hauptsächlich tonischen und intensiven Schmerzreizes auf einen zweiten, hauptsächlich phasischen und weniger intensiven Schmerzreiz überprüft. Diese Reize müssen auf unterschiedlichen Seiten appliziert werden, damit nicht dieselben Schmerzwege aktiviert werden.

Die deszendierende, nozizeptive Schmerzhemmung testeten wir im Hauptteil dieser Studie, um feststellen zu können, ob bzw. inwieweit dieser Weg der Schmerzhemmung bei Patienten mit Morbus Parkinson verändert ist. Die Schmerzhemmung tritt durch gleichzeitige Applikation zweier Schmerzreize auf, die sich gegenseitig hemmen und somit das Schmerzempfinden der einzelnen Reize reduzieren sollen.

In dieser Studie nutzten wir einen elektrischen Reiz, der zeitgleich zu einem thermischen Schmerzreiz ausgelöst wurde. Dabei wurde der thermische Reiz mit Hilfe einer an den Unterarm befestigten Thermode appliziert, welche auf die im Vortest ermittelte Hitzeschmerzschwelle eingestellt und für die Dauer der elektrischen Testung auf dieser Temperatur belassen wurde. Währenddessen wurde bei den Probanden die elektrische, subjektive Schmerzschwelle ermittelt sowie fünf Mal der überschwellige Nozizeptor-Flexorreflex ausgelöst und die Probanden nach der Intensität des Schmerzempfindens befragt. Diese so erhobenen Werte wurden mit den gemittelten Werten verglichen, die wir vor und nach dieser DNIC-Messung bei Messungen mit einer Kontrolltemperatur der Thermode von 37 °C ermittelt hatten.

Der konditionierende Schmerzreiz in Form eines tonischen Hitzestimulus zur Induzierung eines Schmerz-inhibierenden Effekts wurde mittels der Elektrode appliziert. Der Hitzereiz bestand aus einer Serie von kleinen Hitzeimpulsen mit einer konstanten Frequenz von 30 Impulsen pro Minute und einer Amplitude mit einer Schwankung von 1.3 °C um die individuelle Hitzeschmerzschwelle.

Für die Kontrollbedingung stellten wir die Thermode auf 37 °C ein, wobei die Temperatur dabei ebenfalls mit 1.3 °C um diesen Wert schwankte.

Als Teststimulus wurde ein elektrischer Reiz auf den N. suralis ausgeübt, wobei die Intensität dieses Reizes zuvor mittels der Up-Down-Staircase-Methode ermittelt wurde.

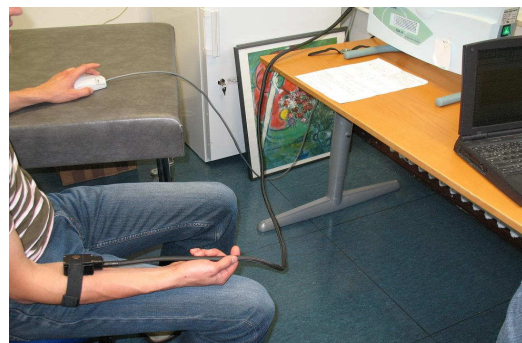
3.7 Untersuchungsablauf

Am Vorabend der Untersuchung wurden mittels des UPDRS Motorscore (= United Parkinson Disease Rating Scale) die motorischen Einschränkungen der Parkinson-Erkrankung abgefragt; dieser Fragebogen kam nur bei den Patienten zum Einsatz. Die Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt im „On“.

Die Untersuchung wurde morgens im Zeitraum zwischen 6:00-9:00 durchgeführt.

Zu Beginn der Untersuchung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, Blutdruck und Herzfrequenz gemessen und verschiedene Fragebögen ausgefüllt. In beiden Gruppen wurde der MMST (Mini Mental State Test) und die GDS (Geriatric Depression Scale) durchgeführt. Da sowohl Demenz als auch Depression als Koerkrankungen beim Morbus Parkinson auftreten können und Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben, mussten diese beiden Faktoren als Störgrößen ausgeschlossen werden. Danach erfolgte die Abklärung von Schmerzen mit Hilfe des McGill Pain Questionnaire, einer visuellen Analogskala und eines Schmerzfragebogens. Anschließend folgte die elektrophysiologische Untersuchung.

Mit Hilfe des TSA-Gerätes konnten die Teilnehmer sich ihre individuelle Hitzschmerzschwelle selbst einstellen. Dafür bekamen sie eine kleine Thermode an den Unterarm: bei Probanden war dies stets der rechte Unterarm, bei den Patienten der Unterarm der schwächer betroffenen Seite. Nun konnten sie über eine an das Gerät angeschlossene Maus die Temperatur durch Drücken der Maustasten höher stellen, bis sie ein erstes leichtes Schmerzgefühl verspürten. Zunächst wurden zwei Probedurchläufe durchgeführt, damit die Probanden und Patienten mit der Messung vertraut wurden. Anschließend wurde jeweils die Temperatur notiert, bei denen die Probanden bzw. Patienten ein erstes Schmerzempfinden verspürten. Diese Prozedur wiederholten wir drei Mal, um einen möglichst genauen Wert für die Hitzschmerzschwelle zu ermitteln. Diese ergab sich aus dem Mittelwert der drei Durchgänge.



Danach wurde der Nervus suralis mit Hilfe des EMG-Gerätes aufgesucht. Der Punkt, an dem der größten Ausschlag der Ableitelektroden auf dem Monitor des EMG-Gerätes zu

sehen war, wurde markiert und die Nervenleitgeschwindigkeit sowie die Amplitude des N. suralis wurde gemessen.



Die Ableitelektroden wurden anschließend umgeklebt: die differente Elektrode kam auf den Muskelbauch des M. biceps femoris und die Referenzelektrode auf das Fibulaköpfchen. Die Stimulationselektrode wurde auf dem zuvor markierten Punkt mit einem Gummiband fixiert, wobei diesmal die Anode nach unten zeigte. So verkabelt wurde zunächst mittels der Staircase-Methode die individuelle Schmerzschwelle ermittelt. Der Proband bzw. Patient musste die einzelnen Reize hinsichtlich ihrer Schmerzhaftigkeit bewerten. Dazu wurde der Strom zunächst in 3mA-Schritten erhöht, bis ein erster Schmerz auftrat. Nach Auftreten dieses ersten Schmerzempfindens wurde der Stimulus in 2mA-Schritten reduziert, bis der ausgelöste Reiz nicht mehr schmerzhaft war. Abschließend wurde der Strom in 1mA-Schritten solange wieder erhöht, bis der Proband den Reiz wieder als schmerzhaft empfand und anschließend wieder reduziert. Diese Prozedur wiederholten wir drei Mal und ermittelten aus diesen sechs Werten (3 Werte für das Auftreten der Schmerzwahrnehmung und 3 Werte für das Verschwinden des Schmerzempfindens) als Mittelwert die subjektive Schmerzschwelle. Danach folgte ebenfalls mittels der Staircase-Methode auf ähnliche Weise die Bestimmung der NFR-Schwelle. Dazu musste der Proband keine Angaben hinsichtlich des Schmerzempfindens machen, sondern der auftretende Reflex musste in einem Zeitfenster zwischen 80-150ms liegen und eine Amplitude größer $50\mu\text{V}$ haben, um als RIII-Reflex eingestuft zu werden.

Nach Ermittlung der Hitzeschmerzschwelle, der subjektiven Schmerzschwelle und der NFR-Schwelle begann der Hauptteil, der aus drei verschiedenen Teilen bestand. Zu Beginn eines jeden Hauptteils wurde die individuelle Schmerzschwelle mittels einer Feintracking-Methode bestimmt. Dabei wurde jeweils mit dem Wert begonnen, der 3mA unterhalb der im Anfangsteil bestimmten Schmerzschwelle lag. Von diesem Wert ausgehend erhöhten wir in 1mA-Schritten die Stromstärke, bis der ausgelöste Reiz schmerzhaft war. Dieser Wert wurde wie im Anfangsteil notiert, die Stromstärke in 1mA-Schritten wieder erniedrigt, bis der Reiz nicht mehr schmerzhaft war. Diese Prozedur wiederholten wir insgesamt drei Mal und errechneten aus den drei Werten für das Auftreten der Schmerzwahrnehmung und den drei Werten für das Verschwinden

des Schmerzempfindens den Mittelwert. Anschließend folgte die Auslösung des Nozizeptor-Reflexes 1.2-fach oberhalb der ermittelten Reflexschwelle (siehe 3.8.3). Der NFR wurde dabei 5 Mal in einem Abstand von jeweils 30 Sekunden ausgelöst. Jeder dieser Reize wurde von den Probanden hinsichtlich seiner Schmerzhaftigkeit auf einer visuellen Analogskala bewertet. Dabei bedeutete die Zahl 0, dass der Reiz nicht wahrgenommen wurde, 100 bedeutete unerträglich starke Schmerzen. Der Ankerpunkt unserer Skala lag bei dem Wert 50, bei dem eine erste leichte Schmerzwahrnehmung auftrat.

Die einzelnen Teile des Hauptteils wurden gleichzeitig mit einem Temperaturreiz gekoppelt, wobei Durchgang 1 und 3 Kontrolldurchgänge waren, bei denen die Thermode, die wieder auf dem entgegengesetzten Arm zum gemessenen Bein angebracht wurde, auf eine Temperatur ähnlich der der Körpertemperatur von 37 °C eingestellt wurde. Der 2. Teil stellte die DNIC-Bedingung dar, bei der die Thermode auf die zuvor ermittelte Hitzeschmerzschwelle eingestellt wurde. In diesem Teil mussten die Patienten und Probanden zusätzlichen den thermischen Reiz bezüglich seiner Schmerzhaftigkeit bewerten, wobei wir dazu wieder eine visuelle Analogskala benutzen, die als Endpunkte die Werte 0 (keine Reizwahrnehmung) und 100 (unerträgliche Schmerzen) aufwies und bei dem Wert 50 (erstes leichtes Schmerzempfinden) geankert war. Der thermische Reiz wurde von den Patienten und Probanden dabei nach 1 min., vor Beginn der Auslösung des überschwelligeren Reflexes und am Ende der Auslösung hinsichtlich seiner Schmerzhaftigkeit bewertet.

Nach Abschluss der Messung mussten die Probanden noch einen Fragebogen bezüglich ihrer Gefühlslage im Augenblick nach der Messung ausfüllen, den so genannten State-Trait-Angstinventar (STAI), der Ängstlichkeit als Zustand nach der Untersuchung erfassen soll.

3.8 Vortests

Vor Beginn dieser Studie erprobten wir das von uns aufgestellte Design an sechs jungen, gesunden Probanden, um eventuelle Probleme beim Ablauf zu erkennen.

3.8.1 Temperaturschwellen

Bei unseren Vorversuchen ermittelten wir vier verschiedene Temperaturschwellen. Dies waren zum einen die Wärme- und Kälteerkennungsschwelle, welche als die Temperaturen definiert sind, bei denen die Probanden erstmalig die Empfindung „warm“ bzw. „kalt“ verspüren. Außerdem bestimmten wir die Hitze- und Kälteschmerzschwelle, bei welchen die Probanden eine erste Schmerzwahrnehmung empfanden. Hitzeschmerz und Kälteschmerz werden dabei über verschiedene Fasern weitergeleitet. Hitzeschmerz aktiviert vor allem C-Fasern, welche den tonischen Reiz weiterleiten, wohingegen Kälteschmerz insbesondere A δ -Fasern aktiviert, die für den ersten, schnellen, lokalisierten Schmerz verantwortlich sind. Nach Durchlauf dieser Probetests entschieden wir uns, in der eigentlichen Studie nur noch die Hitzeschmerzschwelle zu bestimmen, da diese am Besten als DNIC-Reiz eingesetzt werden kann und die anderen Testungen den Gesamtuntersuchungsablauf unnötig verlängerten, ohne uns wesentliche zusätzliche Informationen zu liefern.

3.8.2 Auslösbarkeit des NFR

Die Auslösbarkeit des Nozizeptor-Flexorreflexes wurde zunächst separat erprobt, bevor die Vorversuche an den jungen, gesunden Kontrollpersonen stattgefunden haben. Da der NFR bereits vielfach in der Literatur beschrieben und untersucht worden ist, haben wir unser Design nach der anerkannten Methodik, wie er bei Sandrini (Sandrini et al. 1993) und Mylius (Mylius et al. 2005) beschrieben ist, ausgerichtet.

Anfangs ergaben sich Probleme mit dem Einstellen einer sauberen Nulllinie, die durch eine zusätzliche Erdung zwischen der Stimulationselektrode und der Thermode behoben werden konnten.

3.8.3 NFR-Schwelle

Bei unseren ersten Probedurchläufen nutzen wir als überschwelligen Reflex einen 5mA über der ermittelten Schwelle liegenden Wert. Dies erwies sich aber als ungünstig, weil damit die Relation der Erhöhung zu stark verzerrt wurde, da die NFR-Schwellen der einzelnen Probanden um bis zu 20mA differierten. Deswegen entschieden wir uns bei unseren Vortests für eine faktorielle Erhöhung. Zunächst erhöhten wir die Schwelle um das 1.3-fache, allerdings war mit dieser starken Erhöhung der thermische Reiz dem elektrischen deutlich unterlegen. In der Literatur wurde eine Erhöhung um das 1.2-fache als bester Faktor für eine temporale Summation (Guirimand et al. 2000) sowie zur optimalen Darstellung des Nozizeptor-Reflexes (France & Suchowiecki 1999) beschrieben, so dass auch wir uns schließlich für einen überschwelligen Reflex entschieden, der 1.2-fach über der ermittelten NFR-Schwelle lag und mit dem wir gute Ergebnisse erzielen konnten.

3.9 Statistische Methoden

Für die statistische Analyse wurde das statistical package for social science (SPSS) Version 12.0 verwendet. Die statistische Signifikanz unserer Studie liegt bei $\alpha = 0.05$. Die deskriptiven Statistiken wurden als Mittelwerte und Standard-Abweichungen angegeben.

Eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA= multivariate analysis of variance) wurde genutzt, um den Faktor „Krankheit“ (PD versus Kontrollgruppe) auf den NFR sowie die elektrische und die Hitzeschmerzschwelle zu überprüfen. Eine MANOVA mit demselben Design wurde zur Überprüfung des Faktors „klinische Schmerzen“ (PD-Patienten mit vs. PD-Patienten ohne Schmerzen) auf die einzelnen Schwellen erstellt. Um zu überprüfen, ob der „konditionierende Stimulus“ (Schmerzschwelle während des konditionierenden Stimulus vs. während des Kontrollstimulus) einen signifikanten Einfluss auf die Schmerzschwelle hat und um zu prüfen, ob dabei eine Interaktion mit dem Faktor „Krankheit“ stattgefunden hat, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Innersubjekt-Faktor „konditionierender Stimulus“ und dem Zwischensubjekt-Faktor „Krankheit“ durchgeführt. Einfache Gruppenvergleiche wurden mit dem Student's T-test für unabhängige Variablen durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Vortests

4.1.1 Designentwicklung

In den Vortests benutzen wir für das TSA-Gerät zwei verschiedene Programme, um die Temperaturschwellen der Probanden zu bestimmen. Bei dem ersten Programm mussten die Probanden ansagen, ab wann sie eine Änderung der Temperatur der Thermode verspürten. Die Temperaturveränderungen gingen dabei jeweils von einem Basiswert von 35 °C aus. Die Thermode änderte dabei ihre Temperatur nach einem programmierten und standardisierten Schema um 0.7 °C/sek.. Sobald die Probanden eine Veränderung der Temperatur der Thermode zur der Empfindung „kalt/kühler“ (Kälteschwelle) bzw. „warm/wärmer“ (Wärmeschwelle) verspürten, sollten sie sofort die Stopp-Taste drücken. Anschließend stellte sich die Temperatur der Thermode wieder auf den Ausgangswert von 35 °C zurück. Auf diese Weise ließen sich ebenfalls die Kälteschmerzschwelle sowie die Hitzeschmerzschwelle bestimmen, wobei die Probanden erst dann die Stopp-Taste drücken sollten, wenn sie ein erstes Schmerzempfinden spürten, welches sich zumeist durch ein Kribbeln und Stechen auszeichnete. Mit der zweiten Methode, der sogenannten manuellen Methode, konnten die Probanden ihre Hitzeschmerzschwelle selbst einstellen, indem sie durch Klicken der rechten Maustaste die Temperatur der Thermode um jeweils 0.7 °C/sek. erhöhen konnten. Durch Klicken der linken Maustaste ließ sich die Temperatur der Thermode wieder niedriger stellen, sollte die gewählte Temperatur oberhalb der Hitzeschmerzschwelle liegen. Da die manuelle Methode eine exaktere Einstellung der Hitzeschmerzschwelle bei möglicherweise kognitiv verlangsamten Patienten ermöglicht, haben wir in unserer Studie diese Methode angewandt.

