

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 05.02.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. Matthias Rothmund
Referent:	PD Dr. med. Veit Mylius
1. Korreferent:	PD Dr. med. Thorsten Steinfeldt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	2
2.1	Einleitung	2
2.2	Idiopathisches Parkinson-Syndrom	2
2.2.1	Klinik und Verlauf	3
2.2.2	Diagnose des Idiopathischen Parkinson-Syndroms	4
2.2.3	Atypische Parkinson-Syndrome	4
2.3	Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)	5
2.3.1	Epidemiologie und Ätiologie	5
2.3.2	Pathophysiologische Grundlagen	6
2.3.3	Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese	8
2.3.4	Klinik und Verlauf	9
2.3.5	Therapie	10
2.4	Schmerz	11
2.4.1	Physiologie der Schmerzweiterleitung und Schmerzverarbeitung	11
2.4.2	Nozizeptor	12
2.4.3	Rückenmark	12
2.4.4	Leitungsbahnen	13
2.4.5	Thalamus	14
2.4.6	Schmerzwahrnehmung	14
2.4.7	Nozizeptiver Flexorreflex (NFR)	14
2.4.8	Zentrale Schmerzhemmung	16
2.4.9	Einteilung des Schmerzes bei Patienten mit Morbus Parkinson	17
2.5	Schmerzprävalenz und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfindung bei Morbus Parkinson	20
2.6	Schmerzen bei PSP	23
3	Fragestellung	25
4	Methodik	26
4.1	Probandenrekrutierung	26
4.2	Fragebögen	28
4.3	EMG	30
4.4	TSA	31
4.5	Statistische Methoden	33
5	Ergebnisse	35
5.1	Allgemeine Angaben	35
5.2	Subjektiver Schmerz und Spinale Schmerzwahrnehmung bei PSP	37
6	Diskussion	41
6.1	Schmerz	41
6.1.1	Anamnestische Angaben	41
6.1.2	NFR und Elektrische Schmerzschwelle	43
6.1.3	Hitzeschmerzschwelle	46
6.2	Eignung der Schmerzschwellen als diagnostisches Kriterium	48
6.3	Geschlechterverhältnis	49
6.4	Alter	49
6.5	Krankheitsdauer	49
6.6	Einfluss des Dopamins	50

6.7 Demenz	51
6.7.1 Vorbemerkung	51
6.7.2 Bezug zu eigenen Ergebnissen	52
6.8 Depression	53
6.8.1 Vorbemerkung	53
6.8.2 Bezug zu eigenen Ergebnissen	54
6.9 Vor- und Nachteile der Methodik	55
7 Fazit	57
8 Deutsche Zusammenfassung	58
9 Englische Zusammenfassung	60
10 Abkürzungsverzeichnis	61
11 Literaturverzeichnis	63
12 Abbildungsverzeichnis	82
13 Tabellenverzeichnis	83
Anhang	84
Fragebögen	84
Verzeichnis der akademischen Lehrer	99
Danksagung	100

1 Einleitung

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist ein seltenes Krankheitsbild. Es gehört zu den extrapyramidal motorischen Störungen und wird zu den atypischen Parkinson-Syndromen gezählt. Studien in denen PSP-Patienten und Parkinson-Patienten befragt wurden, legen eine verminderte Schmerzprävalenz bei PSP-Patienten im Vergleich zu Parkinson-Patienten nahe. Eine Untersuchung von Engau im Jahr 2009 zeigte eine verminderte Schmerzschwelle bei Parkinson-Patienten. Untersuchungen zur experimentellen Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfindung bei PSP-Patienten liegen derzeit noch nicht vor. Zunächst soll eine einleitende Betrachtung des derzeitigen Wissensstandes erfolgen. Der Hintergrund, Ziel und die Fragestellung der Untersuchung werden im Weiteren unter „Grundlagen“ ausgeführt.

2 Grundlagen

2.1 Einleitung

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) können Parkinson-Syndrome in vier Gruppen klassifiziert werden:

- familiäres Parkinson-Syndrom,
- idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS),
- symptomatisches (sekundäres) Parkinson-Syndrom sowie
- atypisches Parkinson-Syndrom.

Tab. 1: Klassifikation der Parkinson-Syndrome (Oertel W. H., 2008)

Familiäre Parkinson-Syndrome	Idiopathische Parkinson-Syndrome	Symptomatische Parkinson-Syndrome	Atypische Parkinson-Syndrome
PARK 1 bis PARK8	Akinetisch-rigider Typ	Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie	Multisystematrophie
PARK 10	Äquivalenz-Typ	Normaldruckhydrozephalus	Progressive Supranukleäre Blickparese
PARK 11	Tremordominanz-Typ	Medikamenteninduziert	Kortikobasale Degeneration
	Monosynaptischer Ruhetremor	Tumorbedingt	
	Demenz vom Lewy- Körper-Typ	Posttraumatisch	
		Toxininduziert	
		Entzündlich	
		Metabolisch	
		Depression	

Zunächst wird im nächsten Abschnitt kurz auf die Klinik und Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) eingegangen, um die Abgrenzung zu den atypischen Parkinson-Syndromen deutlich zu machen.

2.2 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist mit einer Prävalenz von bis zu 1500:100000 ab dem 6. Lebensjahrzehnt die häufigste Parkinson-Form (von Campenhausen S. et al., 2005).

Unterschieden werden dabei in Abhängigkeit der Symptome folgende Verlaufsformen:

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

2.2.1 Klinik und Verlauf

Typisch für das IPS ist eine anfängliche asymmetrische Ausbildung der motorischen Kardinalsymptome (Akinese, muskulärer Rigor, Ruhetremor). Im weiteren Verlauf werden häufig Mikrographie, Hypomimie, Hypophonie, Dysarthrophonie, Dysphagie und posturale Instabilität beobachtet. Zusätzlich können vegetative Störungen mit Obstipation, Inkontinenz, sexueller Dysfunktion, orthostatischer Hypotension, Schweißausbrüchen und Seborrhöe auftreten. Sensorische Symptome beinhalten Parästhesien, Schmerzen und Anosmie.

Die Prävalenz von Schmerzen bei Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, wird mit unterschiedlichen Häufigkeiten angegeben. Sie liegt zwischen 40 % (Ford B., 1998) und 83 % (Beiske A. G. et al., 2009). Häufig können vor Erkrankungsbeginn Schlaf- und Riechstörungen beobachtet werden (Chaudhuri K. R. et al., 2006). Im langjährigen Verlauf kann es zu Depressionen, psychomotorischer Verlangsamung und kognitiven Defiziten bis hin zur dementiellen Entwicklung kommen (Althaus A. et al., 2008).

Die Stadieneinteilung der Erkrankung erfolgt mittels Hoehn und Yahr (1967) (siehe Hoehn M. und Yahr M., 2001) und der Unified Parkinson Disease Rating Scale (siehe UPDRS Fragebogen im Anhang). 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. Die Einteilung wird nach Möglichkeit jährlich wiederholt.

2.2.2 Diagnose des Idiopathischen Parkinson-Syndroms

Das IPS ist eine klinisch-anamnestische Diagnose und wird nach den Leitlinien der DGN in fünf Schritten gestellt. Die Leitlinien verlangen für die Diagnose eines IPS das Vorliegen von Bradykinese plus zusätzlich entweder muskulären Rigor, Ruhetremor (4-6 Hz, selten bis 9 Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegungen) oder eine posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist. Eine häufige Differentialdiagnose ist ein symptomatisches Parkinson-Syndrom, welches vor der Diagnose eines IPS ausgeschlossen werden sollte. Als Warnsymptome einer nicht idiopathischen Erkrankung müssen z.B. das Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/d) angesehen werden und im Verlauf frühzeitig auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems und cerebelläre Zeichen. Weitere Anzeichen, die gegen das Vorliegen einer idiopathischen Erkrankung sprechen, sind eine frühe posturale Instabilität und Stürze, Apraxie, okulogyre Krisen (unwillkürliche konjugierte tonische Abweichungen beider Augen, einige Minuten oder selten bis zu einigen Stunden anhaltend), innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen oder fluktuierende visuelle Halluzinationen und Somnolenzphasen. Das Vorliegen einer familiären Form des Parkinson-Syndroms kann sich insbesondere bei frühem Auftreten ergeben und sollte durch eine sorgfältige Anamnese und bei Verdacht durch eine genetische Testung gesichert werden. Die Diagnose IPS sollte durch ergänzende Kriterien wie einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf, Ruhetremor und einen L-Dopa Test (eindeutig positives Ansprechen (> 30% Verbesserung des UPDRS Motorscores) gesichert und regelmäßig überprüft werden. Zusatzsymptome (Systemüberschreitung) und ein komplizierter klinischer Verlauf von zehn oder mehr Jahren sprechen eher gegen die Diagnose (Strzelczyk A. et al., 2008).

2.2.3 Atypische Parkinson-Syndrome

Die atypischen Parkinson-Syndrome umfassen die Multisystematrophie (MSA), die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) und die kortikobasale Degeneration (CBD). Bei der PSP und CBD handelt es sich neurochemisch- histopathologisch um Tauopathien (im Abschnitt pathophysiologische Grundlagen wird der Begriff „Tauopathie“ noch näher erläutert werden), bei der MSA handelt es

sich wie bei dem IPS um eine α -Synukleinopathie (Braak H. und Del Tredici K., 2008). Im Weiteren wird auf die PSP noch näher eingegangen.

2.3 Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)

Steele, Richardson und Olszewski beschrieben 1963 (Richardson J. C. et al., 1963) zuerst acht Fälle dieser progressiven, neurodegenerativen Erkrankung. Das führende Diagnosekriterium ist die vertikale supranukleäre Blickparese in Verbindung mit einem L-Dopa resistenten Parkinson-Syndrom welches nach dem 40. Lebensjahr auftritt und mit auffälliger posturaler Instabilität verbunden ist (Litvan I. et al., 1996).

2.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Prävalenz der PSP liegt bei ca. 5-6 pro 100.000 Einwohner mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren. Mit einer mittleren Überlebenszeit von 5,6 Jahren hat sie eine deutlich schlechtere Prognose als das IPS (Nath U. et al., 2001). Die PSP ist, bis auf seltene Ausnahmen, eine sporadisch auftretende Erkrankung. Sie ist jedoch signifikant mit dem H1-Tau-Haplotyp assoziiert. Dieser Haplotyp kommt auch in der nicht erkrankten Bevölkerung häufig vor, so dass hier von einer genetischen Prädisposition ausgegangen werden muss (Baker M. et al., 1999).

Aufgrund von Berichten von der Karibikinsel Guadeloupe wurde herausgefunden, dass die dort erhöhte Prävalenz der PSP durch den Verzehr von Annonengewächsen bzw. der darin enthaltenen Acetogeninen verursacht ist. Annonengewächse sind verholzende Pflanzen, Bäume, Sträucher oder Lianen. Sie bilden Sammelfrüchte und das saftige gelblichweiße Fruchtfleisch schmeckt charakteristisch sauer. Für den Export hat diese Exotenfrucht deshalb kaum Bedeutung erlangt, zumal ihr Fruchtkörper im reifen Zustand sehr druckempfindlich ist und sich daher nur schwer transportieren lässt (Höglinger G. U. et al., 2005; Lannuzel A. et al., 2007). Neue experimentelle Studienergebnisse weisen darauf hin, dass auch andere in der Umwelt vorkommende Verbindungen, die den Komplex I der mitochondrialen Atmungskette hemmen, wie die Acetogenine, ein Zellsterben in striatalen Zellkulturen und Umverteilung von Tau-Protein verursachen können. Möglicherweise tragen diese Verbindungen

zur Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen bei (Schapira A., 2010; Hollerhage M. et al., 2009).

In einer großen molekulargenetischen Studie konnten jetzt mehrere Gene identifiziert werden, deren Fehlfunktion die Entstehung der PSP begünstigt. Zwei der identifizierten Gene spielen bei der Entfernung defekter Eiweiße in Nervenzellen eine wichtige Rolle (STX6 und EIF2AK3). Funktionieren sie nur mangelhaft, werden Nervenzellen langfristig geschädigt. Ein weiteres identifiziertes Gen (MOBP) kodiert wichtige Bestandteile der Myelinschicht, welche die Nervenzellen umgibt und die Informationsübertragung der Nervenzellen ermöglicht. Ein viertes Gen (MAPT) schließlich, das für die Herstellung eines strukturellen Bestandteils der Nervenzellen, die Mikrotubuli, erforderlich ist, trägt ebenfalls wesentlich zur Krankheitsentstehung bei. Die Funktion dieses MAPT-Gens ist auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit und der Parkinson-Krankheit gestört (Höglinger G. U. et al., 2011).

2.3.2 Pathophysiologische Grundlagen

Es handelt sich bei der PSP, wie schon oben genannt, um eine Tauopathie, das heißt, tau-positive Ablagerungen lassen sich im Gehirn neuropathologisch nachweisen. Tau-Proteine binden an Mikrotubuli und regulieren deren Zusammenbau. Im Verlaufe der PSP verändern sich die Tau-Proteine so, dass sie die Mikrotubuli nicht mehr richtig bündeln. Der Nährstofftransport ist gestört und weit vom Zellkern entfernte Teile der Zelle werden nicht mehr ausreichend versorgt. Physiologisch kommen im Gehirn vorwiegend Tau-Isoformen mit dreifacher Wiederholung vor („3-repeat-Tau“). Bei der PSP kommt es zu abnormalen Ablagerung von einer Tau-Isoform mit 4-facher Wiederholung eines bestimmten Motivs („4-repeat Tau“).

Makroskopisch ist das Hirngewicht bei PSP Patienten nahezu normal. Häufig wird eine Depigmentierung der Substantia nigra, des Locus coeruleus, des Mittelhirns und des Tegmentums beobachtet, sowie eine Atrophie des frontalen Kortex, des Mittelhirns, des Nucleus subthalamicus und des Globus pallidus (Rampello L. et al., 2005; Dickson D. W. et al., 2007).

Einige Studien zeigten bei der PSP eine Beeinträchtigung im Anterioren Cingulären Cortex (ACC) (Togo T. et al., 2002), im Thalamus und im periaquädukta-

len Grau (Aiba I. et al., 1997). Diese Regionen sind relevant für die zentrale Schmerzwahrnehmung und die deszendierende Hemmung von Schmerzen. Den Verlust von Nervenzellen und das Auftreten von Gliosen sind im Nucleus subthalamicus, Globus pallidum (vor allem Pallidum internum), Substantia nigra (pars compacta und reticulata), periaquäduktalem Grau, Locus coeruleus, Colliculus superior und Tectum des Mittelhirns zu finden. Weiterhin konnten pontine Kerne mit neurofibrillären Einschlusskörperchen und Immunreaktion gegen hyperphosphoryliertes Tau-Protein nachgewiesen werden. Auch bei Morbus Alzheimer kommen neurofibrilläre Einschlusskörperchen und hyperphosphoryliertes Tau-Protein vor. Häufig ist auch eine Beteiligung des Caudatums, des Putamens, des frontalen und limbischen Cortex, des limbischen Systems und manchmal des Kleinhirns. Tau-positive Einschlüsse werden im Nucleus subthalamicus, Pallidum der Substantia nigra und dem präzentralen Cortex gefunden. Zusätzlich zeigt sich eine deutliche Verminderung der Neurotransmitter Dopamin, Acetylcholin, Noradrenalin, GABA und Serotonin (Rampello L. et al., 2005; Steele J. C., 1964).

Im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz finden sich bei der PSP keine Amyloidplaques. Aiba et al. (1997) zeigten den Zusammenhang von histologisch belegter Atrophie und tau-positiven Strukturen in der periaquäduktalen Grauen Substanz (PAG), der Vierhügelplatte (Lamina tecti) und dem Tegmentum mesencephali anhand von Auffälligkeiten in der Bildgebung mittels MRT (Aiba I. et al., 1997). Kato, Arai und Hattori zeigten die Beteiligung des rostralen Mittelhirns, vor allem der Nuclei des medialen longitudinalen Fasciculus (Kato N. et al., 2003). Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde 2005 bei Untersuchungen eine reduzierte Aufnahme von F18-Fluorodesoxyglucose (FDG) im kaudalen (motorischen) Teil des anterioren, cingulären Gyrus (Brodmann Area 24) und im dorsalen Mesencephalon festgestellt (Klein R. C. et al., 2005).

Stamelou et al. zeigten 2009 in einer Studie eine Hochregulation der postsynaptischen 5HT-2A Rezeptoren in der Substantia nigra und dem Striatum und eine leichte Reduktion der corticalen Rezeptoren. Dies lässt vermuten, dass Serotonin an der Pathophysiologie der PSP beteiligt ist und ein präsynaptisches serotonerges Defizit bei PSP-Patienten vorliegt (Stamelou M. et al., 2009).

2.3.3 Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese

Nach einer internationalen Konsensuskonferenz 1996 wurden Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) publiziert (Litvan I. et al., 1996). Obligate Kriterien einer wahrscheinlichen PSP sind allmählich progressive Symptome mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr mit einer vertikalen supranukleären Blickparese (nach oben oder unten) und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn. Es darf keinen Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome geben. Liegt nur eine Verlangsamung der vertikalen Sakkaden vor ohne Blickparese und sind die anderen Kriterien erfüllt, besteht trotzdem der Verdacht auf eine mögliche PSP. Definitiv ist die Diagnose erst post mortem mit den typischen histopathologischen Zeichen (siehe Punkt 2.3.2).

Supportive Diagnosekriterien der PSP sind proximal betonter Rigor, abnorme Kopf- bzw. Nackenhaltung und geringes Ansprechen auf L-Dopa-Therapie. Es besteht früh im Verlauf eine Dysphagie und Dysarthrie. Schon zu Beginn der Krankheit zeigen sich kognitive Beeinträchtigungen, wie zum Beispiel Apathie, Reduktion des abstrakten Denkens, verminderter Sprachfluss, Gebrauchs- oder Imitierungsverhalten und Frontalhirnzeichen (Eggert K. M., 2008).

Im Weiteren gibt es apparative Diagnostik wie MRT und Video-Okulographie, die bei der Stellung der Diagnose PSP eine Rolle spielen. Hinweise für eine Progressive Supranukleäre Blickparese im MRT sind:

- Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel („Mickey-Mouse“-Zeichen)
- Verminderter a. p.-Durchmesser des Mittelhirns (< 15 mm)
- Verschmächtigung des rostralen Mittelhirns („Hummingbird“-[Kolibri] Zeichen) (Eggert K. M., 2008).

Pinkhardt untersuchte PSP-Patienten mit Video-Okulographie (VOG) und verglich sie mit Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollgruppen. Er stellte signifikant langsamere, sakkadierte Augenbewegungen fest (saccadic eye peak velocity), im Vergleich zu den Parkinson-Patienten und den gesunden Kontrollgruppen (Pinkhardt E. H. et al., 2008). Williams D. R. et al. (2005) untersuchten retrospektiv 103 pathologisch gesicherte PSP-Patienten auf klinische Unterschiede sowie biochemische und genetische Charakteristiken. Das Ergebnis waren zwei unterschiedliche Phänotypen der Erkrankung PSP, die in Richard-

son-Syndrom (RS) und PSP-Parkinsonismus (PSP-P) unterschieden wurden. Die Patienten mit RS (54% der 103 Patienten) zeigten frühe posturale Instabilität, Stürze, eine supranukleäre vertikale Blickparese und kognitive Dysfunktion. Dagegen stand bei der PSP-P (32%) ein asymmetrischer Beginn mit Tremor und initial gutem Ansprechen auf L-Dopa im Vordergrund. In 14 % der Fälle konnten die Patienten keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden. Die Autoren zeigten, dass die klassisch klinische Beschreibung zur Diagnose nicht mehr zeitgerecht ist und postulierten, dass die PSP-P als eine zweite getrennte Krankheitsentität von RS gesehen werden sollte (Williams D. R. et al., 2005). Nach Williams D. R. et al. (2007) lässt sich noch eine dritte Entität, die „Pure Akinesia with Gait Freezing“ (PAGF), mit einem klinisch progredienten Freezing ohne Vorherrschen der anderen typischen Symptome in den ersten fünf Jahren nach Erkrankung abgrenzen.

2.3.4 Klinik und Verlauf

Die frühe Diagnose einer PSP ist schwierig und führt gerade in frühen Stadien oft zu Fehldiagnosen wie Morbus Parkinson, vaskulärem Parkinsonismus und spinal degenerativen Erkrankungen z.B. Arthrose, Rheuma, Morbus Bechterew, Bandscheiben-Leiden, Halswirbelsäulen-Syndrom, Muskelverspannungen und Schulter-Arm-Syndrom. In 9 % der Fälle gelangen die Patienten zunächst zum Ophthalmologen (Williams D. R. et al., 2009). Eine Verlangsamung der vertikalen Sakkaden bzw. eine vertikale supranukleäre Blickparese ist definitionsgemäß Grundlage für die Diagnose PSP und wird von den Patienten subjektiv als Sehverschlechterung, Lichtempfindlichkeit und Schwierigkeiten beim Blick nach unten empfunden, was z.B. zu Doppelbildern beim Essen führt. Die Blickparese nach unten ist spezifischer für PSP als die Blickparese nach oben. Die initialen Beschwerden sind oft unspezifisch, die Patienten geben Unsicherheit und Schwindel an, es wird von Stürzen ohne ersichtlichen Grund, vor allem nach hinten, berichtet. Im weiteren kommt es zur Bradykinese, der Gesichtsausdruck wird starr, die Blinzelfrequenz nimmt ab, die Augen sind aufgerissen und das Oberlid zurückgezogen. Die Stirn ist in Falten gelegt, so dass die Betroffenen einen starren „erstaunten“ mimischen Ausdruck bekommen.

