

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. B. Zwißler

**Intraepidermale Nervenfaserdichte und sensorische Funktion  
bei Patienten mit chronischen Ischämieschmerzen  
bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

---

**Dissertation**

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**

**an der Medizinischen Fakultät der**

**Ludwig-Maximilians-Universität München**

vorgelegt von

Eva Luisa Gröne

aus

Krefeld

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

**Berichterstatter:** PD Dr. med. Philip Lang

**Mitberichterstatter:** PD Dr. med. Andrej Khandoga, PD Dr. med. Tom-Philipp Zucker

**Dekan:** Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

**Tag der mündlichen Prüfung:** 20.03.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>4</b>
2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	4
2.2 Ischämie und Schmerz.....	9
2.3 Neuropathische Anteile beim Ischämieschmerz .....	10
2.4 Untersuchung peripherer Neuropathien .....	12
2.5 Evaluation von Schmerzen.....	14
<b>3 Fragestellung und Ziele der Arbeit</b> .....	<b>16</b>
<b>4 Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
4.1 Studienablauf.....	18
4.2 Befragung von Patienten mit pAVK und von Kontrollprobanden.....	20
4.2.1 Datenerhebungsbogen .....	20
4.2.2 Fragebogen zu chronischem Ischämieschmerz bei pAVK.....	21
4.3 Quantitativ Sensorische Testung (QST).....	26
4.3.1 Durchführung der Quantitativ Sensorischen Testung .....	27
4.4 Hautbiopsien zur Bestimmung der IENFD .....	32
4.4.1 Material und Methoden zur Herstellung von Lösungen.....	34
4.4.2 Durchführung der Hautbiopsie .....	35
4.4.3 Nachbereitung der Hautbiopsie .....	35
4.4.4 Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte .....	36
4.5 Bestimmung des Neuroproteins S100beta .....	37
4.5.1 Durchführung der Bestimmung von S100beta im Serum .....	38
4.6 Auswertung und Statistik .....	39
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>40</b>
5.1 Befragung von Patienten mit pAVK und von Kontrollprobanden.....	40
5.1.1 Datenerhebungsbogen .....	40
5.1.2 Schmerzfragebogen .....	45
5.1.3 Neuropathische Schmerzen bei pAVK: Ergebnisse von S-LANSS und NPSI ....	46
5.1.4 Schmerzcharakter: Patientenbeschreibung und Ergebnisse des SF-MPQ.....	49
5.1.5 Schmerzbedingte Beeinträchtigung der Patienten: Ergebnisse des PDI.....	53
5.1.6 Korrelationen zwischen den Fragebögen .....	54

5.2	Quantitativ Sensorische Testung bei pAVK .....	56
5.2.1	Sensorische Funktionsverluste bei der pAVK.....	56
5.2.2	Einfluss des Diabetes mellitus auf die QST .....	59
5.2.3	Korrelation zwischen QST und Fragebögen .....	59
5.3	Hautbiopsien zur Bestimmung der IENFD .....	61
5.3.1	Veränderungen des peripheren Nervensystems bei pAVK .....	61
5.3.2	Einfluss des Diabetes mellitus auf die IENFD.....	64
5.3.3	Korrelationen zwischen IENFD und Fragebögen sowie QST.....	65
5.4	Neuroprotein S100beta bei chronischer Extremitätenischämie .....	66
5.4.1	Ergebnisse der Bestimmung von S100beta .....	66
5.4.2	Korrelationen zwischen S100beta und IENFD sowie weiteren Messungen .....	67
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	68
5.5.1	Neuropathie und sensorische Verluste bei chronischer Extremitätenischämie....	68
5.5.2	Morphologische Veränderung bei ischämischer Neuropathie.....	68
5.5.3	Einfluss des Diabetes mellitus auf die IENFD .....	69
5.5.4	Zusammenhänge der verschiedenen Ergebnisse .....	69
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>70</b>
6.1	Patienten und Probanden und deren Datenerhebung.....	70
6.2	Fragebögen .....	74
6.2.1	Methodik: Fragebögen als Medium der Patientenbefragung .....	74
6.2.2	Ergebnisse: Schmerzintensität (VAS), Schmerzcharakter (SF-MPQ) und neuropathische Schmerzanteile (S-LANSS, NPSI) bei chronischer Ischämie.....	77
6.2.3	Ergebnisse: Beeinträchtigung durch chronische Ischämieschmerzen (PDI) .....	78
6.2.4	Schmerztherapie heute und morgen (Datenerhebung) .....	80
6.3	Quantitativ Sensorische Testung.....	82
6.3.1	Methodik: QST zur Untersuchung eines sensorischen Profils.....	82
6.3.2	Ergebnisse: Sensorische Funktionsverluste bei pAVK und Zeichen einer sensorischen Neuropathie.....	83
6.4	Auszählung intraepidermaler Nervenfasern in Hautbiopsien.....	85
6.4.1	Methodik: Morphologische Darstellung von Veränderungen des peripheren Nervensystems.....	85
6.4.2	Ergebnisse: Verminderte IENFD bei chronischer Extremitätenischämie .....	86
6.5	S100beta im Serum .....	92

6.5.1	Methodik: Ein Marker für Nervenzellschädigung.....	92
6.5.2	Ergebnisse: S100 als Marker für periphere Nervenschädigung bei pAVK? .....	93
6.6	Schlussfolgerung .....	94
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>96</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>99</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>114</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>116</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>117</b>
11.1	Schmerzfragebogen zur Patientenbefragung .....	117

# 1 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist einer der häufigsten Gründe für chronische Schmerzen der unteren Extremität. Etwa 16% der Allgemeinbevölkerung über 55 Jahre sind davon betroffen [20]. Aufgrund der alternden Bevölkerung und des kontinuierlichen Anstiegs kardiovaskulärer Risikofaktoren ist mit einem weiteren Anstieg zu rechnen [43; 109]. Die Schmerzen gehen mit einer Funktionseinschränkung einher und konnten nachweislich als einer der Hauptgründe für eine reduzierte Lebensqualität bei Patienten mit einer pAVK herangezogen werden [162; 190].

Der Schmerz stellt das Leitsymptom der pAVK dar. Er ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium und sein Auftreten ist relevant für die Klassifikation der chronischen Durchblutungsstörung. Zunächst reichen unter Belastung die kompensatorischen Mechanismen zur Erhaltung einer ausreichenden nutritiven Versorgung nicht mehr aus, um den Sauerstoffbedarf für das umliegende Gewebe zu decken. Die Patienten berichten über einen belastungsabhängigen Schmerz (Claudicatio intermittens = CI, Stadium II nach Fontaine). Bei fortschreitendem Gefäßverschluss verwandelt sich der Schmerz durch die unzureichende Versorgung der Extremität in einen Ruheschmerz mit zusätzlichen trophischen Störungen und Hautläsionen (chronisch kritische Extremitätenischämie = CLI, Stadium III bis IV nach Fontaine).

Die Pathogenese chronischer Ischämieschmerzen ist noch nicht vollständig geklärt. Studien lieferten nun wichtige Hinweise, dass es in Abhängigkeit vom pAVK-Stadium zu einer Veränderung der Schmerzqualität kommt. Sie zeigten eine neuropathische Komponente bei kritischer Extremitätenischämie. Bei der Untersuchung von Patienten mit pAVK mittels Quantitativ Sensorischer Testung (QST) konnten neben einem sensorischen Funktionsverlust auch Hinweise auf eine zentrale Sensibilisierung festgestellt werden [107]. Des Weiteren zeigte eine Patientenevaluation mit Hilfe diverser standardisierter Befragungsinstrumente, dass Patienten mit CI vorwiegend unter Schmerzen nozizeptiven Charakters leiden, während bei Patienten mit CLI neuropathische Schmerzkomponenten vorherrschen [168]. Letztere zeigten eine für die Neuropathie charakteristisch veränderte Sensibilität und typische Zeichen, die sich häufig in brennenden Spontanschmerzen, einschließenden Schmerzattacken sowie sensiblen Ausfällen oder auch Überempfindlichkeit auf äußere Reize äußern können. Der Wandel der Schmerzqualität legt nahe, dass sich die Pathomechanismen der Schmerzentstehung mit Fortschreiten der Extremitätenischämie verändern.

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert neuropathische Schmerzen als primäre Läsion oder Dysfunktion peripherer oder zentraler Anteile des Nervensystems [130]. Lang et al. und Regensteiner et al. konnten bereits zeigen, dass es im Rahmen einer chronisch kritischen Extremitätenischämie zu einer Schädigung des peripheren Nervensystems kommt [107; 163].

Die vorliegende Arbeit soll weitere Erkenntnisse zur Entstehung neuropathischer Schmerzanteile bei chronischer Ischämie bringen und zu einem besseren Verständnis von Ischämieschmerzen beitragen. Sie beschäftigt sich mit der Frage, ob eine chronische Ischämie am Beispiel der pAVK neben dem funktionellen Verlust der sensorischen Funktion auch mit einer Veränderung in der Morphologie, im Sinne einer reduzierten Dichte intraepidermaler Nervenfasern, einhergeht. Die Entnahme von Hautbiopsien erlaubt die Beurteilung der Nervenfaserdichte in der Epidermis und stellt eine geeignete und reproduzierbare Methode dar [123; 205]. Mittels Quantitativ Sensorischer Testung (QST) soll die sensorische Funktion in unterschiedlichen Stadien der pAVK geprüft und auf Zusammenhänge mit einer Abnahme intraepidermaler Fasern untersucht werden. Die Anwendung standardisierter Fragebögen (VAS, S-LANSS, NPSI, SF-MPQ und PDI) ermöglicht die Beurteilung von Schmerzintensität und Schmerzcharakter, Ausprägung neuropathischer Schmerzen und schmerzbedingter Beeinträchtigung [168]. Ergänzend soll die Bestimmung des Neuroproteins S100beta im Serum Informationen über das Ausmaß der Nervenzellschädigung liefern. Es wurde bereits mit Erfolg in der Diagnostik von ischämischen und traumatischen Schädigungen des ZNS eingesetzt [137].

Die Schmerzreduktion ist bereits erklärtes Therapieziel bei Patienten mit einer pAVK [142]. Bislang mangelt es jedoch an einem evidenzbasierten Konzept für eine effektive Schmerztherapie aufgrund unzureichender Kenntnisse. Der Leidensdruck der Patienten macht sich in einer körperlichen Funktionseinschränkung und verminderten Lebensqualität bemerkbar. Eine Studie konnte zeigen, dass das Ausmaß der Beeinträchtigung bei schwerer pAVK vergleichbar ist mit dem krebskranker Patienten oder Menschen mit chronischem Nieren- oder Herzleiden [190]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, die Schmerzmechanismen bei chronischen Ischämieschmerzen weiter zu erforschen. Der klinisch-wissenschaftliche Leitgedanke in der Schmerztherapie entwickelt sich zusehends in die Richtung, dass jeder Schmerzcharakter und -mechanismus eine spezifische Therapie erfordert [15; 16; 210]. Dies setzt zunächst eine grundlegende Unterscheidung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen voraus. Der Kernpunkt der Erforschung von Schmerzsyndromen liegt in der genauen Analyse von Schmerzqualität, ihrer Begleitsymptome

und des Schmerzmechanismus [86]. Gerade in der Erforschung neuropathischer Schmerzen ist eine rein ätiologische Einteilung der Schmerzsyndrome in den Hintergrund getreten zugunsten einer Mechanismus-basierten Einteilung [16; 210]. Dafür bedarf es jedoch besserer Kenntnisse über die Entstehung der Schmerzmechanismen.



## 2 Grundlagen

### 2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wird bedingt durch eine verengende (stenosierende) oder verschließende (okkludierende) Veränderung der Extremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta. In den meisten Fällen (90%) ist die untere Extremität betroffen. Ursächlich liegt der chronischen pAVK zu 95% eine Arteriosklerose zugrunde. Sie gehört in der heutigen Zeit zu einer der häufigsten Erkrankungen und kann alle arteriellen Gefäßregionen des Körpers betreffen. Die Diagnose einer pAVK besitzt somit nicht nur Bedeutung für den lokalen Extremitätenbefund, sondern dient auch als Indikatorerkrankung für eine generalisierte Arteriosklerose. Insbesondere in den Industrieländern ist durch den kontinuierlichen Anstieg der kardiovaskulären Risikofaktoren und aufgrund der steigenden Lebenserwartung eine wachsende Inzidenz der pAVK zu vernehmen. Man vermutet, dass das gefäßmedizinische Arbeitspensum bis 2020 um mehr als 40% steigen wird [72]. Andere und eher seltene Ursachen für die Manifestation einer pAVK sind entzündlicher, genetischer oder traumatischer Genese (insgesamt 5% der Fälle).

Zur Einschätzung der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bedient man sich nicht-invasiver Untersuchungsmethoden wie der Bestimmung des Dopplerindex zwischen Knöchel und Oberarm (ABI = Ankle-Brachial-Index). Dabei liegt der Grenzwert für die Diagnose einer pAVK mit hoher Sensitivität und Spezifität bei einem  $ABI \leq 0,9$  (Normwert  $\geq 1$ ) [142]. Je niedriger der Wert, desto ausgeprägter sind die arteriosklerotischen Veränderungen. Die letzten epidemiologischen Daten berichten über eine Gesamtprävalenz von 3 bis 10%. Dabei ist die Prävalenz altersabhängig und steigt mit höherem Lebensalter an. Es besteht eine positive Korrelation zum männlichen Geschlecht. In der deutschen Bevölkerung wird die Prävalenz für Männer bei 19,8%, für Frauen bei 16,8% angegeben [43]. Dabei sind Patienten mit asymptomatischer pAVK (Stadium I nach Fontaine) miteinberechnet. Die PARTNERS-Studie sammelte Prävalenzdaten von Risikopatienten ( $\geq 70$  Jahre oder 50 bis 69 Jahre mit gleichzeitigem Rauchen oder Diabetes) aus dem hausärztlichen Bereich der USA [75]. Hiernach zeigten 29% der Gesamtpopulation einen erniedrigten ABI oder eine manifeste pAVK. Prävalenzdaten für das Auftreten einer Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine) werden mit 0,6 bis 10% angegeben [57]. Bei der kritischen Extremitätenischämie

bei Patienten zwischen 40 und 69 Jahren liegen die Werte bei 0,26% (Männer) und 0,24% (Frauen) [85].

Zusammen mit anderen Erkrankungen des Kreislaufsystems stellt die pAVK eine der häufigsten Gründe für einen stationären Aufenthalt dar. Das statistische Bundesamt registrierte im Jahr 2004 140842 stationäre Behandlungen aufgrund der peripheren Verschlusskrankheit, das entspricht 0,8% aller Krankenhausaufenthalte in diesem Jahr. Laut einer Studie kostet ein pAVK-Patient in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums pro Jahr durchschnittlich 1792,45 € (Stadium IIa nach Fontaine) bis 6225,89 € (Stadium IV) [79]. Eine andere Arbeit berichtet sogar über Beträge in Höhe von 22420 € / Jahr / Patient (Stadium IV) [97]. Dabei dominierten die Kosten der stationären Behandlung mit 44,4%, wohingegen der Anteil für Medikamente bei 33,4% liegt [79].

Die obliterierenden Veränderungen der Gefäße bei der pAVK basieren bis auf wenige Ausnahmen auf einem primär systemisch-entzündlichen Prozess, der mit der Entstehung arteriosklerotischer Plaque einhergeht [57]. Die Histopathologie ist mit der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu vergleichen. Die Atherogenese beginnt zunächst mit der reversiblen Einlagerung von Cholesterin in der Gefäßwand, so genannten „fatty streaks“. Eine entzündliche Reaktion mit Ausschüttung von Chemo- und Zytokinen ist die Folge. Diese begünstigen weitere Einlagerungen und die Bildung von Cholesterinplaques. Die Plaques bleiben entweder stabil und engen das Gefäßlumen ein oder sie entwickeln eine dünne, instabile Fibrinkappe mit der Gefahr zu ulzerieren. Bei letzterem sind die Plaques dem Blutstrom exponiert, wodurch Thrombozyten aktiviert werden und Atherothrombosen bilden können. Diese können die Gefäße vollständig verschließen oder in andere Gefäßströme embolisieren.

Die Manifestation einer Arteriosklerose wird besonders gefördert durch die vaskulären Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Rauchen, Bluthochdruck und eine Fettstoffwechselstörung. Rauchen ist der wichtigste vom Patienten beeinflussbare Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung. Die Amputationsrate bei Rauchern ist elf Mal höher als bei Nichtrauchern [46]. Patienten, denen es gelingt mit dem Rauchen aufzuhören, haben laut einer Studie eine verbesserte Überlebensrate und ein reduziertes Risiko für Ruheschmerzen [87]. Auch ein Diabetes, Bluthochdruck und das männliche Geschlecht haben einen deutlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und erhöhen das Erkrankungsrisiko um das zwei- bis dreifache [45].

Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille ist der Fluss ( $F$ ) direkt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius ( $r$ ) ( $P$  = Druck,  $V$  = Viskosität,  $L$  = Gefäßlänge):

$$F = P \times r^4 / V \times L$$

Dies verdeutlicht, dass stenosierende bzw. okkludierende arteriosklerotische Veränderungen die periphere Durchblutung in hohem Maße einschränken können. Wenn physiologische Kompensationsmechanismen nicht mehr für eine ausreichende Zirkulation sorgen können, führt dies im nachgeschalteten Gewebe zu Ischämie, Hypoxie, einer eingeschränkten Mitochondrienfunktion und einer Akkumulation von Stoffwechselprodukten mit einem Abfall des pH-Werts [131; 147; 164]. Der Sauerstoff- und Nährstoffverbrauch kann im Rahmen der Minderdurchblutung nicht mehr gedeckt werden.

Die Ausprägung der Schmerzsymptomatik ist maßgebend für die klassische Stadieneinteilung der pAVK. Im deutschsprachigen Raum bedient man sich der Klassifikation nach Fontaine, wohingegen in angelsächsischen Gebieten hauptsächlich die Stadieneinteilung nach Rutherford benutzt wird. Diese Arbeit wendet die Einteilung nach Fontaine an. Die pAVK wird weiterhin nach Lokalisation der Stenose bzw. Okklusion in Becken-, Oberschenkel-, und Peripheren Typ eingeteilt. *Tabelle 1* erläutert im Folgenden die Klassifikationen nach Fontaine und nach Rutherford:

**Tabelle 1:** Klinische Einteilung der pAVK nach Fontaine und Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200 m	I	1	leichte Claudicatio intermittens
II b	Gehstrecke < 200 m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

Nach Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) [142]

Der Ischämieschmerz bei der pAVK wird zu den chronischen Schmerzsyndromen gezählt [105; 130]. Er äußert sich zunächst bei Belastung als Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine/moderate pAVK), welche aufgrund ihrer Symptomatik im Laiengebrauch auch als „Schaufensterkrankheit“ bezeichnet wird. Die verminderte Durchblutung reduziert die

schmerzfreie Gehstrecke auf etwa 20 bis 500 Meter und erfordert regelmäßige Pausen, beispielsweise in Form von Schaufensterbetrachten, um die Sauerstoffversorgung der Muskulatur zu verbessern. Die belastungsabhängigen Schmerzen werden als nozizeptive, meist starke, krampfartige oder ziehende Schmerzen beschrieben [168]. Nach Gehpausen werden sie schwächer oder verschwinden vollständig. Der Belastungsschmerz bei der CI äußert sich vor allem als muskulärer Tiefenschmerz. Der Ruheschmerz bei kritischer Extremitätenischämie (Stadium III bis IV nach Fontaine/schwere pAVK) manifestiert sich hingegen bei mangelnder Versorgung der Haut und Nerven vorwiegend an der Oberfläche [164]. Er wird als starker, durch Analgetika schwer kontrollierbarer Schmerz bezeichnet und tritt oft nachts verstärkt auf [170]. Die Ischämieschmerzen bei pAVK sind typischerweise lageabhängig und neigen zur Verbesserung, wenn das betroffene Bein tiefgelagert wird. Die Ausbildung von Ulcera und Gangrän ist Ausdruck einer stark verminderten arteriellen Mikrozirkulation (Stadium IV). Der Erhalt der betroffenen Extremität ist dann akut gefährdet.

Die Therapie der Ischämie trägt gleichzeitig einen Teil zur analgetischen Behandlung bei, da die Durchblutungsstörung für die Schmerzentstehung grundlegend ist. Ein weiterer essentieller Therapieansatz zur Verbesserung der peripheren Blutzirkulation ist die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren. Außerdem sollten andere arteriosklerotische Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Gefäßerkrankungen berücksichtigt werden. In Abhängigkeit vom klinischen Stadium steht die Reduktion der vaskulären Risikofaktoren (Stadium I nach Fontaine), die symptomatische Besserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit Erhalt der Mobilität und damit verbundener Steigerung der Lebensqualität (Stadium II) sowie der Erhalt der Extremität (Stadium III und IV) im Vordergrund [76; 142; 156]. Die Basisbehandlung umfasst Gehtraining zur Förderung der Kollateralisierung, Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion und die Kontrolle von Blutzucker, Bluthochdruck und Blutfetten. Ebenso ist die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel) indiziert, um die kardiovaskuläre Ereignisrate zu reduzieren [186]. Der Einsatz vasoaktiver Substanzen, wie Phosphodiesterasehemmer bei der CI oder Prostaglandinderivate bei der CLI, sind eine weitere Möglichkeit zur Steigerung des Blutstroms [19; 36]. Gerade bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie ist ein multidisziplinärer Behandlungsansatz sinnvoll, indem sowohl Schmerzen als auch vaskuläre Riskofaktoren und anderen Komorbiditäten unter Kontrolle gehalten werden [142]. Bei Neuropathien mit einem heruntergesetzten Schmerzempfinden sollte prophylaktisch auf Anwendung regelmäßiger Fußpflegen und auf ein geeignetes Schuhwerks geachtet werden. Es

besteht das Risiko, dass sich kleine Gewebedefekte zu Ulcera entwickeln, welche einer adäquaten Lokalthherapie und gegebenenfalls antibiotischer Behandlung bedürfen.

Bei fehlender Verbesserung der Symptomatik unter konservativer Therapie kommen invasive Möglichkeiten der Revaskularisierung in Betracht. Dies erfolgt entweder in Form von radiologisch-interventionellen Eingriffen (z.B. Perkutane Transluminale Angioplastie = PTA, Implantation von Stents, Thrombendarteriektomie = TEA) oder mittels gefäßchirurgischen Eingriffen (z.B. Bypass-Operation). In vielen Fällen verbessert dies zum einen die Schmerzsymptomatik [108] und somit auch die Lebensqualität, zum anderen wird die amputationsfreie Lebenszeit verlängert und die Heilungswahrscheinlichkeit von Ulzerationen erhöht [8]. Die arteriellen Rekonstruktionen können aber nicht das ursächliche Problem einer chronischen Progression der Arteriosklerose lösen. Sie führen auch nicht immer zur gewünschten Schmerzfreiheit. Neue Therapieansätze sehen eine Alternative in der Förderung der Angiogenese durch autologe Stammzelltherapien, benötigen aber noch weitere Langzeitergebnisse [114]. Wenn die zuvor angeführten Verfahren nicht durchführbar oder nicht Erfolg versprechend sind, können schließlich auch palliative Therapieansätze wie die Sympathikusblockade bzw. Neurolyse des lumbalen Grenzstrangs angewendet werden. Mit dem therapeutischen Ziel eine Gefäßweitstellung und verbesserter peripherer Durchblutung wird mittels perkutaner Injektion von Alkohol oder Phenol die sympathische Innervierung ausgeschaltet [81].

Die Prognose der pAVK ist durch die meist generalisierte Form der Arteriosklerose relativ ungünstig. Die Haupttodesursache stellt dabei die koronare Herzkrankheit dar [142]. Die jährliche Mortalitätsrate beträgt 2,4% [149]. Der ABI kann als wertvoller Marker für das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung hinzugezogen werden und korreliert bei Werten kleiner als 0,9 invers mit dem Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben [42; 61]. Dies zeigt sich insbesondere bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, deren Ein-Jahres-Mortalität bei 20% und das amputationsfreie Überleben nach drei Jahren bei 55% liegt [4; 209]. Die Prognose bei Patienten mit Diabetes mellitus ist noch schlechter, weil die Erkrankung aggressiver fortschreitet und größere Gefäße schneller von obstruktiven Veränderungen betroffen sein können [141]. Studien belegen, dass die Bedeutung der pAVK von Patienten und Ärzten unterschätzt wird und hinsichtlich der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen im Vergleich zu anderen Patienten mit Arteriosklerose unterbehandelt ist [25; 109; 149].

## 2.2 Ischämie und Schmerz

Die bisherigen Ansätze zur Erklärung der Schmerzentstehung bei chronischer Ischämie sind vielseitig. Die genauen Mechanismen der Pathogenese sind allerdings noch nicht vollständig geklärt. Rieger und Scheffler beschreiben in ihrer Arbeit mehrere Hypothesen [164]: Zum einen wird der Muskel und das zu versorgende Gewebe durch die obstruktiven Veränderungen der Arterien nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und wichtigen Nährstoffen versorgt. Es gibt ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und metabolischem Bedarf. Die Autoren sehen eine alleinige Hypoxie im Gewebe weniger als direkten Auslöser nozizeptiver Erregungen. Sie sehen den Grund vielmehr in der Entsorgungsstörung von schmerzauslösenden Stoffwechselendprodukten. Die verminderte Perfusion kann die akkumulierten Substanzen wie beispielsweise Kalium, Wasserstoffionen oder das von nozizeptiven Fasern ausgeschüttete Neuropeptid Substanz P nicht mehr auswaschen. Eine damit einhergehende Gewebezidifizierung mit nachweisbar erniedrigten pH-Werten wirkt schmerzerregend. Darüber hinaus wird in der gleichen Arbeit eine muskelsmechanische Schmerzgenese diskutiert. Eine reduzierte Konzentration des Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP), auch als „Weichmacher“ bezeichnet, erschwert womöglich die Lösung von Aktin-Myosin-Komplexen. Der Muskel erstarrt, welches für den Patienten als krampfartig und schmerzhaft empfunden wird [164]. Hierzu stellte Pipinos et al. anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen fest, dass pAVK-Patienten eine Vielzahl von krankhaften Veränderungen am Muskel aufwiesen [147]. Diese beruhten jedoch nicht wie erwartet auf einer reinen Perfusionsstörung und Sauerstoffarmut. Es wurden vielmehr ausgeprägte Defekte an den Mitochondrien im Muskel von pAVK-Patienten festgestellt, die für die Ursache einer Myopathie in Frage kommen können. Mitochondrien spielen eine wesentliche Rolle zur Bereitstellung der Energie in Form von ATP und in der Regulierung von Sauerstoffradikalen und Zelltod. Histomorphologische und biochemische Untersuchungen ergaben unter anderem, dass die Mitochondrien bei chronischer Durchblutungsstörung sowohl deutliche qualitative und quantitative Abnormalitäten als auch starke Schäden an ihrer DNA und eine verminderte Enzymaktivität aufzeigten. Danach sind Patienten mit einer pAVK aus bioenergetischem Standpunkt gesehen doppelt gefährdet. Einerseits wird die betroffene Extremität aufgrund der Gefäßverschlüsse mit Sauerstoff und Nährstoffen unterversorgt, andererseits können die defekten Mitochondrien die noch vorhandenen Bestände an Sauerstoff nicht effizient nutzen und in Energie umwandeln [147]. Außerdem wird die Entstehung von Ischämieschmerz mit einer Dysregulation des

sympathischen Nervensystems in Zusammenhang gebracht, indem eine paradoxe Engstellung der peripheren Gefäße die ohnehin schlechte Zirkulation noch weiter beeinträchtigt und trophische Störungen begünstigt [121].

### **2.3 Neuropathische Anteile beim Ischämieschmerz**

Es gibt verschiedene Formen chronischer Schmerzen, die sich in Bezug auf ihre Entstehungsmechanismen und therapeutischen Herangehensweisen unterscheiden. Zum einen ist der Nozizeptorschmerz zu nennen, der nach Gewebetraumen entsteht, wenn periphere und zentrale neuronale Strukturen noch intakt sind. Weiterhin gibt es den neuropathischen Schmerz, welcher nach Schädigung bzw. Dysfunktion des Nervensystems entsteht [15; 130]. Der Ischämieschmerz bei der pAVK gehört zum Formenkreis der chronischen Schmerzen und Studien deuten daraufhin, dass er in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums sowohl nozizeptive (CI) als auch neuropathische Anteile (CLI) besitzt [107; 168].

Traumata, Entzündungen, metabolische Erkrankungen oder Tumore können Ursachen für die Entstehung neuropathischer Schmerzen sein. Typische Beispiele sind die postzosterische Neuralgie, Phantomschmerzen, CRPS (Complex Regional Pain Syndrome), Tumorschmerzen bei Infiltration von Nervengewebe oder die diffus auftretende Polyneuropathie. Letztgenanntes ist in vielen Fällen mit einem langjährigen Diabetes mellitus in Zusammenhang zu bringen. Doch insbesondere bei älteren Menschen ist die Ätiologie einer Polyneuropathie häufig nicht eindeutig geklärt [77; 146]. Die Verletzungen an neuronalen Strukturen führen zu funktionellen und morphologischen Veränderungen, welche mit der Zeit irreversibel werden und sich in einer veränderten Schmerzphänomenologie äußern. Die Schmerzen bestehen trotz Gewebeheilung fort, so dass der Schmerz seinen biologischen Sinn verliert. Man nimmt an, dass die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung für neuropathischen Schmerz bei Nicht-Diabetikern bei etwa 5% liegt [38].

Patienten mit neuropathischen Schmerzen berichten typischerweise über Spontanschmerzen von brennendem Charakter und über einschließende Schmerzattacken. Ebenso leiden sie an evozierten Schmerzen mit Hyperalgesie und Allodynie sowie Parästhesien (Gefühl des Kribbelns und Ameisenlaufens) und Dysästhesien (unangenehm empfundene Parästhesien) [16; 30; 47]. Sie sind Beispiele für eine neuronale Überaktivität, auch bezeichnet als positive sensorische Phänomene. Demgegenüber stehen die ebenso vorkommenden negativen sensorischen Phänomene, die durch die Degeneration von Nervenfasern bedingt, eine

Reduktion der sensorischen Qualität mit Hypästhesie, verminderter Temperaturempfindung und Tiefensensibilität hervorrufen kann.

Bislang sind verschiedene Mechanismen bekannt, die zur Entstehung neuropathischer Schmerzsyndrome beitragen. Sie beruhen letztlich alle auf einer Veränderung der Informationsweiterleitung auf neuronaler Ebene. Die nozizeptiven Fasern in der Peripherie reagieren auf die Schäden mit einer gesteigerten Ruheaktivität und generieren ektoper Nervenimpulse. Sie können eine erhöhte Affinität für noradrenerge Substanzen ausbilden, so dass eine pathologische Kopplung von sympathischen und afferenten nozizeptiven Neuronen generiert werden kann [31]. Die fortdauernde Aktivität und Sensibilisierung im peripheren Nervensystem verstärkt die Schmerzwahrnehmung (Hyperalgesie) und kann den Schmerz langfristig unterhalten. Der andauernde nozizeptive „Input“ induziert auf Dauer eine dynamisch neuroplastische Veränderung im zentralen Nervensystem. Diese so genannte zentrale Sensibilisierung hat zur Folge, dass nozizeptive Neurone verstärkt auf C-Faser-Aktivität antworten („Wind-up“) und letztlich auch durch niederschwellige Mechanorezeptoren und Kaltrezeptoren erregt werden können. Verschiedene Formen der Allodynie sind die Folge. Außerdem können durch die Veränderung nozizeptiver Neurone eine anatomische Reorganisation synaptischer Strukturen im Hinterhorn des Rückenmarks ausgelöst werden, so dass intakte Berührungsaferenzen anatomisch neue Verbindungen mit zentralen nozizeptiven Fasern ausbilden. Aktivität in den Berührungsaferenzen wird dadurch zu Schmerz [211]. Weitere zentrale Mechanismen wie eine zerebrale somatotopische Reorganisation sowie der Wegfall zentraler Hemmung über Interneurone (zentrale Disinhibition) werden ebenfalls für die Entstehung neuropathischer Schmerzen in Betracht gezogen. Letztgenanntes wird als Ursache für die Entstehung paradoxer Hitzeempfindungen angesehen. Entscheidend dabei ist, dass diese Mechanismen nicht bestimmten Krankheiten ätiologisch zugeordnet werden können. Eher erlaubt die Bestimmung von Schmerztyp und spezifischen sensorischen Symptomen einen Rückschluss auf den Entstehungsmechanismus. Demnach können Patienten mit dem gleichen Krankheitsbild andersartige Schmerzsyndrome mit unterschiedlicher Pathogenese besitzen. Dies erfordert eine jeweils spezifisch angepasste mechanismus-basierte Schmerztherapie.

Die Modifikation des Schmerztyps ist auch am Beispiel der pAVK dokumentiert worden. In einer Patientenbefragung mithilfe standardisierter Schmerzfragebögen beschrieben Patienten mit kritischer Extremitätenischämie das Auftreten typischer Phänomene neuropathischer Schmerzen [168]. Weiterhin traten bei der sensorischen Untersuchung mittels QST unabhängig von einem begleitenden Diabetes mellitus die oben erwähnten negativen als auch



positiven sensorischen Zeichen auf. So wurden bei schwerer pAVK sowohl Zeichen erhöhter Detektionsschwellen, paradoxe Hitzeempfindungen und ein Anstieg der Wind-up-Ratio registriert. Nicht zuletzt gab das Auftreten von Allodynie Hinweise auf eine zentrale Sensibilisierung [107]. Klinische und morphologische Untersuchungen bei Patienten mit chronischer Ischämie zeigten pathologische Veränderungen. Laghi et al stellte hierzu fest, dass mit Fortschreiten des Ischämiegrades die Nervenleitgeschwindigkeit abnahm [103]. Weinberg et al. zeigte im Rahmen einer chronischen Ischämie ebenfalls eine Funktionsstörung der peripheren Nerven im Sinne einer sensorischen Neuropathie. Seine Untersuchungen ergaben unter anderem pathologisch veränderte Kälte-detektionsschwellen sowie Nervenaktionspotentialen und auffällige klinisch-neurologische Untersuchungen [207]. In einer weiteren Studie verdeutlichten licht- und elektronenmikroskopische Aufnahmen von Nervenbiopsien fokale Schädigungen bei pAVK-Patienten ohne Diabetes mellitus, die mit einer Abnahme der Dichte myelinisierter Fasern in den Faszikeln, Demyelinisierungen und Remyelinisierungen, perineuralen Ödemen und Verdickungen endothelialer Zellen an Nervenfasern einhergingen [143]. Weitere histomorphologische Untersuchungen zeigten Veränderungen an den Vasa nervorum in Form von angeschwollenen Endothelzellen, einer verdickten Basalmembran und Intima sowie einer degenerierten und fibrosierten Media. Gemeinsam mit den zugleich vorkommenden Mikrothromben verschlossen sie das Lumen der Nerven versorgenden Gefäße [49; 58]. Dies kann der Grund für eine ischämiebedingte Nervenläsion und Entstehung neuropathischer Schmerzen sein.

## **2.4 Untersuchung peripherer Neuropathien**

Eine chronische Ischämie kann mit einer sensorischen Neuropathie und einer Beteiligung dünner myelinisierter (A $\delta$ -Fasern) und unmyelinisierter Nervenfasern (C-Fasern) einhergehen [107; 207]. Häufig ist eine so genannte Small-fiber-Neuropathie Ursache für die Manifestation ausgeprägter neuropathischer Schmerzen [129]. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schmerzen und elektrophysiologischen oder morphologischen Veränderungen an peripheren Nerven wird bereits seit vielen Jahren erforscht. Spezielle Untersuchungstechniken wie die Durchführung von Nervenbiopsien oder Messungen von Nervenleitgeschwindigkeiten sowie Nervenaktionspotentialen erlauben eine Evaluation von Funktionsstörungen. Allerdings testen sie vorrangig die Funktion dicker myelinisierter Fasern, so dass ein normaler Befund keine Aussage über die Funktion dünner Nervenfasern gibt.

Zudem setzen die teilweise invasive Technik und mögliche Spätkomplikation diesen Untersuchungen ihre Grenzen.

Eine geeignete reproduzierbare und valide Methodik zur Beurteilung dünner Nervenfasern stellt die Quantifizierung intraepidermaler Nervenfasern (IENF) mittels Hautstanzbiopsie dar [122; 187; 205]. Sie wurde bereits in vielen Studien zur Untersuchung von Small-fiber-Neuropathien angewendet und stellt auch in dieser Arbeit einen wesentlichen Bestandteil der Methodik dar. Ein bekanntes Beispiel für eine Small-fiber-Neuropathie ist die diabetische Neuropathie. Durch die Entnahme von Hautbiopsien konnte mehrfach ein Verlust der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) in Abhängigkeit von der Diabetesdauer nachgewiesen werden [18; 74; 92; 148; 151; 180]. Auch bei anderen Small-fiber-Neuropathien, wie bei der HIV-Infektion oder familiären Amyloid-Neuropathie, konnte die Entnahme von Hautbiopsien aufschlussreiche Informationen über eine periphere Nervenschädigung geben [153; 213].

Bislang gibt es wenige Arbeiten, die sich mit der Hautinnervation bei chronischer Ischämie beschäftigen. Sao et al. diskutierte eine sensorische Neuropathie bei Patienten mit Vaskulitis, die letztlich wegen der entzündlich veränderten, obstruktiven Vasa nervorum ischämisch bedingt war [179]. Hierzu konnte ein morphologisches Korrelat im Sinne einer Vaskulitis-assoziierten Abnahme der IENFD erfasst werden [117; 200].

Eine weitere, mittlerweile häufig angewandte Methodik zur Untersuchung von Neuropathien stellt die Quantitativ Sensorische Testung (QST) dar. Sie liefert Informationen über das sensorische Symptomprofil, indem alle Submodalitäten des somatosensorischen Systems überprüft werden [198]. Sie erfasst typische neuropathische Zeichen und ermöglicht die Quantifizierung von Funktionsverlust (Hypästhesie, Hypalgesie) und -gewinn (Allodynie, Hyperalgesie). Die QST wurde bereits mit Erfolg bei der Evaluation ischämischer Neuropathien angewendet und fand ebenfalls in dieser Studie Anwendung [106; 107].

Inwieweit eine periphere Neuropathie mit einem Anstieg des Neuroproteins S100 in Zusammenhang zu bringen ist, konnte aufgrund fehlender Daten noch nicht eindeutig geklärt werden. Der Schwannzellmarker ist nicht nur im zentralen Nervensystem lokalisiert, sondern auch im peripheren neuronalen Gewebe [6; 62; 83]. Ebenezer et al. stellte die Degeneration von peripheren Fasern in Hautbiopsien dar, die mithilfe von immunhistochemischen Anfärbungen von S100 markiert und deutlich gemacht wurden [50]. Hypothetisch lässt sich bei einer peripheren Neuropathie auch eine Erhöhung des S100-Proteins im Serum vermuten.

## 2.5 Evaluation von Schmerzen

Die IASP definiert den Schmerz folgendermaßen: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache.“ [130]

Diese Beschreibung enthält den wichtigen Hinweis, dass es sich bei Schmerzen um eine subjektive Wahrnehmung handelt. Der Satz impliziert auch, dass die Personen Schmerz empfinden können, wenn keine Gewebeschädigung vorliegt. Dies kann bei chronifizierten Schmerzen der Fall sein. Eine externe und objektive Beurteilung des Schmerzphänomens fällt dann zunehmend schwerer und kann Patient und Arzt im klinischen Alltag vor Herausforderungen stellen. Darüber hinaus können das Bewusstsein, persönliche Erfahrungen, Verhalten, Kultur und der religiöse Hintergrund den Schmerz und seine Verarbeitung individuell beeinflussen, so dass die Interpretationsmöglichkeiten von Schmerz teils großen Spielraum besitzen [110]. Mittlerweile ist man dazu übergegangen, den Schmerz als ein Komplex von Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychischen und sozialen Komponenten anzusehen. Dies wird unter der Bezeichnung des Bio-Psycho-Sozialen Schmerzmodells zusammengefasst. Der Vorgang und das Ergebnis der Verarbeitung von Schmerzreizen im Organismus werden demnach nicht nur von außen bestimmt, sondern sind zugleich ein Abbild der Person selbst [176]. Um die subjektive Wahrnehmung Schmerz zuverlässig evaluieren zu können, bedarf es demnach der individuellen Selbstbeurteilung des Betroffenen. Auch in wissenschaftlichen Untersuchungen lässt es sich nicht vermeiden, sich auf die Äußerung des Patienten zu beziehen.