In den Vortests ließen wir die Probanden sowohl die Intensität als auch die Aversivität der Schmerzen auf einer nicht geankerten visuellen Analogskala beurteilen, deren Endpunkte „leichter Schmerz“ und „unerträglich starker Schmerz“ bedeuteten.

Bei den ersten Durchläufen noch vor Beginn unserer Vortests lösten wir den überschwelligen Reflex 5 mA oberhalb der NFR-Reflexschwelle aus, entschieden uns dann aber sehr schnell für eine faktorielle Erhöhung der NFR-Reflexschwelle, da durch diese die Intensität des überschwelligen Reflexes weniger verzerrt wird. In den Vortests lösten wir den überschwelligen Reflex 7x 1.3-fach oberhalb der NFR-Schwelle aus.

Für die Untersuchung von DNIC setzten wir als konditionierenden Stimulus bei Probedurchläufen versuchsweise sowohl Hitzereize als auch Kältereize ein, indem wir für den Hitzeschmerzreiz die Thermode des TSA-Gerätes auf die individuell bestimmte Hitzeschmerzschwelle einstellten und als Kältereiz einen Eimer mit Eiswasser benutzten. Jedoch konnten wir mit dem Eiswasser die individuelle Kälteschmerzschwelle der Probanden nicht ausreichend berücksichtigen und es kam durch den Eiswassereimer zudem zu Interferenzen mit dem EMG-Gerät, wodurch es uns nicht mehr möglich war, eine ausreichend saubere Nulllinie herzustellen. Zudem wird in der Literatur beschrieben, dass durch Hitzereize (C-Faser vermittelt) Veränderungen von Schmerztoleranz und Schmerzschwellen deutlicher gemacht werden können als durch Kälte- oder elektrische Reize (Chudler & Dong 1995), so dass wir für unseren Vortest einen Hitzeschmerzreiz als konditionierenden Stimulus einsetzten.

4.1.2 Ergebnisse

	VT1	VT2	VT3	VT4	VT5	VT6	$\bar{x} \pm SD$
Kälteschwelle (TSA)	29.2	26.6	30.8	30.5	30.0	31.0	29.18 ± 1.82
Wärmeschwelle (TSA)	33.7	35.9	33.5	33.8	34.0	35.7	34.43 ± 0.98
Kälteschmerzschwelle (TSA)	6.3	21.7	27.0	24.2	22.4	22.3	20.65 ± 6.66
Hitzeschmerzschwelle (TSA)	43.2	46.7	38.3	41.6	45.2	44.9	43.32 ± 2.76
Hitzeschmerzschwelle (manuell)	43.6	43.7	41.7	41.0	42.3	40.5	42.13 ± 1.21
subj. Schmerzschwelle	10.83	7.0	3.83	11.16	1.6	10.5	7.49 ± 3.70
NFR-Schwelle	18.0	15.6	12.6	24.0	7.3	18.16	15.94 ± 5.16

Legende: VT: Vortest-Proband

Tabelle 3: Schwellenbestimmung der Vortests

	VT1	VT2	VT3	VT4	VT5	VT6	$\bar{x} \pm SD$
KB:							
subj. Schmerz-Sw	8.45	5.08	5.16	9.4	1.6	8.57	6.38 ± 2.72
überschwell. NFR Int./Avers.	48.65 / 49.65	94.1 / 95.95	94.65 / 93.9	82.3 / 84.0	66.4 / 58.7	73.2 / 70.7	76.55 ± 16.13 / 75.48 ± 17.33
Ampl.[μV]	16.75	15.7	4	26.9	220.85	45.1	54.88 ± 75.28
FL [μVms]	369	387.5	142.5	800	Übl	1006.5	541.10 ± 314.87
DNIC-Bed.:							
subj. Schmerz-Sw	9.6	4.83	6.16	11.6	2.5	6.6	6.88 ± 2.99
überschwell. NFR Int./Avers.	52.3 / 53.3	96.6 / 97.3	95.0 / 93.6	76.4 / 77.3	62.1 / 51.4	85.7 / 83.6	78.02 ± 16.38 76.08 ± 18.00
Ampl. [μV]	8.9	19.9	3.8	30.9	321.1	101.6	81.03 ± 112.16
FL [μVms]	279	464	137	1149	21039	2026	4182.33 ± 7565.55
DNIC-Schmerz	67.3	68.3	24.3	41.6	26.0	10.5	39.67 ± 21.84

Legende: KB: Kontrollbedingung bei 37 °C; subj. Schmerz-Sw.: subjektive Schmerzschwelle; Int.: Intensität; Avers.: Aversivität; Ampl.: Amplitude; FL: Fläche; DNIC-Bed.: DNIC-Bedingung

Tabelle 4: Ergebnisse der Vortests

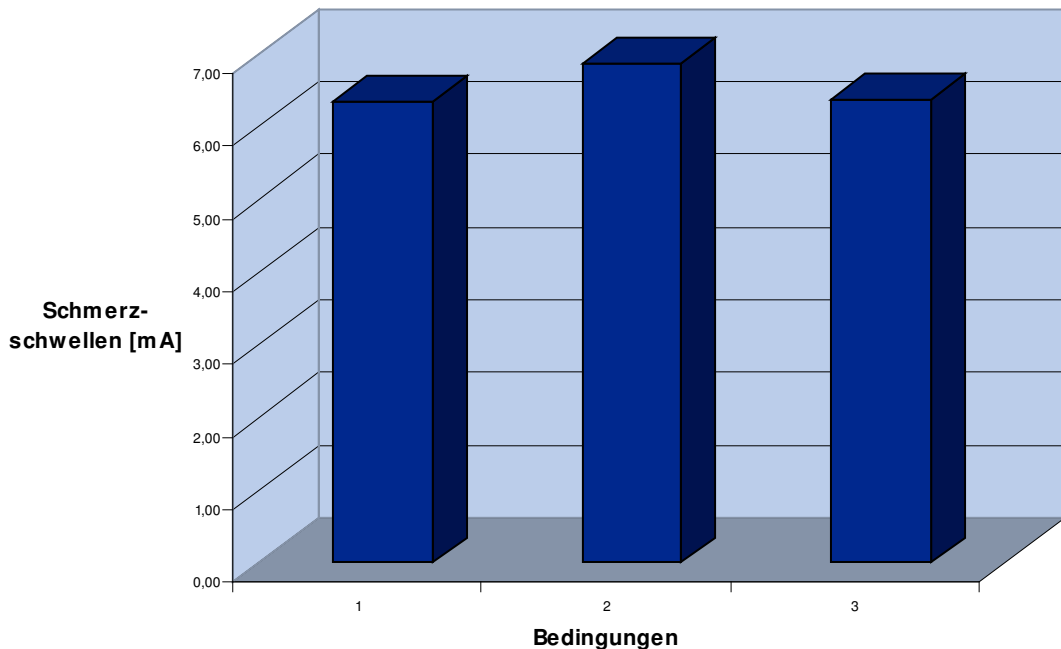


Abbildung 5: graphische Darstellung der Mittelwerte der subjektiven Schmerzschwellen unter den Kontrollbedingungen (37 °C; 1 und 3) sowie unter der DNIC-Bedingung (2) bei den 6 gesunden Probanden in den Vortests

1: 6,36 mA; 2: 6,88 mA; 3: 6,39 mA

	Kontrollbedingung 37 °C	DNIC-Bedingung	Kontroll- vs. DNIC- Bedingung <i>P</i>
subj. Schmerzschwelle	6.38 ± 2.72	6.88 ± 2.99	0.430
NFR – Intensität	76.55 ± 16.13	78.02 ± 16.38	0.608
NFR – Aversivität	75.48 ± 17.33	76.08 ± 18.00	0.851
NFR – Amplitude	54.88 ± 75.28	81.03 ± 112.16	0.196
NFR – Fläche	541.10 ± 314.87	4182.33 ± 7565.55	0.251

Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse der Kontrollbedingung und der DNIC-Bedingung

4.1.3 Auswertung

Die Ergebnisse unserer Vortests zeigten weder für die Schmerzschwellen noch für die objektiven Parameter des überschwelligem Reflexes einen signifikanten Unterschied zwischen den Kontrollbedingungen und der DNIC-Bedingung bei geringer Fallzahl (n = 6).

Wenn auch der Unterschied der einzelnen Werte nicht signifikant war, so konnte man dennoch eine Erhöhung der Schmerzschwelle und eine Erniedrigung der objektiven Parameter des überschwelligem Reflexes durch den konditionierenden Reflex feststellen. Wir entschieden uns aufgrund des fehlenden DNIC-Effektes, in unserer Studie den überschwelligem Reflex nur 1.2-fach oberhalb der NFR-Schwelle auszulösen, wie es auch bei France et al. (France & Suchowiecki 1999) beschrieben ist, um den Einfluss des konditionierenden thermischen Stimulus zu erhöhen und damit einen besseren DNIC-Effekt zu erzielen. In den Vortests lösten wir den überschwelligem Reflex 7x aus. Dies erwies sich für die Probanden als unnötige Belastung, da auch durch fünfmaliges Auslösen ein ausreichendes Averagen des überschwelligem Reflexes möglich ist.

Die Unterscheidung zwischen Intensität und Aversivität zur Beurteilung des NFR bereitete vielen Probanden Schwierigkeiten, so dass wir auf die Einstufung der Aversivität verzichteten. Außerdem änderten wir die visuelle Analogskala in eine geankerte VAS, die uns ermöglicht, sowohl nicht-schmerzhaft als auch schmerzhaft Empfindungen auf einer gemeinsamen Skala darzustellen.

Wir entschieden uns, auf die Schwellenbestimmung für den Kälteschmerz sowie auf die Detektionsschwellen für Wärme und Kälte zu verzichten, um die Dauer des Versuchs zu verkürzen.

4.2 Hauptstudie

4.2.1 Klinische Parameter

In die Auswertung unserer Daten bezogen wir neben den experimentell erhobenen Daten die Daten aus der UPDRS Part III (Motorscore), dem MMST, der GDS, dem Schmerzfragebogen, dem McGill Pain Questionnaire und dem STAI sowie Alter, Geschlecht und die gemessenen Vitalparameter ein.

Die Kontrollgruppe unterschied sich vom Alter her nicht signifikant von der Patientengruppe. Das Durchschnittsalter der Kontrollen betrug 67.06 ± 10.37 Jahre, das der Patienten lag bei 63.40 ± 11.17 Jahre ($T(31) = 0.974$, $P = 0.338$). Die Gruppe der Patienten bestand aus 6 Frauen und 9 Männern, in der Kontrollgruppe waren 13 Frauen und 7 Männer, wobei zwei Probandinnen auf Grund von Schmerzen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die Kontroll-Gruppe bestand somit aus 18 gesunden, schmerzfreien Probanden, die Gruppe der Parkinson-Patienten bestand aus 15 Teilnehmern.

Die Ergebnisse des MMST differierten nicht signifikant. Im Mini Mental State Test erhielten die Kontrollen durchschnittlich 29.44 ± 0.78 Punkte, die Parkinson-Patienten schnitten mit 29.13 ± 1.13 Punkten ab ($T(31) = 0.933$, $P = 0.358$). Der Blutdruck der Parkinson-Patienten unterschied sich nicht signifikant von dem der Probanden. Die Probanden hatten einen systolischen Blutdruck von 133.89 ± 9.48 mmHg und einen diastolischen Blutdruck von 85.00 ± 9.85 mmHg. Der systolische Blutdruck der Patienten lag bei 126.67 ± 15.43 mmHg ($T(31)$, $P = 0.109$) und der diastolische Blutdruck bei 84.67 ± 9.90 mmHg ($T(31) = 0.097$, $P = 0.924$).

Auf der Geriatric Depression Skala erreichten die Kontrollen 0.94 ± 0.94 Punkte, die Patienten 2.87 ± 1.13 . Damit unterschieden sich die Ergebnisse der Kontrollen von denen der Parkinson-Patienten in der GDS signifikant ($T(31)$, $P = 0.029$). Da wir aber alle Teilnehmer, die in der GDS mehr als 5 Punkte erhielten, von unserer Studie ausschlossen, wird der mögliche Einfluss einer Depression auf die Ergebnisse unserer Studie weitestgehend minimiert. Im State-Trait-Angstinventar hatten die Probanden als Durchschnittswert 30.33 ± 7.28 , die Patienten 38.33 ± 7.68 Punkte ($T(31) = -3.064$, $P = 0.004$). Die Ergebnisse von Probanden und Patienten unterschieden sich also auch im STAI signifikant. Die Patienten scheinen nach der Messung ängstlicher zu sein als die Probanden. Ob dies nur ein momentaner Zustand nach der Messung oder ein charakterlicher Grundzug der von uns untersuchten Parkinson-Patienten ist, können wir

anhand unserer Daten nicht unterscheiden. In mehreren Studien wurde eine erhöhte Ängstlichkeit beim M. Parkinson beschrieben und die Prävalenz mit bis zu 40 % angegeben (Walsh & Bennett 2001).

Eine denkbare Erklärung für die erhöhten Punktzahlen im STAI bei den Patienten wäre auch die Tatsache, dass die Patienten am Morgen der Messung noch keine Medikation erhalten haben, weswegen sie eventuell „verkrampfter“ waren und somit in einigen Punkten höhere Werte erzielten als die Probanden (beispielsweise Aussage 14 „ich bin verkrampft“: PD 1.87 ± 0.81 vs. KG 1.22 ± 0.53 , $P = 0.017$ oder Aussage 3 „ich fühle mich angespannt“: PD 2.53 ± 0.81 vs. KG 1.61 ± 0.68 , $P = 0.002$; siehe Tabelle 6). Unsere Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär aufgenommen, während die Probanden nur für die Messung in die neurologische Klinik kamen. Nach Abschluss der Untersuchung gingen die Probanden zurück in ihr vertrautes Umfeld, die Patienten hingegen gingen zurück auf Station, was möglicherweise ebenfalls zu einer erhöhten Unsicherheit und Ängstlichkeit führte (Aussage 2 „ich fühle mich geborgen“: PD 2.47 ± 0.72 vs. KG 1.78 ± 0.85 , $P = 0.020$; Aussage 20 „ich bin vergnügt“: PD 2.80 ± 0.98 vs. KG 1.78 ± 0.92 , $P = 0.006$).

