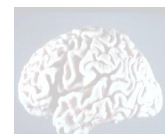
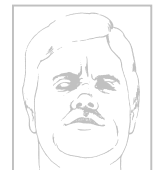


**Veränderungen in der
Schmerzverarbeitung bei Demenzpatienten:
subjektive, mimische, motorische
und vegetative Indikatoren**

Inaugural-Dissertation
in der Fakultät Pädagogik, Philosophie, Psychologie
der Otto-Friedrich Universität Bamberg

vorgelegt von

Miriam Kunz
aus
Düsseldorf



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Schmerz	3
2.1. Das nozizeptive System: periphere und zentrale Anteile	3
2.2. Experimentelle Schmerzmessmethoden	7
2.2.1. Subjektive Schmerzangaben	7
2.2.1.1. Schmerz- und Toleranzschwelle	8
2.2.1.2. Ratingskalen	8
2.2.2. Nonverbale Schmerzkommunikation	10
2.2.2.1. Die mimische Schmerzreaktion	10
2.2.3. Schmerzevozierte physiologische Reaktionen	13
2.2.3.1. Nozifensive Reflexe	13
2.2.3.2. Vegetative Schmerzreaktionen	14
2.2.3.3. Zentralnervöse Maße der Schmerzreaktion	16
3. Veränderung des Schmerzerlebens im Alter	18
3.1. Klinische Befunde	18
3.2. Experimentelle Befunde	19
3.2.1. Schmerzschwelle	20
3.2.2. Toleranzschwelle	22
3.2.3. Exzitatorische und inhibitorische Prozesse	23
3.2.4. Implikation der Alterseinflüssen auf exzitatorische und inhibitorische Schmerzprozesse für die altersassoziierten Veränderungen der Schmerz- und Toleranzschwelle	24
3.2.5. Zusammenfassung der experimentellen Befunde	25
4. Veränderung des Schmerzerlebens bei dementiellen Erkrankungen	26
4.1. Demenzerkrankungen	26
4.1.1. Klinisches Bild	26
4.1.2. Diagnosekriterien	27
4.1.3. Prävalenz	27
4.1.4. Demenzformen und ihre Ätiologie	29
4.1.4.1. Alzheimerdemenz	29
4.1.4.2. Frontotemporale Demenz	35
4.1.4.3. Lewy-Körperchen-Demenz (LBD)	36
4.1.4.4. Vaskuläre Demenz	37

4.1.4.5.	Gemischte Form (Mixed Dementia)	39
4.1.4.6.	Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)	40
4.2.	Klinische Befunde	42
4.3.	Experimentelle Befunde	46
4.3.1.	Subjektive Schmerzangaben	46
4.3.1.1.	Schmerzschwelle	46
4.3.1.2.	Toleranzschwelle	47
4.3.1.3.	Schmerzeinschätzung mittels Skalen	48
4.3.1.4.	Validität der Schmerzangaben von Demenzpatienten	50
4.3.2.	Nonverbale Schmerzindikatoren	52
4.3.2.1.	Mimische Schmerzreaktion	52
4.3.2.2.	Vegetative Schmerzreaktionen - Blutdruck und Herzrate	54
4.3.2.3.	Zentralnervöses Maß der Schmerzverarbeitung: Schmerzkorrelierte Hirnpotentiale	55
4.3.3.	4.3.3. Neuronale Degeneration in schmerzrelevanten Hirnstrukturen	56
4.3.4.	Zusammenfassung der experimentellen Befundlage	58
5.	Zusammenfassung, Fragestellungen und Hypothesenbildung	60
5.1.	Zusammenfassung der Befunde	60
5.1.1.	Zusammenfassung der Befunde zur Veränderung des Schmerzerlebens im Alter	60
5.1.2.	Zusammenfassung der Befunde zur Veränderung des Schmerzerlebens bei dementiellen Erkrankungen	61
5.2.	Zielsetzung und Fragestellung	62
6.	Methodenteil	70
6.1.	Versuchspersonen	70
6.1.1.	Rekrutierung der Stichprobe	70
6.1.2.	Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit	72
6.1.3.	Weitere Selektionskriterien	74
6.2.	Untersuchungsdesign	76
6.2.1.	Allgemeiner Ablauf	76
6.2.2.	Design	77
6.3.	Apparatur	78
6.3.1.	Druckalgometer	78
6.3.2.	Elektrostimulator und Ableitung des RIII-Reflexes	78

6.3.3.	Schmerzskala	79
6.3.4.	Video-Equipment	79
6.3.5.	Messgerät zur Erfassung der Herzratenreaktion	80
6.3.6.	Triggersignal	80
6.4.	Ablauf der Schmerzuntersuchung	80
6.4.1.	Untersuchungsblock 1: Mechanische Reize	81
6.4.2.	Untersuchungsblock 2: Elektrische Reize	82
6.5.	Erfassung der abhängigen Variablen	84
6.5.1.	Schmerzrating	84
6.5.2.	Mimikreaktion	84
6.5.2.1.	FACS	85
6.5.3.	RIII-Reflex	86
6.5.4.	Herzratenreaktion	87
6.6.	Primärparametrisierung der abhängigen Variablen	88
6.6.1.	Schmerzrating	88
6.6.2.	Mimikreaktion	89
6.6.3.	Herzratenreaktion	94
6.7.	Statistische Analyse	95
6.7.1.	Wahl der statistischen Verfahren	95
6.7.2.	Untersuchung von Alterseffekten	97
6.7.3.	Untersuchung von LKB- und Demenzeffekten	97
7.	Ergebnisteil	101
7.1.	Darstellung der Alterseffekte auf das Schmerzerleben	101
7.1.1.	Schmerzrating	101
7.1.2.	Mimikreaktion	104
7.1.3.	RIII-Reflex	107
7.1.4.	Herzratenreaktion	108
7.1.5.	Zusammenfassung der Alterseffekte	113
7.2.	Einfluß der LKB und der Demenz auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation	113
7.2.1.	Schmerzrating	114
7.2.1.1.	Schmerzrating – Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Fähigkeit zum Schmerzbericht	114
7.2.1.2.	Schmerzrating – Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Schmerzbewertung der Reize	117
7.2.1.3.	Schmerzrating – mechanische Schmerzschwelle	119

7.2.1.4.	Schmerzrating – Zusammenfassung	119
7.2.2.	Mimikreaktion	120
7.2.2.1.	Mimikreaktion – Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Mimikreaktion	123
7.2.2.2.	Mimikreaktion - Spezifität der mimischen Schmerzreaktion	125
7.2.2.3.	Mimikreaktion - Zusammenfassung	132
7.2.3.	R-III Reflex	135
7.2.3.1.	R-III Reflex - Reflexschwelle	135
7.2.3.2.	R-III Reflex – Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Schwelle des RIII-Reflexes	135
7.2.3.3.	R-III Reflex – Reflexparameter (Latenz, Amplitude, Fläche)	137
7.2.4.	Herzratenreaktion	138
7.2.5.	Zusammenfassung des Einflusses der LKB und der Demenz auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation	142
7.3.	Vergleich der Schmerzreaktionen zwischen den unterschiedlichen Demenzformen	142
7.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse	144
8.	Diskussion	148
8.1.	Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf den Einfluß der LKB und der Demenz auf Schmerzerleben und Schmerzkommunikation	148
8.1.1.	Schmerzrating	148
8.1.2.	Mimikreaktion	151
8.1.3.	RIII-Reflex	154
8.1.4.	Herzratenreaktion	157
8.1.5.	Verlauf der Schmerzveränderungen über unterschiedliche Stadien der kognitiven Beeinträchtigung hinweg	159
8.1.6.	Unterschied zwischen den einzelnen Demenzformen	160
8.2.	Demenzassoziierte Veränderungen im Schmerz - Verstärkung normaler altersassoziiierter Veränderungen?	162
8.3.	Methodische Aspekte	167
8.4.	Schlussdiskussion und Ausblick	168
8.4.1.	Praktische Relevanz der Befunde	172
9.	Zusammenfassung	175

Literaturverzeichnis	179
Tabellenverzeichnis	202
Abbildungsverzeichnis	204
Anhang	208

Überblick – Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Schmerz	3
2.1.	Das nozizeptive System: periphere und zentrale Anteile	3
2.2.	Experimentelle Schmerzmessmethoden	7
3.	Veränderung des Schmerzerlebens im Alter	18
3.1.	Klinische Befunde	18
3.2.	Experimentelle Befunde	19
4.	Veränderung des Schmerzerlebens bei dementiellen Erkrankungen	26
4.1.	Demenzerkrankungen	26
4.2.	Klinische Befunde	42
4.3.	Experimentelle Befunde	46
5.	Zusammenfassung, Fragestellungen und Hypothesenbildung	60
5.1.	Zusammenfassung der Befunde	60
5.2.	Zielsetzung und Fragestellung	62
6.	Methodenteil	70
6.1.	Versuchspersonen	70
6.2.	Untersuchungsdesign	76
6.3.	Apparatur	78
6.4.	Ablauf der Schmerzuntersuchung	80
6.5.	Erfassung der abhängigen Variablen	84
6.6.	Primärparametrisierung der abhängigen Variablen	88
6.7.	Statistische Analyse	95
7.	Ergebnisteil	101
7.1.	Darstellung der Alterseffekte auf das Schmerzerleben	101
7.2.	Einfluß der LKB und der Demenz auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation	113
7.3.	Vergleich der Schmerzreaktionen zwischen den unterschiedlichen Demenzformen	142
7.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse	144
8.	Diskussion	148
8.1.	Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf den Einfluß der LKB und der Demenz auf Schmerzerleben und Schmerzkommunikation	148
8.2.	Demenzassoziierte Veränderungen im Schmerz - Verstärkung normaler altersassoziierter Veränderungen?	162
8.3.	Methodische Aspekte	167
8.4.	Schlussdiskussion und Ausblick	168
9.	Zusammenfassung	175
	Literaturverzeichnis	179
	Tabellenverzeichnis	202
	Abbildungsverzeichnis	204
	Anhang	208

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand in einem von der DFG geförderten Forschungsprojekt („Schmerzerleben bei alten Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung“, LA 685/5), das an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Marburg (in Kooperation mit der Physiologischen Psychologie der Universität Bamberg) durchgeführt wurde. Bei all denen, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit nun vorgelegt werden kann, möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Prof. Dr. Stefan Lautenbacher. Ich danke ihm dafür, dass er mich stets durch seine sehr engagierte Förderung, seine hilfreichen Anregungen, durch sein Lob aber auch durch seine kritischen Rückmeldungen unterstützt hat. Auch dafür, dass er mir die Gelegenheit zur Durchführung der vorliegenden Dissertation gab und mich mit seiner Begeisterung für die Forschung anstecken konnte, danke ich ihm sehr.

Zudem danke ich Prof. Dr. Dr. Heinz-Dieter Basler, der sich bereit erklärt hat, als Koreferent zur Verfügung zu stehen.

Mein weiterer Dank gilt den vielen Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Marburg, die mich bei der Rekrutierung, der Datenerhebung und der Datenauswertung unterstützt haben (PD Dr. Dr. Ulrich Hemmeter, Elisabeth Hennighausen, Dr. Veit Mylius, Dipl.-Psych. Katja Nicht, Dr. Siegfried Scharmann, PD Dr. Karsten Schepelmann, Annette Tittmar, Kerstin Willhelm). Ihnen allen danke ich herzlich.

Herrn Prof. Dr. Jürgen-Christian Krieg danke ich sehr dafür, dass er mir einen Arbeitsplatz und die nötige Ausstattung zur optimalen Durchführung der Studie zur Verfügung gestellt hat und auch dafür, dass er mir die Teilnahme an wissenschaftlichen Kongressen ermöglicht hat.

Nicht zuletzt danke ich all jenen, die sich bereit erklärt haben, an der Untersuchung teilzunehmen und ohne deren Mitwirken die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Abkürzungen

AD	Alzheimer Demenz
AU	Action Unit
AUs	Action Units
df	Degrees of freedom
DNIC	Diffuse noxious inhibitory control
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
FACS	Facial Action Coding System
fMRI	funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
FPS	Faces Pain Scale
FTLD	Frontotemporal lobar degeneration
ICD-10	The international classification of diseases, 10 th edition
KAI	Kurztests für Allgemeine Intelligenz
LKB	Leichte Kognitive Beeinträchtigung
LKBler	Personen mit einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung
MD	Mixed dementia (gemischte Demenz)
MMSE	Mini Mental Status Examination
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	Neuroepidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
PAG	Periaquäduktales Grau
PET	Positronenemissionstomographie
RMSSD	Root mean square of successive differences
SIDAM	Strukturierten Interviews für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV, ICD-10
SISCO	Sidam-Score
VAS	Visuelle Analogskala
VD	Vaskuläre Demenz
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Der mit der Veränderung der Altersstruktur verbundene Anstieg in der Prävalenz von Demenzerkrankungen in unserer Gesellschaft hat dazu geführt, dass die Demenz in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus des öffentlichen Interesses gerückt ist. Im Zuge dessen sind vermehrt Fragen nach einer adäquaten Versorgung der oftmals multimorbiden Demenzpatienten aufgekommen. Hierbei sind auch Fragen nach einer ausreichende schmerztherapeutische Behandlung der Demenzpatienten aufgeworfen worden.

Die Prävalenz von Erkrankungen, die bei kognitiv Gesunden mit Schmerzen verbunden sind, ist bei Demenzpatienten und älteren Menschen ohne Demenzerkrankung in etwa gleich. Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass die Demenzpatienten im Vergleich zu kognitiv Gesunden viel seltener angeben, unter Schmerzen zu leiden und deutlich weniger Schmerzmittel verschrieben bekommen. Über die Ursachen des selteneren Schmerzberichtes und der reduzierten Verschreibung von Analgetika ist man bislang noch weitestgehend im Unklaren. Es wäre möglich, dass sich bei den Demenzpatienten über die normale Alterung hinaus Veränderungen der Schmerzverarbeitung einstellen, die in einem verminderten Schmerzerleben resultieren könnten. Andererseits könnte die mit der Demenz einhergehende Verschlechterung kognitiver und sprachlicher Fertigkeiten dazu führen, dass die Demenzpatienten – bei unverändertem Schmerzerleben - nicht mehr in der Lage sind, Schmerzen angemessen zu kommunizieren (Veränderung der Schmerzkommunikation). Bedenkt man die ganz unterschiedlichen Konsequenzen, die diese Alternativen für die Schmerzversorgung eines schnell größer werdenden Bevölkerungsanteils hätten, wird die Dringlichkeit weiterführender Forschung deutlich.

Insbesondere experimentelle Forschung ist bei der Beantwortung der Frage, ob bei Demenzpatienten das Schmerzerleben selbst oder lediglich dessen Kommunikation verändert ist, unabdingbar, da nur im experimentellen Design Noxe, Schmerzerleben und Schmerzkommunikation unabhängig voneinander zu erfassen sind. Bislang liegen ausschließlich experimentelle Studien zum Schmerzerleben bei Alzheimer-Patienten vor. Die bisherigen Befunde weisen darauf hin, dass es im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung zu einer Abschwächung des Schmerzaffekts kommt, die Alzheimer-Patienten im Vergleich zu kognitiv gesunden Personen der gleichen Altersklasse also weniger unter Schmerzen zu leiden scheinen. Kritisch ist jedoch an den bisherigen Befunden anzumerken, dass sie primär auf subjektiven Schmerzäußerungen der Alzheimer-Patienten beruhen, ohne dass

die Autoren der Studien auf die alzheimerbedingten Einbußen in der Fähigkeit zur Schmerzkommunikation näher eingehen. Auch die Übertragbarkeit der Befunde auf andere Demenzgruppen bleibt unklar.