Es bleibt zwar diffizil den Schmerz als Gesamtphänomen zu erfassen, aber seine Eigenschaften und Merkmale lassen sich quantitativ und qualitativ messen. In der Schmerztherapie stellen Schmerzskaleten und standardisierte Fragebögen die gängigen Instrumente zur Untersuchung von Schmerzsyndromen dar. Sie helfen dem Patienten sich auszudrücken und seine Antworten systematisch zu erfassen. Die Visuelle Analogskala (VAS) zur Aufzeichnung der Schmerzintensität und der McGill-Schmerzfragebogen sind in Klinik und Forschung weit verbreitet [129]. Letztgenannter dient der Untersuchung der Schmerzqualität auf sensorischer, affektiver und evaluativer Ebene und wurde in dieser Arbeit in seiner kurzen Fassung, dem Short Form-McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), verwendet [126].

In den letzten Jahren wurden zudem Fragebögen etabliert, die eine Evaluation von Schmerzen neuropathischen Ursprungs erlauben. Beispiele hierfür sind der Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) [21], Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) [29], DN4 [28], Pain Detect<sup>TM</sup> [55] sowie Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) [11; 100]. Sie eruieren die charakteristisch neuropathischen Erscheinungen und benutzen Umschreibungen wie „brennend“ oder „einschießend“ und fragen nach Gefühlsstörungen (Kribbeln, Ameisenlaufen) sowie Begleitsymptomen (Taubheit, Veränderung der Hautfarbe). In dieser Studie wurde die vom Patienten selbst auszufüllende Version des LANSS (S-LANSS) gewählt, welche eine Differenzierung zwischen Schmerzen nozizeptiven und neuropathischen Ursprungs (Pain Of Predominantly Neuropathic Origin = POPNO) ermöglicht [21]. Darüber hinaus wurde der NPSI hinzugezogen, um die Ausprägung der typischen Symptome neuropathischer Schmerzen quantitativ zu erfassen.

Chronische Schmerzen haben einen ausgeprägten Einfluss auf Funktionsfähigkeit und somit Lebensqualität. Die Beeinträchtigung ist aber nicht identisch mit der Schmerzstärke. Es gibt spezielle Fragebögen, die einer quantitativen Einschätzung der schmerzbedingten Beeinträchtigung im Alltag dienen. Einer davon ist der so genannte Pain Disability Index (PDI) [34; 192; 193]. Er erfragt, inwieweit die Schmerzen auf fakultative (z. B. Hobby, Arbeit, Erholung) als auch obligate Tätigkeiten (z. B. Atmen, Schlafen) störend einwirken. Da die Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit ein ernstzunehmender Punkt in der Evaluation der Schmerzwahrnehmung ist, wurde der PDI ebenfalls in die Studie integriert.

### 3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Der chronische Ischämieschmerz im Rahmen einer pAVK ist ein häufiges Krankheitsbild in unserer Bevölkerung. Gerade im fortgeschrittenen Stadium (Stadium III und IV nach Fontaine) stellt er für die behandelnden Ärzte eine Herausforderung dar. Patienten leiden unter der Durchblutungsstörung und fühlen sich durch die damit einhergehenden Schmerzen in ihrer Funktionsfähigkeit und Lebensqualität stark beeinträchtigt. Bislang gibt es noch kein evidenzbasiertes Schmerzkonzept, um diesen Zustand für Arzt und Patient zu erleichtern.

Obwohl schon viele Hypothesen aufgestellt wurden, die sich mit der Entstehung von Ischämieschmerzen beschäftigen, ist die Schmerzgenese noch nicht eindeutig geklärt. Wichtige Hinweise lieferten neuere Arbeiten, welche in Abhängigkeit vom pAVK-Stadium eine nozizeptive (Stadium II nach Fontaine) und im späteren Verlauf eine neuropathische Komponente (Stadium III bis IV) beim chronischen Ischämieschmerz feststellten [107; 168]. Da die Grundzüge der Schmerztherapie eine generelle Unterscheidung zwischen einem nozizeptiven und neuropathischen Schmerz erfordern, ist diese Erkenntnis hinsichtlich einer Verbesserung der Schmerztherapie ein wesentlicher Schritt [15; 16; 86]. Der aktuelle Leitgedanke in der Forschung neuropathischer Schmerzen richtet sich nach der Idee, dass jeder einzelne Schmerzmechanismus eine spezifische Therapie erfordert. [16; 210]. Für eine solche Mechanismus-orientierte Therapie bei chronischen Ischämieschmerzen bedarf es weiteren Informationen, um die Entstehungsmechanismen besser zu verstehen.

Ziel dieser Arbeit ist es, Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung ein sensorisches Profil zuzuordnen, nozizeptive bzw. neuropathische Schmerzcharakteristika hervorzuheben und anhand eines morphologischen Korrelats Hinweise über Veränderungen peripherer Nerven zu erhalten. Die Befragung von Patienten mittels standardisierter Fragebögen ermöglicht eine Aussage über das Schmerzphänomen aus Sicht des Betroffenen und hebt typische Zeichen neuropathischer Schmerzkomponenten hervor. Durch die Anwendung der Quantitativ Sensorischen Testung (QST) werden zusätzliche Informationen über eine sensorische Neuropathie und über Funktionsveränderungen dünner Nervenfasern erfasst. Die Ergebnisse von Fragebögen und QST bilden gemeinsam das sensorische Profil für jeden pAVK-Patienten. Das morphologische Korrelat wird über die Beurteilung der Hautinnervation im Sinne einer Abnahme der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) veranschaulicht. Unterstützend soll überprüft werden, ob eine Schädigung peripherer Nerven mit einem Anstieg des Neuroproteins S100 einhergeht.

Folgende Fragestellungen bestimmen das Vorhaben dieser Arbeit:

Primäres Studienziel:

- Geht eine chronische Durchblutungsstörung bei pAVK mit einem Verlust der intraepidermalen Nervenfaserdichte einher?

Sekundäre Studienziele:

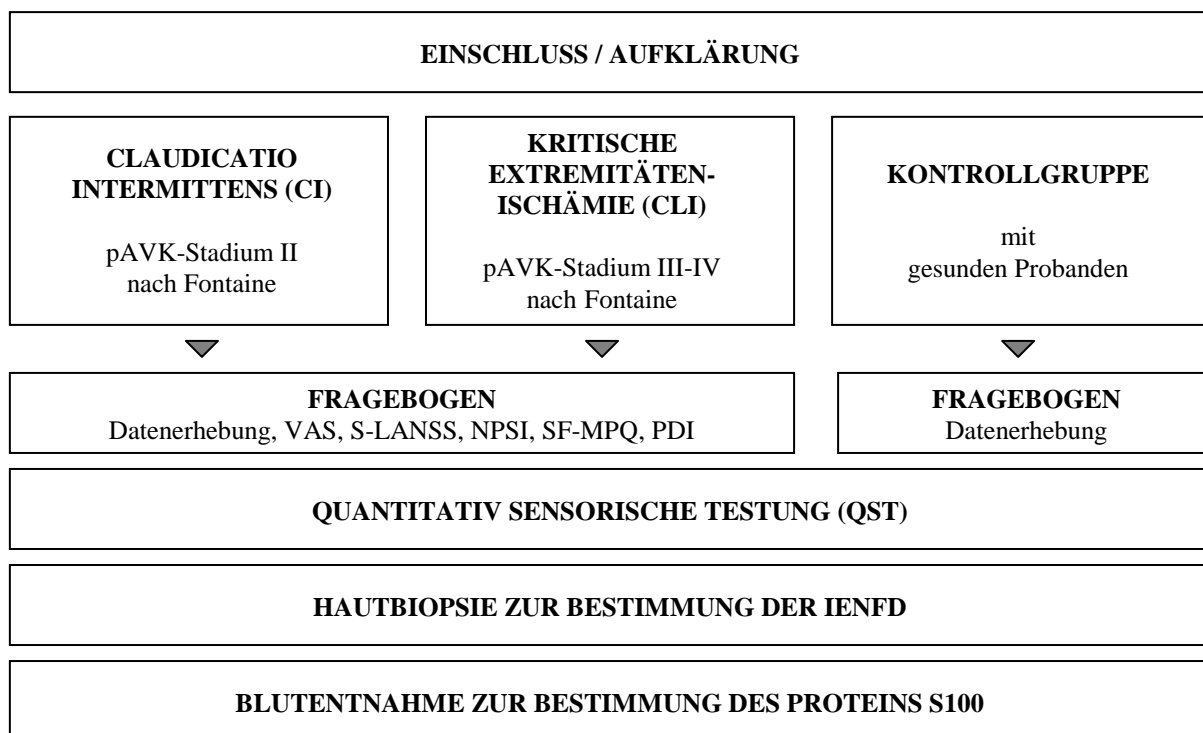
- Korreliert dieser Verlust an Nervenfasern mit sensorischen Verlusten und Veränderungen?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Verlust intraepidermaler Nervenfasern und den Ergebnissen der Fragebögen hinsichtlich des Schmerzcharakters (S-LANSS, NPSI), Schmerzqualität (SF-MPQ) und schmerzbedingter Beeinträchtigung (PDI)?
- Lassen sich Unterschiede in den Werten von S100 im Serum bei Patienten mit Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine), kritischer Extremitätenischämie (Stadium III bis IV) und gesunden Kontrollprobanden feststellen?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen den Befunden der IENFD und S100beta im Serum?
- Gibt es Unterschiede in der IENFD zwischen Patienten mit und ohne einen begleitenden Diabetes mellitus?

Eine Abnahme der IENFD spricht für eine Schädigung des peripheren Nervensystems. Unterlegt durch die Ergebnisse von QST und Fragebögen kann dies einen weiteren wichtigen Hinweis für das Vorhandensein einer neuropathischen Schmerzkomponente bei kritischer Extremitätenischämie bei Patienten mit pAVK liefern.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studienablauf

Der Studienablauf dieser Arbeit bestand im Wesentlichen aus folgenden Schritten: Zunächst erfolgte die Patienten- und Probandenrekrutierung. Es wurden die Daten von Patienten- und Probandencharakteristika vollständig erhoben und die Schmerzcharakteristika mittels validierter Befragungsinstrumente evaluiert. Anschließend wurden die Patienten mit pAVK als auch die gesunden Kontrollprobanden zur Beurteilung der sensorischen Funktion einer Quantitativ Sensorischen Testung (QST) unterzogen. Daraufhin erfolgten die Entnahme einer Hautstanzbiopsie zur Quantifizierung der IENFD sowie eine Blutabnahme zur Bestimmung des Neuroproteins S100beta im Serum (siehe Schaubild).



### Ethikantrag

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (aktualisierte Version, Tokyo 2004) und in Anlehnung an die „ICH E6 Guideline for Good Clinical Practice“ durchgeführt. Vor Durchführung der Studie wurde ein Votum der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethikkommission (Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU) eingeholt. In der Studie wurden nur Patienten und Probanden

aufgenommen, die über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt wurden und ihre Bereitschaft zur Teilnahme freiwillig erklärt haben. Die Einverständniserklärung der Patienten und Probanden erfolgte in schriftlicher Form.

### **Patienten / Probanden**

Die Diagnosestellung der pAVK erfolgte in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Angiologie und der Gefäßchirurgie der medizinischen Poliklinik (Klinikum der Universität München, LMU, Campus Innenstadt). Insgesamt nahmen 40 Patienten mit pAVK im Stadium II bis IV nach Fontaine teil, jeweils 20 in der Gruppe mit Claudicatio intermittens und der Gruppe mit kritischer Extremitätenischämie. Voraussetzung war, dass die Teilnehmer einwilligungsfähig und in der Lage waren, die Fragebögen zu verstehen, diese selbständig auszufüllen und bei QST und Entnahme der Hautbiopsie zu kooperieren. Die Teilnahme erfolgte freiwillig nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und konnte zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile abgebrochen werden. Für jeden Teilnehmer bestand ein Versicherungsschutz mit einer maximalen Deckungssumme von 500000 € pro Patient und Proband.

### **Einschlusskriterien:**

- Alter > 40 Jahre
- Gesicherte Diagnose der pAVK:

Dazu zählten Patienten mit Claudicatio intermittens oder Patienten mit kritischer Extremitätenischämie mit Indikation zur Bypass-Operation oder Unterschenkelamputation. Die Diagnose einer pAVK wurde durch die Kollegen der Angiologie und der Gefäßchirurgie gestellt und anhand folgender klinischer Befunde belegt:

- Ankle-Brachial-Index (ABI)
- Knöcheldruck in Ruhe (mmHg)
- Duplexsonographie
- Oszillographie



- Bildgebung mit Nachweis einer hochgradigen Stenose oder Verschluss eines Gefäßes.

**Ausschlusskriterien:**

- Andere Erkrankungsformen, welche die periphere Sensibilität beeinflussten
- Neuropathie sonstiger Genese
- Chronische Schmerzsyndrome anderer Genese
- Kutane Veränderungen wie z.B. Verbrennungen oder Narben
- Schwangerschaft und Stillzeit

Bei der Auswahl der Kontrollprobanden galten dieselben Ausschlusskriterien wie bei den Patienten mit pAVK. Sie sollten über 40 Jahre alt sein und wurden in Kooperation mit den Ärzten von den chirurgischen Stationen (Chirurgische Klinik der Universität LMU München, Campus Innenstadt) oder aus dem Bekanntenkreis rekrutiert. Voraussetzung zur Teilnahme waren ebenso Einwilligungsfähigkeit und ausreichendes Verständnis und Kooperation für die Studienanforderungen. Ausschlusskriterien waren die Diagnose einer pAVK, ein begleitender Diabetes mellitus Typ I oder II und die Einnahme von Schmerzmitteln in den vorangegangenen 24 Stunden.

## **4.2 Befragung von Patienten mit pAVK und von Kontrollprobanden**

Die Befragung der Patienten mit symptomatischer pAVK bestand aus einem Datenerhebungsbogen und verschiedenen Schmerzfragebögen (VAS, S-LANSS, NPSI, SF-MPQ, PDI). Kontrollprobanden erhielten lediglich den Datenerhebungsbogen ohne den Schmerzfragebogen. Die Befragungsinstrumente sind im Anhang zu finden.

### **4.2.1 Datenerhebungsbogen**

Der Datenerhebungsbogen diente der Dokumentation von Patientenangaben über Symptomausprägung und Vorkommen kardiovaskulärer Risikofaktoren. Gleichzeitig wurden die angiologischen Befunde aus Patientenakte und Arztbriefen schriftlich festgehalten, welche die Diagnose einer pAVK sicherten. Der Datenerhebungsbogen umfasste im Wesentlichen zwei Teile:

Im ersten Teil wurde der Patient zu Risikofaktoren befragt, die zur Entstehung einer Gefäßerkrankung beitragen (Alter, Übergewicht und Body-Mass-Index, Zigarettenrauchen inklusive Packyears, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, positive Familienanamnese hinsichtlich Gefäßerkrankungen, bekannte koronare Herzkrankheit oder andere Gefäßerkrankungen wie Carotisstenose oder Zustand nach Schlaganfall). Des Weiteren wurde die genaue Lokalisation der Schmerzen dokumentiert. Der Patient wurde gebeten, spontan und mit eigenen Worten seinen Schmerz zu beschreiben. Schließlich wurden typische Symptome einer pAVK erfragt, wie Vorhandensein und Dauer einer Claudicatio intermittens oder ein vorhandenes Kälteempfinden. Neben apparativen Maßnahmen boten anamnestische Fragen nach Ruheschmerz, Verbesserung der Schmerzen bei Tieflagerung oder Verschlechterung der Schmerzen bei Hochlagerung der Extremität sowie Vorhandensein nach Ulcera wichtige zusätzliche Hinweise [85].

Der zweite Teil des Datenerhebungsbogens diente einerseits der Objektivierung und Ergänzung der zuvor genannten Patientenangaben, andererseits der Erfassung zuvor erhobener angiologischer Befunde. Es wurden Parameter zur Diagnose einer pAVK und die Stadieneinteilung nach Fontaine dokumentiert. Darüber hinaus wurden Indikationen für geplante Interventionen sowie vergangene Eingriffe erfasst. Schließlich wurde das Vorhandensein einer symptomatischen Schmerztherapie sowie einer medikamentösen Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erfragt.

#### **4.2.2 Fragebogen zu chronischem Ischämieschmerz bei pAVK**

Der Schmerzfragebogen umfasste vier validierte Befragungsinstrumente und einen Abschnitt zur Befragung von Schmerzintensität und Schmerzlokalisierung. Die Kombination dieser Fragebögen ermöglichte unter anderem eine Differenzierung des Schmerzcharakters. Sie dienten einer gezielten Ausarbeitung neuropathischer Schmerzmerkmale und erfassten zudem die Ausprägung bestimmter Schmerzqualitäten. Weiterhin wurde untersucht, inwieweit die Patienten mit symptomatischer pAVK durch die Schmerzen in ihrem Alltag beeinträchtigt waren. Die Teilnehmer erhielten ausreichend Zeit, um in Ruhe den Fragebogen selbstständig zu bearbeiten. Die gleiche Zusammenstellung dieser Befragungsinstrumente wurde in deutscher Sprache bereits in einer früheren Arbeit von Rüger et al. verwendet [168].

## **Intensität und Lokalisation der Schmerzen**

Zu Beginn der Frageserie wurde der Patient gebeten, die genaue Lokalisation der Schmerzen anzugeben. Mehrfachnennungen bezüglich Körperseite und den Arealen Fuß, Wade, Oberschenkel und Gesäß waren möglich. Außerdem sollten die Schmerzen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung in ihrer Intensität auf einer Visuellen Analogskala (VAS) von 0 (= keine Schmerzen) bis 10 (= schlimmste vorstellbare Schmerzen) evaluiert werden.

## **Self-report-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS)**

Ziel der Anwendung des S-LANSS war es, neuropathische und nicht-neuropathische Anteile bei Ischämieschmerzen in Abhängigkeit des pAVK-Stadiums zu erkennen. In dieser Studie wurde eine eigens auszufüllende Fassung des Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs von Bennett et al. angewendet (Self-report-LANSS oder S-LANSS) [23]. Gemeinsam mit dem Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) von Bouhassira et al. [29] zählt der S-LANSS zu den Frageinstrumenten, die den Schmerz überwiegend neuropathischen Ursprungs (POPNO = Pain of Predominantly Neuropathic Origin) identifiziert und ihn von Schmerzen nozizeptiven Charakters differenziert [22; 23]. Ähnlich anderer Neuropathiefragebögen, beispielsweise dem Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) [28], Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) [11; 100], Pain Detect<sup>TM</sup> [55] oder der ID-Pain [155], bedient sich der S-LANSS bestimmten Begriffen wie „kribbeln“, „Gefühl wie Nadelstiche“, „wie ein Stromschlag einschießend“, „anfallsartig“, welche typischerweise bei der Beschreibung einer Neuropathie vorkommen.

Der vollständige S-LANSS besteht aus einer numerischen Schmerzskala (0 bis 10), einem Körperschema zum Einzeichnen der Schmerzlokalisierung und sieben Fragen, welche die typischen Symptome (Gefühlsstörungen, autonome Reaktionen wie Farbveränderung der Haut, Allodynie, attackenartiger oder brennender Schmerz) und klinischen Zeichen (erhöhte Berührungs- oder Druckempfindlichkeit im betroffenen Gebiet) neuropathischer Schmerzen erfassen [21]. In dieser Arbeit wurde der S-LANSS auf die sieben Fragen reduziert, da Schmerzlokalisierung und -intensität bereits zuvor im Fragebogen beurteilt wurden. Die Antworten auf die Fragen werden mit einer Punktzahl belegt, die addiert zu einer Summe Auskunft über den Schmerzursprung geben. Summenwerte ab zwölf von einer maximal zu erreichenden Punktzahl von 24 weisen auf einen Schmerz vorwiegend neuropathischen Ursprungs hin (POPNO). Verglichen mit der klinischen Untersuchung, identifiziert der S-

LANSS 73% bis 75% der Schmerztypen in korrekter Weise und weist in der selbstständig auszufüllenden Form eine Sensitivität von 74% bis 78% auf [21]. Des Weiteren wurde eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des S-LANSS und dem Urteil diagnostizierender Ärzte und anderen Befragungsinstrumenten beschrieben [21].

### **Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)**

Der Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) von Bouhassira et al. dient der Differenzierung klinisch relevanter Symptome bei neuropathischen Schmerzen und erfasst diese quantitativ in ihrer Ausprägung [29]. Hierbei werden fünf charakteristische Merkmale neuropathischer Schmerzen hervorgehoben und in zehn Fragen anhand einer numerischen Skala von 0 (= nicht vorhanden) bis 10 (= schlimmste vorstellbarste Ausprägung) evaluiert. Zwei weitere Fragen dokumentieren den zeitlichen Verlauf der Schmerzen. Die fünf Hauptmerkmale bestehen aus *Brennen (spontaner Oberflächenschmerz)*, *Druck (spontaner Tiefenschmerz)*, *attackenartiger Schmerz*, *evozierter Schmerz* und *Parästhesien/Dysästhesien*. Der so genannte Summenscore errechnet sich aus den individuellen Wertungen der zehn Fragen und erreicht eine Maximalpunktzahl von 100. Für jedes Hauptmerkmal wird zudem ein Subscore berechnet. So setzt sich beispielsweise der Subscore *Evozierter Schmerz* aus Frage 8 (Schmerzen durch Reiben), Frage 9 (Schmerzen durch Druck) und Frage 10 (Schmerzen durch Kontakt mit einem kalten Gegenstand) zusammen, welcher durch die Anzahl der Fragen (in diesem Beispiel also drei) geteilt wird. Es ergibt sich ein Wert von 0 bis 10. Der NPSI als Befragungsinstrument ist valide und reliabel, weiterhin dient er auch zur Überprüfung der Wirksamkeit einer Schmerztherapie [29].

### **Pain Disability Index (PDI)**

Neben der Evaluation der Schmerzen wurde in dieser Studie auch das Ausmaß der schmerzbedingten Beeinträchtigung im Alltag begutachtet. Der Pain Disability Index (PDI) umfasst sieben Fragen, von denen Frage 1 bis 5 die Beeinflussung fakultativer Tätigkeiten im Alltagsleben (familiäre und häusliche Verpflichtungen, Erholung, soziale Aktivitäten, Beruf und Sexualleben) und Frage 6 bis 7 die Beeinträchtigung obligater Tätigkeiten (Selbstversorgung, lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen, Atmen) evaluiert. Antworten sind mittels numerischer Angaben auf einer Skala von 0 (= keine Beeinträchtigung) bis 10 (= völlige Beeinträchtigung) vom Patienten selbstständig anzugeben.

Es errechnet sich ein möglicher Gesamtwert von 0 bis 70, welcher am Ende in Prozentwerte umgerechnet wird (ein Punktwert von 70 entspricht 100% Beeinträchtigung).

Der PDI bewies in psychometrischen Untersuchungen seinen Nutzen als geeignetes Befragungsinstrument für Klinik und Forschung [193]. Im Rahmen einer Studie konnte im Vergleich mit einem weiteren Frageinstrument, dem Oswestry Disability Questionnaire (ODQ), der Nutzen und die Reliabilität des PDI bei der Ermittlung schmerzbedingter Beeinträchtigung bekräftigt werden [65]. Die Faktorenanalyse in vorherigen Arbeiten wurde teilweise unterschiedlich gehandhabt und führte dadurch zu uneinheitlichen Ergebnissen: Tait et al. bevorzugten eine Auswertung nach dem Zwei-Faktoren-Verfahren, indem fakultative und obligate Tätigkeiten separat voneinander bewertet wurden [193]. Chibnall et al. hingegen arbeiteten mit der Ein-Faktoren-Auswertung und sahen einen Gesamtwert zur Ergebnisanalyse vor [34]. Schließlich ermittelten Grönblad et al. in einer weiteren Studie einen prozentualen PDI-Wert, um eine übersichtliche Auswertung des PDI-Fragbogens zu erzeugen [65]. Diese Arbeit verwendete sowohl den Gesamtwert, den prozentualen Wert als auch das oben genannte Zwei-Faktoren-Verfahren, um die Beeinträchtigung im Alltagsleben im Rahmen einer pAVK zu erfassen.

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

Der McGill Pain Questionnaire (MPQ) ist einer der meist angewandten Befragungsinstrumente zur Evaluierung von Schmerzen [129; 174]. Er liefert übersichtliche Informationen über die Qualität der Schmerzen und ermöglichte auch in dieser Studie eine umfassende Betrachtung über sensorische, affektive und evaluative Schmerzerfahrungen in unterschiedlichen pAVK-Stadien.

Der klassische McGill-Fragebogen ist unterteilt in eine Auflistung von Adjektiven, einer Schmerzskala und Fragen zur Lokalisation und zeitlichen Veränderungen der Schmerzen [125]. Die Adjektive drücken dem Rang nach geordnet die Stärke der Empfindung aus und bewerten die Schmerzen auf sensorischer, affektiver und evaluativer Ebene [127]. Der Befragte wählt schließlich die Begriffe aus, die am besten auf seinen Schmerzzustand zutreffen. Der MPQ wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen in mehrere Sprachen übersetzt, validiert und in Studien verwendet [95; 128; 160; 191]. Diese Arbeit setzte eine von Melzack et al. verkürzte Version des MPQ ein: den Short Form-McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) [126]. Zur Beschreibung der Schmerzqualität stehen 15 Adjektive zur Verfügung, von denen

elf die sensorische und vier die affektive Komponente darstellen. Die Patienten wurden gebeten, das Ausmaß jeder einzelnen Beschreibung mit 0 = gar nicht, 1 = mild, 2 = mäßig und 3 = stark zu bewerten. Außerdem beinhaltet der SF-MPQ eine Visuelle Analogskala (VAS, 0 bis 10 Zentimeter) zur Befragung der momentanen Schmerzstärke (PPI: Present Pain Intensity) und eine verbale Beurteilung der allgemeinen Schmerzstärke (EOITPE: Evaluative Overall Intensity Total Pain Experience), welche die Schmerzintensität in Wörtern evaluiert (0 = schmerzfrei, 1 = leicht, 2 = unangenehm, 3 = beängstigend, 4 = fürchterlich, 5 = vernichtend).

Melzack hatte bei der Entwicklung des McGill-Schmerzfragebogens die Grundvorstellung, dass Schmerz verschiedene Wahrnehmungserscheinungen besitzt und sich Unterschiede nicht allein in der Schmerzstärke ausdrücken [127]. Am Beispiel von Patienten mit postoperativen Schmerzen wurden Schmerzprofile für Wehenschmerz und muskuloskelettalen Schmerz erstellt und verglichen. Der Fragebogen sollte zu einer Differenzierung von Schmerzsyndromen bei unterschiedlicher zugrunde liegender Ursache verhelfen. Statistiken ergaben, dass der SF-MPQ stark mit der Originalversion des MPQ korrelierte und bereits vielfach in klinischen Studien eingesetzt worden konnte [128].

### 4.3 Quantitativ Sensorische Testung (QST)

Die Quantitativ Sensorische Testung (QST) stellt ein geeignetes Mittel dar, um Veränderungen von Sensibilität und Schmerzempfinden quantitativ zu erfassen. Sie diene in vorliegender Studie dazu, ein Profil über die sensorischen Funktionen in unterschiedlichen Stadien der pAVK zu erstellen und es mit dem gesunder Kontrollprobanden zu vergleichen.

Die Quantitativ Sensorische Testung ist ein häufig eingesetztes diagnostisches Mittel in der klinischen Evaluation verschiedener Submodalitäten des somatosensorischen Systems. Es liefert umfassende Informationen über die Wahrnehmung von Temperatur, Berührung, Schmerz, Druck und Vibration und somit über die Funktion verschiedener Gruppen dünner afferenter Nervenfasern [198]. Die Messung von Detektions- und Schmerzschwellen erlaubt eine quantitative Beurteilung über das Ausmaß sensorischer Defizite und ermöglicht zudem, positive Zeichen wie Allodynie und Hyperalgesie zu evaluieren. Es findet vor allem Anwendung bei Patienten mit Neuropathien unterschiedlicher Genese, wird aber auch für eine Vielzahl von klinischen Studien unter diagnostisch evaluativem Aspekt oder für pharmakologische Studien zur Beurteilung unterschiedlicher Analgetika herangezogen. Gerade in Zusammenhang mit neuropathischen Schmerzen werden zur Bewertung pathologischer Sensibilitätsveränderungen die Begriffe „Zeichen“ und „Symptome“ verwendet [47; 86; 161]. „Symptome“ beschreiben die vom Patienten geschilderten Beschwerden, welche zum Beispiel Parästhesien oder Dauerschmerz sein können. „Zeichen“ hingegen stehen für die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und können sich als Hyperalgesie, Allodynie oder Hypästhesie manifestieren [198]. Zusammenfassend wird bei der Evaluation von QST-Ergebnissen zwischen verstärkter Wahrnehmung oder Funktionsgewinn (Allodynie, Hyperalgesie, Parästhesie) und herabgesetzter Wahrnehmung bzw. Funktionsverlust (Hypästhesie, Hypalgesie, Analgesie) unterschieden [10; 86; 198].

Vom Deutschen Forschungsverbund für Neuropathischen Schmerz (DFNS) wurde 2006 ein standardisiertes Protokoll etabliert, um die Voraussetzung für reproduzierbare und vom Untersucher unabhängige Ergebnisse zu schaffen [166]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Richtlinien des standardisierten DFNS-Protokolls eingehalten. Dieses beschreibt unter anderem die Durchführung sieben verschiedener Tests, mit denen 13 Parameter in einer standardisierten Reihenfolge ermittelt werden. Zu Beginn erfolgt die Applikation thermischer Reize, gefolgt von der Testung mechanischer Stimuli. So können systematisch funktionelle

Veränderungen neuronaler Strukturen, vorwiegend des nozizeptiven Systems, gemessen werden. Die diagnostische Sensitivität der QST wird bei Small-fiber-Neuropathien auf 67 bis 100% geschätzt [84; 146; 195]. Hierbei ist zu beachten, dass die QST eine Methodik zur Messung subjektiven Empfindens ist und die Ergebnisse von der Mitarbeit des Patienten abhängen [48; 198].

In vorliegender Studie wurde jeder Studienteilnehmer einmalig einer Quantitativ Sensorischen Testung unterzogen. Der Ort des zu untersuchenden Testareals wurde vor Beginn der Studie festgelegt und lag einheitlich am distalen lateralen Unterschenkel etwa zehn Zentimeter oberhalb des Malleolus lateralis. Bei Patienten mit einer pAVK wurde an der betroffenen unteren Extremität gemessen, während die Testseite bei den gesunden Kontrollprobanden zufällig ausgewählt wurde.

#### **4.3.1 Durchführung der Quantitativ Sensorischen Testung**

##### **Testung thermischer Reize**

Herkömmliche diagnostische Methoden wie die Messung von Nervenleitgeschwindigkeiten sind vorrangig auf die Beurteilung der Funktion dicker Nervenfasern oder der Myelinscheide beschränkt [7; 12]. Ein großer Vorteil bei der Anwendung der QST liegt in der Beurteilung dünner Nervenfasern. Die QST registriert sowohl eine Verminderung als auch eine Erhöhung sensorischer Schwellen. So liefert sie wichtige Informationen über A $\delta$ -Fasern, welche die Empfindung von Kälte vermitteln [203] und über unmyelinisierte C-Fasern, welche für die Empfindung von Wärme verantwortlich sind [39; 68]. Bei Applikation von schmerzhaften Hitzereizen werden beide Fasertypen aktiviert. Da jedoch die C-Faser-Nozizeptoren eine niedrigere Erregungsschwelle als die A $\delta$ -Faser-Nozizeptoren besitzen, reagieren sie früher und stehen damit bei der Bestimmung von Hitzeschmerzschwellen im Vordergrund [203]. *Tabelle 2* liefert eine Übersicht über die beteiligten Nervenfasern bei den jeweils in der QST getesteten sensorischen Funktionen.



**Tabelle 2:** Übersicht der beteiligten Nervenfasern bei der Testung sensorischer Funktionen

Testung sensorischer Modalitäten		Beteiligte Nervenfasern
Kälteerkennungsschwelle	<i>CDT</i>	A $\delta$ -Faser (Thermorezeptoren)
Wärmedetektionsschwelle	<i>WDT</i>	C-Faser (Nozizeptoren)
Kälteschmerzschwelle	<i>CPT</i>	C-Faser, etwas A $\delta$ -Faser
Hitzeschmerzschwelle	<i>HPT</i>	C-Faser und A $\delta$ -Faser
Mechanische Detektionsschwelle	<i>MDT</i>	A $\beta$ -Faser (niedrigschwellige Mechanorezeptoren)
Mechanische Schmerzschwelle	<i>MPT</i>	A $\delta$ -Faser vermittelte Hypo- oder Hyperalgesie auf Pin Prick
Schmerzintensität für Pin Prick	<i>MPS</i>	A $\delta$ -Faser-Nozizeptor vermittelte Empfindlichkeit auf Pin Prick
Allodynie	<i>ALL</i>	A $\beta$ -Faser vermittelte Berührungsempfindlichkeit (CW,QT,BR)
Vibrationsdetektionsschwelle	<i>VDT</i>	A $\beta$ -Faser
Druckschmerzschwelle	<i>PPT</i>	wahrscheinlich A $\delta$ - und C-Faser vermittelter Tiefenschmerz

Nach: **Rolke R. et al.:** Quantitative Sensory Testing: a comprehensive protocol for clinical trials; Eur J Pain 2006 / **Lang S. et al.:** Modality-specific changes in humans after induction of long-term potentiation (LTP) in cutaneous nociceptive pathways; Pain 2006 / **Walk et al.:** Quantitative sensory testing an mapping: a review of nonautomated quantitated methods for examination of the patient with neuropathic pain; Clin J Pain 2009

*CDT* = Cold detection threshold, *WDT* = Warm detection threshold, *CPT* = Cold pain threshold, *HPT* = Heat pain threshold, *MDT* = Mechanical detection threshold, *MPT* = Mechanical pain threshold, *ALL* = Allodynia, *VDT* = Vibration detection threshold, *PPT* = Pain pressure threshold. *CW* = Cotton wool/Wattestabchen mit größerer Kontaktfläche, *QT* = Q-Tip/Wattestabchen mit kleinerer Kontaktfläche, *BR* = Brush /Pinself

Für die Detektion thermischer Empfindungsschwellen und Schmerzschwellen wurde eine computergestützte Thermoder benutzt, welche mit Hilfe des Peltiereffekts bei Stromdurchfluss die Temperatur änderte (TSA II NeuroSensoryAnalyzer Medoc Inc. Ramat Ishai, Israel). Die Thermoderfläche war drei cm<sup>2</sup> groß. Die Ausgangstemperatur zu Beginn jedes Untersuchungsgangs betrug 32°C. Alle Schwellen wurden anhand einer Skala auf- und absteigender Temperaturstimuli bestimmt, welche sich um 1°C pro Sekunde veränderten. Um thermische Schäden zu verhindern, lagen die Cut-off Temperaturen bei 0°C und 50°C. Jede Messung wurde drei Mal durchgeführt, mit einem Computerprogramm aufgezeichnet und ein Mittelwert errechnet.

Zuerst wurden die Kälteerkennungsschwelle (*CDT* = Cold Detection Threshold) und Wärmedetektionsschwelle (*WDT* = Warm Detection Threshold) ermittelt, indem der Proband/Patient sofort eine Taste betätigte, wenn er erstmals eine Veränderung der Temperatur in Richtung kalt oder warm verspürte. Danach wurde die thermische Unterschiedsschwelle (*TSL* = Thermal Sensory Limen) gemessen. Der Proband/Patient

drückte wiederholt die Taste, wenn er eine Veränderung der Temperatur bemerkte. Diese Prozedur wurde insgesamt sechs Mal durchgeführt, ohne dass eine Rückkehr der Temperatur auf den Ausgangswert erfolgte. Der Proband/Patient wurde gebeten, die Temperaturveränderung als warm oder kalt einzustufen, nicht wissend, ob die Temperatur an der Kontaktfläche der Thermode fiel oder anstieg. Es lag eine paradoxe Hitzeempfindung (PHS = Paradoxical Heat Sensation) vor, wenn die Person bei Abkühlen der Thermode eine warme bis schmerzhaft heiße sensorische Empfindung äußerte. Ihr Auftreten kann Hinweise geben für eine gestörte Funktion der A $\delta$ -Fasern oder der zentralen Nervenleitbahnen, welche die Wahrnehmung von Kaltreizen vermitteln [166]. Die thermische Testung schloss mit der Messung der thermischen Schmerzschwellen für Kälte (CPT = Cold Pain Threshold) und Hitze (HPT = Heat Pain Threshold) ab. Hierfür betätigte der Studienteilnehmer die Stop-Taste, wenn bei Abkühlen oder Erhitzen der Thermodenfläche zu der Empfindung kalt oder warm ein weiterer schmerzhafter Charakter kam. Dieser wurde häufig auch als brennend oder stechend empfunden.

### **Testung mechanischer Reize**

Der zweite Teil der QST umfasste die Applikation mechanischer Stimuli und beinhaltete die Testung sieben verschiedener Parameter in einer standardisierten Reihenfolge [166]: Detektions- und Schmerzschwelle für mechanische Reize, Stimulus-Antwort-Funktionen wie mechanische Schmerzsensitivität und dynamisch mechanische Allodynie, Schmerzempfindung nach wiederholten Stimuli, Vibrationsdetektionsschwelle und Druckschmerzschwelle.

Begonnen wurde mit der Messung der mechanischen Empfindungsschwelle (MDT = Mechanical Detection Threshold), welche mit Hilfe eines Sets standardisierter von Frey Filamente erfasst werden konnte [56; 208]. Insgesamt standen zwölf Filamente zur Verfügung, welche sich um den Faktor Zwei in ihrer Stärke von 0,25 bis 512 mN unterschieden (Marstocknervtest Ltd., Marburg, Germany). Der untere Schwellenwert stellte den ersten Reiz in abnehmender Intensität dar, welcher vom Patienten/Probanden nicht mehr wahrgenommen wurde. Der obere Schwellenwert wird als derjenige Reiz definiert, welcher bei größer werdenden Stimuli als erstes wahrgenommen wurde. Mittels einer Grenzwertmethode in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten konnte der geometrische Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle bestimmt werden [17].

Die mechanische Schmerzschwelle (MPT = Mechanical Pain Threshold) konnte durch Anwendung eines Sets von sieben Nadelreizstimulatoren, den sogenannten Pinpricks (Pinprick punctate probes, MRC Systems, Heidelberg, Germany), bestimmt werden. Die Pinpricks bestanden aus einem Führungsröhrchen, in denen bewegliche, stumpfe Nadeln mit einem definierten Gewicht eingebaut wurden und bei senkrechtem Aufsetzen auf die Haut eine standardisierte Stimulusintensität von 8 bis 512 mN ausübten. Die flache Kontaktfläche hatte jeweils einen Durchmesser von 0,25 mm. Zur Errechnung eines geometrischen Mittelwerts der mechanischen Schmerzschwelle wurde wie bei der taktilen Detektionsschwelle die Grenzwertmethode in fünf auf- und absteigenden Reizstärken angewendet [32; 64; 215]. Dieses Mal wurde der Patient/Proband gebeten, nach jedem appliziertem Reiz zwischen einer Hautberührung mit stechendem oder spitzem Charakter oder einer Berührung ohne spitzen Charakter zu unterscheiden.

Bei der Testung von Reiz-Antwort-Funktionen wurde die mechanische Schmerzsensitivität (MPS = Mechanical Pain Sensitivity) und das Vorkommen einer mechanischen Allodynie (ALL = Dynamic Mechanical Allodynia) untersucht. Im Rahmen dessen konnten eine mechanische Hyp- oder Hyperalgesie (zentrale Sensibilisierung für A $\delta$ -Nozizeptoren) als auch eine mechanische Allodynie bei bewegten Reizen (zentrale Sensibilisierung für taktile A $\beta$ -Fasern) erfasst werden [104; 198; 215]. Hierfür wurden verschiedene Reize in einer balancierten Reihenfolge appliziert. Dazu zählten die sieben Nadelreizstimulatoren mit unterschiedlicher Stimulusintensität und ein Set von drei Stimulatoren für bewegte, leichte Berührungsreize. Letzteres bestand aus einem Wattestäbchen mit größerer Kontaktfläche zum Aufbringen einer Kraft von 3 mN, einem Wattestäbchen mit kleinerer Kontaktfläche (Q-Tip) zum Aufbringen einer Kraft von 100 mN sowie einem weichen Pinsel (200 bis 400 mN). Diese wurden mit einer einzelnen streichenden Bewegung ein bis zwei Zentimeter über die Haut geführt. Der Patient/Proband bewertete die Empfindungs- und Schmerzstärke jedes Stimulus mittels einer verbalen Ratingskala von 0 (= kein Schmerz) bis 100 (= maximal vorstellbarer Schmerz). Die numerische Berechnung und das geometrische Mittel der Empfindungsstärke wurden anschließend mit Hilfe einer PC-gestützten Tabellenkalkulation festgelegt.