Im Weiteren kann eine gestörte Auge-Kopf-Koordination beobachtet werden. Kognitive Defizite, leise Dysarthrie sowie Persönlichkeitsveränderungen treten

schon früh im Krankheitsverlauf auf (Oertel W. H., 2005). Die pathologischen Prozesse im frontalen Cortex können mit dem „Applauszeichen“ klinisch untersucht werden. Es spiegelt die willentliche Kontrolle automatisierter Bewegungsabläufe wider. Wird der Patient aufgefordert dreimal in die Hände zu klatschen, wird er bei vorliegender Veränderung des frontalen Cortex deutlich mehr als dreimal klatschen (Dubois B. et al., 2005).

PSP führt im Durchschnitt in drei bis zehn Jahren zum Tode (mittlere Überlebenszeit 5,6 Jahre) (Schrag A. et al., 2000). Meist versterben die Patienten an Komplikationen der neurologischen Symptome wie z.B. Aspirationspneumonie. Im Endstadium sind die Patienten nicht mehr gehfähig und stark pflegebedürftig. Sie leiden unter einer ausgeprägten Affektlabilität, Dysphagie und Dysarthrie (Oertel W. H., 2005). Im Jahr 2011 erschien eine Fallbeschreibung von vier PSP-Patienten in einem späten Krankheitsstadium. Beschrieben wurde ein ständiges Gähnen dieser Patienten. Dieses Symptom wurde lange als Schmerz fehlinterpretiert und sollte als Symptom des späten Stadiums und nicht schmerzassoziiert gesehen werden (Stamelou M. et al., 2011).

2.3.5 Therapie

Die Therapiemöglichkeiten sind momentan noch sehr begrenzt. Kausale Therapieformen stehen noch nicht zur Verfügung. Was die pharmakologische Behandlung angeht, profitieren nur 10% der PSP-Patienten von einer Behandlung mit L-Dopa. Der Effekt ist gering und hält nicht lange an (Eggert K. M., 2008).

Anticholinergika sind ähnlich unwirksam. Manchmal kann die Einnahme eines Glutamat-Antagonisten (Amantadin) die Beschwerden etwas lindern. Zur Verbesserung der Affektinkontinenz und der psychomotorischen Verlangsamung ist in jedem Fall ein Versuch mit dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin geeignet. Dies kann positiven Einfluss auf die einzelnen klinischen Symptome wie z.B. die Okulomotoriusstörung haben (Newman G. C., 1985). Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch und beinhaltet intensive Krankengymnastik und Logopädie. Einen großen Stellenwert nimmt auch die Ernährung über eine gastroduodenale Sonde bei schwerer Dysphagie oder Botulinum-Toxin bei fokalen Dystonien ein.

Stamelou et al. wiesen 2008 einen Effekt von Coenzym Q10 über sechs Wochen auf die Symptome der Erkrankung nach. Anhand der Studie kann aller-

dings nicht differenziert werden, ob es sich um eine Verzögerung der Krankheitsprogression handelt oder Coenzym Q10 tatsächlich eine symptomatische Wirkung hat (Stamelou M. et al., 2008). Derzeit finden erste Arzneimittelstudien z.B. mit Rasagilin statt, einem selektiven Monoaminoxidase-Hemmer, der die MAO-B hemmt und seit 2005 für die Monotherapie bei Parkinson-Patienten zugelassen ist. Ob sich bei PSP Patienten ebenfalls eine symptomatische Wirksamkeit abbilden lässt, wird sich zeigen. Die PROSPERA-Studie (PROgressive Supranuclear Palsy and the Effect of RAsagiline) wurde im Januar 2010 initiiert und die ersten Ergebnisse werden Ende des Jahres 2012 erwartet. Eine weitere Studie steht kurz vor dem Abschluss in Phase II mit Davunetide (AL-108, NAP), einem Nasenspray mit Wirkung auf Mikrotubuli (persönliche Mitteilung von Herrn Prof. Dr. S. Lorenzl, Ludwig-Maximilians-Universität München). Im Jahr 2012 werden ebenfalls die ersten Ergebnisse einer Studie mit einem GSK-III- β -Inhibitor erwartet. Glykogen-Synthase-Kinase-III- β (GSK-III- β) ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, die in Nervenzellen und Nervenfasern gefunden wird. Sie ist an der Pathogenese verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt, indem sie mikrotubuliassoziierte Proteine wie z.B. Tau-Protein, je nach Abhängigkeit ihrer Funktion variabel phosphoryliert. Bei den neurodegenerativen Erkrankungen kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Dephosphorylierung und Phosphorylierung und es erfolgt eine Hyperphosphorylierung u.a. des Tau-Proteins. Das Bindungsvermögen der Mikrotubuli wird dadurch vermindert und das Zytoskelett instabil. Das begünstigt die Bildung von neurofibrillären Bündeln und führt zu einer neuronalen Dysfunktion. GSK-III- β -Inhibitoren sollen die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins verhindern und den Krankheitsverlauf aufhalten (persönliche Mitteilung von Herrn Prof. Dr. G. Höglinger, Technischen Universität München).

2.4 Schmerz

2.4.1 Physiologie der Schmerzweiterleitung und Schmerzverarbeitung

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 (de Gruyter W., 2004). 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).

2.4.2 Nozizeptor

Nozizeptoren sind freie Nervenenden, die ubiquitär im Körper vorkommen und deren Reizung zu schmerzhaften Empfindungen führt. Chemische, thermische und mechanische Reize sind Stimulanzen. Die Axone der Nozizeptoren sind nur teilweise von Schwannzellen umhüllt. Substanz P, calcitonin gene-related peptide (CGRP), Neurokinin A und andere Neuropeptide sind im Axoplasma in Vesikeln gespeichert und werden bei Erregung freigesetzt. Substanz P wirkt vasodilatierend und permeabilitätssteigernd. Die Neuropeptide stimulieren die Fibroblasten-Proliferation und fördern die Angiogenese. Das dient dem Schutz des Gewebes und beschleunigt die Wundheilung. Bradykinin oder Serotonin sensibilisieren Nozizeptoren, was zu einer Senkung der Reizschwelle führt. Für die Erregung der Nozizeptoren durch mechanische Reize sind Kräfte erforderlich, deren Intensität im gewebebedrohlichen Bereich liegen (Schmidt R., Lang F., Thews G., 2005).

2.4.3 Rückenmark

Im Rückenmark findet die Verstärkung, Abschwächung und Kontrastierung der neuronalen Aktivität statt. Über die Hinterwurzel gelangen die afferenten Impulse ins Hinterhorn der grauen Substanz. Die C-Fasern werden in den Laminae I+II und IV-VI auf das 2. nozizeptive Neuron umgeschaltet. Die A δ -Fasern haben ihre erste Synapse in der Lamina I. Dort liegen nozizeptiv spezifische Neurone, die ausschließlich auf Schmerzreize reagieren und auch an der Auslösung von Hyperalgesie und Schmerzchronifizierung beteiligt sind. 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 auf die kontralaterale Seite, auf der sie dann im nozizeptiven Trakt aufsteigen. Die Endverzweigung der afferenten nozizeptiven Faser bildet die Präsynapse, deren Vesikel Substanz P und Glutamat als Haupttransmitter enthalten. Postsynaptisch gibt es zwei Haupttypen des Glutamatrezeptors: den N-methyl-D-aspartat- (NMDA-) Rezeptor, der einen Calcium-Kanal steuert, sowie den α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-

isoxazol-Propionsäure- (AMPA-) Rezeptor, der einen Natrium-Kanal steuert. Die Axone der postsynaptischen Zellen projizieren zu höheren nozizeptiven Zentren (Schmidt R., Lang F., Thews G., 2005).

2.4.4 Leitungsbahnen

Der Ursprung des Tractus spinothalamicus anterior 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 medialis im medialen Thalamus. Die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes dient der Reizidentifikation. Sie wird über den lateralen Thalamus geleitet. Der Tractus wird Neospinothalamicus genannt, weil er phylogenetisch jünger ist. Er projiziert im Cortex hauptsächlich auf den Gyrus postcentralis (primärer und sekundärer somatosensorischer Cortex). Die affektiv-emotionale Schmerzwahrnehmung wird über den Tractus paläospinothalamicus in den medialen Thalamus geleitet. Er projiziert unter anderem in das Frontalhirn und den insulären Cortex. Genauer gesagt wird die unmittelbar emotionale Komponente in den Cortex der Insula und den Gyrus cinguli anterior projiziert, die emotionale Langzeitkomponente in den präfrontalen Cortex. Der Vorderseitenstrang weist eine somatotope Ordnung auf.

Der Tractus spinoreticularis leitet die tiefen, dumpfen und chronischen Schmerzen. Die Ursprungsneurone liegen ebenfalls in den Laminae V-VII wie die des Tractus spinothalamicus lateralis. Er steigt auch 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. Die Axone des Tractus spinothalamicus projizieren vom Thalamus aus zum Diencephalon und zum Cortex, die des Tractus spinoreticularis zur Formatio reticularis (Weckreaktion), die des Tractus spino-mesencephalicus zum Mittelhirn (von dort Aktivierung der absteigenden Schmerzkontrolle) und des Tractus spinoparabrachialis zum Nucleus parabrachialis und von dort zur Amygdala (Affektreaktion). Sie sind räumlich nicht gut voneinander abgrenzbar (Schmidt R., Lang F., Thews G., 2005).

2.4.5 Thalamus

Der Thalamus ist die zentrale Verschaltungsstelle für alle Signale, die vom bzw. zum Cortex 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“ und 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 affektiv-emotionale Komponente über den medialen Thalamus vermittelt (Schmidt R., Lang F., Thews G., 2005).

2.4.6 Schmerzwahrnehmung

Der Cortex ist der Entstehungsort bewusster Schmerzwahrnehmung. Eine Meta-Analyse 2005 von Studien zur funktionellen Kernspintomographie (fMRT), die sich mit menschlicher Gehirnaktivität unter Schmerzen auseinandersetzten zeigte, dass primärer und sekundärer somatosensorischer Cortex (S1 und S2), insulärer Cortex, Anteriorer Cingulärer Cortex (ACC), prärontaler Cortex und der Thalamus die an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Komponenten sind (Apkarian A. V. et al., 2005). 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 C., 2005). In einigen Studien konnte zudem noch eine Aktivierung des Thalamus, des zentralen Höhlengraus, von Teilen der Basalganglien sowie Teilen des Cerebellums nachgewiesen werden (Handwerker H. O., 1999).

2.4.7 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 J. C. und Bathien N., 1977). Der NFR basiert auf der Auslösung spinaler, nozizeptiver Reflexe, die relativ stabile, stimulus-induzierte und physiologische Antworten sind. Erstmals beschrieben wurde der NFR 1910 von Sherrington, der im Tierexperiment beobachtete, dass die schmerzhafteste, elektrische Stimulation der Gliedmaßen einen ipsilateralen „Rückzugs“- (withdrawal-) Reflex an Hüfte, Knie und Knöchel auslöste (siehe

Vrbova, G., 1963). Die erste Studie am Menschen folgte 50 Jahre später durch Kugelberg (Kugelberg E., 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 G. et al., 2005; Skljarevski V. und Ramadan N., 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 Nervus suralis im Retromalleolarraum sowie die Aufzeichnung des Impulses von der Oberfläche des Musculus 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 40-70 ms, der RIII eine längere von 101-125 ms (Skljarevski V. und Ramadan N., 2002). In anderen Studien werden auch Latenzen für den RIII von 90-130 ms angegeben (Sandrini G. et al. 1993; Serrao M. et al. 2004) bzw. 90-150 ms (Willer J. C. und Bathien N., 1977; France C. R. und Suchowiecki S., 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 die höchsten Werte (Sandrini G. et al., 1986). Des Weiteren wird die NFR-Schwelle von der Aktivität der Baro-Rezeptoren und der Selektion der Stimationsseite beeinflusst. Diese Faktoren verlangen bei der Schmerzmessung eine Standardisierung von Technik und Umgebungsbedingungen. Außerdem kann der NFR durch anhaltende Beobachtung und Erwartung von Schmerz inhibiert werden (Willer J. et al., 1981). Voraussetzung für den Nozizeptor-Reflex ist die Stimulation kleiner Schmerzfasern (Kugelberg E., 1960). In NFR-Studien wurde bestätigt, dass der RIII erst auftritt, wenn schnell leitende A δ -Fasern mit dünnem Durchmesser aktiviert sind (Wiesenfeld-Hallin Z. 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 E. 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 sowie supraspinal moduliert, wobei der genaue Me-

chanismus noch nicht verstanden ist. Grundlegende Annahmen implizieren jedoch die Bedeutung endogener Opiode und des serotonergen Systems (Sandrini G. et al., 1993). Bei Gesunden wurde eine hohe Korrelation zwischen der NFR-Schwelle und der subjektiven Schmerzschwelle gezeigt (Zusammenfassung bei Micalos P. S. et al., 2008; Sandrini G. et al., 1993). Bei Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzzuständen, patello-femorale Dysfunktion oder unilateraler cervico-thorakaler anterolateraler Cordotomie hingegen fand sich eine Dissoziation zwischen subjektivem Schmerzerleben und NFR (Leroux A. et al., 1995). Interessanterweise erhöhen chronische Schmerzzustände die NFR-Schwelle, während akute oder periodische Schmerzen die NFR-Schwelle erniedrigen (Skljarevski V. und Ramadan N., 2002).

2.4.8 Zentrale Schmerzhemmung

Kontrollstationen der zentralen Schmerzhemmung liegen im zentralen Höhlengrau, auch als periaquäduktale graue Substanz (PAG) bezeichnet, des Mittelhirns und in den Raphe-Kernen. Die Raphe-Kerne werden über den Tractus spinoreticularis durch nozizeptive Signale aktiviert und erhalten außerdem Signale aus Cortex und Hypothalamus. Interneurone im Hinterhorn bilden verschiedene Transmitter, die eine Hemmung der Übertragung von C-Fasern bewirken, z.B. Adenosin und GABA. Die Hemmung erfolgt präsynaptisch an den Endigungen der nozizeptiven Afferenzen. Postsynaptisch erfolgt sie über Übertragungsneurone im Hinterhorn. Diese segmentale Hemmung ist innerhalb des Hinterhorns organisiert. Daneben gibt es die deszendierende Hemmung, bei der die Axone der hemmenden Neurone im Hinterhorn enden. Die Zellkörper liegen im Hirnstamm und nehmen ihren Ausgang von serotonergen und noradrenergen Zellgruppen (Handwerker H. O., 1999). Die absteigenden Axone der deszendierenden Schmerzhemmung ziehen sich entlang des dorso-lateralen Funikulus des Rückenmarks. Die Neurone des zentralen Höhlengraus (PAG), spielen eine zentrale Rolle bei der Schmerzhemmung. Im PAG ist die Dichte der Opioidrezeptoren sehr hoch. Vermutlich wird die Opioidwirkung unter anderem über das zentrale Höhlengrau vermittelt. Es bestehen zwar wenig direkte Projektionen zwischen PAG und Hinterhorn des Rückenmarks, jedoch indirekte Verbindungen über serotonerge Kerne wie Nucleus raphe magnus und noradrenerge Kerne beispielsweise den Locus coeruleus. Die Axone des Nu-

cleus raphe magnus verlaufen im dorsolateralen Funikulus abwärts. Sie hemmen nozizeptorisch und multirezeptorisch die Nervenzellen der Laminae I, II und V. Die Hemmung geschieht entweder direkt oder über Enkephalin vermittelnde Interneurone. Enkephalin, ein β -Endorphin, welches auch von anderen Neuronen der Raphekerne und des zentralen Höhlengraus sowie hypothalamischer Neurone zur Aktivierung des Schmerzhemmsystems benutzt wird, führt zur Schmerzhemmung.

2.4.9 Einteilung des Schmerzes bei Patienten mit Morbus Parkinson

Bereits James Parkinson beschrieb 1817 Schmerz als ein Symptom der Parkinson Erkrankung. Gowers beschrieb 1888 Schmerzen bei Parkinson-Patienten, die seiner Meinung nach nicht mit der gestörten Motorfunktion assoziiert sind. Seiner Meinung nach sind die Schmerzen durch Rheuma, Muskelkrämpfe und eine vasomotorische Instabilität mit lokalisierten Hitze- oder Kälteempfindungen verursacht, die aus autonomen Störungen der Erkrankung resultieren.

Ford führte 1998 eine Schmerzstudie am Columbia-Presbyterian Medical Center durch. Er befragte mit Hilfe der „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ 39 Parkinson-Patienten. Dreiunddreißig (85%) gaben an, gelegentlich unter unterschiedlichen Schmerzen zu leiden. Ford teilte die Schmerzen in fünf Kategorien ein.

2.4.9.1 Einteilung nach Ford

Der Schmerz als „funktionelle Entität“ lässt sich nach Ford (1998) in fünf verschiedene Kategorien einteilen (Ford B., 1998, sowie Ford B., 2010)

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

Giuffrida R. et al. (2005) untersuchten in einer Studie die Verteilung der verschiedenen Schmerzkategorien in einem Kollektiv von 269 Parkinson-Patienten. Der muskuloskelettale Schmerz ist mit 94 % der am häufigsten aufgetretene Schmerztyp bei Parkinson-Patienten. Rigidität und Immobilität können diese Schmerzen verstärken, teilweise kommt es zu einer Schmerzlinde-

rung durch die Einnahme von L-Dopa und krankengymnastische Übungen. Der „neuritische“ oder „radikuläre“ Schmerz ist in dem Gebiet eines Nerven bzw. einer Nervenwurzel lokalisiert und mit Zeichen einer Nervenschädigung oder einer Wurzelverletzung assoziiert. Dystonien sind definitionsgemäß unwillkürlich auftretende Muskelkontraktionen mit Verdrehungen von Gliedern oder auch des ganzen Körpers, entweder phasisch oder anhaltend. Die Dystonien stehen häufig in Zusammenhang mit dopaminerger Medikation z.B. als „wearing-off“-Phänomen bei Nachlassen der Medikation vor der nächsten Einnahme oder als dopaminerges Defizit am frühen Morgen.

Zentrale Schmerzen gehen auf direkte Läsionen oder abnorme Funktionen innerhalb des ZNS zurück. Zentrale Schmerzen sind vermutlich eine direkte Folge der Parkinson-Erkrankung und nicht auf andere Ursachen zurückzuführen.

Die Akathisie ist definiert als eine subjektive innere Unruhe, bei der für den Patienten ständig das Bedürfnis besteht, seine Körperhaltung zu verändern. Etwa 10 % der Patienten mit schmerzhaften Parkinson-Syndrom sind betroffen (Giuffrida R. et al., 2005).

2.4.9.2 Einteilung nach Lee

Lee et al. unterteilten den Schmerz abhängig von der Ursache (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):
 - direkter Parkinson-assoziiertes Schmerz
 - Therapie-assoziiertes Schmerz
 - indirekter Parkinson-assoziiertes Schmerz
 - nicht Parkinson-abhängiger Schmerz
 - andere/verschiedene Ursachen

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

Als direkt Parkinson-assoziiertes Schmerzen gelten:

- 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 Anamnese auf keine andere Ursache zurückzuführen sein.

Der durch die Parkinson-Therapie assoziierte Schmerz umfasst Schmerzen, die sich durch die Behandlung der Erkrankung erklären lassen, z.B durch L-Dopa induzierte Dyskinesien. Eine bestehende Assoziation zwischen Schmerz und motorischen Komplikationen der Parkinson-Erkrankung zeigten auch Tinazzi M. et al. (2006). Die Autoren 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 motorischen Komplikationen. Eine scheinbare Assoziation von Erkrankungsdauer, Therapie-dauer und der L-Dopa-Dosis führten sie auf „Confounding“ dieser Faktoren zurück. Tinazzi M. et al. (2008) fanden für die Parkinson-assoziierten Schmerzen mehrere mögliche Erklärungen: zum einen ist der Schmerz möglicherweise durch die anhaltende Muskelhyperaktivität verursacht, zum anderen liegen motorischen Komplikationen und Schmerz eventuell ähnliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde.

Auch Giuffrida R. et al. (2005) beschrieben in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen den klinischen Schmerzen und den Motorfluktuationen, 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 z.B. 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 M. A. et al., 2006) der „nicht Parkinson-bedingte Schmerz“ vor (64,2 %). Dieser trat stärker und konstanter auf als der „Parkinson-abhängige“ Schmerz, der in 62,6 % vorlag. 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.

2.5 Schmerzprävalenz und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfindung bei Morbus Parkinson

Die Prävalenz von Schmerzen bei Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, wird mit unterschiedlichen Häufigkeiten angegeben. Sie liegt zwischen 40 % (Ford B., 1998) und 83% (Beiske A. G. et al., 2009). Dabei können Schmerzen der Parkinson-Erkrankung bei bis zu einem Viertel der Patienten vorausgehen bzw. zusammen mit Schlafproblemen und einer verminderten olfaktorischen Wahrnehmung als Frühzeichen auftreten (Defazio G. et al., 2008; Korczyn A. D. und Gurevich T., 2010). Aktuelle Studien zeigen, aufgrund der hohen Prävalenz und der daraus resultierenden verminderten Lebensqualität, eine hohe klinische Relevanz von Schmerzen im Zusammenhang mit der Erkrankung Morbus Parkinson (Negre-Page L. et al., 2008; Defazio G. et al., 2008).

Es gibt nur wenige zum Teil widersprüchliche Studien über die Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten. In den Untersuchungen wurden dabei niedrigere (Urakami K. et al., 1990), gleiche (Massetani R. et al., 1989) und erhöhte Schmerzschwellen (Guieu R. et al., 1992) gefunden. Zum einen könnte sich dies so darstellen, da jeweils mit unterschiedlichen Methoden die Schmerzschwelle bestimmt wurde, zum anderen wurde nicht zwischen medikamentös definiertem „off“ (innerhalb der letzten 12 Stunden keine Einnahme von Dopamin oder Dopaminagonisten) und „on“ unterschieden.