Die primäre Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung nun bestand darin, mögliche Veränderungen des Schmerzerlebens als auch der Schmerzkommunikation bei Patienten mit dementieller Erkrankung (vaskuläre Demenz, Alzheimerdemenz, gemischte Demenz) durch Einsatz möglichst multidimensionaler Methoden der Schmerzerfassung zu untersuchen.

Zum anderen bestand das Ziel darin, demenzassoziierte Veränderungen von altersassoziierten Veränderungen abzugrenzen. Da die Demenz eine eindeutig altersassoziierte Erkrankung darstellt, ist es wichtig, altersbedingte Veränderungen im Schmerzerleben von demenzbedingten Veränderungen zu trennen, um schließlich zu einer besseren Kenntnis darüber zu gelangen, welche Aspekte des Schmerzerlebens in welcher Art und Weise spezifisch durch die Demenz verändert sind.

Aufbau der Arbeit

Mechanismen der Schmerzverarbeitung als zentrale Variable der vorliegenden Arbeit wird einführend in Kapitel 2 beschrieben (periphere und zentrale Mechanismen der Schmerzverarbeitung, experimentelle Schmerzmessmethoden). Der Einfluss des Alters auf den Schmerz (einschließlich der Datenlage aus klinischen und experimentellen Studien) wird in Kapitel 3 thematisiert. Kapitel 4 leistet neben einem Überblick über das Krankheitsbild der Demenz, die Darstellung demenzassoziiierter Veränderungen im Schmerz, speziell der Datenlage aus klinischen und experimentellen Studien. Im anschließenden Kapitel 5 werden die Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Studie formuliert. Es folgt die Darstellung der Methodik (es wurden Druck- und Elektrostimuli zur Schmerzinduktion eingesetzt und subjektive, behaviorale, motorische und vegetative Reaktionen erfasst) (Kapitel 6) sowie der Ergebnisse (Kapitel 7) der experimentellen Untersuchung. In Kapitel 8 werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund der in Kapitel 3 und 4 dargestellten Befundlage aus der Literatur diskutiert, wobei auch methodische Aspekte erörtert werden. Dieses Kapitel endet mit einer Erörterung der praktischen Relevanz der Befunde für die klinische Praxis und einem Ausblick auf zukünftige Forschungsperspektiven.

2. Schmerz

Zur Beginn soll zunächst ein kurzer Überblick über periphere und zentrale Mechanismen der Schmerzverarbeitung gegeben werden. Bezüglich der später zu diskutierenden Pathologie werden die zentralen Mechanismen der Schmerzverarbeitung besonders gewichtet werden. Im Anschluss daran erfolgt eine Darstellung der gängigsten experimentellen Schmerzmessmethoden. Hierbei wird der Schwerpunkt insbesondere auf den nonverbalen Methoden liegen, da diese – auf Grund der beeinträchtigten verbalen Kommunikationsfähigkeit der Demenzpatienten – von besonderer Bedeutung für die Messung des Schmerzerlebens demenzkranker Personen sind. Dieses einführende Kapitel in die Mechanismen der Schmerzverarbeitung und die Methoden der Schmerzerfassung soll eine direkte Einordnung der später dargestellten Befunde – bezüglich altersassoziierter und demenzassoziierter Veränderungen im Schmerzerleben – gewährleisten.

2.1. Das nozizeptive System: periphere und zentrale Anteile

Das nozizeptive System verfügt in der Peripherie des Nervensystems über „Schmerzrezeptoren“ (Nozizeptoren). Nozizeptoren sind auf die Wahrnehmung noxischer Reize spezialisierte Rezeptoren mit hoher Erregungsschwelle (für eine umfassende Übersicht über periphere Mechanismen der Schmerzverarbeitung siehe Meyer et al. 1999). Es gibt Nozizeptoren, die nur auf bestimmte Reizmodalitäten ansprechen (beispielsweise rein mechanosensitive Rezeptoren), andere wiederum reagieren auf eine Reihe unterschiedlicher Reizmodalitäten. Nozizeptoren bestehen aus freien Nervenendigungen, die in der Haut, den Gelenken, den Muskeln und in der Viscera vorkommen. Die Reizimpulse aus den Nozizeptoren werden über afferente markarme A δ - oder marklose C-Fasern zum Rückenmark geleitet. Die Nervenfasern weisen unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeiten auf. Diese markarmen A δ -Fasern mit einer Dicke von 2-5 μ m leiten mit einer Geschwindigkeit von ca. 2-40 m/s. Die marklosen C-Fasern sind im Vergleich deutlich dünner (mit einem Durchmesser von $< 2 \mu$ m) und auch weit langsamer in der Weiterleitung der nozizeptiven Reizimpulse (Leitungsgeschwindigkeit von < 2 m/s) (Handwerker 1998). Im Hinterhorn bzw. in den analogen Hirnstammstrukturen des trigeminalen Schmerzsystems werden die aus der Peripherie ankommenden noxischen

Reizimpulse vom ersten auf das zweite Neuron umgeschaltet (sekundäre nozizeptiven Neurone). Es gibt zwei Typen von sekundären nozizeptiven Neuronen: solche, die durch ein weites Spektrum von Reizen – von der leichten Berührung bis hin zu noxischen Reizen – erregt werden, die WDR-Neurone (Wide Dynamic Range Neurone) und solche Neurone, die überwiegend nozizeptiven Input erhalten, die NS-Neurone (Nociceptor Specific Neurone). Beide Typen von Neuronen sind an der Übermittlung der nozizeptiven Information zu zentral gelegenen Strukturen beteiligt.

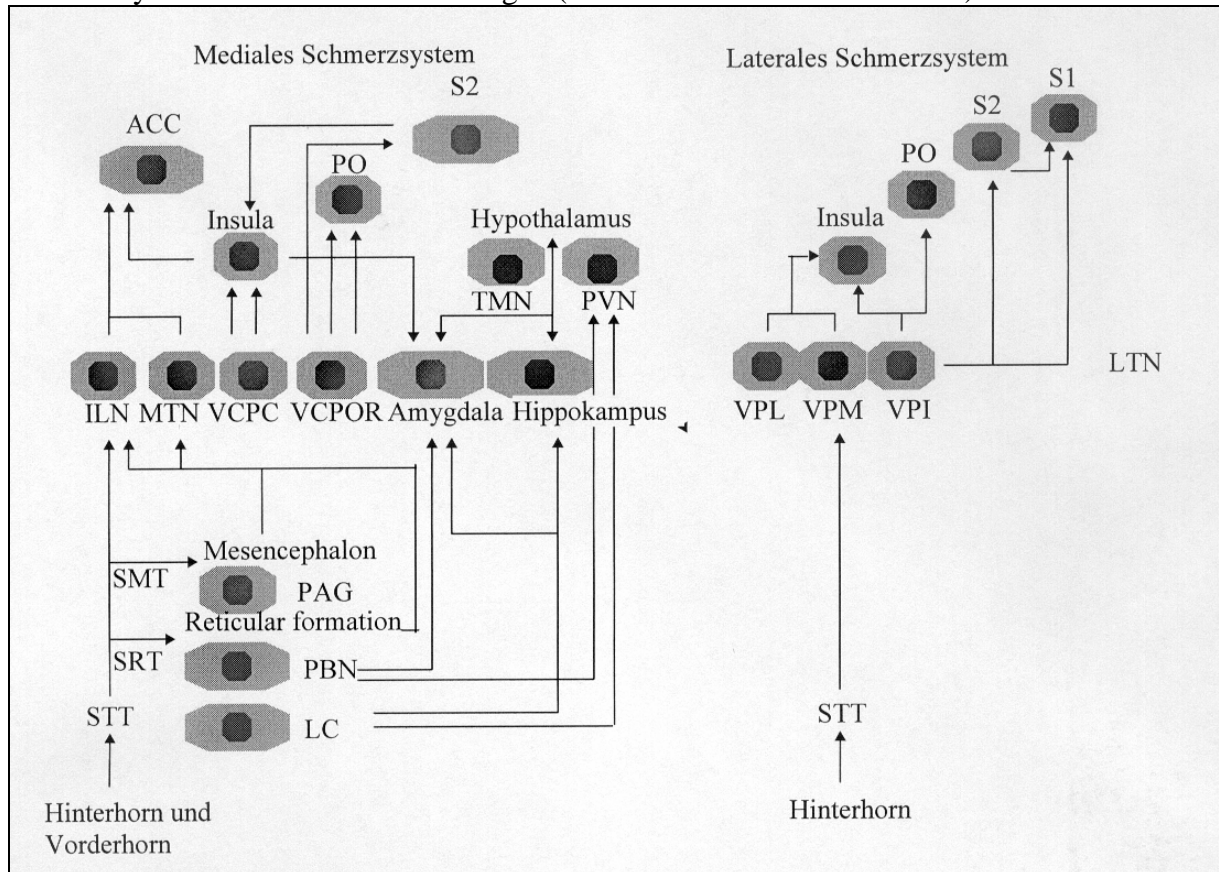
Für diese Weiterleitung zu subkortikalen und kortikalen Strukturen werden vereinfacht zwei Systeme angenommen: das laterale und das mediale Schmerzsystem (für eine umfassende Übersicht siehe Ingvar & Hsien (1999) sowie Brook & Tracey (2005)). Dem lateralen Schmerzsystem wird primär die Verarbeitung der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente zugeschrieben, die der Reizidentifizierung (Ort, Intensität, Zeitverlauf) dienen soll. Das mediale Schmerzsystem hingegen soll vorrangig an der Verarbeitung motivational-emotionaler Schmerzanteile beteiligt sein. Neuroanatomisch und physiologisch sind beide Systeme allerdings nicht völlig zu trennen, da auf verschiedenen Ebenen zahlreiche Verbindungen bestehen (Kulkarni et al. 2005, Price 2000).

Es wird angenommen, dass das laterale Schmerzsystem Informationen über den Tractus spinothalamicus und Tractus trigemino-thalamicus zu den ventrolateralen Kerngruppen des Thalamus führt (Willis & Westlund 1997). Weiter projiziert der laterale Weg im Kortex hauptsächlich auf die primären und sekundären somatosensorischen Kortexareale (Shibasaki 2004, Treede et al. 2000). Überdies werden über den lateralen Weg parietales Operculum und Inselkortex aktiviert (Treede et al. 2000, Peyron et al. 2000).

Das mediale Schmerzsystem hingegen führt Informationen primär über den Tractus spinoreticularis (teilweise aber auch über den Tractus spinothalamicus) zu den medialen Kerngruppen des Thalamus (Willis & Westlund 1997). Von hier aus wird die nozizeptive Erregung primär zum anterioren Gyrus cinguli fortgeleitet (Rainville et al. 1997, Shibasaki 2004, Tölle et al. 1999). Weitere kortikale Areale, die dem medialen Schmerzsystem zugeordnet werden, sind der sekundäre somatosensorische Kortex, parietales Operculum, Inselkortex und Präfrontalkortex (Price, 2000). Aber auch subkortikale Gebiete wie Amygdala, Hippokampus und Hypothalamus werden dem medialen Schmerzsystem zugezählt (Sewards & Sewards, 2002).

Eine schematische Darstellung der jeweiligen subkortikalen und kortikalen Strukturen des lateralen und medialen Schmerzsystems findet sich in Abbildung 1.

Abbildung 1: Subkortikale und kortikale Strukturen des medialen und lateralen Schmerzsystems und deren Verbindungen (modifiziert nach Scherder 2003)



ACC= Anteriorer Gyrus cinguli, ILN=Ncl. intralaminaris, LC=Locus coeruleus, LTN=Ncl. lateralis, MTN=Ncl. medialis, PAG=Periaquäduktales Grau, PBN=NCL. parabrachialis, PO=Parietales Operculum, PVN=Ncl. paraventricularis, S1& S2=primärer und sekundärer Somatosensorischer Kortex, SMT=Tractus spinomesencephalicus, SRT=Tractus spinoreticularis, STT=Tractus spinothalamicus, TMN=Ncl. tuberomamillaris, VCPC=Ncl. ventralis caudalis parvocellularis, VCPOR=Ncl. ventralis caudalis portae, VPI=Nucleus ventralis posteroinferior, VPL=Nucleus ventralis posterolateralis, VPM= Nucleus ventralis posteromedialis.

Auf zentraler Ebene werden durch afferente Impulse aus der Peripherie nicht nur exzitatorische Vorgänge ausgelöst, sondern immer auch inhibitorische Vorgänge. Dies gilt auch für die Verarbeitung nozizeptiver Impulse. Das bedeutendste Modell zum Verständnis der endogenen Schmerz-inhibition wurde von Melzack und Wall als Gate-Control-Theorie entworfen und von Melzack und Casey (1968) modifiziert. Die Theorie geht davon aus, dass in bestimmten Schichten des spinalen Hinterhorns, insbesondere in der Substantia gelatinosa, nozizeptive Signale aus der Peripherie sowohl durch die Erregung bestimmter primärer Afferenzen als auch durch die Aktivität in deszendierenden

Bahnssystemen – mit Herkunft aus speziellen Hirnarealen – moduliert werden können. Diese Inhibition kann sich als Dämpfung von nozizeptiven Reaktionen des Nervensystems auswirken bis hin zur Verminderung des wahrgenommenen Schmerzes (Zimmermann 1993). Die Vorstellung einer absteigenden zentralen Kontrolle, durch die psychologische Prozesse einen direkten Einfluss auf die erste synaptische Schaltstelle haben, war neu und integrierte die psychologische Sichtweise stärker in die Schmerzforschung. Die Gate-Control-Theorie wurde von verschiedenen Seiten kritisiert und kann in Teilen auch als widerlegt gelten, jedoch kommt ihr der Verdienst zu, entscheidend zu einem Paradigmenwechsel in der Schmerzforschung beigetragen und zahlreiche empirische Arbeiten angeregt zu haben, die sich um eine Integration physiologischer und psychologischer Aspekte der Schmerzverarbeitung bemüht haben.