Bei der Schmerzempfindung nach wiederholten Stimuli (WUR = Wind-up-Ratio) wurde untersucht, ob die Schmerzempfindung nach wiederholten Reizapplikationen überproportional anstieg. Dies kann Hinweise auf eine temporale Summation geben [167]. In diesem Test

wurde zunächst ein Einzelreiz mit einem Nadelreizstimulator (256 mN) appliziert, welcher vom Patienten/Probanden wie bei der Testung der Reiz-Antwort-Funktionen in seiner Intensität numerisch (0 = kein Schmerz bis 100 = maximal vorstellbarer Schmerz) evaluiert wurde. Daraufhin wurde eine Serie von zehn identischen Nadelreizen mit einer Frequenz von etwa 1 Reiz pro Sekunde (1 Hz) auf ein Hautareal mit einer Größe von ca. 1 cm<sup>2</sup> aufgebracht. Anschließend wurde der Gesamteindruck der Reizwahrnehmung wieder numerisch bewertet. Nach fünfmaliger Durchführung wurde aus den Werten der Empfindungsstärken von Einzelreiz und Reizserie ein Quotient gebildet. Dabei ergab der geometrische Mittelwert aller Quotienten die Wind-up-Ratio [120; 157].

Die Vibrationsdetektionsschwelle (VDT = Vibration detection threshold) ist der Wert, bei dem der Patient/Proband beim Ausschlagen der Stimmgabel (64 Hz, 8/8 Skala) die zuletzt wahrgenommene Vibration angibt [52; 60; 171]. Hierfür wurde die Stimmgabel über einen knöchernen Vorsprung des zu untersuchenden Areals aufgesetzt und zunächst vergewissert, dass der Patient/Proband den Vibrationsreiz spürt. Die Testung wurde drei Mal durchgeführt und anschließend der Mittelwert gebildet.

Als letztes wurde mit einem Druckalgometer (FDK20, Wagner Instruments, Greenwich, USA) die Druckschmerzschwelle über dem Muskel getestet (Pressure Pain Threshold = PPT). Sie lieferte Informationen über den Tiefenschmerz. Das Handalgometer besaß eine stumpfe Kontaktfläche von 1 cm<sup>2</sup>. Die darauf wirkende Kraft wurde kontinuierlich um 0,5 kg pro Sekunde erhöht, bis der Patient/Proband den Druck als unangenehm oder schmerzhaft empfand. Die maximal aufzubringende Kraft betrug 20 kg (2000 kPa). Anhand einer eingebauten Anzeige am Druckalgometer konnte die Druckschmerzschwelle abgelesen werden. Nach dreimaliger Messung wurde auch hier der Mittelwert errechnet.

#### 4.4 Hautbiopsien zur Bestimmung der IENFD

In dieser Arbeit stellten die Hautbiopsien das morphologische Korrelat in der Untersuchung chronischer Ischämieschmerzen dar. Ziel war es, die Hautinnervation abhängig vom Grad der Durchblutungsstörung zu untersuchen und die intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) mit sensorischen Funktionsverlusten und Schmerzen neuropathischen Ursprungs in Zusammenhang zu bringen.

Die morphologische Untersuchung der intraepidermalen Fasern in Hautbiopsien hat sich in den letzten Jahren als eine nützliche und reproduzierbare Methodik zur Diagnostik von Small-fiber-Neuropathien erwiesen [63; 78; 91; 123; 146; 183]. Sie gehört mittlerweile zum diagnostischen Standard bei sensorischen Neuropathien [93; 112]. Der Vorteil liegt in der Begutachtung unmyelinisierter (C-Fasern) und dünner myelinisierter Nervenfasern (A $\delta$ -Fasern), die bei Schädigung zu den typischen Symptomen wie brennender Schmerz, Parästhesien und reduzierte Wahrnehmung thermischer Reize führen können [77; 102; 172]. Herkömmliche Untersuchungsmethoden wie die neurologische Untersuchung, Messung der Nervenleitgeschwindigkeit oder Nervenbiopsien bleiben bei der reinen Small-fiber-Neuropathie häufig unauffällig, solange es sich nicht um eine gemischte Neuropathie mit Beteiligung dicker Nervenfasern handelt. Mit Hilfe der immunhistochemischen Anfärbung des Neuropeptids Proteingenprodukt 9.5 (PGP 9.5), eine in axonalen Strukturen ubiquitär vorkommende Hydrolase, ist die Visualisierung dünner Nervenfasern möglich [37]. Die Anzahl der intraepidermalen Nervenfasern wird in Fasern/mm berechnet. Es zählen diejenigen Fasern, welche die Grenze zwischen Dermis und Epidermis kreuzen [89; 90; 206].

Eine Vielzahl von Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen der Hautinnervation und dem klinischen Erscheinungsbild von Neuropathien unterschiedlicher Genese. Bei Patienten mit einer HIV-Infektion stellte sich heraus, dass eine reduzierte IENFD mit einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten einer HIV-assoziierten Neuropathie verbunden war [73]. Ähnliches galt für das Ausmaß einer diabetischen Neuropathie und der Ausprägung der Manifestation eines systemischen Lupus erythematodes [158; 159; 199]. Es gab weitere Hinweise auf eine Reduktion der IENFD bei anderen Neuropathie-assoziierten Krankheitsbildern wie beispielsweise die Vaskulitis, Eosinophilie, Sarkoidose und das Fabry-Syndrom [13; 33; 101; 117].

Die Hautstanzbiopsie wurde auch in Kombination mit anderen diagnostischen Mitteln zur Evaluation peripherer Neuropathien eingesetzt. Es konnten Korrelationen zu klinischen Untersuchungen, so genannten Score-Systemen (Neuropathic Impairment Score, Neurological Disability Score, VAS) sowie Ableitungen von Amplituden sensorischer Aktionspotentiale (SAP) am Nervus suralis gefunden werden [118; 159; 204; 214]. Bislang konnten allerdings noch keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Hautbiopsien und Quantitativ Sensorischer Testung gefunden werden. Manche Autoren berichten allerdings über einen Zusammenhang mit thermischen Detektionsschwellen (CDT, WDT) [41; 118] bzw. der Hitzeschmerzschwelle (HPT) [148; 175; 199; 205].

Die Validität der Methodik hängt ab von der Wahl der Referenzgruppe und des Cut-off Werts der IENFD, welcher anhand einer ROC- (= receiver-operating characteristic) Kurven-Analyse berechnet wird [132]. In einer Arbeit von Vlckova-Moravcova et al. verglich man die IENFD von Patienten mit einer reinen Small-fiber-Neuropathie mit denen einer gesunden Kontrollgruppe und errechnete eine Sensitivität von 77,2% und eine Spezifität von 79,6% (Cut-off Wert  $\leq 8,8$  IENF/mm) [205]. Devigili et al. hingegen dokumentierte eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 88,8% (Cut-off Wert  $\leq 7,63$  IENF/mm) [41], während andere Autoren eine Sensitivität von 31 bis 35% und Spezifität von 95 bis 98% berechneten [139]. Aufgrund der weiten Etablierung dieser Methodik wurden im Jahr 2005 von der European Federation of Neurological Societies (EFNS) Richtlinien zur Entnahme von Hautstanzbiopsien für die Diagnostik von Neuropathien publiziert und stetig aktualisiert [35; 112; 113].

In dieser Studie wurden Patienten mit Claudicatio intermittens als auch die gesunden Probanden im Anschluss an die Quantitativ Sensorische Testung biopsiert. Bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie wurde die Hautstanzbiopsie im Rahmen der geplanten Bypass-Operation bzw. Amputation entnommen. Der Entnahmeort lag bei allen Studienteilnehmern distal am lateralen Unterschenkel etwa zehn Zentimeter oberhalb des Malleolus lateralis, wo zuvor die QST durchgeführt wurde. Dieses Areal wurde meistens auch von vorherigen Studien gewählt. Es erlaubt die Beurteilung des längenabhängigen Nervenfaserverlusts, welcher typisch für die axonale Neuropathie bzw. der Small-fiber-Neuropathie ist [111; 112].

#### 4.4.1 Material und Methoden zur Herstellung von Lösungen

##### 0,1 M Phosphatpuffer

Der Phosphatpuffer wurde aus zwei Lösungen hergestellt:

- Lösung A: 36,5 g di-Natrium-Hydrogenphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , Fa. Merck, Darmstadt, Germany) in 1 l destilliertem Wasser (Aqua dest.)
- Lösung B: 31,2 g Natrium-dihydrogenphosphat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , Fa. Merck, Darmstadt, Germany) in 1 l Aqua dest.

405 ml der Lösung A und 95 ml der Lösung B wurden auf 900 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Mit Lösung B wurde der pH-Wert auf 7,4 eingestellt und anschließend mit Aqua dest. bis auf 1 l aufgefüllt.

##### 4% Paraformaldehyd (PFA)

2 g Paraformaldehyd (Paraformaldehyd, reinst;  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ , Fa. Merck, Darmstadt, Germany) wurde in 50 ml 0,1 M Phosphatpuffer bei  $60^\circ\text{C}$  für ca. zwei Stunden gelöst, bis aus einer milchig-trüben eine klare Lösung entstand. Diese wurde anschließend filtriert und der pH nach Abkühlen des Ansatzes auf 7,4 eingestellt. Um Gesundheitsschäden durch PFA vorzubeugen, wurde unter Abzug und mit Mundschutz, Schutzbrille sowie Handschuhen gearbeitet. Das PFA durfte für die Fixierung von Biopsien nicht älter als fünf Tage sein.

##### 10% Saccharose

10 g Saccharose (Saccharose, reinst;  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ , Fa. Merck, Darmstadt, Germany) wurde in 100 ml 0,1 M Phosphatpuffer unter Rühren aufgelöst.

#### **4.4.2 Durchführung der Hautbiopsie**

Die Entnahme der Hautbiopsie wurde unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Zunächst wurde der Entnahmeort drei Mal großzügig mit alkoholhaltigem Haut-Desinfiziens (Cutasept® F, Fa. BODE, Hamburg, Germany) desinfiziert und nach einer Einwirkzeit von 30 bis 60 Sekunden mit einem sterilen Tupfer von zentral nach peripher abgewischt. Anschließend wurde eine 2 ml Spritze mit Lokalanästhetikum (Mepivacain 1%) aufgezogen und dieses mit einer Einmal-Injektionskanüle (27G) unter die Haut eingespritzt. Das Infiltrieren von etwa 1 mL Lokalanästhetikum führte zu einer kleinen Erhabenheit an der Einspritzstelle. Bis zum Wirkeintritt des Lokalanästhetikums wurde das weitere sterile Vorgehen vorbereitet. Auf einer sterilen Unterlage wurden die Hautstanze mit einem Durchmesser von 3 mm (Biopsy Punch Ø 3 mm, Stiefel Laboratorium GmbH, Wächtersbach, Germany), eine sterile chirurgische Pinzette, ein steriles Skalpell, Kompressen, Wundverschlussstreifen und ein steriles Pflaster bereitgestellt. Mit sterilen Handschuhen wurde die Hautstanze mit leichtem Druck etwa 3 bis 4 mm in das Gewebe hineingedreht. Mit der Pinzette wurde das zylindrisch ausgestanzte Hautstück angehoben, mit dem Skalpell abgeschnitten und in ein Eppendorfgesäß mit Paraformaldehyd 4% eingelegt. Gelegentlich kurz blutende Hautläsionen wurden mit Kompressen abgedrückt. Die Wundränder wurden nach Sistieren der Blutung mittels Wundverschlussstreifen fixiert und mit einem Pflaster bedeckt.

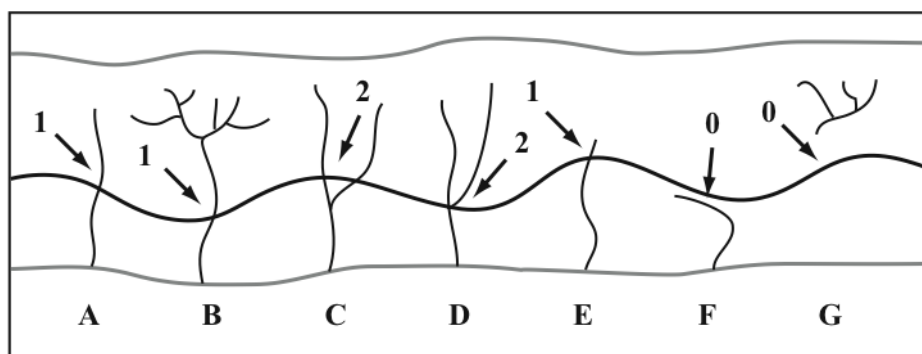
#### **4.4.3 Nachbereitung der Hautbiopsie**

Die Hautbiopsien wurden für zwei bis vier Stunden in PFA 4% im Kühlschrank bei 4°C fixiert. Danach wurde das Gewebe drei bis vier Mal mit 0,1 M Phosphatpuffer gewaschen, bevor es in 10% Saccarose in Eppendorfgesäßen für mindestens 24 Stunden bis maximal vier Wochen bei 4°C nummeriert aufbewahrt wurde. Das Material wurde in der Sucroselösung an das Neuromorphologische Labor der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg verschickt. Auf einem Begleitzettel wurden Körperseite des Entnahmeorts, Datum und Uhrzeit der Biopsie und Versanddatum vermerkt. Es wurden weder Informationen über den gesundheitlichen Status der Studienteilnehmer noch über den Status Proband oder Patient beigefügt. Die Auswertung der Biopsien fand damit ohne Wissen über das Stadium der Durchblutungsstörung statt.



#### 4.4.4 Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte

Im Neuromorphologischen Labor der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg wurden die Hautproben zunächst in Tissue Tek eingebettet, in gekühltem 2-Methylbutan eingefroren und bis zur weiteren Aufbereitung bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gelagert. Im Anschluss wurden aus den Biopsien mehrere  $50\ \mu\text{m}$  dünne Schnitte gewonnen, von denen die ersten und letzten Schnitte auf Grund möglicher Artefakte nicht zur weiteren Diagnostik verwendet wurden. Die Anfärbung der Nervenfasern erfolgte mittels zweier Antikörper: als Primäantikörper diente der polyklonale Antikörper vom Hasen gegen das humane PGP 9.5 (1:800; Ultracclone, Wellow, UK), als fluoreszierender Sekundäantikörper wurde Cyaninfarbstoff 3.18 (Cy3) (1:100; Amersham Biosciences, Piscataway, New Jersey, USA) von der Ziege verwendet. Für die quantitative Analyse wurden pro Hautbiopsie drei Schnitte unter einem Fluoreszenzmikroskop (Axiophot2, Zeiss, Göttingen, Germany) bei 40 facher Vergrößerung und mit Hilfe einer CCD Kamera (Visitron Systems, Tuchheim, Germany) begutachtet und die IENFD nach standardisierten Regeln bestimmt [112]. Mit Hilfe der SPOT advanced Software (Windows version 4.5) wurden die Längen der Schnitte ermittelt, so dass die IENFD in Fasern/mm berechnet werden konnte. *Abbildung 1* gibt Aufschluss über die Vorgehensweise beim Zählen intraepidermaler Fasern [94].



**Abbildung 1:** Regeln zum Zählen intraepidermaler Nervenfasern (aus **Lauria et al.:** EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy; Eur J Neurology 2005). Die schwarze Linie stellt die Grenze zwischen Epidermis und Dermis dar. **(A)** Wenn eine Faser die Grenze überkreuzt, wird diese als 1 IENF gezählt. **(B)** Wenn die Faser sich in der Epidermis oberhalb der Grenze aufzweigt, wird diese als 1 IENF gezählt. **(C)** Zweigt sich eine Faser unterhalb der Grenze auf, wird diese als 2 IENF gezählt. **(D)** Zweigt sich die Faser unmittelbar an der Grenze auf, wird diese als 2 IENF gezählt. **(E)** Überkreuzt eine kurze Faser noch die Grenze, wird sie als 1 IENF gezählt. **(F)** Überkreuzt die Faser nicht die Grenze, sondern liegt dieser nur an, wird sie nicht als IENF gezählt. **(G)** Sind Fasern nur in der Epidermis zu sehen ohne die Grenze zu überqueren, wird diese nicht als IENF gezählt.

## 4.5 Bestimmung des Neuroproteins S100beta

S100 ist eine Gruppe von Calcium-bindenden Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht (10 bis 12 kD), welches in unterschiedlichen Geweben als Dimer homologer oder heterologer Untergruppen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) vorkommt [44; 202]. Das S100-Protein wurde erstmalig 1965 von B.W. Moore als unfraktionierte Mischung aus Rinderhirnen isoliert [133]. Weitere Forschungen stießen auch in nicht-neuronalen Strukturen auf S100, jedoch in weitaus niedrigeren Konzentrationen [53; 96; 216]. S100-Proteine beteiligen sich an der Calcium-Homöostase und spielen in mehreren intra- und extrazellulären regulatorischen Aktivitäten eine Rolle. So wirken sie auf die Zell-Zell-Kommunikation, Zellwachstum, Energiestoffwechsel und die intrazelluläre Signaltransduktion ein [14; 96; 178; 216]. Darüber hinaus wird dem S100-Protein eine modulierende Funktion bei der Aktivität der Adenylatzyklase zugeschrieben und gilt als potenter Inhibitor von Phosphorylierungen im Zytoplasma [53; 145].

Im Nervensystem sind im Wesentlichen zwei Formen der S100-Familie zu nennen, zu denen an erster Stelle das S100beta, aber auch das S100alpha gehören [217]. Im klinischen Gebrauch sind vor allem diese beiden Proteine (oft als „S100“ zusammengefasst) von Relevanz. Sie gelten als zuverlässiger Marker zur Abschätzung von zentralen Nervenschäden bei Patienten mit Schädelhirntraumata oder Schlaganfall und haben einen prognostischen Wert [136; 212]. Bei strukturellen Schäden oder ischämischen Prozessen im Gehirn wird das Neuroprotein aus den Zellen in den Liquor ausgeschüttet und gelangt nach Passage der Blut-Liquor-Schranke in den Blutkreislauf [67]. Jedoch konnte ein Anstieg an S100 auch ohne eine begleitende Hirnverletzung festgestellt werden. Neben den Astrozyten im zentralen Nervensystem, ist S100 auch in den Schwannzellen des peripheren Nervensystems zu finden [173]. Diese nehmen wie die Astrozyten eine stützende und isolierende Funktion ein. Des Weiteren ist das Vorkommen des Proteins in Haut, Knochen, Skelettmuskel, braunem und weißem Fettgewebe als auch in Melanomen sowie in Glioblastom-Zellen beschrieben [5; 67; 88; 216]. Mussack et al. stellte in seiner Studie fest, dass bei Patienten mit Polytrauma das Protein sogar hauptsächlich den peripheren Geweben entstammt [137].

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob ein Untergang von peripheren Nervenfasern bei Patienten mit chronischer Ischämie mit einem Anstieg von S100 im Serum als ein Marker peripherer neuronaler Schädigung einhergeht.

Den Studienteilnehmern wurde hierfür aus der Vena cubitalis etwa fünf Milliliter Blut abgenommen. Bei stationären Aufenthalten wurde dies mit ohnehin stattfindenden Blutentnahmen kombiniert. Patienten mit Bypass-Operation oder geplanter Amputation wurde vor dem Eingriff Blut entnommen, um aufgrund der damit einhergehenden Gewebsverletzungen das Risiko falsch positiver Ergebnisse zu reduzieren. Es wurde auch bei sieben Kontrollprobanden S100 im Serum bestimmt.

#### **4.5.1 Durchführung der Bestimmung von S100beta im Serum**

Zuerst wurde das Serum im Labor für Klinische Chemie (Chirurgische Klinik der Universität LMU München, Campus Innenstadt) durch zehnminütiges Zentrifugieren bei 3000 rpm (2700g) gewonnen. Die Anwendung eines immunologischen in-vitro Tests, dem sogenannten Elecsys® S100 immunoassay (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Penzberg, Germany), ermöglichte die Bestimmung von S100 im Serum. Hierfür wurde das Analysat mittels Sandwichprinzip zwischen zwei monoklonale Antikörper (ein biotinylierter und ein Ruthenium-Komplex markierter Antikörper) gebracht, welche sich spezifisch gegen die  $\beta$ -Kette des S100-Dimers richteten. Daraufhin wurden Streptavidin beschichtete Mikropartikel hinzugefügt, um den Immunkomplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase zu binden. Das Reaktionsgemisch wurde in Messzellen überführt, in denen die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche von angebrachten Elektroden fixiert werden konnten. Ungebundene Substanzen wurden entfernt. Das Anlegen einer Spannung führte zu einer elektrochemilumineszenten Emission, die mit Hilfe eines Photomultiplier gemessen werden konnte. Eine Kalibrationskurve diente der Ermittlung von Ergebnissen. Mit dieser Methode wurden S100beta und S100alpha detektiert, da beide Proteine über eine  $\beta$ -Kette verfügen. Die untere Detektionsschwelle beim Elecsys® S100 immunoassay liegt bei 0,005  $\mu\text{g/l}$ , die obere Detektionsschwelle bei 39  $\mu\text{g/l}$ . Der Cut-off Wert liegt bei 0,1  $\mu\text{g/l}$ .

## 4.6 Auswertung und Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte im Wesentlichen deskriptiv. Alle Daten wurden als Mittelwerte mit Standardfehler (MW  $\pm$  SF) angegeben. Bei der Auswertung wurden die Zugehörigkeit der Gruppen (gesunde Kontrollprobanden oder Patienten mit pAVK) als auch das Krankheitsstadium (CI oder CLI) berücksichtigt. Teilweise wurde in die Berechnungen das Vorhandensein eines Diabetes mellitus einbezogen. Unterschiede wurden mittels t-Test für verbundene oder anhand des Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben untersucht. Der Vergleich dreier Gruppen (CI, CLI und gesunde Kontrollgruppe) wurde mittels ANOVA berechnet.  $p < 0,05$  wurde jeweils als statistisch signifikant angesehen. Korrelationen wurden mit Hilfe des Spearman-rho Korrelationskoeffizienten ermittelt. Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS, Version 17.0 durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Befragung von Patienten mit pAVK und von Kontrollprobanden

#### 5.1.1 Datenerhebungsbogen

##### **Patienten mit symptomatischer pAVK**

Bei allen 40 Patienten mit symptomatischer pAVK wurden die Basischarakteristika zu epidemiologischen Daten, angiologischen Befunden und kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben. Sie wurden in *Tabelle 3* zusammengefasst.

20 Patienten litten an einer Claudicatio intermittens (Fontaine-Stadium II) und weitere 20 litten an einer kritischen Extremitätenischämie (Stadium III bis IV). Von den Patienten mit Claudicatio intermittens wurde einer als Stadium II a, 18 als Stadium II b und ein weiterer als Stadium II c diagnostiziert (siehe *Tabelle 1*: Stadieneinteilung nach Fontaine). Im Stadium II c befinden sich Patienten im komplizierten Stadium der Claudicatio intermittens mit einem Ulcus nicht-vaskulärer Genese bei noch kompensierter Ruhehämodynamik. Unter den Patienten mit kritischer Extremitätenischämie befanden sich vier im Stadium III und 16 im Stadium IV. Das durchschnittliche Alter betrug  $69,0 \pm 1,2$  Jahre. Es handelte sich insgesamt um 27 männliche und 13 weibliche Patienten mit pAVK.

87,5% aller pAVK-Patienten (35 von 40) berichteten, dass derzeit oder früher einmal belastungsabhängige Schmerzen bestanden haben. Im Durchschnitt dauerten diese seit  $31,8 \pm 5,9$  Monaten an. 18 Patienten gaben einen Ruheschmerz an, der durchschnittlich seit  $8,3 \pm 1,9$  Monaten bestand. 33 Patienten bestätigten eine Lageabhängigkeit der Schmerzen, die nachts bzw. im Liegen schlimmer oder beim Herunterhängen der betroffenen Extremität bzw. im Stehen besser wurden. Die Hälfte aller pAVK-Patienten (insgesamt 20) bejahte die Frage nach Kälteempfinden in Fuß oder Bein. Davon hatten elf Patienten eine schwere pAVK.

*Tabelle 3* zeigt neben den angiologischen Daten auch die Ergebnisse der apparativen Untersuchungen. Der durchschnittliche ABI lag bei Patienten im Stadium II bei  $0,70 \pm 0,04$  und im Stadium III bis IV bei  $0,68 \pm 0,09$ . Dabei sind im Stadium der kritischen Extremitätenischämie gehäuft falsch hohe Werte von  $> 1$  gemessen worden. In vielen Fällen wurde der Befund einer hochgradigen Stenose bzw. Verschlusses mittels Duplexsonographie

und Bildgebungen wie die DSA (Digitale Subtraktionsangiographie) bestätigt. Letztgenannte ermöglicht durch die Gabe von Kontrastmittel eine röntgenologische Darstellung der Gefäße. Die Oszillographie gab weitere Hinweise auf den Schweregrad der pathologischen Veränderungen an den Gefäßen. Diese fiel bei CI meist leicht pathologisch (14 von 18 Oszillographien) und bei CLI meist schwer pathologisch (16 von 19 Oszillographien) aus.

Bei fast allen Patienten (38 von 40) bestand eine Indikation zur Intervention: Bei 17 Patienten im Stadium II wurde eine PTA (Perkutane Transluminale Angioplastie) zur Erweiterung der Gefäße oder eine Stenteinlage geplant. Hingegen hatten 16 Patienten im Stadium III und IV eine Indikation zur Bypass-Operation und vier Patienten im Stadium IV eine Indikation zur Amputation der unteren Extremität. 29 pAVK-Patienten hatten bereits einen oder mehrere Interventionsversuche hinter sich. Ein Großteil von ihnen (insgesamt 18) litten an einer CLI.

### **Probanden**

Bei der gesunden Kontrollgruppe wurden lediglich die epidemiologischen Daten und das Vorhandensein von Risikofaktoren dokumentiert. Es nahmen zwölf gesunde Kontrollprobanden mit einem durchschnittlichen Alter von  $62,3 \pm 4,6$  Jahren an der Studie teil. Fünf von ihnen waren männlichen und sieben weiblichen Geschlechts.

### **Risikofaktoren**

50% der Patienten mit symptomatischer pAVK hatten einen Diabetes mellitus. Davon hatten sieben Patienten eine Claudicatio intermittens und 13 eine kritische Extremitätenischämie. 80% waren Raucher oder ehemalige Raucher, wobei die Gruppe der ehemaligen Raucher weitaus größer war als die der aktiven Raucher. Der am häufigsten vertretene Risikofaktor im untersuchten Patientenkollektiv stellte die arterielle Hypertonie mit 92,5% (37 von 40 Patienten) dar. Weitere Risikofaktoren und deren Häufigkeiten sind in *Tabelle 3* aufgeführt.

In der gesunden Kontrollgruppe gab es aufgrund der Ausschlusskriterien keine Diabetiker. 25% (3 von 12 Probanden) erfüllten den Risikofaktor Rauchen. Gleich stark vertreten war die Fettstoffwechselstörung. Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor unter den Probanden stellte mit 58,3% (7 von 12 Probanden) die positive Familienanamnese hinsichtlich der Gefäßerkrankungen dar.

**Tabelle 3:** Basischarakteristika von Patienten mit symptomatischer pAVK und von Kontrollprobanden

		Alle pAVK	CI (Stadium II)	CLI (Stad. III-IV)	Kontroll- gruppe
<b>Patienten / Probanden</b>	<b>n</b>	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>12</b>
Geschlecht	männl. / weibl.	27 / 13	10 / 10	17 / 3	5 / 7
Alter	MW	69,0 ± 1,2	68,9 ± 1,6	69,1 ± 1,8	62,3 ± 4,6
<b>Risikofaktoren</b>					
Diabetes mellitus	ja / nein	20 / 20	7 / 13	13 / 7	0
HbA1c (%) bei Diabetikern	MW ± SF	6,7 ± 0,2	6,8 ± 0,04	6,6 ± 0,2	
Raucher / Ex-Raucher / Nicht-Raucher	n	8 / 24 / 8	5 / 11 / 4	3 / 13 / 4	2 / 1 / 9
Packyears der Raucher / Ex-Raucher	MW ± SF	41,1 ± 5,1	46,3 ± 8,7	36 ± 5,1	2 ± 0,8
Arterielle Hypertonie	ja / nein	37 / 3	20 / 0	17 / 3	2 / 10
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW ± SF	26,9 ± 0,8	27,1 ± 1,03	26,6 ± 1,1	25,8 ± 0,9
Fettstoffwechselstörung	ja / nein	31 / 9	17 / 3	14 / 6	3 / 9
KHK	ja / nein	17 / 23	6 / 14	11 / 9	0 / 12
Andere Gefäßerkrankungen	ja / nein	12 / 28	4 / 16	8 / 12	0 / 12
Positive Familienanamnese	ja / nein	15 / 25	8 / 12	7 / 13	7 / 5
<b>Klinische und angiologische Untersuchung</b>					
Ruhschmerz	ja / nein	18 / 22	2 / 18	16 / 4	
Ruhschmerz seit Monaten	MW ± SF	8,3 ± 1,9	5,0 ± 1,0	8,7 ± 2,1	
Lageabhängigkeit	ja / nein	33 / 7	18 / 2	15 / 5	
Claudicatio	ja / nein	35 / 5	20 / 0	15 / 5	
Claudicatio seit Monaten	MW ± SF	31,8 ± 5,9	23,1 ± 4,8	43,5 ± 11,7	
Kälteempfinden	ja / nein	20 / 20	9 / 11	11 / 9	
Ulcus	ja / nein	17 / 23	1 / 19	16 / 4	
ABI	MW ± SF	0,69 ± 0,05	0,70 ± 0,04	0,68 ± 0,09	
Knöcheldruck in Ruhe (mmHg)	MW ± SF	84,5 ± 7,8	102,0 ± 9,1	67,1 ± 11,7	
Duplexsonographie	ja / nein	37 / 3	20 / 0	17 / 3	
davon: Stenose / Verschluss		20 / 17	15 / 5	5 / 12	
Oszillographie	ja / nein	37 / 3	18 / 2	19 / 1	
davon: nicht / leicht / schwer pathologisch		1 / 17 / 19	1 / 14 / 3	0 / 3 / 16	
Bildgebung	ja / nein	33 / 7	14 / 6	19 / 1	
davon: DSA / CT / MRT		28 / 3 / 2	13 / 0 / 1	15 / 3 / 1	
Indikation zur Intervention	ja / nein	38 / 2	18 / 2	20 / 0	
davon: PTA, Stent / Bypass, Patch / Amputation		17 / 17 / 4	17 / 1 / 0	0 / 16 / 4	
Zustand nach Intervention	ja / nein	29 / 11	11 / 9	18 / 2	
davon: PTA, Stent / Bypass, Patch / Amputation		15 / 9 / 5	10 / 1 / 0	5 / 8 / 5	

## Medikamentöse Therapie

Im Rahmen der Datenerhebung wurde die medikamentöse Therapie der Patienten dokumentiert. Aus den Aussagen der Patienten und aus den Patientenakten wurde zum einen eine vorhandene Schmerztherapie, zum anderen die medikamentöse Kontrolle von Risikofaktoren erfasst. *Tabelle 4* listet die Häufigkeiten auf, in der die Medikamentengruppen in den verschiedenen Krankheitsstadien vertreten waren. Mehrfachnennungen waren möglich. Zusätzlich wurde erfragt, ob die Patienten aufgrund ihrer pAVK-Beschwerden schon einmal in schmerztherapeutischer Behandlung waren. In der Kontrollgruppe wurde ebenso eine Medikamentenanamnese mit dem Schwerpunkt auf die Behandlung vorhandener Risikofaktoren erhoben.

**Tabelle 4:** Medikamentöse Therapie

	Alle pAVK	CI (Stadium II)	CLI (Stad. III-IV)	Kontrollgruppe
<b>Patienten / Probanden (n)</b>	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>12</b>
<b>Symptomatische Schmerztherapie (n)</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	
NSAR: Ibuprofen / Diclofenac	3 / 3	2 / 3	1 / 0	0
Metamizol	7	2	5	0
Paracetamol	3	0	3	0
Schwache Opioide	8	0	8	0
Starke Opioide	1	0	1	0
Antikonvulsiva	7	1	6	0
Antidepressiva	4	1	3	0
Invasive / alternative schmerztherapeutische Behandlung	1	0	1	
<b>Medikamentöse Therapie der Risikofaktoren</b>				
Antihypertensiva	35	19	16	4
Orale Antidiabetika	6	3	3	0
Insulin	12	2	10	0
Statine o.ä.	28	18	10	1
Antikoagulant: ASS / Clopidogrel / Marcumar	29 / 12 / 5	17 / 8 / 1	12 / 4 / 4	1 / 0 / 0

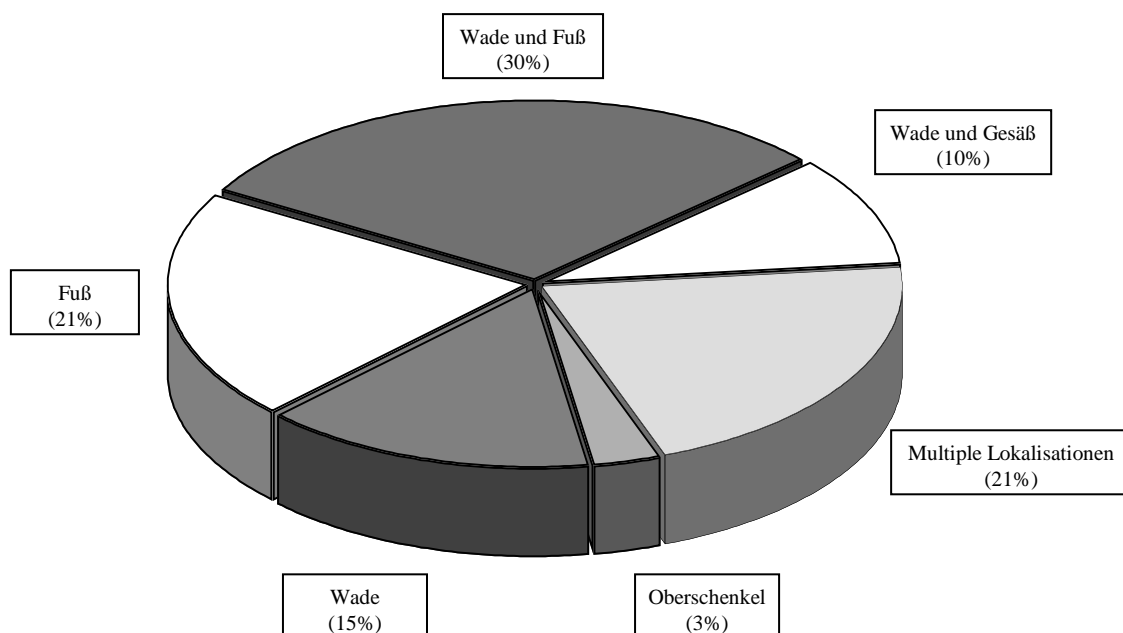
Es erhielten 25% der Patienten mit Claudicatio eine symptomatische Schmerztherapie in Form von Metamizol oder NSARs (Nicht-steroidales Antirheumatikum). Bei den Patienten mit schwerer pAVK waren es 55% (insgesamt 11 Patienten). Es handelte sich auch hier um eine rein medikamentöse Schmerztherapie, wobei vermehrt Metamizol, Paracetamol, schwache



Opiode sowie Antikonvulsiva und Antidepressiva eingesetzt wurden. Bis auf einen Patienten mit CLI, der in der Vorgeschichte eine Sympathikusblockade erhalten hatte, wurden keine invasiven oder alternativen Methoden in der Vergangenheit angewendet.

Von den 37 Patienten mit einem arteriellen Hypertonus wurden 35 mit Antihypertensiva behandelt. Ein vorhandener Diabetes mellitus wurde bis auf zwei Patienten mit CI und einem Patienten mit CLI adäquat mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin behandelt. 90% aller Patienten in Stadium II erhielten Statine gegen eine Fettstoffwechselstörung. Hingegen wurden im Stadium III und IV lediglich 10 von den 14 Fällen mit diagnostizierter Fettstoffwechselstörung medikamentös behandelt. Die meisten pAVK-Patienten erhielten gerinnungshemmende Mittel, von denen Acetylsalicylsäure (ASS) am häufigsten vertreten war. ASS ist ein Nicht-Opioid Analgetikum in der Schmerztherapie. In niedriger Dosierung (100 mg) wirkt es jedoch vornehmlich als Thrombozytenaggregationshemmer und hat keine schmerztherapeutische Bedeutung. Es wird leitliniengerecht in der prophylaktischen Behandlung der pAVK angewendet. Weiterhin wurden Clopidogrel oder Marcumar als Antikoagulanzen verschrieben, wenn gleichzeitig andere Gefäßerkrankungen bestanden.

### Schmerzlokalisation



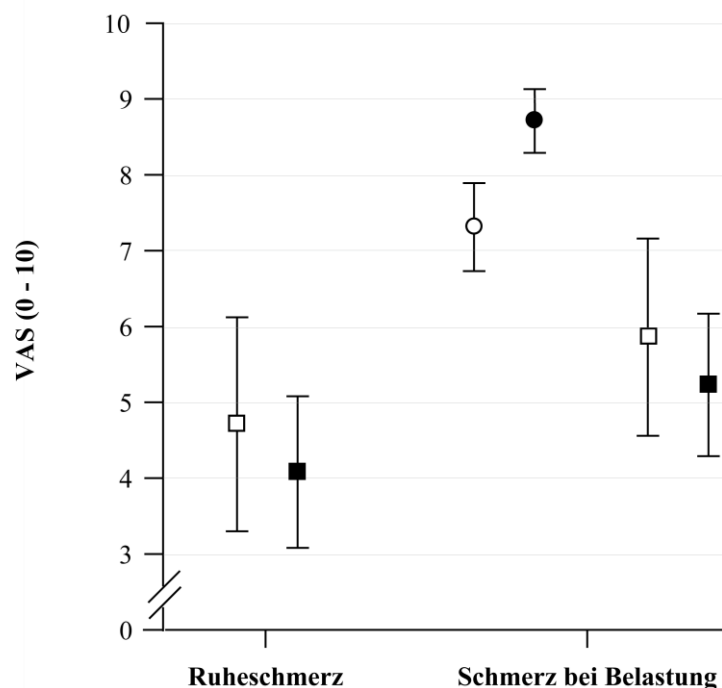
**Abbildung 2:** Häufigkeit der Schmerzlokalisation in Prozent bei den Patienten mit pAVK.

Der Ischämieschmerz war in allen Stadien der Erkrankung zumeist an Unterschenkel oder Fuß lokalisiert. So lagen bei 66% der Befragten die Schmerzen in der Wade und/oder am Fuß. Einige wenige vernahmten Schmerzen am proximalen Teil des Beines wie Oberschenkel oder Gesäß. Zu 21% wurden multiple Schmerzlokalisationen am distalen und proximalen Teil der unteren Extremität angegeben. Wenn beidseitig Schmerzen bestanden, so wurde das stärker betroffene Bein bewertet.

### 5.1.2 Schmerzfragebogen

#### Schmerzintensität

Die Schmerzen bei Belastung und Ruhe wurden mit einer Visuellen Analogskala (VAS) von 0 (= kein Schmerz) bis 10 (= schlimmster vorstellbarster Schmerz) dargestellt. *Abbildung 3* zeigt die Schmerzstärke in Ruhe und bei Belastung.



**Abbildung 3:** Schmerzintensität (VAS) bei Patienten mit Claudicatio intermittens (dargestellt als Kreise ○) und chronisch kritischer Extremitätenischämie (dargestellt als Quadrate □), jeweils mit und ohne Diabetes mellitus. Ausgefüllte Symbole zeigen Patienten mit Diabetes mellitus, leere Symbole ohne Diabetes mellitus. Die Schmerzstärke ist als Mittelwert ± Standardfehler angegeben.

Die Ergebnisse der durchschnittlichen Schmerzintensität in Ruhe und bei Belastung waren unterschiedlich zwischen Patienten mit CI und CLI (Ruheschmerz:  $p = 0,000$ ; Schmerz bei Belastung:  $p = 0,009$ ). Die Schmerzstärke bei Belastung für Patienten mit Claudicatio lag durchschnittlich bei  $7,8 \pm 0,4$ , wobei Nicht-Diabetiker mit  $7,3 \pm 0,6$  eine geringere Schmerzintensität angaben als Diabetiker mit  $8,7 \pm 0,4$ . Patienten mit CLI berichteten von Ruheschmerzen mit einer durchschnittlichen Intensität von  $4,3 \pm 0,8$  (Nicht-Diabetiker:  $4,7 \pm 1,4$ , Diabetiker:  $4,1 \pm 1$ ). Bei Belastung erreichte die Intensität der Schmerzen Mittelwerte von  $5,5 \pm 0,7$ . Im Gegensatz zu Patienten mit CI, war sie bei Diabetikern mit CLI ( $5,2 \pm 0,9$ ) etwas geringer als bei Nicht-Diabetikern ( $5,9 \pm 1,3$ ).