Aussagen des STAI	Parkinson-Patienten	Kontrollgruppe	PD vs. KG
	PD	KG	P
Ich bin ruhig	1.86 ± 0.50	1.67 ± 0.82	0.409
Ich fühle mich geborgen	2.47 ± 0.72	1.78 ± 0.85	0.020
Ich fühle mich angespannt	2.53 ± 0.81	1.61 ± 0.68	0.002
Ich bin bekümmert	1.26 ± 0.57	1.06 ± 0.23	0.212
Ich bin gelöst	2.4 ± 0.71	1.83 ± 0.83	0.050
Ich bin aufgeregt	1.53 ± 0.50	1.22 ± 0.42	0.074
Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	1.33 ± 0.70	1.06 ± 0.23	0.173
Ich fühle mich ausgeruht	2.67 ± 1.01	2.67 ± 1.05	1
Ich bin beunruhigt	1.33 ± 0.60	1.22 ± 0.71	0.640
Ich fühle mich wohl	2.4 ± 0.88	1.83 ± 0.96	0.096
Ich fühle mich selbstsicher	1.87 ± 0.50	1.78 ± 0.92	0.734
Ich bin nervös	1.27 ± 0.44	1.17 ± 0.37	0.507
Ich bin zappelig	1.67 ± 0.47	1.22 ± 0.53	0.020
Ich bin verkrampft	1.87 ± 0.81	1.22 ± 0.53	0.017
Ich bin entspannt	2.47 ± 0.88	2 ± 0.94	0.166
Ich bin zufrieden	1.93 ± 0.85	1.39 ± 0.68	0.064
Ich bin besorgt	1.33 ± 0.60	1.06 ± 0.23	0.118
Ich bin überreizt	1.2 ± 0.4	1.11 ± 0.31	0.504
Ich bin froh	2.07 ± 0.68	1.67 ± 0.75	0.129
Ich bin vergnügt	2.8 ± 0.98	1.78 ± 0.92	0.006

Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse des State-Trait-Angstinventar

Die Herzfrequenz der Patienten unterschied sich signifikant von der der Probanden. Während die Herzfrequenz der Probanden durchschnittlich bei 68.89 ± 8.30 bpm lag, hatten die Patienten eine mittlere Herzfrequenz von 75.73 ± 7.17 bpm ($T(31) = -2.508$, $P = 0.018$).

Die Gruppencharakteristika der Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe sind in Tabelle 7 dargestellt. Das Hoehn und Yahr-Stadium variierte zwischen Stadium 1 bis 3 (2.3 ± 0.7). Acht der fünfzehn Parkinson-Patienten berichteten über klinische krankheitsassoziierte Schmerzen.

Tabelle 9 stellt die Gruppencharakteristika der Parkinson-Patienten mit klinischen krankheitsassoziierten Schmerzen und denen ohne klinische Schmerzen dar.

Dauer der Erkrankung (11.5 ± 2 vs. 10.4 ± 7.9 ; $T(13) = 0.346$, $P = 0.740$) sowie die dopaminerge Behandlung (1427 ± 844 vs. 956 ± 738 ; $T(13) = 1.143$, $P = 0.274$) differierte nicht signifikant zwischen den Parkinson-Patienten mit und denen ohne Schmerzen. Die L-Dopa Äquivalente wurden analog zu Möller et al. (Möller et al. 2005) ermittelt. Auch die Werte von UPDRS-Motorscore (30.3 ± 7.6 vs. 26.1 ± 11.3 ; $T(13) = 0.836$, $P = 0.418$), MMST (29.0 ± 1.3 vs. 29.3 ± 1.0 ; $T(13) = -0.477$, $P = 0.641$), GDS (3.4 ± 1.6 vs. 2.3 ± 1.4 ; $T(13) = 1.402$, $P = 0.184$) und STAI (40.6 ± 9.2 vs. 35.7 ± 5.0 ; $T(13) = 1.310$, $P = 0.217$) zeigten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der beiden Subgruppen der Parkinson-Patienten.

Die mittlere Schmerzintensität (VAS_{mean}) der Parkinson-Patienten mit Schmerzen betrug auf der bei 50 geankerten visuellen Analogskala 58.08 ± 11.69 , die maximale Schmerzintensität (VAS_{max}) lag bei 82.08 ± 7.76 und die Schmerzintensität der aktuellen Schmerzen bei der Untersuchung betrug 57.5 ± 7.5 .

Um die Art der Schmerzen der Parkinson-Patienten näher analysieren zu können, ließen wir die Patienten verschiedene Schmerzfragebögen ausfüllen. Unter den 15 untersuchten Patienten waren nur zwei, die im Laufe ihrer Erkrankung bisher keine Schmerzen gehabt haben. Acht Patienten litten zum Zeitpunkt der Messung unter klinischen Schmerzen und die übrigen fünf Patienten klagten über gelegentliche Schmerzen. Sieben der Patienten gaben regelmäßige starke Schmerzen an, drei klagten über mittlere und zwei über mäßige Schmerzen.

Der muskuloskelettale Schmerz war der am häufigsten vertretene Schmerzcharakter (11/13; 84.6 %), der radikuläre sowie der dystone Schmerz wurden jeweils einmal als vorherrschender Schmerzcharakter angegeben (7.7 %). Mehrere Patienten litten

gleichzeitig unter verschiedenen Schmerzcharakteren, wobei bei diesen der muskuloskelettale Schmerz die Hauptkomponente darstellte.

Das am häufigsten ausgewählte Adjektiv zur Beschreibung des Schmerzes im McGill Pain Questionnaire war „zusammenziehend“, welches 11 der Patienten (73.3 %) ankreuzten. Ebenfalls häufig genannt wurden „einschießend“ (7/15; 46.7 %), „krampfend“ (8/15; 53.3 %), „schmerzend“, „heftig“ sowie „ausstrahlend“ (je 7/15; 46.7 %). Aus der Gruppe 2 („sprunghaft“, „einschießend“ und „blitzartig“) wurden durchschnittlich am meisten Wörter ausgewählt (pro Wort durchschnittlich 5 Kreuze).

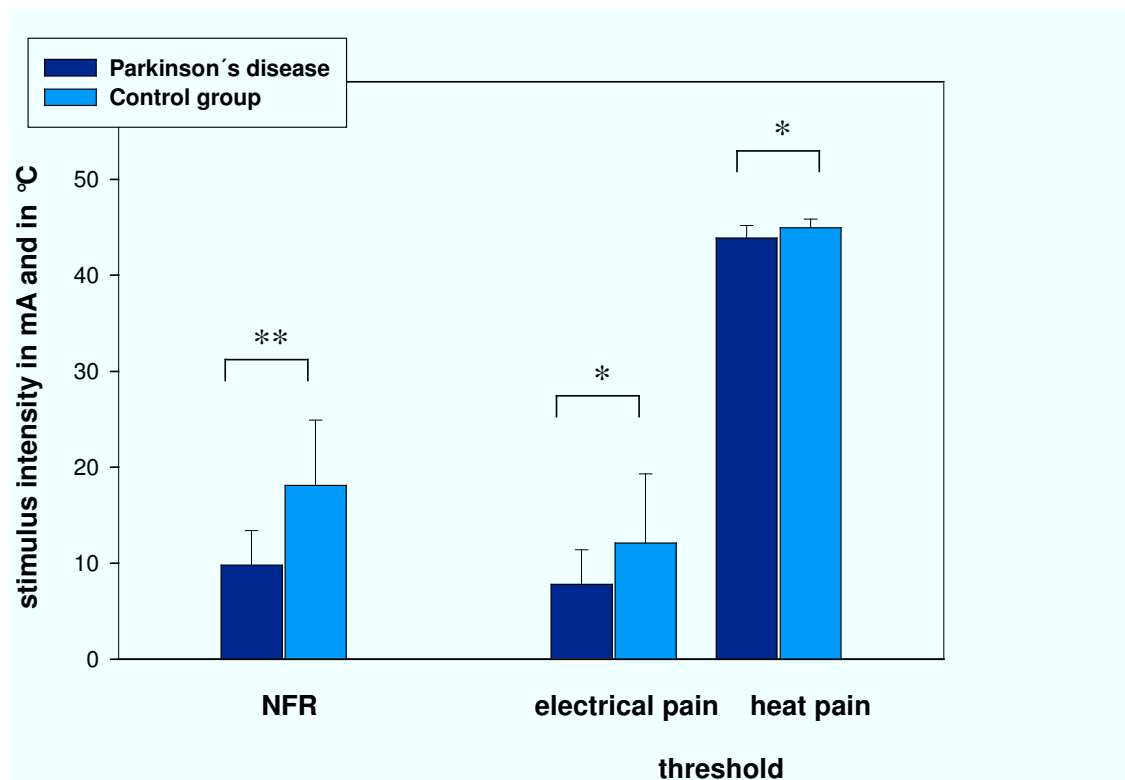
Tabelle 8 und Tabelle 10 stellen die Ergebnisse der Bestimmung der beiden Schmerzschwellen sowie der NFR-Schwelle dar, einmal als Vergleich zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollgruppe, das andere Mal als Vergleich der Parkinson-Patienten mit klinischen krankheitsassoziierten Schmerzen und den Patienten ohne klinische Schmerzen.

	Parkinson-Patienten (PD) N= 15	Kontrollgruppe (KG) N = 18	PD vs. KG P
Alter (Jahre)	63.4 ± 11.1	67.1 ± 10.4	0.342
Erkrankungsdauer (Jahre)	11.0 ± 5.4		
UPDRS Teil III	28.3 ± 9.4		
L-dopa (mg)	1207 ± 806		

Tabelle 7: Darstellung der Gruppencharakteristika der Parkinson-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden

	Parkinson- Patienten (PD) N= 15	Kontroll- gruppe (KG) N = 18	PD vs. KG <i>P</i>	Effektstärke <i>d</i>
Elektr. Schmerzschwelle (mA)	7.8 ± 3.6	12.1 ± 7.2	0.044	0.755
Hitzeschmerzschwelle (°C)	43.9 ± 1.3	44.9 ± 0.9	0.017	0.894
NFR-Schwelle (mA)	9.8 ± 3.6	18.1 ± 6.8	0.001	1.546

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der Schwellenbestimmung der Parkinson-Patienten mit denen der Kontrollgruppe



Legende: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Abbildung 6: graphische Darstellung der unterschiedlichen Schwellen bei Parkinson-Patienten und gesunden Probanden

	PD mit Schmerzen (PDP) N= 8	PD ohne Schmerzen (PDN) N = 7	PDP vs. PDN <i>P</i>
Alter (Jahre)	61.8 ± 12.2	65.3 ± 10.5	0.560
Erkrankungsdauer (Jahre)	11.5 ± 2	10.4 ± 7.9	0.740
UPDRS Teil III	30.3 ± 7.6	26.1 ± 11.3	0.418
L-dopa (mg)	1427 ± 844	956 ± 738	0.274

Tabelle 9: Darstellung der Gruppencharakteristika sowie der Schwellen der Gruppe der Parkinson-Patienten mit krankheitsassoziierten Schmerzen und der Parkinson-Patienten ohne krankheitsassoziierte Schmerzen

	PD mit Schmerzen (PDP) N= 8	PD ohne Schmerzen (PDN) N = 7	PDP vs. PDN <i>P</i>
Elektrische Schmerzschwelle (mA)	7.7 ± 3.3	8.0 ± 4.2	0.870
Hitzeschmerzschwelle (°C)	43.8 ± 1.6	44.2 ± 1.0	0.597
NFR-Schwelle (mA)	10.3 ± 4.5	9.2 ± 2.4	0.576

Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse der Schwellenbestimmung von Parkinson-Patienten mit klinischen krankheitsassoziierten Schmerzen und Patienten ohne klinische Schmerzen

4.2.2 Schmerzschwellen und NFR-Schwellen

Zur Überprüfung des Einflusses der Parkinson-Erkrankung auf den NFR sowie auf die elektrische und die Hitzeschmerzschwelle führten wir eine MANOVA mit dem Gruppenfaktor „Erkrankung“ und der NFR, der elektrischen sowie der Hitzeschmerzschwelle als abhängige Variablen durch. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Effekt des Faktors „Erkrankung“ [$F(3,29) = 6.883, P = 0.001$] mit einer signifikant niedrigeren NFR-Schwelle [$F(1,31) = 17.968, P < 0.001$] sowie einer niedrigeren elektrischen und Hitzeschmerz-Schwelle in der Gruppe der Parkinson-Patienten [$F(1,31) = 4.401, P = 0.044$; $F(1,31) = 6.426, P = 0.017$].

Zur Bestimmung der Bedeutsamkeit dieser Signifikanzen berechneten wir aufgrund der geringen Fallzahl ebenfalls die Effektstärke d . Sowohl für die Hitzeschmerzschwelle ($d = 0.894$) als auch für die NFR-Schwelle ($d = 1.546$) konnten wir starke Effekte des Faktors Parkinson-Erkrankung nachweisen, auf die elektrische Schmerzschwelle zeigte sich ein mittelstarker Effekt ($d = 0.755$).

4.2.2.1 Einfluss klinischer Schmerzen auf Hitzeschmerz- und NFR-Schwellen

Zwischen Parkinson-Patienten mit klinischem krankheitsassoziiertem Schmerz und solchen ohne wurden keine signifikanten Differenzen für die thermischen und elektrischen Schwellen gefunden [$F(3,11) = 0.227, P = 0.875$].

Klinischer Schmerz hat demnach keinen Einfluss auf die Wahrnehmung und Nozizeption von elektrischen und thermischen Stimuli.

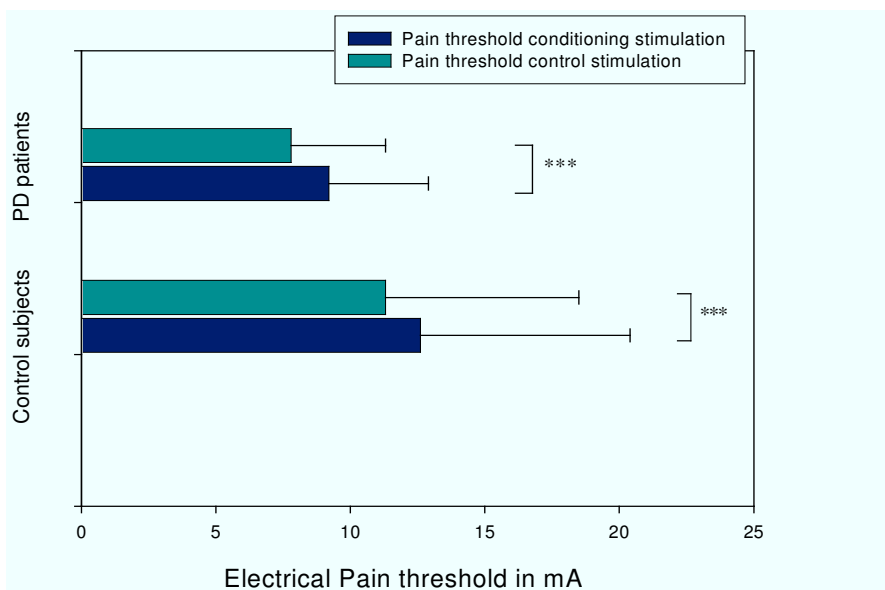
4.2.3 DNIC-Effekte

Hinsichtlich der Bewertung des konditionierenden Reizes anhand der VAS zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, da die Temperatur des konditionierenden Reizes an die individuelle Hitzeschmerzschwelle angepasst wurde (Kontrollen: 50.2 ± 17.2 vs. PD: 58.1 ± 14.9), ($T(31) = -1.294$; $P = 0.205$).

Die elektrische Schmerzschwelle war während der Stimulation mit dem Hitzeschmerzreiz sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe signifikant höher als während der Kontrollbedingung (siehe Tabelle 11 und Abbildung 7). Dies spricht für eine Aktivierung des DNIC-Systems in beiden Gruppen.

Elektrische Schmerzschwelle [mA]	Kontrollbedingung (KB)	DNIC-Bedingung (DB)	KB vs. DB <i>P</i>
Kontrollgruppe ($\bar{x} \pm SD$)	11.35 ± 7.18	12.69 ± 7.79	< 0.001
Parkinsongruppe ($\bar{x} \pm SD$)	7.79 ± 3.47	9.17 ± 3.75	< 0.001

Tabelle 11: Vergleich der Werte der elektrischen Schmerzschwelle der Parkinsongruppe bzw. der Kontrollgruppe unter der Kontrollbedingung (Thermode eingestellt auf 37 °C) und der DNIC-Bedingung (Thermode eingestellt auf die individuelle Hitzeschmerzschwelle)



Legende: *** $P < 0.001$

Abbildung 7: graphische Darstellung der elektrischen Schmerzschwelle während der Kontrollstimulation im Vergleich zur Stimulation mit dem Hitzeschmerzreiz

Eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Innersubjekt-Faktor „Bedingung“ und dem Zwischensubjekt-Faktor „Erkrankung“ ergab einen signifikanten Effekt des Faktors „Bedingung“ [$F(1,31) = 44.665, P < 0.001$], der für eine Aktivierung des DNIC-Systems sowohl in der Parkinson-Gruppe mit klinischen Schmerzen als auch in der Parkinson-Gruppe ohne klinische Schmerzen spricht. Die Analyse zeigte hierbei keine Unterschiede im DNIC-Effekt zwischen den Parkinson-Patienten und den Kontrollen [Erkrankung x Bedingung, $F(1,31) = 0.013, P = 0.908$] (Abbildung 8).