Mit Hilfe der Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle untersuchten Djaldetti R. et al. (2004) die Schmerzwahrnehmung von Parkinson-Patienten. Die Autoren

wiesen nach, dass Parkinson-Patienten im Vergleich zu Gesunden signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwellen haben. Diese liegen bei schmerzfremen Parkinson-Patienten höher als im Vergleich zu den Patienten mit Schmerzen. Dieses Phänomen zeigte sich deutlicher an der stärker betroffenen Seite im medikamentös definierten „Off“. Aus diesen Ergebnissen ist zu folgern, dass die Erkrankung Morbus Parkinson mit einer gesteigerten Wahrnehmung für schmerzhafte Reize einhergeht. Im Rahmen dieser Studie wurden 36 Parkinson-Patienten untersucht, davon wurden alle morgens im medikamentös definierten „off“ (12 h ohne dopaminerge Medikation) und 15 Patienten, die unter medikamentösen Fluktuationen litten, zusätzlich im „on“ mindestens 30 Minuten nach L-Dopa Einnahme untersucht (Djaldetti R. et al., 2004). Weiterhin wurde festgestellt, dass L-Dopa eine bei Parkinson-Patienten reduzierte Reflexschwelle normalisiert, während L-Dopa bei gesunden Kontrollpersonen keinen Einfluss auf die Reflexschwelle des RIII-Reflexes hat (Gerdelat-Mas A. et al., 2007). Die objektiven Reflexschwellen der Parkinson-Patienten sind im medikationsfreien „Off“ niedriger als die der gesunden Kontrollen, nach der Einnahme von L-Dopa zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr. Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass die verstärkte Nozizeption bei Parkinson-Patienten durch eine verminderte dopaminerge, deszendierende Schmerzhemmung zustande kommt. Braak H. et al. (2007) konnten nachweisen, dass es bei Parkinsonpatienten neben Veränderungen auf cerebraler Ebene auch Veränderungen auf spinaler Ebene gibt. In einer post-mortem Studie untersuchten die Autoren 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. Die Neurone der Lamina I sind nicht erst, wie vermutet werden könnte, 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, H. O., 1999), können Läsionen dort im Hinblick auf die Entstehung von Parkinson-assoziierten Schmerzen eine wichtige Rolle spielen.

Brefel-Courbon C. et al. (2005) beschäftigten sich weiterhin in einer Studie mit der cerebralen 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 Inselregion, dem rechten präfrontalen Cortex und dem linken anterioren cingulären Kortex im medikationsfreien „Off“ dar. Im „On-Stadium“ ist dagegen nur eine Aktivitätssteigerung in der rechten posterioren Inselregion nachzuweisen. Die Gabe von L-Dopa führte bei den Parkinson-Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Schmerz-induzierten Aktivierung der rechten posterioren Inselregion und dem linken Anterioren Cingulären Cortex. Dabei trat die Schmerz-induzierte Aktivierung hauptsächlich ipsilateral zu den experimentellen Schmerzreizen auf. Dies könnte sich durch cerebrale Plastizität und funktionelle Adaptation erklären lassen, die aus den cerebralen Läsionen und Dysfunktionen resultieren (Brefel-Courbon, C. et al., 2005). Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass L-Dopa die abnorme Schmerz-induzierte cerebrale Aktivierung bzw. die cerebrale Überaktivierung normalisiert und dadurch Einfluss auf die sensorisch-diskriminative und affektiv-kognitive Schmerzdimension bei Parkinson-Patienten haben kann. Somit hat L-Dopa einen positiven, lindernden Effekt auf experimentelle Schmerzen bei Patienten mit Morbus Parkinson.

Die Basalganglien und das dopaminerge System sind an der Verarbeitung der Schmerzinformation beteiligt, so dass die dopaminerge Neurodegeneration möglicherweise eine Hypersensitivität in verschiedenen Cortexarealen bewirkt. In den Basalganglien gehen zahlreiche Information durch Afferenzen aus unter anderem dem gesamten Cortex und dem Thalamus ein. Gegenüber der im Vergleich deutlich geringeren Anzahl von Efferenzen bedeutet dies einen differenzierten präzisen Selektions- und Modulationsprozess. Nach dem Modulationsprozess werden die verarbeiteten Informationen über den Thalamus in einer Schleife zurück an den Cortex und das Striatum und weitere Areale geleitet. Für die motorische Funktion der Basalganglien ist dies schon bekannt. Durch nigrostriatale dopaminerge Projektionen werden prä- und postsynaptische glutamaterge Afferenzen moduliert. Offenbar werden jedoch nicht nur die motorischen Funktionen moduliert und selektiert, sondern auch somatosensorische Afferenzen wie zum Beispiel Schmerz. So ist es wahrscheinlich, dass Schmer-

zen bei Parkinson-Patienten durch eine Dysfunktion des Selektionsprozesses und eine gestörte „gating“ Funktion des Thalamus, ausgelöst durch die verminderte dopaminerge Aktivität, zum Symptom werden (Juri C. et al. 2010).

2.6 Schmerzen bei PSP

Klinische Schmerzen sind bei PSP-Patienten bisher nur durch Befragungen untersucht worden. Achtunddreißig Prozent der PSP-Patienten, die mit dem Quality of life Assessment Bogen (QUOLAS) befragt wurden, berichteten bei Schrag et al. (2003) von Schmerz als nicht motorisches Symptom der PSP-Erkrankung. Schrag et al. (2010) befragten 188 PSP Patienten mit dem EQ-5D. 56 % von 188 PSP-Patienten berichteten von Schmerzen und Beschwerden bei ähnlichem Einfluss von Bedingungen wie Mobilität und Aktivität. Es zeigten sich bei den befragten PSP-Patienten jedoch deutlich höhere Depression Scores. Dies limitiert die Aussagekraft, ebenso wie der fehlende Ausschluss von Confounding Faktoren wie die Einnahme von schmerzmodifizierenden Medikamenten und kognitiven Einschränkungen (Schrag, A. et al., 2010).

In der PRIAMO (Parkinson disease non-motor symptoms) Studie gaben von 30 italienischen PSP Patienten 40 % an, unter Schmerzen zu leiden (Colosimo C. et al., 2010). In der Untersuchung wurde der Parkinson disease questionnaire (PDQ-39) genutzt (Peto V. et al., 1998). Winter et al. (2011) befragten 47 PSP-Patienten ebenfalls mit dem EQ-5D (Brooks R., 1996). Hier gaben 67,5 % der PSP-Patienten an, unter Schmerzen bzw. körperlichen Beschwerden zu leiden und zwar 57,5 % unter moderaten und nur 10 % unter starken Schmerzen/körperlichen Beschwerden (Winter Y. et al., 2011). Der EQ-D5 ist ein Gesundheitsfragebogen, der die Lebensqualität eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig) ausdrückt. Der Fragebogen wurde 1987 von der EuroQol Group, einer internationalen interdisziplinären Gruppe bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, Pflegern und Soziologen entwickelt. Fünf Dimensionen beschreiben den Gesundheitszustand:

- Beweglichkeit/Mobilität
- die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen
- alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit)

- Schmerzen/körperliche Beschwerden
- Angst/Niedergeschlagenheit

Der Fragebogen wurde speziell zur Bewertung der Lebensqualität der Patienten entworfen und differenziert Schmerz nicht von „körperlichen Beschwerden“, so dass hier auch nur bedingt Schlüsse über Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfindung bei den Patienten gezogen werden können.

Daten zur experimentellen Schmerzwahrnehmung und Schmerzsensitivität liegen für PSP-Patienten noch nicht vor, so dass keine pathophysiologische Zuordnung der Schmerzen möglich ist. Die Charakterisierung der Schmerzen anhand elektrophysiologischer und klinischer Parameter könnte zur differentialdiagnostischen Einordnung und zur Aufklärung der pathophysiologischen Veränderungen beitragen. Patienten mit Morbus Parkinson zeigen im medikamentös definierten „off“ eine erhöhte experimentelle Schmerzwahrnehmung. Bei PSP ist in den frühen Stadien der Erkrankung eine Abgrenzung des „idiopathischen“ Morbus Parkinson und zu anderen atypischen Parkinsonerkrankungen schwierig, so dass Daten zur experimentellen Schmerzwahrnehmung, Schmerzprävalenz und Charakterisierung der Schmerzen hier hilfreich sein könnten.

3 Fragestellung

Ziel dieser experimentellen klinischen Untersuchung ist die erstmalige Erfassung experimenteller Schmerzschwellen und der spinalen Nozizeption bei PSP-Patienten. Zum anderen soll festgestellt werden wie hoch die Schmerzprävalenz bei PSP-Patienten und Parkinson-Patienten ohne den Einfluss schmerzmodifizierender Medikamente, kognitiver Defizite und Depressionen ist, um im Weiteren die Art der Schmerzen näher zu differenzieren. Die Schwelle des spinalen Schmerzreflexes (NFR), als objektiver Parameter, soll mit der NFR-Schwelle der Parkinson-Patienten sowie der Kontrollgruppe verglichen werden. Um das subjektive Empfinden zu erfassen soll die Hitze-schmerzschwelle und die elektrische Schmerzschwelle der PSP-Patienten bestimmt und ebenfalls mit den Schmerzschwellen der Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe verglichen werden. Sollten sich signifikante Unterschiede zeigen, wäre es interessant, ob sich diese als diagnostisches Zusatzkriterium zur Unterscheidung der PSP-Patienten in frühen Stadien gegenüber Parkinson-Patienten eignen. Weiterhin soll untersucht werden, ob die Unterschiede der experimentellen Schmerzwahrnehmung Hinweise für die niedrigere Schmerzprävalenz bei PSP-Patienten im Vergleich zu Morbus Parkinson geben können und sich Rückschlüsse auf pathophysiologische Veränderungen bei PSP ziehen lassen.

4 Methodik

Vor Beginn der Untersuchung wurde von der Ethik-Kommission der Philipps-Universität Marburg die Genehmigung zur Durchführung dieser Studie eingeholt. Die vorliegenden Daten wurden zwischen Juni 2008 und Juli 2010 erhoben.

4.1 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung Parkinson-Patienten und der PSP-Patienten für diese Untersuchung erfolgte über die Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Marburg. Eingeschlossen wurden PSP-Patienten und Patienten mit wahrscheinlicher PSP (Litvan I. et al., 1996), die in Anlehnung an die publizierten Kriterien von Williams et al. (2005) phänotypisch dem Richardson-Syndrom entsprachen. Die Patienten durften zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder noch nicht unter dopaminergem Medikation stehen (de novo Parkinson), oder am Tag 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. Sowohl die Parkinson- als auch die PSP-Patienten mussten schriftlich ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung geben. Alle Patienten wurden hinsichtlich der Ausschlusskriterien untersucht und gegebenenfalls von der Untersuchung ausgeschlossen. Die allgemeinen Daten der Parkinson-Patienten (PD), der PSP-Patienten (PSP) und der Gesunden als Vergleichsgruppe (GK) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

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 (Geriatric Depression Scale (GDS): cut-off >5 für gesunde Kontrollen, cut-off >7 für Parkinson Patienten und >10 für PSP Patienten)

- MMST < 25
- dopaminerge Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Polyneuropathie

Tab. 2: Deskriptive Daten

	PD (N=19) 6w/13m	PSP (N=8) 4w/4m	GK (N=17) 11w/6m
Alter (Jahre)	68,7 ± 4,6	67,3 ± 7,4	71,4 ± 5,7
Krankheitsdauer (Jahre)	6,7 ± 6,2	3,4 ± 2,7	
H&Y Stadium (1-5)	1,8 ± 0,7	2,7 ± 1,0	
UPDRS part III	22,4 ± 9,0	30,3 ± 14,0	
L- Dopa in mg	831 ± 873	575 ± 710	
MMSE (0-30)	28,9 ± 1,5	28,3 ± 2,0	29,2 ± 0,8
GDS (0-15)	3,7 ± 2,1	6,75 ± 2,5	1,1 ± 1,0
Klinische Schmerzen (%)	84 %	38 %	
Visuelle Analogskala (1-100)	53 ± 17	65 ± 21	

Die Probanden wurden über Aushänge in der Neurologischen Klinik und ein Anschreiben an Teilnehmer aus einer früheren Studie rekrutiert. Ebenso wie die Parkinson- und PSP-Patienten mussten sie die freiwillige Teilnahme an der Untersuchung bestätigen.

Die gesunden Probanden wurden etwa altersentsprechend der Patienten ausgesucht. Ausschlusskriterien entsprachen denen der Patienten.

4.2 Fragebögen

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Die Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) wurde 1987 entwickelt. Es werden die kognitiven Funktionen, Aktivitäten des täglichen Lebens, Motorik und Komplikationen der Parkinson-Therapie beurteilt. Sie wurde als Instrument zur Verlaufskontrolle des M. Parkinson entwickelt (Goetz C. G., et al., 2007).

Der UPDRS III 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.

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 A. et al., 1999). Den Probanden wurde eine horizontale visuelle Analog-Skala gezeigt, 0 = „keine Empfindung“ sowie 100 = „unerträglicher Schmerz“. Ankerpunkt war der Wert 50= beginnende Schmerzempfindung. Vorteil der geankerten Skala ist, dass schmerzhaft und nicht-schmerzhaft Empfindungen sich auf einer gemeinsamen Ebene darstellen lassen.

Schmerzfragebogen (eigene Version)

Zur Erfassung von Dauer und Verlauf der Erkrankung, Qualität der Schmerzen und Ansprechen der Schmerzen auf Parkinson-Medikation wurde ein zusätzlicher Fragebogen genutzt. Außerdem mussten die Patienten die Schmerzen einer der von Ford aufgestellten fünf Schmerzkategorien (Ford B., 1998) zuordnen. Der Fragebogen wurde für diesen Versuchsaufbau entwickelt (Siehe Anhang) (Engau I., 2009).

Mini Mental State Test (MMST)

Der Mini-Mental State Test wurde von Folstein M. F. et al. (1975) entwickelt und gilt als einfacher und valider Screening-Test, Tendenzen zur Demenz zu erkennen. Zur Diagnosestellung ist der MMST nicht geeignet

Frontal assessment battery (FAB)

Die „Frontal-Assessment-Battery“ (FAB) (Dubois B. et al., 2000) setzt sich aus 6 Untertests zusammen:

- Greifreflex
- Go-NoGo-Kommando
- Luria-Handsequenz (Faust – Kante – Flach)
- Gemeinsamkeiten finden
- Wortflüssigkeit
- konträres Kommando

Für die Auswertung der FAB werden pro Verhaltensänderungen bejahende Antwort zwei Punkte, bei der Spontansprache jeweils ein Punkt vergeben. Bei der Bewertung der Leistungstests wird für bestimmte Fehlertypen, Überschreiten von Zeitgrenzen oder Unterschreiten einer geforderten Mindestanzahl auch jeweils ein Punkt vergeben. Ein Gesamtestwert von 12 oder mehr Punkten lässt auf eine Beteiligung frontaler Funktionen schließen. Die Bewertung erfolgt von 0-18 Punkten. Ausgewählt wurde der FAB Test, da er einfach „bedside“ durchzuführen ist und zuverlässig die Frontallappenfunktion beurteilen lässt.

Geriatric Depression Scale (GDS)

Die GDS wurde 1982 von Yesavage et al. entwickelt (Yesavage J. A. et al., 1982). Verwendet wurde die Kurzform aus 15 Fragen der GDS, die mit einer hohen Sensitivität zwischen depressiven und nicht-depressiven Erwachsenen unterscheiden kann (Sheikh J. I., 1991). Mehrere Fragen der GDS betreffen motorische Funktionen, so dass bei stärker betroffenen Patienten in späteren Stadien bzw. bei den PSP-Patienten, die in der Regel stärkere motorische Funktionseinschränkungen haben, die auch schlechter zu behandeln sind, automatisch höhere Punktzahlen zu erwarten sind, ohne dass eine Depression vorliegt.

4.3 EMG

Mit dem EMG-Gerät (Viking IV D, VIASYS Healthcare, Dublin, Ohio, USA) und modifizierter Software wurde eine Suralisneurographie durchgeführt. In die Untersuchung aufgenommen wurden nur Probanden, die eine Nervenleitgeschwindigkeit von mindestens 40 m/s sowie eine Amplitude von mindestens 5 μV 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 Stimulationselektrode über dem Nervus 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 Musculus biceps femoris sowie auf das Fibulaköpfchen angebracht. Die Stimulation des Nervus suralis verursacht zwei verschiedene Antworten des Musculus biceps femoris: den RII-Reflex, der eine kurze Latenz (40-70 ms) aufweist und eine niedrigere Schwelle besitzt, die mit einem taktilen Reflex assoziiert wird, sowie den RIII-Reflex, der eine längere Latenz (90-150 ms) hat und mit einem schmerzhaften Reflex assoziiert wird. Ausgewählt wurde ein Zeitfenster von 90-150 ms, um RII-Antworten sowie bewusste Beinbewegungen auszuschließen. Des Weiteren musste der Reflex eine Amplitude von mindestens 50 μV aufweisen, um den Reflex deutlich von Schwankungen der Ausgangslinie zu unterscheiden (50 μV entsprechen Schwankungen von 150 % der Ausgangslinie). Der Reiz bestand aus einer Abfolge von fünf aufeinander folgenden Impulsen mit 1 ms Dauer bei einer Frequenz von 250 Hz (Mylius V., 2005). Diese Stimulationen wurden von jeweils 20 s Pause unterbrochen, um eine Gewöhnung oder eine Sensibilisierung an den Reiz zu verhindern.

Die gleichzeitige Verwendung des TSA-Gerätes (siehe Abschnitt 4.4) und die dadurch entstehende Störung der Nulllinie wurde durch die Verwendung einer weiteren Erdungen zwischen Ableitelektrode und Thermode minimiert, wodurch die Schwankung der Nulllinie auf maximal 30 μV reduziert werden konnte.

4.4 TSA

Die thermische Testung erfolgte mittels eines Thermal Sensor Analyser (=TSA)-Gerätes von Medoc Advanced Medical Systems (dargestellt in Abb. 4.1). Dazu wurde ein Peltier-basiertes Stimulationsinstrument mit einer 30x46 mm² Kontaktthermode benutzt (Medoc TSA-2001, Ramat Yishai, Israel).

Mit dem TSA-Gerät wurde die Hitzeschmerzschwelle untersucht, die hauptsächlich über C-Fasern übertragen wird (die Versuchsanordnung zur Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle ist zur Veranschaulichung in Abb. 4.2 dargestellt). Bei den Probanden wurde die Thermode am rechten Unterarm, bei den Patienten jeweils am Unterarm der weniger betroffenen Seite angelegt. Dies war notwendig damit auf der schwerer betroffenen Seite der Patienten die EMG-Messung erfolgen konnte. Die Applikation der Reize auf unterschiedlichen Körperseiten wurde verwendet, um mit den Schmerzstimuli unterschiedliche Schmerzafferenzen zu aktivieren, da auch eine Untersuchung der deszendierenden Schmerzhemmung durchgeführt wurde. Diese wurde aus methodischen Gründen nicht dargestellt. Mit Hilfe des TSA-Gerätes stellten die Teilnehmer ihre individuelle Hitzeschmerzschwelle selbst ein. Die Thermode wurde bei den gesunden Probanden am rechten Unterarm befestigt und am jeweils schwächer betroffenen Unterarm der Patienten. Über eine an das Gerät angeschlossene Maus wurde die Temperatur durch drücken der Maustasten höher gestellt, bis die Teilnehmer ein erstes leichtes Schmerzgefühl verspürten. Nach zwei Probendurchläufen, um mit der Messung vertraut zu werden, wurde jeweils die Temperatur notiert, bei denen die Probanden bzw. Patienten ein erstes Schmerzempfinden verspürten. Um einen möglichst genauen Wert für die Hitzeschmerzschwelle zu ermitteln wurden drei Schmerzschwellen ermittelt. Die individuelle Hitzeschmerzschwelle ergab sich aus dem Mittelwert der Schmerzschwellen der drei Durchgänge.



**Abb.: 4.1 Thermal Sensor Analyser (TSA) von Medoc
Advanced Medical Systems**



Abb.: 4.2: Versuchsanordnung beim Ermitteln der Hitzeschmerzschwelle

Es wurde zunächst eine Suralisneurographie mit Hilfe des EMG-Gerätes durchgeführt. Die Nervenleitgeschwindigkeit, sowie die Amplitude des Nervus suralis wurden gemessen und der Punkt mit der höchsten Amplitude gekennzeichnet. Die Positionen der Ableitelektroden wurden anschließend verändert. Die differente Elektrode wurde auf den Muskelbauch des Musculus biceps femoris und die Referenzelektrode auf dem Fibulaköpfchen angebracht. Die Stimulationselektrode wurde auf dem zuvor markierten Punkt mit einem Gummiband befestigt, wobei diesmal die Anode nach unten zeigte (siehe Abb. 4.3).



Abb.: 4.3 Versuchsanordnung NFR u elektrische Schmerz-schwellenbestimmung

Mittels der „Staircase-Methode“ wurde im weiteren die individuelle Schmerzschwelle ermittelt. Die einzelnen Reize wurden hinsichtlich ihrer Schmerzhaftigkeit bewertet. Zunächst wurde in 3 mA-Schritten erhöht, bis ein erster Schmerz auftrat. Nach Auftreten dieses ersten Schmerzempfindens wurde der Stimulus in 2 mA-Schritten reduziert, bis der ausgelöste Reiz nicht mehr schmerzhaft war. Abschließend wurde der Reiz in 1 mA-Schritten solange wieder erhöht, bis der Proband den Reiz wieder als schmerzhaft empfand.