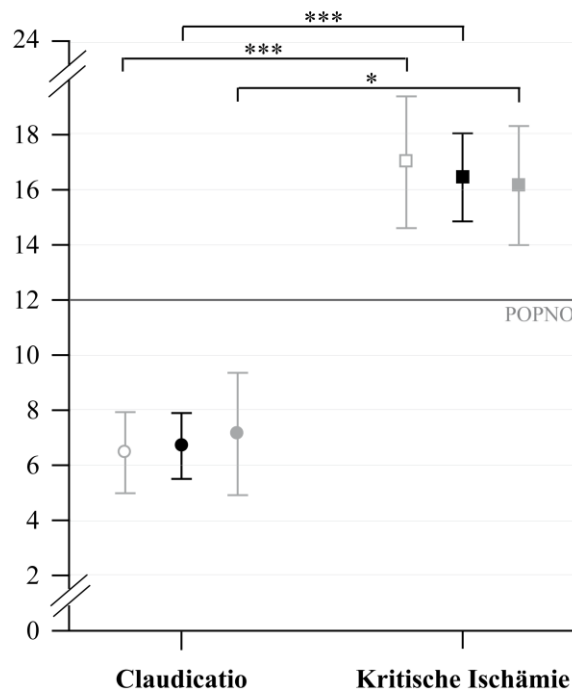
### 5.1.3 Neuropathische Schmerzen bei pAVK: Ergebnisse von S-LANSS und NPSI

#### Self report-Leeds Assessment of Neuropathic Symptom and Signs (S-LANSS)

Der Cut-Off Wert für Schmerzen überwiegend neuropathischen Ursprungs (POPNO: Pain Of Predominantly Neuropathic Origin) entspricht einem Summenwert von  $\geq 12$ . Patienten mit chronisch kritischer Ischämie lagen mit einem durchschnittlichen Wert von  $16,5 \pm 1,6$  somit eindeutig im Bereich der Schmerzen neuropathischer Genese und deutlich höher ( $p = 0,00$ ) als Patienten mit Claudicatio ( $6,7 \pm 1,2$ ).

Dies war unabhängig von einem begleitenden Diabetes. Der Durchschnittswert der Nicht-Diabetiker im Stadium der kritischen Extremitätenischämie lag deutlich oberhalb des POPNO ( $17,0 \pm 2,4$ ) im Vergleich zu Patienten mit Claudicatio intermittens ( $6,5 \pm 1,5$ ) ( $p = 0,001$ ). Ähnliches galt für die Mittelwerte der Diabetiker, wenn diese innerhalb beider pAVK-Gruppen (CI:  $7,1 \pm 2,2$ ; CLI:  $16,2 \pm 2,2$ ) verglichen wurden ( $p = 0,016$ ).

Innerhalb der jeweiligen Gruppen gab es keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern ( $p > 0,05$ ). Bei Patienten mit Claudicatio und einhergehendem Diabetes mellitus lagen die S-LANSS-Ergebnisse etwas höher als bei Nicht-Diabetikern. Bei Patienten im Stadium III und IV nach Fontaine wiesen die Nicht-Diabetiker geringfügig höhere Summenwerte auf als die Diabetiker. *Abbildung 4* zeigt die Ergebnisse des S-LANSS von Patienten mit Claudicatio intermittens und chronisch kritischer Extremitätenischämie unter Berücksichtigung eines begleitenden Diabetes mellitus.



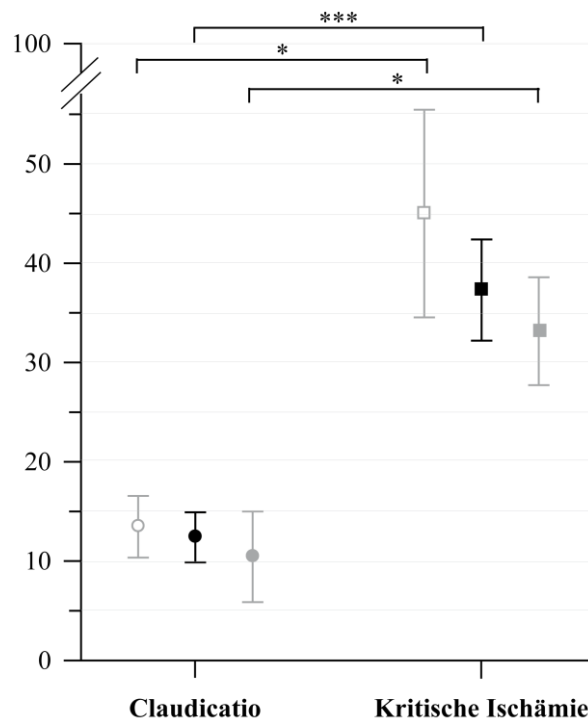
**Abbildung 4:** S-LANSS dargestellt als MW  $\pm$  SF. Der schwarze Kreis (●) stellt den Mittelwert aller Patienten mit Claudicatio intermittens dar, das schwarze Quadrat (■) den Mittelwert aller Patienten mit kritischer Extremitätenischämie. Grau hinterlegte, ausgefüllte Symbole stellen Patienten mit Diabetes mellitus dar, leere Symbole Patienten ohne Diabetes mellitus. Der Cut-off Wert für POPNO (Pain Of Predominantly Neuropathic Origin) liegt bei  $\geq 12$ . \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

### Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Der durchschnittliche Wert für Patienten in Stadium II nach Fontaine lag bei  $12,4 \pm 2,5$ . Patienten in Stadium III und IV erreichten einen höheren Summenwert von  $37,3 \pm 5,1$  ( $p = 0,000$ ). Auch die Werte der Patienten mit und ohne begleitenden Diabetes mellitus unterschieden sich zwischen den pAVK-Gruppen ( $p < 0,05$ ).

Innerhalb der Gruppe mit CI waren die Werte von Patienten ohne Diabetes geringfügig höher ( $13,5 \pm 3,1$ ) als mit einem Diabetes ( $10,4 \pm 4,6$ ), gleiches galt für die Patienten mit CLI (Nicht-Diabetiker:  $45 \pm 10,5$ ; Diabetiker:  $33,2 \pm 5,4$ ) ( $p > 0,05$ ).

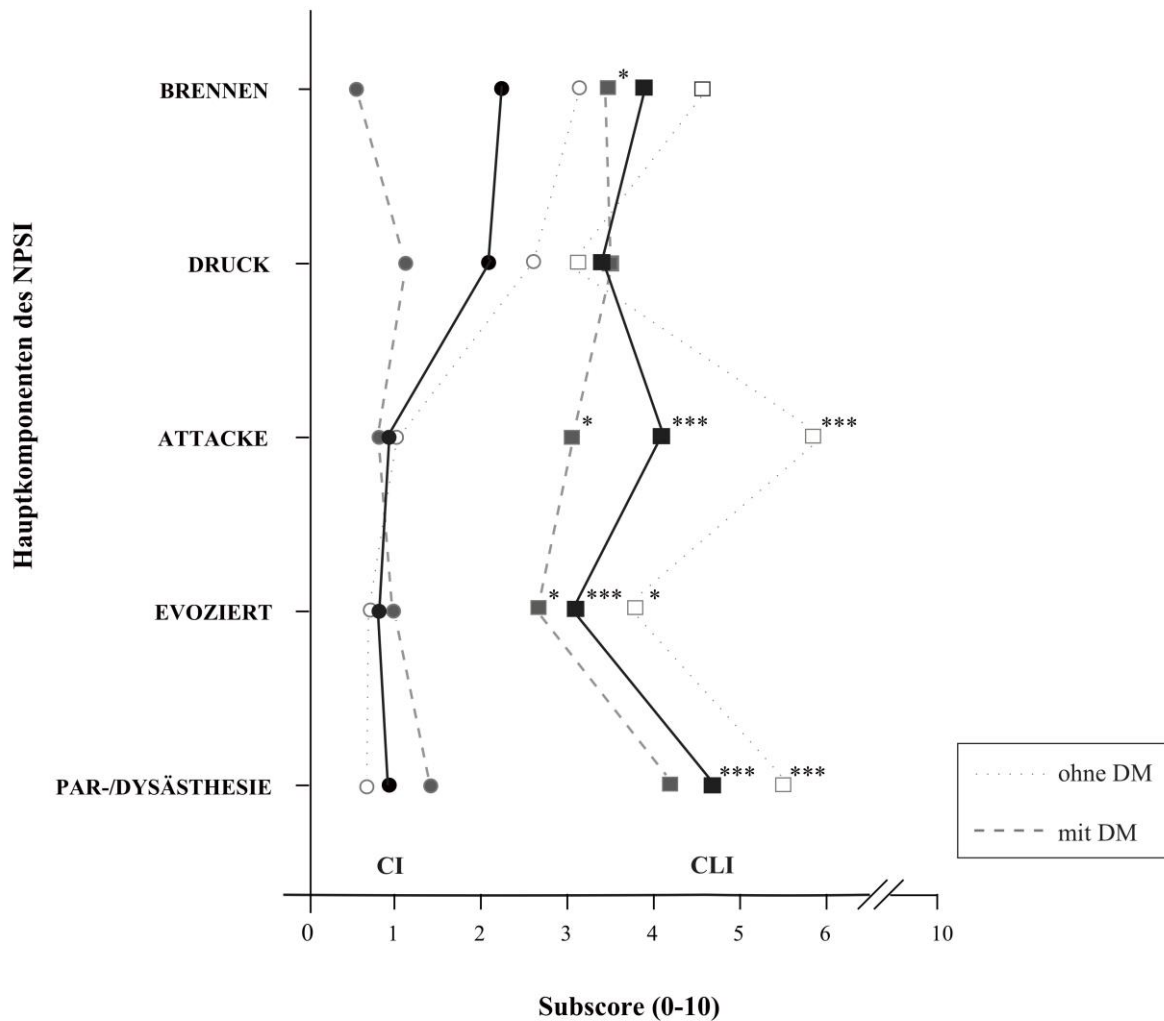
Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse des NPSI für Claudicatio intermittens und kritischer Extremitätenischämie unter Beachtung eines begleitenden Diabetes mellitus.



**Abbildung 5:** NPSI dargestellt als MW  $\pm$  SF. Kreise (●) stellen alle Patienten mit Claudicatio intermittens dar, Quadrate (■) alle Patienten mit kritischer Extremitätenischämie. Grau hinterlegte, ausgefüllte Symbole stellen Patienten mit Diabetes mellitus dar, leere Symbole Patienten ohne Diabetes mellitus. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

Die so genannten Subscores des NPSI (0-10) erlauben eine detaillierte Beurteilung über die Ausprägung der fünf verschiedenen Hauptkomponenten neuropathischer Schmerzen: *Brennen* (spontaner Oberflächenschmerz), *Druck* (spontaner Tiefenschmerz), *attackenartiger Schmerz*, *evozierter Schmerz* und *Parästhesien/ Dysästhesien*.

Patienten mit CLI zeigten die höchsten Werte bei den Merkmalen *Par-/Dysästhesien* ( $4,7 \pm 0,7$ ), *attackenartiger Schmerz* ( $4,1 \pm 0,7$ ) und *Brennen* ( $3,9 \pm 0,8$ ). Die Maximalwerte von den Patienten mit Claudicatio waren insgesamt weniger ausgeprägt und lagen bei den Komponenten *Brennen* ( $2,3 \pm 0,9$ ) und *Druck* ( $2,1 \pm 0,6$ ). Im Vergleich beider pAVK-Gruppen waren insbesondere die Merkmale *attackenartiger Schmerz* ( $p = 0,000$ ), *evozierter Schmerz* ( $p = 0,001$ ) und *Par-/Dysästhesien* ( $p = 0,000$ ) bei Patienten mit CLI ausgeprägter als mit CI. Bei den Komponenten *Attacke* und *Evoziert* galt dies ebenso im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern ( $p < 0,05$ ). Innerhalb der Gruppen zeigten Nicht-Diabetiker durchschnittlich höhere Werte als Diabetiker ( $p > 0,05$ ). *Abbildung 6* zeigt die fünf Hauptkomponenten bei Claudicatio intermittens und kritischer Extremitätenischämie im Polaritätenprofil unter Berücksichtigung eines begleitenden Diabetes mellitus.



**Abbildung 6:** NPSI Subscores der fünf Hauptkomponenten im Polaritätenprofil, dargestellt als Mittelwerte. Schwarze Kreise (●) stellen jeweils alle Patienten mit Claudicatio intermittens dar, schwarze Quadrate (■) die Patienten mit kritischer Extremitätenischämie. Graue und leere Symbole zeigen die Werte von Nicht-Diabetikern, graue und ausgefüllte Symbole die von Diabetikern. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

#### 5.1.4 Schmerzcharakter: Patientenbeschreibung und Ergebnisse des SF-MPQ

##### Spontane Beschreibung der Schmerzen aus Patientensicht

Die Patienten wurden zu Beginn der Befragung gebeten, die Qualität ihrer Schmerzen spontan und mit eigenen Worten zu beschreiben. Die Antworten wurden für die Auswertung einer der sieben Wörtergruppen zugeordnet, die mit einer charakteristischen Umschreibung besetzt wurden (siehe *Tabelle 5*). Der Schmerzfragebogen wurde den Patienten erst nach eigener Beschreibung der Schmerzqualität zugeteilt, so dass ihre Wortwahl nicht durch die Begriffe des SF-MPQ beeinflusst werden konnte. Mehrfachnennungen waren möglich.

**Tabelle 5:** Wörtergruppen zur Schmerzbeschreibung aus Patientensicht

Umschreibung	Zugeordnete Wörtergruppen
<i>Stechender Schmerz</i>	stechend, als ob ein Messer drinsteckte, wie Nadelstiche
<i>Druckschmerz</i>	drückend, eingeschnürt, diffus umklammernd, dumpfer Schmerz
<i>Brennender Schmerz</i>	brennend, heißer Schmerz, wie Feuer
<i>Krampfartiger Schmerz</i>	wie ein Krampf, starker Muskelkater, verhärtet, steif
<i>Gefühlsstörungen</i>	Taubheit, Kribbeln, Ameisenlaufen, wie Stecknadeln, Berührungsempfindlichkeit
<i>Kraftlosigkeit</i>	kraftlos
<i>Ziehender Schmerz</i>	ziehend, aufsteigend ziehend, reißend

Bei Betrachtung der Antworten aller pAVK-Patienten beschrieben 22,8% den Schmerz als krampfartig und 21,1% als ziehend. Ein Viertel der Patienten empfanden auch einen stechenden sowie brennenden Charakter. Patienten mit Claudicatio intermittens wählten am häufigsten Worte, die in die Gruppe des krampfartigen (30,3%) und ziehenden Schmerz (27,3%) passten. Hingegen empfanden knapp 30% der Patienten mit kritischer Extremitätenischämie den Ischämieschmerz als eher stechend und berichteten zu 25% von Gefühlsstörungen. Auch ein brennender Charakter wurde von einem Viertel dieser Patienten erwähnt. *Tabelle 6* liefert weitere Einzelheiten über die Häufigkeiten der ausgewählten Worte zur Beschreibung des Schmerzcharakters.

**Tabelle 6:** Eigene Schmerzbeschreibung bei Patienten mit CI und CLI

Umschreibung	Alle pAVK		Claudicatio		Kritische Ischämie	
	Anzahl der Antworten	in %	Anzahl der Antworten	in %	Anzahl der Antworten	in %
<i>Stechender Schmerz</i>	10	17,5 %	3	9,1 %	7	29,2 %
<i>Druckschmerz</i>	3	5,3 %	3	9,1 %	0	0 %
<i>Brennender Schmerz</i>	10	17,5 %	5	15,2 %	5	20,8 %
<i>Krampfartiger Schmerz</i>	13	22,8 %	10	30,3 %	3	12,5 %
<i>Gefühlsstörungen</i>	8	14 %	2	6,1 %	6	25 %
<i>Kraftlosigkeit</i>	1	1,8 %	1	3 %	0	0 %
<i>Ziehender Schmerz</i>	12	21,1 %	9	27,3 %	3	12,5 %

### Short form-McGill Pain Questionnaire

Der SF-MPQ gibt neben der Qualität der Schmerzen auch Auskunft über die Schmerzintensität (0 = „gar nicht“ bis 3 = „stark“) in Unterscheidung von sensorischen und affektiven Komponenten. Mit 60% war *stechend* die am häufigsten vertretene Schmerzqualität in der sensorischen Kategorie bei allen pAVK-Patienten. In der affektiven Kategorie war es *gemein-peinigend* (67,5%), kurz gefolgt von *ermüdend-erschöpfend* (65%). Dabei ist die reine Nennung der Worte (mindestens 1 = „milde“ Ausprägung) gezählt worden. Bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit Claudicatio waren ebenfalls *stechend* (60%), *ermüdend-erschöpfend* (70%) und *gemein-peinigend* (70%) am häufigsten vertreten. Die Hälfte der Patienten in Stadium II beurteilte die Ausprägung der *stechenden* Qualität als „stark“. Gleiches galt zu 71,4% für die Umschreibung *ermüdend-erschöpfend*. Patienten mit kritischer Extremitätenischämie favorisierten zudem die Begriffe *einschießend* (65%), *heiß-brennend* und *empfindlich* (jeweils 60%). Die *stechende* sowie *einschießende* Qualität besaß dabei meist eine „starke“ Ausprägung mit jeweils 83,3% und 76,9% (siehe *Tabelle 7 a*).

**Tabelle 7 a:** Ergebnisse des Short Form-McGill Pain Questionnaires, Ausmaß „starker“ Ausprägung

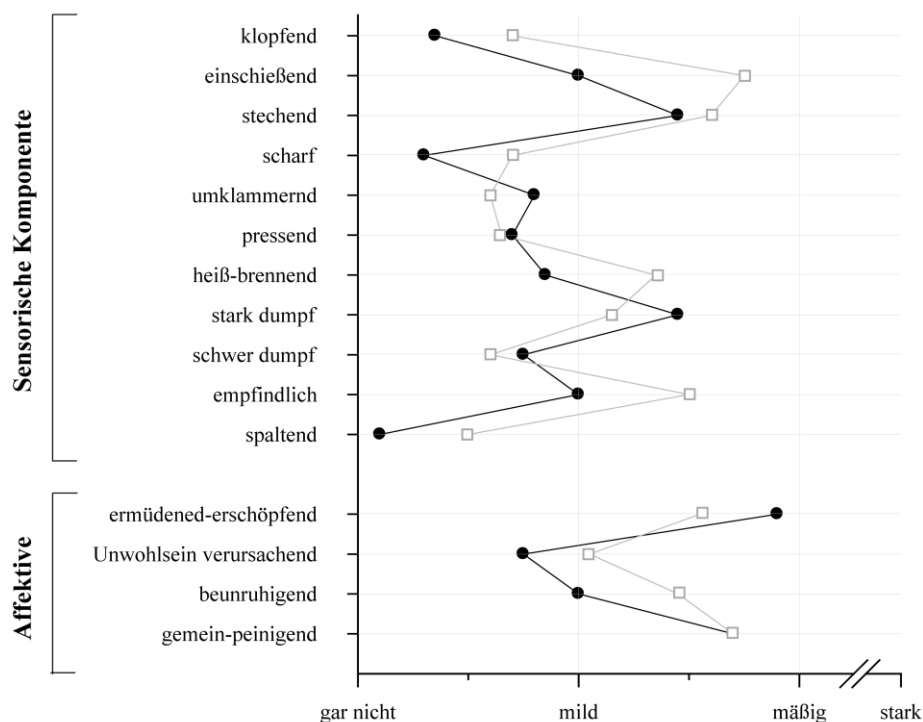
	CI (n = 20)			CLI (n = 20)			Alle pAVK (n = 40)	
	n	%	starke Ausprägung (%)	n	%	starke Ausprägung (%)	n	%
<b>sensorisch</b>								
<i>klopfend</i>	4	20	0	7	35	28,6	11	27,5
<i>einschießend</i>	8	40	50	13	65	76,9	21	52,5
<i>stechend</i>	12	60	50	12	60	83,3	24	60
<i>scharf</i>	3	15	0	6	30	50	9	22,5
<i>umklammernd</i>	7	35	57,1	6	30	16,7	15	37,5
<i>pressend</i>	5	25	80	7	35	14,3	12	30
<i>heiß-brennend</i>	7	35	42,9	12	60	41,7	19	47,5
<i>stark dumpf</i>	11	55	72,7	10	50	50	21	52,5
<i>schwer dumpf</i>	6	30	50	4	20	100	10	25
<i>empfindlich</i>	9	45	55,6	12	60	66,7	21	52,5
<i>spaltend</i>	1	5	0	4	20	50	5	12,5
<b>affektiv</b>								
<i>ermüdend-erschöpfend</i>	14	70	71,4	12	60	66,7	26	65
<i>Unwohlsein verursachend</i>	6	30	50	8	40	75	14	35
<i>beunruhigend</i>	7	35	85,7	11	55	72,7	18	45
<i>gemein-peinigend</i>	14	70	43	13	65	61,5	27	67,5



**Tabelle 7 b:** Ergebnisse des Short Form-McGill Pain Questionnaires, Summenscores und Schmerzintensität

	Alle pAVK (MW ± SF)	Claudicatio (MW ± SF)	Kritische Ischämie (MW ± SF)	p-Wert
Gesamtwert (T-PRI)	15,5 ± 1,6	14,1 ± 1,8	16,9 ± 2,6	0,388
Sensorische Bewertung (S-PRI)	9,9 ± 1,1	8,8 ± 1,2	11,1 ± 1,8	0,273
Affektive Bewertung (A-PRI)	5,6 ± 0,6	5,4 ± 0,9	5,8 ± 1	0,76
Anzahl der Worte / Patient	6,25 ± 0,59	5,7 ± 0,7	6,9 ± 0,9	
Aktuelle Schmerzstärke (PPI-VAS)	3,9 ± 0,6	3,2 ± 0,9	4,7 ± 0,8	0,193
Allgemeine Schmerzstärke (EOITPE)	2,3 ± 0,3	1,9 ± 0,4	2,7 ± 0,3	0,141

In *Tabelle 7 b* sind die Summenscores von sensorischer (S-PRI: Sensory Pain Rating Index) und affektiver Komponente (A-PRI: Affective Pain Rating Index) sowie der Gesamtwert des SF-MPQ (T-PRI: Total Pain Rating Index) aufgelistet. Weiterhin sind die momentane Schmerzstärke (PPI: Present Pain Intensity; VAS 0-10) sowie die allgemeine Schmerzstärke (EOITPE: Evaluative Overall Intensity Total Pain Experience; numerisch-verbale Beurteilung von 0-5) dargestellt. Summenscores und Schmerzintensität waren in der Gruppe der kritischen Extremitätenischämie leicht erhöht im Vergleich zur Claudicatio intermittens ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 7:** SF-MPQ, Mittelwerte als Polaritätenprofil. Patienten mit Claudicatio sind als schwarze Punkte (●) gekennzeichnet, Patienten mit kritischer Extremitätenischämie als graue Quadrate (□).

Abbildung 7 verdeutlicht die durchschnittliche Ausprägung der einzelnen Wörter des SF-MPQ bei Claudicatio intermittens und bei kritischer Extremitätenischämie, unterteilt in die sensorische und affektive Komponente. Das Polaritätenprofil zeigt, dass insbesondere der *einschießende* und *empfindliche* Schmerzcharakter bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie vorrangig als mäßig einzustufen ist, während er bei Patienten mit Claudicatio lediglich milde Ausprägungen annimmt ( $p > 0,05$ ).

### 5.1.5 Schmerzbedingte Beeinträchtigung der Patienten: Ergebnisse des PDI

Der Pain Disability Index (PDI) ist ein geeignetes Mittel, um ein Maß über die schmerzbedingte Beeinträchtigung (0-10) über fakultative und obligate Tätigkeiten im Alltag zu erhalten. In vorliegender Studie wurden sowohl der Gesamtwert (PDI global), dessen Prozentwert (PDI %) als auch die Einzelfaktoren (PDI discret, PDI obligat) berücksichtigt. *Tabelle 8* listet die durchschnittlichen Werte bei Patienten mit CI und CLI auf.

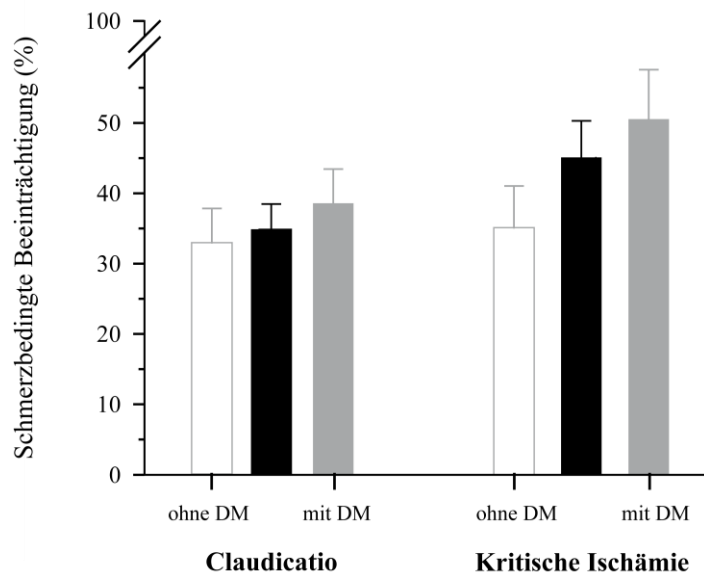
**Tabelle 8:** Ergebnisse des PDI

	Alle pAVK (MW ± SF)	CI (MW ± SF)	CLI (MW ± SF)	p-Wert
<b>PDI global</b>	28 ± 2,3	24,5 ± 2,5	31,6 ± 3,6	0,113
<b>PDI %</b>	40 ± 3,2	34,9 ± 3,6	45,1 ± 5,2	0,113
<b>PDI discret</b>	23 ± 1,7	22 ± 2,2	24,1 ± 2,6	0,551
<b>PDI obligat</b>	5 ± 0,9	2,5 ± 0,9	7,6 ± 1,4	0,004*

\*  $p < 0,05$

Im Durchschnitt fühlten sich alle pAVK-Patienten durch den Ischämieschmerz zu 40% in ihren alltäglichen Tätigkeiten beeinträchtigt. Die Einschränkungen bei Patienten in Stadium III und IV ist erwartungsgemäß höher als in Stadium II. Dabei ist der Unterschied ( $p = 0,004$ ), besonders auf die Differenz in der Beeinträchtigung obligater Tätigkeiten zurückzuführen (CI:  $2,5 \pm 0,9$ ; CLI:  $7,6 \pm 1,4$ ).

In *Abbildung 8* werden die Ergebnisse der Gesamtwerte in Prozent (PDI %) unter Berücksichtigung eines begleitenden Diabetes mellitus veranschaulicht. Sowohl bei Patienten mit CI als auch mit CLI lag der PDI % bei Diabetikern etwas höher als bei Nicht-Diabetikern. Statistische Unterschiede ließen sich jedoch nicht berechnen ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 8:** Ergebnisse des PDI %, dargestellt als MW  $\pm$  SF. Schwarze Balken stellen jeweils alle Patienten mit Claudicatio bzw. kritischer Ischämie dar. Weiße Balken kennzeichnen die Nicht-Diabetiker in den jeweiligen Gruppen, graue Balken die Diabetiker.

### 5.1.6 Korrelationen zwischen den Fragebögen

Zur Berechnung der Korrelationen wurden die Gesamtwerte aller Patienten mit pAVK herangezogen. *Tabelle 9* listet die Korrelationskoeffizienten nach Spearman-rho für alle Bestandteile des Schmerzfragebogens auf.

Die Neuropathiefragebögen S-LANSS und NPSI korrelierten deutlich miteinander. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman-rho ergab 0,740 ( $p = 0,000$ ). Ebenfalls korrelierten die Gesamtwerte des PDI (PDI global) mit den Ergebnissen des NPSI (Spearman-rho: 0,535;  $p = 0,000$ ) und des S-LANSS (Spearman-rho: 0,314;  $p < 0,05$ ). Darüber hinaus konnten Korrelationen zwischen dem Gesamtwert (T-PRI) des SF-MPQ und den restlichen Fragebögen S-LANSS, NPSI und PDI errechnet werden. Bei genauerer Betrachtung des SF-MPQ unter Unterscheidung von sensorischer (S-PRI) und affektiver Komponente (A-PRI), korrelierte der S-PRI mit dem S-LANSS sowie dem NPSI und der A-PRI mit der schmerzbedingten Beeinträchtigung des PDI als auch mit den Werten des NPSI. Die momentane (PPI-VAS) und die allgemeine Schmerzstärke (EOITPE) als auch die Schmerzstärke in Ruhe korrelierten ebenfalls mit allen Gesamtwerten der vier Fragebögen.

**Tabelle 9:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman-rho zwischen den Schmerzfragebögen

	S-LANSS	NPSI	T-PRI (SF-MPQ)	S-PRI (SF-MPQ)	A-PRI (SF-MPQ)	PDI global	Schmerz bei Belast.	Schmerz in Ruhe	PPI-VAS	EOITPE
<b>S-LANSS</b>		<u>0,740 **</u>	<u>0,411 **</u>	<u>0,412 **</u>	0,276	<u>0,314 *</u>	-1,51	<u>0,810 **</u>	<u>0,393 *</u>	<u>0,422 **</u>
<b>NPSI</b>	<u>0,740 **</u>		<u>0,507 **</u>	<u>0,465 **</u>	<u>0,414 **</u>	<u>0,533 **</u>	-0,035	<u>0,724 **</u>	<u>0,608 **</u>	<u>0,550 **</u>
<b>T-PRI (SF-MPQ)</b>	<u>0,411 **</u>	<u>0,507 **</u>		<u>0,948 **</u>	<u>0,871 **</u>	<u>0,351 *</u>	0,177	<u>0,437 **</u>	<u>0,539 **</u>	<u>0,515 **</u>
<b>S-PRI (SF-MPQ)</b>	<u>0,412 **</u>	<u>0,465 **</u>	<u>0,948 **</u>		<u>0,691 **</u>	0,306	0,200	<u>0,414 **</u>	<u>0,467 **</u>	<u>0,465 **</u>
<b>A-PRI (SF-MPQ)</b>	0,276	<u>0,414 **</u>	<u>0,871 **</u>	<u>0,691 **</u>		<u>0,397 *</u>	0,186	<u>0,362 *</u>	<u>0,522 **</u>	<u>0,482 **</u>
<b>PDI global</b>	<u>0,314 *</u>	<u>0,533 **</u>	<u>0,351 *</u>	0,306	0,397 *		0,232	<u>0,402 *</u>	<u>0,465 **</u>	<u>0,460 **</u>
<b>Schmerz bei Belast.</b>	-1,51	-0,035	0,177	0,200	0,186	0,232		-0,043	0,193	0,219
<b>Schmerz in Ruhe</b>	<u>0,810 **</u>	<u>0,724 **</u>	<u>0,437 **</u>	<u>0,414 **</u>	<u>0,362 *</u>	<u>0,402 *</u>	-0,043		<u>0,556 **</u>	<u>0,597 **</u>
<b>PPI-VAS</b>	<u>0,393 *</u>	<u>0,608 **</u>	<u>0,539 **</u>	<u>0,467 **</u>	<u>0,522 **</u>	<u>0,465 **</u>	0,193	<u>0,556 **</u>		<u>0,660 **</u>
<b>EOITPE</b>	<u>0,422 **</u>	<u>0,550 **</u>	<u>0,515 **</u>	<u>0,465 **</u>	<u>0,482 **</u>	<u>0,460 **</u>	0,219	<u>0,597 **</u>	<u>0,660 **</u>	-

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

## 5.2 Quantitativ Sensorische Testung bei pAVK

### 5.2.1 Sensorische Funktionsverluste bei der pAVK

Die Quantitativ Sensorische Testung umfasst nach dem DFNS Protokoll 13 Parameter, welche sowohl bei Patienten als auch Probanden erhoben worden sind. Die Ergebnisse aus den drei Gruppen der Claudicatio intermittens, der kritischen Extremitätenischämie und der Kontrollgruppe wurden miteinander verglichen und auf Unterschiede untersucht. *Tabelle 10* gibt Aufschluss über die Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der 13 Parameter und über die Unterschiede in den jeweiligen Gruppen.

**Tabelle 10:** Ergebnisse der Quantitativ Sensorischen Testung (QST)

<i>Thermische Testung</i>							
	CDT ( $\Delta 32^\circ\text{C}$ )	□	WDT ( $\Delta 32^\circ\text{C}$ )	TSL ( $^\circ\text{C}$ )	PHS (x/3)	CPT ( $^\circ\text{C}$ )	HPT ( $^\circ\text{C}$ )
<b>Kontroll e</b>	-3,7 $\pm$ 0,8		7,9 $\pm$ 1,2	11,8 $\pm$ 2,3	0,2 $\pm$ 0,1	14,7 $\pm$ 3,0	47,0 $\pm$ 0,9
<b>CI</b>	-4,5 $\pm$ 0,7	***	9,2 $\pm$ 0,9	10,1 $\pm$ 1,2	0,7 $\pm$ 0,2	6,5 $\pm$ 1,9	48,5 $\pm$ 0,3
<b>CLI</b>	-14,1 $\pm$ 2,3	***	11,1 $\pm$ 1,1	19,3 $\pm$ 3,4	0,7 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,5	49,3 $\pm$ 0,3

<i>Mechanische Testung</i>							
	MDT (mN)	MPT (mN)	MPS (NRS)	ALL (NRS)	WUR	VDT (x/8)	PPT (kPa)
<b>Kontrolle</b>	12,4 $\pm$ 4,6	18,6 $\pm$ 4,7	1,5 $\pm$ 0,3	0,0 $\pm$ 0,0	2,5 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 0,3	318,8 $\pm$ 36,3
<b>CI</b>	60,4 $\pm$ 29,9	73,9 $\pm$ 14,7	1,4 $\pm$ 0,5	0,04 $\pm$ 0,03	2,7 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 0,2	406,3 $\pm$ 24,5
<b>CLI</b>	123,6 $\pm$ 40,5	247,4 $\pm$ 37,9	1,0 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,4	2,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,4	442,9 $\pm$ 34,8

Werte sind angegeben in MW  $\pm$  SF. Signifikanztestungen mittels ANOVA: \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ . CI: Claudicatio intermittens; CLI: Kritische Extremitätenischämie.

Sieben QST-Parameter zeigten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Gemeinsam wiesen sie auf einen sensorischen Funktionsverlust dünner Nervenfasern bei chronischer Extremitätenischämie hin, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium der pAVK. Dies betraf sowohl Funktionen dünner myelinisierter (A $\beta$ - und A $\delta$ -Fasern) als auch unmyelinisierter Fasern (C-Fasern).

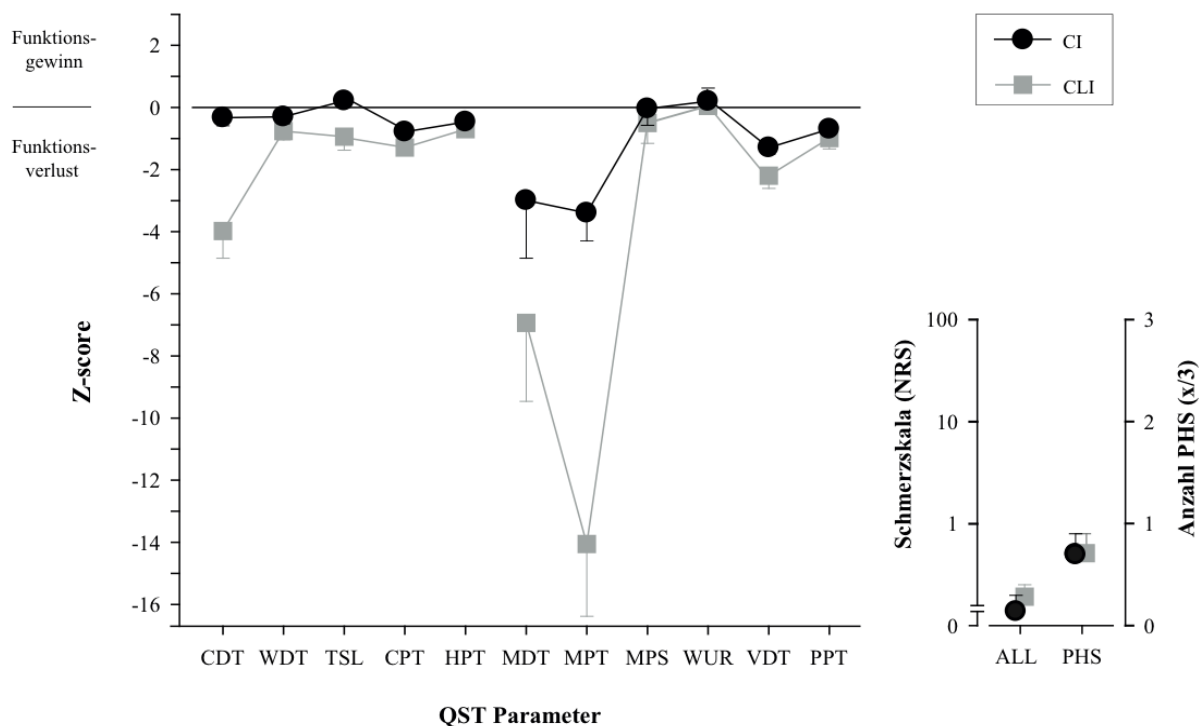
Zwei Parameter unterschieden sich in allen drei Gruppen (jeweils  $p < 0,05$ ). Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wiesen sie damit auch bei moderater pAVK frühzeitig auf sensorische Schäden hin. Zu den Parametern gehören die Kälteschmerzschwelle (CPT) im Rahmen der thermischen Testung und die Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) im Rahmen der mechanischen Testung. Ergebnisse der CPT registrierten eine Hypalgesie bei zunehmender Ischämieschwere. Demnach waren größere Temperaturabfälle nötig, bis der Patient einen Kälteschmerz vernahm. Durchschnittlich lag die CPT in der Gruppe der Claudicatio bei  $6,5 \pm 1,9^\circ\text{C}$ , bei kritischer Extremitätenischämie um  $1,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$  und in der Kontrollgruppe bei  $14,7 \pm 3,0^\circ\text{C}$ . Der Vergleich der Ergebnisse der VDT deutete ebenso auf einen Funktionsverlust mit Hypästhesie bei Patienten mit pAVK hin: Der Vibrationsreiz wurde von gesunden Probanden länger wahrgenommen als von Patienten mit pAVK.

Fünf weitere Parameter waren in mindestens zwei Gruppen unterschiedlich ( $p < 0,05$ ). Gemeinsam mit CPT und VDT sind sie in *Tabelle 10* mit den Ergebnissen der Varianzanalyse (ANOVA) dargestellt. Die Messungen dieser fünf Parameter wiesen ebenfalls auf einen Verlust sensorischer Funktionen bei fortgeschrittener Extremitätenischämie hin: Die Kälte-detektionsschwelle (CDT) bei CLI ( $-14,1 \pm 2,3 \Delta^\circ\text{C}$ ) war deutlich höher als in den anderen beiden Gruppen (jeweils  $p = 0,000$ ). Auch die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) bei CLI war größer als bei CI ( $p = 0,010$ ). Darüber hinaus gab es Unterschiede bei der Hitzeschmerzschwelle (HPT), welche in den Gruppen mit pAVK (CI:  $48,5 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ; CLI:  $49,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $47,0 \pm 0,9^\circ\text{C}$ ) erhöht waren ( $p < 0,05$ ).

Bei der mechanischen Testung spiegelte sich eine Hypalgesie bei CLI im Sinne einer erhöhten mechanischen Schmerzschwelle (MPT) wieder (jeweils  $p = 0,000$ ). Patienten in Stadium III bis IV berichteten durchschnittlich erst ab einer aufgetragenen Kraft von  $247,4 \pm 37,9$  mN über einen Schmerz, während dies bei Patienten mit Claudicatio intermittens schon ab  $73,9 \pm 14,7$  mN und bei Gesunden ab  $18,6 \pm 4,7$  mN der Fall war. Schließlich wiesen auch erhöhte Druckschmerzschwellen (PPT) in der Gruppe der CLI auf einen sensorischen Funktionsverlust hin ( $p = 0,014$ ). Positive sensorische Phänomene machten sich durch gehäuftes Vorkommen einer Allodynie (insgesamt neun von 20 Patienten) bei Patienten mit

kritischer Extremitätenischämie bemerkbar, in der Gruppe der Claudicatio intermittens waren es insgesamt vier Patienten. Es konnten jedoch keine Unterschiede in den Mittelwerten der Ausprägung einer Allodynie zwischen den Studiengruppen gezeigt werden ( $p > 0,05$ ).

Im folgenden Z-Profil (Abbildung 9) wird der sensorische Funktionsgewinn bzw. Funktionsverlust der beiden pAVK-Gruppen im Vergleich zu den gesunden Probanden visualisiert. Die Z-Werte zeigen, inwiefern ein QST Parameter bei Patienten mit pAVK von der Durchschnittsverteilung der gesunden Vergleichsgruppe abweicht. Alle Z-Werte unterhalb von „0“ weisen auf einen sensorischen Funktionsverlust hin, während die Z-Werte oberhalb von „0“ für einen sensorischen Funktionsgewinn sprechen. Die Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie zeigen ausgeprägte negative sensorische Phänomene im Sinne einer Hypalgesie sowie Hypästhesie in der thermischen und mechanischen Testung. Die Abbildung verdeutlicht, dass sich die sensorischen Veränderungen mit dem Schweregrad der Ischämie verstärken.