Die Schwelle des elektrischen Teststimulus war in der Gruppe der Patienten erneut niedriger als in der Kontrollgruppe, der Unterschied war jedoch hier nicht statistisch signifikant [$F(1,31) = 2.829, P = 0.103$].

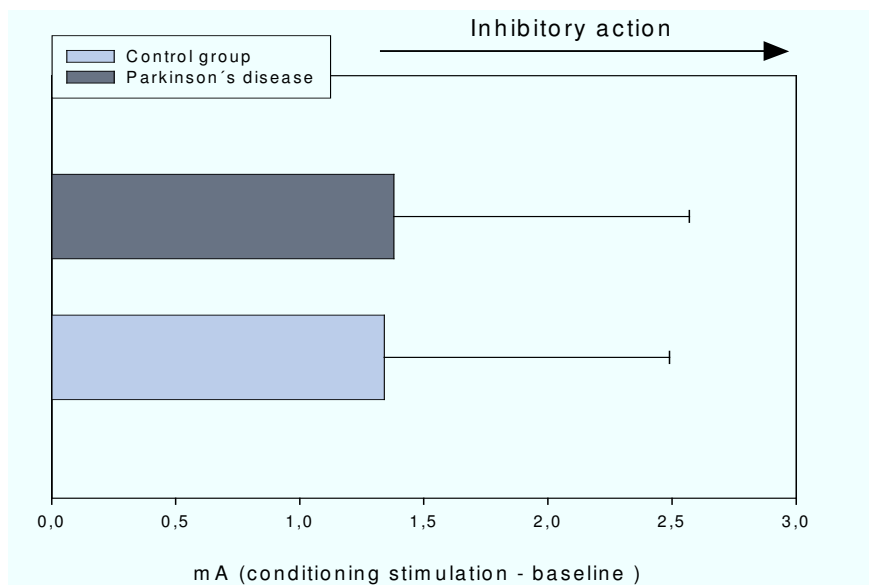


Abbildung 8: Inhibierende Funktion des konditionierenden Stimulus auf die elektrische Schmerzschwelle in der Patienten- und der Kontrollgruppe

4.2.4 Korrelationen

Mit Hilfe des Spearman-Rho-Tests untersuchten wir unsere Daten hinsichtlich möglicher Korrelationen. Bei der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft dieser Analysen jedoch begrenzt.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation von Erkrankungsdauer mit Hoehn und Yahr Stadium ($r = 0.522$, $P = 0.046$). Ebenfalls mit Dauer sowie Hoehn und Yahr Stadium korreliert ist die in der United Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) erreichte Punktzahl ($r = 0.588$, $P = 0.021$ für Dauer und UPDRS bzw. $r = 0.614$, $P = 0.015$ für Hoehn und Yahr Stadium und UPDRS). Dies lässt sich durch den progredienten Verlauf des M. Parkinson erklären, bei dem es mit zunehmender Krankheitsdauer zu einem Fortschreiten der Erkrankung und damit auch des Hoehn und Yahr Stadiums sowie einer fortschreitenden Beeinträchtigung der motorischen Fähigkeiten kommt, die mittels der UPDRS Teil III getestet werden.

Das Hoehn und Yahr Stadium hat außerdem Einfluss auf den Punktwert in der Geriatric Depression Skala (GDS): je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, umso depressiver scheinen die Patienten zu sein ($r = 0.528$, $P = 0.043$). Da wir in unserer Studie aber alle Teilnehmer ausgeschlossen haben, die einen Punktwert größer 5 in der GDS aufwiesen und erst dann von einer leichten Depression gesprochen werden sollte, ist diese Korrelation nur eingeschränkt verwertbar. Die Dauer der Erkrankung scheint keinen Einfluss auf die erreichte Punktzahl in der GDS zu haben ($r = 0.101$, $P = 0.721$), was sich eventuell damit erklären lässt, dass der Verlauf der Erkrankung individuell erfolgt und die mit der Erkrankung verbundenen Beeinträchtigungen nicht konstant verlaufen.

Es zeigt sich ein weiterer Zusammenhang zwischen der Punktzahl im GDS und dem Maximum an Schmerzen (VAS_{\max}), unter denen die Parkinson-Patienten mit klinischen Schmerzen leiden ($r = 0.531$, $P = 0.042$). Die durchschnittliche Schmerzstärke (VAS_{mean}) korreliert hingegen nicht mit der in der GDS erreichten Punktzahl ($r = 0.316$, $P = 0.252$). Patienten, bei denen die klinischen Schmerzen konstant nur schwach vorhanden sind, scheinen dementsprechend weniger zu Depression zu neigen als Patienten, die zwischenzeitlich starke klinische Schmerzen empfinden. Dies ist möglicherweise auf eine Gewöhnung oder Toleranzentwicklung zurückzuführen, die Patienten mit ständigen leichteren Schmerzen diese besser aushalten lassen.

Das Auftreten von mit Parkinson-assoziierten Schmerzen hängt nicht mit der Dauer der Erkrankung zusammen (Beiske et al. 2009; Lee et al. 2006).

Der DNIC-Effekt korreliert bei den Parkinson-Patienten negativ mit der Hitzeschmerzschwelle ($r = -0.560$, $P = 0.030$). Bei Patienten, die eine niedrige Hitzeschmerzschwelle haben, kommt es also zu einem stärkeren DNIC-Effekt als bei Patienten, deren Hitzeschmerzschwelle vergleichsweise hoch ist. Möglicherweise ist dieses auf eine Art Ceiling-Effekt zurückzuführen, so dass bei initial niedrigerer Hitzeschmerzschwelle diese durch DNIC stärker beeinflusst und somit stärker erhöht werden kann als bei Patienten, deren Hitzeschmerzschwelle initial bereits hoch ist und bei denen durch DNIC keine oder nur noch eine geringe weitere Steigerung der Schmerzschwelle erreicht werden kann, da bei diesen schnell eine „Sättigung“ der Schmerzschwelle auftritt.

Mit den PRI- und NWC-Werten im McGill-Pain Questionnaire korreliert der DNIC-Effekt positiv ($r = 0.560$ bzw. 0.533 , $P = 0.030$ bzw. 0.041). Das bedeutet, dass Patienten, die unter krankheitsassoziierten Schmerzen leiden, eine verstärkte Aktivierung der deszendierenden Schmerzhemmung aufweisen. Es zeigt sich außerdem eine Tendenz zu verstärkten DNIC-Effekten bei Vorhandensein aktueller Schmerzen ($r = 0.432$, $P = 0.108$).

Bei den Probanden zeigt sich eine positive Korrelation von NFR- und Schmerzschwelle ($r = 0.594$, $P = 0.009$). Eine hohe Schmerzschwelle geht demnach bei den gesunden Probanden mit einer erhöhten Schwelle für den Nozizeptiven Flexorreflex einher. Bei den Parkinson-Patienten ist diese Korrelation zwischen subjektiver Schmerzschwelle und NFR-Schwelle nicht nachzuweisen. Ähnliche Ergebnisse sind bereits in unterschiedlichen Studien für verschiedene Schmerzzustände, beispielsweise die patello-femorale Dysfunktion oder Clusterkopfschmerzen, beschrieben worden (Leroux et al. 1995; Sandrini et al. 2005). Möglicherweise ist die Ursache für die fehlende Korrelationen zwischen subjektiver Schmerzschwelle und NFR- als objektiver Schmerzschwelle bei verschiedenen Schmerzzuständen in einer Reorganisation und Veränderungen des nozizeptiven Systems oder bei der Schmerzwahrnehmung zu suchen (Bouhassira et al. 2003).

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie untersuchten wir das Schmerzempfinden von 15 Parkinson-Patienten und verglichen deren Ergebnisse mit denen von 18 gesunden schmerzf freien Probanden. Um die Ausschlusskriterien zu erfassen und um den möglichen Einfluss anderer Faktoren wie Demenz, Depression und Ängstlichkeit auf die Schmerzwahrnehmung zu beurteilen, ließen wir die Teilnehmer vor Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung verschiedene Fragebögen ausfüllen.

In den Fragebögen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Parkinson-Patienten und den Probanden in den Ergebnissen der Geriatric Depression Skala (GDS) und des State-Trait-Angstinventar (STAI), bei denen die Patienten höhere Punktwerte erreichten. Im Mini Mental State Test (MMST) unterschieden sich die Ergebnisse der beiden Gruppen nicht signifikant. Die Subgruppen der Parkinson-Patienten mit klinischen krankheitsassoziierten Schmerzen und ohne klinische Schmerzen differierten in den Fragebögen nicht signifikant. Es zeigten sich positive Korrelationen zwischen Hoehn und Yahr Stadium und dem Wert in der Geriatric Depression Skala und zwischen dem Wert in der GDS und VAS_{max} .

In der elektrophysiologischen Untersuchung zeigten die Parkinson-Patienten signifikant niedrigere Schwellen des Nozizeptor-Flexorreflexes, der als „Marker“ für die spinale Nozizeption angesehen wird. Ebenfalls signifikant erniedrigt waren die elektrischen Schwellen und die Hitzeschmerzschnellen. Die Berechnung der Effektstärke zeigte, dass es sich bei dem Einfluss der Parkinson-Erkrankung auf die Hitzeschmerzschnelle und auf die NFR-Schwelle um starke Effekte handelt, auf die elektrische Schmerzschnelle ließ sich ein mittelstarker Effekt der Erkrankung feststellen. Bei den Probanden fand sich eine positive Korrelation von NFR- und Schmerzschnelle, die sich bei den Parkinson-Patienten jedoch nicht feststellen ließ. Im Vergleich der Parkinson-Patienten mit klinischen krankheitsassoziierten Schmerzen und den klinisch schmerzfreien Parkinson-Patienten ließen sich keine signifikanten Unterschiede bei den Schwellenbestimmungen nachweisen.

Bei der Untersuchung des DNIC-Systems ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bei der Bewertung des konditionierenden Reizes anhand der

visuellen Analogskala. Zur Auswertung des DNIC-Effektes führten wir eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Innersubjekt-Faktor „Bedingung“ und dem Zwischensubjekt-Faktor „Erkrankung“ durch. Diese ließ einen signifikanten Effekt des Faktors Bedingung erkennen. Es kam damit auch bei Patienten mit M. Parkinson zu einer Aktivierung des DNIC-Systems. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem DNIC-Effekt in der Kontrollgruppe und der Gruppe der Patienten. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Schmerzen und Patienten ohne Schmerzen konnten ebenfalls nicht festgestellt werden. Bei der Gruppe der Patienten bestand eine negative Korrelation zwischen Hitzeschmerzschwelle und DNIC-Effekt.

Als Hauptergebnisse unserer Studie lassen sich somit zusammenfassen:

- Sowohl die Hitzeschmerzschwelle als auch die elektrischen Schwellen der Parkinson-Patienten, insbesondere die NFR-Schwelle, sind signifikant niedriger als die der Probanden
- Es lässt sich eine ähnliche Aktivierung des DNIC-Systems bei Probanden und Patienten nachweisen
- M. Parkinson-assoziiertes Schmerz hat keinen signifikanten Einfluss auf die subjektiven und objektiven Schwellenbestimmungen

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Schmerzschwellenbestimmung und spinale Nozizeption

Die Hitzeschmerzschwelle, die subjektive Schmerzschwelle und die NFR-Schwelle waren bei den Parkinson-Patienten signifikant niedriger als bei den gesunden Probanden. Der Nozizeptive Flexorreflex gilt als Marker für die spinale Nozizeption, die bei Parkinson-Patienten demnach erhöht ist.

Es gibt bisher nur wenige Studien, die die experimentelle Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit M. Parkinson untersucht haben. Diese sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

	<i>NFR</i>	<i>Medika- mentöses Off</i>	<i>Schmerz- schwellen</i>	<i>L-Dopa</i>	<i>L-Dopa- Effekt</i>	<i>Andere Schwellen</i>
Battista (1973)				Ja	↑ HPT, ↑ HTT ↔ CPT, ↔ CTT ↔ EPT, ↔ ETT	
Guieu (1992)				Nein		Schmerzschwelle in 8 von 10 Fällen bei PD gesteigert; in 2 Fällen Normalisierung durch Naloxon
Slaoui (2007)		Ja		Ja	↑ HPT/CPT/HTT im On als im Off	keine Kontrollgruppe
Djaldetti (2004)		Ja	↓ HPT bei PD vs. KG ↓ HPT bei PDP vs. PDN ↓ in stärker betroffener Seite	Ja	↔ HPT	Taktile Schwellen ↔ Wärmeschwellen ↔ On/Off-Fluktuation ↔ jeweils PD vs. KG
Brefel- Courbon (2005)		Ja	↓ CPT in Off-Phase; bestimmt mittels Cold-Pressure-Test	Ja	↑ CPT bei PD; kein Effekt bei KG; nach L-Dopa: ↔ CPT: PD vs. KG	L-Dopa- abhängige Veränderungen der zerebrale Aktivität mittels PET bestimmt
Gerdelat- Mas (2007)	Off: ↓ NFR bei PD	Ja		Ja	↑ NFR-Schwelle bei PD durch L-Dopa, kein Effekt auf KG; nach L-Dopa: ↔ NFR: PD vs. KG	
aktuelle Studie	↓ NFR bei PD; ↔ PDP vs. PDN	Ja	↓ HPT bei PD; ↔ PDP vs. PDN ↓ EPT bei PD; ↔ PDP vs. PDN	Nein		
Nolano (2008)			↑HPT/CPT	Nein		↑HTT/CTT ↓ MPP

Legende: PD: Parkinson-Patienten, PDP: Parkinson-Patienten mit klinischen Schmerzen, PDN: Parkinson-Patienten ohne klinische Schmerzen; KG: Kontrollgruppe
PT: Schmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, HTT: Hitzeschmerztoleranz;
CPT: Kälteschmerzschwelle, CTT: Kälteschmerztoleranz; EPT: elektrische Schmerzschwelle, ETT: elektrische Schmerztoleranz; MPP: mechanische Schmerzwahrnehmung
↓: signifikant niedriger; ↔: kein signifikanter Unterschied; ↑: signifikant höher

Tabelle 12: Zusammenfassung bisheriger Studien, die sich mit der Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten befasst haben.

Bei Parkinson-Patienten scheinen sowohl die periphere, die spinale als auch zerebrale Komponenten der Schmerzverarbeitung betroffen zu sein. Parkinson-assoziiierter Schmerz kann sich als dopaminerges Defizit des Erkrankungsprozesses manifestieren, er könnte aber auch auf andere Dysfunktionen innerhalb des zentralen Nervensystems zurückgehen. Dopamin ist als Transmitter an der sensorisch-diskriminativen und der affektiven Dimension der Schmerzwahrnehmung und Schmerzverarbeitung beteiligt (Brefel-Courbon et al. 2005). Die Dysfunktionen innerhalb des zentralen Nervensystems können sowohl auf Rückenmarksebene (Braak et al. 2007) als auch zerebral (Brefel-Courbon et al. 2005; Tinazzi et al. 2007) liegen.