Das für die Schmerzinhibition bedeutsamste Hirnareal ist der Hirnstamm, wobei insbesondere dem periaquäduktalem Grau (PAG) eine zentrale Funktion in der deszendierenden Schmerzhemmung zukommt. Die Hirnstammareale spielen vermutlich deshalb eine so überragende Rolle, weil sie eine hohe Konzentration von endogenen Opioiden sowie von Opioidrezeptoren aufweisen und dadurch Wirkungsort endogener und exogener Opiode sind (Stamford 1995). Des Weiteren befindet sich hier der Ausgangspunkt der zum Hinterhorn deszendierenden inhibitorischen Schmerzsysteme mit serotoninerger und noradrenerger Neurotransmission. Als wichtige Strukturen sind hier vor allem der Locus coeruleus (Serotonin) und die Raphe Kerne (Noradrenalin) zu nennen. Die inhibitorische Wirkung der deszendierenden Bahnssysteme im Hinterhorn realisiert sich entweder direkt über die Inhibition nozizeptiver Projektionsneurone oder indirekt über die Exzitation inhibitorischer Interneurone (Handwerker 1999, Willis 1995, Zieglgänsberger & Tölle 1993). Verschiedene Arten der Schmerzhemmung müssen unterschieden werden, die nicht alle die endogenen Opiode und das PAG involvieren. So scheint z.B. die Schmerzhemmung bei Aufmerksamkeitsfokussierung auf andere Reize weitestgehend unabhängig von Opioidmechanismen zu sein (Fields 2000). Auch der schmerzhemmende Effekt von Blutdruckerhöhungen basiert nicht auf endogenen Opioidmechanismen (McCubbin & Bruehl 1994). Die Hemmung der Schmerzwahrnehmung durch gleichzeitiger Applikation von Schmerzreizen in anderen Körperregionen (DNIC: „diffuse noxious inhibitory control“) und zumindest bestimmte Formen der Schmerzhemmung durch akuten Stress scheinen hingegen primär durch endogene Opiode vermittelt zu werden (Lewis et al. 1980, Rizzi et al. 2001, Willer et al. 1990).

2.2. Experimentelle Schmerzmessmethoden

Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden der Messung von Schmerzerleben und dessen Begleitprozessen, wobei jedoch bei keiner eine direkte Erfassung des Schmerzerlebens möglich ist. Die Schmerzmessung erfolgt vielmehr indirekt und basiert zumeist auf den Informationen, die eine Person durch subjektive Angaben über ihr Schmerzerleben kommuniziert (Turk & Melzack 2001). Neben den kommunikativen Maßen lassen sich weiterhin nicht-kommunikative, physiologische Maße (z.B. vegetative Reaktionen, zentralnervöse Korrelate) als Indikator des Schmerzerlebens erfassen. Die Korrelation der einzelnen Schmerzindikatoren untereinander ist indes oft nur gering. Es wird vermutet, dass dies darin begründet liegt, dass die verschiedenen Schmerzindikatoren jeweils unterschiedliche Facetten des komplexen Phänomens „Schmerz“ abbilden (Turk & Melzack 1992). Aus diesem Grund ist es wichtig, bei der Untersuchung des Schmerzerlebens ein mehrdimensionales Untersuchungsdesign zu wählen und mehrere unterschiedliche Schmerzindikatoren parallel zu erfassen, um ein möglichst großes Spektrum des Phänomens „Schmerz“ abbilden zu können. Dies wurde auch in der vorliegenden Studie bei der Untersuchung des Schmerzerlebens von Demenzpatienten intendiert.

Im Folgenden soll eine kurze Übersicht über die gängigsten Methoden der experimentellen Schmerzerfassung gegeben werden. Hierbei wird der Schwerpunkt jedoch auf den Methoden liegen, welche im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurden. Die Schmerzmessmethoden werden nach verbalen (subjektiven) und nonverbalen Methoden unterteilt. Diese Unterteilung erscheint bei der Untersuchung von Demenzpatienten sinnvoll, da die kognitiven und sprachlichen Einbußen der Demenzpatienten in Frage stellen, inwieweit subjektive Schmerzangaben das Schmerzerleben dieser Patientengruppe abzubilden vermögen. Die Validität nonverbale Schmerzindikatoren hingegen ist bei Demenzpatienten womöglich weniger durch die kognitiven Einbußen beeinträchtigt.

2.2.1. Subjektive Schmerzangaben

Die wohl am häufigsten eingesetzte experimentelle Schmerzmessmethode ist die Erfassung von subjektiven Schmerzangaben. Dies erklärt sich zum einen daraus, dass angenommen wird, dass die Erhebung subjektiver Schmerzangaben der Erfassung des Phänomens „Schmerz“ am nächsten kommt. Zum anderen sind subjektive Schmerzangaben ohne großen Aufwand zu erheben und auch auszuwerten. Es haben sich mittlerweile

unterschiedliche standardisierte Messmethoden zur Erfassung von subjektiven Schmerzangaben in der experimentellen Forschung etabliert.

2.2.1.1. Schmerz- und Toleranzschwelle

Zumeist wurde in den Schmerzstudien Schmerz- und Toleranzschwelle als Meßmethode der experimentellen Schmerzen eingesetzt (Scholz 1994). Die Schmerzschwelle erfasst die minimale Reizstärke, die noch nicht schmerzhaft von schon schmerzhaften Empfindungen trennt, wohingegen die Toleranzschwelle die minimale Reizstärke erfasst, die noch tolerable schmerzhaft Empfindungen von nicht mehr tolerablen Empfindungen trennt (Gracely 2006). Da die Schmerz- und Toleranzschwellen in Reizstärkeeinheiten (Intensität oder Zeit) ausgedrückt werden, werden sie auch als stimulusabhängige Methoden bezeichnet (Gracely 2006, Lautenbacher 2004). Es gibt verschiedene Verfahren, um die Schmerz- und Toleranzschwelle zu bestimmen, wie die Grenzwertmethode, die Methode der konstanten Reize und die Herstellungsmethode. Es wurden auch so genannte Staircase- bzw. Trackingprozeduren entwickelt, bei denen die Reizstärken kontinuierlich in Abhängigkeit von den vorausgegangenen Reaktionen schwellennah gehalten werden, um hierdurch eine zeitlich engmaschige Verlaufsmessung zu ermöglichen.

Der Vorteil vom Einsatz insbesondere der Schmerzschwelle bei Demenzpatienten liegt darin, dass das Verfahren zur Erfassung der Schmerzschwelle relativ geringe kognitive Anforderungen an den Probanden stellt. Die Probanden müssen sich lediglich auf einen Qualitätssprung in der sensorischen Empfindung (Unterscheidung schmerzhaft oder nicht schmerzhaft) konzentrieren. Die Schmerzschwellerfassung stellt folglich – im Vergleich zu dem Einsatz von Ratingskalen (mit metrisch exquisiteren Alternativen) – geringere kognitive Anforderungen an den Probanden. Nachteil der Schmerzschwellenmessung ist jedoch, dass sie nur punktiert den Anfang des Schmerzbereiches abzubilden vermag.

2.2.1.2. Ratingskalen

Ratingskalen werden neben den Schwellenmessungen ebenfalls häufig zur Erfassung des Schmerzerlebens eingesetzt. Im Gegensatz zur Erhebung von Schmerz- und Toleranzschwellen erlauben sie den psychophysikalischen Zusammenhang zwischen Reiz und Reaktion nicht punktiert, sondern über den gesamten Schmerzbereich abzubilden. Es gibt viele Varianten von Ratingskalen, die sich grob in Kategorienskalen und Methoden der direkten Skalierung unterteilen lassen (Arendt-Nielsen & Lautenbacher 2004).

Kategorialskalen messen die empfundene Schmerzintensität, wobei die Intensitätsabstufung für den Probanden durch unterschiedliche Kategorien markiert ist. Es existieren Kategorialskalen mit Abstufungen zwischen 4 und 15 Intensitätslevel, wobei die meisten Skalen 6-10 Intensitätslevel aufweisen (Williamson & Hoggart 2005). Hierbei ist zu bedenken, dass zwar mit einer Vielzahl an Intensitätsleveln die metrische Qualität der Kategorialskala steigt (zumindest bei Untersuchung kognitiv unbeeinträchtigter Personen), dies jedoch auch mit einem Anstieg der kognitiven Anforderungen an den Probanden verbunden ist. Aus diesem Grund ist bei Untersuchung von Demenzpatienten darauf zu achten, dass nicht zu viele Intensitätslevel verwendet werden. Der Proband bestimmt die Kategorie/das Intensitätslevel (wie z.B. „Kein Schmerz“, „Leichter Schmerz“, „Mäßiger Schmerz“ bis hin zu „Unerträglich starker Schmerz“), welche die Stärke seiner Schmerzen am besten repräsentiert. Diesen Schmerzurteilen werden zur Auswertung anschließend hierarchisch aufsteigende Zahlenwerte zugeordnet (z.B. „Kein Schmerz“ = 1, „leichter Schmerz“ = 2 etc.). Eine umfassende Übersicht findet sich bei den Autoren Williamson & Hoggart (2005).

Zu den Methoden der direkten Skalierung gehören die Größenschätzung und die Inter-Modalitäts-Vergleiche, die im Gegensatz zu den bisher dargestellten Methoden deutlich höhere kognitive Anforderungen an den Probanden stellen. Bei der Größeneinschätzung soll der Proband seinem Schmerzerleben Zahlen – proportional zur Wahrnehmungsstärke – zuordnen. Dabei besteht die Möglichkeit, dem Probanden die Zuordnungen ohne Vorgaben völlig selbst zu überlassen, oder, dass bestimmte Werte vom Versuchsleiter vorgegeben werden (z.B. können Referenzreize appliziert werden, denen bestimmte Werte zugeordnet sind).

Im Inter-Modalitäts-Vergleich soll die Stärke des Schmerzes durch die Stärke einer Empfindung aus einer anderen Sinnesmodalität ausgedrückt werden, wie z.B. bei der visuellen Analogskala, die aus horizontalen oder vertikalen Linie mit Skalenankern wie „Kein Schmerz“ und „Schlimmst möglicher Schmerz“ besteht. Der Proband soll hierbei seinen Schmerz durch eine bestimmte Linienlänge ausdrücken (Price & Harkins 1992). Ein umfassender Überblick findet sich in einer neueren Übersichtarbeit von Williamson & Hoggart (2005).

Die verbalen Kategorialskalen haben sich im Vergleich zu den Methoden der direkten Skalierung als die am besten geeigneten Skalen für den Einsatz bei älteren Personen mit

kognitiven Beeinträchtigungen erwiesen (Basler et al. 2001, Benesh et al. 1997, Herr et al. 2004). So fiel sowohl die interne Konsistenz, die Reliabilität, Konstruktvalidität und die Fähigkeit der älteren Probanden, Schmerzangaben mittels Skalen zu tätigen, bei der Kategorialskala am besten aus (Herr et al. 2004). Dies liegt vermutlich darin begründet, dass die Kategorialskala im Vergleich zu den Methoden der direkten Skalierung die geringsten Anforderungen an das Abstraktionsvermögen der Probanden stellt. In der vorliegenden Studie wurde aus diesem Grunde ebenfalls eine Kategorialskala als Ratingskala eingesetzt. Als Nachteil der Kategorialskalen ist jedoch zu nennen, dass sie aufgrund ihrer apriorischen Festlegung und der damit verbundenen Begrenzung der Anzahl dieser Kategorien in ihrer Messgenauigkeit eingeschränkt sind (Williamson & Hoggart 2005).

2.2.2. Nonverbale Schmerzkommunikation

Schmerz wird jedoch nicht nur verbal über subjektive Schmerzangaben kommuniziert, sondern auch nonverbal über die Körperhaltung, Gestik oder die Mimikreaktion. Obwohl nonverbales Schmerzverhalten zumeist ein fester Bestandteil des Zustandes „Schmerz“ ist, sind erst in den letzten Jahren systematische und standardisierte Beobachtungsverfahren zur Kodierung dieser Schmerzreaktionen entwickelt worden (Koho 2001, Prkachin 1992b, Zwakhalen 2004). Es wird angenommen, dass nonverbales Schmerzverhalten – im Gegensatz zu subjektiven Schmerzangaben – reflexiver ist und nur zu einem geringen Maße der willentlichen Kontrolle unterliegt (Hadjistavropoulos & Craig 2002). Speziell bei Personen mit eingeschränkten verbalen Fähigkeiten (wie z.B. Säuglinge, Demenzpatienten usw.) kommt der nonverbalen Schmerzkommunikation eine besondere Bedeutung für die Messung des Schmerzerlebens zu, weshalb wir in der vorliegenden Studie die mimische Schmerzreaktion als nonverbales Kommunikationsmaß erfasst haben.

2.2.2.1. Die mimische Schmerzreaktion

Die mimische Schmerzreaktion wurde unter den nonverbalen Kommunikationsmaßen bislang am häufigsten erfasst. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass die Mimikreaktion – im Gegensatz zu anderem nonverbalen Schmerzverhalten – primär eine kommunikative Funktion erfüllt, gut sichtbar ist, unmittelbar mit dem empfundenen Schmerz auftritt und eindeutige Schmerzspezifität besitzen soll (Craig & Patrick 1985). Die Mimikreaktion beruht im Wesentlichen auf der Tätigkeit der Gesichtsmuskulatur. Die Muskulatur des menschlichen Gesichtes umfasst rund 50 Muskeln, die sich dadurch

auszeichnen, dass sie zumeist an einem Ende im Gewebe und am anderen Ende mit dem Schädel verbunden sind (Levet 1987). Für die menschliche Mimik sind dabei jedoch nur rund 30 Muskeln entscheidend (Rinn 1984). Innerviert wird die mimische Muskulatur vom 7. Hirnnerven, dem Nervus facialis (Netter 2003). Der Nervus facialis hat sensorische, motorische und parasympathische Fasern und innerviert weite Teile des Kopfes. Der motorische Ursprung des Nervus facialis findet sich in den Motoneuronen (Nucleus nervi facialis) im Hirnstamm. Der parasympathische Ursprungskern, (Nucleus salivatorius superior) wie auch der sensorische Ursprungskern (Nucleus solitarius) liegen ebenfalls im Hirnstamm. Neuroanatomisch sind unterschiedliche Areale an der Generierung von willkürlichen und unwillkürlichen Mimikreaktionen beteiligt. Willkürmimische Reaktionen werden vom primären Motorkortex generiert und über die Pyramidenbahn direkt zu dem Nucleus nervi facialis im Hirnstamm geleitet (Iwase et al. 2002, Rinn 1984). An der Generierung unwillkürlicher Mimikreaktionen scheinen hingegen der supplementär motorische Kortex, die Basalganglien (insbesondere das Putamen) und der orbitale präfrontale Kortex beteiligt zu sein (Iwase et al. 2002, Rinn 1984).

Eine Vielzahl von Studien zur mimischen Schmerzreaktion liegt bereits vor. Zumeist wurde das Facial Action Coding System (FACS, Ekman & Friesen 1978) als Kodiersystem der Mimikreaktion eingesetzt. Das FACS ist ein anatomisch-basiertes Kodiersystem, das Mimikreaktionen in die zugrunde liegende Muskelaktivität zerlegt (detaillierte Informationen zum FACS siehe Kapitel 6.5.2.1.). Es konnte gezeigt werden, dass das Schmerzerleben durch Aktivierung bestimmter Gesichtsmuskeln enkodiert wird. Obwohl sich die Ergebnisse der einzelnen Studien in Hinsicht auf die Identifizierung der schmerzspezifischen Muskelgruppen leicht voneinander unterscheiden, scheinen doch insbesondere vier Muskelgruppen von besonderer Bedeutung für die mimische Schmerzreaktion zu sein. So konnte Prkachin (1992) zeigen, dass Probanden ihr Schmerzerleben – über unterschiedliche Schmerzinduktionsmethoden hinweg – durch 4 Muskelbewegungen enkodierten.