**Abb. 9:** Z-Profil der QST Parameter bei Patienten mit Claudicatio intermittens (dargestellt als schwarze Kreise, ●) und kritischer Extremitätenischämie (dargestellt als graue Quadrate, ■) im Vergleich zu gesunden Probanden. Werte  $> 0$  weisen auf einen sensorischen Funktionsgewinn hin, während Werte  $< 0$  einen sensorischen Funktionsverlust kennzeichnen.

### 5.2.2 Einfluss des Diabetes mellitus auf die QST

In der Gruppe der CI erhöhte die Koexistenz eines Diabetes mellitus die mechanische Detektionsschwelle (MDT,  $p = 0,028$ ) bzw. senkte die Druckschmerzschwelle (PPT,  $p = 0,019$ ) im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. In der Gruppe der CLI erhöhte ein Diabetes die Kälte-detektionsschwelle (CDT,  $p = 0,034$ ) und die mechanische Schmerzschwelle (MPT,  $p = 0,047$ ). Die Untersuchung positiver sensorischer Phänomene (ALL, PHS) wurde durch einen Diabetes mellitus nicht beeinflusst.

### 5.2.3 Korrelation zwischen QST und Fragebögen

Zwischen den 13 QST-Parametern und den Ergebnissen der Schmerzfragebögen wurden Korrelationen nach Spearman berechnet (siehe *Tabelle 11*). Das Auftreten einer Allodynie als Hinweis auf eine zentrale Sensibilisierung korrelierte als einziger der QST-Parameter mit den Summenwerten der beiden Neuropathiefragebögen S-LANSS (Spearman-rho-Korrelationskoeffizient = 0,390;  $p = 0,013$ ) und NPSI (Korrelationskoeffizient = 0,323;  $p = 0,042$ ). Es konnte insbesondere ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Allodynie und der Ausprägung der Hauptmerkmale *Attackenartiger Schmerz* (Korrelationskoeffizient = 0,319;  $p = 0,045$ ) und *Evozierter Schmerz* (Korrelationskoeffizient = 0,338;  $p = 0,033$ ) beim NPSI gefunden werden. Des Weiteren korrelierte die Ausprägung einer Allodynie auch mit dem Gesamtergebnis des PDI (Korrelationskoeffizient = 0,389;  $p = 0,013$ ).

Der Schmerzcharakter *stark dumpf* korrelierte mit einer erhöhten Kälte-detektionsschwelle (CDT) (Korrelationskoeffizient = 0,423;  $p = 0,007$ ) sowie einer erhöhten Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) (Korrelationskoeffizient = 0,338;  $p = 0,033$ ), der Schmerzcharakter *schwer dumpf* mit dem Auftreten einer paradoxen Hitzeempfindung (PHS) (Korrelationskoeffizient = -0,331;  $p = 0,037$ ). Bei Betrachtung der Schmerzintensitäten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Schmerzstärke bei Belastung und erhöhten thermischen Schmerzschwellen (CPT und HPT) (CPT: Korrelationskoeffizient = 0,335;  $p = 0,035$ ; HPT: Korrelationskoeffizient = -0,389;  $p = 0,013$ ), erhöhter Schmerzsensitivität (MPS) (Korrelationskoeffizient = 0,320;  $p = 0,044$ ) als auch einer erhöhten Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) (Korrelationskoeffizient = 0,395;  $p = 0,012$ ). Die Ausprägung von Ruheschmerz hatte keinen signifikanten Bezug zu den QST-Parametern und ist in *Tabelle 11* nicht dargestellt.



**Tabelle 11:** Korrelationskoeffizienten nach Spearman-rho zwischen den QST-Parametern und den Fragebögen

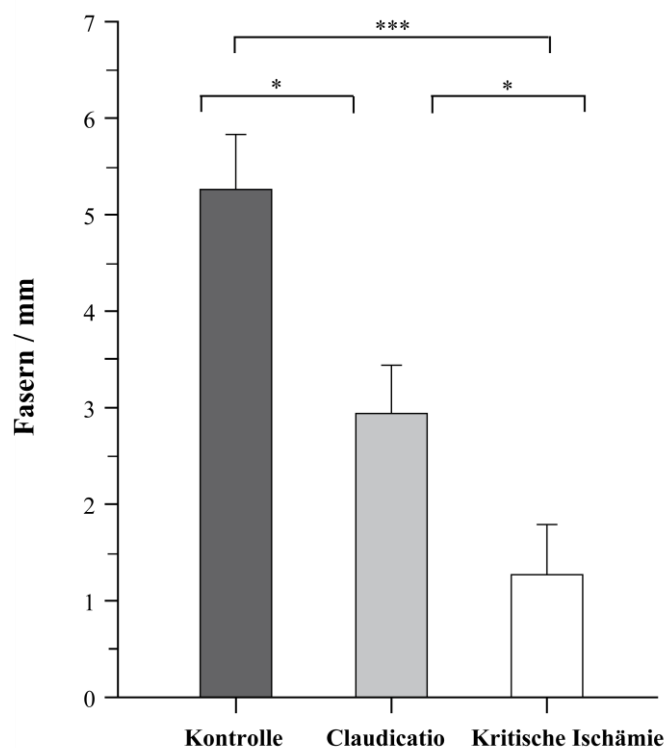
	S-LANSS	NPSI					PDI	SF-MPQ				Schmerz- stärke bei Belastung
	Summe	Summe	<i>Brennen</i>	<i>Druck</i>	<i>Attacke</i>	<i>Evoziert</i>	<i>Dysästh.</i>	Summe	Summe			
<b>CDT</b>	-0,196	-0,068	-0,035	0,11	-0,125	-0,080	-0,103	-0,055	0,139	<u>0,423*</u>	0,269	0,108
<b>WDT</b>	0,092	-0,118	-0,054	-0,270	0,119	0,000	-0,195	-0,123	-0,042	-0,234	0,030	-0,138
<b>TSL</b>	0,029	-0,089	-0,103	-0,127	0,047	0,008	-0,156	-0,011	0,041	-0,207	0,148	-0,163
<b>PHS</b>	0,091	-0,086	0,614	-0,208	-0,129	-0,010	0,024	0,041	-0,211	-0,234	<u>-0,331*</u>	-0,041
<b>CPT</b>	-0,070	0,126	0,128	0,174	-0,017	-0,060	0,130	0,152	0,082	0,156	-0,022	<u>0,335*</u>
<b>HPT</b>	0,295	0,151	-0,011	0,049	0,198	0,214	0,022	0,056	0,017	-0,162	0,032	<u>-0,389*</u>
<b>MDT</b>	-0,022	-0,068	-0,247	-0,161	0,095	0,104	-0,087	0,022	0,078	-0,063	0,106	-0,058
<b>MPT</b>	0,142	0,036	-0,147	-0,123	0,090	0,152	0,049	0,045	-0,113	-0,183	0,038	-0,278
<b>MPS</b>	-0,156	0,095	0,25	0,254	0,029	-0,131	0,038	0,119	0,21	0,293	0,101	<u>0,320*</u>
<b>ALL</b>	<u>0,390*</u>	<u>0,323*</u>	0,283	0,081	<u>0,319*</u>	<u>0,338*</u>	0,312	<u>0,389*</u>	0,023	-0,040	-0,121	-0,201
<b>WUR</b>	0,111	-0,090	-0,088	-0,052	0,008	-0,107	-0,131	-0,092	0,030	0,005	-0,140	-0,092
<b>VDT</b>	-0,043	-0,085	-0,198	0,059	0,044	-0,042	-0,146	-0,109	0,101	<u>0,338*</u>	0,134	<u>0,395*</u>
<b>PPT</b>	-0,187	-0,198	-0,060	0,248	-0,078	-0,089	0,048	-0,229	-0,128	-0,125	0,099	-0,126

\*  $p < 0,05$

## 5.3 Hautbiopsien zur Bestimmung der IENFD

### 5.3.1 Veränderungen des peripheren Nervensystems bei pAVK

Schwerpunkt dieser Studie war die quantitative Bestimmung der Hautinnervation bei Patienten mit chronischer Extremitätenischämie bei pAVK. Es wurde überprüft, ob es einen Unterschied in der Nervenfaserdichte zwischen den erkrankten Studienteilnehmern und den als Referenzgruppe dienenden gesunden Kontrollprobanden gab. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 10* aufgeführt.

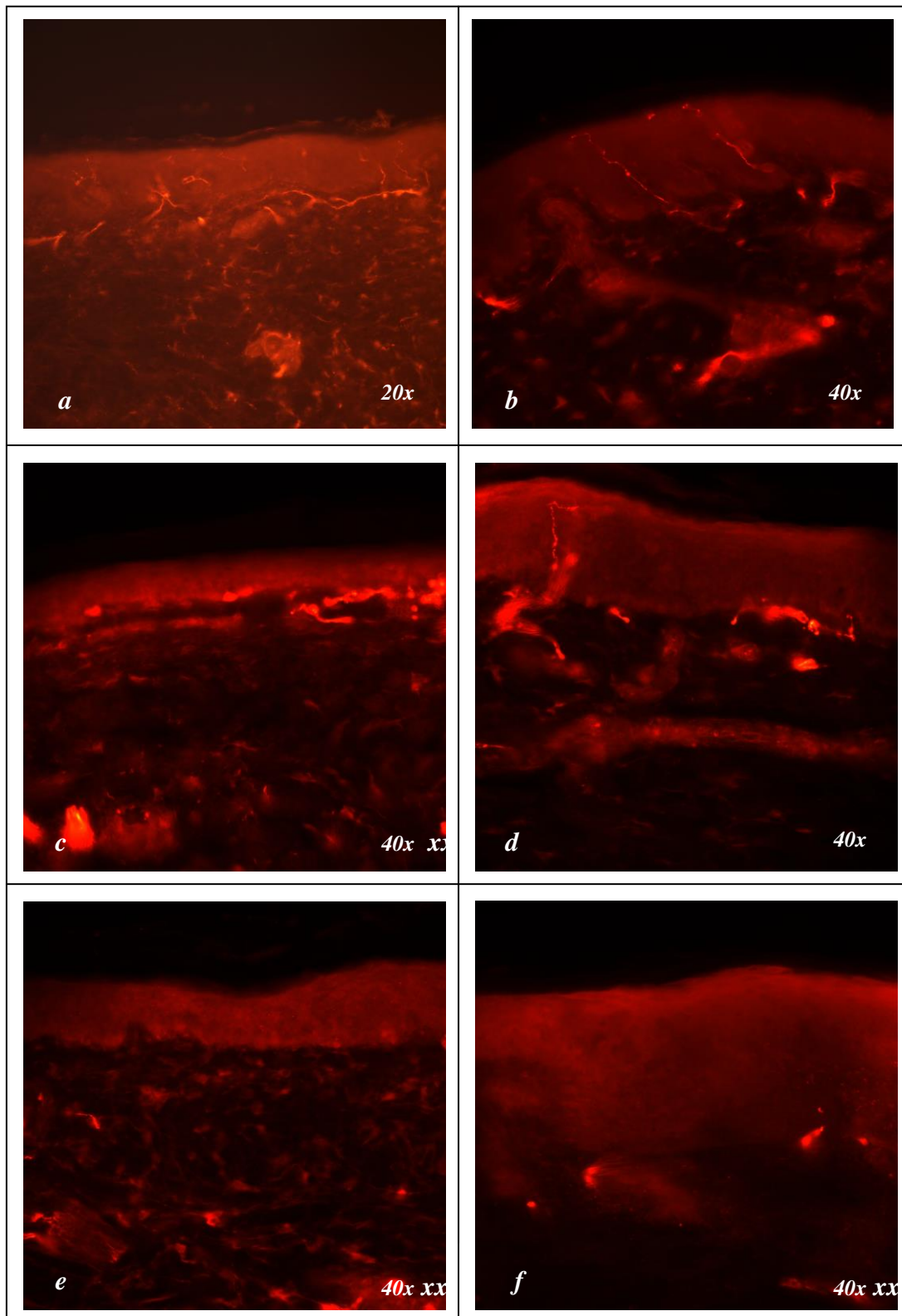


**Abbildung 10:** Intraepidermale Nervenfaserdichte bei Patienten mit pAVK und bei gesunden Kontrollprobanden, Fasern/mm dargestellt als MW ± SF. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

Es zeigte sich ein progredienter Verlust der intraepidermalen Nervenfasern in Abhängigkeit der Ischämieschwere. Die zwölf Probanden der gesunden Kontrollgruppe besaßen eine durchschnittliche Nervenfaserdichte von  $5,26 \pm 0,57$  Fasern/mm. Patienten, die an einer Claudicatio intermittens litten, wiesen im Vergleich dazu eine reduzierte Hautinnervation von

2,94 ± 0,50 Fasern/mm auf. Zunehmend quantitative Veränderungen der peripheren Nervenfasern zeigten die Patienten mit kritischer Extremitätenischämie: die IENFD lag bei einer reduzierten Zahl von 1,27 ± 0,52 Fasern/mm. Die Hautinnervation verminderte sich mit zunehmender Ischämieschwere ( $p < 0,05$ ).

*Abbildung 11* zeigt mikroskopische Aufnahmen nach immunhistochemischer Anfärbung des Neuropeptids Proteingenprodukt 9.5 (PGP 9.5) von Hautbiopsien der Studienteilnehmer. *Abbildung 11 a* und *b* stammen von der Hautbiopsie eines gesunden Kontrollprobanden ohne pAVK. Im Vergleich dazu lässt sich eine reduzierte Nervenfaserdichte von Patienten mit pAVK in *Abbildung 11 c-f* beobachten. *Abbildung 11 c* und *d* sind ein Beispiel für die Hautinnervation bei Claudicatio intermittens (Stadium II), *Abbildung 11 e* und *f* stammen von Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (Stadium III bis IV).



**Abb. 11:** Intraepidermale Nervenfasern in Hautbiopsien nach immunohistochemischer Anfärbung des PGP 9.5 Produkts. Der Verlauf der Fasern wird deutlich und ermöglicht eine Auszählung der Nervenfasern. *a-b*: Biopsie eines gesunden Kontrollprobanden mit durchschnittlich 7,6 Fasern/mm in 20facher Vergrößerung (*a*) und 40facher Vergrößerung (*b*). *c-d*: Biopsien von Patienten mit Claudicatio intermittens mit durchschnittlich 2,6 Fasern/mm (*c*) und 3,1 Fasern/mm (*d*), jeweils 40fache Vergrößerung. *e-f*: Hautbiopsien von Patienten mit kritischer Extremitätenischämie mit durchschnittlich 0,2 Fasern/mm (*e*) und 0,8 Fasern/mm (*f*), jeweils 40fache Vergrößerung Die Nervenfasern im Stadium der CLI sind auf ein Minimum reduziert und überschreiten kaum die Grenze zwischen Dermis und Epidermis. Die IENFD der Patienten mit pAVK ist sichtbar reduziert im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

### 5.3.2 Einfluss des Diabetes mellitus auf die IENFD

Ein begleitender Diabetes mellitus besitzt einen Einfluss auf die Dichte der intraepidermalen Nervenfasern. Es ließ sich eine zunehmende Reduktion der Hautinnervation beobachten, wenn die chronische Extremitätenischämie von diesem vaskulären Risikofaktor begleitet wurde (alle pAVK-Patienten ohne Diabetes:  $3,35 \pm 0,54$  Fasern/mm; mit Diabetes:  $0,87 \pm 0,37$  Fasern/mm,  $p = 0,001$ ). Patienten in Stadium III bis IV und einem bestehenden Diabetes hatten durchschnittliche Werte von  $0,13 \pm 0,06$  Fasern/mm, während Patienten im gleichen Stadium ohne Diabetes eine Nervenfaserdichte von  $3,38 \pm 1,12$  Fasern/mm besaßen ( $p = 0,001$ ). Ein solcher Unterschied war im Stadium der Claudicatio intermittens (CI ohne Diabetes:  $3,32 \pm 0,61$  Fasern/mm, CI mit Diabetes:  $2,23 \pm 0,86$  Fasern/mm) hingegen nicht zu zeigen ( $p > 0,05$ ). Die Verteilung zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern war in beiden Gruppen jedoch nicht ausgeglichen (7:13).

Abbildung 12 zeigt die IENFD in den beiden pAVK-Stadien unter Berücksichtigung eines begleitenden Diabetes mellitus. Die Ergebnisse der Signifikanzberechnungen zwischen den pAVK-Stadien sind angezeigt.

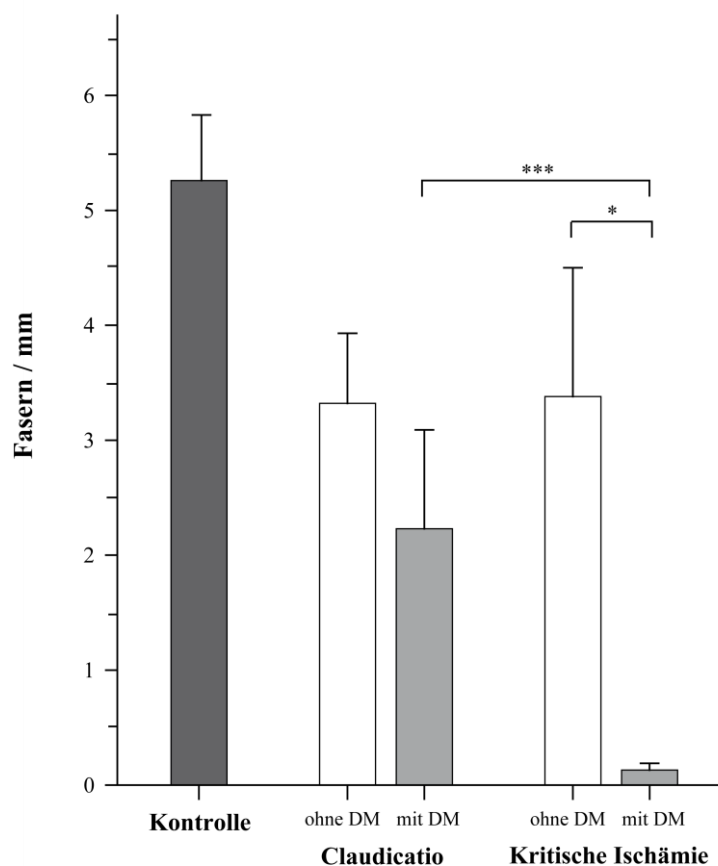


Abbildung 12: IENFD unter Einfluss eines begleitenden Diabetes mellitus. \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

### 5.3.3 Korrelationen zwischen IENFD und Fragebögen sowie QST

Es wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman-rho innerhalb der Studiengruppen berechnet. Signifikante Korrelationen sind in *Tabelle 12* aufgelistet.

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Nervenfaserdichte in der Haut und den sensorischen Funktionsveränderungen der thermischen und mechanischen Testung im Rahmen der QST. Insgesamt konnte bei acht QST-Parametern (CDT, PHS, CPT, HPT, MDT, MPT, MPS und VDT) eine Korrelation mit der IENFD nachgewiesen werden. Da die genannten Parameter über verschiedene Nervenfasern (A $\beta$ -, A $\delta$ - und/oder C-Fasern) vermittelt wurden (siehe *Tabelle 2*), war kein bestimmter Nervenfasertyp vorrangig betroffen.

Für die verminderte Hautinnervation konnte kein Zusammenhang mit den Ergebnissen der Fragebögen S-LANSS, NPSI und PDI erstellt werden. Lediglich die Schmerzintensität bei Belastung korrelierte positiv mit der IENFD (Korrelationskoeffizient = 0,351;  $p = 0,026$ ).

**Tabelle 12:** Korrelationkoeffizienten nach Spearman-rho zwischen IENFD und QST sowie Schmerzintensitäten

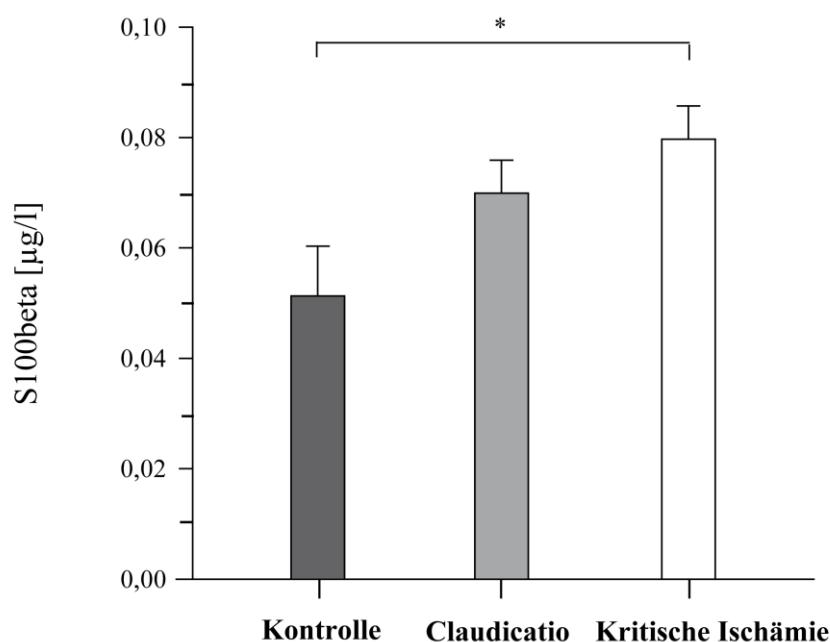
	<i>QST</i>								<i>Schmerzstärke</i>	
	CDT	PHS	CPT	HPT	MDT	MPT	MPS	VDT	bei Belastung	in Ruhe
<b>IENFD</b>	0,498***	-0,386*	0,423*	-0,288*	-0,495***	-0,578***	0,626***	0,526***	0,351*	-0,234

\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

## 5.4 Neuroprotein S100beta bei chronischer Extremitätenischämie

### 5.4.1 Ergebnisse der Bestimmung von S100beta

Das Neuroprotein S100beta wird bei Schäden neuronaler Strukturen freigesetzt und steigt daraufhin im Serum an. Der Cut-off Wert liegt bei  $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$ . Die durchschnittlichen Werte der drei Studiengruppen lagen allesamt unterhalb von  $0,1 \mu\text{g/l}$  und sind damit nicht als pathologisch erhöht anzusehen (siehe *Abbildung 13*). Unterhalb dieser Grenze erzielte die Gruppe der kritischen Extremitätenischämie die höchsten S100-Werte (CLI:  $0,080 \pm 0,006 \mu\text{g/l}$ ). Unter Betrachtung der Einzelwerte wurde bei 35% der Patienten mit schwerer pAVK (sieben von 20 Patienten) sogar ein S100beta-Wert von  $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$  gemessen. Die Kontrollgruppe hatte im Vergleich dazu mit durchschnittlich  $0,051 \pm 0,009 \mu\text{g/l}$  weniger ausgeprägte S100-Werte ( $p < 0,05$ ). Bei Patienten mit Claudicatio intermittens lag das Protein S100 durchschnittlich bei  $0,070 \pm 0,006 \mu\text{g/l}$ . Im Vergleich zwischen den drei Gruppen ist demnach mit zunehmender Ischämieschwere ein Trend zu erhöhten S100-Werten zu messen ( $p < 0,1$ ). Ein begleitender Diabetes mellitus beeinflusste die S100beta-Werte nicht.



**Abbildung 13:** S100beta im Serum in  $\mu\text{g/l}$ , \*  $p < 0,05$

#### **5.4.2 Korrelationen zwischen S100beta und IENFD sowie weiteren Messungen**

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer reduzierten Dichte intraepidermaler Nervenfasern und erhöhtem S100beta erfasst werden ( $p > 0,05$ ).

Korrelationsberechnungen nach Spearman-rho blieben bis auf zwei Parameter unauffällig: Funktionell zeigte sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten Werten an S100beta und einem verstärkten Auftreten einer Allodynie (Korrelationskoeffizient = 0,327;  $p = 0,025$ ). Die Schmerzstärke bei Belastung war hingegen umso geringer, je höher S100beta ausfiel (Korrelationskoeffizient = - 0,497;  $p = 0,001$ ).



## 5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

### 5.5.1 Neuropathie und sensorische Verluste bei chronischer Extremitätenischämie

Die Ergebnisse der Schmerzfragebögen gaben Hinweise auf neuropathische Anteile bei chronischen Ischämieschmerzen. Der Neuropathiefragebogen S-LANSS zeigte, dass Studienteilnehmer mit kritischer Extremitätenischämie mit  $16,5 \pm 1,6$  Punkten eindeutig über dem Grenzwert für Schmerzen neuropathischen Ursprungs ( $\geq 12$ ) lagen, wohingegen die Werte von Patienten in Stadium II ( $6,7 \pm 1,2$ ) für einen überwiegend nozizeptiven Schmerzcharakter sprachen. Diese Werte waren zugleich vereinbar mit den Ergebnissen des NPSI: Die Hauptkomponenten neuropathischer Schmerzen waren bei CLI (Summenwert von  $37,3 \pm 5,1$ ) deutlich ausgeprägter als bei CI ( $12,4 \pm 2,5$ ). Dies galt vor allem für die Komponenten *attackenartiger* und *evozierter Schmerz* sowie *Par-/Dysästhesien*. Bei der Untersuchung der Schmerzqualität im Rahmen des SF-MPQ bejahte ein Großteil aller pAVK-Patienten (60%) die Frage nach *stechenden* Schmerzen, welche in der affektiven Komponente zumeist als *gemein-peinigend* (67,5%) und *ermüdend-erschöpfend* (65%) empfunden wurden. Im Stadium III bis IV wurde der Schmerz auch vermehrt als *einschießend* und *heiß-brennend* bewertet. Letztere sind typische Qualitäten neuropathischer Schmerzen. Durchschnittlich führte der Ischämieschmerz bei allen Patienten zu einer 40%igen Beeinträchtigung im Alltagsleben. Dabei waren Patienten mit schwerer pAVK stärker betroffen, insbesondere in der täglichen Ausübung obligater Tätigkeiten.

Mittels QST konnte gezeigt werden, dass die chronische Ischämie im Rahmen einer pAVK mit einem sensorischen Funktionsverlust einhergehen kann. Erhöhte Detektions- und Schmerzschwellen wiesen auf eine Hypästhesie und Hypalgesie hin, die mit zunehmender Ischämieschwere voranschritten. Das verstärkte Auftreten einer Allodynie bei schwerer pAVK gaben Anzeichen für den Prozess einer zentralen Sensibilisierung.

### 5.5.2 Morphologische Veränderung bei ischämischer Neuropathie

Die Ergebnisse der Hautbiopsien gaben Hinweise auf eine Läsion peripherer Anteile des Nervensystems bei Patienten mit chronischer Extremitätenischämie. Es zeigte sich ein progredienter Verlust der Nervenfasern in der Haut in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere. So war die Zahl der intraepidermalen Nervenfasern im Stadium II nach Fontaine um fast auf

die Hälfte ( $2,94 \pm 0,50$  Fasern/mm) und bei schwerer pAVK um ca. ein vierfaches reduziert ( $1,27 \pm 0,52$  Fasern/mm) im Vergleich zu gesunden Probanden ( $5,26 \pm 0,57$  Fasern/mm).

Die Bestimmung von S100 im Serum gab unter Berücksichtigung des Cut-off Werts von  $\geq 0,1$   $\mu\text{g/l}$  kein Anzeichen für pathologisch erhöhte Werte bei Patienten mit pAVK. Damit konnte mit S100 die Abnahme der Nervenfaserdichte im Rahmen einer Nervenzellschädigung nicht hinreichend bestätigt werden. Es war allerdings ein Trend zu erhöhten S100-Werten mit zunehmender Ischämiestärke zu vernehmen.

### **5.5.3 Einfluss des Diabetes mellitus auf die IENFD**

20 von 40 Patienten mit pAVK waren Diabetiker. Davon hatten 13 eine schwere pAVK. Insbesondere in dieser Gruppe zeigte sich, dass ein begleitender Diabetes sich negativ auf die Dichte intraepidermaler Nervenfasern auswirkt. Diabetiker mit einer schweren pAVK klagten über eine geringere Schmerzintensität als Nicht-Diabetiker und zeigten im S-LANSS und NPSI eher niedrigere Werte. Allerdings fühlten sie sich im Alltag durchschnittlich stärker beeinträchtigt.

### **5.5.4 Zusammenhänge der verschiedenen Ergebnisse**

Der Zusammenhang zwischen einer reduzierten Hautinnervation und einem sensorischen Funktionsverlust zeigte sich in acht QST-Parametern (CDT, PHS, CPT, HPT, MDT, MPT, MPS und VDT). Die Ergebnisse der Schmerzfragebögen lieferten Hinweise auf neuropathische Anteile beim Ischämieschmerz. Sie korrelierten jedoch nicht mit der IENFD. Es zeigte sich allerdings, dass Patienten mit einer höheren Anzahl an Nervenfasern zu mehr Schmerzen bei Belastung neigten. S100 stieg geringfügig an, wenn mehr Fasern zugrunde gingen, war jedoch nicht pathologisch erhöht. Zwischen Fragebögen und QST konnte man einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer Allodynie und Werten des NPSI, S-LANSS sowie PDI sehen. Die verschiedenen Schmerzfragebögen korrelierten untereinander deutlich ( $p < 0,05$ ).

## 6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit der genauen Betrachtung der Pathogenese von Ischämieschmerzen bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit auseinander. Der Hauptfokus liegt auf der morphologischen Darstellung einer neuronalen Schädigung durch chronische Ischämie, welche mittels Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte in Hautbiopsien erfolgte. Die Ergebnisse belegen, dass der Ischämieschmerz bei Patienten mit Claudicatio intermittens überwiegend nozizeptive Komponenten aufweist, während im Stadium der kritischen Extremitätenischämie die Ausprägung neuropathischer Symptome zunimmt. Auch hinsichtlich Beeinträchtigung im Alltag und Schmerzintensität gibt es Unterschiede zwischen den Krankheitsstadien. Die chronische Extremitätenischämie geht darüber hinaus mit einem Verlust sensorischer Funktion einher. Ferner nimmt bei schwerer pAVK das Auftreten positiver sensorischer Phänomene zu, welche für eine periphere Neuropathie sprechen. Eine Erklärung für die Entwicklung einer ischämischen Neuropathie liegt wahrscheinlich in der Reduktion der IENFD, welche in dieser Studie erstmals mittels Hautbiopsien erfasst werden konnte. Der Schwanzzellmarker S100 ist jedoch kein präziser Marker, um im Serum Hinweise auf eine neuronale Schädigung bei chronischer Extremitätenischämie zu erhalten.

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit einer kritischen Evaluierung der Methodik und der Ergebnisse in dieser Arbeit und fügt diese in die Erkenntnisse anderer Autoren ein.

### 6.1 Patienten und Probanden und deren Datenerhebung

Die 40 Patienten waren allesamt in stationärer Behandlung im Innenstadt-Klinikum der LMU München, Standort Innenstadt und stammten aus den Abteilungen der Angiologie oder der Gefäßchirurgie. Dies hatte den Vorteil, dass die Befragung, die Hautstanzbiopsie als auch die Blutentnahme im stationären Rahmen vollzogen und mit den zuständigen Ärzten abgesprochen werden konnten. Patientenakten und vorhandene Arztbriefe ermöglichten eine ausführliche Dokumentation und den Einblick in aktuelle Befunde. Die Biopsie konnte bei Patienten mit schwerer pAVK zeitgleich mit der geplanten Bypass-Operation oder Amputation entnommen werden, so dass diesen Patienten ein zusätzlicher Eingriff erspart werden konnte. Darüber hinaus bot der stationäre Aufenthalt eine bessere Kontrolle der Wundverhältnisse nach Hautentnahme. Ein möglicher Nachteil der Rekrutierung von

ausschließlich stationären Patienten war, dass insbesondere Patienten mit protrahiertem Verlauf in die Studie aufgenommen wurden. Die vielen pathologischen Befunde als auch die hohe Zahl an Patienten welche eine Intervention im Rahmen der stationären Behandlung erhielten (insgesamt 38), sprechen dafür. Beispielsweise könnte die schmerzbedingte Beeinträchtigung im PDI bei ambulanten Patienten milder ausfallen als bei stationären Patienten, bei denen es bereits einer Intervention bedarf, um den Schmerz zu reduzieren.

Um die Gruppen mit anderen Studien vergleichen zu können, wurden sie in die gängige Klassifikation mit Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine) und chronisch kritische Extremitätenischämie (Stadium III bis IV) eingeteilt. Die Patienten mit Indikation zur Amputation hatten bereits eine stark reduzierte Sensibilität und Schmerzwahrnehmung. Dies war bei Beurteilung der Ergebnisse von Fragebögen und QST zu beachten.

Die gesunden Probanden wurden zum einen von chirurgischen Stationen des Innenstadtkrankenhauses der LMU als auch aus dem Bekanntenkreis rekrutiert. Sie unterlagen strengen Ein- und Ausschlusskriterien. Probanden mit bestehender Schmerztherapie, Diabetes mellitus, Zustand nach neurotoxischer Chemotherapie, Alkoholabusus, ausgeprägten Ödemen oder Zustand nach Eingriffen an der unteren Extremität wurden nicht eingeschlossen, um mögliche Einflüsse auf die Ergebnisse der QST oder der Hautbiopsien zu vermeiden. Patientenakten, Arztbriefe und ausführliche Anamnese sorgten für die passende Auswahl eines Probanden. Es ist nicht vollkommen auszuschließen, dass ein Proband an einer unerkannten Krankheit litt, welche Sensorik oder Hautinnervation beeinflusst haben könnte.

### **Risikofaktoren**

Die pAVK ist streng mit der koronaren Herzkrankheit und anderen arteriosklerotischen Ereignissen assoziiert. Die bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sind Alter, Geschlecht, Diabetes, Rauchen, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörung [57; 135]. In vorliegender Studie spiegelt sich dieses Risikoprofil bei den Patienten wieder. Es gab keinen Patienten, der nicht mindestens einen der beeinflussbaren Risikofaktoren erfüllte. In den letzten Jahren waren in Deutschland laut Statistiken 29,9% aktive Raucher bzw. 25,9% Ex-Raucher, jeder Zweite im Alter von über 65 Jahren war Hypertoniker [1] und etwa jeder Dritte litt an einer Hypercholesterinämie [3]. Die Patienten in vorliegender Studie waren überproportional häufig von den Risikofaktoren betroffen: 92,5% litten an einem arteriellen Bluthochdruck, 80% waren Raucher und 77,5% hatten eine Fettstoffwechselstörung. Rauchen stellt einer der wichtigsten Risikofaktoren dar und wird mit der Progression der pAVK,

Ruheschmerz und erhöhten Amputationsraten in Verbindung gebracht [46]. Die Patienten, deren Bein amputiert werden musste, waren ausnahmslos ehemalige oder noch aktive Raucher mit einer Rauchdosis von bis zu 80 Packyears. Wie erwartet lag die Geschlechterverteilung auf Seiten der Männer (27 Männer, 13 Frauen) und bestätigte auch in diesem Punkt das klassische Risikoprofil.

20 von 40 Patienten litten an einem begleitenden Diabetes mellitus. Bis auf zwei Ausnahmen handelte es sich um einen Typ II Diabetes. 65% der Diabetiker (insgesamt 13) litten an einer Extremitätenischämie im Stadium III bis IV. In dieser Gruppe handelte es sich zumeist um einen fortgeschrittenen Diabetes, der zur korrekten Einstellung des Blutzuckers zu 92,3% eine Insulintherapie erforderte. Diese Daten befürworten die Aussagen vorheriger Studien, dass der Diabetes häufig mit schweren Verläufen der pAVK einhergeht [141].

Bei Erfragung einer Fettstoffwechselstörung wurde nicht zwischen einer Hypertriglyzeridämie oder Hypercholesterinämie unterschieden. Letztere besteht ab einem LDL-Wert von 250 mg/dl. Es wurde eine Fettstoffwechselstörung angenommen, sobald der Patient anamnestisch erhöhte Blutfettwerte angab oder lipidsenkende Medikamente einnahm. Die gesicherte Diagnose in Arztbriefen gab zusätzliche Hinweise. Zum Teil erhalten Patienten mit einem erhöhtem Risiko oder einem bereits eingetreten kardiovaskulären Geschehen prophylaktisch Lipidsenker, um die Cholesterinwerte möglichst unterhalb von 115 mg/dl zu halten [40]. Als prognostisch ungünstig werden auch erniedrigte HDL-Werte angesehen, insbesondere in Konstellation mit erhöhten LDL-Leveln. Womöglich wurde in dieser Studie eine Fettstoffwechselstörung dokumentiert, welche allein aufgrund der prophylaktischen Medikamenteneinnahme auffiel. Fettleibige Menschen neigen besonders zu einer Dyslipidämie. In dieser Studie wurde auch der BMI erfasst. Er bezieht die Körpermasse auf die Körperoberfläche in  $\text{kg/m}^2$  und gibt damit einen groben Richtwert über Norm- bzw. Übergewichtigkeit. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stuft Erwachsene ab einem BMI von  $25 \text{ kg/m}^2$  als übergewichtig, ab  $30 \text{ kg/m}^2$  als stark übergewichtig bzw. adipös und unter  $18,5 \text{ kg/m}^2$  als untergewichtig ein. Der durchschnittliche BMI der deutschen Bevölkerung lag im Durchschnittsalter der Patienten dieser Studie (65 bis 70 Jahre) im Jahr 2009 bei  $26,9 \text{ kg/m}^2$  [2]. Dies entspricht exakt dem durchschnittlichen BMI der Patienten mit pAVK in dieser Studie. Eine aktuelle Studie bestätigte, dass das Körpergewicht allein nicht zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren gezählt wird, sondern eher im Sinne eines metabolischen Syndroms an Bedeutung gewinnt, wenn gleichzeitig eine Insulinresistenz, Bluthochdruck und eine Dyslipidämie bestehen [182].

### **Klinische und angiologische Untersuchungen**

Definitionsgemäß wird das Auftreten von Ruheschmerzen der kritischen Extremitätenischämie zugeordnet und stellt damit ein wichtiges Kriterium der Stadieneinteilung dar. Manche Patienten gaben jedoch bezüglich ihres von Ärzten definierten Krankheitsstadiums nicht erwartete Antworten auf die Frage nach Ruheschmerz. So gaben vier der 20 Patienten in Stadium III bis IV keinen Ruheschmerz an. Hierbei handelte es sich um diejenigen Patienten in Stadium IV, deren Bein amputiert werden musste. Die untere Extremität war in diesen Fällen bereits zu schlecht durchblutet, um die offenen Ulzerationen und gangränösen Fußabschnitte zum Heilen zu bringen. Die ausgeprägte Reduktion von Schmerz und Berührungsempfindlichkeit der teils sehr großen Gewebedefekte sprachen für die fortgeschrittene Destruktion der sensorischen Funktion. Bei diesen Patienten blieb auch die Frage nach Lageabhängigkeit der Schmerzen unauffällig, so dass in dieser Studie weniger Patienten mit schwerer pAVK eine Lageabhängigkeit beschrieben als Patienten mit Claudicatio. Zwei dieser vier Patienten verneinten zudem Schmerzen bei Belastung wie auch zwei Patienten mit geplanter Bypass-Operation.

Nicht der Definition entsprechend, wurde bei zwei Patienten mit Claudicatio ein Ruheschmerz dokumentiert. Eine dieser Patienten befand sich im komplizierten Stadium II c mit einem Ulcus nicht-vaskulärer Genese, welches in Ruhe zu Beschwerden führte. Im anderen Fall, befand sich der Proband womöglich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Übergang zur kritischen Extremitätenischämie mit beginnenden Ruheschmerzen. Die angiologischen Befunde ergaben jedoch eine noch kompensierte Ruhehämodynamik, so dass er dem Stadium II nach Fontaine zugeordnet wurde.

In den AWMF-Leitlinien ist die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI) ein geeigneter Test zum Nachweis einer pAVK (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1) und dient als ein Maß der Krankheitsprogredienz [115]. In vorliegender Studie unterschied sich der durchschnittliche ABI zwischen Claudicatio ( $0,7 \pm 0,04$ ) und kritischer Extremitätenischämie ( $0,68 \pm 0,09$ ) kaum. Beide Gruppen würden mit diesen Werten in den Schweregrad der mittelschweren pAVK eingeteilt werden [115]. Dies lag vor allem daran, dass bei den Patienten mit schwerer pAVK häufig falsch hohe Werte von  $\geq 1,3$  gemessen worden sind. Die diabetische Mediasklerose oder Mönckeberg-Mediasklerose der Gefäße führt aufgrund der kalzifikationsbedingten Wandstarre zu erhöhten Druckwerten und somit erhöhten ABI-Werten. Der Vergleich von Mittelwerten zwischen den Gruppen ist damit aufgrund der falsch hohen Werte bei Diabetikern nur eingeschränkt geeignet.