Den Mittelwert aus diesen sechs Werten (drei Werte für das Auftreten der Schmerzwahrnehmung und drei Werte für das Verschwinden des Schmerzempfindens) wurde als subjektive Schmerzschwelle festgelegt. Auf ähnliche Weise wurde dann ebenfalls mittels der Staircase-Methode die NFR-Schwelle bestimmt. Der auftretende Reflex musste in einem Zeitfenster zwischen 80-150 ms liegen und eine Amplitude größer 50 μ V haben, um als RIII-Reflex eingestuft zu werden.

4.5 Statistische Methoden

Für die statistische Analyse wurde das statistical package for social science (SPSS) Version 17.0 verwendet. Post-hoc Tests, korrigiert für Mehrfachvergleiche, wurden ausgeführt unter Benutzung der Bonferroni-Korrektur oder Tamhan-T2 Test, wenn keine Homogenität der Varianzen vorlag. Mit dem Chi-Square Test (korrigiert für Kontinuität) wurde gearbeitet, um signifikante Ein-

flüsse von dem Faktor „Krankheit“ (PD vs. PSP) auf das Vorkommen von klinischen Schmerzen zu erkennen.

Eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA= multivariate analysis of variance) wurde genutzt, um den Faktor „Krankheit“ (PD, PSP vs. Kontrollgruppe) auf den NFR sowie die elektrische und die Hitzeschmerzschwelle zu überprüfen.

Einfache Gruppenvergleiche wurden mit dem Student's t-Test für unabhängige Variablen durchgeführt. Die deskriptiven Statistiken wurden als Mittelwerte und Standard-Abweichungen angegeben. Die statistische Signifikanz der Untersuchung liegt bei $\alpha = 0.05$.

5 Ergebnisse

5.1 Allgemeine Angaben

Die klinischen Daten, sowohl der Kontrollgruppe als auch der Parkinsongruppe und der PSP Gruppe sind in der folgenden Tabelle 3 dargestellt. Eingeschlossen in die Studie wurden acht PSP Patienten von denen vier weiblich und vier männlich waren. Von den 19 Parkinsonpatienten waren 6 weiblich und 13 männlich. Die Gruppe bestand aus 17 Probanden, 11 weiblich und sechs männlich.

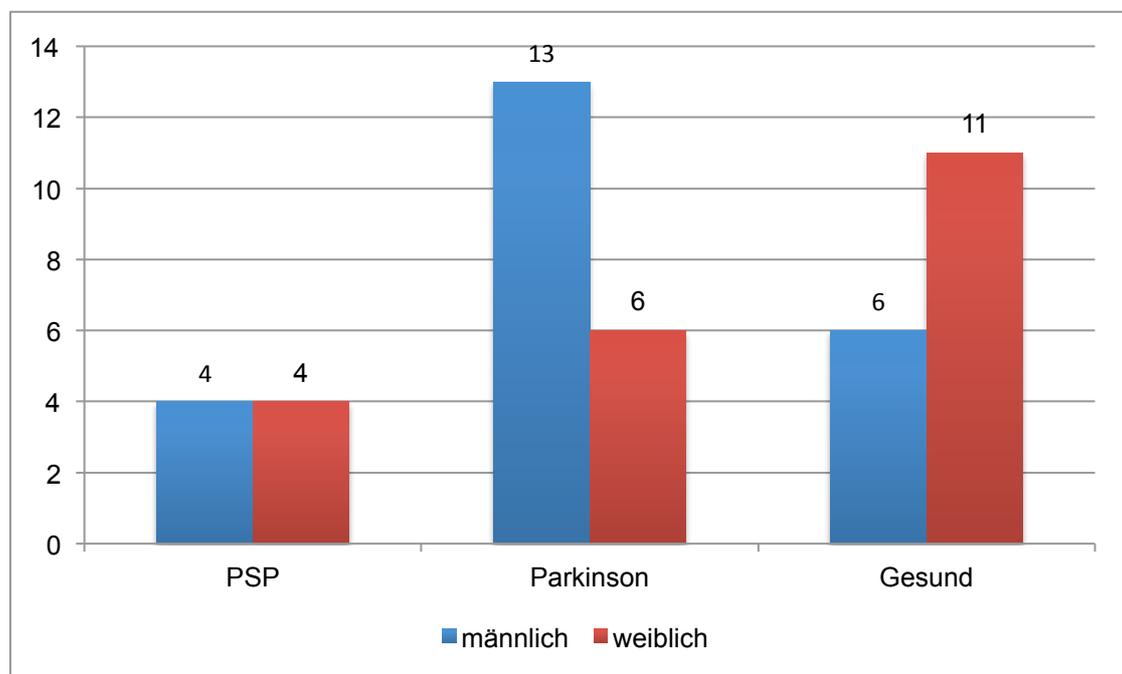


Abb.: 5.1 Geschlechterverteilung in den Gruppen

Die Patienten der PSP-Gruppe waren 55-75 Jahre alt ($67,3 \pm 7,4$). In der Parkinsongruppe war der jüngste Patient 60 und der älteste 67 Jahre ($68,7 \pm 4,6$). Es gab weder einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (PSP versus Parkinson $p = 0,52$) noch zur Kontrollgruppe (PSP versus Kontrollgruppe $p = 0,135$; Parkinson versus Kontrollgruppe $p=0,130$) die im Alter zwischen 60 und 82 Jahren lag ($71,4 \pm 5,7$).

Das Hoehn & Yahr-Stadium der PSP-Patienten ($1,8 \pm 0,7$) war im Vergleich zu der Parkinson-Gruppe ($2,7 \pm 1,0$) signifikant höher; aber alle Patienten waren

mobil ($p = <0,05$). Es gab keinen signifikanten Unterschied im UPDRS (part III) score: PSP ($22,4 \pm 9,0$), Parkinson ($30,3 \pm 14,0$) ($p=0,091$).

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Punktzahl der Geriatric depression scale (GDS). Während die Kontrollgruppe im Mittel $1,1 \pm 1,0$ Punkte auf der GDS erreichten, kamen die Parkinson-Patienten im Mittel auf $3,7 \pm 2,1$ Punkte ($p = <0,001$) und die PSP-Patienten auf $6,75 \pm 2,5$ ($p = <0,001$). Ebenfalls einen signifikanten Unterschied ergab der Vergleich der GDS Werte von PSP und Parkinson-Patienten ($p < 0,005$).

Bei dem MMST gab es zwischen Parkinson-Patienten ($28,9 \pm 1,5$), PSP-Patienten ($28,3 \pm 2,0$) und gesunden Probanden ($29,2 \pm 0,8$) keine signifikanten Unterschiede (PSP versus Parkinson-Patienten ($p = 0,353$); PSP versus Kontrollgruppe ($p=0,213$); Parkinson-Patienten versus Kontrollgruppe ($p = 0,388$)).

Die bei den PSP-Patienten durchgeführte Frontal assessment Battery (FAB) ergab 13 ± 2 Punkte (beste zu erreichende Punktzahl: 18).

Die Krankheitsdauer der PSP-Patienten ($3,4 \pm 2,7$) war im Vergleich zur Parkinson-Gruppe kürzer ($6,7 \pm 6,2$). Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Parkinson-Patienten und den PSP-Patienten, bei der L-Dopa Behandlung. Die L-Dopa Äquivalenzdosis wurde nach Möller C. et al. (2005) berechnet.

Tab. 3: Auswertung der deskriptiven Daten

PD Parkinson Patienten
 PSP PSP Patienten
 GK Kontrollgruppe
 f weiblich
 m männlich

	PD (N=19) 6 w/13 m	PSP (N=8) 4w/4m	GK (N=17) 11w/6m	PD vs.GK P	PSP vs. GK P	PSP vs. PD P
Alter (Jahre)	68,7 ± 4,6	67,3 ± 7,4	71,4 ± 5,7	0,130	0,135	0,528
Krankheitsdauer (Jahre)	6,7 ± 6,2	3,4 ± 2,7				0,068
Höhn&Yahr Stadium (1-5)	1,8 ± 0,7	2,7 ± 1,0				<0,05
UPDRS part III	22,4 ± 9,0	30,3 ± 14,0				0,091
L- Dopa in mg	831 ± 873	575 ± 710				0,471
MMST (0-30)	28,9 ± 1,5	28,3 ± 2,0	29,2 ± 0,8	0,388	0,213	0,353
GDS (0-15)	3,7 ± 2,1	6,75 ± 2,5	1,1 ± 1,0	< 0,001	< 0,001	<0,005
Klinische Schmerzen (%)	84%	38%				
VAS (1-100)	53 ± 17	65 ± 21				0,386

5.2 Subjektiver Schmerz und Spinale Schmerzwahrnehmung bei PSP

84% der Parkinson Patienten klagten über klinische Schmerzen. Von diesen hatten 74% muskuloskelettale, 13% Rückenschmerzen, 4% Schmerzen die mit Dystonien assoziiert waren, 9% litten unter Akathisien. Signifikant weniger, nämlich nur 38% der PSP Patienten berichteten von Schmerzen muskuloskelettalen Ursprungs. ($\chi^2 = 6,417$, $df = 1$, $P = 0,011$).

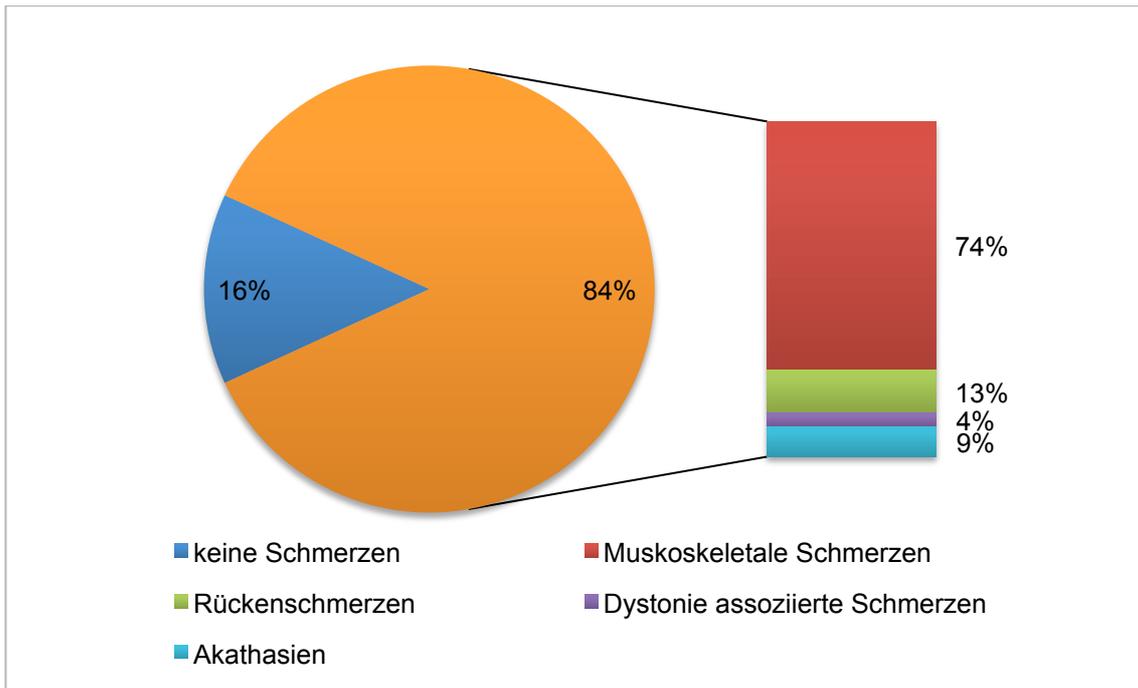


Abb.: 5.2 Klinische Schmerzen bei Parkinson-Patienten

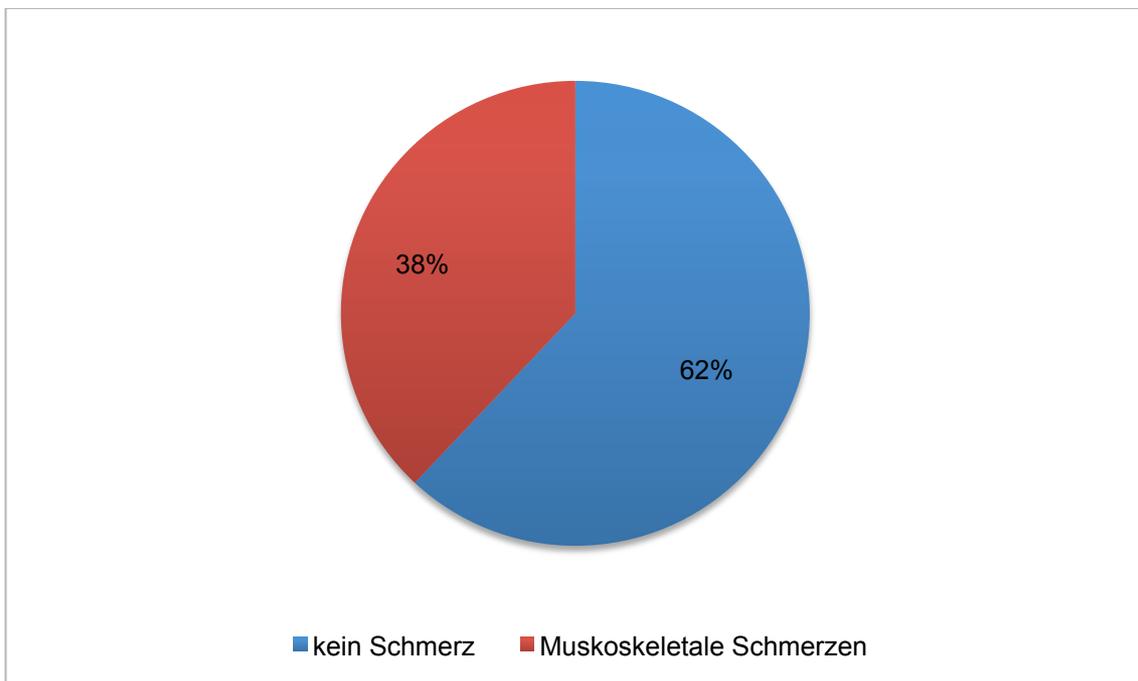


Abb.: 5.3 Klinische Schmerzen bei PSP-Patienten

Die MANOVA Analyse zeigte einen signifikanten Effekt für „Erkrankung (PSP-Patienten, Parkinson-Patienten vs. Gesunde-Patienten)“ $F(6,80) = 5,081$;

$p = 0,001$ mit signifikanten Unterschieden der NFR-Schwelle $F(2,41) = 8,670$; $p = 0,001$ und elektrischen Schmerzschwelle $F(2,41) = 4,986$; $p = 0,012$.

Im weiteren zeigte sich eine Tendenz für einen Effekt von Erkrankung auf die Hitzeschmerzschwellen ($F(2,41) = 2,966$; $p = 0,063$).

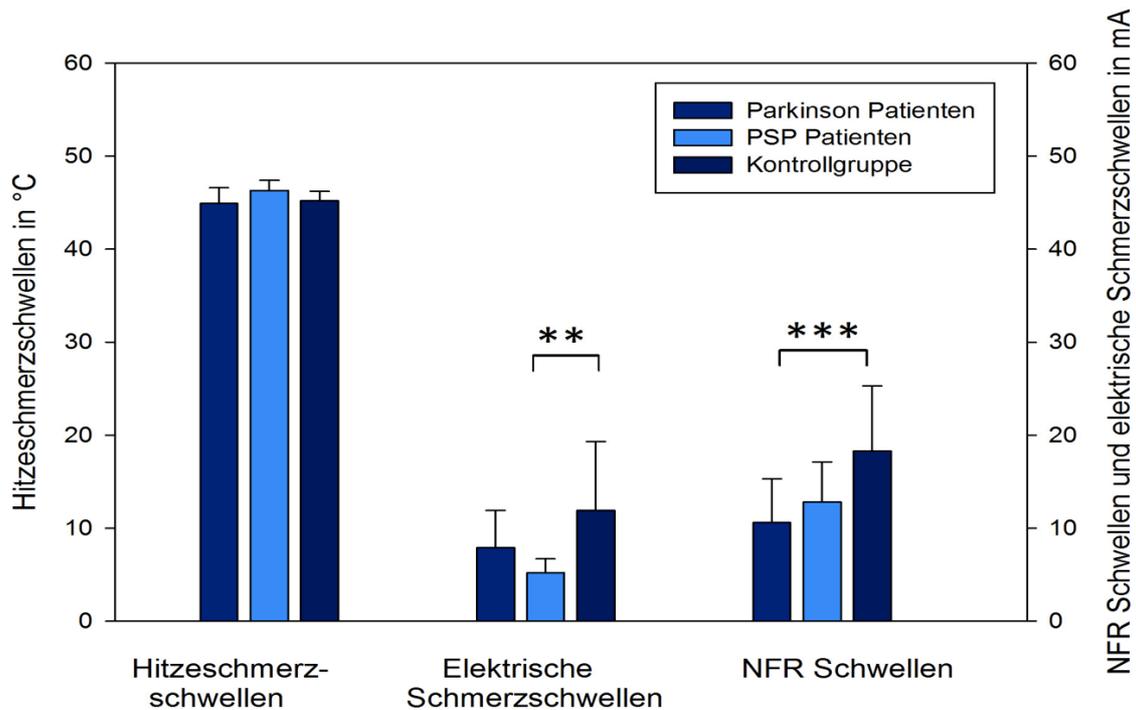


Abb.: 5.4 Hitzeschmerzschwelle, elektrische Schmerzschwelle und NFR-Schwelle von PSP Patienten,- Parkinson - Patienten und Gesunden Probanden.

Eine post-hoc Analyse, angepasst an Mehrfachvergleiche, zeigte signifikant niedrigere elektrische Schmerzschwellen bei den PSP-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ($p = 0,006$) sowie eine Tendenz für niedrigere elektrische Schmerzschwellen im Vergleich zu den Parkinson-Patienten ($p = 0,054$). Bei PSP-Patienten ist die NFR-Schwelle im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Tendenz niedriger ($p = 0,091$), die Hitzeschmerzschwellen im Vergleich zu den Parkinson-Patienten in der Tendenz höher ($p = 0,066$).

Tab. 4: Auswertung der Hitzeschmerzschwelle, NFR-Schwelle und elektrischer Schmerzschwelle

PD Parkinson Patienten
 PSP PSP Patienten
 GK Kontrollgruppe
 f weiblich
 m männlich

	PD (N=19) 6 f/13 m	PSP (N=8) 4f/4m	GK (N=17) 11f/6m	PD vs. GK P	PSP vs. GK P	PSP vs. PD P
Elektrische Schmerzschwelle, mA	7,9±4,0	5,2±1,5	11,9±7,4	0,156	0,006*	<u>0,054</u>
NFR Schwelle, mA	10,6±4,7	12,8±4,3	18,3±7,0	0,001*	<u>0,091</u>	0,630
Hitzeschmerzschwelle, C°	44,9±1,7	46,3±1,1	45,2±1,0	0,844	0,173	<u>0,066</u>

Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, * signifikant mit $p < 0,05$, Tendenzen sind unterstrichen

Die Parkinson-Patienten haben eine im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine signifikant niedrigere NFR-Schwellen ($p=0,001$). Weitere Unterschiede experimenteller Schmerzschwellen der Untersuchung erreichten nicht das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 4).

6 Diskussion

Die experimentelle Schmerzwahrnehmung von 8 PSP-Patienten wurde mit 19 Parkinson-Patienten und 17 gesunden, schmerzfreien Probanden verglichen. Die Patienten wurden sorgfältig ausgewählt und mussten, um die Ausschlusskriterien zu erfassen und den möglichen Einfluss anderer Faktoren wie Demenz, Depression, frontale Dysfunktion auf die Schmerzwahrnehmung zu beurteilen, vor Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung verschiedene Fragebögen ausfüllen (siehe Anhang Fragebögen). Zudem wurden die Teilnehmer in eine „schmerzfreie“ Gruppe und eine Gruppe mit Schmerzen eingeteilt. Bei den Teilnehmern mit Schmerzen wurden diese Schmerzen genauer analysiert, um besser zu differenzieren, an welcher Art von Schmerzen die Patienten leiden. Im weiteren werden zuerst die einzelnen Ergebnisse und im folgenden die Einflussgrößen mit Vor- und Nachteilen der Arbeit diskutiert.

6.1 Schmerz

6.1.1 Anamnestic Angaben

84 % der Parkinson Patienten klagten über Schmerzen. Von diesen hatten 74% muskuloskelettale, 4% Schmerzen, die mit Dystonien assoziiert waren, 9 % litten unter Akathisien. Signifikant weniger, nämlich nur 38% der PSP-Patienten, berichteten von Schmerzen muskuloskelettalen Ursprungs. Diese Daten entsprechen den Ergebnissen, die schon bei früheren Befragungen von PSP-Patienten erhoben wurden.

Schrag et al. (2003) interviewten 27 englische PSP-Patienten mit dem Quality of life assesment schedule (QUOLAS), einerseits mit dem Hintergrund, die Lebensqualität der PSP-Patienten zu untersuchen, andererseits um herauszufinden, was die Hauptprobleme dieser spezifischen Patientengruppe sind. Achtunddreißig Prozent der PSP-Patienten berichteten von Schmerz als nicht motorisches Symptom des PSP-Erkrankung (Schrag A. et al., 2003).