In den bisherigen Studien sowie der aktuellen Studie zur experimentellen Schmerzwahrnehmung beim M. Parkinson lässt sich erkennen, dass sowohl die subjektiven als auch die objektiven Schmerzschwellen der Patienten im medikamentös-definierten Off (mindestens 12 Stunden keine Einnahme von L-Dopa) signifikant erniedrigt sind (Brefel-Courbon et al. 2005; Djaldetti et al. 2004; Gerdelat-Mas et al. 2007; Mylius et al. 2009). Unter L-Dopa-Gabe konnte in drei Studien ein signifikanter Anstieg der Schmerzschwellen nachgewiesen werden (Brefel-Courbon et al. 2005; Gerdelat-Mas et al. 2007; Slaoui et al. 2007). In einer Studie hatte L-Dopa keinen Effekt auf die Hitzeschmerzschwelle (Djaldetti et al. 2004), während in einer anderen wiederum nur die Hitzeschmerzschwelle durch L-Dopa signifikant erhöht wurde, ein Effekt auf die Kälteschmerz- sowie die elektrische Schmerzschwelle hingegen blieb aus (Battista & Wolff 1973).

Nolano et al. fanden in ihrer Studie erstmalig eine Erhöhung der thermischen Schwellen und eine Erniedrigung der mechanischen Schmerzwahrnehmung (Nolano et al. 2008). Außerdem zeigten sie, dass bei den Parkinson-Patienten periphere Nervenläsionen vorliegen. Dieses periphere Defizit wird im Off möglicherweise durch zerebrale und spinale Mechanismen kompensiert, so dass es dadurch zu verminderten Schmerzschwellen und damit zu einer gesteigerten Schmerzwahrnehmung kommt, die wiederum unter L-Dopa abnimmt. Dies spricht dafür, dass das bei Parkinson-Patienten vorhandene dopaminerge Defizit eine wesentliche Rolle für die gesteigerte experimentelle Schmerzwahrnehmung spielt.

Brefel-Courbon et al. untersuchten in ihrer Studie neben dem Einfluss von L-Dopa auf die Schmerzschwellen auch die zerebrale Aktivität während der Stimulation mit Schmerzreizen vor und nach Gabe von L-Dopa (Brefel-Courbon et al. 2005). Sie

konnten nachweisen, dass bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikante Steigerung der schmerzinduzierten Aktivierung der rechten posterioren Insel, des rechten präfrontalen Kortexes sowie des linksanterioren cingulären Kortexes während des medikationsfreien „Off“ auftrat. Im „On“ kam es bei den Patienten durch Schmerzreize ebenfalls zu einer Aktivitätssteigerung in der rechten posterioren Insel im Vergleich zu der Kontrollgruppe. L-Dopa führte bei den Patienten jedoch zu einer signifikanten Reduktion der schmerzinduzierten Aktivierung der rechtsposterioren Insel sowie des linksanterioren cingulären Kortex, während es bei den Kontrollen zu keinen signifikanten Veränderungen der zerebralen Aktivität kam. Anscheinend sind die rechtsposteriore Insel sowie der anteriore cinguläre Kortex am Auftreten von Schmerzen beim M. Parkinson beteiligt. Der anteriore cinguläre Kortex, der normalerweise durch das Erleben von Schmerzen aktiviert wird, ist vermutlich an der Verarbeitung von affektiv-motiviertem Schmerz beteiligt. Seine Aktivität kann beispielsweise durch Hypnose oder chronischen Schmerz beeinflusst werden (Rainville et al. 1997). Die posteriore Insel ist dagegen für die Verarbeitung von somatosensorischer Information verantwortlich. Bei Autopsien an Parkinson-Patienten wurden Lewy-Körperchen im anterioren cingulären Kortex, in der Insel, der Amygdala, im Thalamus sowie im Hypothalamus gefunden, wodurch die Hypothese einer Beteiligung dieser Strukturen an der Entstehung der Parkinson-assoziierten Schmerzen bestärkt wird (Braak et al. 1995; Jellinger 1999).

Beim M. Parkinson kommt es mit zunehmender Erkrankungsdauer zu einer progredienten Verminderung der präsynaptischen striatalen Dopaminrezeptoren, während die Dichte der postsynaptischen Dopaminrezeptoren unverändert bleibt oder kompensatorisch erhöht wird.

Eine PET-Studie lieferte den Nachweis für die wichtige Rolle der striatalen D₂-Rezeptoren innerhalb der Schmerzverarbeitung (Hagelberg et al. 2002; Hagelberg et al. 2004). Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der verfügbaren striatalen D₂-Rezeptoren das Ausmaß der zentralen Schmerzhemmung bestimmt. Bei Gesunden geht eine verminderte Kapazität freier D₂-Rezeptoren mit einem verminderten Kälteschmerzempfinden einher. Es ist jedoch keine zusätzliche Schmerzhemmung mehr möglich, da diese schon aktiviert ist. Es wird vermutet, dass bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu Gesunden aufgrund des Dopaminmangels mehr D₂-Rezeptoren unbesetzt bzw. verfügbar sind, was zu einem gesteigerten Schmerzempfinden führt (Brefel-Courbon et al. 2005). Durch Dopamin lässt sich die erhöhte Schmerzempfindung

reduzieren. Die Erhöhung der verfügbaren D₂-Rezeptoren könnte für die beim M. Parkinson vermehrt auftretenden Schmerzen mitverantwortlich sein (Brefel-Courbon et al. 2005).

Dass durch Tiefenhirnstimulation bei Parkinson-Patienten eine Linderung der Schmerzen und der Parästhesie in 90 % der Fälle erreicht werden kann, unterstützt ebenfalls die Vermutung, dass eine Interaktion des Schmerzsystems mit den Basalganglien besteht (Loher et al. 2002). Zudem erkannte man in der Bildgebung, dass sowohl schmerzhafte Kälte- als auch Hitzereize eine bilaterale Aktivierung der Basalganglien und des Thalamus auslösen (Tracey et al. 2000).

In Tierexperimenten wurde festgestellt, dass die Basalganglien Neurone mit somatosensorischer Funktion enthalten. Nigrale Neurone reagieren auf mechanische Reizung mit niedriger Intensität, während striatale Neurone auf noxische Stimuli reagieren (Chudler & Dong 1995). Durch mehrere Studien konnte die Behauptung unterstützt werden, dass die Basalganglien in der Schmerzmodulation eine wichtige Rolle spielen. So führt eine Stimulation der Substantia nigra zu einer Aktivierung der Neurone in der Lamina V des Hinterhorns im Rückenmark, wodurch die Antwort auf nozizeptive Reize unterbunden wird (Barnes et al. 1979). Möglicherweise ist diese deszendierende Hemmung durch dopaminerge Neurone bei Parkinson-Patienten reduziert (Burkey et al. 1999), so dass dadurch eine erhöhte spinale Nozizeption (NFR-Schwellen erniedrigt) und eine erhöhte Schmerzwahrnehmung (Schmerzschnellen erniedrigt) bewirkt werden könnte. Die erhöhte Nozizeption und/oder die erhöhte Schmerzwahrnehmung könnten dann wiederum zu einer erhöhten Anfälligkeit für klinische Schmerzen insbesondere in der Off-Phase führen.

Braak et al. (Braak et al. 2007) untersuchten in einer post-mortem Studie die pathoanatomischen Veränderungen bei Parkinson-Patienten. Sie fanden dabei Veränderung auf Rückenmarksebene in der Lamina I des Hinterhorns, insbesondere in den unterhalb vom 4. Thorakalmark gelegenen Segmenten. Die in der Lamina I vorkommenden Neurone werden durch nozizeptive Afferenzen spezifisch aktiviert, sie werden hingegen nicht durch niederschwellige taktile Afferenzen erregt. Ihre Aktivität wird durch synaptische Hemm- und Verstärkungsmechanismen im Gegensatz zu den wide-dynamic-range-Neuronen nur eingeschränkt moduliert (Handwerker 1999). Im Verlauf der Parkinson-Erkrankung kommt es bereits frühzeitig zu Veränderungen in den Neuronen der Lamina I, wobei es zur Ablagerung von α -Synuclein in Form von Lewy-Körperchen kommt. Diese Läsionen innerhalb der Lamina I sind möglicherweise an der

Entstehung der Parkinson-assoziierten Schmerzen beteiligt. Es wäre denkbar, dass die spinalen Veränderungen, die wir mit Hilfe der Schwellenbestimmung festgestellt haben, auf diese spinalen Läsionen innerhalb der Rückenmarksebene zurückzuführen sind.

Ob hingegen auch periphere Nervenläsionen für die Schmerzen beim M. Parkinson mitverantwortlich sein können, ist bisher in nur wenigen Studien untersucht worden. In einer Studie von Nolano et al. wurde erstmalig gezeigt, dass bei Parkinson-Patienten die thermische Wahrnehmung sowie die mechanische Schmerzwahrnehmung signifikant erniedrigt ist (Nolano et al. 2008). Sie wiesen zudem nach, dass bei Parkinson-Patienten Veränderungen der epidermalen Nervenfasern und Blutgefäße bestehen. Es kommt zu einem Verlust von freien und bekapselten Nervenendigungen, der möglicherweise für ein sensorisches Defizit der Parkinson-Patienten im „on“ mitverantwortlich ist.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse gliedern:

1. PET Daten zeigen eine gesteigerte neuronale Aktivität innerhalb zum Schmerzsystem gehörender Strukturen, die durch experimentell-verursachten Schmerz provoziert wurde (Brefel-Courbon et al. 2005)
2. bei Versuchstieren wurde durch Stimulation der Substantia nigra eine Verbindung der Basalganglien mit der spinalen Nozizeption gezeigt, die vermutlich zu einer Inhibition des nozizeptiven Inputs durch Aktivierung von Rückenmarksneuronen über dopaminerge, absteigende Pfade führt (Barnes et al. 1979; Burkey et al. 1999; Schultz et al. 1987)
3. weiterhin lassen Tiermodelle vermuten, dass die antinozizeptiven Effekte der dopaminergen Therapie hauptsächlich über spinale und striatale D₂-Rezeptoren laufen (Liu et al. 1992; Magnusson et al. 2000)
4. in den Neuronen der Lamina I des Hinterhorns finden sich beim M. Parkinson frühzeitig Läsionen, die möglicherweise als Korrelat für die Veränderungen der spinalen Nozizeption anzusehen sind (Braak et al. 2007)
5. auch peripher finden sich Nervenschädigungen; im Gegensatz zu obig genannten Studien wurde erstmalig gezeigt, dass die thermische Wahrnehmung sowie die mechanische Schmerzwahrnehmung signifikant erniedrigt ist; es kommt zu einem Verlust freier und bekapselter Nervenendigungen, der für ein sensorisches Defizit der Parkinson-Patienten im „on“ mitverantwortlich sein könnte (Nolano et al. 2008)

5.2.2 DNIC

Das DNIC-System repräsentiert ein endogenes Schmerz-Kontroll-System, dessen Beeinträchtigung zu chronischem Schmerz beitragen kann. Das DNIC-System nimmt seinen Ursprung im serotonergen Subnucleus reticularis dorsalis in der kaudalen Medulla. Es wird durch nozizeptive Afferenzen aktiviert und moduliert daraufhin den schmerzhaften Input durch Hemmung der WDR-Neurone im Hinterhorn (Le Bars 2002). Serotonerge Substanzen können das System verstärken, durch opioiderge Substanzen sowie Opioid-Antagonisten und Serotonin-Antagonisten kann es gehemmt werden. Da die pathophysiologischen Veränderungen bei Parkinson auch das serotonerge System betreffen, könnte eine reduzierte Aktivität des DNIC-Systems als eine Unterform des absteigenden inhibierenden Kontrollsystems eine Ursache für die hohe Prävalenz von klinischen Schmerzen und die größere Sensitivität gegenüber experimentell-induzierten Schmerzen sein. In post-mortem Studien konnte ein Verlust serotonerger Neurone innerhalb des dorsalen und medialen Raphekernes sowie eine Reduktion zugehöriger chemischer Marker gezeigt werden (Halliday et al. 1990; Urakami et al. 1990). Da wir jedoch in unserer Studie keine Veränderungen innerhalb des DNIC-Systems feststellen konnten, spielt das DNIC-System vermutlich keine relevante Rolle bei M. Parkinson-assoziiertem Schmerzen.

Es gibt verschiedene Studien, die das DNIC-System bei Patienten mit chronischen Schmerzen untersucht haben. Dabei stellte sich heraus, dass chronischer Schmerz, wie ihn beispielsweise Patienten mit Fibromyalgie, Osteoarthritis oder Spannungskopfschmerz erleiden, zumeist mit einer verminderten Antwort dieses Systems einhergeht (Kosek et al. 2000; Lautenbacher & Rollman 1997; Pielsticker et al. 2005). Julien et al. bekräftigten mit ihren Ergebnissen, dass bei Patienten mit Fibromyalgie Veränderungen im DNIC-System vorliegen, welche zu einem verminderten DNIC-Effekt führen (Julien et al. 2005). Diese permanent vorhandenen chronischen Schmerzen führen womöglich zu Veränderungen innerhalb der Schmerzverarbeitung, womit sich die verminderte Antwort des DNIC-Systems erklären ließe.

Parkinson-Patienten berichten dagegen häufig über intermittierende akute Schmerzen, zeigen aber im Vergleich zu einer altersgematchten Kontrollpopulation ähnliche Prävalenzzahlen hinsichtlich des chronischen Schmerzes (Ford 1998; Lee et al. 2006). Diese klinische Beobachtung kann möglicherweise durch ein beim M. Parkinson

unverändertes DNIC-System erklärt werden, das bei chronischen Schmerzen hingegen beeinträchtigt ist. Es könnten auch andere absteigenden hemmenden Kontrollsysteme (wie beispielsweise das periaquäduktale Grau und der Nucleus raphe magnus) beim M. Parkinson betroffen sein, die die erhöhte experimentelle Schmerzwahrnehmung erklären (Halliday et al. 1990; Millan 2002).

5.2.3 Schmerzen bei M. Parkinson

Diese Studie zeigte keinen relevanten Unterschied zwischen den subjektiven und objektiven Schmerzschwellen bei Parkinson-Patienten mit klinischen Schmerzen im Vergleich zu Parkinson-Patienten ohne klinische Schmerzen. Im Unterschied hierzu konnte eine frühere Studie eine erhöhte Sensitivität gegenüber Hitzeschmerz bei Patienten mit klinischen Schmerzen zeigen (Djaldetti et al. 2004).

Die größere Patientenzahl der früheren Studie oder unterschiedliche Schmerzcharakteristika der Patienten könnten die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren sieben der Parkinson-Patienten schmerzfrei. Von diesen litten jedoch fünf an intermittierenden Schmerzen, so dass nicht auszuschließen ist, dass es bei diesen möglicherweise auch bereits zu Veränderungen innerhalb des Schmerzweges gekommen ist, wodurch sich die Ergebnisse der Parkinson-Patienten mit klinischen Schmerzen und denen ohne klinische Schmerzen nicht signifikant unterscheiden.

Eine zusätzlich gesteigerte Sensitivität bei Patienten mit klinischen Schmerzen ließe sich eventuell mit einer plastischen Veränderung innerhalb des Schmerzweges erklären, die durch Parkinson-abhängigen Schmerz oder andere Effekte auf der kognitiven Ebene der Schmerzevaluation induziert wurde (Lautenbacher et al. 2007). Akuter intermittierend auftretender Schmerz hat möglicherweise keine Veränderungen des schmerzverarbeitenden Systems zur Folge, wie dies bei chronischem Schmerz beschrieben wurde (Tracey & Mantyh 2007).