## 6.2 Fragebögen

### 6.2.1 Methodik: Fragebögen als Medium der Patientenbefragung

Die subjektive Empfindung Schmerz objektiv darzustellen, stellt eine besondere Herausforderung in der Medizin dar. Schmerz ist eine persönliche Erfahrung, die durch sensorisch-diskriminative, affektive und kognitiv-evaluative Dimensionen individuell geprägt ist [129]. Früher galt die Annahme, dass Schmerz rein körperlicher Ursache war. Erst bei Fehlen physischer Schäden, kam der Gedanke nach möglichen psychischen Faktoren auf. Damit wurde der Schmerz damals in eine physische oder psychische Komponente eingeteilt. Erste Beschreibungen von Verknüpfungen zwischen kognitiver Verhaltensweise und Schmerz wurden erst im Laufe der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts geäußert [51].

Die Mitarbeit des Patienten ist also essentiell, um Schmerz in seiner Ausprägung und Qualität objektiv zu erfassen. Fragebögen stellen als psychometrisches Verfahren in der Schmerzevaluation ein geeignetes Medium dar. Sie haben das Ziel, eine möglichst quantitative Aussage über eine individuelle Merkmalsausprägung zu erhalten. Wie viele wissenschaftliche Messmethoden, sollten Fragebögen hierfür über die drei wichtigen Hauptgütekriterien verfügen: Die *Reliabilität* ist ein Merkmal der Zuverlässigkeit erhobener Daten und der Fähigkeit des Tests zur Reproduzierbarkeit. Die *Validität* gibt an, ob der Test auch wirklich das gewünschte Merkmal misst und ob er zur Messung dieses Merkmals tauglich ist. Dies geschieht einerseits über den Vergleich mit anderen bereits existierenden Befragungsinstrumenten (Kriteriumsvalidität), andererseits durch die Überprüfung der Übereinstimmung mit anderen bestehenden Konstruktdefinitionen oder Theorien, wie z.B. klinischen Untersuchungen oder bestimmten Goldstandards (Konstruktvalidität). Die *Objektivität* bewertet schließlich die Unabhängigkeit von äußeren Einflüssen bei der Durchführung, Analyse und Interpretation der Untersuchung.

Der Schmerzfragebogen in dieser Studie setzte sich aus vier bewährten Fragebögen zusammen, deren Validität und Reliabilität bereits bestätigt worden sind. Er wurde in dieser Zusammensetzung bereits von Rüger et al. angewendet und wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie entwickelt [168].

Befragungsmethoden können grundsätzlich Störfaktoren bergen und fehlerbehaftet sein. Störfaktoren werden in der Empirie auch als Drittvariable bezeichnet und können das Ergebnis verzerren, indem sie in bestimmten Untersuchungssituationen den Befragten oder den Interviewer beeinflussen. Dazu zählen beispielsweise unabsichtliche Einflüsse des

Untersuchers auf den Befragten, welche als konfundierende Variable bezeichnet werden. Beispiel hierfür ist der Rosenthal-Effekt oder auch Erwartungseffekt, bei dem der Untersucher dem Probanden auf subtile Weise mitteilt, welches Ergebnis er erwartet und schließlich die erwünschte Reaktion hervorruft [24]. In ähnlichem Stil lässt sich der Hawthorn-Effekt beschreiben, bei dem es zu einem demonstrativen, entgegenkommenden Verhalten der Versuchsperson kommt, weil sie weiß, dass sie an einer Studie teilnimmt und unter Beobachtung steht [24]. Beide Möglichkeiten der Antwortverzerrung wurden möglichst vermieden, indem der Fragebogen an den Patienten ausgeteilt und meist erst Stunden später oder am nächsten Tag wieder abgeholt wurde. So konnten die Patienten den Fragebogen eigenhändig und in Ruhe ausfüllen. Nur bei ausdrücklichem Wunsch des Befragten oder bei Rückfragen wurde der Fragebogen gemeinsam bearbeitet, wobei die Fragen als auch die Antworten vorgelesen wurden. Somit konnte auch der so genannte Halo-Effekt reduziert werden, der hauptsächlich im Interview-Format und vor allem bei freien Antworten auftreten kann. Beim Halo-Effekt erzeugen individuelle Eigenschaften (Kleidung, sozialer Status, Attraktivität, Behinderung, etc.) einer Person einen bestimmten Eindruck und beeinflussen somit die Bewertung des Prüfers über den Befragten [24]. So wird z.B. die Leistung eines gut aussehenden, ordentlich gekleideten Schülers vom Lehrer besser bewertet als sie es eigentlich im Vergleich mit anderen Schülern ist.

Ein weiterer Störfaktor ist die soziale Erwünschtheit (social desirability). Der Befragte neigt zu Antworten, von denen er glaubt, dass sie beim Untersucher eher auf Zustimmung stoßen, als die wahre Antwort, welche eventuell zu einer ablehnenden Reaktion führen könnte. Dies kann auch mit generellen Eigenarten oder einem bestimmten Persönlichkeitsstil der antwortenden Personen zusammenhängen, wenn diese grundsätzlich so antwortet, dass sie sich von den anderen besser anerkannt fühlt [134]. Insbesondere intime oder peinliche Fragen bergen diese Art von Fehlerquelle. Einige Fragepunkte im Pain Disability Index (PDI) beinhalten intime Fragen nach Berufsfähigkeit, sozialer Aktivität und Sexualleben. Es ist nicht auszuschließen, dass die Patienten in diesen Punkten nicht wahrheitsgemäß geantwortet haben, um sich vor dem Prüfer nicht zu genieren. Das Gegenstück zur sozialen Erwünschtheit ist das so genannte Faking-Bad oder Deviation, bei der die Befragten tendenziell schlechtere Werte angeben. Im Fragebogen dieser Studie könnte dies eine Rolle gespielt haben, wenn Patienten ihr Leiden besonders drastisch darstellen wollten. Das Faking-Bad könnte als eine Methode des Patienten interpretiert werden, um mehr Verständnis und Aufmerksamkeit von



außen zu gewinnen. Davon könnten besonders diejenigen Patienten betroffen sein, die in ihrem Umfeld wenig Empathie entgegengebracht bekommen.

Im Gegenzug dazu gibt es auch die Akquieszenz oder Zustimmungstendenz (Acquiescence Response Set), die eine möglicherweise nur kurz wirksame Antworteinstellung, eher zuzustimmen und „ja“ zu sagen, beschreibt [134]. Vorgegebene Antworten wie „ja“, „häufig“ oder „trifft zu“ sind besonders anfällig für diesen Verzerrungseffekt. Der S-LANSS, welcher lediglich aus geschlossenen Fragen mit den Antwortmöglichkeiten „ja“ und „nein“ besteht, hätte in seinen Ergebnissen unter dieser Ja-Sage-Tendenz verfälscht werden können. Der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen Claudicatio und kritische Extremitätenischämie ( $p = 0,00$ ) sprechen jedoch nicht für das Vorliegen dieses Verzerrungseffekts. Schließlich ist noch die zentrale Tendenz oder Tendenz zur Mitte zu nennen, bei der die Befragten extreme Antworten meiden und mittelwert-orientiert antworten [24]. Dieser Störfaktor kann vor allem bei Skalen auftreten, wie sie im gesamten Fragebogen dieser Studie auftreten. Beispielsweise würde die Schmerzstärke mittels VAS (0 bis 10) unter diesem Störfaktor weniger extreme Werte ergeben. Gegen diese Theorie sprächen die Ergebnisse des SF-MPQ, bei der ein teilweise hoher Prozentsatz die Ausprägung einer Schmerzqualität als „stark“ angab (siehe *Tabelle 7 a*).

Patienten, die der deutschen Sprache nicht mächtig waren, wurden von der Studie ausgeschlossen, um Verständnisschwierigkeiten beim Ausfüllen des Fragebogens zu vermeiden. Der Fragebogen in vorliegender Studie begann nach Befragung der Schmerzstärke mit dem S-LANSS, der von Rüger et al. aus dem Englischen in deutscher Sprache übersetzt worden ist. Zur deutschen Version existiert noch keine Validitätsprüfung und der Text könnte noch etwaige Übersetzungsfehler bergen. Es handelt sich jedoch um präzise, leicht verständliche Fragen, die auf die typischen Symptome neuropathischer Schmerzen eingehen. Verständnisprobleme könnten theoretisch eher im Rahmen des SF-MPQ auftreten. Die deutsche Fassung des SF-MPQ setzt sich aus den Wörtern der langen Version zusammen und ist ein bewährtes, valides Befragungsinstrument [95]. Die Umschreibungen der Schmerzqualitäten können aber auf die Befragten teilweise abstrakt wirken, insbesondere wenn ein Adjektiv nicht auf das Schmerzerleben desjenigen zutrifft. Wörter wie *brennend*, *scharf* oder *umklammernd* sind zwar in der Beschreibung von Schmerzen wertvolle Metapher, können aber in Abhängigkeit der individuellen Schmerzerfahrung nicht immer in seiner externen, objektiven Bedeutung auf das Schmerzerlebnis bezogen werden [129] und sorgten

deswegen für Verständnisprobleme der eher kognitiven Art. Im Rahmen der Datenerhebung wurden die Patienten deshalb gebeten, vor Ausfüllen des Fragebogens ihren Schmerz spontan und mit eigenen Worten zu beschreiben. Daraufhin antworteten die Patienten beispielsweise, dass der Schmerz stechend sei und fügten hinzu, dass es sich anfühle, als ob ein Messer drinsteckte oder als ob jemand tausend Nadeln in den Unterschenkel steche. Diese „als ob“-Bemerkungen sind sowohl für Patient als auch Außenstehenden oft von wesentlicher Bedeutung, um die Qualität der Schmerzen auszudrücken [129].

### **6.2.2 Ergebnisse: Schmerzintensität (VAS), Schmerzcharakter (SF-MPQ) und neuropathische Schmerzanteile (S-LANSS, NPSI) bei chronischer Ischämie**

Die **Schmerzintensität** bei Belastung war bei Patienten mit Claudicatio intermittens ausgeprägter als bei kritischer Extremitätenischämie. Dabei ist die Hämodynamik im Stadium II nach Fontaine günstiger als in fortgeschrittenen pAVK-Stadien. Es stellt sich die Frage, inwieweit die IENFD und ein Diabetes Einfluss auf die Schmerzintensität nehmen. In der Gruppe mit Claudicatio intermittens hat ein begleitender Diabetes die Schmerzintensität bei Belastung in geringem Maß gefördert. Es gibt mittlerweile eine Vielzahl von Studien, welche den Zusammenhang von Diabetes und einer reduzierten IENFD schildern [92; 180] und wiederum Arbeiten, die eine reduzierte IENFD mit verstärkten Schmerzen in Zusammenhang bringen [189]. Dies konnte in vorliegender Studie nicht übereinstimmend nachgewiesen werden. Hier sind Patienten mit moderater pAVK besonders stark von Belastungsschmerzen betroffen. Ihre IENFD ist im Vergleich zum gesunden Kollektiv reduziert, aber höher als bei schwerer pAVK. Sinkt die IENFD auf ein Minimum, wie im Fall der Patienten mit kritischer Ischämie, zeigte sich eine Erhöhung der Ruheschmerzen, nicht aber der Belastungsschmerzen. Im Gegensatz zur moderaten pAVK, zeigten Diabetiker mit schwerer pAVK keine erhöhte Schmerzwahrnehmung im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.

Möglicherweise ist die Schwelle für den Belastungsschmerz von vornehmlich nozizeptiven Charakter bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie erhöht. Im Rahmen der QST-Messung konnten insbesondere Negativ-Phänomene wie Hypalgesie und Hypästhesie aufgedeckt werden, die bei schwerer pAVK besonders ausgeprägt waren. Ebenso stieg mit Zunahme der Extremitätenischämie das Auftreten positiver sensorischer Symptome und Zeichen. Dafür sprechen das gehäufte Vorkommen von Allodynie im Rahmen der QST-

Testung, aber auch die Ausprägung von *Par- und Dysästhesien* im NPSI, welche signifikant stärker bei Patienten in Stadium III bis IV waren (siehe *Abbildung 6*).

Für eine genauere Betrachtung der Ischämieschmerzen bei pAVK bedarf es der Berücksichtigung der Ergebnisse von **S-LANSS** und **NPSI**. Diese erlaubten eine deutliche Unterscheidung des Schmerztyps in nozizeptiven und neuropathischen Charakter (POPNO  $\geq 12$ ) in Abhängigkeit vom Stadium der pAVK. Dies deckt sich mit vorherigen Studien [168]. Neben *Par- und Dysästhesien* waren bei der kritischen Extremitätenischämie die Merkmale *attackenartiger* und *evozierter Schmerz* im NPSI signifikant erhöht. Sie sind typische Anzeichen neuropathischer Schmerzen. Begleitend sind die Rückschlüsse des **SF-MPQ** heranzuziehen: Der krampfartige und ziehende Charakter des nozizeptiven Schmerz bei Claudicatio intermittens wurde bereits in anderen Studien dokumentiert [107; 168] und in dieser Studie belegt. Gleiches gilt für Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, die häufig den einschießenden und brennenden Charakter neuropathischer Schmerzen beschrieben als auch den einschießenden und empfindlichen Charakter ausgeprägter wahrnahmen (siehe *Abbildung 7*).

Es konnte belegt werden, dass Patienten mit moderater pAVK vor allem unter Schmerzen nozizeptiven Ursprungs, Patienten mit chronisch kritischer Extremitätenischämie unter vorwiegend Schmerzen neuropathischer Genese leiden. Da auch Nicht-Diabetiker unter den Patienten waren, handelte es sich am ehesten um eine ischämische Neuropathie. Dies wird von den Ergebnissen des NPSI unterstützt, welche bei Nicht-Diabetikern mit einer rein ischämischen Komponente ausgeprägtere neuropathische Anzeichen als bei Diabetikern zeigte (siehe *Abbildung 6*).

### **6.2.3 Ergebnisse: Beeinträchtigung durch chronische Ischämieschmerzen (PDI)**

Die pAVK geht nachgewiesen mit einer reduzierten Lebensqualität und Funktionsverlust einher. Dabei ist das Ausmaß der Einschränkung ähnlich ausgeprägt wie bei Patienten, die anderen kardiovaskulären Erkrankungen unterliegen (z.B. Schlaganfall, Herzinfarkt oder Angina pectoris) [162; 190].

In dieser Arbeit ermöglichte der PDI als Teil des Fragebogens, die Auswirkungen von Schmerzen auf den Alltag des Patienten zu objektivieren. Der Ischämieschmerz führte zu einer massiven Beeinträchtigung alltäglicher Tätigkeiten von durchschnittlich 40%. Dabei

förderte das Auftreten von Ruheschmerz erhöhte PDI-Werte. Der PDI global von Patienten mit CLI (32,6) ähnelte den Werten von Patienten mit anderen chronischen Schmerzzuständen (32,3 bzw. 37,7) [69] und war tendenziell höher als bei Patienten mit CI. Das Stadium der pAVK und das Ausmaß der Durchblutungsstörung spielt demnach eine deutliche Rolle für die alltägliche Ausführung von Tätigkeiten. Dies spiegeln Studien wieder, welche eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität nach therapeutischer Revaskularisierung dokumentierten [71; 116].

Patienten mit kritischer Extremitätenischämie fühlten sich vor allem im Bereich der obligaten Tätigkeiten (Selbstversorgung, Schlafen, Essen) stark eingeschränkt. Dies könnte daran liegen, dass der Ruheschmerz als ein neuropathisches Symptom nicht vom Patienten kontrollierbar ist. Eine Claudicatio intermittens hingegen ist vom Betroffenen noch beeinflussbar, indem er beispielsweise stehen bleibt oder die Extremität nach unten hält. Patienten mit einer geplanten Amputation zeigten eine im Vergleich eher mäßige Beeinträchtigung in den fakultativen Tätigkeiten. Dies lässt sich mit der im Rahmen der QST gemessenen erhöhten Schmerzschwelle vereinbaren und unterstreicht den Bezug zwischen Schmerzwahrnehmung und Einschränkung der Lebensqualität. Dies findet sich ebenfalls mit der Korrelation zwischen PPI-VAS-/EOITPE-Werten und PDI global wieder.

Neben dem Grad der Ischämie ist unter anderem auch ein Diabetes mellitus ein bestimmender Faktor für das Ausmaß der Lebenseinschränkung [190]. Auch diese Arbeit dient als Beispiel dafür, dass Patienten mit Diabetes stärker beeinträchtigt sind als diejenigen ohne Diabetes (siehe *Abbildung 8*). Da in dieser Arbeit ein Diabetes zumindest bei CLI nicht gleichbedeutend ist mit der Zunahme an Schmerzintensität, stellt sich die Frage, ob eine Beeinträchtigung im Alltag vor allem durch die Präsenz neuropathischer Schmerzen gefördert wird. Dagegen spricht allerdings, dass die Werte im S-LANSS als auch im NPSI bei Nicht-Diabetikern höher ausfielen als bei Diabetikern. Es ist anzunehmen, dass der Diabetes als eine weitgreifende metabolische Erkrankung mit einer Vielzahl an weiteren Einflüssen in die Lebensqualität eingreift [140], die im Rahmen dieser Studie nicht erfasst werden konnten.

Schmerz stellt mit Sicherheit einen maßgebenden Grund für die Einschränkung des alltäglichen Lebens dar. Trotzdem ist zu beachten, dass auch andere Faktoren wie anspruchsvolle Therapien, regelmäßige Arztbesuche und psychologische Faktoren mit einer pAVK assoziiert sind. Eine Arbeit aus 2009 setzte sich mit der emotionalen Verfassung von Patienten mit chronischer Extremitätenischämie auseinander: Die Prävalenz für depressive Symptome lag bei 30,4%, für Angst bei 28,8% und für Anhedonie, das heißt die Unfähigkeit,

Freude zu empfinden, bei 27,5% [185]. Dies setzt die Patienten unter einen enormen Leidensdruck, der eine Beantwortung über die schmerzbedingte Beeinträchtigung entsprechend beeinflussen kann.

#### **6.2.4 Schmerztherapie heute und morgen (Datenerhebung)**

Der Schmerz ist das Leitsymptom der pAVK. Er führt zu wesentlichem Funktionsverlust und Einschränkung des alltäglichen Lebens. Eine adäquate analgetische Behandlung hat damit hohe Priorität, um den Leidensdruck der Patienten zu erleichtern. Für eine umfassende Therapie von Ischämieschmerzen bedarf es neben der Prävention kardiovaskulärer Risikofaktoren und der interventionellen Beseitigung von Stenosen und Obstruktionen zur Besserung der Symptomatik [71; 116] einer angepassten und interdisziplinären Schmerztherapie. Dafür ist die Unterscheidung in nozizeptiven und neuropathischen Schmerz von essentieller Bedeutung. Bislang existiert noch keine leitliniengerechte Schmerztherapie für pAVK. Die Patienten sind in den meisten Fällen unterbehandelt [25; 109; 149]. Rüger et al. zeigte im Rahmen einer Ärztebefragung, dass die Schmerzproblematik bei chronischer Ischämie als äußerst relevant eingeschätzt wird (Mittelwert von 1,9: „Schulnoten“ 1 = sehr wichtig bis 6 = völlig unwichtig), jedoch lediglich 41,6% der Ärzte die Möglichkeiten für eine adäquate analgetische Therapie als ausreichend empfinden. Die Angaben differierten dabei deutlich innerhalb der befragten Fachgruppen (Chirurgen: 56,9%, Internisten: 35,6%, Schmerztherapeuten: 20,7%). Die Anwendung von Periduralanästhesien (PDA) und starken Opioiden erbrachte die zufriedenstellendsten Ergebnisse. Am häufigsten wurden jedoch andere, zumeist medikamentöse Therapieoption (Metamizol/Paracetamol sowie schwache und starke Opiode) angewendet, die von den Schmerztherapeuten wiederum als schlechter bewertet wurden [169].

Auch in vorliegender Arbeit wurden im Stadium der CI lediglich 25% symptomatisch mit Analgetika (hier NSARs und Metamizol) therapiert (siehe *Tabelle 4*). Die Schmerzstärke bei Belastung war mit durchschnittlich 7,8 (VAS) immer noch sehr hoch. Die Untersuchungen lagen zeitlich vor interventioneller Beseitigung von Obstruktionen, so dass generell von einer Verbesserung der Schmerzen im Verlauf gerechnet werden konnte [108]. Trotzdem leben Patienten zum Teil für Monate bis Jahre mit Schmerzen bis es zur Intervention kommt. Und selbst dann garantiert ein offener Bypass keine Schmerzfreiheit bei pAVK [177].

Bei CLI wurden 55% analgetisch therapiert, vorwiegend medikamentös mit Metamizol, schwachen Opioiden und Paracetamol (siehe *Tabelle 4*). Teilweise kamen auch

Antikonvulsiva und Antidepressiva zum Einsatz, die eventuell der Therapie neuropathischer Symptome dienen. Eine tatsächlich schmerztherapeutische Behandlung war bis auf eine Ausnahme in keinerlei Weise vorhanden. Der Belastungsschmerz (VAS 5,5) und Ruheschmerz (VAS 4,3) waren hoch, genauso wie die schmerzbedingte Beeinträchtigung (PDI).

Die Daten sprechen für eine nicht ausreichende Schmerztherapie. Da in vorherigen Studien [107; 168] wie auch erneut in dieser Arbeit ein neuropathischer Schmerzcharakter bei chronisch kritischer Extremitätenischämie dokumentiert wurde, ist eine Überarbeitung der Therapieempfehlungen von Ischämieschmerzen mit interdisziplinärem Ansatz dringend indiziert. Smith et al. wies nachdrücklich auf die Bedeutung von Diagnose und umfassender Therapie chronischer und vor allem neuropathischer Schmerzen hin, die das Leben der Patienten in vielerlei Bereichen (physisch, psychisch, sozial) stark behindern [184]. Dabei ist zu beachten, dass chronische Schmerzen im Allgemeinen, aber auch speziell die pAVK eine hohe Komorbidität mit Depressionen zeigen [9; 54; 124]. Für eine vollständige Betreuung dieser Patienten sollte neben der analgetischen Therapie auch diesbezüglich Rücksicht genommen werden, da Depressionen in die Therapie chronischer Schmerzen intervenieren [154; 194]. Aufgrund der gehäuften Assoziation von Depressionen mit pAVK sollten Patienten gegebenenfalls spezifisch auf Symptome einer Depression angesprochen werden, um eine entsprechende Behandlung von vornherein in den Therapieplan einzubauen. Das Einbeziehen antidepressiver Mittel wurde bereits in den TASC II-Empfehlungen ausgesprochen [142].

## 6.3 Quantitativ Sensorische Testung

### 6.3.1 Methodik: QST zur Untersuchung eines sensorischen Profils

Die Quantitativ Sensorische Testung ist eine anerkannte Methode zur Untersuchung und Quantifizierung von Veränderungen der Sensibilität. Es ermöglicht die Messung von gesteigerter (Allodynie, Hyperalgesie, Parästhesie) und reduzierter sensorischer Funktion (Hypästhesie, Hypalgesie, Analgesie) und stellt somit ein geeignetes Medium bei neuropathischen Schmerzsyndromen dar. Im Gegensatz zu anderen neurologischen Messmethoden untersucht die QST dünne myelinisierte und unmyelinisierte Nervenfasern. Veränderungen des sensorischen Profils können zusätzliche Hinweise auf die zugrunde liegenden Pathomechanismen geben. Mittlerweile findet die Anwendung von QST international großen Anklang und diente in einer Vielzahl von Studien als geeignete Messmethode zur Untersuchung der Sensibilität. Die weite Anwendung dieser Methode veranlasste den Deutschen Forschungsverbund für neuropathischen Schmerz (DFNS) im Jahr 2006 ein standardisiertes Protokoll zur Durchführung der QST zu veröffentlichen, um reproduzierbare und vom Untersucher unabhängige Ergebnisse zu liefern [166]. Daran angefügt ist eine Tabelle mit Referenzwerten, berechnet anhand von 180 Messungen gesunder Probanden, eingeteilt nach Geschlecht, Alter und Lokalisation (Gesicht, Hand, Fuß). Die veröffentlichten Referenzwerte vom DFNS dienen vor allem zum Vergleich erhobener Werte, wenn keine eigene Kontrollgruppe vorhanden ist. Bei Vergleich eigener Werte mit den Referenzwerten ist möglichst die vom DFNS standardisierte Reihenfolge der Messungen zu beachten. Eine Studie konnte zeigen, dass die Anwendung einer veränderten Reihenfolge die Messwerte beeinflussen kann [66]. In vorliegender Arbeit wurde die standardisierte Reihenfolge des DFNS eingehalten, zum Vergleich die studieneigene Kontrollgruppe herangezogen. Trotz standardisiertem Protokoll ist die QST kein rein objektives Messverfahren. Die Messung von Schmerz- und Empfindungsschwellen erfordert die Mitarbeit und Aufmerksamkeit des Probanden. Diese müssen die sensorischen Stimuli genau einordnen und die Reizschwellen korrekt definieren können. Bei der thermischen Testung wird z.B. gefordert, dass der Patient zwischen der Wärmedetektionsschwelle und Hitzeschmerzschwelle unterscheiden kann, also den Zeitpunkt erkennt, an der Wärme zu schmerzhafter Hitze wird. Als Methode zur Untersuchung von Schmerz bleibt die QST somit wieder an die subjektive Empfindung eines Individuums als auch an seine

Kooperationsfähigkeit gekoppelt. Kritiker wie Dyck betonen den nicht unerheblichen psychologischen Störfaktor im Rahmen psychometrischer Verfahren, wenn Patienten bewusst oder unbewusst eine gesteigerte Invalidität vortäuschen und damit Messabweichungen provozieren [48]. Shy et al. bemängeln, dass es keine Studien der Klasse I nach evidenzbasierten Standards gibt, welche die Wirksamkeit der QST bestätigen können. Sie befürworten das Heranziehen weiterer Untersuchungen für die Diagnostik sensorischer Funktionsstörungen [181]. Somit sollte das vorrangige Ziel bei der Anwendung von QST darin liegen, einen bestehenden Verdacht auf eine neuronale Schädigung entlang der somatosensorischen Achse zu erhärten, diese aber nicht damit alleinig zu diagnostizieren [70]. Um die intraindividuelle Variabilität weitestgehend zu reduzieren, wurde bei der Auswahl der Patienten stets auf ein adäquates Maß an Aufmerksamkeit, Kooperations- und Verständnisfähigkeit geachtet. Alle Messungen wurden von einem Untersucher vollzogen, der zuvor ausführlich in die nach DFNS standardisierte Durchführung eingearbeitet wurde. Die QST wurde nicht als diagnostisches Mittel der Wahl herangezogen, sondern gab lediglich Hinweis auf eine pathologische Abweichung der sensorischen Funktion bei peripherer Neuropathie. Die Ergebnisse wurden im Kontext mit den anderen Werten der Hautbiopsien, Fragebögen und S100beta-Werten interpretiert.

### **6.3.2 Ergebnisse: Sensorische Funktionsverluste bei pAVK und Zeichen einer sensorischen Neuropathie**

Die QST war in vorliegender Arbeit eine geeignete Methode, um Veränderungen der sensorischen Funktion bei chronischer Extremitätenischämie zu erfassen. Es konnten im Vergleich zu der studieneigenen Kontrollgruppe deutliche Unterschiede der thermischen und mechanischen Detektions- bzw. Schmerzschwellen in Abhängigkeit vom Grad der Durchblutungsstörung erfasst werden. Es wurden zumeist negative sensorische Phänomene im Sinne einer Hypästhesie und Hypalgesie dokumentiert. Die verminderte Wahrnehmung von Wärme- und Hitzereizen spricht für eine Beteiligung von C-Fasern. Erhöhte Empfindungsschwellen für Kältereize zeugen von der Beeinträchtigung von A $\delta$ - Fasern und die für mechanische Reize und Vibrationsempfinden für eine Beteiligung von A $\beta$ -Fasern. Zusammenfassend gibt dies Hinweise auf eine Deafferenzierung von sowohl dünnen myelinisierten als auch unmyelinisierten Nervenfasern, welche zum Verlust afferenter Informationen und Unterbrechung des somatosensorischen Systems führt. Darüber hinaus



weist das gehäufte Vorkommen einer Allodynie bei CLI auf eine zentrale Sensibilisierung hin und korreliert zudem mit höheren Werten der Neuropathie-Fragebögen S-LANSS und NPSI.

Dies befürwortet das Auftreten einer sensorischen Neuropathie sowie des sensorischen Funktionsverlusts bei kritischer Extremitätenischämie, welche sich ohne einen begleitenden Diabetes mellitus entwickelt. Die Genese ist damit ischämisch bedingt. Da es sich beim Diabetes um eine komplexe Stoffwechselerkrankung handelt und diese eng mit der Koinzidenz von Arteriosklerose und pAVK assoziiert ist, bleibt jedoch eine exakte Differenzierung zwischen diabetischer und ischämischer Neuropathie schwierig.

Die vorliegenden QST-Daten entsprechen überwiegend denen vorheriger Untersuchungen von Lang et al. [107]. Dort wurden Patienten mit pAVK einer QST unterzogen und die Werte mit denen gesunder Probanden verglichen. Sowohl die Diabetiker als auch die Patienten ohne Diabetes zeigten einen sensorischen Funktionsverlust, vergleichbar mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit. Als Zeichen pathologischer Funktionssteigerung bei schwerer pAVK fielen neben einer Allodynie (ALL) eine verstärkte Schmerzreaktion auf gesteigerte Reize (Wind-up-Ratio = WUR) und Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) auf, die für einen Wegfall zentraler Inhibition sprechen. In vorliegender Arbeit gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede in den durchschnittlichen Mittelwerten. Es trat aber immerhin bei insgesamt 37,5% der Patienten mit pAVK (15 von 40 Patienten) eine paradoxe Hitzeempfindung auf, welche in Bezug zu einer abnehmenden IENFD stand. Um die Schmerzqualität bei chronischer Ischämie umfassend zu betrachten, sollten die Ergebnisse der anderen Untersuchungsverfahren dieser Studie hinzugezogen werden.

## **6.4 Auszählung intraepidermaler Nervenfasern in Hautbiopsien**

### **6.4.1 Methodik: Morphologische Darstellung von Veränderungen des peripheren Nervensystems**

Die Entnahme von Hautbiopsien gehört mittlerweile zum diagnostischen Standard von sensorischen Neuropathien [93; 112]. Die Quantifizierung epidermaler Nervenfasern hat sich als eine spezifische und sensitive Methode zur objektiven, morphologischen Untersuchung dünner Nervenfasern herausgestellt [123; 139; 205]. Bestimmte Marker färben die terminalen Endigungen nozizeptiver Fasern in der Epidermis an und machen sie so dem Betrachter zugänglich. Der Verlust von Nervenfasern in der Haut ist ein wesentliches Kennzeichen von Small-fiber-Neuropathien. Selbst Hautbiopsien bei Neuropathien, welche für den Befall von überwiegend großkalibrigen Fasern bekannt waren (z.B. Porphyrie, Hypothyreose, Lepra), zeigten einen auffälligen Befund im Sinne einer Small-fiber-Neuropathie und ermöglichten damit ein besseres Verständnis der Pathophysiologie [80; 119; 144]. Auch in dieser Studie waren die Hautbiopsien ein geeignetes Medium, um bei pAVK eine neuronale Schädigung morphologisch darzustellen und zum weiteren Verständnis des Ischämieschmerzes beizutragen.

Hautbiopsien sind mehrfach und an multiplen Lokalisationen durchführbar. So können räumlicher und zeitlicher Verlauf der Hautinnervation im Sinne von weiterer Progredienz der Schädigung, aber auch Reinnervation und Regeneration begutachtet werden. In dieser Arbeit hat eine einzeitige Evaluierung der Nervenfasern bei Patienten mit pAVK stattgefunden. Die Nervenfasern wurden quantifiziert, aber nicht nach qualitativen Zeichen wie z.B. Regeneration oder Remyelinisierung beurteilt. Die Begutachtung der Innervation über einen längeren Zeitraum unter Beachtung bestimmter Therapieformen wäre ein interessanter Ansatz für weitere Studien über die pAVK.

Der Entnahmeort, zehn Zentimeter oberhalb des Malleolus lateralis, wurde so gewählt, dass alle Patienten trotz der unterschiedlichen Lokalisationen der Gefäßokklusion (Becken-, Oberschenkel-, Peripherer Typ) von der chronischen Ischämie betroffen waren. Es ist trotzdem nicht ausgeschlossen, dass der Grad der Durchblutung aufgrund der unterschiedlichen Lokalisationen der Gefäßstenosen oder möglichen Kollateralbildungen variiert hat. Die Entnahme einer Biopsie auf Höhe der Hauptstenosen hätte zu starken Varianzen innerhalb der Gruppen geführt, da distaler und proximaler Beinabschnitt

unterschiedlich innerviert sind. Darüber hinaus machte die einheitliche Wahl des Entnahmeortes einen Vergleich mit anderen Studien möglich, in denen das gleiche Areal gewählt wurde [111; 112; 205].

Die korrekte Durchführung der Hautstanzbiopsien wurde intensiv erprobt und von Erfahrenen vermittelt. Die Absprache mit den Angiologen und Gefäßchirurgen war von hoher Relevanz, da das Patientenkollektiv durch die Minderperfusion zu dem erhöhten Risiko einer Wundheilungsstörung neigte. Um den Gewebedefekt möglichst gering zu halten, wurde eine Hautstanze mit einem Durchmesser von drei statt der häufig verwendeten fünf Millimeter gewählt. Damit war eine Bewertung der intraepidermalen Nervenfaserdichte uneingeschränkt möglich. Allerdings war die Ausführung zusätzlicher Untersuchungen aufgrund des kleinen Gewebeexemplars limitiert. In Anbetracht der Messung von S100beta im Serum, wäre es z.B. interessant gewesen, auch einen Fluoreszenz-Nachweis von S100 an den Nervenzellen durchzuführen, wie dies bereits andere Forscher ausführten [50]. Diese Projekte bleiben zukünftigen Studien überlassen.

#### **6.4.2 Ergebnisse: Verminderte IENFD bei chronischer Extremitätenischämie**

Die pAVK geht mit einer reduzierten intraepidermalen Nervenfaserdichte einher. Es ist anzunehmen, dass sich eine chronische Ischämie langfristig negativ auf die Hautinnervation auswirkt, da die IENFD in allen drei Gruppen unterschiedlich ausfiel (Kontrollgruppe: 5,26 Fasern/mm, CI: 2,94 Fasern/mm, CLI: 1,27 Fasern/mm).

In einer groß angelegten Studie von Lauria et al. wurden anhand von 550 Probanden aus weltweit acht Zentren Referenzwerte der IENFD berechnet [111]. Es zeigte sich wiederholt, dass Alter sowie Geschlecht einen nachhaltigen Einfluss ausübten, während Gewicht, Größe und BMI nicht entscheidend waren [123]. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse sollte der Altersbereich der gesunden Probanden im dem der Patienten liegen. Alle Gruppen befanden sich daher im durchschnittlichen Alter zwischen 60 und 69 Jahren. Lauria et al. verwendete für die Referenzwerte die gleiche Alterseinteilung und den gleichen Entnahmeort (zehn Zentimeter oberhalb des Malleolus lateralis) der Biopsien. Die dort beschriebene durchschnittliche IENFD lag bei 8,7 Fasern/mm (gesunde Frauen) bzw. bei 8,3 Fasern/mm (gesunde Männer) und war damit höher als bei den gesunden Probanden in vorliegender Studie ( $5,26 \pm 0,57$  Fasern/mm). Eine frühere Arbeit von McArthur et al. dokumentierte in dieser Altersklasse sogar eine durchschnittliche IENFD von  $13,3 \pm 6,5$  Fasern/mm [123]. Im Vergleich zu den publizierten Referenzwerten ist damit der Unterschied zur pAVK sogar noch

prägnanter. Das Hinzuziehen einer studieneigenen Kontrollgruppe garantierte allerdings einen direkten Vergleich von Daten, die unter gleichen Bedingungen erhoben worden sind und schloss somit Varianzen innerhalb verschiedener Labore, Messmethoden oder Zähltechniken aus. Trotz der relativ niedrigen Werte von Nervenfasern in der Kontrolle blieb der Unterschied zu den Patienten mit pAVK signifikant. Lauria et al. betonte darüber hinaus, dass die Aussagekraft eigens erstellter Kontrolldaten teilweise höher sind als publizierte Referenzwerte. Das alleinige Vergleichen mit Letzterem könnte vermehrt zu Überdiagnosen von Small-fiber-Neuropathien führen [111].

Der Unterschied der Hautinnervation zwischen Mann und Frau ist vermutlich durch die geschlechterspezifische Hormonverteilung bedingt, wobei vor allem Progesteron eine wesentliche Bedeutung in der Neuroprotektion, Myelinisierung und axonalen Entwicklung zugeteilt wird [165]. In der Gruppe der kritischen Extremitätenischämie waren 17 von 20 Patienten männlich, wohingegen in den anderen beiden Gruppen der Frauenanteil stärker vertreten war. Tendenziell könnte dies eine Auswirkung auf die niedrige IENFD bei CLI gehabt haben. Dagegen spricht allerdings, dass in der Gruppe der Claudicatio intermittens mit einem ausgeglichenem Geschlechterverhältnis (männlich:weiblich, 1:1) die IENFD zwischen männlichen und weiblichen Patienten nahezu identisch war (durchschnittliche IENFD bei Frauen: 2,99 Fasern/mm, bei Männern: 2,89 Fasern/mm). Demnach ist nicht davon auszugehen, dass der hohe Anteil an Männern bei CLI zu einer ausschlaggebenden Reduktion der Hautinnervation geführt hat.

Bislang gibt es nur wenige Arbeiten, die Effekte einer chronischen Ischämie an Hautbiopsien darstellte. In einer Arbeit aus 2003 wurde die Auswirkung von Apolipoprotein E-Mangel auf die neuronale Vaskularisierung und Nervenfunktion an Knockout-Mäusen untersucht. Dafür wurden unter anderem Hautbiopsien zur Bestimmung der IENFD entnommen und mit selbiger Methodik wie in vorliegender Arbeit angefärbt. Zum Vergleich wurden „gesunde“ Wildtyp-Mäuse herangeholt, die ebenfalls einer peripheren Ischämie unterzogen wurden, indem die Femoralarterie und abgehende Äste operativ ligiert wurden. Zwar konzentrierte sich die Arbeit vorrangig auf den Apolipoprotein-Defekt, doch die gesunde Kontrolle war ein Beispiel dafür, dass sich ein zuvor dichtes Nervenfasergeflecht nach Anlegen der Ischämie deutlich reduzierte [150]. Myers et al. konnten anhand histologischer und elektronenmikroskopischer Bilder deutliche Veränderungen an den Nerven feststellen, die nach lokaler Ischämie zu morphologischen als auch funktionellen Veränderungen im Sinne

einer Hyperästhesie führten [138]. Die endoneurale Perfusion war vermindert, die Gefäßwände waren verdickt, interstitielle Ödeme und deutliche Degenerationen an Myelinscheiden mit ausgeprägter axonaler Schädigung demonstrierten die prägnante Auswirkung der Ischämie an Nervenstrukturen. Das Volumen der Schwannzellen war sichtbar vermindert oder zeigte nach reaktivem Umbau eine deutliche Hypertrophie, wie es auch Ebenezer et al. anhand von Hautbiopsien belegte [50]. Darüber hinaus stellten Myers et al. fest, dass es nur bei schwerer Ischämie und Waller-Degeneration zu neuropathischen Anzeichen wie der Hyperästhesie kam. Nicht alle Nerven waren von solch dramatischen Veränderungen betroffen. Verbleibende Nerven könnten für die Überleitung nozizeptiver Stimuli verantwortlich sein. Die Minderperfusion spielt damit eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Schmerz und peripherer Neuropathie [138]. Die Erkenntnisse von Myers et al. finden sich teilweise in den Ergebnissen dieser Arbeit wieder. Eine Hyperästhesie als Beispiel pathologischen Funktionsgewinns trat vermehrt bei kritischer Extremitätenischämie auf. Demnach ist davon auszugehen, dass die chronische Durchblutungsstörung im Stadium III bis IV zu einer deutlichen Degeneration der Myelinscheiden und des Axons führt und damit grundlegend für die Entstehung einer peripheren Neuropathie ist. Die deutlich reduzierte IENFD bei CLI belegte in vorliegender Arbeit den morphologischen Befund einer neuronalen Schädigung. Die abnehmende Hautinnervation korrelierte mit dem verstärkten Auftreten von paradoxen Hitzeempfindungen. Ferner waren die Ergebnisse des NPSI und S-LANSS bei CLI signifikant höher. Andere Autoren dokumentierten hierzu, dass eine niedrige IENFD mit einem stärkeren Ausmaß neuropathischer Schmerzen assoziiert war [205]. Der Belastungsschmerz bei der moderaten pAVK hingegen war stärker ausgeprägt, wenn noch einige intraepidermale Nervenfasern vorhanden und nicht wie bei der CLI auf ein absolutes Minimum reduziert waren. Wie Myers et al. vermutete, liegt die Erklärung womöglich in verbleibenden Nervenfasern, welche noch imstande sind, nozizeptive Reize zu übermitteln. Im Stadium der CLI war die Anzahl der Nervenfasern dermaßen geschmälert, dass weniger nozizeptive Stimuli weitergeleitet werden konnten und sich dies in einer Abnahme der Schmerzen bei Belastung zeigte.