Schrag A. et al. (2010) befragten erneut PSP-Patienten, diesmal mit einem Gesundheitsfragebogen entwickelt von der EuroQuol Group mit 5 Dimensionen (EQ-5D) (Brooks R., 1996). Sechsfundfünfzig Prozent der 188 befragten PSP-Patienten berichteten von Schmerzen und Beschwerden. Das Ziel der Befragung war ein Vergleich von Depression, Ängstlichkeit und Gesundheitsstatus

bei MSA- und PSP-Patienten. In Bezug auf Mobilität, Aktivität und Selbstversorgung unterschieden sich PSP- und MSA- Patienten nicht. Allerdings zeigten die PSP-Patienten deutlich höhere Depression Scores. Dies limitiert die Aussagekraft ebenso wie der fehlende Ausschluss von Confounding Faktoren, wie die Einnahme von schmerzmodifizierenden Medikamenten und kognitiven Einschränkungen (Schrag, A. et al., 2010).

In der PRIAMO-Studie gaben von 30 italienischen PSP-Patienten 40 % an, unter Schmerzen zu leiden (Colosimo C. et al., 2010). In der Untersuchung wurde der Parkinson disease questionnaire genutzt (PDQ-39) (Peto V. et al., 1998). Eine Ausnahme bildet eine aktuelle Befragung von Winter Y. et al. 2011. In dieser Befragung lag die Schmerzprävalenz deutlich höher. Dies ist in Deutschland die erste Studie, die die Lebensqualität bei atypischen Parkinson-Patienten untersucht hat. 47 PSP-Patienten wurden ebenfalls, wie bei Schrag 2010, mit dem EQ-5D (Brooks R., 1996) befragt. Es gaben 67,5% der PSP-Patienten an, unter Schmerzen bzw. körperlichen Beschwerden zu leiden und zwar 57,5 % unter moderaten und 10% starke Schmerzen/körperlichen Beschwerden (Winter Y. et al., 2011). Der EQ-5D besteht aus fünf Fragen, die jeweils dreistufig beantwortet werden sollen. Siebzig Prozent der befragten PSP-Patienten haben bei Winter et al. moderate Probleme mit Angst bzw. Depression angegeben. 7,5 % leiden unter schweren Angst- bzw. depressiven Zuständen. Auch hier muss von einer limitierten Aussagekraft der Daten, die Schmerzen betreffend, ausgegangen werden. Es wird nicht zwischen Schmerzen und körperlichen Beschwerden differenziert. Auch wird nicht näher beleuchtet, um welche Art von Schmerzen oder Beschwerden es sich handelt. Zudem werden weder Depressionen noch kognitive Einschränkungen oder die Einnahme von schmerzmodifizierenden Medikamenten einbezogen. Während die hier vorgelegten Ergebnisse der überwiegenden Literatur entsprechen, wird in der Arbeit von Winter et al. (2011) von deutlich höheren Zahlen, Schmerzen bei PSP-Patienten betreffend, berichtet. Die hier erhobenen Daten zur Schmerzprävalenz bei PSP-Patienten sind unter Ausschluss von Confounding Faktoren wie Depressionen, die Einnahme schmerzmodifizierender Medikamente und kognitiven Defiziten erhoben. Es wurde explizit nach Schmerzen gefragt und im Weiteren näher differenziert um welche Art von Schmerzen es sich handelt.

6.1.2 NFR und Elektrische Schmerzschwelle

Die elektrischen Schmerzschwellen der PSP-Patienten waren gegenüber den gesunden Kontrollen signifikant niedriger und tendenziell niedriger als bei den Parkinson-Patienten. Dieses Ergebnis wird durch die in der Tendenz niedrigeren NFR-Schwellen der PSP-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe unterstützt. Dieses Ergebnis könnte durch die Veränderungen des Mittelhirns und des PAG bedingt sein. Aiba et al. (1997) untersuchten acht PSP-Patienten um Zusammenhang von MRT Veränderungen und histologischen Veränderungen zu untersuchen. Auf den T1 gewichteten Bildern zeigte sich in Höhe des Mittelhirns eine Atrophie des Tegmentums und des Tectums sowie eine Dilatation des Aquäducks. Histologisch stimmten die Befunde überein mit einer Atrophie der periaquäduktalen grauen Substanz (PAG), der Vierhügelplatte und dem Tegmentum. Auf den T2 gewichteten Bildern zeigten sich Hyperintensitäten in der PAG und im Tegmentum. Schwerwiegende histologische Veränderungen in diesen Regionen als Korrelat zum Bildbefund wurden auch hier nachgewiesen. (Aiba I. et al., 1997). PAG ist das wichtigste Zentrum für die absteigende spinale Kontrolle und empfängt Informationen vom dorsolateralen präfrontalen Cortex und projiziert in den Nucleus raphe magnus und ins Hinterhorn (Basbaum et al., 1984). Die histologischen Veränderungen im PAG mit der damit einhergehenden verminderten Funktion des absteigenden inhibitorischen Systems führt möglicherweise zu der erhöhten spinalen Nozizeption und erhöhter elektrischer Schmerzempfindlichkeit. Pathologische Veränderungen auf spinaler Ebene in den nozizeptiven dorsalen Hinterhornschichten (Lamina 1) wie sie bei Parkinson-Patienten beobachtet wurden (Braak H. et al., 2007) sind dafür eher nicht verantwortlich, da sie bei PSP-Patienten deutlich geringer ausgeprägt sind. Vielmehr sind bei PSP-Patienten pathophysiologische Veränderungen im Bereich des anterioren und anterolateralen Rückenmarks vorherrschend. Insbesondere im cervicalen Bereich zeigen sich histologische Veränderungen im mittleren Bereich des Vorderhorns und in Lamina VII–X periaquäduktal (Iwasaki Y. et al., 2007). Möglicherweise führt auch die bei PSP-Patienten festgestellte Atrophie des Anterioren Cingulären Cortex (ACC) und des Nucl. subthalamicus (Togo T. et al., 2002) zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit für elektrische Schmerzreize. Apkarian A. V. et al. (2005) zeigten in einer Meta-Analyse englischsprachiger Studien, dass primärer und se-

kundärer somatosensorischer Cortex (S1 und S2), insulärer Cortex, anteriorer cingulärer Cortex (ACC), präfrontaler Cortex und der Thalamus die an der Schmerzwahrnehmung beteiligten Komponenten sind (Apkarian A. V. et al., 2005). De Andrade et al. (2012) folgerten in Ihrer Studie, dass die Tiefenhirnstimulation des Nucl. subthalamicus einen Einfluss auf Parkinson- assoziierten Schmerz hat. Chronische Schmerzen bestanden bei 72 % der Parkinson-Patienten vor der Operation im Gegensatz zu nur noch 36 % nach der Operation. Die sensible Wahrnehmung für Schmerzreize veränderte sich während der Tiefenhirnstimulation, so dass man vermuten kann, dass der Nucl. subthalamicus an der Schmerzverarbeitung oder Modulation der Schmerzempfindung maßgeblich beteiligt ist (De Andrade D. et al., 2012). Zu diskutieren ist auch die „gating-hypothese“ der Basalganglien für somatosensorische Reize. In den Basalganglien finden nicht nur Modulations- und Selektionsprozesse für motorische Informationen sondern auch für Schmerzreize statt, so könnte eine Fehlfunktion der Selektionsprozesse in den Basalganglien zu einer erhöhten oder verminderten Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten führen (Juri C. et al., 2010). Bei den PSP-Patienten wurde ein präsynaptisches serotonerges Defizit nachgewiesen (Stamelou M. et al., 2009). Serotonin ist an der Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfindung beteiligt, peripher können durch Serotonin Schmerzreize verstärkt, zentral Schmerzen inhibiert werden, abhängig vom Typ des erregten Rezeptors. Absteigende hemmende spinale Neurone enden im Hinterhorn, die Zellkörper liegen im Hirnstamm und nehmen Ausgang von serotonergen und noradrenergen Zellgruppen (Handwerker H. O., 1999). Wie oben schon diskutiert spielt das PAG eine zentrale Rolle in der Schmerzverarbeitung. Von der periaquäduktalen grauen Substanz aus gibt es nur wenige direkte Projektionen zum Hinterhorn, jedoch indirekte Verbindungen über serotonerge Kerne wie zum Beispiel den Nucl. Raphe magnus und noradrenerge Kerne wie den Locus coeruleus. Nozizeptive Impulse werden in jeder Schicht des Rückenmarkes, sowie supraspinal moduliert, wobei der genaue Mechanismus noch nicht verstanden ist. Grundlegende Annahmen implizieren jedoch die Bedeutung endogener Opioide und des serotonergen Systems (Sandrini G. A. et al., 1993). In wie weit das serotonerge Defizit bei PSP-Patienten auf die Schmerzwahrnehmung Einfluss nimmt ist bisher noch nicht untersucht worden, hier wären spezifischere Untersuchungen wünschenswert.

Die Parkinson-Patienten zeigten in der vorliegenden Untersuchung signifikant niedrigere Schwellen des Nozizeptor-Flexorreflexes, der als „Marker“ für die spinale Nozizeption angesehen wird, gegenüber den gesunden Kontrollpatienten. Dies konnte auch schon in früheren Studien gezeigt werden (Mylius V. et al., 2009). Die NFR-Schwellen der PSP-Patienten zeigten in der Tendenz niedrigere Werte, erreichten jedoch kein Signifikanzniveau gegenüber den gesunden Kontrollpersonen. Daten von Mylius V. et al. (2011) zeigen, dass im Krankheitsverlauf von Parkinson-Patienten die spinale Nozizeption und die Schmerzwahrnehmung in frühen Stadien der Erkrankung erhalten ist. Im Verlauf und mit Verschlechterung der motorischen Funktionen, gemessen am UPDRS Motorscore, kommt es zuerst zu einer verstärkten spinalen Nozizeption (also einer erniedrigten NFR-Schwelle) gefolgt von erhöhter experimenteller Schmerzempfindlichkeit, gemessen durch die elektrische Schmerzschwelle und Hitzeschmerzschwelle. Patienten mit Parkinson-assoziierten Schmerzen zeigten niedrigere Schmerzschwellen als Patienten ohne Schmerzen. Trotz der niedrigeren Schmerzprävalenz bei den PSP-Patienten zeigen diese in der vorliegenden Untersuchung eine signifikant niedrigere elektrische Schmerzschwelle als die Kontrollgruppe und eine Tendenz für eine niedrigere elektrische Schmerzschwelle im Vergleich zu den Parkinson-Patienten, möglicherweise durch den schnelleren Krankheitsverlauf und die schlechteren motorischen Funktionen der PSP-Patienten beeinflusst. Es ergab sich zwischen den verglichenen Gruppen in der vorliegenden Untersuchung im Bezug auf den UPDRS motorscore keine signifikanter Unterschied, jedoch war das Hoehn & Yahr-Stadium der PSP-Patienten im Vergleich zu der Parkinson-Gruppe signifikant höher. Eine verminderte Funktion des inhibitorischen absteigenden Systems führt vermutlich bei Parkinson-Patienten zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung und erhöhter elektrischer Schmerzsensibilität (Mylius V. et al., 2009). Für Veränderungen der Schmerzwahrnehmung auf peripherer Ebene könnte bei Parkinson-Patienten eine cutane Denervation mitverantwortlich sein. Ein Verlust von epidermalen Nervenfasern und Meissner-Körperchen konnte durch Hautbiopsien bei Parkinson-Patienten durch Nolano et al. (2008) nachgewiesen werden (Nolano M. et al., 2008). Untersuchungen bei PSP-Patienten liegen in diesem Bereich noch nicht vor.

6.1.3 Hitzeschmerzschwelle

Der Unterschied der Hitzeschmerzschwellen zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpatienten sowie der PSP-Patienten und der Kontrollgruppe erreichte in dieser Untersuchung keine signifikanten Werte.

Dagegen war die Hitzeschmerzschwelle der PSP-Patienten gegenüber den Parkinson-Patienten in der Tendenz erhöht, erreichte jedoch kein Signifikanzniveau ($p=0,066$). Die thermische Testung stellt eine der wenigen Möglichkeiten dar, quantitativ die Funktion der somatischen kleinen Nervenfasern darzustellen. Dabei wurden A δ - und C-Fasern getestet, die die Schmerzempfindung für Hitze- bzw. Kälteschmerz vermitteln. Probanden und Patienten, die nicht selbständig die Maus zum Einstellen der Hitzeschmerzschwelle bedienen konnten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Ebenso wurden Probanden und Patienten ausgeschlossen, die in den einzelnen Durchläufen Werte aufwiesen, die vermuten 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 Untersuchungsabschnitt durch eine verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit, was zu erhöhten Hitzeschmerzschwellen führt. Durch die motorische Dysfunktion sind die Patienten möglicherweise bei der Ausführung dieser Methode beeinflusst worden und die Schwellen dadurch zu hoch eingeschätzt (Verbaan D. et al., 2007). Außerdem können sehr ängstliche Probanden dazu neigen, früher als es dem Schmerzempfinden entsprechen würde, die Untersuchung zu stoppen und damit niedrigere Schwellen zu erzielen. Auch beeinflusst Angst die Schmerzempfindung (Okawa K. et al., 2005). Durch Probedurchläufe, sowie dreimalige Testung wurde versucht, diese Probleme zu minimieren, um möglichst genaue Hitzeschmerzschwellen zu ermitteln. Man kann vermuten, dass die erhöhten Hitzeschmerzschwellen der PSP-Patienten durch die eingeschränkte frontale Funktion ($FAB 13 \pm 2$) und die damit verbundene reduzierte verbale und non-verbale Schmerzkommunikation, zustande kommt. Die Messung der Hitzeschmerzschwelle erforderte einen aktiveren Beitrag des Patienten durch selbstständiges Einstellen und das Bedienen der Maus. In vorangegangenen Studien konnte eine reduzierte Fähigkeit zur verbalen Schmerzkommunikation bei erhaltener spinaler Nozizeption und erhal-

tene schmerzspezifischen Gesichtsreaktionen experimentell induzierter Schmerzen, gezeigt werden (Kunz M. et al., 2009). Es ist denkbar, dass in fortgeschrittenen Stadien der PSP-Erkrankung die frontale Dysfunktion zu einer erhöhten Schmerztoleranz führt, wie es schon bei Patienten mit frontotemporaler Demenz gezeigt werden konnte (Carlino E. et al., 2010). Der Unterschied der Hitzeschmerzschnellen zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen wie bei Djaldetti et al. 2004 zeigte sich in dieser Untersuchung nicht. Die Autoren wiesen bei Parkinson-Patienten signifikant niedrigere Hitzeschmerzschnellen im Vergleich zu Gesunden nach (Djaldetti R. et al., 2004). Auch Mylius et al. (2009) wiesen bei einer Untersuchung experimentell induzierter Schmerzen bei Morbus Parkinson im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Erniedrigung der Hitzeschmerzschnellen bei Parkinson-Patienten nach (Mylius V. et al., 2009). Eine aktuelle Studie zeigt, dass niedrigere Hitzeschmerzschnellen bei Parkinson-Patienten, kontralateral zu der stärker betroffenen Seite gemessen, im Verlauf der Krankheit Signifikanzniveau erreichen (Mylius V. et al., 2011). De Andrade et al. (2012) untersuchten sensorischen Wahrnehmungen und deren Veränderungen bei Tiefenhirnstimulation des Nucl. Subthalamicus bei 25 Parkinson-Patienten und verglichen sie mit gesunden Kontrollpersonen. Untersucht wurde die sensorische Wahrnehmung für neutrale Reize und Schmerzreize im medikamentös definierten „off“. Der Stimulator wurde an- und ausgeschaltet und jeweils die Reiz- und Schmerzschwelle gemessen. Als Ergebnis fand sich eine Abhängigkeit insbesondere der über die kleinen Nervenfasern vermittelten sensorischen Wahrnehmungen. Die Autoren folgerten, dass die Tiefenhirnstimulation einen Einfluss auf Parkinson-assoziierten Schmerz hat, da chronische Schmerzen bei 72 % der Parkinson-Patienten vor der Operation bestanden und nur noch 36 % der Patienten nach der Operation über Schmerzen klagten. Insbesondere scheint der Nucl. subthalamicus an der spezifischen Modulation der über die kleinen Nervenfasern vermittelten sensorischen Wahrnehmungen beteiligt zu sein. Die Autoren stellten fest, dass Tiefenhirnstimulation des Nucl. subthalamicus die Sensibilität für mechanische und thermische schmerzhaft Reize reduziert, führt also zu einer erhöhten Hitzeschmerzschnelle. Nach dieser aktuellen Untersuchung haben Parkinson-Patienten eine erhöhte Sensibilität für mechanische und thermische Schmerzreize (de Andrade D. et al., 2012).

6.2 Eignung der Schmerzschwellen als diagnostisches Kriterium

Die in der Tendenz erhöhte Hitzeschmerzschwelle der PSP-Patienten könnte in frühen Stadien der Erkrankung möglicherweise einen Hinweis darauf geben ob der Patient an PSP oder an einem schweren Verlauf eines Parkinson-Syndroms leidet. Djaldetti et al. (2004) wiesen bei Parkinson-Patienten erniedrigte Hitzeschmerzschwelle nach. Bei der Untersuchung experimentell induzierter Schmerzen bei Parkinson-Patienten zeigte sich ebenfalls eine erniedrigte Hitzeschmerzschwelle (Mylius V. et al., 2009) und weiterhin konnten Mylius et al. (2011) nachweisen, dass die erniedrigten Hitzeschmerzschwellen im Verlauf der Krankheit Signifikanzniveau erreichen. Eine aktuelle Studie von De Andrade et al. (2012) zeigt ebenfalls erniedrigte Hitzeschmerzschwellen bei Parkinson-Patienten. In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich eine deutliche Tendenz für erhöhte Hitzeschmerzschwellen bei PSP-Patienten im Vergleich zu Parkinson-Patienten. Die elektrische Schmerzschwelle könnte als weiterer Parameter verwendet werden. Bei den PSP-Patienten zeigte sich eine Tendenz für erniedrigte elektrische Schmerzschwellen im Vergleich zu den Parkinson-Patienten und im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere elektrische Schmerzschwelle. Die Ergebnisse von Mylius et al. (2011) zeigen eine erst im Krankheitsverlauf Signifikanzniveau erreichende niedrigere elektrische Schmerzschwelle bei Parkinson-Patienten die mit Verschlechterung der motorischen Funktion zunimmt. Des weiteren zeigen die Ergebnisse, dass Patienten mit Parkinson assoziierten Schmerzen eine niedrigere elektrische Schmerzschwelle haben als Patienten ohne Schmerzen. Die PSP-Patienten haben trotz der niedrigeren Schmerzprävalenz und in der vorliegenden Untersuchung fehlendem Unterschied im UPDRS motorscore, als Parameter für die motorische Funktion, eine deutlich niedrigere elektrische Schmerzschwelle. Dies könnte als diagnostisches Zusatzkriterium möglicherweise nutzbar gemacht werden. Die spinale Nozizeption ist sowohl bei Parkinson als auch bei PSP erhöht. Für eine Etablierung als diagnostisches Zusatzkriterium sollten die erhobenen Daten, da es die ersten Daten von PSP-Patienten zur experimentellen Schmerzwahrnehmung sind, reproduziert werden. Hier wäre eine Folgeuntersuchung mit einer erhöhten Anzahl an Patienten wünschenswert und notwendig.

6.3 Geschlechterverhältnis

In der Gruppe der PSP-Patienten war das Geschlechterverhältnis mit vier männlichen und vier weiblichen Patienten ausgeglichen. Beiske et. al (2009) fanden in ihrer Befragung von 176 norwegischen Parkinsonpatienten, dass Frauen, die an Parkinson erkrankt sind, signifikant mehr Schmerzen haben als männliche Parkinson-Patienten. Von allen weiteren untersuchten Variablen wie Alter, Erkrankungsdauer und Schweregrad waren die Schmerzen unabhängig. (Beiske A.G. et al., 2009). Es könnte vermutet werden, dass die unterschiedliche Geschlechterverteilung der Parkinson Gruppe in der Untersuchung mit sechs weiblichen und 13 männlichen Parkinson Patienten und die Probanden mit 11 Frauen und sechs Männern die Ergebnisse signifikant beeinflussen, allerdings zeigte sich 2008 in einer Studie von Mylius et al. (2008), dass sich die unterschiedliche Schmerzempfindung von Frauen und Männern im Alter angleicht (Mylius V. et al., 2008). Wahrscheinlich hat die unterschiedliche Geschlechterverteilung in der Untersuchung also keinen Einfluss auf die Ergebnisse, trotzdem sollte in folgenden Studien/Untersuchungen auf eine ausgeglichene Geschlechterverteilung geachtet werden.

6.4 Alter

Es zeigten sich im Vergleich der Gruppen keine signifikanten Altersunterschiede. Loge und Kaasa belegten 1998 mit einer Befragung mit dem Short Form 36 (SF 36) health survey von 2323 Norwegern, dass mit dem Alter Schmerzen zunehmen (Loge J.H. und Kaasa S., 1998). Signifikante Altersunterschiede hätten also die Vergleichbarkeit und die Aussagekraft der Daten gemindert.

6.5 Krankheitsdauer

Wie erwartet war die Krankheitsdauer der PSP-Patienten im Vergleich zur Parkinsongruppe kürzer, da die PSP, mit einer mittleren Überlebenszeit von 5,6 Jahren, eine deutlich schlechtere Prognose hat als das IPS (Schrag A. et al., 2000). Das Hoehn & Yahr-Stadium der PSP-Patienten unterschied sich signifikant von den Parkinson- Patienten, jedoch waren alle Patienten mobil, es gab im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede im UPDRS Motor-score.