Diese 4 mimischen Aktionen basieren auf Kontraktion des:

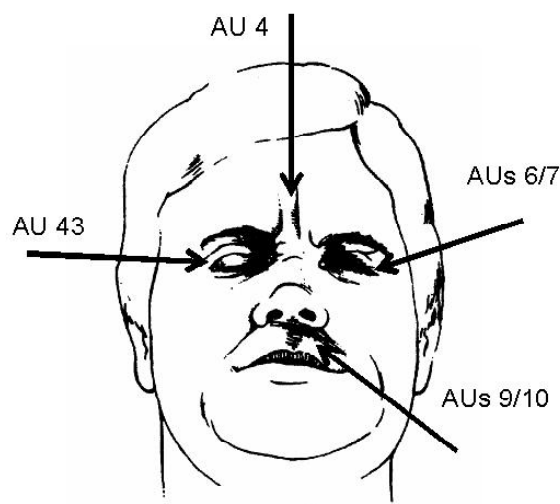
- Musculus corrugator supercillii (Kontraktion der Muskulatur der Augenbrauen)
(AU 4)¹

¹ Kodierungsweise der Muskelbewegungen nach den Facial Action Coding System (Ekman & Friesen 1978), siehe Abschnitt 6.5.2.1. der vorliegenden Arbeit.

- Musculus orbicularis oculi (Kontraktion der Muskulatur um die Augen herum)
(AUs 6/7)
- Musculus levator labii superioris (Heben der Oberlippe und Faltenbildung auf dem Nasenrücken)
(AUs 9/10)
- Musculus orbicularis oculi (Schließen der Augen für einen Zeitraum von mindestens 0.5 Sekunden)
(AU 43)

Zur Veranschaulichung sind die 4 Muskelbewegungen in Abbildung 2 dargestellt. Dessen ungeachtet kann jedoch nicht von einem allgemeingültigen, prototypischen Schmerzgesicht ausgegangen werden (Hill & Craig 2004). In Abhängigkeit von der Stimulusintensität, der Stimulationsdauer, der Schmerzinduktionsmethode, der untersuchten Probandengruppe usw. werden neben diesen vier Muskelbewegungen auch anderen Muskelgruppen aktiviert. Auch ausgeprägte individuelle Unterschiede in der mimischen Schmerzreaktion weisen darauf hin, dass die an den mimischen Schmerzreaktionen beteiligten Muskelgruppen zu einem gewissen Grad variieren können.

Abbildung 2: Darstellung der vier schmerzrelevanten Muskelbewegungen nach Prkachin (1992).



Es wird angenommen, dass die mimische Schmerzreaktion ein angeborenes Verhalten darstellt, das aber dennoch durch psychosoziale Einflussfaktoren wandelbar ist. So haben Säuglingsstudien ergeben, dass Säuglinge auf schmerzhafte Untersuchungen (z.B. Blutabnahme, Injektionen) mimisch ähnlich reagieren wie Kinder und Erwachsene (Craig et al. 1993, Craig et al. 1994, Grunau & Craig 1987, Hadjistavropoulos et al. 1994, Larsson et al. 1998, Peters et al. 2003). Dennoch unterliegt die mimische Schmerzreaktion auch psychosozialen Faktoren, wie sozialen Konventionen und situativen Einflüssen. Diese Faktoren führen dazu, dass spätestens ab dem Erwachsenenalter die mimische Schmerzreaktion nicht immer ein authentischer Ausdruck des Schmerzerlebens ist, sondern auch willentlich übertrieben, unterdrückt oder durch andere Mimikreaktionen überlagert werden kann (Hill & Craig 2002, Prkachin 2005).

Inwieweit sich die mimische Schmerzreaktion im Alter oder im Verlauf von dementiellen Erkrankungen verändert, ist bislang unklar.

2.2.3. Schmerzevozierte physiologische Reaktionen

Die schmerzevozierten physiologischen Reaktionen standen lange Zeit im Fokus des Interesses bei dem Versuch „objektive“ Messverfahren zu entwickeln, die unabhängig von subjektiven Angaben der Versuchspersonen die Schmerzintensität erfassen können. Mittlerweile sind jedoch auch die Nachteile dieser physiologischen Schmerzindikatoren bekannt (mangelnde Schmerzspezifität, treten bei persistierenden Schmerzen zumeist nur zu Beginn der Schmerzen auf (Gracely 1999)), so dass die Erfassung der physiologischen Reaktionen oftmals nur als Ergänzung zu der Erhebung kommunikativer Schmerzmaße erfolgt, um die Gesamtheit nozizeptiver Prozessen besser erfassen zu können. Bei der Untersuchung von Demenzpatienten kommt diesen physiologischen Maßen auf Grund ihrer Unabhängigkeit von kognitiven Fertigkeiten eine wichtige Bedeutung zu, weshalb wir in der vorliegenden Studie zwei unterschiedliche schmerzevozierte physiologische Reaktionen erfasst haben.

2.2.3.1. Nozifensive Reflexe

Neben der Aktivierung der Gesichtsmuskulatur werden noxische Reize auch häufig von weiteren schmerzevozierten motorischen Reaktionen begleitet, wie z.B. den nozifensiven Flexor-Reflexen. Diese nozifensiven Flexor-Reflexe werden auch als Flucht- oder Schutzreflexe bezeichnet und haben die Funktion, eine Extremität von einem noxischen/schädigenden Reiz zurückzuziehen. Die an solchen Reflexen beteiligten

zentralen Neurone liegen im Rückenmark. Auf Grund von Befunden, die darauf hindeuten, dass auch bei querschnittsgelähmten Menschen das isolierte Rückenmark mit nozifensiven Reflexantworten reagiert (Sandrini et al. 1999), wurde lange Zeit davon ausgegangen, dass die Großhirnrinde nicht an der Generierung der Reflexantwort beteiligt ist. Heute ist jedoch allgemein akzeptiert, dass supraspinale Strukturen modulierenden Einfluss auf den Reflex nehmen können (France & Suchowiecki 2001, French et al. 2005, Rhudy et al. 2005, Willer et al. 1983).

Im experimentellen Setting wird der nozizeptive Flexor-Reflex zumeist durch elektrische Stimulation des Nervus suralis ausgelöst. Dieser Flexor Reflex wird auch als RIII-Reflex bezeichnet (Willer 1983). Über Aktivierung von A δ - und C-Fasern (allerdings wird angenommen, dass die C-Fasern wegen ihrer extrem langsamen Leitungsgeschwindigkeit nur eine untergeordnete Rolle spielen (Handwerker 1998)) wird der nozizeptive Reizimpuls zum Rückenmark weitergeleitet (zum Segment S1-S2) und löst polysynaptisch – über Aktivierung von Motorneuronen (aus den Segmenten L4-S2) – eine Kontraktion des M. biceps femoris aus. Über Oberflächenelektroden wird die EMG-Antwort (Elektromyographie) des M. biceps femoris aufgezeichnet. Im EMG findet man dabei zwei Reflexkomponenten: eine frühe (R-II) Antwort (nach 40-70ms Latenz), die einem taktil ausgelöstem Reflex entspricht. Eine zweite Reflexantwort (R-III, nach 90-130 ms Latenz) entspricht einem nozizeptiv ausgelöstem Reflex (Skljarevski & Ramadan 2002).

In der vorliegenden Studie zogen wir nur die zweite Komponente (R-III) der Reflexantwort heran. Die Besonderheit des RIII-Reflexes – sowie auch der Grund, warum wir uns für den Einsatz dieser Methode entschieden haben – besteht darin, dass die Schwelle des Reflexes (geringste elektrische Reizintensität, die nötig ist, um eine RIII-Reflexantwort auszulösen) mit der subjektiven Schmerzschwelle korreliert (Willer 1977, France et al. 2002, France & Suchowiecki 2001). Folglich kann über die Erhebung der RIII-Reflexschwelle auch bei Demenzpatienten mit erheblichen Einbußen in der sprachlichen Kommunikation ein Indikator für die nozizeptive Sensibilität ermittelt werden. So wird der RIII-Reflex sogar von einigen Autoren als „objektiver“ physiologischer Indikator des Schmerzerlebens interpretiert (France & Suchowiecki 2001, Sandini et al. 1999, Willer 1977 & 1983).

2.2.3.2. Vegetative Schmerzreaktionen

Das vegetative Nervensystem besteht aus den beiden funktionellen Teilen des Sympathikus und des Parasympathikus. Der Sympathikus ist in seiner Funktion vorwiegend für Energiebereitstellung und -entladung verantwortlich, während die parasympathische

Aktivierung in Beziehungen zu Energieaufbau und -speicherung steht. Bei noxischer Stimulation dominiert die Funktion des Sympathikus mit ergotropen (energieverbrauchender) Reaktionen, wie dem Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der sympathischen Hautantwort und der Erhöhung der Hautleitfähigkeit (Drummond 2003). An der zentralen Steuerung des vegetativen Nervensystems sind vor allem große Teile des Hirnstammes und zahlreiche Kerngebiete des Hypothalamus beteiligt (Drummond 2003).

Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der sympathischen Hautantwort und Erhöhung der Hautleitfähigkeit sind ein fester, wenn auch wenig spezifischer Bestandteil der Schmerzreaktion, da ähnliche vegetative Reaktionsmuster auch bei anderen Defensivreaktionen (z.B. Schreckreflex) beobachtet werden (Janing 1995). Zudem sind diese vegetativen Schmerzreaktionen kaum in der Lage, unterschiedliche Schmerzstärken differentiell abzubilden (Möltner et al. 1991, Tousignant-Laflamme et al. 2005, Tousignant-Laflamme & Marchand 2006). Ein weiterer Nachteil der vegetativen Schmerzreaktionen liegt darin, dass die Reaktionen bei wiederholter Schmerzreizung deutlich habituieren (Colloca et al. 2006). Vorteile der vegetativen Schmerzreaktionen hingegen sind, dass sie die affektive Komponente des Schmerzerlebens abbilden sollen (Möltner et al. 1991), ohne kognitive Anforderungen an den Probanden zu erfassen sind und, dass die Erfassung bzw. die Ableitung der entsprechenden Biosignale zumeist wenig aufwendig ist und keinen zusätzlichen Stressor für den Probanden bedeutet. Folglich kann die Erfassung der vegetativen Schmerzreaktionen bei Personen mit eingeschränkter Fähigkeit zur verbalen Schmerzkommunikation einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Schmerzverarbeitung leisten. Aus diesem Grund haben wir in der vorliegenden Studie als vegetative Schmerzreaktion die Herzratenreaktion auf nozizeptive Reize erfasst. Die Erfassung der Herzratenreaktion erfolgt in der Regel über die Ableitung des Elektrokardiogramms (EKG). Das EKG besteht aus einer Reihe typischer aufeinander folgender Wellenformen/Zacken (P, Q, R, S, T), deren Abfolge sich mit jedem Herzzyklus wiederholt. Für die Auswertung der Herzfrequenz wird allein die R-Zacke verwendet. Der Zeitraum zwischen zwei R-Zacken entspricht der Dauer einer Herzperiode und ist damit ein Maß der Herzfrequenz (Schandry, 1998).

2.2.3.3. Zentralnervöse Maße der Schmerzreaktion

Psychophysiologische Maße, die hauptsächlich auf der Aktivierung des zentralen Nervensystems beruhen, standen bislang ganz im Zentrum des Interesses bei der Entwicklung „objektiver“ algesimetrischer Verfahren.

Schmerzevozierte Hirnpotentiale

Evozierte Hirnpotentiale werden mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) aufgezeichnet und erfassen die elektrischen Prozesse der Großhirnrinde auf sensorische Reize. Dabei eignen sich evozierte Potentiale insbesondere zur Erfassung des zeitlichen Verlaufs der informationsverarbeitenden Prozesse im Kortex (die zeitliche Auflösung ist zumeist besser als 1 ms), wohingegen keine genauen Aussagen über strukturell-anatomische und metabolische Veränderungen im zentralen Nervensystem möglich sind (Connolly & D'Arcy 2000).

Besondere Bedeutung als zentralnervöses Maß der Schmerzverarbeitung hat die Methode der schmerzevozierten Hirnpotentiale erlangt. Nach Applikation kurzer Schmerzreize mit distinktem Beginn treten Veränderungen in der elektrischen Aktivität des Gehirns in Form von positiven und negativen Spannungsschwankungen auf, deren späte Komponenten (ungefähr zwischen 100-400 ms) in ihren Amplituden gut mit der Schmerzwahrnehmung korrelieren (Bromm & Treede 1991, Plaghki & Mouraux 2005). Es wird angenommen, dass schmerzkorrelierte Hirnpotentiale besonders die sensorischen Verarbeitungsprozesse (z.B. Schmerzlokalisation, Reizerkennung) widerspiegeln (Bromm & Lorenz 1998). Die Nachteile der schmerzevozierten Hirnpotentiale bestehen darin, dass diese sehr empfindlich gegenüber Aufmerksamkeits- und Habituations- sowie parallel ablaufenden, motorischen Prozessen sind (Gracely 1999). (Für eine ausführliche Übersicht über die Messung schmerzevozierter Hirnpotentiale siehe Kakigi et al. 2000).

Bildgebende Verfahren

Die Anwendung bildgebender Verfahren (z.B. Positronenemissionstomographie (PET), der funktionellen Magnetresonanz-Tomographie (fMRI)) ist vielversprechend, aber sehr aufwendig und steckt noch in ihren Anfängen. Sehr vereinfacht ausgedrückt lässt sich mit Hilfe von PET und fMRI Techniken die regionale Durchblutungsänderung im Hirn nach Schmerzstimulation als Zeichen neuronaler Aktivierung messen. Vorteil dieser Methoden ist die gute räumliche Auflösung, wohingegen die zeitliche Auflösung – im Vergleich zu den schmerzevozierten Potentialen – deutlich schlechter ist (Chen 2001). Die ersten

Ergebnisse der Studien, in denen bildgebende Verfahren verwendet wurden, weisen auf ein Netzwerk von Strukturen hin, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind (siehe Abschnitt 2.1.).

Umfassende Übersichten über den Einsatz bildgebender Verfahren in der Schmerzforschung finden sich unter anderem bei Chen (2001) und Davis (2003).

3. Veränderung des Schmerzerlebens im Alter

Bei Untersuchung des Einflusses der Demenz auf die Schmerzverarbeitung kommt den altersbedingten Veränderungen im Schmerzerleben eine wichtige Rolle zu. Dies liegt darin begründet, dass die Demenz eine altersassoziierte zerebrale Erkrankung ist (siehe Kapitel 4). Das heißt, es ist anzunehmen, dass beobachtbare Veränderungen im Schmerzerleben demenzkranker Personen sowohl Folge von altersassoziierten wie auch von krankheitskorrelierten Einflüssen sind. Hierbei wäre es denkbar, dass die Demenzerkrankung altersassoziierte Einflüsse verstärkt bzw. beschleunigt und somit zu einer Art „stärkerem bzw. schnelleren Altern“ führt. Alternativ wäre es aber auch möglich, dass die Demenz einen qualitativ völlig anderen Einfluss als das Alter auf das Schmerzerleben ausübt. Um demenzassoziierte Veränderungen von altersassoziierten Veränderungen abzugrenzen, erscheint es wichtig, die altersbedingten Veränderungen auf die Schmerzverarbeitung gesondert zu betrachten. Dies ist das Ziel des vorliegenden Kapitels.