Letzteres konnte ebenso durch die verstärkte Hypalgesie und Hypästhesie im Rahmen der QST belegt werden. Eine abnehmende IENFD korrelierte mit den Veränderungen der sensorischen Funktion: Die Reduktion der IENFD bei pAVK führte zu einem sensorischen Funktionsverlust (erhöhte Schwellen für CDT, CPT, HPT, HPT, MDT, MPT, MPS) als auch -gewinn (vermehrte paradoxe Hitzeempfindungen). Fünf von diesen acht Parametern

unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit des Stadiums der pAVK. Es war kein bestimmter Fasertyp isoliert betroffen. Daraus ist zu schließen, dass die Reduktion der Nervenfasern im Rahmen der chronischen Ischämie sowohl dünne myelinisierte als auch unmyelinisierte Fasern einschließt. Erlanger und Gasser konnten bereits früh zeigen, dass große Nervenfasern schneller unter Kompression und Ischämie leiden als kleine [59]. Danach müssten A-Fasern früher als C-Fasern beschädigt werden. Allerdings bezogen sich deren Ergebnisse auf die Auswirkung einer akuten Ischämie und können damit nicht direkt für die Beurteilung der Werte in dieser Studie über chronische Ischämie angewendet werden. Ein interessanter Ansatz für zukünftige Arbeiten wäre die Untersuchung morphologischer Veränderungen bei chronischer Ischämie anhand von spezifischen Anfärbungen von A- und C-Fasern in Hautbiopsien, um mögliche quantitative und eventuell qualitative Differenzen darzustellen.

Die Tatsache, dass QST und IENFD miteinander korrelieren, unterstützt die These einer ischämisch bedingten Neuropathie bei pAVK, die durch die Abnahme von Nervenfasern begünstigt wird. Auch zuvor konnten Forscher bei der Untersuchung schmerzhafter peripherer Neuropathien sowie speziell bei der diabetischen Neuropathie einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten IENFD und veränderten thermischen Detektions- und Schmerzschwellen finden, insbesondere im Sinne erhöhter Wärmedetektionsschwellen (WDT) [148; 180; 205]. Die QST kann aber auch unauffällig bleiben, obwohl eine reduzierte IENFD besteht. Dies ist auf die unterschiedlichen Sensitivitäten beider Methoden zurückzuführen [41]. Manche Studien konnten sogar keine direkten Assoziationen zwischen QST und IENFD messen [78; 146]. Die WDT korrelierte in dieser Arbeit nicht mit der IENFD, wie dies bei der diabetischen Neuropathie der Fall war. Dies könnte unterstreichen, dass die ischämische und die diabetische Neuropathie zwar beide mit einer Abnahme der Hautinnervation einhergehen, jedoch trotzdem auf unterschiedlichen Pathomechanismen beruhen. Die Datenlage zur QST bei sensorischen Neuropathien ist allerdings relativ indifferent, so dass solche Hinweise durch weitere Untersuchungen bekräftigt werden sollten.

Die Frage nach dem Einfluss des Diabetes mellitus auf die Schmerzwahrnehmung und die morphologischen Veränderungen bei pAVK nimmt einen besonderen Stellenwert in dieser Arbeit ein. Die häufige Koexistenz beider Erkrankungen macht konkrete Aussagen und eine genaue Differenzierung schwierig. Der Diabetes mellitus geht bewiesenermaßen mit einer Reduktion der intraepidermalen Nervenfasern einher [92; 148; 152; 180; 204]. Auch in

vorliegender Studie hatte ein begleitender Diabetes einen wesentlichen Einfluss auf die Hautinnervation bei pAVK. Dies ist besonders im Stadium der kritischen Extremitätenischämie zu sehen, bei der sich die IENFD abhängig vom Diabetes signifikant unterscheidet. Doch auch das Ausmaß der Durchblutungsstörung spielt beim Diabetiker für die IENFD eine entscheidende Rolle. Ein Diabetiker mit CLI hat eine signifikant niedrigere IENFD als ein Diabetiker mit CI. Die schädigende Wirkung auf die IENFD von schwerer Extremitätenischämie und Diabetes scheint sich damit zu potenzieren und stellt eine besonders schlechte Konstellation für Patienten dar.

Patienten mit einer rein ischämischen Komponente hatten signifikant niedrigere Werte der IENFD als die gesunden Kontrollprobanden, unterschieden sich jedoch kaum innerhalb der pAVK-Stadien. Die Auswertung der Fragebögen und die vorherigen Studienergebnisse zeigen jedoch, dass der Schmerzcharakter unabhängig von einem Diabetes einem Wechsel von nozizeptiv bei CI zu neuropathisch bei CLI unterliegt [107; 168]. Ebenso unterscheiden sich die Daten im NPSI und S-LANSS von Patienten ohne Diabetes mit CI im Vergleich zur CLI. Eine chronische Extremitätenischämie geht damit auch ohne den Einfluss eines Diabetes mit einer Schädigung des peripheren Nervensystems einher. Die Auswirkungen dieser Schädigung und das Ausmaß an nozizeptiven bzw. neuropathischen Schmerzen lassen sich jedoch nicht allein anhand der IENFD messen. Hier müssen auch noch andere Faktoren eine Rolle spielen, die Schmerz verursachen und unterhalten. Diese Ansicht vertrat ebenso Sorenson et al. in seiner Studie über die IENFD bei Patienten mit diabetischer Neuropathie [189]. Er stellte einerseits fest, dass keiner seiner Probanden mit Schmerzen eine normale Hautinnervation besaßen, andererseits aber auch Diabetiker ohne Schmerzen eine reduzierte IENFD hatten. Damit konnte nicht immer allein der Verlust an peripheren Nervenfasern die Präsenz von Schmerzen erklären. Es liegt nahe, dass die Schmerzentstehung auf verschiedenen Mechanismen beruht und auch phasenweise variieren kann.

Folgend werden weitere mögliche Faktoren erwähnt, die ebenso zur Entstehung von Schmerzen beitragen könnten. Es wird beispielsweise angenommen, dass eine ungünstige Verteilung von Zytokinen die Entwicklung schmerzhafter Neuropathien beeinflusst [201]. Die pro-inflammatorischen Zytokine Interleukin-2 (IL-2) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) waren bei schmerzhaften Neuropathien doppelt so hoch wie bei gesunden Menschen oder schmerzlosen Neuropathien. Dies spricht für eine algetische Wirkung von IL-2 und TNF- $\alpha$ . Hingegen waren die anti-inflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 bei schmerzlosen Neuropathien erhöht. Sowohl den pro- als auch anti-inflammatorischen Zytokinen wird ein

Einfluss auf die Opioid-Rezeptoren zugeschrieben, die entweder mit analgetischer bzw. algetischer Wirkung einhergehen [99; 188]. Darüber hinaus beschäftigen sich einige Autoren mit der Expression bestimmter Schmerzrezeptoren, den so genannten TRP-Kanälen (englisch: „transient receptor potential channels“) an freien Nervenendigungen, die auf molekularer Ebene bei der Entstehung und Erhaltung neuropathischer Schmerzen mitwirken sollen [26; 196]. In einer aktuellen Studie des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerzen (DFNS) wurden diesbezüglich Zusammenhänge von genetischen Veränderungen an TRP-Kanälen mit pathologischen QST-Parametern erarbeitet [26]. Es ist gut möglich, dass auch die pAVK mit einer Imbalance der Zytokine sowie Modulation der TRP-Kanäle einhergeht und langfristig die Entstehung einer ischämischen Neuropathie begünstigen.

Es ist anzumerken, dass in vorliegender Arbeit die Aufteilung bei CI und CLI zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern unausgeglichen war. Zudem ist die Fallzahl mit insgesamt 40 pAVK-Patienten noch ausbaufähig. Weitere Projekte könnten mit einer höheren Anzahl an Teilnehmern die erbrachten Ergebnisse präzisieren.

Die gesammelten Daten in vorliegender Arbeit geben wichtige Hinweise für ein besseres Verständnis der ischämischen Neuropathie bei schwerer pAVK. Es konnte eine Läsion bzw. Dysfunktion peripherer Anteile des Nervensystems aufgezeigt werden, die in direktem Zusammenhang mit der chronischen Extremitätenischämie stehen. Nach der International Association for the Study of Pain (IASP) ist damit ein grundlegender Bestandteil für die Definition einer Neuropathie erfüllt [130]. Darüber hinaus ist der morphologische Fund vereinbar mit den Veränderungen der sensorischen Funktion bei pAVK. Es ist davon auszugehen, dass die ischämische Neuropathie jedoch nicht allein durch das Schwinden peripher Hautfasern zu erklären ist. Die Pathogenese unterliegt komplexen Mechanismen, die weiterer Abklärung bedarf. Die Schmerztherapie bei pAVK ist noch nicht ausreichend und sollte in Zukunft auf Krankheitsstadium und Schmerzcharakter abgestimmt werden.



## 6.5 S100beta im Serum

### 6.5.1 Methodik: Ein Marker für Nervenzellschädigung

Das Protein S100beta befindet sich unter anderem in den Schwannzellen des peripheren Nervensystems. Bei neuronaler Schädigung durch ischämische Traumata steigt es im Plasma an und dient somit als Marker für Nervenläsionen [137]. Ebenezer et al. stellte in seiner Arbeit fest, dass chronische Neuropathien wesentlichen Veränderungen an Axon und Schwannzellen unterliegen [50]. Zur Begutachtung der Zellen wurden unter anderem S100-Antikörper zur immunhistochemischen Anfärbung verwendet. Die Schwannzellen zeigten einen deutlichen reaktiven Umbau im Sinne von Größen- und Formveränderungen, wässrigem bis ungewöhnlichem dickem Zytoplasma, Anhäufungen von Zellorganellen bis hin zur kompletten Degeneration. Iida et al. dokumentierte, dass insbesondere die Schwannzellen bei Ischämie Schäden davontragen und dann wesentlich für eine Verschlechterung der neuronalen Funktion und der Regenerationsfähigkeit verantwortlich sind [82]. Dies war eine grundlegende Information für die Durchführung einer aktuellen Studie, die erst kürzlich die Rolle der Schwannzellen in der Regeneration von Nerven weiter bestärken konnte [98]. An einem Tiermodell wurde durch Anlegen einer Ischämie die Schädigung von Nerven provoziert, um anschließend in bestimmten Zeitabständen die Wirkung auf reife und unreife Schwannzellen zu beobachten. Unreife Schwannzellen waren maßgeblich an der Regeneration und Neuroprotektion beteiligt, so dass die Autoren in ihnen sogar ein neues Therapiekonzept für die Behandlung ischämischer Neuropathien sehen.

Die Studien verdeutlichen, dass Schwannzellen bei ischämischen Prozessen an peripheren Nerven einbezogen werden. Ihre Schädigung und Degeneration lässt eine Ausschüttung und Erhöhung von S100beta bei pAVK vermuten.

Das gewonnene Serum wurde im Labor für Klinische Chemie (Chirurgische Klinik der Universität LMU München, Campus Innenstadt) mit Anwendung eines immunologischen in-vitro Tests, dem so genannten Elecsys® S100 immunoassay (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Penzberg, Germany), untersucht. Die Methodik wird häufig in großen Laboratorien angewendet. Einschränkungen des Verfahrens sind nur selten gegeben. In dem laboreigenen Beipackzettel für Elecsys® S100 immunoassay wurden mögliche Interferenzen mit extrem hohen Titern von Antikörpern gegen Streptavidin, Ruthenium oder analyt-

spezifische Antikörper angegeben. Es ist nicht davon auszugehen, dass dies für einen Patienten dieser Studie zutrif.

### **6.5.2 Ergebnisse: S100 als Marker für periphere Nervenschädigung bei pAVK?**

Es zeigte sich in vorliegender Studie ein Trend zu erhöhten S100-Werten mit zunehmender Durchblutungsstörung und Nervenzellschädigung. Die unterschiedliche Ausprägung von S100beta im Serum war insbesondere zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Patienten mit kritischer Extremitätenischämie zu sehen. Die durchschnittlichen S100-Werte der Gruppen blieben jedoch im nicht-pathologischen Bereich von  $\leq 0,1 \mu\text{g/l}$ , so dass eine Beurteilung anhand des S100-Werts über das Ausmaß der neuronalen Schädigung zu ungenau wäre. Trotz der deutlichen Reduktion der intraepidermalen Nervenfasern und der nachgewiesenen Beteiligung von Schwannzellen bei Ischämie, handelt es sich letztlich bei S100beta im Serum um einen eher ungeeigneten Marker für eine periphere Nervenläsion bei chronischer Extremitätenischämie.

In den Korrelationsberechnungen fiel auf, dass eine Erhöhung von S100 mit dem Auftreten einer Allodynie als Zeichen einer zentralen Sensibilisierung korrelierte. Dies bestärkt den Hinweis, dass eine chronische Extremitätenischämie mit einer Schädigung des peripheren Nervensystems und schließlich auch mit einer Neuropathie einhergeht. Ein direkter Zusammenhang zwischen der IENFD und dem S100-Wert fehlte. Für weitere Forschungsprojekte ist diese Methodik aufgrund des fehlenden signifikanten Anstiegs zwischen allen drei Gruppen bei morphologisch nachgewiesener Nervenzellschädigung, überwiegend normwertigen Daten und einer fehlenden Korrelation zwischen der IENFD und S100beta somit eher ungeeignet. Möglicherweise ist das Trauma der peripheren Nerven im Rahmen einer chronischen Ischämie zu gering, um Unterschiede mittels S100 im Serum verlässlich bestimmen zu können. An dieser Stelle ist vielmehr der immunhistochemische Nachweis von S100 in Hautbiopsien vorzuziehen, wie es bereits am Beispiel von Ebenezer et al. erfolgreich angewendet wurde [50]. Dies war in vorliegender Arbeit leider nicht möglich, da hierfür ein größerer Durchmesser der Hautbiopsien nötig gewesen wäre. Wegen des höheren Risikos einer Wundheilungsstörung bei pAVK wurde darauf verzichtet.

Weiterhin liegt es nahe, dass die kurze Halbwertszeit von S100beta keinen signifikanten Anstieg des Proteins im Serum erlaubt, wenn es sich um eine chronische und langfristige Schädigung peripherer Nervenfasern handelt wie im Fall der pAVK. Die Halbwertszeit wurde

in vorangehenden Untersuchungen mit ca. 2,2 Stunden [27] bzw. 97 Minuten [197] ermittelt. Eine akute Schädigung neuronaler Strukturen wie beim Schädel-Hirn-Trauma führt zu einem rasanten Anstieg des Neuroproteins, welcher innerhalb der ersten Stunden nach Ereignis festzustellen ist. Bei einer chronischen Reduktion der Nervenfasern, die sich über Jahre entwickelt, ist dies nicht zu erwarten.

## 6.6 Schlussfolgerung

Beim chronischen Ischämieschmerz durch chronische Durchblutungsstörung tritt ein Wechsel des Schmerzcharakters abhängig vom Krankheitsstadium auf. Die Ergebnisse der Neuropathiefragebögen S-LANSS und NPSI sowie des Fragebogens über die Schmerzqualität (SF-MPQ) belegen die Beobachtung, dass der Schmerz bei moderater pAVK (Stadium II) vorwiegend nozizeptiven Ursprungs ist, während eine schwere pAVK (Stadium III bis IV) vor allem mit neuropathischen Schmerzanteilen einhergeht. Letzteres wurde durch Anzeichen einer zentralen Sensibilisierung im Rahmen der Quantitativ Sensorischen Testung unterstützt. Neben der sensorischen Neuropathie erfasste diese darüber hinaus einen sensorischen Funktionsverlust, der im kritischen pAVK-Stadium besonders ausgeprägt war.

Der Wandel der Schmerzqualität legt nahe, dass sich die Pathomechanismen der Schmerzentstehung mit Fortschreiten der Extremitätenischämie verändern. Es ist zu vermuten, dass es langfristig zu einer dauerhaften Veränderung der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung kommt, welche eine ischämische Neuropathie in Stadium III bis IV begünstigen. Hautbiopsien stellten nun den Verlust intraepidermaler Nervenfasern bei chronischer Extremitätenischämie dar und wiesen damit morphologisch eine Schädigung peripherer Nerven nach, welche innerhalb der Stadien variierte. Dies bestärkt die bisherigen Befunde einer ischämischen Neuropathie bei pAVK. Des Weiteren ist die Abnahme der IENFD mit einem sensorischen Funktionsverlust in Zusammenhang zu bringen. Die Bestimmung des Schwannzellmarkers S100 im Serum ist nicht geeignet, um das Ausmaß der Degeneration von Nervenzellen bei chronischer Extremitätenischämie und den Verlust der IENFD abzuschätzen.

Die Zeichen einer ischämischen Neuropathie treten unabhängig von einem begleitenden Diabetes mellitus auf. Die Kombination aus schwerer pAVK und Diabetes ist allerdings als besonders ungünstig zu werten und hatte einen deutlichen Einfluss auf die IENFD. Die Ergebnisse liefern wichtige Hinweise für das weitere Verständnis zur Entstehung einer

ischämischen Neuropathie. Aufgrund bisheriger Erkenntnisse sollte in Zukunft die analgetische Therapie chronischer Ischämieschmerzen bei Bedarf eine adäquate Behandlung neuropathischer Schmerzen beinhalten, um langfristig eine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit pAVK zu erzielen.

## 7 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine der häufigsten Gründe für chronische Schmerzen der unteren Extremität. Patienten mit einer pAVK leiden zunächst unter Belastung (Claudicatio intermittens = CI) und später auch in Ruhe (kritische Extremitätenischämie = CLI) unter Schmerzen. Bei der Untersuchung mittels Quantitativ Sensorischer Testung (QST) konnte neben sensorischen Funktionsverlusten eine zentrale Sensibilisierung festgestellt werden, die unabhängig von einem begleitenden Diabetes mellitus auftrat [107]. Demnach ist anzunehmen, dass der Ischämieschmerz neuropathische Anteile beinhaltet. Ferner zeigte sich in einer Patientenevaluation mit Hilfe standardisierter Schmerzfragebögen, dass es sich bei der CI um einen vorwiegend nozizeptiven Schmerzcharakter handelt, während bei der CLI neuropathische Schmerzkomponenten überwiegen [168].

Bislang blieb noch ungeklärt, ob es neben dem funktionellen Verlust der sensorischen Funktion auch zu Veränderungen der Morphologie, im Sinne einer Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD), kommt. Die Entnahme von Hautbiopsien zur Quantifizierung peripherer Hautfasern stellt hierfür eine geeignete und reproduzierbare Methode dar [123; 187; 205]. Womöglich kann die Bestimmung von S100beta weitere Hinweise für eine periphere Nervenzellschädigung liefern. Der Schwanzzellmarker konnte bereits mit Erfolg in der Diagnostik von ischämischen und traumatischen Schädigungen des ZNS eingesetzt werden [137].

Die Arbeit beschäftigt sich vorrangig mit der Frage, ob die chronische Extremitätenischämie mit einem Verlust intraepidermaler Nervenfasern einhergeht. Des Weiteren wurde der Zusammenhang mit einem sensorischen Funktionsverlust und der Entstehung einer ischämischen Neuropathie untersucht. Hierfür wurde den Patienten mit pAVK in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung mittels Fragebögen und QST ein sensorisches Profil zugeordnet, nozizeptive bzw. neuropathische Schmerzcharakteristika hervorgehoben und Hautbiopsien entnommen. Es wurde überprüft, ob S100beta im Serum geeignet war, um die Hinweise auf eine Nervenschädigung zu bekräftigen. Langfristiges Ziel dieser Studie ist es, die Schmerztherapie bei chronischer Ischämie anzupassen und eine adäquate Behandlung neuropathischer Schmerzen bei CLI mit interdisziplinärem Ansatz in Betracht zu ziehen.

**Methoden:** Insgesamt nahmen 40 Patienten mit symptomatischer pAVK (Alter:  $69 \pm 1,2$  Jahre; 13 Frauen, 27 Männer) teil, jeweils 20 in der Gruppe mit Claudicatio intermittens (CI, Stadium II nach Fontaine) und der Gruppe mit kritischer Extremitätenischämie (CLI, Stadium III bis IV nach Fontaine). Sie füllten standardisierte Fragebögen zu Schmerzintensität, -charakter, neuropathischen Schmerzen und schmerzbedingter Beeinträchtigung aus (VAS, S-LANSS, NPSI, SF-MPQ, PDI). Zehn Zentimeter oberhalb des Malleolus lateralis der betroffenen unteren Extremität wurde eine QST durchgeführt, anschließend an gleicher Stelle eine Hautbiopsie mit einer Hautstanze von drei Millimeter Durchmesser entnommen und Blut zur Untersuchung von S100beta im Serum abgenommen. Die Ergebnisse wurden mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen (Alter:  $62,3 \pm 4,6$  Jahre; 7 Frauen, 5 Männer). Die Daten wurden unter Berücksichtigung eines begleitenden Diabetes mellitus ausgewertet und als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (MW  $\pm$  SF) dargestellt.

**Ergebnisse:** Eine chronische Extremitätenischämie bei pAVK geht mit einer peripheren Nervenschädigung in Form einer reduzierten IENFD einher. Die IENFD war in allen Gruppen unterschiedlich (CI:  $2,94 \pm 0,5$  Fasern/mm, CLI:  $1,27 \pm 0,52$  Fasern/mm, Kontrolle:  $5,26 \pm 0,57$  Fasern/mm,  $p < 0,05$ ). Die QST-Werte zeigten einen sensorischen Funktionsverlust mit Hypästhesie und Hypalgesie, welche mit Fortschreiten der Erkrankung teilweise signifikant zunahm. Dabei waren sowohl A $\beta$ -, A $\delta$ - und C-Fasern betroffen. Zudem wurden Anzeichen einer zentralen Sensibilisierung bei CLI erfasst. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Reduktion der IENFD bei pAVK und einem sensorischen Funktionsverlust (erhöhte Schwellen für CDT, CPT, HPT, HPT, MDT, MPT, MPS) als auch -gewinn (vermehrte paradoxe Hitzeempfindungen = PHS) verzeichnet werden.

Die Ergebnisse der Schmerzfragebögen belegten vorherige Erkenntnisse. Die Schmerzen bei CI sind überwiegend nicht-neuropathisch, wohingegen bei CLI neuropathische Komponenten vorherrschen. Der S-LANSS ergab bei CLI  $16,5 \pm 1,6$  und bei CI  $6,7 \pm 1,2$  ( $p \leq 0,001$ ). Der Summenscore des NPSI lag bei  $12,4 \pm 2,4$  im Stadium II und bei  $37,3 \pm 5,1$  im Stadium III bis IV ( $p \leq 0,001$ ). Auch die Auswertung des SF-MPQ zeugte von einer neuropathischen Schmerzqualität bei CLI und vorwiegend nozizeptiven Eigenschaften bei CI, wiesen aber keine Unterschiede auf ( $p > 0,05$ ). Der PDI verdeutlichte, dass alle Patienten mit pAVK sich durchschnittlich zu 40% durch die Schmerzen im Alltag beeinträchtigt fühlten. Im Bereich der

obligaten Tätigkeiten waren Patienten mit CLI deutlich eingeschränkter als bei CI ( $p < 0,05$ ). Die verschiedenen Befragungsinstrumente korrelierten untereinander ( $p < 0,05$ ). Ebenso korrelierten die Werte des NPSI, S-LANSS und PDI mit der Ausprägung einer Allodynie bei der QST. Bezüglich der IENFD hatten Patienten mit einer höheren Anzahl an Nervenfasern mehr Schmerzen bei Belastung (Korrelationskoeffizient nach Spearman-rho = 0,351;  $p < 0,05$ ). Die durchschnittlichen Werte von S100beta waren unter Berücksichtigung des Cut-off Werts nicht pathologisch erhöht. Es zeigte sich aber eine Tendenz zu höheren S100-Werten mit zunehmender Ischämieschwere.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass es im Rahmen von chronischer Ischämie bei pAVK zu einem sensorischen Funktionsverlust und der Entwicklung einer sensorischen Neuropathie kommt. Dies steht in Zusammenhang mit einer morphologischen Veränderung des peripheren Nervensystems im Sinne einer Abnahme intraepidermaler Nervenfasern. Ebenso konnte erneut belegt werden, dass die Schmerzqualität in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums einer Modifikation von einem eher nozizeptivem Charakter bei CI zu vorwiegend neuropathischen Anteilen bei CLI unterliegt. Die morphologisch nachgewiesene Nervenschädigung bestärkt die These einer dauerhaften Veränderung der peripheren und zentralen Schmerzverarbeitung, die langfristig die Entwicklung einer ischämischen Neuropathie begünstigt. Vermutlich spielen jedoch noch weitere Faktoren bei der Pathogenese von Ischämieschmerzen eine Rolle. Die intraepidermalen Nervenfasern waren unabhängig von einem begleitenden Diabetes mellitus reduziert. Die Kombination aus chronischer Ischämie und Diabetes ist allerdings als besonders ungünstig zu werten. Die Bestimmung von S100beta im Serum ist kein präziser Marker für eine periphere Nervenläsion bei chronischer Durchblutungsstörung.

Patienten mit pAVK sind durch die Schmerzen stark beeinträchtigt. Zur Verbesserung der Schmerztherapie sollte in Zukunft eine adäquate Behandlung neuropathischer Schmerzen bei CLI mit interdisziplinärem Ansatz in Betracht gezogen werden.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] "Robert Koch-Institut; Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009" (GEDA)."
- [2] "Statistisches Bundesamt Deutschland; Gesundheitswesen - Mikrozensus 2009 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2009."
- [3] (2003). "Robert Koch-Institut; Übergewicht und Adipositas. Gesundheitsberichterstattung des Bundes." Themenheft 16.
- [4] Adam, D. J., Beard, J. D. et al. (2005). "Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial." Lancet **366**(9501): 1925-1934.
- [5] Alber, B., Hein, R. et al. (2005). "Multicenter evaluation of the analytical and clinical performance of the Elecsys S100 immunoassay in patients with malignant melanoma." Clin Chem Lab Med **43**(5): 557-563.
- [6] Albuerne, M., Lopez, S. et al. (1998). "S100alpha and S100beta proteins in human cutaneous sensory corpuscles: effects of nerve and spinal cord injury." Anat Rec **251**(3): 351-359.
- [7] Arendt-Nielsen, L. and Yarnitsky, D. (2009). "Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera." J Pain **10**(6): 556-572.
- [8] Aronow, W. S. (2005). "Management of peripheral arterial disease." Cardiol Rev **13**(2): 61-68.
- [9] Arseven, A., Guralnik, J. M. et al. (2001). "Peripheral arterial disease and depressed mood in older men and women." Vasc Med **6**(4): 229-234.
- [10] Backonja, M. M. and Galer, B. S. (1998). "Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain." Neurol Clin **16**(4): 775-790.
- [11] Backonja, M. M. and Krause, S. J. (2003). "Neuropathic pain questionnaire--short form." Clin J Pain **19**(5): 315-316.
- [12] Backonja, M. M., Walk, D. et al. (2009). "Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities." Clin J Pain **25**(7): 641-647.
- [13] Bakkers, M., Merkies, I. S. et al. (2009). "Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis." Neurology **73**(14): 1142-1148.
- [14] Barger, S. W., Wolchok, S. R. et al. (1992). "Disulfide-linked S100 beta dimers and signal transduction." Biochim Biophys Acta **1160**(1): 105-112.
- [15] Baron, R. (2000). "[Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment]." Anaesthetist **49**(5): 373-386.



- [16] Baron, R. (2000). "Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms." Clin J Pain **16**(2 Suppl): S12-20.
- [17] Baumgartner, U., Magerl, W. et al. (2002). "Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain." Pain **96**(1-2): 141-151.
- [18] Beiswenger, K. K., Calcutt, N. A. et al. (2008). "Epidermal nerve fiber quantification in the assessment of diabetic neuropathy." Acta Histochem **110**(5): 351-362.
- [19] Belcaro, G., Laurora, G. et al. (1998). "Treatment of severe intermittent claudication with PGE1--a short-term vs a long-term infusion plan--a 20 week, European randomized trial--analysis of efficacy and costs." Angiology **49**(11): 885-894; discussion 895.
- [20] Belch, J. J., Topol, E. J. et al. (2003). "Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action." Arch Intern Med **163**(8): 884-892.
- [21] Bennett, M. (2001). "The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs." Pain **92**(1-2): 147-157.
- [22] Bennett, M. I., Attal, N. et al. (2007). "Using screening tools to identify neuropathic pain." Pain **127**(3): 199-203.
- [23] Bennett, M. I., Smith, B. H. et al. (2005). "The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research." J Pain **6**(3): 149-158.
- [24] Berth, H., Balck, F. et al. (2008). *Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie von A bis Z*. Göttingen, Hogrefe-Verlag.
- [25] Bhatt, D. L., Steg, P. G. et al. (2006). "International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis." JAMA **295**(2): 180-189.
- [26] Binder, A., May, D. et al. (2011). "Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients." PLoS One **6**(3): e17387.
- [27] Blomquist, S., Johnsson, P. et al. (1997). "The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury." J Cardiothorac Vasc Anesth **11**(6): 699-703.
- [28] Bouhassira, D., Attal, N. et al. (2005). "Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)." Pain **114**(1-2): 29-36.
- [29] Bouhassira, D., Attal, N. et al. (2004). "Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory." Pain **108**(3): 248-257.

- [30] Boureau, F., Doubrere, J. F. et al. (1990). "Study of verbal description in neuropathic pain." Pain **42**(2): 145-152.
- [31] Campbell, J. N., Meyer, R.A., Raja, S.N. (1992). "Is Nociceptor Activation by Alpha-1 Adrenoreceptors the Culprit in Sympathetically Maintained Pain?" APS J **1**(1): 3-11.
- [32] Chan, A. W., MacFarlane, I. A. et al. (1992). "Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(1): 56-59.
- [33] Chao, C. C., Hsieh, S. T. et al. (2007). "Skin denervation and cutaneous vasculitis in eosinophilia-associated neuropathy." Arch Neurol **64**(7): 959-965.
- [34] Chibnall, J. T. and Tait, R. C. (1994). "The Pain Disability Index: factor structure and normative data." Arch Phys Med Rehabil **75**(10): 1082-1086.
- [35] Cruccu, G., Sommer, C. et al. (2010). "EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009." Eur J Neurol **17**(8): 1010-1018.
- [36] Dalainas, I. (2007). "Cilostazol in the management of vascular disease." Int Angiol **26**(1): 1-7.
- [37] Dalsgaard, C. J., Rydh, M. et al. (1989). "Cutaneous innervation in man visualized with protein gene product 9.5 (PGP 9.5) antibodies." Histochemistry **92**(5): 385-390.
- [38] Daousi, C., MacFarlane, I. A. et al. (2004). "Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes." Diabet Med **21**(9): 976-982.
- [39] Darian-Smith, I., Johnson, K. O. et al. (1979). "Warm fibers innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to thermal stimuli." J Neurophysiol **42**(5): 1297-1315.
- [40] De Backer, G., Ambrosioni, E. et al. (2003). "European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice." Atherosclerosis **171**(1): 145-155.
- [41] Devigili, G., Tugnoli, V. et al. (2008). "The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology." Brain **131**(Pt 7): 1912-1925.
- [42] Diehm, C., Lange, S. et al. (2006). "Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care." Eur Heart J **27**(14): 1743-1749.
- [43] Diehm, C., Schuster, A. et al. (2004). "High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study." Atherosclerosis **172**(1): 95-105.
- [44] Donato, R., Battaglia, F. et al. (1986). "Effects of S-100 proteins on assembly of brain microtubule proteins: correlation between kinetic and ultrastructural data." J Neurochem **47**(2): 350-354.

- [45] Dormandy, J., Heeck, L. et al. (1999). "The fate of patients with critical leg ischemia." Semin Vasc Surg **12**(2): 142-147.
- [46] Dormandy, J., Heeck, L. et al. (1999). "The natural history of claudication: risk to life and limb." Semin Vasc Surg **12**(2): 123-137.
- [47] Dworkin, R. H. (2002). "An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms." Clin J Pain **18**(6): 343-349.
- [48] Dyck, P. J., Kennedy, W. R. et al. (1998). "Limitations of quantitative sensory testing when patients are biased toward a bad outcome." Neurology **50**(5): 1213.
- [49] Eames, R., Lange LS (1967). "Clinical and pathological study of ischaemic neuropathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **30**: 215-226.
- [50] Ebenezer, G. J., McArthur, J. C. et al. (2007). "Denervation of skin in neuropathies: the sequence of axonal and Schwann cell changes in skin biopsies." Brain **130**(Pt 10): 2703-2714.
- [51] Engel, G. L. (1959). "Psychogenic pain and pain-prone patient." Am J Med **26**(6): 899-918.
- [52] Fagius, J. and Wahren, L. K. (1981). "Variability of sensory threshold determination in clinical use." J Neurol Sci **51**(1): 11-27.
- [53] Fano, G., Biocca, S. et al. (1995). "The S-100: a protein family in search of a function." Prog Neurobiol **46**(1): 71-82.
- [54] Fishbain, D. A., Cutler, R. et al. (1997). "Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review." Clin J Pain **13**(2): 116-137.
- [55] Freynhagen, R., Baron, R. et al. (2006). "painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain." Curr Med Res Opin **22**(10): 1911-1920.
- [56] Fruhstorfer, H., Gross, W. et al. (2001). "von Frey hairs: new materials for a new design." Eur J Pain **5**(3): 341-342.
- [57] Garcia, L. A. (2006). "Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease." J Endovasc Ther **13** Suppl 2: II3-9.
- [58] Garven, H. e. a. (1967). "The nerve fibre populations of the nerves of the leg in chronic occlusive arterial disease in man." Scott Med J **7**: 250-265.
- [59] Gasser, H. S., Erlanger, J. (1929). "The rôle of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine." American Journal of Physiology **88**(4): 581-591.

- [60] Goldberg, J. M. and Lindblom, U. (1979). "Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation." J Neurol Neurosurg Psychiatry **42**(9): 793-803.
- [61] Golomb, B. A., Dang, T. T. et al. (2006). "Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications." Circulation **114**(7): 688-699.
- [62] Gonzalez-Martinez, T., Perez-Pinera, P. et al. (2003). "S-100 proteins in the human peripheral nervous system." Microsc Res Tech **60**(6): 633-638.
- [63] Goransson, L. G., Mellgren, S. I. et al. (2004). "The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density." Neurology **62**(5): 774-777.
- [64] Greenspan, J. D. and McGillis, S. L. (1994). "Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing." Somatosens Mot Res **11**(4): 311-317.
- [65] Grönblad, M., Hupli, M. et al. (1993). "Intercorrelation and test-retest reliability of the Pain Disability Index (PDI) and the Oswestry Disability Questionnaire (ODQ) and their correlation with pain intensity in low back pain patients." Clin J Pain **9**(3): 189-195.
- [66] Gröne, E., Crispin, A. et al. (2012). "Test order of quantitative sensory testing facilitates mechanical hyperalgesia in healthy volunteers." J Pain **13**(1): 73-80.
- [67] Haimoto, H., Hosoda, S. et al. (1987). "Differential distribution of immunoreactive S100-alpha and S100-beta proteins in normal nonnervous human tissues." Lab Invest **57**(5): 489-498.
- [68] Hallin, R. G., Torebjork, H. E. et al. (1982). "Nociceptors and warm receptors innervated by C fibres in human skin." J Neurol Neurosurg Psychiatry **45**(4): 313-319.
- [69] Hankin, H. A. and Killian, C. B. (2004). "Prediction of functional outcomes in patients with chronic pain." Work **22**(2): 125-130.
- [70] Hansson, P., Backonja, M. et al. (2007). "Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states." Pain **129**(3): 256-259.
- [71] Hedeager Mømsen, A. M., Bach Jensen, M. et al. (2011). "Quality of life and functional status after revascularization or conservative treatment in patients with intermittent claudication." Vasc Endovascular Surg **45**(2): 122-129.
- [72] Heikkinen, M., Salmenpera, M. et al. (2007). "Diabetes care for patients with peripheral arterial disease." Eur J Vasc Endovasc Surg **33**(5): 583-591.
- [73] Herrmann, D. N., McDermott, M. P. et al. (2006). "Is skin biopsy a predictor of transition to symptomatic HIV neuropathy? A longitudinal study." Neurology **66**(6): 857-861.

- [74] Hirai, A., Yasuda, H. et al. (2000). "Evaluation of diabetic neuropathy through the quantitation of cutaneous nerves." J Neurol Sci **172**(1): 55-62.
- [75] Hirsch, A. T., Criqui, M. H. et al. (2001). "Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care." JAMA **286**(11): 1317-1324.
- [76] Hirsch, A. T., Haskal, Z. J. et al. (2006). "ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation." Circulation **113**(11): e463-654.
- [77] Hoitsma, E., Reulen, J. P. et al. (2004). "Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder." J Neurol Sci **227**(1): 119-130.
- [78] Holland, N. R., Stocks, A. et al. (1997). "Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy." Neurology **48**(3): 708-711.
- [79] Holler, D., Claes, C. et al. (2004). "Treatment costs and quality of life of patients with peripheral arterial occlusive disease--the German perspective." Vasa **33**(3): 145-153.
- [80] Hsieh, C. H., Tsai, H. H. et al. (2007). "Acute intermittent porphyria with peripheral neuropathy complicated by small-fiber neuropathy." Neuropathology **27**(2): 133-138.
- [81] Huttner, S., Huttner, M. et al. (2002). "[CT-guided sympathicolysis in peripheral artery disease - Indications, patient selection and long-term results]." Rofo **174**(4): 480-484.
- [82] Iida, H., Schmeichel, A. M. et al. (2004). "Schwann cell is a target in ischemia-reperfusion injury to peripheral nerve." Muscle Nerve **30**(6): 761-766.
- [83] Iwanaga, T., Fujita, T. et al. (1982). "Meissner's and Pacinian corpuscles as studied by immunohistochemistry for S-100 protein, neuron-specific enolase and neurofilament protein." Neurosci Lett **31**(2): 117-121.
- [84] Jamal, G. A., Hansen, S. et al. (1987). "The neurophysiologic investigation of small fiber neuropathies." Muscle Nerve **10**(6): 537-545.
- [85] Jensen, S. A., Vatten, L. J. et al. (2006). "The prevalence of chronic critical lower limb ischaemia in a population of 20,000 subjects 40-69 years of age." Eur J Vasc Endovasc Surg **32**(1): 60-65.
- [86] Jensen, T. S. and Baron, R. (2003). "Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain." Pain **102**(1-2): 1-8.

- [87] Jonason, T. and Bergstrom, R. (1987). "Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality." Acta Med Scand **221**(3): 253-260.
- [88] Kahn, H. J., Baumal, R. et al. (1991). "Immunoreactivity of S100 beta in heart, skeletal muscle, and kidney in chronic lung disease: possible induction by cAMP." Mod Pathol **4**(6): 698-701.
- [89] Kennedy, W. R. and Said, G. (1999). "Sensory nerves in skin: answers about painful feet?" Neurology **53**(8): 1614-1615.
- [90] Kennedy, W. R. and Wendelschafer-Crabb, G. (1993). "The innervation of human epidermis." J Neurol Sci **115**(2): 184-190.
- [91] Kennedy, W. R. and Wendelschafer-Crabb, G. (1999). "Utility of the skin biopsy method in studies of diabetic neuropathy." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **50**: 553-559.
- [92] Kennedy, W. R., Wendelschafer-Crabb, G. et al. (1996). "Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy." Neurology **47**(4): 1042-1048.
- [93] Kennedy, W. R., Wendelschafer-Crabb, G. et al. (2005). Pathology and quantitation of cutaneous innervation. Peripheral neuropathy. Dyck, P. J., Thomas, P.K. Philadelphia, Elsevier.
- [94] Kennedy, W. R., Wendelschafer-Crabb, G. et al. (2005). Pathology and quantitation of cutaneous nerves. Peripheral Neuropathy. Dyck, P. J., Thomas, P.K. Philadelphia, Saunders. **4th edn.**
- [95] Kiss, I., Muller, H. et al. (1987). "The McGill Pain Questionnaire--German version. A study on cancer pain." Pain **29**(2): 195-207.
- [96] Kligman, D. and Hilt, D. C. (1988). "The S100 protein family." Trends Biochem Sci **13**(11): 437-443.
- [97] Knipfer, E. (2007). Lebensqualität und Behandlungskosten bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). Dissertation, Medizinische Fakultät der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg.
- [98] Kobayashi, M., Ishibashi, S. et al. (2012). "Proliferating immature Schwann cells contribute to nerve regeneration after ischemic peripheral nerve injury." J Neuropathol Exp Neurol **71**(6): 511-519.
- [99] Kraus, J., Borner, C. et al. (2001). "Regulation of mu-opioid receptor gene transcription by interleukin-4 and influence of an allelic variation within a STAT6 transcription factor binding site." J Biol Chem **276**(47): 43901-43908.
- [100] Krause, S. J. and Backonja, M. M. (2003). "Development of a neuropathic pain questionnaire." Clin J Pain **19**(5): 306-314.