6.6 Einfluss des Dopamins

Bei den Dopaminrezeptoren werden fünf Rezeptortypen unterschieden (D_1 - D_5). Die D_1 und D_2 Rezeptoren stellen die häufigsten Unterformen dar. Es wird zwischen exzitatorischen D_1 -Rezeptoren und inhibitorisch wirkenden D_2 -Rezeptoren differenziert. Der Unterschied liegt in den intrazellulären Signalkaskaden sowie in der weiteren Verschaltung. Wird der D_1 -Rezeptor besetzt, stößt dies eine Signalkaskade über ein exzitatorisches G-Protein an, welches dann über das Enzym Adenylatcyklase ATP in cAMP umsetzt und zelleigene Proteine aktiviert. Der D_2 -Rezeptor wirkt über ein G-Protein, welches die Adenylatcyklase inhibiert und Kalium-Kanäle aktiviert. Die Aktivierung der Kalium-Kanäle stabilisiert das Ruhepotential der Zelle und macht eine Erregung unwahrscheinlicher. D_1 -Rezeptoren werden in den Basalganglien, dem Cortex und dem Nucleus accumbens gefunden. Im Nucleus accumbens finden sich D_2 -Rezeptoren, aber auch im Corpus striatum, dem Hypophysenvorderlappen und der Area postrema. Die Neurone mit D_1 -Rezeptoren hemmen auf direktem Wege die Pars interna des Pallidums und die Pars reticulata der S. nigra. Das führt zu Disinhibition des motorischen Thalamus, demzufolge zu Aktivitätssteigerung. Die Neurone mit D_2 -Rezeptoren agieren über die Pars externa des Pallidums und den nachgeschalteten Nucleus subthalamicus. Zwei hintereinander geschaltete inhibierende Neurone aktivieren den Nucleus subthalamicus, der über glutamaterge Neurone erregend auf Pars interna und Pars reticulata wirkt. Dieser indirekte Weg führt über die Disinhibition des Nucleus subthalamicus zu Inhibition des motorischen Thalamus. Über diese beiden Wege können Bewegungen initiiert, moduliert oder blockiert werden (Obeso J. A. et al., 2008). Dopamin kommt im mesokortikolimbischen System, im tuberoinfundibulären System, im nigrostriatalen 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 die Parkinson-Erkrankung.

An Ratten wurde tierexperimentell nachgewiesen, dass nigrale Neurone auf mechanische Reize mit niedriger Intensität reagieren, während striatale Neurone auf noxische Stimuli antworten. Das bedeutet, dass die Basalganglien Neurone mit somatosensorischer (nozizeptiver) Funktion enthalten (Chudler E. und

Dong W., 1995). Die Beteiligung der Basalganglien an der Schmerzmodulation wird durch verschiedene Studien unterstützt. Es wurde gezeigt, dass die Stimulation der Substantia nigra, Neurone in der Lamina V des Hinterhorns des Rückenmarks aktiviert, die die Antwort auf nozizeptive Reize hemmen (Barnes C. D. et al., 1979). Vermutlich ist die deszendierende Hemmung durch dopaminerge Neurone beim M. Parkinson vermindert. Ebenfalls an Ratten wurde die unterschiedliche Wirkung von verschiedenen Dopamin Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten auf die Schmerzwahrnehmung untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl D₁-Antagonisten als auch D₂-Agonisten eine Hypoalgesie verursachen, ebenso wie D₁-Agonisten in niedriger Dosierung. D₂-Antagonisten verursachen hingegen eine Hyperalgesie (Gao X. 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 N. et al., 2004). Die Gabe von L-Dopa führt zu einem verminderten experimentellen Schmerzempfinden. So zeigte sich in einer Studie von Gerdelat-Mas et al. (Gerdelat-Mas A. et al., 2007) eine signifikante Steigerung der NFR-Schwelle durch L-Dopa in ansonsten schmerzfreien Parkinson-Patienten. Bei gesunden Probanden änderte sich die Reflexschwelle nicht. Die in dieser Untersuchung ausgewerteten Daten wurden alle im medikamentös definierten „off“ gemessen.

6.7 Demenz

6.7.1 Vorbemerkung

Bei Patienten mit PSP ist die Prävalenz einer Demenz von 58 % beschrieben worden (Pillon B. et al., 1991). Bei Parkinson-Patienten wird über eine Prävalenz der Demenz von knapp 30 % berichtet (Riedel O. et al., 2008). Es sind Zahlen von bis zu 40-50% bei Patienten mit Morbus Parkinson auch schon in frühen Stadien beschrieben worden (Caballol N. et al., 2007). Hier wurden auch kognitive Defizite im Sinne einer minimalen kognitiven Einschränkung mitbedacht und mit gesunden Kontrollgruppen verglichen. In der Durchschnittsbevölkerung liegt die Prävalenz der Demenz bei den über 65-jährigen bei 5 %

und steigt im Altersverlauf stark an (Masuhr K. F., 2007).

Die kognitiven Einschränkungen sind möglicherweise durch den Dopaminmangel verursacht, bessern sich jedoch nicht durch eine dopaminerge Therapie. Als weitere Ursache kommen Veränderungen im serotonergen, noradrenergen und cholinergen System in Frage. Veränderungen in diesen Bereichen könnten möglicherweise direkten Einfluss auf Schmerzempfindung und Schmerzwahrnehmung haben (Pillon B. et al., 1991).

Bei der Demenz vom Alzheimer Typ sind viele Areale betroffen, die für die Schmerzweiterleitung relevant sind. So sind Amygdala, der Hypothalamus und präfrontale Regionen betroffen, die Teil des medialen Schmerzsystems sind, welches die affektiv-emotionale Komponente des Schmerzes vermittelt. Die diskriminativen Aspekte der Schmerzprojektion über die lateralen Anteile des Thalamus in S1 und S2 (somatosensorischer Cortex) projizierend, sind weitgehend erhalten. Die Schmerzschwelle wurde wie erwartet den neuropathologischen Veränderungen entsprechend unverändert gefunden, wohingegen die Schmerztoleranz von experimentell induzierten Schmerzen erhöht ist (Scherder E. et al., 2003; Willis W. D. und Westlund K., 1997). Carlino et. al (2010) untersuchten Patienten mit frontotemporaler Demenz in Bezug auf die experimentelle Schmerzschwelle und Schmerztoleranz. Es zeigten sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowohl signifikant erhöhte Schmerzschwellen als auch eine erhöhte Schmerztoleranz. Dies unterscheidet sich von den Ergebnissen, die bei Alzheimer Demenz gefunden wurden insofern, dass die Untersuchung der Schmerzschwelle diskriminative Aspekte, also das „laterale System“ abbildet. Dies ist bei der frontotemporalen Demenz mitbetroffen (Carlino E. et al., 2010).

6.7.2 Bezug zu eigenen Ergebnissen

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) wurde 1975 von Folstein M. F. et al. entwickelt und gilt seitdem in der Forschung als einfaches und valides Mittel, um Tendenzen zu einer demenziellen Entwicklung zu erkennen. Allerdings können nicht alle kognitiven Veränderungen erfasst werden. Vor allem frontale Veränderungen werden durch den MMST nicht erfasst. Demenz geht häufig aufgrund der veränderten Wahrnehmung mit einem veränderten Schmerzempfinden einher (Kunz M. et al., 2009). Sehr demente Patienten können ihre Schmerzen

nicht mehr artikulieren oder sie nehmen die schmerzhaften Empfindungen nicht mehr korrekt wahr.

Von dieser Untersuchung wurden Patienten und Probanden ausgeschlossen, bei denen der Mini-Mental-Status-Test (MMST) einen Wert < 25 ergab, um eine mögliche Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung durch Demenz zu minimieren. Im MMST unterschieden sich die Ergebnisse der drei Gruppen nicht signifikant. Wie schon oben beschrieben können mit dem MMST vor allem frontale Veränderungen jedoch nicht erfasst werden. Bei den PSP-Patienten wurde zusätzlich die FAB verwendet, um mögliche frontale Dysfunktionen zu erfassen. Die PSP-Patienten zeigten eine beginnende leichte frontale Dysfunktion (FAB 13 ± 2). Frontale Dysfunktion führt zu einer verringerten verbalen und non-verbalen Schmerzkommunikation. Frühere Studien zeigten eine reduzierte Möglichkeit für zuverlässige Schmerzangaben von experimentell induzierten Schmerzen bei dementen Patienten, während die spinale Nozizeption durch schmerzinduzierte Gesichtsreaktion erhöht waren (Kunz M., 2009). Da die FAB nicht bei Parkinson-Patienten durchgeführt wurde, ist die Aussagekraft der untersuchten Daten dahingehend begrenzt.

6.8 Depression

6.8.1 Vorbemerkung

Depressionen kommen häufiger bei älteren Menschen vor; 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 D. P. und Perry G., 2008). Insbesondere bei Parkinson-Patienten kommen Depressionen häufiger vor als bei anderen chronischen Erkrankungen; neurochemische und funktionelle Störungen scheinen wichtige ätiopathologische Faktoren zu sein.

Über die Prävalenz von Depressionen bei Parkinson-Patienten gibt es kontroverse Diskussionen (Rojo A. et al., 2003). O'Sullivan berichtet in einer Studie über eine Prävalenz der Depression bei Parkinson-Patienten mit Non-Motorsymptomen über nur 2,9 % (O'Sullivan S. et al., 2008), in einer Studie aus Aachen wird über eine Prävalenz der Depression beim Morbus Parkinson von 40 % berichtet (Brand S. et al., 2007). Lemke nennt Prävalenzen um die 45 % (Lemke M. R., 2008). Wahrscheinlich resultieren diese unterschiedlichen Anga-

ben daraus, dass die Symptome sich mit denen der Erkrankungen überschneiden und zudem unterschiedliche Kollektive untersucht worden sind.

Psychomotorische Verlangsamungen, verminderte Mimik sowie Apathie werden sowohl bei Parkinson-Patienten gefunden – hier als Ausdruck neurologisch motorischer Defizite – als auch bei Depressiven. Trotzdem sind Depressionen auch eine häufige Begleiterkrankung. Interessant ist der Hinweis, dass „eine Depression“ die erste und häufigste Fehldiagnose bei Morbus Parkinson darstellt.

6.8.2 Bezug zu eigenen Ergebnissen

Bei Erhebung der Depressivität durch die GDS fanden sich signifikante Unterschiede. Während die Probanden im Mittel $1,1 \pm 1,0$ Punkte auf der Skala erreichten, kamen die Parkinsonpatienten im Mittel auf $3,7 \pm 2,1$ Punkte und die PSP-Patienten sogar auf $6,75 \pm 2,5$. Die PSP-Patienten zeigten also deutlich höhere Werte im Vergleich zu den Parkinson-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe.

Pathophysiologische Veränderungen betreffen beim Morbus Parkinson nicht nur die Hirnstrukturen, die für die motorischen Funktionen verantwortlich sind, sondern auch das limbische System. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie konnte mit einem in-vivo-Marker eine verminderte Bindung von Dopamin und Noradrenalin an den Marker bei depressiven Parkinson-Patienten festgestellt werden (Remy P. et al., 2005). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Verlust der dopaminergen und noradrenergen Innervation vor allem im Locus coeruleus und in verschiedenen Arealen des limbischen Systems, insbesondere im Anterioren Cingulären Cortex, im Thalamus sowie in der Amygdala und im ventralen Striatum, wo die verminderte Bindung lokalisiert wurde, mit Depressionen bei Parkinson-Patienten in Zusammenhang stehen. Diese Veränderungen unterscheiden Parkinson-Patienten mit Depressionen von denen ohne Depressionen (Remy P. et al., 2005). Die Degeneration der monoaminergen Neurotransmitter-Systeme und fronto-cortikaler Dysfunktionen scheinen bei Parkinson-Patienten ursächlich für die Depressionen zu sein. Es konnten post-mortem ein starker Zellverlust im Locus coeruleus (Hauptquelle für Noradrenalin) und morphologische Veränderungen des Nucleus raphe magnus (Sero-

toninproduktion) bei depressiven Parkinson-Patienten festgestellt werden (Lemke M. R., 2008). Bei den bei depressiven Parkinson-Patienten betroffenen pathophysiologisch veränderten Strukturen kann ein direkter Einfluss auf Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfinden vermutet werden. Aus diesem Grund wurden Depressionen bei den Untersuchungsteilnehmern weitestgehend mit der geriatrischen Depressions-Skala (Geriatric depression scale GDS) ausgeschlossen. Die Sensitivität der GDS liegt bei 92 %, die Spezifität beträgt 89 %. Sheikh & Yesavage (1991) zeigten, dass die GDS mit einer hohen Sensitivität zwischen depressiven und nicht-depressiven Erwachsenen unterscheiden kann. Ertan et al. (2005) untersuchten die Eignung der GDS bei Parkinson-Patienten. Dazu wurden 109 Parkinson-Patienten mittels der GDS-30 als auch mit Hilfe der DSM-IV Kriterien untersucht. Durch Vergleich mit der Diagnosestellung anhand der DSM-IV Kriterien zeigte sich, dass bei Punktzahlen über neun eine Depression wahrscheinlich ist, und bei Punktzahlen über 15 die Diagnose Depression gestellt werden kann. Die GDS eignet sich also als valide Screeningmethode und als diagnostische Skala (Ertan F. S. et al., 2005).

Einige Fragen der GDS hängen von motorischen Funktionen ab. Bei PSP-Patienten sind im Vergleich zu anderen Patientengruppen höhere Punktzahlen beobachtet worden (Sheikh J. & Yesavage J., 1991; Zimmerman M. et al., 2004). Verschiedene „Cut offs“ der Punktzahlen in den einzelnen Patientengruppen und bei den gesunden Probanden sollten diesem Umstand Rechnung tragen.

Möglicherweise haben die Unterschiede bezüglich der GDS Einfluss auf das Ergebnis der Untersuchung. Es wurden zwar strenge Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, mit denen ein Einfluss dieser Aspekte ausgeschlossen werden sollte, dennoch sollte in zukünftigen Studien versucht werden, die beiden Gruppen hinsichtlich der Ergebnisse im GDS besser anzupassen.

6.9 Vor- und Nachteile der Methodik

Hinzuweisen ist vor allem auf die sorgfältig ausgewählten Patienten. Die engen Ein- und Ausschlusskriterien wurden nur von wenigen Patienten erfüllt. Dies führte dazu, dass über den langen Zeitraum der Messungen von 2008 bis 2010 nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten bei diesem ohnehin schon seltenen

Krankheitsbild in die Untersuchung eingeschlossen werden konnte. Aus diesem Grund sind die erhobenen Daten reproduzierbar erhoben und aussagekräftig, was die experimentelle Schmerzwahrnehmung und Schmerzschwellen bei PSP-Patienten betrifft. Ohne Zweifel sind aber weitere Studien in diesem Bereich wünschenswert. Es sind die ersten Daten, die in diesem Bereich erhoben wurden. Der Versuchsaufbau wurde nach einem streng standardisierten Vorgehen durchgeführt, der so wenig Spielraum wie möglich für persönliche Einflüsse des Untersuchers und atmosphärische, sowie zeitliche oder örtliche Unterschiede zuließ. Der Zeitpunkt der Messung war immer in den frühen Morgenstunden zur gleichen Uhrzeit, insbesondere da die RIII-Reflexschwelle einer zirkadianen Fluktuation unterliegt. Eine Fallzahlplanung war im Vorfeld nicht möglich da es bisher noch keine Daten zur experimentellen Schmerzwahrnehmung bei Patienten mit atypischen Parkinsonerkrankungen gibt. Die Prävalenz der PSP ist relativ niedrig. Deshalb konnten unter Beachtung der strengen Ein- und Ausschlusskriterien, nur eine geringe Anzahl von Patienten eingeschlossen werden. Trotz standardisierter Abläufe und gleicher Umgebungsfaktoren bleibt Schmerz eine subjektive Empfindung, die von mehreren Faktoren abhängt. (Abhängigkeit der Schmerzempfindung von Erlebnissen, Schmerzerfahrungen, Emotionen und kognitiver Bewertung des Schmerzreizes hinsichtlich Gefährlichkeit und Unangenehmheit), was die Generalisierung der erhobenen Resultate erschwert.

7 Fazit

Das Ziel der Untersuchung war, erstmalig die experimentelle Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfindung bei PSP-Patienten unter Ausschluss von Confounding Faktoren wie kognitive Einschränkungen, Depressionen und Medikation zu untersuchen. Im Weiteren sind die Ergebnisse mit denen von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen verglichen worden.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind:

- nicht demente und nicht depressive PSP-Patienten haben eine niedrigere elektrische Schmerzschwelle als gesunde Probanden und Parkinson-Patienten, wobei nur der Unterschied zu der gesunden Kontrollgruppe Signifikanzniveau erreichte.
- Die Schwelle des Nozizeptiven Flexorreflexes als Zeichen der spinalen Nozizeption ist bei PSP-Patienten in der Tendenz im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe erniedrigt. Das gibt einen Hinweis auf eine erhöhte spinale Schmerzwahrnehmung bei PSP-Patienten. Die Gruppe der Parkinson-Patienten zeigte eine signifikant erniedrigte NFR-Schwelle im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Im Vergleich PSP-Patienten zu Parkinson-Patienten zeigte sich kein Unterschied.
- Die Hitzeschmerzschwelle bei PSP-Patienten ist tendenziell erhöht.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass degenerative Prozesse im Anterioren Cingulären Cortex bei PSP-Patienten eine erhöhte elektrische Schmerzempfindlichkeit bei PSP-Patienten im Vergleich zu Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen bewirken könnten. Der frontalen exekutiven Dysfunktion ist möglicherweise die höhere Hitzeschmerzschwelle der PSP-Patienten zuzuschreiben, da diese durch Selbsteinstellung gemessen wurde. Die Degeneration des PAG, einem Hauptbestandteil des absteigenden inhibitorischen Systems innerhalb des Hirnstamms, führt möglicherweise zu einer erhöhten spinalen Schmerzwahrnehmung, während frontale Atrophie zu einer veränderten Selbstwahrnehmung der Schmerzen führt.

8 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Ziel dieser experimentellen klinischen Untersuchung ist es, die Schmerzwahrnehmung und die subjektive Schmerzempfindung bei PSP-Patienten zu untersuchen und sie mit denen von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu vergleichen. Es sollen erste Daten zur experimentellen Schmerzwahrnehmung bei PSP-Patienten erhoben werden. Bei bestehenden Unterschieden der Schmerzwahrnehmung und der subjektiven Schmerzempfindung soll im Weiteren beurteilt werden, ob diese als mögliches frühes differential-diagnostisches Kriterium bei der Unterscheidung von Parkinson-Patienten zu PSP-Patienten einsetzbar sind. Anamnestisch haben PSP-Patienten eine deutlich geringere Schmerzprävalenz als Parkinson-Patienten.

Population und Methoden: Untersucht wurde die spinale Schmerzwahrnehmung gemessen am nozizeptiven Flexorreflex. Die experimentelle Schmerzempfindung wurde an der elektrischen Schmerzschwelle und der Hitzeschmerzschwelle gemessen. Die Untersuchung wurde an nicht depressiven, nicht dementen PSP-Patienten (n=8), Parkinson-Patienten (n=19) und gesunden Probanden (n=17) in der medikamentös definierten "off" Phase" in den frühen Morgenstunden durchgeführt.

Ergebnisse: PSP-Patienten haben eine niedrigere elektrische Schmerzschwelle als gesunde Probanden und Parkinson-Patienten, wobei nur der Unterschied zu der gesunden Kontrollgruppe Signifikanzniveau erreichte. Die Schwelle des Nozizeptiven Flexorreflexes als Zeichen der spinalen Nozizeption ist bei PSP-Patienten in der Tendenz im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe erniedrigt. Die Gruppe der Parkinson-Patienten zeigte eine signifikant erniedrigte NFR-Schwelle im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Hitzeschmerzschwelle bei PSP-Patienten ist tendenziell erhöht.

Schlussfolgerung: Bei PSP-Patienten können degenerative Prozesse im Anterioren Cingulären Cortex (ACC) eine erhöhte elektrische Schmerzempfindlichkeit im Vergleich zu Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollpersonen bewirken. Möglicherweise ist die frontale, exekutive Dysfunktion für die höhere

Hitzeschmerzschwelle der PSP-Patienten verantwortlich, da diese durch Selbsteinstellung gemessen wurde. Die Degeneration der periaquäduktalen grauen Substanz (PAG), einem Hauptbestandteil des absteigenden inhibitorischen Systems innerhalb des Hirnstamms, führt möglicherweise zu einer erhöhten spinalen Schmerzwahrnehmung, während frontale Atrophie zu einer veränderten Selbstwahrnehmung der Schmerzen führt.

.

9 Englische Zusammenfassung

Objective: The aim of this study was to assess spinal nociception and experimental pain sensitivity in progressive supranuclear palsy (PSP) compared to patients with Parkinson's disease and healthy controls (HC).

Methods: Spinal nociception as measured by the nociceptive flexion reflex (NFR) and experimental pain sensitivity as measured by heat and electrical pain thresholds were determined in the medication-defined "off-phase" in non-demented, non-depressed, probable PSP patients (N=8), PD patients (N=19) and 17 HC.

Results: PSP patients exhibited lower electrical pain thresholds and a tendency for lower NFR thresholds as compared to HC. No significant differences between PSP and PD patients were found with respect to experimentally-induced pain. However, significantly less PSP than PD patients reported clinical pain.

Conclusions: Degeneration of the descending inhibitory control system within the brainstem in PSP might lead to increased nociception while frontal cortical deterioration may alter self-estimation of pain.