Es ist bekannt, dass ältere Menschen häufiger an ständig vorhandenen oder rezidivierenden Schmerzen leiden als jüngere Personen. Es ist jedoch unklar, ob diese altersassoziierte Zunahme auf einen Anstieg schmerzhafter Erkrankungen mit dem Alter zurückzuführen ist oder auf peripheren und zentralen Altersveränderungen im nozizeptiven System beruht, die in einem erhöhten Schmerzerleben resultieren könnten. Im Folgenden sollen klinische wie auch experimentelle Befunde zum Einfluss des Alters auf das Schmerzerleben dargestellt werden, um ein möglichst umfassendes Bild von altersassoziierte Veränderungen im Schmerzerleben zu generieren.

3.1 Klinische Befunde

Die Daten aus klinischen Studien, die Aufschluss über die Häufigkeit akuter und chronischer Schmerzen im Alter geben sollen, sind inkonsistent. Die Mehrzahl der Studien kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit chronischer Schmerzzustände mit dem Alter ansteigt (Gagliese & Melzack 1997, Galicia-Castillo & McElhaney 2003, Helme & Gibson 2001a). Die Zahl älterer Menschen mit ständig vorhandenen oder

rezidivierenden Schmerzen beläuft sich je nach Studie auf 25 bis 60 % (Galicia-Castillo et al. 2003, Helme & Gibson 2001, Mitchell et al. 2001, Rodriguez et al. 2001, Ruoff et al. 2002). Es wird angenommen, dass der altersassoziierte Zuwachs an chronischen Schmerzzuständen auf eine Zunahme der Multimorbidität – einschließlich der Zunahme an schmerzverursachenden Erkrankungen – zurückzuführen ist. Interessanterweise treten jedoch nicht alle Arten von klinischen Schmerzen mit dem Alter häufiger auf. Vielmehr scheinen Altersveränderungen stark vom klinischen Schmerztyp abhängig zu sein. So nehmen einige schmerzhafte Erkrankungen in ihrer Häufigkeit mit dem Alter sogar eher ab. Beispielsweise wird berichtet, dass die Häufigkeit von Kopfschmerzen vom Spannungstyp (Lipton et al. 1993, Prencipe et al. 2001, Schwartz et al. 1998) und Migräne (Carson et al. 2004) ab dem 40. Lebensjahr abnehmen. Andere klinische Schmerztypen hingegen, insbesondere die Häufigkeit von Gelenkschmerzen (Badley & Tenant 1992, Donald & Foy 2004), Rückenschmerzen (Kalkanis et al. 2001, Tsui et al. 2001) und Fibromyalgie (Wolfe et al. 1995), nehmen mit dem Alter deutlich zu.

Ob diese altersassoziierten Veränderungen in der Prävalenz chronischer Schmerzzustände allein durch eine Zunahme der Multimorbidität zu erklären sind, oder ob Alterationen im Schmerzsystem mit dem Alter ebenfalls eine Rolle spielen, kann durch klinische Studien nicht eindeutig geklärt werden. Hierfür sind experimentelle Studien unabdingbar, da es nur im experimentellen Vorgehen möglich ist, das Schmerzerleben unabhängig von dem potentiell gewebeschädigenden Reiz (Noxe) zu erfassen. Ermöglicht wird dies dadurch, dass genau definierte und exakt kontrollierbare Reize zur Schmerzinduktion eingesetzt werden und diese dann in Beziehung zur subjektiven Schmerzbewertung gesetzt werden können. Erst hierdurch können Vergleiche zwischen dem Schmerzerleben verschiedener Gruppen gezogen werden.

3.2 Experimentelle Befunde

Die Tradition experimenteller Studien zum Einfluss des Alters auf die Schmerzverarbeitung ist relativ lang, so sind in den letzten 50 Jahren mehr als 50 experimentelle Studien zu diesem Themengebiet veröffentlicht worden (Kunz et al. 2004). Lange Zeit schienen die Befunde auf eine Abnahme des Schmerzerlebens mit dem Alter hinzudeuten (Gibson 2001). Neuere Befunde hingegen eröffnen ein weitaus

differenzierteres Bild von altersassoziierten Veränderungen im Schmerzsystem und zeigen auf, dass in Abhängigkeit von der Schmerzinduktionsmethode, Reizintensität, Dauer der Stimulation etc. auch eine Zunahme des Schmerzerlebens bei älteren Menschen zu beobachten ist (Edwards & Fillingim 2001, Helme et al. 2004, Lautenbacher et al. 2005).

3.2.1. Schmerzschwelle

Zumeist wurde zur experimentellen Erfassung etwaiger altersassoziiierter Veränderungen im Schmerzerleben die Schmerzschwelle eingesetzt. Zur Schmerzinduktion wurden in den Studien unterschiedliche Schmerzstimuli verwendet (thermische, elektrische und mechanische Reize). Die Befunde zur altersassoziierten Veränderung der Schmerzschwelle sind recht heterogen. Interessanterweise scheint es, dass ein Großteil der Heterogenität durch die Art der Schmerzindikationsmethode zu erklären ist. So zeigte sich – in Abhängigkeit davon, ob thermische, mechanische oder elektrische Reize zur Erfassung der Schmerzschwelle eingesetzt wurden – die Schmerzschwelle bei älteren Personen eher erhöht, unverändert oder erniedrigt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Befunde zu altersassoziierten Veränderungen der Schmerzschwelle, getrennt nach Art der Schmerzinduktionsmethode.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, ließ sich bei Stimulation mit thermischen Reizen zumeist eine Zunahme der Schmerzschwelle bei älteren Personen beobachten. Dies deutet auf eine altersbedingte Abnahme der thermischen Schmerzsensitivität hin. Diese Altersveränderung der thermischen Schmerzschwelle folgt einem distal-proximalen Muster, sie beginnt zuerst an den unteren und zeigt sich später an den oberen Extremitäten (Harju 2002, Lautenbacher & Strian 1991, Meliala et al. 1999).

Bei Verwendung mechanischer Schmerzinduktionsmethoden wie auch bei Ischämie des Armes weisen die Befunde im Gegensatz zur thermischen Schmerzschwelle eher auf eine Abnahme der Schmerzschwelle mit dem Alter hin. So zeigte sich in sechs von neun Studien die Schmerzschwelle für mechanische Reize bzw. für Ischämie des Armes bei den älteren Probanden vermindert (in vier Studien war der Unterschied signifikant, in zwei Studien nur im Trend signifikant, siehe Tabelle 1). Dies deutet auf eine altersassoziierte Zunahme der Sensitivität für mechanische Reize hin.

Die elektrische Schmerzschwelle scheint im Gegensatz zur thermischen und mechanischen Schmerzschwelle mit dem Alter keinen Veränderungen zu unterliegen. So weist die Mehrzahl der Befunde (Tabelle 1) darauf hin, dass die elektrische Schmerzschwelle bei

den älteren Probanden unverändert zu bleiben scheint. Zwar dokumentierten zwei Studien einen altersabhängigen Anstieg der Schmerzschwelle, jedoch wurden hier recht große Stichproben (N=100, N=520) untersucht, so dass die signifikanten Gruppenunterschiede zumindest teilweise durch die Stichprobengröße zu erklären sind und vermutlich nur geringe praktische Relevanz besitzen.

Tabelle 1: Studien zum Einfluss des Alters auf die Schmerzschwelle

Schmerzschwelle		
Anzahl der Studien¹	Schmerzinduktionsmethode	Ergebnis
16	thermische Stimulation	signifikanter Anstieg mit dem Alter
9	thermische Stimulation	keine Gruppenunterschiede
3	mechanische Stimulation & Ischämie des Armes	signifikanter Anstieg mit dem Alter
4	mechanische Stimulation & Ischämie des Armes	signifikante Abnahme mit dem Alter
2	mechanische Stimulation & Ischämie des Armes	keine Gruppenunterschiede
2	elektrische Stimulation	signifikanter Anstieg mit dem Alter
7	elektrische Stimulation	keine Gruppenunterschiede

¹ aus Platzgründen wird in dieser Tabelle nur die Anzahl der Studien erwähnt, genauere Angaben zu den Studien sind dem Anhang A zu entnehmen

Insgesamt weisen die bisherigen Befunde zu alterkorrelierten Veränderungen der Schmerzschwelle darauf hin, dass es mit dem Alter zu einem Anstieg der thermischen Schmerzschwelle kommt, wohingegen die mechanische Schmerzschwelle bei älteren Personen eher erniedrigt zu sein scheint. Die elektrische Schmerzschwelle zeigt sich im Gegensatz zur thermischen und mechanischen Schmerzschwelle unverändert. Mögliche Ursachen für den Unterschied zwischen den Schmerzinduktionsmethoden werden im Abschnitt 3.2.4. diskutiert.

3.2.2. Toleranzschwelle

Neben der Schmerzschwelle wurde auch häufig die Toleranzschwelle eingesetzt, um etwaige altersassoziierten Veränderungen im Schmerzerleben zu untersuchen. Im Vergleich zur Schmerzschwelle ist die Datenlage zu altersassoziierten Veränderungen der Toleranzschwelle weitaus homogener. Die Mehrzahl der Studienergebnisse weist auf eine Abnahme der Toleranzschwelle bei älteren Menschen hin (Tabelle 2). Im Gegensatz zur Schmerzschwelle scheint dieser altersassoziierte Einfluss deutlich unabhängiger von der Art der Schmerzinduktionsmethode zu sein. So weisen die Befunde sowohl bei Verwendung thermischer Reize als auch bei mechanischen und elektrischen Schmerzinduktionsmethoden auf eine verminderte Schmerztoleranz mit dem Alter hin. Ältere Personen scheinen im Vergleich zu Jüngeren bereits geringere Reizintensitäten als nicht mehr tolerabel zu bewerten. Mögliche Ursachen hierfür werden im Abschnitt 3.2.4. diskutiert.

Tabelle 2: Studien zum Einfluss des Alters auf die Toleranzschwelle

Toleranzschwelle		
Anzahl der Studien	Schmerzinduktionsmethode	Ergebnis
1 (Walsh et al. 1989)	thermische Stimulation	signifikante Abnahme mit dem Alter
2 (Edwards & Fillingim 2001, Pickering et al. 2002)	thermische Stimulation	keine Gruppenunterschiede
3 (Edwards & Fillingim 2001, Pickering et al. 2002, Woodrow et al. 1972)	mechanische Stimulation und Ischämie des Armes	signifikante Abnahme mit dem Alter
1 (Collins & Stone 1966)	elektrische Stimulation	signifikante Abnahme mit dem Alter
1 (Neri & Agazzani 1984)	elektrische Stimulation	keine Gruppenunterschiede

3.2.3. Exzitatorische und inhibitorische Prozesse

Erst in den letzten Jahren wurde neben Schmerz- und Toleranzschwelle auch weitere Methoden zur Erfassung altersassoziierter Veränderungen im Schmerzsystem eingesetzt, mit dem Ziel, nicht nur Unterschiede im Schmerzerleben zwischen Jung und Alt beschreiben zu können, sondern darüber hinaus Hinweise auf die Ursachen für diese altersassoziierte Veränderungen zu erhalten. Insbesondere der differenzierten Erfassung von Alterseinflüssen auf erregende und hemmende Schmerzprozesse galt das Interesse der Forschung.

Untersuchungen zu altersassozierten Veränderungen inhibitorischer Schmerzprozesse deuten auf eine Abnahme dieser mit dem Alter hin. So konnten Edwards et al. (2001) nachweisen, dass der schmerzhemmende Effekt von hohem Blutdruck mit dem Alter signifikant nachlässt. Auch die endogene Schmerzhemmung durch akuten Schmerz („Diffuse noxious inhibitory controls“, DNIC) scheint altersbedingt nachzulassen (Edwards et al. 2003, Washington et al. 2000). Die DNICs werden durch starke und andauernde Schmerzreize aktiviert und bedingen eine anatomische generalisierte Hypalgesie außerhalb des primären Schmerzareals. Ein solcher Mechanismus hilft bei akuten Schmerzen, eine Schmerzausbreitung zu verhindern, und stellt die neurophysiologische Grundlage des Phänomens „Schmerz unterdrückt Schmerz“ dar (Devor 1995, LeBars et al. 1981, Price & McHaffie 1988). Unlängst konnte in zwei Studien nachgewiesen werden, dass bei älteren Probanden das Eintauchen der Hand in Eiswasser nicht zu der erwarteten Reduktion der Intensitätseinschätzung von (gleichzeitig applizierten) thermischen/elektrischen Reizen führte (Edwards et al. 2003, Washington et al. 2000). Bei den jüngeren Probanden hingegen führte das Eintauchen der Hand in Eiswasser zu einer effizienten Schmerzhemmung.

In drei weiteren Studien wurden Schmerzsummationsmechanismen bei älteren Menschen untersucht. In allen drei Studien wurden zeitliche Summationsmechanismen erhoben. Zeitliche Summation beschreibt das Phänomen, dass wiederholte noxische Reizung innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls (< 3 bzw. < 6 Sekunden) zu einem Anstieg der wahrgenommenen Schmerzintensität führt (Price et al. 1977, Lautenbacher et al. 1995 & 2005). Es konnte gezeigt werden, dass zeitliche Summation weitgehend auf zentraler Sensitivierung nozizeptiver und multirezeptiver Hinterhornneuronen basiert (Price et al. 1977, Vierck et al. 1994). Einstimmig weisen die Befunde darauf hin, dass die zeitliche

Summation thermischer Reize mit dem Alter deutlich ansteigt (Edwards & Fillingim, 2001; Harkins et al., 1996, Lautenbacher et al. 2005). Unter Verwendung mechanischer Stimuli zeigte sich die zeitliche Summation bei den älteren Probanden ebenfalls leicht, aber nicht signifikant erhöht (Lautenbacher et al. 2005).

Wie lässt sich die erhöhte zeitliche Summation schmerzhafter Reize mit dem Alter erklären? Interessanterweise konnten Price et al. (2002) zeigen, dass zeitliche Summation durch endogene Schmerzinhibition moduliert werden kann. Wie oben ausgeführt, weisen die Befunde auf eine verminderte endogene Schmerzinhibition bei älteren Menschen hin. Demnach ist es denkbar, dass die altersassoziierte Zunahme von zeitlicher Summation durch eine Abnahme inhibitorischer Schmerzmechanismen zu erklären ist.

Neben zeitlichen Summationsmechanismen wurden bislang nur in einer Studie auch mögliche Alterseffekte auf die räumliche Summation von Schmerz untersucht (Lautenbacher et al. 2005). Die räumliche Summation bezieht sich auf das Phänomen, dass größere Stimulationsflächen zu einem Anstieg der wahrgenommenen Schmerzintensität führen. Die räumliche Summation basiert vermutlich auf Konvergenzmechanismen, die zu einer Sensitivierung peripherer wie auch zentrale Strukturen führen (Price et al. 1989). Bislang weisen die Befunde darauf hin, dass die räumliche Summation thermischer und mechanischer Reize mit dem Alter unverändert zu bleiben scheint (Lautenbacher et al. 2005).