- [101] Laaksonen, S. M., Roytta, M. et al. (2008). "Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease." Clin Neurophysiol **119**(6): 1365-1372.
- [102] Lacomis, D. (2002). "Small-fiber neuropathy." Muscle Nerve **26**(2): 173-188.
- [103] Laghi, F. (1996). "Peripheral Neuropathy Associated with Ischemic Vascular Disease of the Lower Limb." Angiology **47**: 569-577.
- [104] LaMotte, R. H., Shain, C. N. et al. (1991). "Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms." J Neurophysiol **66**(1): 190-211.
- [105] Lang, P. M., Irnich D. (2010). Ischämieschmerz. Schmerztherapie: Akutschmerz - Chronischer Schmerz - Palliativschmerz. Thieme. Stuttgart: 328-334.
- [106] Lang, P. M., Ruger, L. J. et al. (2009). "[Correlation between quantitative sensory testing and questionnaires on neuropathic pain for chronic ischemic pain in peripheral arterial disease]." Schmerz **23**(3): 251-254, 256-258.
- [107] Lang, P. M., Schober, G. M. et al. (2006). "Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease." Pain **124**(1-2): 190-200.
- [108] Lang, P. M., Vock, G. et al. (2009). "Impact of endovascular intervention on pain and sensory thresholds in nondiabetic patients with intermittent claudication: a pilot study." J Pain **10**(3): 264-273.
- [109] Lange, S., Diehm, C. et al. (2004). "High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes." Exp Clin Endocrinol Diabetes **112**(10): 566-573.
- [110] Laubenthal, H., Valet, M. et al. (2007). "[Pain and consciousness. Articles from the summer workshop held by the German Interdisciplinary Collaboration for Pain Therapy (DIVS) in 2005]." Schmerz **21**(3): 238-244, 246-262.
- [111] Lauria, G., Bakkens, M. et al. (2010). "Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study." J Peripher Nerv Syst **15**(3): 202-207.
- [112] Lauria, G., Cornblath, D. R. et al. (2005). "EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy." Eur J Neurol **12**(10): 747-758.
- [113] Lauria, G., Hsieh, S. T. et al. (2010). "European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society." Eur J Neurol **17**(7): 903-912, e944-909.
- [114] Lawall, H., Bramlage, P. et al. (2010). "Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy." J Vasc Surg.

- [115] Lawall, H., Diehm, C. et al. (2009). Leitlinien pAVK - Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). **Registernummer 065-003**: 20-22.
- [116] Lawall, H., Zemmrich, C. et al. (2012). "Health related quality of life in patients with critical limb ischemia." Vasa **41**(2): 78-88.
- [117] Lee, J. E., Shun, C. T. et al. (2005). "Skin denervation in vasculitic neuropathy." Arch Neurol **62**(10): 1570-1573.
- [118] Loseth, S., Stalberg, E. et al. (2008). "Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies." J Neurol **255**(8): 1197-1202.
- [119] Lund, C., Koskinen, M. et al. (2007). "Histopathological and clinical findings in leprosy patients with chronic neuropathic pain: a study from Hyderabad, India." Lepr Rev **78**(4): 369-380.
- [120] Magerl, W., Wilk, S. H. et al. (1998). "Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans." Pain **74**(2-3): 257-268.
- [121] Maier, C., Gleim, M. (2001). Ischämieschmerz. Lehrbuch der Schmerztherapie. Zenz, M. a. J., I. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- [122] McArthur, J. C. and Griffin, J. W. (2005). "Another tool for the neurologist's toolbox." Ann Neurol **57**(2): 163-167.
- [123] McArthur, J. C., Stocks, E. A. et al. (1998). "Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency." Arch Neurol **55**(12): 1513-1520.
- [124] McDermott, M. M., Greenland, P. et al. (2003). "Depressive symptoms and lower extremity functioning in men and women with peripheral arterial disease." J Gen Intern Med **18**(6): 461-467.
- [125] Melzack, R. (1975). "The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods." Pain **1**(3): 277-299.
- [126] Melzack, R. (1987). "The short-form McGill Pain Questionnaire." Pain **30**(2): 191-197.
- [127] Melzack, R. (2005). "The McGill pain questionnaire: from description to measurement." Anesthesiology **103**(1): 199-202.
- [128] Melzack, R., Katz, J. (1992). The McGill Pain Questionnaire: appraisal and current status. Handbook of pain assessment. Turk, D., Melzack, R., Guildford Press New York.
- [129] Melzack, R., Katz, J. (2006). Wall and Melzack's Textbook of Pain. Mc Mahon, S. B. a. K., M. Churchill Livingstone, Elsevier.



- [130] Merskey, H. a. B., N. (1994). *Classification of Chronic Pain*. IASP Press. Seattle.
- [131] Meru, A. V., Mitra, S. et al. (2006). "Intermittent claudication: an overview." Atherosclerosis **187**(2): 221-237.
- [132] Metz, C. E. (1986). "ROC methodology in radiologic imaging." Invest Radiol **21**(9): 720-733.
- [133] Moore, B. W. (1965). "A soluble protein characteristic of the nervous system." Biochem Biophys Res Commun **19**(6): 739-744.
- [134] Mummendey, H., Grau, I. (2008). *Die Fragebogen-Methode*, Hogrefe-Verlag.
- [135] Murabito, J. M., D'Agostino, R. B. et al. (1997). "Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study." Circulation **96**(1): 44-49.
- [136] Mussack, T., Biberthaler, P. et al. (2001). "S-100b, sE-selectin, and sP-selectin for evaluation of hypoxic brain damage in patients after cardiopulmonary resuscitation: pilot study." World J Surg **25**(5): 539-543; discussion 544.
- [137] Mussack, T., Kirchhoff, C. et al. (2006). "Significance of Elecsys S100 immunoassay for real-time assessment of traumatic brain damage in multiple trauma patients." Clin Chem Lab Med **44**(9): 1140-1145.
- [138] Myers, R. R., Yamamoto, T. et al. (1993). "The role of focal nerve ischemia and Wallerian degeneration in peripheral nerve injury producing hyperesthesia." Anesthesiology **78**(2): 308-316.
- [139] Nebuchennykh, M., Loseth, S. et al. (2009). "The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy." J Neurol **256**(7): 1067-1075.
- [140] Nguyen, L. L. (2007). "Percutaneous treatment of peripheral vascular disease: the role of diabetes and inflammation." J Vasc Surg **45 Suppl A**: A149-157.
- [141] Norgren, L., Hiatt, W. R. et al. (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." J Vasc Surg **45 Suppl S**: S5-67.
- [142] Norgren, L., Hiatt, W. R. et al. (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." Eur J Vasc Endovasc Surg **33 Suppl 1**: S1-75.
- [143] Nukada, H., van Rij, A. M. et al. (1996). "Pathology of acute and chronic ischaemic neuropathy in atherosclerotic peripheral vascular disease." Brain **119 ( Pt 5)**: 1449-1460.
- [144] Orstavik, K., Norheim, I. et al. (2006). "Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism." Neurology **67**(5): 786-791.

- [145] Patel, J., Marangos, P. J. et al. (1983). "S-100-mediated inhibition of brain protein phosphorylation." J Neurochem **41**(4): 1040-1045.
- [146] Periquet, M. I., Novak, V. et al. (1999). "Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy." Neurology **53**(8): 1641-1647.
- [147] Pipinos, II, Judge, A. R. et al. (2007). "The myopathy of peripheral arterial occlusive disease: part 1. Functional and histomorphological changes and evidence for mitochondrial dysfunction." Vasc Endovascular Surg **41**(6): 481-489.
- [148] Pittenger, G. L., Ray, M. et al. (2004). "Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients." Diabetes Care **27**(8): 1974-1979.
- [149] Pittrow, D. e. a. (2007). "Gravierende Unterschiede in der medikamentösen Versorgung: PAVK-Patienten im Vergleich zu KHK-Patienten deutlich benachteiligt." Cardiovasc **5**: 36-39.
- [150] Pola, R., Gaetani, E. et al. (2003). "Peripheral nerve ischemia: apolipoprotein E deficiency results in impaired functional recovery and reduction of associated intraneural angiogenic response." Exp Neurol **184**(1): 264-273.
- [151] Polydefkis, M., Griffin, J. W. et al. (2003). "New insights into diabetic polyneuropathy." JAMA **290**(10): 1371-1376.
- [152] Polydefkis, M., Hauer, P. et al. (2001). "Skin biopsy as a tool to assess distal small fiber innervation in diabetic neuropathy." Diabetes Technol Ther **3**(1): 23-28.
- [153] Polydefkis, M., Yiannoutsos, C. T. et al. (2002). "Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy." Neurology **58**(1): 115-119.
- [154] Poole, H., White, S. et al. (2009). "Depression in chronic pain patients: prevalence and measurement." Pain Pract **9**(3): 173-180.
- [155] Portenoy, R. (2006). "Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain." Curr Med Res Opin **22**(8): 1555-1565.
- [156] Praxis, A. i. d. (Juli 2004). Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Handlungsleitlinien pAVK aus Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (3. Auflage). **Band 31, Sonderheft 3.**
- [157] Price, D. D., Hu, J. W. et al. (1977). "Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses." Pain **3**(1): 57-68.
- [158] Quattrini, C., Jeziorska, M. et al. (2008). "Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy." Diabetes Care **31**(1): 140-145.

- [159] Quattrini, C., Tavakoli, M. et al. (2007). "Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy." Diabetes **56**(8): 2148-2154.
- [160] Radvila, A., Adler, R. H. et al. (1987). "The development of a German language (Berne) pain questionnaire and its application in a situation causing acute pain." Pain **28**(2): 185-195.
- [161] Rasmussen, P. V., Sindrup, S. H. et al. (2004). "Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain." Pain **110**(1-2): 461-469.
- [162] Regensteiner, J. G., Hiatt, W. R. et al. (2008). "The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program." Vasc Med **13**(1): 15-24.
- [163] Regensteiner, J. G., Wolfel, E. E. et al. (1993). "Chronic changes in skeletal muscle histology and function in peripheral arterial disease." Circulation **87**(2): 413-421.
- [164] Rieger, H. and Scheffler, A. (1999). "[Pain in chronic peripheral arterial occlusive disease. Pathogenesis and therapy]." Internist (Berl) **40**(2): 133-139.
- [165] Roglio, I., Giatti, S. et al. (2008). "Neuroactive steroids and peripheral neuropathy." Brain Res Rev **57**(2): 460-469.
- [166] Rolke, R., Baron, R. et al. (2006). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values." Pain **123**(3): 231-243.
- [167] Rolke, R., Magerl, W. et al. (2006). "Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials." Eur J Pain **10**(1): 77-88.
- [168] Rüger, L. J., Irnich, D. et al. (2008). "Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease." Pain **139**(1): 201-208.
- [169] Rüger, L. J., Irnich, D. et al. (2008). "[Therapy of chronic ischemic pain in peripheral arterial disease. A survey among physicians]." Schmerz **22**(2): 164-170.
- [170] Rutherford, R. B., Baker, J. D. et al. (1997). "Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version." J Vasc Surg **26**(3): 517-538.
- [171] Rydel, A., Seiffer, W. (1903). "Untersuchungen über das Vibrationsgefühl oder die sog. 'Knochensensibilität' (Pallästhesie)." Arch Psychiatr Nervenkr **37**: 488-536.
- [172] Said, G. (2003). "Small fiber involvement in peripheral neuropathies." Curr Opin Neurol **16**(5): 601-602.
- [173] Schafer, B. W. and Heizmann, C. W. (1996). "The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology." Trends Biochem Sci **21**(4): 134-140.

- [174] Schäfer, M. (2001). Höhere Zentren. Schmerz - Pathophysiologie, Pharmakologie, Therapie. Brune, K., Beyer, A., Schäfer, M., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- [175] Scherens, A., Maier, C. et al. (2009). "Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities." Eur J Pain **13**(7): 711-718.
- [176] Scheurle, H.-J. (1977). Überwindung der Subjekt-Objekt-Spaltung in der Sinneslehre. Stuttgart, Thieme.
- [177] Schneider, J. R., McHorney, C. A. et al. (1993). "Functional health and well-being in patients with severe atherosclerotic peripheral vascular occlusive disease." Ann Vasc Surg **7**(5): 419-428.
- [178] Selinfreund, R. H., Barger, S. W. et al. (1991). "Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation." Proc Natl Acad Sci U S A **88**(9): 3554-3558.
- [179] Seo, J. H., Ryan, H. F. et al. (2004). "Sensory neuropathy in vasculitis: a clinical, pathologic, and electrophysiologic study." Neurology **63**(5): 874-878.
- [180] Shun, C. T., Chang, Y. C. et al. (2004). "Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments." Brain **127**(Pt 7): 1593-1605.
- [181] Shy, M. E., Frohman, E. M. et al. (2003). "Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **60**(6): 898-904.
- [182] Skilton, M. R., Chin-Dusting, J. P. et al. (2011). "Metabolic health, obesity and 9-year incidence of peripheral arterial disease: The D.E.S.I.R. study." Atherosclerosis.
- [183] Smith, A. G., Howard, J. R. et al. (2005). "The reliability of skin biopsy with measurement of intraepidermal nerve fiber density." J Neurol Sci **228**(1): 65-69.
- [184] Smith, B. H., Torrance, N. et al. (2007). "Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community." Clin J Pain **23**(2): 143-149.
- [185] Smolderen, K. G., Hoeks, S. E. et al. (2009). "Lower-leg symptoms in peripheral arterial disease are associated with anxiety, depression, and anhedonia." Vasc Med **14**(4): 297-304.
- [186] Sobel, M. and Verhaeghe, R. (2008). "Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." Chest **133**(6 Suppl): 815S-843S.
- [187] Sommer, C. (2008). "Skin biopsy as a diagnostic tool." Curr Opin Neurol **21**(5): 563-568.

- [188] Song, P., Lie-Cheng, W. et al. (2002). "Interleukin-2 regulates membrane potentials and calcium channels via mu opioid receptors in rat dorsal root ganglion neurons." Neuropharmacology **43**(8): 1324-1329.
- [189] Sorensen, L., Molyneaux, L. et al. (2006). "The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes." Diabetes Care **29**(4): 883-887.
- [190] Sprengers, R. W., Teraa, M. et al. (2010). "Quality of life in patients with no-option critical limb ischemia underlines the need for new effective treatment." J Vasc Surg **52**(4): 843-849, 849 e841.
- [191] Stein, C. and Mendl, G. (1988). "The German counterpart to McGill Pain Questionnaire." Pain **32**(2): 251-255.
- [192] Tait, R. C., Chibnall, J. T. et al. (1990). "The Pain Disability Index: psychometric properties." Pain **40**(2): 171-182.
- [193] Tait, R. C., Pollard, C. A. et al. (1987). "The Pain Disability Index: psychometric and validity data." Arch Phys Med Rehabil **68**(7): 438-441.
- [194] Teh, C. F., Zaslavsky, A. M. et al. (2010). "Effect of depression treatment on chronic pain outcomes." Psychosom Med **72**(1): 61-67.
- [195] Tobin, K., Giuliani, M. J. et al. (1999). "Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy." Clin Neurophysiol **110**(11): 1909-1912.
- [196] Tominaga, M. (2007). "Nociception and TRP channels." Handb Exp Pharmacol(179): 489-505.
- [197] Townend, W., Dibble, C. et al. (2006). "Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma." J Neurotrauma **23**(2): 149-155.
- [198] Treede, R. (2006). Quantitativ sensorische Testung (QST). Praktische Schmerztherapie. Baron, R., Strumpf, M., Springer.
- [199] Tseng, M. T., Hsieh, S. C. et al. (2006). "Skin denervation and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus." Brain **129**(Pt 4): 977-985.
- [200] Uceyler, N., Devigili, G. et al. (2010). "Skin biopsy as an additional diagnostic tool in non-systemic vasculitic neuropathy." Acta Neuropathol **120**(1): 109-116.
- [201] Uceyler, N., Rogausch, J. P. et al. (2007). "Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies." Neurology **69**(1): 42-49.
- [202] Van Eldik, L. J. a. Z., D.B. (1988). Mechanism of action of the S-100 family of calcium modulated proteins. Calcium Binding Proteins. Gerday, C. H., Gilles, R. and Bolis, L. Berlin, Springer Verlag.

- [203] Verdugo, R. and Ochoa, J. L. (1992). "Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels." Brain **115** ( Pt 3): 893-913.
- [204] Vlckova-Moravcova, E., Bednarik, J. et al. (2008). "Small-fibre involvement in diabetic patients with neuropathic foot pain." Diabet Med **25**(6): 692-699.
- [205] Vlckova-Moravcova, E., Bednarik, J. et al. (2008). "Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies." Muscle Nerve **37**(1): 50-60.
- [206] Wang, L., Hilliges, M. et al. (1990). "Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin." Cell Tissue Res **261**(1): 25-33.
- [207] Weinberg, D. H., Simovic, D. et al. (2001). "Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia." Neurology **57**(6): 1008-1012.
- [208] Weinstein, S. (1968). Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. The Skin Senses. Kenshalo, D., Springfield, R., Thomas C.
- [209] Wolfe, J. M. (1986). "Defining the outcome of critical ischaemia: a one year prospective study." Br J Surg **73**: 321.
- [210] Woolf, C. J. and Max, M. B. (2001). "Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development." Anesthesiology **95**(1): 241-249.
- [211] Woolf, C. J., Shortland, P. et al. (1992). "Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents." Nature **355**(6355): 75-78.
- [212] Wunderlich, M. T., Ebert, A. D. et al. (1999). "Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage." Stroke **30**(6): 1190-1195.
- [213] Yang, N. C., Lee, M. J. et al. (2010). "Clinical presentations and skin denervation in amyloid neuropathy due to transthyretin Ala97Ser." Neurology **75**(6): 532-538.
- [214] Zhou, L., Kitch, D. W. et al. (2007). "Correlates of epidermal nerve fiber densities in HIV-associated distal sensory polyneuropathy." Neurology **68**(24): 2113-2119.
- [215] Ziegler, E. A., Magerl, W. et al. (1999). "Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input." Brain **122** ( Pt 12): 2245-2257.
- [216] Zimmer, D. B., Cornwall, E. H. et al. (1995). "The S100 protein family: history, function, and expression." Brain Res Bull **37**(4): 417-429.
- [217] Zimmer, D. B. and Van Eldik, L. J. (1987). "Tissue distribution of rat S100 alpha and S100 beta and S100-binding proteins." Am J Physiol **252**(3 Pt 1): C285-289.

---

## 9 Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med Philip Lang, der mir dieses spannende Thema überließ und mir die Möglichkeit gab, die klinische und experimentelle Arbeit in der Abteilung der Schmerzambulanz des Instituts der Anaesthesiologie durchzuführen. Danken möchte ich ihm vor allem für die hervorragende Betreuung, seine stetige Geduld und Ruhe bei zahlreichen Fragen und für die konstruktive Kritik. Seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und Ansprechbarkeit bei Problemen und fachlichen Fragen ermöglichte eine produktive Zusammenarbeit in den unterschiedlichsten Phasen dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. Dominik Irnich und seinem Team danken für die Bereitstellung der Geräte und Materialien sowie der Räumlichkeiten, ohne welche die Durchführung des Projekts nicht möglich gewesen wäre.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med Ulrich Hoffmann und Dr. Thomas Abahji aus der Abteilung der Angiologie der Medizinischen Poliklinik sowie Prof. Dr. med Thomas Mussack aus der Chirurgischen Klinik Innenstadt, die mich stets bei fachlichen Fragen unterstützten und mir die Möglichkeit gaben, Patienten ihrer Abteilung zu befragen und in die Studie einzubeziehen.

Besonders gedankt sei auch Prof. Dr. med Claudia Sommer und PD Dr. med Nurcan Üçeyler der Neurologischen Abteilung in Würzburg für die ungemein wertvolle Ausarbeitung und Darstellung der intraepidermalen Nervenfasern, für die Einarbeitung im Umgang mit der Entnahme und Verarbeitung der Biopsien und insbesondere für die Einbringung ihrer Expertise in dieses Projekt.

Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. med Peter Grafe und seinen Mitarbeitern des Neurophysiologischen Labors der LMU München für die interessanten Gespräche sowie die Bereitstellung der Materialien und Räumlichkeiten. Auch bei Herrn Dr. med Johannes Fleckenstein möchte ich mich an dieser Stelle bedanken für seine Betreuung und Assistenz bei vielerlei Rückfragen insbesondere bei der Durchführung der Quantitativ Sensorischen Testung. Auch all die aufgeschlossenen Patienten und Probanden möchte ich hier erwähnen,

die sich bereit erklärten, an dieser Studie teilzunehmen und sich den Befragungen und Untersuchungen geduldig zu unterziehen.

Und schließlich gilt mein herzlicher Dank meiner ganzen Familie und meinem Freund, die mich während des Studiums, der Anfertigung meiner Doktorarbeit und darüber hinaus mit wertvollen Ratschlägen und einem offenen Ohr beständig unterstützten und begleiteten.



## **10 Lebenslauf**

*In diesem Exemplar nicht enthalten.*

## 11 Anhang

### 11.1 Schmerzfragebogen zur Patientenbefragung

<i>Patientenaufkleber</i>	<b>Datum der Befragung:</b>  <b>Geburtsdatum Patient:</b>  <b>Station/Tel./Kontakt:</b>
---------------------------	---

Sie leiden an einer Erkrankung (periphere arterielle Verschlusskrankheit), bei der die Blutzufuhr zu den Beinen und Füßen eingeschränkt ist. Dadurch ist das Bein oder der Fuß zu wenig mit Blut versorgt und es entstehen Schmerzen. Die Schmerzen können im Bereich eines Beins und/oder Fußes oder auch im Bereich des Gesäßes sein. Vielleicht haben Sie auch in beiden Beinen oder Füßen Schmerzen.

Schmerzen sind für Patienten oft schwer zu schildern und Ärzte haben häufig Schwierigkeiten diese richtig zu verstehen. Deswegen werden Fragebögen entwickelt, die den Ärzten helfen sollen, die Schmerzen ihrer Patienten auch im Einzelnen zu erfassen. Wir möchten mehr über die Art der Schmerzen bei Ihrer Erkrankung herausfinden. Dazu benötigen wir Ihre Hilfe.

Bei einem Patienten können gleichzeitig mehrere Arten von Schmerzen bestehen.

In diesem Fragenbogen möchten wir Sie zunächst fragen, wo Sie Schmerzen haben und wie stark die Schmerzen sind. Dann ist der Bogen in vier Teile gegliedert.

In Teil A wird nach bestimmten Eigenschaften gefragt, die Ihr Schmerz haben könnte. Teil B befasst sich damit, in wieweit der Schmerz Ihren Alltag beeinflusst. In Teil C werden die Qualitäten ihres Schmerzes (wie z.B. brennend, berührungsempfindlich oder mit Gefühlstörungen einhergehend) genauer erfasst. Es kann sein, dass Ihr Schmerz diese Qualitäten zeigt oder nicht zeigt. Unabhängig davon können Ihre Schmerzen stark oder weniger stark sein. In Teil D möchten wir Sie bitten, Ihrem Schmerz bestimmte Eigenschaftswörter zuzuordnen.

Durch den Fragebogen möchten wir versuchen, Ihre Schmerzen besser zu verstehen, was einen ersten Schritt darstellt, die Art von Schmerzen, an der Sie leiden, in Zukunft besser zu diagnostizieren und zu behandeln.

**Vielen Dank für Ihre Geduld beim Ausfüllen und für Ihre Hilfe.**

**Wo haben Sie Schmerzen?**

Zunächst möchten wir gerne wissen, wo genau Sie unter Schmerzen leiden. Bitte kreuzen Sie an, wo Sie Schmerzen haben. Möglicherweise haben Sie z.B. im Fuß und in der Wade Schmerzen, dann kreuzen Sie bitte beides an. Möglicherweise haben Sie auch an beiden Beinen Schmerzen, dann kreuzen Sie bitte jeweils rechts und links die Bereiche an, an denen Sie Schmerzen haben.

**Wo sind die Schmerzen?**

<u>Links:</u>	<input type="checkbox"/> Gesäß	<u>Rechts:</u>	<input type="checkbox"/> Gesäß
	<input type="checkbox"/> Oberschenkel		<input type="checkbox"/> Oberschenkel
	<input type="checkbox"/> Unterschenkel/Wade		<input type="checkbox"/> Unterschenkel/Wade
	<input type="checkbox"/> Fuß		<input type="checkbox"/> Fuß

**Alle Fragen dieses Fragebogens beziehen sich auf dieses Gebiet, das sie jetzt angegeben haben. Wir möchten Sie bitten, sich bei der Beschreibung Ihrer Schmerzen nur auf das Gebiet in Ihrem Bein/Fuß oder Gesäß bzw. Beinen/Füßen zu beziehen.**

Sie werden, wie Sie es vielleicht schon aus anderen Fragebogen kennen, nach der Stärke ihrer Beschwerden gefragt. Wir verwenden eine Skala von 0 bis 10.

**0** bedeutet dabei, dass Sie die entsprechenden Beschwerden nicht haben. **10** bedeutet, dass Sie die Beschwerden in der für Sie schlimmsten vorstellbaren Stärke haben. Kreuzen Sie bitte jeweils die Zahl an, die am besten der Stärke Ihrer Beschwerden entspricht. Bitte kreuzen Sie immer nur eine Zahl an.

**Wie stark sind Ihre Schmerzen?**

Bitte kreuzen Sie jeweils die Ziffer an, die am besten der Stärke **Ihrer Schmerzen im Mittel über die letzten 24 Stunden entspricht**. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie keine Schmerzen haben.

**Wie stark sind Ihre Schmerzen in Ruhe?**

keine Schmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Schlimmste Schmerzen	vorstellbare Schmerzen
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------	---------------------------

**Wie stark sind Ihre Schmerzen bei Belastung (bei täglicher Aktivität wie z.B. Gehen oder Treppen steigen)?**

keine Schmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	schlimmste Schmerzen	vorstellbare Schmerzen
--------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------	---------------------------

- Auf der folgenden Seite stellen wir Ihnen 7 Fragen zu Ihren Schmerzen (die Sie oben genannt haben – Gesäß, Oberschenkel, Wade oder Fuß)
- Denken Sie darüber nach, wie sich die Schmerzen die Sie oben angegeben haben, über die letzte Woche angefühlt haben. Bitte markieren Sie diejenigen Antworten, die am besten Ihre Schmerzen beschreiben. Unabhängig davon, wie stark Ihre Schmerzen sind, können die Beschreibungen zutreffen oder nicht zutreffen.
- Kreuzen Sie bitte nur die Antworten an, die Ihre Schmerzen beschreiben. **Bitte blättern Sie um.**

## A.

1. **In dem Gebiet, in dem Sie die Schmerzen haben, verspüren Sie dort auch ungewöhnliche Gefühlsstörungen wie Ameisenlaufen, Kribbeln oder ein Gefühl wie Nadelstiche?**
  - a) NEIN – ich verspüre keine Gefühlsstörungen in dem Gebiet. (0)
  - b) JA – ich habe diese Gefühlsstörungen oft. (5)
  
2. **Verändert sich die Hautfarbe im schmerzhaften Gebiet (sieht sie vielleicht röter aus oder marmoriert/ gefleckt) wenn der Schmerz besonders stark ist?**
  - a) NEIN – die Schmerzen beeinflussen nicht die Hautfarbe. (0)
  - b) JA – mir ist aufgefallen, dass die Schmerzen dazu führen, dass die Hautfarbe anders aussieht als normal. (5)
  
3. **Reagiert die Haut im betroffenen Gebiet durch die Schmerzen ungewöhnlich empfindlich auf Berührung? Es kann zum Beispiel sein, dass leichte Berührung der Haut zu unangenehmen Gefühlen oder Schmerzen führt.**
  - a) NEIN – Die Schmerzen machen meine Haut im betroffenen Gebiet nicht ungewöhnlich empfindlich auf Berührung. (0)
  - b) JA – Meine Haut im betroffenen Gebiet ist empfindlich auf Berührung. (3)
  
4. **Kommen Ihre Schmerzen plötzlich und ohne erkennbaren Grund wenn Sie sich nicht bewegen? Beschreibungen für diese Art von Schmerz könnten z.B. sein: „anfallsartig“, „wie ein Stromschlag“ oder „vor Schmerz aufspringend“.**
  - a) NEIN – mein Schmerz fühlt sich eigentlich nicht so an (0)
  - b) JA – diese Art von Empfindung habe ich oft (2)
  
5. **Fühlt sich in dem Gebiet, in dem Sie Schmerzen haben, die Haut ungewöhnlich heiß an, wie ein brennender Schmerz?**
  - a) NEIN – Ich habe keinen brennenden Schmerz (0)
  - b) JA – ich habe oft brennenden Schmerz (1)
  
6. **Reiben Sie vorsichtig eine Stelle im betroffenen, schmerzhaften Gebiet (das Sie oben angegeben haben) mit Ihrem Zeigefinger und reiben Sie dann ebenso eine Stelle in einem nicht-betroffenen Gebiet (z.B. eine Stelle weiter weg vom betroffenen Gebiet oder auf der gegenüberliegenden Seite des betroffenen Gebiets). Wie fühlt sich dieses Reiben im betroffenen Gebiet an?**
  - a) Die Stelle im schmerzhaften Gebiet fühlt sich nicht anders an als die im nicht-schmerzhaften Gebiet (0)
  - b) Die Stelle im schmerzhaften Gebiet fühlt sich unangenehm an, wie Nadelstiche, Kribbeln oder Brennen, das Gefühl unterscheidet sich von der Stelle im nicht-schmerzhaften Gebiet. (5)
  
7. **Drücken Sie vorsichtig mit Ihrer Fingerspitze auf eine Stelle im betroffenen Gebiet und drücken Sie dann auf die gleiche Art auf die nicht-betroffene Stelle. Wie fühlt sich dieses Drücken im betroffenen Gebiet an?**
  - a) Die Stelle im schmerzhaften Gebiet fühlt sich nicht anders an als die im nicht-schmerzhaften Gebiet (0)
  - b) Ich spüre eine Taubheit oder Empfindlichkeit im schmerzhaften Gebiet, die anders ist als im nicht-schmerzhaften Gebiet (3)

**B.** Es geht immer noch um das Gebiet der Schmerzen, das Sie ganz oben angegeben haben (Gesäß, Oberschenkel, Unterschenkel/Wade oder Fuß): Bitte geben Sie im Folgenden an, **wie stark Sie durch Ihre Schmerzen in den verschiedenen Bereichen Ihres Lebens beeinträchtigt sind**. Das heißt: Wie sehr hindern die Schmerzen Sie daran, ein normales Leben zu führen? Kreuzen Sie bitte für jeden der sieben Lebensbereiche die Zahl an, die die für Sie typische Stärke der Beeinträchtigung durch Ihre Schmerzen beschreibt. Ein Wert von **0** bedeutet dabei überhaupt keine Beeinträchtigung und ein Wert von **10** gibt an, dass Sie in diesem Bereich durch die Schmerzen völlig beeinträchtigt sind.

- 1. Familiäre und häusliche Verpflichtungen** (dieser Bereich bezieht sich auf Tätigkeiten, die das Zuhause oder die Familie betreffen. Er umfasst Hausarbeit und Tätigkeiten rund um das Haus bzw. die Wohnung, auch Gartenarbeiten)

Keine Beeinträchtigung 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Völlige Beeinträchtigung

- 2. Erholung** (dieser Bereich umfasst Hobbies, Sport und Freizeitaktivitäten)

Keine Beeinträchtigung 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Völlige Beeinträchtigung

- 3. Soziale Aktivitäten** (dieser Bereich bezieht sich auf das Zusammensein mit Freunden und Bekannten, wie z.B. Feste, Theater- und Konzertbesuche, Essen gehen und andere soziale Aktivitäten)

Keine Beeinträchtigung 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Völlige Beeinträchtigung

- 4. Beruf** (dieser Bereich bezieht sich auf Aktivitäten, die ein Teil des Berufs sind oder unmittelbar mit dem Beruf zu tun haben; gemeint ist auch Hausfrauen(männer)-Tätigkeit)

Keine Beeinträchtigung 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Völlige Beeinträchtigung

- 5. Sexualeben** (dieser Bereich bezieht sich auf Häufigkeit und Qualität des Sexualebens)

Keine Beeinträchtigung 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Völlige Beeinträchtigung

- 6. Selbstversorgung** (dieser Bereich umfasst Aktivitäten, die Selbständigkeit und Unabhängigkeit im Alltag ermöglichen, wie z.B. sich waschen und anziehen, Autofahren, ohne dabei auf fremde Hilfe angewiesen zu sein)

Keine Beeinträchtigung 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Völlige Beeinträchtigung

- 7. Lebensnotwendige Tätigkeiten** (dieser Bereich bezieht sich auf absolut lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen, Schlafen und Atmen)

Keine Beeinträchtigung 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Völlige Beeinträchtigung

C. Im folgenden Teil werden Sie zu *Spontanschmerzen*, zu *Schmerzattacken*, zu bestimmten *Auslösern Ihrer Schmerzen* und zu *Gefühlsstörungen* gefragt. Einige Fragen werden in ähnlicher Form gestellt, wie Sie sie schon kennen, aber genauer beschrieben und Sie werden gebeten, die Stärke in der Sie die jeweiligen Schmerzqualitäten und Gefühle haben, zu beurteilen. Dies ist wichtig, um herauszufinden, welche Qualität bei Ihren Schmerzen besonders stark ausgeprägt ist.

### Spontanschmerzen

Diese Fragen beziehen sich nur auf solche Schmerzen die ohne äußere Auslöser auftreten. Haben Sie **Spontanschmerzen** im betroffenen Bereich (Gesäß, Oberschenkel, Wade oder Fuß) d. h. Schmerzen, die ohne äußeren Auslöser auftreten?

Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen die Ziffer an, die am besten der **Stärke Ihrer Spontanschmerzen im Mittel über die letzten 24 Stunden entspricht**. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diese Art Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

#### 1. Ist Ihr Schmerz brennend?

Kein Brennen 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmstes vorstellbares Brennen

#### 2. Fühlt sich Ihr Schmerz an wie eingeschnürt oder wie in einem Schraubstock eingeklemmt zu sein?

kein Einschnüren 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmstes vorstellbares Einschnüren

#### 3. Fühlt sich Ihr Schmerz wie ein Druck an?

kein Druck 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmster vorstellbarer Druck

#### 4. Wie lange dauerte Ihr Spontanschmerz in den letzten 24 Stunden?

Kreuzen Sie die Antwort an, die der Dauer am besten entspricht:

- dauerhaft (mehr als 12 Stunden)
- zwischen 8 und 12 Stunden
- zwischen 4 und 7 Stunden
- zwischen 1 und 3 Stunden
- weniger als 1 Stunde

**Schmerzattacken / unterbrochener Schmerz**

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die **am besten die mittlere Stärke Ihrer Schmerzattacken während der letzten 24 Stunden** angibt.

Kreuzen Sie jeweils „0“ an, wenn Sie keinen attackenartigen Schmerz verspürt haben.

**5. Empfinden Sie Ihre Schmerzattacken wie elektrische Schläge?**

überhaupt nicht

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

schlimmste  
vorstellbare elektr. Schläge**6. Fühlt sich Ihr Schmerz stechend an?**

kein Stechen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

schlimmstes  
vorstellbares Stechen**7. Wie viele dieser Schmerzattacken hatten Sie in den letzten 24 Stunden?**

Wählen Sie die Antwort, die am ehesten zutrifft:

- mehr als 20
- zwischen 11 und 20
- zwischen 6 und 10
- zwischen 1 und 5
- keine Schmerzattacken

### Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden

Haben Sie im betroffenen Gebiet Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden, z. B. durch Reiben, Druck, oder Kontakt mit kalten Gegenständen im schmerzhaften Bereich?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die am besten der Stärke der Schmerzen, die durch Auslöser hervorgerufenen oder verschlimmerten entspricht, die Sie **im Mittel in den letzten 24 Stunden** hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diesen Typ Schmerz nicht verspürt haben.

8. Haben Sie im schmerzhaften Bereich Schmerzen, die durch Reiben hervorgerufen oder verschlimmert werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

maximal  
vorstellbarer Schmerz

9. Haben Sie Schmerzen, die durch Druck auf den schmerzhaften Bereich hervorgerufen werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

maximal  
vorstellbarer Schmerz

10. Haben Sie Schmerzen, die durch Kontakt mit einem kalten Gegenstand im schmerzhaften Bereich hervorgerufen oder verschlimmert werden?

kein Schmerz

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

maximal  
vorstellbarer Schmerz

### Gefühlsstörungen

Haben Sie **im schmerzhaften Bereich** ungewöhnliche Gefühlsstörungen?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die **am besten der Stärke Ihrer ungewöhnlichen Gefühlsstörungen** entspricht, die Sie **durchschnittlich in den letzten 24 Stunden** hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie dieses Gefühl nicht hatten.

11. Empfinden Sie ein Kribbeln?

kein Kribbeln

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

maximal vorstell-  
bares Kribbeln

12. Empfinden Sie etwas, das sich anfühlt wie Ameisenlaufen?

kein Ameisenlaufen

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

maximal vorstell-  
bares Ameisenlaufen



**D.** Die unten genannten Wörter versuchen, Schmerzen näher zu beschreiben.

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

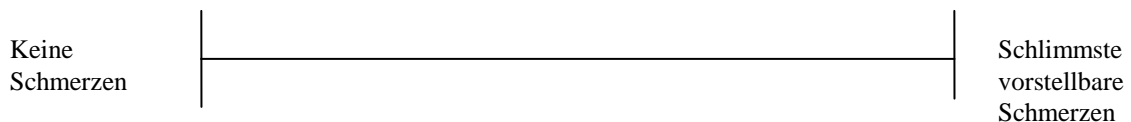
Bitte beziehen Sie sich dabei nur auf Ihre Schmerzen in Gesäß/Bein bzw. Fuß.

	<b>0 Gar nicht</b>	<b>1 Mild</b>	<b>2 Mäßig</b>	<b>3 Stark</b>
<b>Klopfend</b>				
<b>Einschießend</b>				
<b>Stechend</b>				
<b>Scharf</b>				
<b>Umklammernd</b>				
<b>Pressend</b>				
<b>Heiß-brennend</b>				
<b>Stark dumpf schmerzend</b>				
<b>Schwer dumpf schmerzend</b>				
<b>Empfindlich</b>				
<b>Spaltend</b>				

<b>Ermüdend-erschöpfend</b>				
<b>Unwohlsein verursachend</b>				
<b>Beunruhigend</b>				
<b>Gemein-peinigend</b>				

### Momentane Schmerzstärke

Bitte markieren Sie auf dem Streifen unten die Stelle, die für Sie die Stärke Ihrer momentanen Schmerzen wiedergibt und markieren Sie anschließend das für Sie zutreffende Wort in der Tabelle.



<b>0</b>	Schmerzfrei	
<b>1</b>	Leicht	
<b>2</b>	Unangenehm	
<b>3</b>	Beängstigen d	
<b>4</b>	Fürchterlich	
<b>5</b>	vernichtend	

- Diese Seite nicht an den Patienten austeilen. Sie ist nur für den internen Gebrauch bestimmt. -

ERGEBNISSE

**A. S-LANSS**

Gesamtpunktzahl \_\_\_\_\_

**Scoring:** Ein Wert von  $\geq 12$  spricht für einen Schmerz hauptsächlich neuropathischen Ursprungs.

**B. Pain Disability Index**

Frage	Wert/ 10		
1			
2			
3			
4			
5		<b>PDI factor 1: discretionary activities Summe 1 - 5</b>	
6			
7		<b>PDI factor 2: obligatory activities Summe 6 + 7</b>	
<b>Global Score</b>			
<b>Percentage Score</b>			

**C. NPSI**

Summenscore		Subscore	
1-	Q1 = .....	Brennen (spontaner Oberflächenschmerz: Q1) =	...../10
2-	(Q2 + Q3) = .....	Druck (spontaner Tiefenschmerz): (Q2 + Q3) / 2 =	...../10
3-	(Q5 + Q6) = .....	Attackenartiger Schmerz: (Q5 + Q6) / 2 =	...../10
4-	(Q8 + Q9 + Q10) = .....	Evozierter Schmerz: (Q8 + Q9 + Q10) / 3 =	...../10
5-	(Q11 + Q12) = .....	Parästhesien/Dysästhesien (Q11 + Q12) / 2 =	...../10
	(1 + 2 + 3 + 4 + 5) = ...../100		

**D. Short Form McGill Pain Questionnaire**

		Score
Teil 1	<b>S-PRI Sensory Pain rating Index</b>	
Teil 2	<b>A-PRI Affective Pain rating Index</b>	
Teil 1+2	<b>T-PRI Total Pain Rating Index</b>	
	<b>PPI-VAS Present Pain Intensity-Visual Analog Scale</b>	
	<b>Evaluative overall intensity of total pain experience (EOITPE)</b>	