10 Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
a.p.	anterior-posterior
APS	Atypische Parkinson-Syndrome
CBD	Corticobasale Degeneration
ACh	Acetylcholin
ATP	Adenosintriphosphat
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol
Avers.	Aversivität
bzw.	Beziehungsweise
CBD	kortikobasale Degeneration
CG	Kontrollgruppe
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CGRP	calcitonine gene-related peptide
DLK	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
DNIC	Diffuse noxious inhibitory control
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
EMG	Elektromyographie
EQ-D5	Gesundheitsfragebogen entwickelt von der EuroQuol Group mit 5 Dimensionen
FAB	Frontal assessment battery
FDG	F18-Fluorodesoxyglucose
GABA	Gammaaminobuttersäure
GDS	Geriatric Depression Scale
GK	Gesunde Kontrolle
GSK	Glycogen synthase kinase
HC	Healthy controls
HCNS	Heterotopic noxious conditioning stimulation
HPT	Hitzeschmerzschwelle
HWZ	Halbwertszeit
IASP	International Association for the Study of Pain
Int.	Intensität
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom

MANOVA	multivariate analysis of variance
MAO B	Monoaminoxidase B
MMST	Mini Mental State Test
MPTP	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NAP	Kurzform der Aminosäuresequenz von Davunetide
NFR	Nozizeptor-Flexorreflex
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NWC	Number of words chosen
PAG	Periaquäduktale graue Substanz; zentrales Höhlengrau
PD	Parkinson Disease
PDQ-39	Parkinson disease questionnaire
PET	Positronen-Emissionstomographie
PK	Parkinson Krankheit
PRI	Pain rating index
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
RS	Richardson-Syndrom
SCOPA-COG	Scales for Outcome in Parkinson's Disease-Cognition
SPECT	Single-Photon-Emmissions-Computer-Tomography
STAI	State-Trait-Angstinventar
sup.	superior
TSA	Thermal Sensor Analyser
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
WDR-Neurone	wide dynamic range-Neurone; Neurone mit weitem dynamischem Antwortbereich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

11 Literaturverzeichnis

Aiba, I.; Hashizume, Y.; Yoshida, M.; Okuda, S.; Murakami, N.; Ujihira, N. (1997) Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy- study in autopsy cases. *Journal of the Neurological Sciences*, 152 (2), 210-217.

Althaus, A.; Becker, O. A.; Spottke, A.; Dengler, R.; Schneider, F.; Kloss, M.; Eggert, K.; Oertel, W. H.; Dillmann, U.; Herting, B.; Classen, J.; Dodel, R. (2008). Frequency and treatment of depressive symptoms in a Parkinson's disease registry. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14 (8), 626-632.

Apkarian, A. V.; Bushnell, M. C.; Treede, R. D.; Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9, 463-484.

Aron, L.; Klein, P.; Pham, T. T.; Kramer, E. R.; Wurst, W.; Klein, R. (2010). Pro-Survival Role for Parkinson's Associated Gene DJ-1 Revealed in Tropically Impaired Dopaminergic Neurons. *Plos Biology*, 8 (4).

Baker, M.; Litvan, I.; Houlden, H.; Adamson, J.; Dickson, D.; Perez-Tur, J.; Hardy, J.; Lynch, T.; Bigio, E.; Hutton, M. (1999). Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Human Molecular Genetics*, 8 (4), 711-715.

Barnes C. D., Fung S.J., Adams W.L. (1979). Inhibitory effects of substantia nigra on impulse transmission from nociceptors. *Pain*, 6 (2), 207-215.

Basbaum, A. I.; Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems-brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 7, 309-338.

Beiske, A. G.; Loge, J. H.; Rønningen, A.; Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 141 (1-2) 173-177.

Braak, H.; Del Tredici, K. (2008). Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 70 (20), 1916-1925.

Braak, H.; Sastre, M.; Bohl, J. R. E.; de Vos, R. A. I.; Del Tredici, K. (2007). Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathologica*, 113 (4), 421-429.

Brand, S.; Dodel, R.; Hautzinger, M.; Grunder, G.; Althaus, A.; Schneider, F. (2007). Depression in Parkinson's disease. Assessment and treatment. *Nervenarzt*, 78 (6), pp. 715-727.

Brefel-Courbon, C.; Payoux, P.; Thalamas, C.; Ory, F.; Quelven, I.; Chollet, F.; Montastruc, J. L.; Rascol, O. (2005). Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Movement disorders* 20 (12), 1557-1563.

Brooks, R. (1996) Quality of life measures. *Crit Care Med*, 24 (10), 1769.

Burkey, A. R.; Carstens, E.; Jasmin, L. (1999). Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception. *J Neurosci*, 19 (10), 4169-79.

Chaudhuri, K. R.; Healy, D. G.; Schapira, A. H.; National Institute for Clinical Excellence (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5, 235-245.

Caballol, N.; Martí, M. J.; Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord*, 22 (Suppl 17) S358-66.

Carlino, E.; Benedetti, F.; Rainero, I.; Asteggiano, G.; Cappa, G.; Tarenzi, L.; Vighetti, S.; Pollo, A. (2010). Pain perception and tolerance in patients with frontotemporal dementia. *Pain*, 151 (3), 783-789.

Chapman, D. P.; Perry, G. S. (2008). Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis* , 5 (1), A22.

Colosimo, C.; Morgante, L.; Antonini, A.; Barone, P.; Avarello, T. P.; Bottacchi, E.; Cannas, A.; Ceravolo, M. G.; Ceravolo, R.; Cicarelli, G.; Gaglio, R. M.; Giglia, L.; Iemolo, F.; Manfredi, M.; Meco, G.; Nicoletti, A.; Pederzoli, M.; Petrone, A.; Pisani, A.; Pontieri, F. E.; Quatralo, R.; Ramat, S.; Scala, R.; Volpe, G.; Zappulla, S.; Bentivoglio, A. R.; Stocchi, F.; Trianni, G.; Del Dotto, P.; Simoni, L.; Marconi, R.; Priamo Study, G. R. P. (2010). Non-motor Symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol*, 257, 5-14.

Chudler, E. H.; Dong, W. K. (1995). The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, 60 (1), 3-38.

Defazio, G.; Berardelli, A.; Fabbrini, G.; Martino, D.; Fincati, E.; Fiaschi, A.; Moretto, G.; Abbruzzese, G.; Marchese, R.; Bonuccelli, U.; Del Dotto, P.; Barone, P.; De Vivo, E.; Albanese, A.; Antonini, A.; Canesi, M.; Lopiano, L.; Zibetti, M.; Nappi, G.; Martignoni, E.; Lamberti, P.; Tinazzi, M. (2008). Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease - Evidence from a case-control study. *Archives of Neurology*, 65 (9), 1191-1194.

De Andrade, D. C.; Lefaucheur, J.; Galhardoni, R.; Ferreira, K.; Brandao P., Anderson R.; Bor-Seng-Shu, E.; Alvarenga, L.; Myczkowski, M. L.; Marcolin, M. A.; de Siqueira, S. R. D. T.; Fonoff, E.; Barbosa, E. R.; Teixeira, M. J. (2012). Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease. *Pain* (153) 5, 1107-1113.

De Gruyter, W. (2004). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin.

Dubois, B.; Slachevsky, A.; Litvan, I.; Pillon, B. (2000). The FAB - A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55 (11), 1621-1626.

Dubois, B.; Slachevsky, A.; Pillon, B.; Beato, R.; Villalponda, J. M.; Litvan, I. (2005). "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology*, 64 (12), 2132-3.

de Rijk, M. C.; Launer, L. J.; Berger, K.; Breteler, M. M. B.; Dartigues, J. F.; Baldereschi, M.; Fratiglioni, L.; Lobo, A.; Martinez-Lage, J.; Trenkwalder, C.; Hofman, A.; Neurologic Dis Elderly Res, Grp (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54 (11), S21-S23.

Dickson, D. W.; Rademakers, R.; Hutton, M. L. (2007). Progressive supranuclear palsy: Pathology and genetics. *Brain Pathology*, 17 (1), 74-82.

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

Edwards, R. R.; Fillingim, R. B.; Ness, T. J. (2003). Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain*, 101 (1-2), 155-65.

Eggert, K.; (2008). Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. In: Leitlinien für Therapie und Diagnostik in der Neurologie. 82–112.

Engau, I. (2009). Veränderungen der spinalen und supraspinalen Schmerz Wahrnehmung bei Patienten mit M. Parkinson. Dissertation. Marburg, Hessen: Philipps Universität Marburg.

Ertan, F. S.; Ertan, T.; Kiziltan, G.; Uygucgil, H. (2005). Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 76 (10), 1445-1447.

Folstein, M. F. ;Robins, L. N. ;Helzer, J. E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *Archives of General Psychiatry*, 40 (7), 812-812.

Ford, B. (1998). Pain in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, 5 (2), 63-72.

Ford, B. (2010). Pain in Parkinson's Disease. *Movement disorders*, 25 (3), S98-S103.

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

Frank, C.; Pari, G.; Rossiter, J. P. (2006). Approach to diagnosis of Parkinson disease . *Canadian Family Physician*, 52, 862-868.

Gao, X.; Zhang, Y.; Wu, G. (2000). Effects of dopaminergic agents on carrageenan hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol*, 406 (1), 53-8.

Gelb, D. J.; Oliver, E.; Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 56, 33-39.

Gerdelat-Mas, A.; Simonetta-Moreau, M.; Thalamas, C.; Ory-Magne, F.; Slaoui, T.; Rascol, O.; Brefel-Courbon, C. (2007). Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 78 (10), 1140-1142.

Giuffrida, R.; Vingerhoets, F. J. G.; Bogousslavsky, J.; Ghika, J. (2005). Pain in Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, 161 (4), 407-418.

Goetz, C. G.;Fahn, S.; Martinez-Martin, P.; Poewe, W.; Sampaio, C.; Stebbins, Glenn T.; Stern, M. B.; Tilley, B. C.; Dodel, R.; Dubois, B.; Holloway, R.; Jankovic, J.; Kulisevsky, J.; Lang, A. E.; Lees, A.; Leurgans, S.; LeWitt, P. A.; Nyenhuis, D.; Olanow, C. W.; Rascol, O.; Schrag, A.; Teresi, J. A.; van Hilten, J. J.; LaPelle, N. (2007). Movement disorder society-sponsored revision of the unified

Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders*, 22 (1) 41-47.

Guieu, R.; Pouget, J.; Serratrice, G. (1992). Nociceptive threshold and Parkinson disease. *Rev Neurol*, 148 (10), S. 641-4.

Hagelberg, N.; Jääskeläinen, S. K.; Martikainen, I. K.; Mansikka, H.; Forssell, H.; Scheinin, H.; Hietala, J.; Pertovaara, A. (2004). Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol*, 500 (1-3), 178-92.

Hagelberg, N.; Martikainen, I. K.; Mansikka, H.; Hinkka, S.; Någren, K.; Hietala, J.; Scheinin, H.; Pertovaara, A. (2002). Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain*, 99 (1-2), 273-9.

Handwerker H. O., (1999). Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer Verlag.

Höglinger, G. U.; Melhem, N. M.; Dickson, D. W.; Sleiman, P. M. A.; Wang, L. S.; Klei, L.; Rademakers, R.; de Silva, R.; Litvan, I.; Riley, D. E.; van Swieten, J. C.; Heutink, P.; Wszolek, Z. K.; Uitti, R. J.; Vandrovcova, J.; Hurtig, H. I.; Gross, R. G.; Maetzler, W.; Goldwurm, S.; Tolosa, E.; Borroni, B.; Pastor, P.; Cantwell, L. B.; Han, M. R.; Dillman, A.; van der Brug, M. P.; Gibbs, J. R.; Cookson, M. R.; Hernandez, D. G.; Singleton, A. B.; Farrer, M. J.; Yu, C. E.; Golbe, L. I.; Revesz, T.; Hardy, J.; Lees, A. J.; Devlin, B.; Hakonarson, H.; Muller, U.; Schellenberg, G. D.; P. S. P. Genetics Study Grp (2011). Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nature Genetics*, 43 (7), 699-125.

Höglinger, G. U.; Michel, P. P.; Champy, P.; Feger, J.; Hirsch, E. C.; Ruberg, M.; Lannuzel, A. (2005). Experimental evidence for a toxic etiology of tropical parkinsonism. *Movement Disorders*, 20 (1), 118-119.

Hoehn, M. M.; Yahr, M. D. (2001). Parkinsonism: onset, progression, and mortality (Reprinted from *Neurology*, vol 17, 1967). *Neurology*, 57 (10), S11-S26.

Hollerhage, M.; Matusch, A.; Champy, P.; Lombes, A.; Ruberg, M.; Oertel, W. H.; Höglinger, G. U. (2009). Natural lipophilic inhibitors of mitochondrial complex I are candidate toxins for sporadic neurodegenerative tau pathologies. *Experimental Neurology*, 220 (1), 133-142 .

Hudson A. J., (2000). Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci*, 27 (1), 2-16.

IASP, (1979). International association for the study of pain. http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Defi...isplay.cfm&ContentID=1728

Iwasaki, Y.; Yoshida, M.; Hashizume, Y.; Hattori, M.; Aiba, I.; Sobue, G. (2007). Widespread spinal cord involvement in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology*, 20 (27), S. 331-40.

Jankovic J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 79 (4), 368-376.

Juri, C.; Rodriguez-Oroz, M. C.; Burguera, J. A.; Guridi, J.; Obeso, J. A. (2010). Pain and Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 25 (1), 130-132.

Kato, N.; Arai, K.; Hattori, T. (2003). Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Journal of the Neurological Sciences*, 210 (1), 57-60(4).

Klein, R. C.; de Jong, B. M.; de Vries, J. J.; Leenders, K. L. (2005). Direct comparison between regional cerebral metabolism in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20 (8), 1021-1030.

Korczyń, A. D.; Gurevich, T. (2010). Parkinson's disease: Before the motor symptoms and beyond. *Journal of the Neurological Sciences*, 289 (1), 2-6.

Kugelberg E., (1960). An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb-mechanism of the plantar responses. *Brain Volume*, 83 (3), 394-410.

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

Lannuzel, A.; Höglinger, G. U.; Verhaeghe, S.; Gire, L.; Belson, S.; Escobar-Khondiker, M.; Poullain, P.; Oertel, W. H.; Hirsch, E. C.; Dubois, B.; Ruberg, M. (2007). Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes?. *Brain*, 130, 816-827.

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

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

Lee, M. A.; Walker, R.; Hildreth, T. J.; Prentice, W. M. (2006). A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Pain and Symptom Management*, 32 (5), 462-469.

Lemke M. R., (2008). Depressive symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 15, pp. 21-25.

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

LeWitt, P. A.; Rezai, A. R.; Leehey, M. A.; Ojemann, S. G.; Flaherty, A. W.; Eskandar, E. N.; Kostyk, S. K.; Thomas, K.; Sarkar, A.; Siddiqui, M. S.; Tatter, S. B.; Schwalb, J. M.; Poston, K. L.; Henderson, J. M.; Kurlan, R. M.; Richard, I. H.; Van Meter, L.; Sapan, C. V.; Doring, M. J.; Kaplitt, M. G.; Feigin, A. (2011). AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurology*, 10, 309–19.

Lima, C.; Meireles, L.; Fonseca, R.; Castro, S.; Garrett, C. (2008). The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *Journal of Neurology*, 255 (11), 1756-1761.

Litvan, I.; Agid, Y.; Calne, D.; Campbell, G.; Dubois, B.; Duvoisin, R. C.; Goetz, C. G.; Golbe, L. I.; Grafman, J.; Growdon, J. H.; Hallett, M.; Jankovic, J.; Quinn, N. P.; Tolosa, E.; Zee, D. S.; Chase, T. N.; FitzGibbon, E. J.; Hall, Z.; Juncos, J.; Nelson, K. B.; Oliver, E.; Pramstaller, P.; Reich, S. G.; Verny, M. (1996). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele- Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSS international workshop. *Neurology*, 47 (1), 1-9.

Litvan, I.; Mangone, C. A.; McKee, A.; Verny, M.; Parsa, A.; Jellinger, K.; Dolhaberriague, L.; Chaudhuri, K. R.; Pearce, R. K. B. (1996). Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: A clinicopathological study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 60 (6), 615-620.

Loge J. H.; Kaasa, S. (1998). Short Form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population. *Scandinavian Journal of Social Medicine*, 26 (4), 250-258.

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

Masuhr K. F., (2007). *Duale Reihe Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Melzack, R. (1975). Mc Gill pain Questionnaire-major properties and scoring methods. *Pain*, 1 (3), 277-299.

Micalos, P. S.; Drinkwater, E. J.; Cannon, J.; Arendt-Nielsen, L.; Marino, F. E. (2009). Reliability of the nociceptive flexor reflex (Rfll) threshold and association with pain threshold. *Eur J Appl Physiol*. 105(1), 55-62.

Mimura, M. (2007). Depression and apathy in Parkinson disease. *Brain and Nerve*, 59 (9), pp. 935-942.

Moller, J. C.; Korner, Y.; Dodel, R.; Meindorfner, C.; Stiasny-Kolster, K.; Spottke, A.; Kruger, H. P.; Oertel, W. (2005). Pharmacotherapy of Parkinson's disease in Germany. *Journal Neurol* (252), 926-935.

Moghal S., (1994). Prevalence of movement disorders in elderly community residents. *Neuroepidemiology*, 13(4), 175-8.

Montgomery, S. A.; Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.

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

Mylius, V.; Kunz, M.; Hennighausen, E.; Lautenbacher, S.; Schepelmann, K. (2008). Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses. *Neurosci Lett*, 446 (2-3), S. 129-32.

Mylius, V.; Engau, I.; Teepker, M.; Stiasny-Kolster, K.; Schepelmann, K.; Oertel, W. H.; Lautenbacher, S.; Moller, J. C. (2009). Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 80 (1), 24-28.

Mylius, V.; Brebbermann, J.; Dohmann, H.; Engau, I.; Oertel, W. H.; Moller, J. C. (2011). Pain sensitivity and clinical progression in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 26 (12), 2220-5.

Micalos P.S., (2009). Reliability of the nociceptive flexor reflex (RIII) threshold and association with Pain threshold. *Eur J Appl Physiol*, 105 (1) 55-62.

Nath U., (2003). Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: A clinical cohort study Clinical features and natural history of progressive. *Neurology*, 60, 910.

Nath, U.; Ben-Shlomo, Y.; Thomson, R. G.; Morris, H. R.; Wood, N. W.; Lees, A. J.; Burn, D. J. (2001). The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*, 124 , 1438-1449.

Negre-Pages, L.; Regragui, W.; Bouhassira, D.; Grandjean, H.; Rascol, O.; DoPaMi, P. Study Grp (2008). Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement disorders*, 23 (10), 1361-1369.

Newman G. C., (1985). Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology*, 35(8),1189-1193.

Nolano, M.; Provitera, V.; Estraneo, A.; Selim, M. M.; Caporaso, G.; Stancanelli, A.; Saltalamacchia, A. M.;Lanzillo, B.; Santoro, L., (2008). Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*, 131, 1903-1911.

Obeso, J. A.; Marin, C.; Rodriguez-Oroz, C.; Blesa, J.; Benitez-Temiño, B.; Mena-Segovia, J.; Rodríguez, M.; Olanow, C. W. (2008). The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* (64) Suppl 2, S30-46.

Oertel W. H.; Kupsch, A. (1993). Pathogenesis and animal studies of Parkinson disease. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*, 6 (3), 323-332.

Oertel W. H., (2005). Progressive Supranukleäre Blickparese. In A. O.-B. Conrad, *Bewegungsstörungen* (2. Auflage ed.). Stuttgart: Thieme Verlag.

Okawa, K.; Ichinohe, T.; Kaneko, Y. (2005). Anxiety may enhance pain during dental treatment. *Bull Tokyo Dent Coll* (46) 3, 51-8.

O'Sullivan, S. S.; Williams, D. R.; Gallagher, D. A.; Massey, L. A.; Silveira-Moriyama, L.; Lees, A. J. (2008). Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*, 23 (1), 101-106.

Paul-Dauphin, A.; Guillemin, F.; Virion, J. M.; Briancon, S. (1999). Bias and precision in visual analogue scales: A randomized controlled trial. *American Journal of Epidemiology*, 150 (10), 1117-1127.

Paviour, D. C.; Price, S. L.; Stevens, J. M.; Lees, A. J.; Fox, N. C. (2005). Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 64 (4), 675-9.

Peto, V.; Jenkinson, C.; Fitzpatrick, R. (1998). PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol*, 245 (Suppl 1), S10-4.

Pielsticker, A.; Haag, G.; Zaudig, M.; Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118 (1-2), 215-23.

Pillon, B.; Dubois, B.; Ploska, A.; Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 41 (5), 634-43.

Pinkhardt, E. H.; Jürgens, R.; Becker, W.; Valdarno, F.; Ludolph, A. C.; Kassubek, J. (2008). Differential diagnostic value of eye movement recording in PSP-parkinsonism, Richardson's syndrome, and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*, 255 (12) 1916-25.

Potvin, S.; Grignon, S.; Marchand, S. (2009). Human Evidence of a Supra-Spinal Modulating Role of Dopamine on Pain Perception. *Synapse*, 63 (5), 390-402.

Rampello, L.; Butta, V.; Raffaele, R.; Vecchio, I.; Battaglia, G.; Cormaci, G.; Alvano, A. (2005). Progressive supranuclear palsy: A systematic review . *Neurobiology of Disease*, 20 (2), 179-186.

Rajput, A. H.; Offord, K. P.; Beard, C. M.; Kurland, L. T. (1984). Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol*, 16(3), 278-82.

Remy, P.; Doder, M.; Lees, A.; Turjanski, N.; Brooks, D. (2005) Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 128 (Pt6), 1314-22.

Richardson, J. C.; Steele, J.; Olszewski, J. (1963). Supra-nuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia A clinical report on eight cases of "Heterogenous System Degeneration". *Trans Amer Neurol Assoc*, 88, 25-29.

Riedel, O.; Klotsche, J.; Spottke, A.; Deuschl, G.; Forstl, H.; Henn, F.; Heuser, I.; Oertel, W.; Reichmann, H.; Riederer, P.; Trenkwalder, C.; Dodel, R.; Wittchen, H. U. (2008). Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease (GEPAD). *Journal of Neurology*, 255 (2), 255-264.