3.2.4. Implikation der Alterseinflüssen auf exzitatorische und inhibitorische Schmerzprozesse für die altersassoziierten Veränderungen der Schmerz- und Toleranzschwelle

Wie unter 2.2.1. dargestellt, manifestieren sich Altersveränderungen in der Schmerzschwelle in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Schmerzinduktionsmethode. Es wird angenommen, dass diese stimulusspezifischen Altersveränderungen mit der Lokalisation der erregten Nozizeptoren in Beziehung stehen (Lautenbacher et al. 2005). Je nach Art der Schmerzinduktionsmethode werden Nozizeptoren aus teilweise unterschiedlichen Gewebeschichten aktiviert. Bei thermischer wie auch bei elektrischer Stimulation werden primär Nozizeptoren aus höherliegenden Gewebeschichten erregt (die Nozizeptoren der Haut). Mechanische Stimulationsmethoden hingegen aktivieren nicht nur Hautnozizeptoren, sondern rekrutieren primär Nozizeptoren aus tieferliegenden Gewebeschichten (Nozizeptoren der Muskeln und Sehnen). Somit

deuten die stimulusspezifischen Altersveränderungen der Schmerzschwelle darauf hin, dass Nozizeptoren aus tieferliegenden Gewebeschichten anderen Altersveränderungen zu unterliegen scheinen als die Nozizeptoren der Haut (Kosek et al. 1999). Eine Erklärung dafür, weshalb tieferliegende Nozizeptoren anderen Alterseinflüssen unterliegen als Hautnozizeptoren, könnte mit der endogenen Schmerzhemmung in Zusammenhang stehen. Frühere Studien haben gezeigt, dass Informationen von tieferliegenden Nozizeptoren spinal anders weitergeleitet werden als Informationen von Nozizeptoren aus höherliegenden Gewebeschichten (Wall & Woolf, 1984). Hierbei unterliegt der spinale Input aus tieferliegenden Nozizeptoren weitaus mehr schmerzhemmenden Prozessen als der Input von Hautnozizeptoren (Mense 1993; Yu & Mense 1990). Wie oben beschrieben, scheinen diese endogenen inhibitorischen Prozesse mit dem Alter deutlich abzunehmen. Die altersassoziierte Dysfunktionalität der endogenen Schmerzhemmung könnte bei den älteren Personen zu einer abgeschwächten Hemmung mechanischer Schmerzreize führen und somit die verminderte mechanische Schmerzschwelle erklären. Bei Schmerzstimulation mit elektrischen und thermischen Reizen werden primär Nozizeptoren aus höherliegenden Gewebestrukturen aktiviert, welche weitaus geringer (zumindest im Schmerzschwellenbereich) von einer etwaigen altersbedingten Dysfunktionalität endogener Hemmmechanismen betroffen sind.

3.2.5. Zusammenfassung der experimentellen Befundlage

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es mit dem Alter sowohl zu einer erhöhten Schmerzschwelle für thermische Reize als auch zu einer verminderten Schmerzschwelle für mechanische Reize zu kommen scheint. Die Schmerztoleranz hingegen zeigte sich durchgängig bei den älteren Probanden vermindert. Diese Altersveränderungen lassen sich durch altersassoziierte Dysfunktionen in erregenden wie auch inhibitorischen Prozessen der Schmerzverarbeitung erklären. In Hinsicht auf die Befundlage aus klinischen Studien ist interessant, dass in Übereinstimmung mit dem Befund einer altersbedingt verminderten mechanischen Schmerzschwelle Muskelschmerzen aller Art mit dem Alter zunehmen (Gibson & Helme 2001). Geht man weiter davon aus, dass die Schmerztoleranzschwelle im Vergleich zur Schmerzschwelle den klinischen Schmerz eher abzubilden vermag, so steht der Befund einer verminderten Toleranzschwelle im Alter ebenfalls in Übereinstimmung mit der klinischen Befundlage, dass ältere Menschen häufiger an ständig vorhandenen oder rezidivierenden Schmerzen leiden als jüngere Personen (Gibson & Helme 2001).

4. Veränderung des Schmerzerlebens bei dementiellen Erkrankungen

In diesem Kapitel sollen die bisherigen Ergebnisse aus klinischen und experimentellen Studien zu Veränderungen im Schmerzerleben bei Demenzpatienten dargestellt werden. Zur besseren Einordnung der schmerzrelevanten Befunde soll jedoch vorab ein kurzer Überblick über das zum Teil recht heterogene Krankheitsbild der „Demenz“ gegeben werden.

4.1 Demenzerkrankungen

4.1.1 Klinisches Bild

Der Begriff „Demenz“ bezeichnet einen hirnpathologischen (nicht altersgemäßen) Abbau kognitiver Leistungen, der die Folge ätiologisch unterschiedlicher Krankheiten sein kann (Förstl 2001). So ist es auch nicht verwunderlich, dass kein homogenes klinisches Bild der Demenzerkrankung existiert. Vielmehr stehen in Abhängigkeit von Ätiologie und Schweregrad der Demenz unterschiedliche Symptome im Vordergrund. Als Kernsymptom der Demenz sind jedoch Störungen des Gedächtnisses zu nennen, die sich insbesondere auf die Aufnahme, Speicherung und (verzögerte) Wiedergabe neuer Informationen beziehen (Förstl 2001). Im Verlauf der Erkrankung nehmen diese Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, wie auch die des später betroffenen Langzeitgedächtnisses, deutlich zu, so dass die Betroffenen im Verlauf der Erkrankung zunehmend den Bezug zur eigenen Lebensgeschichte verlieren. Sowohl das episodische als auch das semantische Gedächtnis sind von diesen Einbußen betroffen (Förstl 2001). Neben den Störungen im mnestischen Bereich treten bei Demenzpatienten ebenfalls Störungen in anderen wichtigen kognitiven Funktionsbereichen auf. So zeigen sich bei einem Großteil der Patientengruppe Defizite in der Orientierung (zeitlich, örtlich, situativ und zur Person), der Aufmerksamkeit (geteilte, fokussierte und der Vigilanz), der Sprachfähigkeit (Wortflüssigkeit, Wortfindung, Satzbau und Informationsgehalt), der visuell-räumlichen Wahrnehmung, des Rechenvermögens und der exekutiven Funktionen (Wallesch & Förstl 2005).

Neben diesen kognitiven Einbußen treten im Verlauf der Demenzerkrankung zunehmend Verhaltensstörungen und Wesensänderungen auf. So manifestieren sich bei einem Großteil der Demenzpatienten im Verlauf der Erkrankung Wahnhinhalte, Halluzinationen,

Aggressivität, affektive Störungen, Ängste, Enthemmung und Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus (Goldberg 2002). Diese psychopathologischen Symptome der Demenz stehen bei der Diagnosestellung, Aufklärung und Therapie oft nicht im Vordergrund, obwohl sie für die Angehörigen und Pflegepersonen eine oft größere Belastung darstellen als die kognitiven Störungen (Freyne et al. 1999) und ein Hauptgrund für die Hospitalisierung dementieller Patienten sind (Wancata et al. 2003, 2004). So erfolgt – entgegen der verbreiteten Annahme, die Mehrzahl der Demenzpatienten würden bis zu ihrem Tode in familiärer Umgebung versorgt – in etwa 60-80% aller Fälle in fortgeschrittenem Krankheitsstadium die Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung (Bickel 2001).

Somatische Symptome treten meist erst in den fortgeschrittenen Stadien der Demenzerkrankung auf und äußern sich vor allem in Störungen des Gehvermögens und der Willkürmotorik (Förstl 2001).

4.1.2 Diagnosekriterien

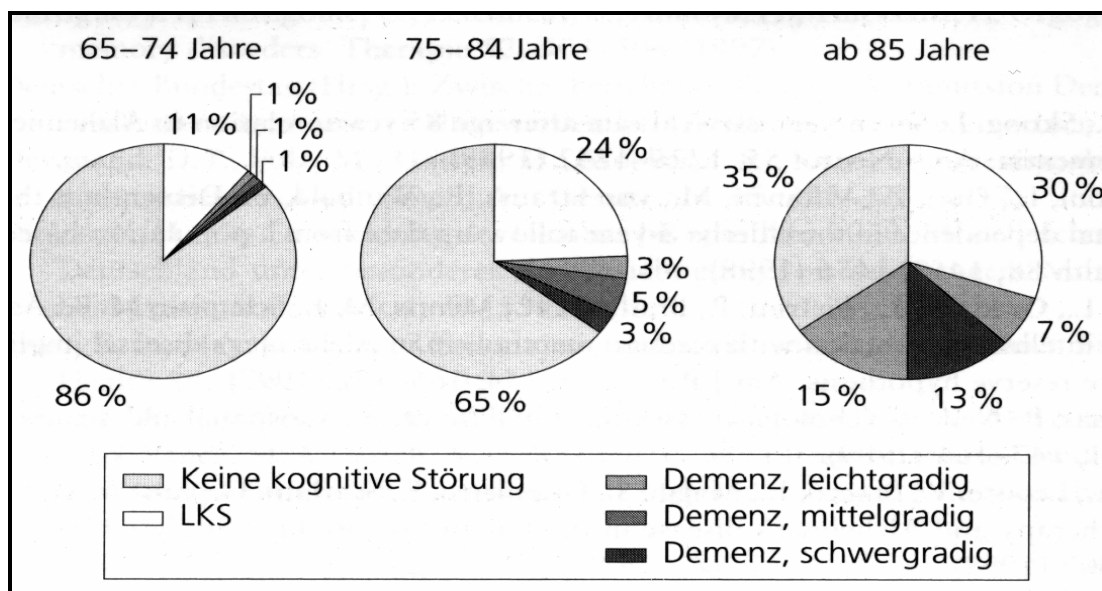
Die Diagnose einer Demenz darf frühestens ab dem dritten oder vierten Lebensjahr vergeben werden (die große Mehrzahl dementieller Erkrankungen treten jedoch erst ab dem 65. Lebensjahr auf), da es sich bei der Demenz, im Gegensatz zur Minderbegabung, um eine sekundäre Verschlechterung des prämorbidem Intelligenzniveaus handelt (Förstl & Calabrese 2001). Nach ICD-10 und DSM-IV sind Gedächtnisstörungen die wesentliche Voraussetzung für die Diagnose einer Demenz. Nur wenn sich mnestiche Defizite objektivieren lassen, darf eine Demenzdiagnose gestellt werden. Neben den Gedächtnisstörungen muss wenigstens eine weitere kortikale Funktion (z.B. Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache) beeinträchtigt sein. Diese kognitiven Störungen müssen des Weiteren schwer genug sein, um eine Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens zu verursachen und müssen seit mindestens sechs Monaten bestehen. Beide Diagnosesysteme (ICD-10 und DSM-IV) setzen Bewusstseinsklarheit beim Auftreten der Symptome voraus, Bewusstseinsstörungen bzw. Delir werden als Ausschlusskriterien angeführt. Andererseits wird jedoch die Möglichkeit einer Doppeldiagnose berücksichtigt, d.h. das Auftreten eines Delirs bei einem Demenzpatienten kann ebenfalls kodiert werden.

4.1.3 Prävalenz

Die genauen Prävalenzangaben in der Literatur sind teilweise sehr unterschiedlich, was vor allem auf nicht einheitliche diagnostische Kriterien und verschiedene methodische Arten der Fallerhebung zurückzuführen sein dürfte. Einheitlich wird jedoch in der Literatur

davon berichtet, dass die Prävalenzzahlen der Demenz mit zunehmendem Alter deutlich ansteigen. So ist aus zahlreichen Studien aus unterschiedlichen Regionen der Welt übereinstimmend zu entnehmen, dass sich die Rate der Neuerkrankungen vom 60. Lebensjahr an in jeder Lebensdekade ungefähr verdreifacht (Berr et al. 2005, Shaji 2005, Shaji et al. 2005, Togoni et al. 2005, Zhang et al. 2005). Die Gesamtrate von Demenzerkrankungen liegt bei den 65-74 Jährigen etwa in einer Größenordnung von 3 %, diese steigt in der Altersgruppe der 75 bis 84 Jährigen auf etwa 11 % an und erreicht bei den über 85 Jährigen einen Wert von 35 % und mehr (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Prävalenzraten von Leichter Kognitiver Störung (LKS) sowie von leichtgradiger, mittelgradiger und schwergradiger Demenz – unterschieden nach Altersgruppen. *Canadian Study of Health and Aging. Modifiziert nach Graham et al. (1997)*



Durch die fortschreitende Überalterung unserer Gesellschaft nehmen die dementiellen Erkrankungen in Relation zur Gesamtbevölkerung exponentiell zu (Friedenberg 2003, Kukull et al. 2002) und stellen – durch die aus der Versorgung entstehenden Kosten – eine enorme Herausforderung für das Sozial- und Gesundheitswesen dar. In Deutschland wird die Zahl der Demenzkranken derzeit auf etwa 1 Millionen geschätzt (Bickel 2001). Auf Grund der weiter steigenden Lebenserwartung wird jedoch ein weiterer Zuwachs in den

kommenden Jahren erwartet. Schätzungen gehen unter Annahme konstant bleibender Prävalenzrate davon aus, dass sich die Krankenzahlen bis zum Jahr 2050 verdoppeln werden, was eine ernst zu nehmende Bedrohung der Finanzierbarkeit von Pflegeleistungen mit sich bringen wird (Bickel 2001).

Etwa 70 % der Demenzpatienten sind Frauen. Dieser hohe Anteil ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass die höhere Lebenserwartung der Frauen zu einer mit dem Alter stark zunehmenden (in Deutschland noch durch Kriegsfolgen verstärkten) Überrepräsentation der Frauen in der Altenbevölkerung führt. Die altersspezifischen Erkrankungsrisiken einer Demenz scheinen zwischen den Geschlechtern nicht bedeutsam voneinander abzuweichen (Jorm & Jolly 1998).

4.1.4 Demenzformen und ihre Ätiologie

Die möglichen Ursachen einer Demenz sind vielfältig und umfassen neurodegenerative und vaskuläre Prozesse, ernährungsbedingte Mangelerscheinungen sowie internistische Erkrankungen. Diese Heterogenität erschwert eine Nosologie der verschiedenen Demenzformen. Gebräuchlich ist jedoch die grobe Unterteilung der Demenz in primär degenerative und vaskuläre Demenzformen (Diehl 2003). Während der neuronale Zelluntergang bei den primär degenerativen Erkrankungen wesentlich durch intra- und extrazelluläre Proteinablagerungen verursacht wird, so sind Erkrankungen der Hirngefäße an der Entstehung der vaskulären Demenz beteiligt. Zu den primär degenerativen Formen zählen als häufigste Demenzformen die Alzheimerdemenz, die Frontotemporale Demenz und die Lewy-Körperchen-Demenz. Die vaskuläre Demenz wurde früher ebenfalls in einzelne Untergruppen unterteilt (z.B. Multiinfarktdemenz, Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)), heute jedoch werden diese unter dem Oberbegriff „vaskuläre Demenz“ zusammengefasst (Roman et al. 2004). Im Folgenden werden die häufigsten Demenzformen, ihre Ätiologie, Verlauf und Symptome kurz dargestellt. Hierbei werden jedoch die Alzheimerdemenz und die vaskuläre Demenz etwas ausführlicher beschrieben, da allein Patienten mit diesen beiden Demenzformen (sowie die Mischform aus beiden Demenztypen „mixed dementia“) in der vorliegenden Studie eingeschlossen wurden (siehe Kap. 6.1.1.).