10-30 % der Parkinson-Patienten geben sensorische Beschwerden an, die sich durch schmerzhaft, brennend, stechend oder kratzend sensationen charakterisieren lassen. Diese Beschwerden treten in undefinierten und untypischen Regionen auf und werden als zentraler Schmerz bezeichnet. Die Schmerzen sprechen schlecht auf dopaminerge Medikation an und können den Symptomen der Erkrankung vorausgehen. Zentraler Schmerz bei Parkinson-Patienten ist assoziiert mit einer Dysfunktion im Regelkreis

zwischen Basalganglien, Thalamus und Kortex (Brefel-Courbon et al. 2005; Djaldetti et al. 2004) oder im sensorischen Regelkreis der Basalganglien (Chudler & Dong 1995; Ford 1998). Die intralaminaren Kerne des Thalamus, welche in die nozizeptive Schmerzverarbeitung involviert sind, erhalten Afferenzen aus den Basalganglien. Die Basalganglien erhalten nozizeptive Information über multiple parallele Pfade, einschließlich der sensorischen Areale des Kortex, der Amygdala und des cingulären Kortex. Efferente Fasern der Basalganglien verlaufen zu dem ventroanterioren und ventrolateralen Komplex des Thalamus. Der primäre Schmerz bei M. Parkinson ist komplex und umfasst sensorische Verbindungen innerhalb der Basalganglien und des thalamokortikalen Kreislaufs. Störungen des zentralen Schmerzes schließen normalerweise sensorische Störungen innerhalb oder angrenzend an die schmerzhaften Regionen ein. Schestatsky et al. (Schestatsky et al. 2007) befassten sich in ihrer Studie 2007 mit dem zentralen Schmerz bei Parkinson-Patienten. Sie untersuchten mittels Laser-evozierten Potentialen (LEP) die Schmerzverarbeitung und zeigten, dass bei Parkinson-Patienten eine normale Funktion der peripheren kleinen Nervenfasern und der weiterleitenden Schmerzwege zwischen Rezeptor und Gehirn vorliegt. Allerdings weisen einige Ergebnisse darauf hin, dass es bei der Integration der Schmerzafferenzen in den zentralnervösen Regelkreis Abnormitäten gibt. So hatten Parkinson-Patienten mit zentralen Schmerzen höhere LEP-Amplituden und niedrigere thermische Schwellen als Parkinson-Patienten ohne Schmerzen sowie gesunde Probanden. Außerdem dominierten die Veränderungen auf der stärker von motorischen Komplikationen betroffenen Seite und waren während der „Off-Phasen“ deutlicher als während der „On-Phasen“ nach Einnahme von L-Dopa.

Zwischen Parkinson-Patienten mit klinischen Schmerzen und schmerzfremen Parkinson-Patienten ließen sich in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede bei der Bestimmung von Hitzeschmerzschnellen und elektrischen Schnellen nachweisen.

Eine Studie von Bouhassira et al. kam zu dem Ergebnis, dass klinische Schmerzen keine elektrophysiologischen oder psychophysiologischen Effekte auf die NFR-Schwelle haben (Bouhassira et al. 2003). Die Feststellung, dass die NFR-Schwelle bei Patienten mit dynamisch verlaufender Allodynie sich nicht von Patienten mit statischer Allodynie unterschied, ließ Bouhassira et al. vermuten, dass dieser spontan verlaufende Schmerz nicht in der Lage sei, DNIC-Effekte auszulösen. Sie konnten allerdings nicht ausschließen, dass der Schmerz der Allodynie-Patienten zu gering war, um DNIC-Effekte auszulösen, dies bei stärkeren Schmerzen jedoch möglich gewesen wäre.

Auch Pielsticker et al. beschrieben in ihrer Arbeit einen fehlenden Einfluss von Schmerzen auf die sensorischen Schwellen, die sich zwischen Patienten mit Spannungskopfschmerzen und gesunden Kontrollen nicht unterschieden (Pielsticker et al. 2005).

In einer Arbeit von Sandrini et al. (Sandrini et al. 1993) wurde eine Gruppe von Migränepatienten untersucht. Es zeigte sich eine erniedrigte Schmerzschwelle bei Patienten mit chronischen, täglich auftretenden Kopfschmerzen. Zudem war das Verhältnis der elektrischen Schmerzschwelle zur NFR-Schwelle bei Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen vermindert, die beiden Schwellen lagen also näher beieinander als bei gesunden Probanden.

Diese Ergebnisse erscheinen zunächst widersprüchlich. Jedoch könnten die verschiedenen Ergebnisse der Studien möglicherweise mit den unterschiedlichen untersuchten Schmerzarten erklärt werden. So haben akute intermittierende Schmerzen, wie sie auch beim M. Parkinson gehäuft auftreten, womöglich keinen Einfluss auf die Schmerzschwellen, während chronische Schmerzen, die permanent vorhanden sind, zu einer Erniedrigung der Schmerzschwellen führen. Ursächlich sind für die erniedrigten Schmerzschwellen eventuell Veränderungen im schmerzverarbeitenden System, die durch chronische Schmerzen zustande kommen, während intermittierende Schmerzen keine oder nur geringfügige Veränderungen hervorrufen (Tracey & Mantyh 2007).

5.2.4 GDS und STAI

In der Geriatric Depression Skala sowie im State-Trait-Angstinventar unterschieden sich die Ergebnisse von Parkinson-Patienten und Probanden signifikant.

In unserer Studie ließen wir jedoch nur Teilnehmer zu, die einen GDS-Wert < 5 erreichten, so dass wir einen Einfluss einer möglicherweise vorliegenden Depression auf unsere Ergebnisse weitestgehend ausschließen können. Die Geriatric Depression Skala dient sowohl als valide Screening- als auch als Diagnoseskala (Ertan et al. 2005). Eine leichte Depression geht meist bereits mit einem GDS-Wert > 5 einher, bei Werten < 5 ist das Vorliegen einer Depression dagegen recht unwahrscheinlich. Depression ist eine häufige Koerkrankung beim M. Parkinson und wird mit Prävalenzen um die 40 % angegeben (Brand et al. 2007; Lemke 2008; Mimura 2007). Sie kann sich dabei erst im Laufe der Erkrankung beispielsweise als Folge der Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens entwickeln, kann aber auch bereits zu Beginn der ersten motorischen Symptome bestehen oder diesen gar vorausgehen (Lemke 2008). In neueren Studien wurde ein direkter pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Depression und M. Parkinson

beschrieben (Remy et al. 2005). Diese pathophysiologischen Veränderungen betreffen beim M. Parkinson nicht nur die Hirnstrukturen, die für die motorischen Funktionen verantwortlich sind, sondern auch das limbische System. Mittels bildgebender Diagnostik konnten Veränderungen von dopaminergen und noradrenergen Transporten festgestellt werden, die im Locus coeruleus und in verschiedenen Arealen des limbischen Systems, insbesondere im anterioren cingulären Kortex, im Thalamus sowie in der Amygdala und im ventralen Striatum, lokalisiert sind. Diese Veränderungen unterscheiden Parkinson-Patienten mit Depressionen von denen ohne Depressionen (Remy et al. 2005). Bei der Parkinson-Erkrankung scheint die Depression durch Degeneration der monoaminergen Neurotransmitter-Systeme und fronto-kortikale Dysfunktionen verursacht zu sein. So konnte in post-mortem-Studien ein starker Zellverlust im Locus coeruleus festgestellt werden. Dieser ist die Hauptquelle des Gehirns für Noradrenalin. Auch morphologische Veränderungen des Nucleus raphe magnus, in welchem Serotonin produziert wird, konnten bei depressiven Parkinson-Patienten festgestellt werden. In einigen Studien wird Depression sogar als Risikofaktor für die Entwicklung des M. Parkinsons angesehen (Lemke 2008; Nilsson et al. 2001; Schuurman et al. 2002).

Auch Ängstlichkeit wird als Risikofaktor für die Entstehung der Parkinson-Erkrankung vermutet (Lemke 2008). Ob die erhöhten Werte im STAI mit einer allgemein erhöhten Ängstlichkeit der in dieser Studie untersuchten Parkinson-Patienten einhergeht oder ob die Patienten nur nach der Messung vermehrt ängstlich erschienen, können wir anhand unserer Daten nicht unterscheiden, da der STAI nur die augenblickliche Ängstlichkeit erfasst. In einigen Studien wird eine erhöhte Ängstlichkeit bei Parkinson-Patienten beschrieben und die Prävalenz mit bis zu 40 % angegeben (Walsh & Bennett 2001). Es wäre aber auch denkbar, dass die Patienten aufgrund des medikamentös-definierten "Offs" am Morgen der Messung einen höheren Wert im STAI erreichten, der durch Aussagen wie „ich fühle mich angespannt“ (Punkt 3) oder „ich bin verkrampft“ (Punkt 14) zustande kam. Möglicherweise ist für die erhöhte Ängstlichkeit der Patienten auch mitverantwortlich, dass diese nach der Messung zurück auf Station gingen, da alle unsere Patienten zum Zeitpunkt der Messung stationär in der neurologischen Klinik aufgenommen waren, während die Probanden nur für die Messung in die neurologische Klinik kamen und nach der Untersuchung wieder in ihr vertrautes häusliches Umfeld gingen, so dass die Probanden ruhiger und zufriedener waren.

Es fand sich eine positive Korrelation bei den Patienten zwischen Erkrankungsdauer und erreichtem Wert in der Geriatric Depression Skala. Je weiter die Parkinson-Erkrankung also fortgeschritten ist, umso depressiver scheinen die Patienten zu sein. Ebenso scheint die maximale Schmerzstärke der Patienten (VAS_{max}) Einfluss auf ihre Depressivität zu haben. So führen starke Schmerzen zu einer erhöhten Anfälligkeit für Depression. Interessanterweise ließ sich keine Korrelation zwischen Ergebnis in der GDS und den durchschnittlichen Schmerzen (VAS_{mean}) zeigen. Dies könnte auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen sein, die nur eine eingeschränkte Aussagefähigkeit zulässt. Möglicherweise ist die fehlende Korrelationen zwischen VAS_{mean} und GDS aber auch auf eine Gewöhnung oder Toleranzentwicklung zurückzuführen, die Patienten mit ständigen leichteren Schmerzen diese besser aushalten lassen, während es bei Patienten mit intermittierenden starken Schmerzen zu keiner Gewöhnung kommt und sich diese durch die Schmerzen stärker eingeschränkt fühlen, so dass sie eher zu Depressionen neigen.

5.3 Diskussion der Ziele dieser Studie

Ziel dieser Studie war zum einen die Lokalisation der Veränderungen innerhalb der Schmerzverarbeitung durch einen Vergleich der subjektiven Schmerzschwellen und der spinalen Nozizeption. Zum anderen wurde das DNIC-System als deszendierendes Schmerz-Hemmsystem untersucht, um festzustellen, ob eine Störung dieses Systems für die erhöhte Schmerzwahrnehmung verantwortlich ist.

Wir zeigten in dieser Studie, dass die thermischen und elektrischen Schwellen der Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erniedrigt sind. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit klinischen und solchen ohne klinische Schmerzen feststellen, was zu der Vermutung führt, dass die erhöhte Schmerzwahrnehmung auf Parkinson-spezifische Veränderungen zurückgeht und nicht auf dem Einfluss klinischer Schmerzen beruht. Eine erniedrigte Reflexschwelle des Nozizeptiven Flexorreflexes zeigt dabei insbesondere eine Erhöhung der spinalen Nozizeption an, beim M. Parkinson werden im Vergleich zu Gesunden folglich bereits bei geringen Reizen die für die spinale Nozizeption zuständigen Neurone aktiviert.

Wir konnten jedoch keinen Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Gesunden in der Aktivierung des DNIC-Systems feststellen. So kam es in beiden Gruppen zu einem Anstieg der subjektiven Schmerzschwelle während der gleichzeitigen Stimulation mit einem konditionierenden Hitzereiz, was für eine Aktivierung des DNIC-Systems in beiden Gruppen spricht.

Es ergaben sich also Veränderungen der Schmerzwahrnehmung beim M. Parkinson auf spinaler Ebene, nicht hingegen im DNIC-System. Die erniedrigten Schmerzschwellen, die möglicherweise auf Veränderungen im Rückenmark oder zentralen Veränderungen beruhen, könnten dabei einen Einfluss auf die Entstehung von Schmerzen haben. So leiden 74 % der Parkinson-Patienten an chronischen Rückenschmerzen, während die Prävalenz in einer Kontrollgruppe mit Schlaganfall- und Tumorpatienten lediglich 27 % betrug (Broetz et al. 2007). Möglicherweise sind diese Rückenschmerzen aber als eine Unterform der beim M. Parkinson häufig auftretenden muskuloskelettalen Schmerzen anzusehen, da die Prävalenz chronischer Schmerzen bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen insgesamt nicht erhöht ist (Ford 1998; Lee et al. 2006). Hingegen treten bei Parkinson-Patienten häufiger intermittierende akute Schmerzen auf, die eventuell auf spinale oder zentrale Läsionen zurückgehen (Ford 1998; Lee et al. 2006). Die fehlenden Veränderungen innerhalb des DNIC-Systems legen die Vermutung nahe, dass DNIC-ähnliche Mechanismen keine relevante Rolle für die Entstehung von Parkinson-assoziiertem Schmerz spielen. Da jedoch weitere absteigende hemmende Kontrollsysteme existieren, können aufgrund eines unveränderten DNIC-Systems Veränderungen innerhalb des absteigenden Kontrollsystems nicht ausgeschlossen werden (Le Bars 2002).

5.4 Schlussfolgerung

Insgesamt unterstützen unsere Daten die Behauptung, dass die Schmerzempfindung bei Parkinson-Patienten gesteigert ist. In unserer Studie haben wir neben zwei subjektiven Schmerzschwellen auch eine objektive Schwelle ermittelt. Unsere Messungen haben wir morgens vor der ersten Medikation durchgeführt, so dass die Studienergebnisse Patienten mit dopaminergem Defizit beschreiben. Ein Hauptresultat unserer Studie bietet Hinweise auf eine verminderte NFR-Schwelle bei Parkinson-Patienten, wie dies auch bei Gerdelat-Mas et al. beschrieben wurde (Gerdelat-Mas et al. 2007). Eine Reduzierung der NFR-Schwelle gilt als Indikator für eine gesteigerte spinale Nozizeption (Sandrini et al. 2005). Angesichts der scheinbar frühen Zunahme der Nozizeption auf spinaler Ebene vermuten wir, dass die pathophysiologischen Mechanismen der gesteigerten Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten sich entweder auf Rückenmarksebene befinden oder auf diese zurückgehen (beispielsweise deszendierende Hemmsysteme).

Da wir keine signifikanten Veränderungen innerhalb des DNIC-Systems nachweisen konnten, gehen wir davon aus, dass DNIC-ähnliche Mechanismen nicht für die klinischen Schmerzen bei Parkinson-Patienten verantwortlich gemacht werden können. Dies schließt allerdings nicht aus, dass es Veränderungen innerhalb anderer absteigender Schmerzsysteme gibt, die wir mittels dieser Studie nicht untersucht haben. Schwachstellen unserer Studie bestehen darin, dass zum einen die Patienten bereits unter dopaminergem Medikation standen und dass zum anderen die Studiengröße zu klein war, um eine Subgruppen-Analyse der verschiedenen Schmerztypen bei Parkinson-Patienten durchzuführen. Deswegen sollte der Einfluss klinischer Schmerzen auf die Schmerzschwellen bei Parkinson-Patienten in einer größeren Gruppe von *de-novo* Parkinson-Patienten weiter untersucht werden.

Als Fragebogen zum Ausschluss von Demenz haben wir den Mini Mental State Test durchgeführt. Mithilfe des MMST können allerdings nicht alle kognitiven Veränderungen erfasst werden. Insbesondere frontale Veränderungen, die die Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen betreffen, werden durch den MMST nicht berücksichtigt. Ein neuerer Fragebogen, die sogenannte Scales for Outcome in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG), wurde 2003 speziell für Parkinson-Patienten entwickelt. Dieser Fragebogen fokussiert sich auf kognitive Leistungen, die

bei Parkinson-Patienten regelmäßig verändert sind wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive und visuelle Funktionen. Dementsprechend soll der SCOPA-COG sensitiver die kognitiven Defizite der Parkinson-Patienten erfassen (Verbaan et al. 2007). Verbaan et al. konnten außerdem nachweisen, dass größere kognitive Defizite mit schwereren Verlaufsformen der Parkinson-Erkrankung einhergehen. So zeigten Patienten mit einem Tremor-dominanten Typ weniger stark beeinträchtigte kognitive Leistungen als Patienten, bei denen die posturale Instabilität im Vordergrund steht (Verbaan et al. 2007). Vermutlich entwickeln sich die kognitiven Defizite sehr viel früher als die klinischen Symptome der Demenz, die erst relativ spät im Krankheitsverlauf auftreten. Leider lag diese Studie zu Beginn unserer Messungen noch nicht vor, so dass wir als Screening-Test für Demenz den MMST verwendeten. Neuere Studien sollten den SCOPA-COG benutzen, um die bei Parkinson-Patienten auftretenden Defizite frühestmöglich zu erkennen und einen Einfluss auf eine veränderte Schmerzwahrnehmung auszuschließen (Kunz et al. 2008).