Roy, M.; Piché, M.; Chen, J. I.; Peretz, I.; Rainville, P. (2009) Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106 (49), 20900-5.

Royall D. R., (2001). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 57 (3), 565-565.

Rojo, A.; Aguilar, M.; Garolera, M. T.; Cubo, E.; Navas, I.; Quintana, S. (2003). Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord*, 10 (1), 23-28.

Sandrini, G.; Arrigo, A.; Bono, G.; Nappi, G. (1993). The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia*, 13 (1), 21-7.

Sandrini, G.; Alfonsi, E.; Bono, G.; Facchinetti, F.; Montalbetti, L.; Nappi, G. (1986). Circadian variations of human flexion reflex. *Pain*, 25 (3), 403-10.

Sandrini, G.; Serrao, M.; Rossi, P.; Romaniello, A.; Cruccu, G.; Willer, J. C. (2005). The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*, 77, 353-95.

Schapira A., (2010). Complex I: Inhibitors, inhibition and neurodegeneration. *Experimental Neurology*, 224 (2), 331-335.

Scherder, E. J.; Sergeant, J. A.; Swaab, D. F. (2003). Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *Lancet Neurol*, 2(11), 677-86.

Schestatsky, P.; Kumru, H.; Valls-Solé, J.; Valdeoriola, F.; Marti, M. J.; Tolosa, E.; Chaves, M. L. (2007). Neurology. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *69 (23)*, 2162-9.

Schmidt R.; Lang F.; Thews G.; Hrsg. 2005. *Physiologie des Menschen* 29. Auflage, Kapitel 15 Nozizeption und Schmerz. Heidelberg: Springer, 318-333.

Schomburg, E. D.; Steffens, H.; Mense, S. (2000). Contribution of TTX-resistant C-fibres and Adelta-fibres to nociceptive flexor-reflex and non-flexor-reflex pathways in cats. *Neuroscience Research*, 37 (4), 277-87.

Schrag, A.; Good, C. D.; Miskiel, K.; Morris, H. R.; Mathias, C. J.; Lees, A. J.; Quinn, N. P. (2000). Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*, 54 (3), 697-702.

Schrag, A.; Selai, C.; Davis, J.; Lees, A. J.; Jahanshahi, M.; Quinn, N. (2003). Health related quality of life in patients with progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders* (18), 1464-1469.

Schrag, A.; Sheikh, S.; Quinn, N. P.; Lees, A. J.; Selai, C.; Mathias, C.; Litvan, I.; Lang, A. E.; Bower, J. H.; Burn, D. J.; Low, P.; Jahanshahi, M. (2010). A Comparison of Depression, Anxiety, and Health Status in Patients with Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*, 25 (8), 1077-1081.

Serrao, M.; Rossi, P.; Sandrini, G.; Parisi, L.; Amabile, G. A.; Nappi, G.; Pierelli, F. (2004). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 112 (3) 353-60.

Sheikh, J. I.; Yesavage, J. A.; Brooks, J. O.; Friedman, L.; Gratzinger, P.; Hill, R. D.; Zadeik, A.; Crook, T. (1991). Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *Int Psychogeriatr*, 3 (1), 23-28.

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

Stamelou, M.; Matusch, A.; Elmenhorst, D.; Hurlemann, R.; Eggert, K. M.; Zilles, K.; Oertel, W. H.; Höglinger, G. U.; Bauer, A. (2009). Nigrostriatal upregulation of 5-HT_{2A} receptors correlates with motor dysfunction in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 24 (8), 1170-5.

Stamelou, M.; Reuss, A.; Pilatus, U.; Magerkurth, J.; Niklowitz, P.; Eggert, K. M.; Krisp, A.; Menke, T.; Schade-Brittinger, C.; Oertel, W. H.; Höglinger, G. U. (2008). Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord*, 23 (7), 942-9.

Stamelou, M.; Rubio-Agusti, I.; Quinn, N.; Bhatia, K. (2011). Characteristic constant groaning in late stage progr. supr. palsy. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17, 575-576.

Steele J. C., (1964). Progressive supranucleare palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 10, 333-358.

Strzelczyk, A.; Möller, J. C.; Stamelou, M.; Matusch, A.; Oertel, W. H. (2008). Atypische Parkinson-Syndrome. *Nervenarzt*, 79 (10) 1203-20.

Tanner C. M., (1992). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*, 10 (2), 317-29.

Tinazzi, M.; Del Vesco, C.; Defazio, G.; Fincati, E.; Smania, N.; Moretto, G.; Flasci, A.; Le Pera, D.; Valeriani, M. (2008). Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: A study with CO2 laser evoked potentials. *Pain*, 136 (1-2), 117-124.

Tinazzi, M.; Del Vesco, C.; Fincati, E.; Ottaviani, S.; Smania, N.; Moretto, G.; Fiaschi, A.; Martino, D.; Defazio, G. (2006). Pain and motor complications in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 77 (7).

Togo, T.; Cookson, N.; Dickson, D. W. (2002). Argyrophilic grain disease: neuropathology, frequency in dementia brain bank and lack of relationship with apolipoprotein E. *Brain pathol.*, 12, S. 45-52.

Tolle, T. R.; Kaufmann, T.; Siessmeier, T.; Lautenbacher, S.; Berthele, A.; Munz, F.; Zieglgansberger, W.; Willoch, F.; Schwaiger, M.; Conrad, B.; Bartenstein, P. (1999). Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: A positron emission tomography correlation analysis. *Annals of Neurology*, 45 (1), 40-47.

Tolosa, E.; Wenning, G.; Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 5 (1), 75-86.

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

Urakami, K.; Takahashi, K.; Matsushima, E.; Sano, K.; Nishikawa, S.; Takao, T. (1990). The threshold of pain and neurotransmitters change on pain in parkinson disease. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology* 44 (3), 589-593.

Varrone, A.; Pagani, M.; Salvatore, E.; Salmaso, D.; Sansone, V.; Amboni, M.; Nobili, F.; De Michele, G.; Filla, A.; Barone, P.; Pappatà, S.; Salvatore, M. (2007). Identification by [^{99m}Tc]ECD SPECT of anterior cingulate hypoperfusion in progressive supranuclear palsy, in comparison with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34 (7), 1071-81.

Verbaan, D.; Marinus, J.; Visser, M.; van Rooden, S. M.; Stiggelbout, A. M.; Middelkoop, H. A.; van Hilten, J. J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (78)11, 1182-7.

von Campenhausen, S.; Bornschein, B.; Wick, R.; Botzel, K.; Sampaio, C.; Poewe, W.; Oertel, W.; Siebert, U.; Berger, K.; Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology* , 15 (4), 473-490.

Vrbova, G. (1963). Changes in the motor reflexes produced by tenotomy. *J Physiol* 166, 241-50.

Warren, N. M.; Piggott, M. A.; Perry, E. K.; Burn, D. J. (2005). Cholinergic system in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 128, S. 239-245.

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

Willer, J. C.; Bathien, N. (1977). Pharmacological modulations on nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 3 (2), 111-119 .

Willer, J. C.; Dehen, H.; Boureau, F.; Cambier, J.; Albefessard, D. (1981). Nociceptive reflexes and pain sensation in man. *Pain*, 10 (3), 405-407.

Williams, D. R.; Lees, A. J. (2009). How do patients with parkinsonism present? A clinicopathological study. *Intern Med J*, 39 (1), 7-12.

Williams, D. R.; de Silva, R.; Paviour, D. C.; Pittman, A.; Watt, H. C.; Kilford, L.; Holton, J. L.; Revesz, T.; Lees, A. J. (2005). Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*, 128 (6), 1247-1258.

Williams D. R., (2007). Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain*, 130, 1566-1576.

Williams, D. R.; Lees, A. J. (2009). Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *The Lancet Neurology*, 8 (3), 270-279.

Willis, W. D.; Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol*, 14 (1), 2-31.

Winter, Y.; Bezdolnyy, Y.; Katunina, E.; Avakjan, G.; Reese, J. P.; Klotsche, J.; Oertel, W. H.; Dodel, R.; Gusev, E. (2010). Incidence of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism: Russian Population-Based Study. *Movement Disorders*, 25 (3), 349-356.

Winter Y., Spottke A. E., Stamelou M., Cabanel N., Eggert K., Hoeglinger G. U., Sixel-Doering F., Herting B., Klockgether T., Reichmann H., Oertel W. H., Dodel R., (2011). Health-Related Quality of Life in Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy. *Neurodegenerative diseases*, 8 (6), 438-446.

Yesavage J. A.; Brink, T. L.; Rose, T. L.; Lum, O.; Huang, V.; Adey, M.; Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17 (1), pp. 37-50.

Zimmerman, M.; Chelminski, I.; Posternak, M. (2004). A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 19 (1), 1-7.

12 Abbildungsverzeichnis

Abb.: 4.1	Thermal Sensor Analyser (TSA) von Medoc Advanced Medical Systems	32
Abb.: 4.2	Versuchsanordnung bei der Ermittlung der Hitzeschmerzschwelle	32
Abb.: 4.3	Versuchsanordnung NFR und elektrische Schmerzschwellenbestimmung	33
Abb.: 5.1	Geschlechterverteilung in den Gruppen	35
Abb.: 5.2	Klinische Schmerzen bei Parkinson-Patienten	38
Abb.: 5.3	Klinische Schmerzen bei PSP-Patienten	38
Abb.: 5.4	Hitzeschmerzschwelle, elektrische Schmerzschwelle und NFR Schwelle von PSP-Patienten, Parkinson-Patienten und gesunden Probanden	39

13 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der Parkinson-Syndrome (Oertel W.H., 2008)	2
Tab. 2: Allgemeine Daten der Probanden	27
Tab. 3: Auswertung der allgemeinen Daten	37
Tab. 4: Auswertung der Hitzeschmerzschwelle, NFR-Schwelle und elektrischer Schmerzschwelle	40

Anhang

Fragebögen

United Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

III. UNTERSUCHUNG DER MOTORIK

on/off
Sprache _____/_____

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

Gesichtsausdruck _____/_____

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

Ruhetremor
re Arm _____/_____ li Arm _____/_____
re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

- 0= Nicht vorhanden
1= Leicht und selten vorhanden
2= Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude, aber nur zeitweise vorhanden
3= Mäßige Amplitude und meist vorhanden
4= Große Amplitude und meist vorhanden

Halte- und Aktionstremor
re Arm _____/_____ li Arm _____/_____
re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

- 0= Nicht vorhanden
1= Leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden
2= Mäßige Amplitude, nur bei Willkürbewegungen vorhanden
3= Mäßige Amplitude, bei Willkürbewegungen und bei Halteinnervation vorhanden
4= Große Amplitude, behindert beim Essen

on/off

Rigor
re Arm _____/_____ li Arm _____/_____
re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

(Beurteilt auf Grund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das „Zahnradphänomen“ wird vernachlässigt)

- 0= Nicht vorhanden
1= Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen
2= Leichter bis mäßiger Rigor
3= Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht
4= Schwerer Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht werden

Finger Tippen
re _____/_____ li _____/_____
Frequenz 15“ re _____/_____ li _____/_____

(Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft)

- 0= Normal
1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude
2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich
3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung
4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Handbewegung
re _____/_____ li _____/_____

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

- 0= Normal
1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude
2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich

3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung		on/off
4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	Haltung	___/___
	on/off	
Rasche Wendebewegung der Hände		
re ___/___ li ___/___		
<i>(Gleichzeitig Pronations-/Supinationsbewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größt möglicher Amplitude)</i>		
0= Normal	0= Normal	
1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude	1= Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem Älteren normal sein	
2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich	2= Mäßig gebeugte Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt	
3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	3= Stark gebeugte Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt	
4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	4= Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung	
Bein-Beweglichkeit	Gang	___/___
re ___/___ li ___/___	0= Normal	
Frequenz 15" re ___/___ li ___/___	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	
<i>(Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird. Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10cm betragen)</i>	Haltungsstabilität	___/___
0= Normal	<i>(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)</i>	
1= Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude	0= Normal	
2= Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich	1= Retropulsion, fängt sich aber ohne fremde Hilfe	
3= Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung	2= Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen	
4= Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden	3= Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht	
	4= Kann ohne Hilfe nicht stehen	
Vom Stuhl aufstehen	Bradykinese	___/___
___/___	<i>(Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)</i>	
<i>(Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden)</i>	0= Nicht vorhanden	
0= Normal	1= Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude möglich	
1= Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch	2= Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude	
2= Stützt sich an den Stuhllehnen ab	3= Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung	
3= Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als eine Versuch, aber kann ohne Hilfe aufstehen	4= Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung	
4= Kann ohne Hilfe nicht aufstehen		

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?
Ort (z.B. Wo sind wir?)		5. Monat? 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. oder:		1. >93< 2. >86< 3. >79< 4. >72< 5. >65<
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: Der Untersucher lässt den Patienten die folgenden Kommandos befolgen (erst nachdem alle 3 Schritte erklärt wurden):		3. «Sie leiht ihm kein Geld mehr» 4. «Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand.» 5. «Falten Sie es in der Mitte.» 6. «Legen Sie es auf den Boden.»
Der Untersucher bittet den Patienten... Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,		7. ...die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen. 8. einen vollständigen Satz aufzuschreiben
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!



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

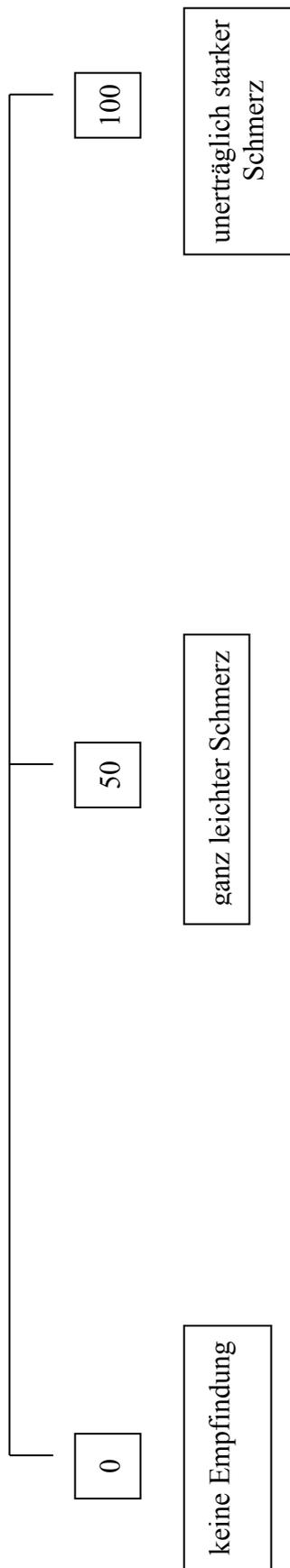
Interpretation:

0-5 Pkt.: normal

6-10 Pkt.: leichte - mäßige Depression

11-15 Pkt.: schwere Depression

VAS



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 |

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. Wärmeschmerzswellenbestimmung 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.“

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: _____

+			
-			

∅ _____

b) 5x überschwelliger NFR ! Averager ein

Intensität

Frontal assessment battery

1. Ähnlichkeiten (Konzeptualisation)

„Worin ähneln sich...“

- eine Banane und eine Orange
- ein Tisch und ein Stuhl
- Eine Tulpe, eine Rose, und eine Margarither

(im Falle vollständigen Versagens: ‚die sind nicht ähnlich‘ oder teilweisen Versagens ‚beide haben eine Schale‘ helfen Sie dem Patienten indem Sie sagen: ‚sowohl Bananen und Orangen sind ...‘; berechnen Sie 0 Punkte für dieses Item; helfen Sie dem Patienten nicht bei den folgenden beiden Items)

Nur Kategorie-Antworten sind korrekt [Früchte, Möbel, Blumen]

Drei richtig:	3
Zwei richtig:	2
Eins richtig:	1
Keines richtig:	0

2. Lexikalische Fluency (Geistige Flexibilität)

„Sagen Sie so viele Worte, die mit dem Buchstaben S beginnen, wie Ihnen einfallen, aber keine Eigennamen“

(Wenn der Patient während der ersten 5 Sekunden keine Antwort gibt, sagen Sie: „zum Beispiel: Schlange“. Wenn der Patient 10 Sekunden lang nichts sagt, stimulieren Sie ihn mit den Worten „alle Worte die mit dem Buchstaben S anfangen“. Es sind 60 Sekunden Zeit zur Verfügung.)

Berechnen Sie (Wort Wiederholungen oder Variationen [Schuh, Schuhmacher], Eigennamen werden nicht als richtige Antworten gezählt)

Mehr als neun Worte:	3
Sechs bis neun Worte:	2
Drei bis fünf Worte:	1
Weniger als drei Worte:	

3. Motorische Serien (Programmierung)

„Schauen Sie genau, was ich mache“

Der Untersucher, vor dem Patienten sitzend, macht mit seiner linken Hand drei mal die Serie ‚Faust – Handkante – Handfläche‘

„Jetzt machen Sie mit Ihrer rechten Hand das selbe, erst mit mir, dann alleine.“

Der Untersucher macht die Serie drei mal mit dem Patienten, dann sagt er zu ihm:

„Jetzt machen Sie alleine“

Der Patient macht alleine 6 korrekte Serien in Folge:	3
Der Patient macht alleine mindestens 3 korrekte Serien in Folge:	2

Der Patient macht alleine keine richtigen Serien, aber 3 richtige Serien mit dem Untersucher:

1

Der Patient kann auch mit dem Untersucher keine korrekte Serien machen: 0

4. Widersprüchliche Instruktionen (Sensitivität gegenüber Interferenz)

„Klopfen Sie zweimal wenn ich einmal klopfe“

Um sicher zu sein, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, machen Sie eine Serie aus drei Versuchen: 1-1-1. „Klopfen Sie einmal wenn ich zweimal klopfe.“ Um sicher zu sein, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, machen Sie eine Serie aus drei Versuchen: 2-2-2.

Der Untersucher macht die folgende Serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Kein Fehler:	3
Ein oder zwei Fehler:	2
Mehr als zwei Fehler:	1
Patient klopft mindestens vier mal in Folge wie der Untersucher:	0

5. Go-No Go (Inhibitorische Kontrolle)

„Klopfen Sie einmal, wenn ich einmal klopfe“

Um sicher zu sein, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, machen Sie eine Serie aus drei Versuchen: 1-1-1. „Klopfen Sie nicht wenn ich zweimal klopfe“ Um sicher zu sein, dass der Patient die Anweisung verstanden hat, machen Sie eine Serie aus drei Versuchen: 2-2-2. Der Untersucher macht die folgende Serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Kein Fehler:	3
Ein oder zwei Fehler:	2
Mehr als zwei Fehler:	1
Patient klopft mindestens vier mal in Folge wie der Untersucher:	0

6. Prehension Behavior (environmental autonomy)

„Nehmen Sie nicht meine Hand“

Der Untersucher sitzt vor dem Patienten. Positionieren Sie die Hand des Patienten mit der Handfläche nach oben auf seinen Knien. Ohne etwas zu sagen oder den Patienten anzusehen, bring der Untersucher seine Hand in die Nähe der hand des Patienten und berührt die Handflächen beider Hände des Patienten, um zu sehen, ob er sie spontan ergreifen wird. Wenn der Patient die Hand ergreift, wird der Untersucher erneut versuchen: „Nun, nehmen Sie nicht meine Hand.“

Patient nimmt die Hand des Untersuchers nicht:	3
Patient zögert und fragt, was er tun soll:	2
Patient nimmt die Hand ohne zu zögern:	1
Patient nimmt die Hand auch nachdem ihm gesagt wurde er solle dies nicht tun:	0

FAB total score _____

Die Seite 98 enthält persönliche Daten und ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg: Bartsch, Baum, Bohlander, Czubayko, Gress, Görg, Hertl, Höffken, Kill, Kirchner, Klose, Koolmann, Kretschmer, Kruse, Lohoff, Maier, Maisch, Moll, Mueller, Neubauer, Oertel, Renz, Roelcke, Ruchholtz, Plant, Richter, Schäfer, Schmidt, Schneider, Vogelmeier, Wagner, Werner, Zemlin.

In Gießen: Riße

In Szeged: Benedek, Demeter, Duda, Dux, Hantos, Jancso, Janosi, Mándi, Mihály, Nagymajtény, Ringler, Papp, Szabó, Telegdy, Tóth, Varró.

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Veit Mylius für die Überlassung dieses interessanten Themas, für seine Unterstützung und große Hilfe bei der Ausarbeitung und Fertigstellung dieser Arbeit. Frau Dr. med. Maria Stamelou danke ich für die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten und Unterstützung.

Vielen Dank an Herrn PD Dr. med. Thorsten Steinfeldt für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens. Mein besonderer Dank gilt der MTA Heike Rindock für ihre Einführung in die Bedienung des EMG Gerätes sowie die Durchführung der Suralisneurographie, welche mit die Grundlage dieser Studie darstellt.

Bei Frau Dr. med. Isabel Engau bedanke ich mich herzlich für Ihre Unterstützung, Geduld und bereitwillige Auskunft bei Fragen und Unklarheiten sowie die Überlassung der Fotos.

Ehrenwörtliche Erklärung über die selbständige Anfertigung der Dissertation

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Schmerzwahrnehmung und Schmerzempfinden bei Patienten mit Progressiver supranucleärer Blickparese (PSP) “ in der Klinik für Neurologie unter Leitung und Unterstützung von Herrn PD Dr. med. 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 folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Clinical pain and experimental pain sensitivity in progressive supranuclear palsy

Stamelou, M.; Dohmann, H.; Brebbermann, J.; Boura, E.; Oertel, W. H.; Höglinger, G.; Möller, J. C.; Mylius, V., Parkinsonism & related disorders Vol. 18, Nr. 5, 2012 Seite 606-608.

Ort/Datum/Unterschrift