4.1.4.1. Alzheimerdemenz

Die Alzheimerdemenz (AD) ist nach epidemiologischen und klinischen Untersuchungen die häufigste Demenzform, mit einem Anteil von rund zwei Dritteln an allen

Demenzkrankungen, was einer Krankenzahl von etwa 650 000 in Deutschland entspricht (Bickel 2000). Die Krankheitsdauer beträgt nach Manifestation der klinischen Symptomatik im Schnitt ca. 6-7 Jahre (Ganguli et al. 2005, Helmes et al. 1995). Der Verlauf der Alzheimererkrankung ist progredient, aber zumeist nicht linear (Doody et al. 2001, Holtzer et al. 2003). Der Beginn wird selten deutlich bemerkt und kann auch rückwirkend nicht zeitlich genau bestimmt werden. Es wird jedoch vermutet, dass die progredienten neuropathologischen Veränderungen bereits Jahrzehnte vor den ersten klinischen Symptomen der Erkrankung beginnen (klinisch stumme Phase) (Hampel et al. 2003). Die Progredienz der klinischen Symptome verläuft in Abhängigkeit des Krankheitsstadium unterschiedlich steil (Ji et al. 2003, Mohs et al. 2000, Xiong et al. 2003). So verläuft der kognitive Abbau zu Beginn der Alzheimerdemenz im Vergleich zum mittleren und fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung deutlich langsamer (Xiong et al. 2003). Als Folge der progredienten kognitiven Einbußen kommt es im Verlauf der Erkrankung auch zu einem Verlust der Krankheitseinsicht und zu einem Verlust der Selbstständigkeit. Zudem treten auch psychopathologische Symptome im Verlauf der Erkrankung auf (Unruhe, Aggressivität, Sinnestäuschungen, Wahnvorstellungen usw.). Im fortgeschrittenen Stadium der Alzheimerdemenz sind die Patienten zumeist pflegebedürftig, neurologische Komplikationen sowie umfängliche Ausfallerscheinungen sind zu beobachten (Förstl 2001).

Was sind die Risikofaktoren, um an einer Alzheimerdemenz zu erkranken? In der Literatur werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert. Als bedeutsamster Risikofaktor ist aber wohl das Alter zu nennen. Wie für die Demenzerkrankung im Allgemeinen, so gilt auch für die Alzheimerdemenz, dass die Prävalenz der Erkrankung eine deutliche Altersabhängigkeit zeigt. Die Prävalenzrate von 0.9 % in der Gruppe der 65-75jährigen steigt auf nahezu 30 % bei den über 85jährigen an (Sadik & Wilcock 2003). Neben dem Alter scheint auch das Geschlecht ein wichtiger Risikofaktor zu sein. Prävalenzstudien zeigen, dass mehr Frauen als Männer (auch unter Berücksichtigung der höheren Lebenserwartung von Frauen) an einer Alzheimerdemenz leiden (Barnes et al. 2005, Evans et al. 1999). Auch ein niedriger Bildungsgrad scheint – im Sinne von „geringeren kognitiven Reserven“ – einen Risikofaktor darzustellen. So weisen Studien aus verschiedenen geographischen und kulturellen Umgebungen darauf hin, dass bei Menschen mit geringerer Schulbildung eine höhere Prävalenz der Alzheimerdemenz zu finden ist (Evans et al. 1997, Mortel et al. 1995, Stern et al. 1999). Genetische Faktoren scheinen ebenfalls als Risikofaktor eine wichtige Rolle zu spielen. Personen, deren Angehörige

ersten Grades an einer Alzheimerdemenz erkrankt waren, tragen ein höheres Risiko, selbst zu erkranken (Launer et al. 1999, Silverman et al. 2003 & 2005). Insbesondere das Gen für die Produktion des Plasmaproteins Apolipoprotein (ApoE ϵ 4) (kodiert auf Chromosom 19) ist ein prädisponierender genetischer Faktor, der das Erkrankungsalter erheblich modifiziert (Bales et al. 2002, Mutter et al. 2004, Saunders et al. 2000). Das Risiko an einer Alzheimerdemenz zu erkranken, steigt mit dem Vorliegen zweier Apo-E-Allele, allerdings sind nur etwa 60 % der Patienten mit diagnostizierter Alzheimerdemenz ApoE ϵ 4-Träger (Evans et al. 1997, Hayden et al. 2005). Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für die Alzheimererkrankung scheint das Vorliegen einer Depression zu sein (Dal-Forno et al. 2005, Gatz et al. 2005, Green et al. 2003, Modrego & Ferrandez 2004), jedoch ist hier eine klare Trennung zwischen ursächlich, reaktiv oder inhärent zurzeit noch nicht sicher möglich. Andere Risikofaktoren, vor allem ernährungs- und umweltbedingte (Alkohol, Nikotin, elektromagnetischer Felder etc.), werden noch kontrovers diskutiert (Gorelick 2004, Harmanci et al. 2003, Jansson 2005). In Zukunft sind vor allem Longitudinalstudien notwendig, um die Frage nach möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz hinreichend beantworten zu können.

Diagnosekriterien

Die Diagnose der Alzheimerdemenz ist primär eine Ausschlussdiagnostik, da es bislang keine spezifisch definierten biologischen Marker für die Alzheimererkrankung gibt (Finucane 2004). Klinische wie auch experimentelle Studien orientieren sich bei der Klassifikation der Alzheimerdemenz primär an den Richtlinien des „National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“ und der „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“ (NINCDS-ADRDA, McKhann et al. 1984). Zur Diagnosestellung müssen kognitive Einbußen in mindestens zwei neuropsychologischen Funktionsbereichen nachgewiesen werden, wobei der Schwerpunkt auf Gedächtnisstörungen liegt. Der Beginn des kognitiven Abbaus sollte nach dem 65. Lebensjahr schleichend einsetzen und im Verlauf progredient sein. Ausschlusskriterien für die Diagnose einer Alzheimererkrankung sind andere Erkrankungen, die eine Demenz verursachen könnten, wie zerebrovaskuläre Erkrankungen, M. Parkinson, frontotemporale Demenz, Normaldruckhydrozephalus etc. Die NINCDS-ADRDA Kriterien geben eine Unterteilung in wahrscheinliche und mögliche Alzheimererkrankung vor (für die Diagnose einer ‚wahrscheinlichen Alzheimerdemenz‘ ist der Ausschluss anderer demenzverursachender Erkrankungen unter anderem über bildgebende Verfahren zu

erbringen). Die Sensitivität der NINCDS-ADRDA Kriterien für die Diagnose einer Alzheimerdemenz liegt nach Angaben von Nagy et al. (1998) bei 37-47 % und die Spezifität bei > 90 %. Eine sichere Diagnose kann erst post-mortem gestellt werden.

Neuropathologie

Der Alzheimerdemenz liegen charakteristische neurodegenerative Veränderungen zugrunde, die histopathologisch als extrazelluläre Ablagerung von β -Amyloid und anderen Eiweißen (Plaques), als intrazelluläre Umwandlung zytoskeletaler Elemente (intraneuronalen Neurofibrillenbündel) und reaktive Gliazellvermehrung sowie makroskopisch als Nervenzelluntergang (Atrophie) insbesondere im Temporal- und Parietallappen sichtbar werden. Plaques sind kompakte runde Strukturen aus aggregiertem unlöslichem Amyloid- β Protein (β A) im Neuropil (Wengenack et al. 2000). Das Amyloid- β Protein entsteht aus der fehlerhaften Spaltung des – auf Chromosom 21 kodierten – transmembralen β -Amyloid-Precursor-Protein (β APP) durch die β - und γ -Sekretase (Sinha 2002). Die Amyloidablagerungen sind ohne spezifische Lokalisation im Kortex und im Kleinhirn verstreut (Cummings et al. 1998). Bei den neurofibrillären Bündeln handelt es sich um „flammenförmige“ Strukturen abnormer Faserbildung, die zumeist innerhalb neuronaler Zellkörper lokalisiert sind. Die neurofibrillären Bündel bestehen zum größtem Teil aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (Iqbal et al. 2005). Es wird angenommen, dass das Tau-Protein normalerweise eine stabilisierende Funktion auf die Mikrotubuli hat, welche am intrazellulären Stofftransport des Neurons beteiligt sind. Durch eine übermäßige Phosphorylierung des Tau-Proteins jedoch dissoziiert dieses von den Mikrotubuli, die Tau-Proteine aggregieren, was – bedingt durch die verminderte Stabilität der Mikrotubuli – die Zerstörung des Stofftransports und somit der gesamten Zelle zur Folge hat (Iqbal et al. 2005).

Im Gegensatz zu den Amyloidablagerungen verteilen sich die neurofibrillären Bündel nicht diffus im Kortex, sondern weisen nach Braak & Braak (1995) ein charakteristisches zeitlich-räumliches Verteilungsmuster auf, der mit der Schwere der kognitiven Beeinträchtigungen korreliert (Baner et al. 1996). Braak & Braak (1995) unterscheiden dabei sechs neuropathologische Entwicklungsstadien:

- Stadium I und II (transentorhinale Stufe): Als erste Spuren der neuropathologischen Veränderungen treten neurofibrilläre Veränderungen im Randbereich der

transentorhinalen Rinde auf. Die neuropathologischen Veränderungen sind insgesamt noch sehr gering ausgeprägt. Klinisch sind keine Symptome zu objektivieren.

- Stadium III und IV (limbische Stufe): Die pathologischen Veränderungen breiten sich im entorhinalen Rindenbereich aus und es kommt zu deutlichen Atrophien. Zunächst sind die oberen Zellschichten betroffen (Informationsfluss vom Isokortex zur Hippokampusformation), schließlich auch tiefere Schichten (Rückprojektion aus der Hippokampusformation zum Isokortex). Neuronale Degeneration tritt zudem im vorderen und medialen Bereich des Temporallappens auf (limbische Zentren einschließlich der Amygdala) mit teilweise isokortikaler Beteiligung. Das Auftreten von klinischen Symptomen hängt in diesem Stadium von den kognitiven Reservekapazitäten (z.B. dem Bildungsgrad) der betroffenen Person ab. In den meisten Fällen markiert die limbische Stufe die klinische Initialphase der Alzheimerdemenz, mit bereits deutlicher Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses.
- Stadium V und VI (isokortikale Stufe): Es finden sich massive neurofibrilläre Veränderungen in nahezu allen Teilen der Hirnrinde, besonders in den ausgedehnten Assoziationsarealen des Isokortex. Es kommt zu einem starken Verlust an kortikalen Projektionsneuronen und zu Atrophien in temporalen und frontalen Arealen. Die klinische Symptomatik der Alzheimerdemenz ist voll entwickelt, mit multiplen kognitiven Defiziten.

Bemerkenswert ist, dass die primären motorischen und sensorischen Areale des Neokortex sowie der Okzipitallappen von den neuropathologischen Veränderungen weitestgehend verschont bleiben. Inwieweit auch schmerzrelevante Hirnstrukturen von der neuronalen Degeneration betroffen sind, wird im Abschnitt 4.3.3. diskutiert werden.

Kognitive Funktionseinbußen

Erste kognitive Anzeichen einer möglichen Alzheimerdemenz sind fast immer mnestiche Beeinträchtigungen (Arnaiz & Almkvist 2003, Buckley 2003). Termine werden vergessen, Gesprächsinhalte nicht erinnert, Gegenstände verlegt. Hierbei sind jedoch nicht alle Gedächtnisbereiche gleichermaßen betroffen. Einfache Spannenmaße (z.B. Merkspanne vorwärts), mit denen die Aufnahmekapazität gemessen wird, wie auch das biographische Altgedächtnis sind im Anfangsstadium der Erkrankung noch zumeist altersentsprechend (Vecchi et al. 1998, White & Murphy 1998), wohingegen deutliche Minderleistungen bei unmittelbarer und vor allem bei verzögerter freien Reproduktion von Lernmaterialien

auftreten (Buckly 2003, Kensinger et al. 2004). Im Verlauf der Erkrankung verschlechtern sich die mnestischen Leistungen, so dass schließlich auch der Zugang zum Altgedächtnis erschwert wird; semantische Gedächtnisinhalte und auch episodisch-biographische Erinnerungen werden lückenhaft und verblassen im fortgeschrittenen Stadium der Alzheimerdemenz oft ganz (Buckly 2003, Morris & Kopelman 1986).

Auch Störungen der Sprachverarbeitung und -produktion treten schon früh im Verlauf der Alzheimererkrankung auf, haben einen schleichenden Beginn und schreiten progressiv fort (Emery 2000, Vuorinen et al. 2000). So ist bekannt, dass sich bereits im Frühstadium der dementiellen Erkrankung Defizite in der Wortfindung, Wortwahl, Wortflüssigkeit und der Antwortklarheit objektivieren lassen (Bschor et al. 2001, Henry et al. 2004). Die Fehler in der Wortfindung und -wahl sind bei Alzheimer-Patienten durch die verstärkte Nutzung von semantisch ähnlichen Begriffen, Oberbegriffen und Umschreibungen gekennzeichnet (Hodges et al. 1991). Die Spontansprache hingegen wirkt zu Beginn eher unauffällig. Bei genauerer Untersuchung zeigt sich jedoch, dass häufig Floskeln verwendet werden, dass die Prägnanz reduziert ist und dass komplexe sprachliche Strukturen – wie Doppeldeutigkeiten, Widersprüche, lückenhafte Information – in ihrem Kontext nicht mehr umfassend verstanden werden (Bayles et al. 2004, Tomoeda et al. 1996). Im weiteren Verlauf verstärken sich die beschriebenen Defizite. Sprachliche Äußerungen werden verstärkt inhaltsleer und weitschweifig (Bayles et al. 2000). Perseverationen, Floskeln und Stereotypen häufen sich. Im weit fortgeschrittenen Stadium der Demenzerkrankung kann die Sprachproduktion auf wenige Worte und Phrasen bis zum Mutismus reduziert sein (Bayles et al. 2000, Buckley et al. 2003). Sprachproduktion ist zwar möglich, bedarf aber entsprechend einfacher und strukturierter Ansprache und Unterstützung. Zudem ist das Sprachverständnis deutlich gestört (Buckley 2003, Emery 2000). Natürlich wirken sich diese erheblichen Einbußen in der Sprachverarbeitung und -produktion auch auf die Fähigkeit aus, Schmerzen verbal zu kommunizieren. Zum einen kann davon ausgegangen werden, dass die Alzheimer-Patienten Fragen zu ihren Schmerzen nicht mehr richtig verstehen und keine differenzierten Angaben über Ort und Intensität möglicher Schmerzen machen können (dieser Punkt wird ausführlicher im Abschnitt 4.3.1.4. diskutiert).

Aufmerksamkeitsstörungen setzen meist später als die Gedächtnisdefizite ein und sind zumeist weniger schwer ausgeprägt (Lawrence & Sahakian 1995, Perry & Hodges. 2000). Alzheimer-Patienten zeigen hierbei Schwierigkeiten, ihre Aufmerksamkeit flexibel zwischen zwei Anforderungen zu teilen, Reaktionen auf Distraktoren zu unterdrücken und eine komplexe visuelle Suche durchzuführen (Parasuraman et al. 2000, Tales et al. 2002).