Ein weiterer Schwachpunkt beruht auf der fehlenden Geschlechtskorrelation der Patienten- und der Kontrollgruppe. In der Probandengruppe lag der Frauenanteil bei 61 %, während dieser bei der Patientengruppe 40 % betrug. Es gibt mehrere Studien, die eine erniedrigte Schmerz- und Reflexschwelle bei Frauen belegen (Granot et al. 2008; Mylius et al. 2005). Da in der Gruppe der Parkinson-Patienten, bei denen die Schwellen signifikant niedriger waren als in der Kontrollgruppe, mehr Männer waren und somit der Geschlechtsunterschied nur als Erklärung für eine Erhöhung der Schwellen, nicht aber für eine Erniedrigung hätte dienen können, ist von einer Beeinflussung unseres Ergebnisses durch den niedrigeren Frauenanteil in der Patientengruppe nicht auszugehen. Dennoch wäre es wünschenswert, in neueren Studien auf ein ausgewogeneres Geschlechterverhältnis zu achten.

Zudem unterschieden sich die Ergebnisse der beiden Gruppen in zwei Fragebögen, nämlich in der Geriatric Depression Scale und in dem State-Trait-Angstinventar, signifikant. Möglicherweise haben diese Unterschiede Einfluss auf unser Ergebnis, wenn auch die von den Parkinson-Patienten erreichten Punktwerte in der GDS deutlich unterhalb von denen liegen, bei denen man eine Depression diagnostiziert. Die höheren Ergebnisse im STAI können eventuell durch die aktuelle Situation der stationär aufgenommenen Patienten erklärt werden. Zudem haben wir strenge Ein- und Ausschlusskriterien gestellt, mit denen wir einen Einfluss dieser Aspekte weitestgehend ausgeschlossen haben. Dennoch sollte in zukünftigen Studien versucht werden, die beiden Gruppen auch hinsichtlich der Ergebnisse in GDS und STAI besser zu matchen.

6 Zusammenfassung

Schmerzen sind ein bei Parkinson-Patienten häufig vorkommendes Symptom. Die Prävalenz liegt dabei zwischen 40-75 %. Die Schmerzen lassen sich nach Ford in fünf verschiedene Kategorien einteilen, wobei der muskuloskelettale Schmerz den am häufigsten vorkommenden Schmerzcharakter darstellt. Nach Lee et al. kann man die Schmerzen abhängig von ihrer Ursache weiter unterteilen.

Es gibt bisher nur wenige Studien, in denen die Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten untersucht worden ist, mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. So finden sich sowohl Studien, in denen die Schmerzschwellen der Patienten erniedrigt sind, als auch Studien, die die Schmerzschwellen als erhöht beschreiben.

Wir wollten mit dieser Studie zum einen durch den Vergleich der subjektiven Schmerzschwelle und der spinalen Nozizeption die Veränderungen innerhalb des Schmerzweges lokalisieren. Zum anderen wollten wir überprüfen, ob eine Dysfunktion des DNIC-Systems möglicherweise für die veränderte Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten mitverantwortlich ist.

Dazu haben wir 15 Parkinson-Patienten mit 18 gesunden Kontrollen verglichen. Um Einflüsse durch Depression, Demenz und Ängstlichkeit auszuschließen, ließen wir die Teilnehmer verschiedene Fragebögen (Mini Mental State Test, Geriatric Depression Scale, Schmerzfragebögen, State-Trait-Angstinventar) ausfüllen. Die Patienten untersuchten wir zudem noch mittels des Motorscores der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS III). Die Messungen führten wir morgens zwischen 6-9 Uhr durch, wobei die Patienten sich dabei in einem medikamentös definierten „Off“ befanden. Wir bestimmten die Hitzeschmerzschwelle, die elektrische Schmerzschwelle sowie die Schwelle des Nozizeptor-Flexorreflexes, der als objektives Messinstrument der individuellen Schmerzempfindung gilt. Nach diesen Schwellenbestimmungen erfolgte die Untersuchung des DNIC-Systems. Hierbei wurde die Inhibition der elektrischen Schmerzschwellen während eines phasischen Hitzeschmerzstimulus erfasst. Die Untersuchung setzte sich aus drei Einzelteilen zusammen: im ersten und dritten Teil wurde die Temperatur der Thermode als Kontrollbedingung auf 37 °C eingestellt, im zweiten Teil zur Auslösung des DNIC-Effektes auf die Temperatur der individuellen Hitzeschmerzschwelle.

Unsere Ergebnisse zeigten signifikant niedrigere elektrische Schmerzschwellen ($P = 0.044$), Hitzeschmerzschwellen ($P = 0.017$) sowie NFR-Schwellen ($P = 0.001$) der Parkinson-Patienten. Zwischen den Parkinson-Patienten mit klinischen

krankheitsassoziierten Schmerzen und klinisch schmerzfreien Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Für die Auswertung des DNIC-Effektes führten wir eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit dem Innersubjekt-Faktor „Bedingung“ und dem Zwischensubjekt-Faktor „Erkrankung“ durch, die einen signifikanten Effekt des Faktors „Bedingung“ ergab ($P < 0.001$). Dies spricht für eine Aktivierung des DNIC-Systems sowohl bei Parkinson-Patienten mit klinischen Schmerzen als auch bei klinischen schmerzfreien Patienten. Es zeigten sich keine Unterschiede im DNIC-Effekt zwischen den Parkinson-Patienten und den Kontrollen ($P = 0.908$).

Anhand unserer Daten lässt sich eine signifikante Erniedrigung der spinalen Schmerzschwellen, repräsentiert durch den Nozizeptor-Reflex, nachweisen, die eventuell auf Läsionen auf Rückenmarksebene zurückzuführen sind, wie sie bei Braak et al. beschrieben wurden. Möglicherweise sind diese Läsionen ursächlich für die klinischen Schmerzen beim M. Parkinson mitverantwortlich. In anderen Studien konnte bei Parkinson-Patienten außerdem eine gesteigerte neuronale Aktivität innerhalb zum Schmerzsystem gehörender Strukturen durch Schmerzreize provoziert werden, die ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung der klinischen Schmerzen haben könnte.

Wir konnten in unserer Studie keine Veränderungen innerhalb des DNIC-Systems finden, so dass DNIC-ähnliche Mechanismen vermutlich keine relevante Rolle bei der Entwicklung der Parkinson-assoziierten Schmerzen spielen. Fehlende Veränderungen im DNIC-System schließen aber nicht aus, dass es Veränderungen innerhalb anderer absteigender hemmender Kontrollsysteme gibt, wie beispielsweise des periaquäduktalen Grau oder des Nucleus raphe magnus, die für die Entstehung Parkinson-assoziiierter Schmerzen mitverantwortlich sein könnten.

Weitere Studien sind nötig, um die genauen Ursachen der Schmerzentstehung beim M. Parkinson zu verstehen.

7 Anhang

7.1 Aufklärungsbögen

7.1.1 Informationsblatt für Patienten



Philipps-Universität
Marburg

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG



Justus-Liebig-
Universität Gießen

Standort Marburg

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

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Neurologie, 35033 Marburg

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

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (06421) 28 - 65200

Telefax: (06421) 28 - 67055

E-Mail: neurologie@med.uni-marburg.de

Internet: <http://neurologie.med.uni-marburg.de>

Informationsblatt für Patienten

Studie zur experimentellen Schmerzverarbeitung bei Patienten mit M. Parkinson

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

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

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

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

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

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

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

Prof. Dr. W.H. Oertel

PD Dr. C. Möller

Dr. V. Mylius

7.1.2 Informationsblatt für Probanden



Philipps-Universität
Marburg

UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG



Justus-Liebig-
Universität Gießen

Standort Marburg

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

Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Neurologie, 35033 Marburg

Hausanschrift:

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

Postanschrift:

35033 Marburg

Telefon:

(06421) 28 – 65200

Telefax:

(06421) 28 – 67055

E-Mail:

neurologie@med.uni-marburg.de

Internet:

<http://neurologie.med.uni-marburg.de>

Informationsblatt für Probanden

Studie zur experimentellen Schmerzverarbeitung bei Patienten mit M. Parkinson

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

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

Es erfolgt zunächst die Vorbereitung der Untersuchung:

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

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

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

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

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

Prof. Dr. W.H. Oertel

PD Dr. C. Möller

Dr. V. Mylius

on/off

Rasche Wendebewegung der Hände

re ____/____ li ____/____

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

0= Normal

1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude

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

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

4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Bein-Beweglichkeit

re ____/____ li ____/____

Frequenz 15“ re ____/____ li ____/____

(Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird. Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10cm betragen)

0= Normal

1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude

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

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

4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Vom Stuhl aufstehen

____/____

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

0= Normal

1= Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch

2= Stützt sich an den Stuhllehnen ab

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

4= Kann ohne Hilfe nicht aufstehen

on/off

Haltung

____/____

0= Normal

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

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

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

4= Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung

Gang

____/____

0= Normal

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

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

3= Schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich

4= Gehen auch ohne Hilfe möglich

Haltungsstabilität

____/____

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

0= Normal

1= Retropulsion, fängt sich aber ohne fremde Hilfe

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

3= Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht

4= Kann ohne Hilfe nicht stehen

Bradykinese

____/____

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

0= Nicht vorhanden

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

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

3= Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung

4= Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung

GESAMTSUMME

____/____

7.2.2 Mental State Test (MMST)

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

Bitte schließen Sie die Augen!



7.2.3 Geriatric Depression Scale (GDS)

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

Punkte gibt es für folgende Antworten:

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

Interpretation:

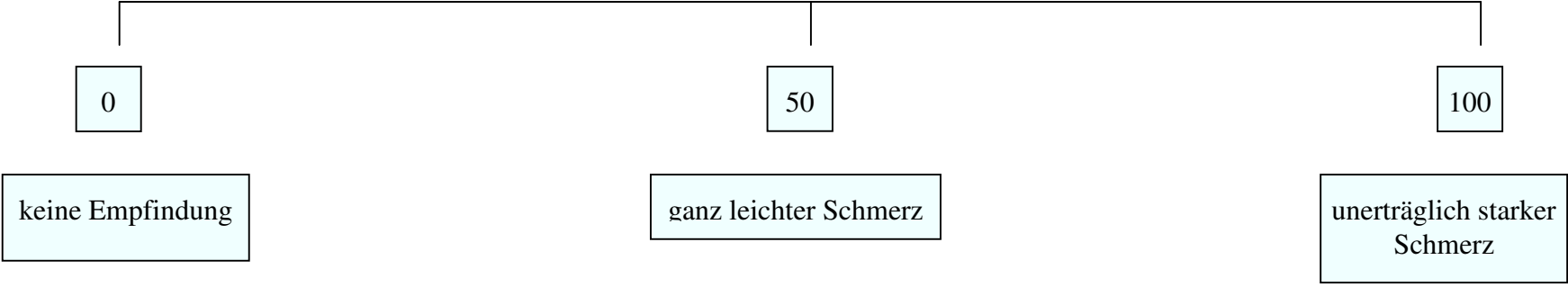
- 0-5 Pkt.: normal
 6-10 Pkt.: leichte - mäßige Depression
 11-15 Pkt.: schwere Depression

7.2.4 McGill Pain Questionnaire

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

McGill PAIN Questionnaire

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



7.2.6 Schmerzfragebogen

Schmerzfragebogen

Datum

Patient Nr.

Hauptschmerz seit

Lokalisation

Wie häufig

Auslöser

Besserung durch Medikation

Tageszeit

Schmerzqualität

VAS Wert (Mittel- und Spitzenwert)

Schmerzspezifische Therapie

Klinische Einordnung der Schmerzen

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

7.2.7 State-Trait-Angstinventar

Fragebogen zur Selbstbeschreibung **STAI-G Form X 1**

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

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

7.3 Anleitung

Ein- und Ausschlusskriterien abfragen Aktuelle Anamnese, Medikation, Vorerkrankungen Fragebögen

Hoehn und Yahr Stadium

UPDRS Motorscore

MMST

GDS

Mc Gill Pain Questionnaire

VAS-Schmerz

Schmerzfragebogen

Puls- und RR-Messung

Schwellenbestimmungen

1. Wärmeschmerzschwellenbestimmung mit geänderter Methodik

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

2. Suralisneurographie

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

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

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

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

„Zur Bestimmung Ihrer Reflexschwelle werde ich den Nerv wieder reizen und die Bewegung Ihres Beines mit Hilfe der am Oberschenkel aufgeklebten Elektroden ableiten. Ihre Reflexschwelle ergibt sich durch die reflektorische Bewegung Ihres Beines, die durch die Elektroden aufgezeichnet wird. Um einen möglichst genauen Wert zu erhalten, werde ich auch diese Prozedur dreimal wiederholen.“

5. Instruktion für VAS Intensität

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

DNIC

Unter drei verschiedenen Bedingungen

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

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

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

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

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

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

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

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

Fragebogen

STAI

7.4 Messbogen

1.a) manuelle Hitzeschmerzschwelle (Covas3.0)

1.	2.	3.

_____ °C -0.3 °C
 → DNIC: _____ °C

2. a) Suralisneurographie

b) Schmerzschwelle

+			
-			

∅ _____

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

+			
-			

∅ _____

x 1,2 → _____
 (überschwelliger NFR)

3. I K-37 °C

a) Schmerzschwelle

Anfangswert: _____

+			
-			

Ø _____

b) 5x überschwelliger NFR ! Averager ein

Intensität

II. DNIC-

a) Schmerzschwelle

Anfangswert: _____

+			
-			

Ø _____

b) 5x überschwelliger NFR ! Averager ein

Intensität

DNIC-Schmerz

	nach 1min.	vor NFR	nach NFR
Int.			

III. K-37 °C

a) Schmerzschwelle

Anfangswert: _____

+			
-			

Ø _____

b) 5x überschwelliger NFR ! Averager ein

Intensität

8 Verzeichnisse

8.1 Literaturverzeichnis

Albin R, Young A, Penney J. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends in neurosciences* 1995; 18 (2):63-4.

Barnes CD, Fung SJ, Adams WL. Inhibitory effects of substantia nigra on impulse transmission from nociceptors. *Pain* 1979; 6 (2):207-15.

Battista AF, Wolff BB. Levodopa and induced-pain response. A study of patients with Parkinsonian and pain syndromes. *Archives of Internal Medicine* 1973; 132 (1):70-4.

Beiske AG, Loge JH, Ronningen A et al. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141 (1-2):173-7.

Bergmann M, Schmidtke K, Danek A et al. [Striato-nigral degeneration (SND): a multisystem atrophy?]. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 1990; 141 (5):389-405.

Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the neurological sciences* 1973; 20 (4):415-55.

Bouhassira D, Danziger N, Atta N et al. Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain* 2003; 126:1068-78.

Braak H, Braak E. Cognitive impairment in Parkinson's disease: amyloid plaques, neurofibrillary tangles, and neuropil threads in the cerebral cortex. *Journal of Neural Transmission. Parkinson's Disease and Dementia Section* 1990; 2 (1):45-57.

Braak H, Braak E, Yilmazer D et al. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46:15-31.

Braak H, Sastre M, Bohl J et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; 113:421-9.

Brand S, Dodel R, Hautzinger M et al. [Depression in Parkinson's disease. Assessment and treatment]. *Nervenarzt* 2007; 78 (6):715-27; quiz 28.

Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography. *Mov Disord*. 2005; 20:1557-63.

- Broetz D, Eichner M, Gasser T et al. Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord.* 2007; 22 (6):853-6.
- Brown R, MacCarthy B, Gotham A et al. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychological medicine* 1988; 18 (1):49-55.
- Burkey AR, Carstens E, Jasmin L. Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *The Journal of Neuroscience* 1999; 19 (10):4169-79.
- Chapman DP, Perry GS. Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis* 2008; 5 (1):A22.
- Chudler E, Dong W. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995; 60 (1):3-68.
- Cummings J. Depression and Parkinson's disease: a review. *American Journal of Psychiatry.* 1992; 149 (4):443-54.
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54 (11 Suppl 5):S21-3.
- Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62 (12):2171-5.
- Dodel RC, Singer M, Kohne-Volland R et al. The economic impact of Parkinson's disease. An estimation based on a 3-month prospective analysis. *Pharmacoeconomics* 1998; 14 (3):299-312.
- Edwards R, Fillingim R, Ness T. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 2003; 101 (1-2):155-65.
- Ertan FS, Ertan T, Kiziltan G et al. Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (10):1445-7.
- Farrer M, Gwinn-Hardy K, Muentner M et al. A chromosome 4p haplotype segregating with Parkinson's disease and postural tremor. *Human molecular genetics* 1999; 8 (1):81-5.
- Fearnley J, Lees A. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain* 1990; 113 (Pt. 6):1823-42.

- Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience (New York)* 1998; 5 (2):63-72.
- Forno L. Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1996; 55 (3):259-72.
- France C, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain* 1999; 81 (1-2):77-84.
- Frank C, Pari G, Rossiter JP. Approach to diagnosis of Parkinson disease. *Can Fam Physician* 2006; 52:862-8.
- Gao X, Zhang Y, Wu G. Effects of dopaminergic agents on carrageenan hyperalgesia in rats. *European Journal of Pharmacology* 2000; 406 (1):53-8.
- Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *Clinical genetics* 1998; 54 (4):259-65.
- Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C et al. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: A RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007.
- Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J et al. [Pain in Parkinson's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161 (4):407-18.
- Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain* 2008; 136 (1-2):142-9.
- Guieu R, Pouget J, Serratrice G. [Nociceptive threshold and Parkinson disease]. *Revue Neurologique (Paris)* 1992; 148 (10):641-4.
- Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J et al. Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161 (4):407-18.
- Guirimand F, Dupont X, Brasseur L et al. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesthesia and analgesia* 2000; 90 (2):408-14.
- Hagelberg N, Jaaskelainen SK, Martikainen IK et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol* 2004; 500 (1-3):187-92.
- Hagelberg N, Martikainen IK, Mansikka H et al. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain* 2002; 99 (1-2):273-9.

Halliday G, Blumberg P, Cotton R. Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res* 1990; 510:104-7.

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

Hoehn Y. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17 (5):427-42.

Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56:1-29.

Julien N, Goffaux P, Arsenault P et al. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005; 114 (1-2):295-302.

Kitada T, Asakawa S, Hattori N et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392 (6676):605-8.

Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.

Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain* 2000; 88 (1):69-78.

Kugelberg E, Eklund K, Grimby L. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain* 1960; 83:394-410.

Kunz M, Mylius V, Scharmann S et al. Influence of dementia on multiple components of pain. *Eur J Pain* 2008.

Langston J, Ballard P, Tetrud J et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science (New York)* 1983; 219 (4587):979-80.

Lautenbacher S, Prager M, Rollman G. Pain additivity, diffuse noxious inhibitory controls and attention: A functional measurement analysis. *Somatosens Mot Res* 2007; 24:189-201.

Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997; 13 (3):189-96.

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

Lee M, Walker R, Hildreth T. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32:462-9.

Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2008; 15:21-5.

Leroux A, Belanger M, Boucher J. Pain effect on monosynaptic and polysynaptic reflex inhibition. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1995; 76 (6):576-82.

Liu Q, Qiao J, Dafny N. D2 dopamine receptor involvement in spinal dopamine-produced antinociception. *Life sciences* 1992; 51:1485-92.

Loher TJ, Burgunder JM, Weber S et al. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002; 73 (4):395-9.

Louis E, Marder K, Cote L et al. Mortality from Parkinson disease. *Archives of neurology* 1997; 54 (3):260-4.

Lozano A, Lang A. Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurgery clinics of North America* 1998; 9 (2):325-36.

Magnusson JE, Fisher K. The involvement of dopamine in nociception: the role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum. *Brain Research* 2000; 855 (2):260-6.

Manyam B. Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disorders* 1990; 5 (1).

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

Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie*. 5. Auflage ed; 2005. (Duale Reihe).

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1 (3):277-99.

Micalos PS, Drinkwater EJ, Cannon J et al. Reliability of the nociceptive flexor reflex (RIII) threshold and association with pain threshold. *Eur J Appl Physiol* 2008.

Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66 (6):355-474.

Mimura M. [Depression and apathy in Parkinson disease]. *Brain Nerve* 2007; 59 (9):935-42.

- Moghal S, Rajput A, D'Arcy C et al. Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology* 1994; 13 (4):175-8.
- Möller J, Körner Y, Dodel R. Pharmacotherapy of parkinson's disease in Germany. *J Neurol* 2005; 252:926-35.
- Mumenthaler M, Mattle H. *Grundkurs Neurologie*: Georg Thieme Verlag; 2002.
- Mylius V, Engau I, Teepker M et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (1):24-8.
- Mylius V, Kunz M, Schepelmann K et al. Sex differences in nociceptive withdrawal reflex and pain perception. *Somatosensory and Motor Research* 2005; 22 (3):207-11.
- Nilsson FM, Kessing LV, Bolwig TG. Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104 (5):380-6.
- Nolano M, Provitera V, Estraneo A et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain* 2008; 131:1903-11.
- Oertel W, Kupsch A. Pathogenesis and animal studies of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1993; 6 (3):323-32.
- Oertel WH, Schulz J. *Parkinson-Syndrome*. 4. Auflage ed. T Brandt; J Dichgans; HC Diener, editors. Stuttgart: Kohlhammer; 2003. 847-80 p. (T Brandt; J Dichgans; HC Diener editors).
- Okawa K, Ichinohe T, Kaneko Y. Anxiety may enhance pain during dental treatment. *Bull Tokyo Dent Coll* 2005; 46 (3):51-8.
- O'Sullivan S, Williams D, Gallagher D et al. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*. 2008; 23 (1):101-6.
- Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EA et al. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J* 2004; 122 (6):252-8.
- Paul-Dauphin A, Guillemin F, Virion JM et al. Bias and precision in visual analogue scales: a randomized controlled trial. *Am J Epidemiol* 1999; 150 (10):1117-27.
- Pielsticker A, Haag G, Zaudig M et al. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain* 2005; 118 (1-2):215-23.

- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin: de Gruyter; 2001.
- Rainville P, Duncan G, Price D et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277:968-71.
- Rajput A. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 1984; 11 (1 Suppl):156-9.
- Remy P, Doder M, Lees A et al. Depression and Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128:1314-22.
- Riedel O, Klotsche J, Spottke A et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 2008; 255 (2):255-64.
- Rinne J, Laihinen A, Rinne U et al. PET study on striatal dopamine D2 receptor changes during the progression of early Parkinson's disease. *Movement disorders* 1993; 8 (2):134-8.
- Rojo A, Aguilar M, Garolera MT et al. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10 (1):23-8.
- Roos R, Jongen J, van der Velde E. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Movement disorders* 1996; 11 (3):236-42.
- Sandrini G, Alfonsi E, Bono G et al. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain* 1986; 25 (3):403-10.
- Sandrini G, Arrigo A, Bono G et al. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia* 1993; 13 (1):21-7.
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 2005; 77:353-95.
- Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69:2162-9.
- Schomburg E, Steffens H, Mense S. Contribution of TTX-resistant C-fibres and Adelta-fibres to nociceptive flexor-reflex and non-flexor-reflex pathways in cats. *Neuroscience Research* 2000; 37 (4):277-87.
- Schultz W, Romo R. Responses of nigrostriatal dopamine neurons to highintensity somatosensory stimulation of the anesthetized monkey. *J Neurophysiol* 1987; 57:201-17.

Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58 (10):1501-4.

Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis* 1979; 38 (6):560.

Serrao M, Rossi P, Sandrini G et al. Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain* 2004; 112 (3):353-60.

Sheikh J, Yesavage J. Geriatric Depressive Scale. Recent evidence and development of a shorter version. TL Brink, editor. NY; 1986. 165-73 p. (TL Brink editor. *Clinical gerontology: a guide to assessment and intervention*).

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

Slaoui T, Mas-Gerdelat A, Ory-Magne F et al. Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163:66-71.

Tanner C. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurologic clinics* 1992; 10 (2):317-29.

Tinazzi M, Del Vesco C, Defazio G et al. Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: A study with CO₂ laser evoked potentials. *Pain* 2007.

Tinazzi M, Del Vesco C, Fincatti E et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:822-5.

Tracey I, Becerra L, Chang I et al. Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2000; 288 (2):159-62.

Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 55 (3):377-91.

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

Urakami K, Takahashi K, Matsushima E et al. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1990; 44 (3):589-93.

Valk Rvd, Jorg J. [Current aspects in diagnosis of Parkinson disease]. *Acta Histochemica. Supplementband* 1992; 42:51-8.

Verbaan D, Marinus J, Visser M. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1182-87.

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

Ward C, Gibb W. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 1990; 53:245-9.

Wiesenfeld-Hallin Z, Hallin R, Persson A. Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain research* 1984; 311 (2):375-9.

Willer J, Dehen H, Bourea F et al. Nociceptive reflexes and pain sensation in man. *Pain* 1981; 10 (3):405-10.

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

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pharmakologische Charakteristika von Dopamin-Agonisten.....	19
Tabelle 2: Darstellung der verschiedenen schmerzleitenden Nervenfasern	29
Tabelle 3: Schwellenbestimmung der Vortests	58
Tabelle 4: Ergebnisse der Vortests	59
Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse der Kontrollbedingung und der DNIC-Bedingung.....	60
Tabelle 6: Vergleich der Ergebnisse des State-Trait-Angstinventar.....	62
Tabelle 7: Darstellung der Gruppencharakteristika der Parkinson-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden	64
Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der Schwellenbestimmung der Parkinson-Patienten mit denen der Kontrollgruppe.....	65
Tabelle 9: Darstellung der Gruppencharakteristika sowie der Schwellen der Gruppe der Parkinson-Patienten mit krankheitsassoziierten Schmerzen und der Parkinson-Patienten ohne krankheitsassoziierte Schmerzen.....	66
Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse der Schwellenbestimmung von Parkinson-Patienten mit klinischen krankheitsassoziierten Schmerzen und Patienten ohne klinische Schmerzen	66
Tabelle 11: Vergleich der Werte der elektrischen Schmerzschwelle der Parkinsongruppe bzw. der Kontrollgruppe unter der Kontrollbedingung (Thermode eingestellt auf 37 °C) und der DNIC-Bedingung (Thermode eingestellt auf die individuelle Hitzeschmerzschwelle)	68
Tabelle 12: Zusammenfassung bisheriger Studien, die sich mit der Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten befasst haben.....	74

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der wichtigsten motorischen Verschaltungen der Basalganglien.....	9
Abbildung 2: Typische Haltung beim M. Parkinson	13
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Zahnradphänomens	15
Abbildung 4: Schematische Darstellung verschiedener Schmerzintensitäten anhand des Pain rating index (PRI)	45
Abbildung 5: graphische Darstellung der Mittelwerte der subjektiven Schmerzschwellen unter den Kontrollbedingungen (37 °C; 1 und 3) sowie unter der DNIC-Bedingung (2) bei den 6 gesunden Probanden in den Vortests	59
Abbildung 6: graphische Darstellung der unterschiedlichen Schwellen bei Parkinson-Patienten und gesunden Probanden	65
Abbildung 7: graphische Darstellung der elektrischen Schmerzschwelle während der Kontrollstimulation im Vergleich zur Stimulation mit dem Hitzeschmerzreiz	68
Abbildung 8: Inhibierende Funktion des konditionierenden Stimulus auf die elektrische Schmerzschwelle in der Patienten- und der Kontrollgruppe	69

9 Anhang - Formalia

9.1 Lebenslauf

Isabel Engau

Geburtsdatum: 27.10.1983

Geburtsort: Bonn – Bad Godesberg

Ausbildung:

Schule:

August 1990	Einschulung in die Gemeinschaftsgrundschule Meckenheim-Merl
August 1994- Juni 2002	Gymnasium Korschenbroich
20. Juni 2002	Abitur

Studium:

Oktober 2002	Philipps-Universität Marburg: Beginn meines Medizinstudiums
September 2004 November 2008	Physikum Ärztliches Staatsexamen

Famulaturen:

März 2005	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden: Famulatur in der Orthopädie
August 2005	Zentralkrankenhaus des Sanitätsbetriebs Bozen, Italien: Famulatur in der Hämatologie und Knochenmarkstransplantation
März 2006	Praxisklinik Korschenbroich: Famulatur in der Unfallchirurgie
August 2006	Gil Medical Center, Incheon, Südkorea: Famulatur in der Gynäkologie
März/April 2007	Universitätsklinikum Marburg: jeweils 2-wöchige Famulatur in der Kinderklinik sowie in der Psychiatrie

Praktisches Jahr:

20.08.2007 – 20.07.2008	
1. Tertial:	Asklepios Stadtklinik Bad Wildungen: Innere Medizin
2. Tertial:	Kantonsspital Liestal/Schweiz: Chirurgie
3. Tertial:	DRK Kinderklinik Siegen: Pädiatrie

Ärztliche Tätigkeit

seit 01.04.2009	Assistenzärztin in der DRK-Kinderklinik Siegen
-----------------	--

9.2 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Czubayko, Daut, Eilers, Feuser, Gerdes, Görg, Grundmann, Gudermann, Hermann-Lingen, Hertl, Hilt, Kill, Klenk, Klose, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lenz, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Rausch, Remschmidt, Renz, Richter, Röper, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Steiniger, Vogelmeier, Weiler, Werner, Westermann, Wulf

9.3 Danksagung

Sehr herzlich danke ich Herrn Dr. Carsten Möller für die freundliche Überlassung des Themas, die fachliche Begleitung sowie sein stetes Interesse am Vorschreiten dieser Arbeit. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Veit Mylius für die gute, fortwährende Betreuung, seine wertvollen Anregungen und ständige Diskussionsbereitschaft sowie seine engagierte Anteilnahme an dieser Arbeit und ihrem Gelingen.

Desweiteren bedanke ich mich bei allen Patienten und Probanden, die bei dieser Studie mitgemacht haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Außerdem danke ich meinen Freunden, die sich als Versuchspersonen für die Vortests zur Verfügung gestellt haben

Herzlich bedanke ich mich nicht zuletzt bei meiner Familie, die mich stets in jeder erdenklichen Weise unterstützt und auf meinem Weg ermutigt hat.

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung über die selbstständige Anfertigung der Dissertation

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Veränderungen der spinalen und supraspinalen Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit M. Parkinson“ in der Klinik für Neurologie unter Leitung von Herrn Dr. Carsten Möller mit Unterstützung durch Herrn Dr. Veit Mylius ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher weder an einem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Mylius, V., Engau, I., Teepker, M., Stiasny-Kolster, K., Schepelmann, K., Oertel, W.H., Lautenbacher, S., Möller, J.C. (2009): Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 80, 24-28.

Mylius, V., Stamelou, M., Engau, I., Teepker, M., Lautenbacher, S., Oertel, W.H., Möller, J.C. (2009): Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Neural Transmission*, 116: 221-255 (P107).

Mylius, V., Engau, I., Kunz, M., Eggert, K., Stiasny-Kolster, K., Lautenbacher, S., Schepelmann, K., Oertel, W.H., Möller, J.C.(2007): Subjective pain perception, spinal nociception and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *Akt Neurologie* 34, S78. Vortrag auf der 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Berlin.