Störungen von Kritik- und Urteilsfähigkeit, des abstrakten Denkens und der exekutiven Funktionen sind ebenfalls häufig zu beobachten (Swanberg et al. 2004). Daneben lassen sich Apraxie (Capone et al. 2003, Dumont 2000, Green et al. 1995), Agnosie (Gura 1997), Störungen des Rechenvermögens (Mantovan et al. 1999) und der Visuokonstruktion (Gragnaniello et al. 1998) bei einem Großteil der Alzheimer-Patienten im Verlauf der Erkrankung objektivieren.

Therapie

Eine ursächliche Therapie der Alzheimerdemenz ist nicht möglich. Es bestehen jedoch symptomatische Behandlungs- und Rehabilitationsmöglichkeiten. Hauptschwerpunkt der Alzheimertherapie liegt hierbei auf der medikamentösen Behandlung, aber auch psychosoziale Interventionsformen (z.B. Kunst- und Musiktherapie) und psychotherapeutische Ansätze (z.B. Mobilisierung vorhandener Ressourcen) werden zur Behandlung eingesetzt (Hirsch 2001). Die medikamentöse Therapie lässt sich unterteilen in die Therapie mit Antidementiva (zur Stabilisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit) und die Therapie mit Psychopharmaka (zur Behandlung psychopathologischer Symptome, wie Depression, Halluzination, Schlafstörungen usw.) (Giacobine 2000, Greig et al. 2005). Trotz häufiger Kritik an den Antidementiva (z.B. auf Grund der häufig berichteten geringen Verum-Plazebo-Differenzen), konnte zumindest für die Substanzklasse der Cholinesterase-Hemmer die Wirksamkeit in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, so dass diese mittlerweile als Standardmedikation bei der Alzheimererkrankung eingesetzt werden (Ceravolo et al. 2000, 2004, Padberg et al. 2001).

4.1.4.2. Frontotemporale Demenz

Eine zweite Gruppe der primär degenerativen Demenzen sind die frontotemporalen Demenzen (Unterformen: frontotemporale Demenz, primär progressive Aphasie, semantische Demenz). Diese wurden 1998 in einer Konsensuskonferenz unter dem Begriff „frontotemporal lobar degeneration“ (FTLD) zusammengefasst (Neary et al. 1998). Gemeinsam ist allen Formen der FTLD ein langsamer präseniler Anfang (zumeist < 65 J.) mit kontinuierlich fortschreitender Verschlechterung. Klinisches Hauptmerkmal sind zu Beginn weniger die kognitiven Beeinträchtigungen als vielmehr die komplexen Veränderungen von Persönlichkeit und sozialen Verhaltensweisen mit Symptomen der emotionalen Verflachung, mangelnden Verhaltenskontrolle, Enthemmung, Indifferenz, mangelnder sozialen Distanz und sozialen Rückzugs (Lough et al. 2005, Snowden et al.

2002). Die kognitiven Einbußen treten erst im Verlauf der Erkrankung in den Vordergrund. Ähnlich wie bei der Alzheimerdemenz lassen sich sowohl Störungen im mnestischen Bereich, im Bereich der Sprache, der Aufmerksamkeit und in den exekutiven Funktionen finden. Anders als bei der Alzheimerdemenz sind jedoch nicht die mnestische Defizite besonders ausgeprägt, sondern die exekutiven Funktionen zeigen sich vor allem erheblich beeinträchtigt (Bherer et al. 2004, Neary 1999).

Histopathologisch kommt es bei der FTLD zu Ablagerung von Pick-Körperchen (runde versilberbare, Tau-positive Einschlüsse) in weiten Teilen des frontalen und temporalen Kortex (Munoz et al. 2003). Im frontalen Kortex atrophieren insbesondere orbitobasale, ventromediale aber auch dorsolaterale Anteile. Im temporalen Kortex sind vor allem vordere Anteile des Temporallappens und in vielen Fällen auch die Hippokampusformation betroffen (Frisoni et al. 1996, Rosen et al. 2002, Short et al. 2005).

4.1.4.3. Lewy-Körperchen-Demenz (LBD)

Eine weitere Gruppe der degenerativen Demenzen ist die Lewy-Körperchen-Demenz, die jedoch erst in den letzten Jahren zunehmend Beachtung gefunden hat. Während diese Erkrankung bis in die 1990er Jahre nur in Einzelfallbeschreibungen bekannt war, haben sich mittlerweile einheitliche Diagnosekriterien für diese Demenzform etabliert (McKeith et al. 1999) und die Prävalenzangaben zur Lewy-Körperchen-Demenz (Anteil der LBD an allen Demenzformen) aus neueren Studien liegen mittlerweile bei etwa 15 %. (Ballard, 2004, Frank 2003, McKeith et al. 2003). Die Kernsymptome dieser Demenzform sind: eine hohe Fluktuation der kognitiven Leistungen, optische Halluzinationen und akinetische Parkinsonsyndrome (Ballard 2004, McKeith et al. 1996). Die prominenten kognitiven Defizite beziehen sich bei der LBD auf Aufmerksamkeitsdefizite, exekutiven Funktionseinbußen und Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Vorstellung und Konstruktion (Calderon et al. 2001, Kraybill et al. 2005) In diesen Funktionsbereichen schneiden die Patienten mit LBD schlechter ab als Alzheimer-Patienten. Der Beginn des kognitiven Abbaus ist zumeist schleichend und verläuft in den meisten Fällen allmählich, wobei starke Fluktuationen auftreten können (Ballard 2004).

Histopathologisch kommt es bei der Lewy-Körperchen-Demenz zu Ablagerungen von Lewy-Körperchen (Aggregate des präsynaptischen Proteins α -Synuclein) im Hirnstamm und im Cortex (McKeith et al. 2003).

4.1.4.4. Vaskuläre Demenz

Neben der Alzheimerdemenz sind die vaskulären Demenzen (VD) die zweithäufigste Demenzform (Jorm & O’Brian 2004), mit einem Anteil von etwa 20% an allen Demenzen. Die Krankheitsdauer beträgt nach Manifestation der klinischen Symptomatik im Schnitt ca. 5-6 Jahre und liegt somit unterhalb der Krankheitsdauer der Alzheimerdemenz (Diehl & Kurz 2002). Unter dem Begriff der vaskulären Demenz werden alle dementiellen Syndrome zusammengefasst, die auf Erkrankungen der Hirngefäße basieren. Hierzu zählen z.B. embolische Infarkte, Ischämien, Mikroangiopathien bis hin zu inkraniellen Blutungen (Erinjuntti & Rockwood 2003). Die histopathologischen Veränderungen führen durch die Zerstörung von funktionstragendem Gewebe, die Unterbrechung von Leitungsbahnen und die Beeinträchtigung von Neurotransmittersystemen zu kognitiven, affektiven und psychopathologischen Symptomen (Gertz et al. 2002). Der Beginn der kognitiven Einbußen ist zumeist plötzlich und muss für die Diagnosestellung im zeitlichen Zusammenhang mit einer zerebrovaskulären Erkrankung stehen (Consentino et al. 2004, Garrett et al. 2004, Wolf & Gertz 2004). Der Verlauf des kognitiven Abbaus ist eher fluktuierend oder schubförmig mit häufig längeren Leistungsplateaus (Erkinjuntti & Rockwood 2003). Prinzipiell wird der Verlauf der vaskulären Demenzen geprägt durch die Rückbildungstendenzen der jeweiligen Einzelinfarkte sowie durch die zeitliche Abfolge der Infarktentstehung und die jeweiligen Summierungseffekte (Gertz et al. 2002). Es treten oft fokalneurologische Zeichen auf und schon im frühen Krankheitsstadium kann es zu Gangstörungen kommen (Diehl & Kurz 2002, Roman 2004). Auch treten gehäuft psychische Veränderungen mit depressiven Verstimmungen auf (Naarding et al. 2003). Zu den Risikofaktoren der vaskulären Demenz zählen in erster Linie die arterielle Hypertonie, zerebrale Ischämien, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie, Nikotinabusus und kardiale Erkrankungen (Gorrellick 2004, Lopez et al. 2004). Des Weiteren weisen epidemiologische Daten darauf hin, dass die Prävalenz der vaskulären Demenz geschlechtsabhängig ist – Männer scheinen häufiger betroffen zu sein – (Ruitenberg et al. 2001) und mit dem Alter deutlich ansteigt (Leys et al. 1998).

Diagnosekriterien

Anfang der 90er Jahre wurden von der amerikanischen Forschungsgruppe „The Neuroepidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences“ (NINDS-AIREN, Roman et al. 1993) diagnostische Leitlinien formuliert, die dem Prinzip

der NINCDS-ADRDA Kriterien für die Diagnose einer Alzheimerdemenz (McKhann et al. 1984) folgen. Sie unterscheiden gleichermaßen zwischen wahrscheinlicher und möglicher vaskulären Demenz (für die Diagnose einer wahrscheinlichen vaskulären Demenz ist ein Nachweis über eine vaskuläre Schädigung im Gehirn über bildgebende Verfahren notwendig). Eine sichere Diagnose kann erst post-mortem gestellt werden.

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine vaskuläre Demenz beinhaltet drei Schritte: 1. die Evaluation des dementiellen Syndroms über Untersuchung der kognitiven Funktionen und der Alltagskompetenz, 2. die Evaluation der möglichen vaskulären Ursachen über Bildgebung, neurologischen und internistischen Status und 3. den Nachweis eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen 1 und 2.

Nosologische Unterteilung vaskulärer Demenzen

Eine Einteilung in Subtypen wird sehr unterschiedlich vorgeschlagen, orientiert sich jedoch derzeit primär an den betroffenen Gefäßkalibern und den Läsionsorten. Weitgehend übereinstimmend wird zwischen drei Subtypen der vaskulären Demenz unterschieden: der Multi-Infarkt-Demenz, der subkortikalen vaskulären Demenz und der Demenz nach strategischen Einzelinfarkten (Rockwood et al. 1999, Wallin et al. 2003). Die Multi-Infarkt-Demenz tritt nach multiplen kortikalen und subkortikalen Infarkten der großen Gefäße auf (Makroangiopathie mit multiplen oder strategischen territorialen Infarkten). Die subkortikale vaskuläre Demenz ist Folge von Verschlüssen kleiner perforierter Marklagerarterien mit multiplen oder strategischen lakunären Infarkten (Mikroangiopathie). Die strategischen Einzelinfarkte haben bei oft geringem Infarkt volumen durch ihre besondere Lokalisation beträchtliche Ausfälle zur Folge. Kortikal sind häufig die hippocampale Formation, der Gyrus angularis und der Gyrus cinguli betroffen, subkortikal sind es Thalamus, Fornix, Strukturen der Basalganglien und die Capsula interna (Diehl & Kurz 2002, Ince & Fernando 2003, Kalaria et al. 2004).

Kognitive Funktionseinbußen

Es gibt kein homogenes Bild des Verlaufs der kognitiven Funktionseinbußen – wie etwa bei der Alzheimerdemenz –, da sich die Infarkte und andere ischämischen-hypoxischen Hirnläsionen nicht wie die Neurofibrillen bei der Alzheimererkrankung an eine bestimmte topographische Hierarchie halten. Dennoch können Patienten mit vaskulärer Demenz den Alzheimer-Patienten im allgemeinen kognitiven Status durchaus ähnlich sein, denn auch bei vaskulärer Demenz lassen sich Einbußen in allen wichtigen neuropsychologischen

Funktionsbereichen nachweisen (Baillon et al. 2003, Boston et al. 2001, Graham et al. 2004, Traykov et al. 2005). In einer Übersichtsarbeit fassen Looi und Sachdev (1999) die Ergebnisse aus Studien zu spezifischen neuropsychologischen Defiziten bei vaskulärer Demenz im Vergleich zur Alzheimerdemenz zusammen. Trotz erheblicher Heterogenität der in den Studien beschriebenen vaskulären Pathologie und der zur Fallidentifikation benutzten diagnostischen Kriterien, ergab sich als relativ konsistentes Ergebnis, dass die Patienten mit vaskulärer Demenz im episodischen Gedächtnis weniger stark beeinträchtigt waren als die Alzheimer-Patienten. Dafür schnitten sie in den exekutiven Funktionen deutlich schlechter ab als die Alzheimer-Patienten. Überwiegend vergleichbar waren die Defizite beider Gruppen in den Bereichen der visuell-räumlichen Konstruktion, der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der sprachlichen Funktionen.

Therapie

Während bei der Alzheimerdemenz die Therapie mit spezifischen Antidementiva im Vordergrund steht, so sollte bei der Therapie der vaskulären Demenz die Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren/Grunderkrankungen im Vordergrund stehen (Erkinjuntti 2002, Roman 2004). Eine spezifische Pharmakotherapie der vaskulären Demenz gibt es bisher nicht. Interessanterweise erwiesen sich jedoch auch verschiedene Cholinesterase-Hemmer in Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit vaskulärer Demenz als wirksam (Erkinjuntti 2002, Roman 2005). Aus den vorliegenden Studiendaten lässt sich jedoch derzeit noch keine klare Empfehlung für eine spezifische medikamentöse Therapie der vaskulären Demenz ableiten (Fioravanti 2003).

4.1.4.5. Gemischte Form (Mixed Dementia)

Neuere Studien belegen, dass ein nicht unerheblicher Teil der Demenzpatienten sowohl Alzheimer-typische neurodegenerative Veränderungen als auch zerebrovaskuläre Auffälligkeiten zeigt. So weisen die Befunde aus post-mortem Untersuchungen wie auch aus bildgebenden Studien darauf hin, dass sich bei etwa 1/3 aller Alzheimer-Patienten zusätzlich vaskuläre Läsionen finden lassen, und ebenfalls bei etwa 1/3 der Patienten mit der Diagnose einer vaskulären Demenz ließen sich Amyloidablagerungen und Neurofibrillenbündel nachweisen (Kalaria & Ballard 1999, Langa et al. 2004, Lim et al. 1999, Nägga et al. 2004). Als Bezeichnung dieser gemischten Demenzform hat sich der Begriff „mixed dementia“ (MD) etabliert. Trotz der vermuteten hohen Prävalenz der Mixed Dementia hat die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser Demenzform

erst in den letzten Jahren zugenommen. Aus diesem Grund fehlen bislang noch eindeutige Konsensuskriterien für die Diagnosestellung dieser Demenzform. Die meisten Autoren sprechen dann von einer Mixed Dementia, wenn zusätzlich zur Symptomatik einer Alzheimerdemenz (z.B. schleichender Beginn, ausgeprägte mnestiche Einbußen, diffuse Atrophien vor allem im Bereich des Temporallappens) zerebrovaskuläre Läsionen in der Bildgebung zu finden sind (Langa et al. 2004, Nägga et al. 2004). Es wird angenommen, dass die alzheimerbedingte Neuropathologie und die vaskulären Schädigungen im Gehirn additiven Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Demenzpatienten nehmen (DeCarli 2004, Rockwood 2003). Bislang fehlen Richtlinien für die Therapie der MD. Erste Befunde weisen jedoch darauf hin, dass der Einsatz von Cholinesterase-Hemmer zu ähnlich positiven Effekten führt wie bei Patienten mit reiner Alzheimerpathologie (Langa et al. 2004).

4.1.4.6. Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)

In der wissenschaftlichen Literatur ist lange Zeit eine Vielzahl von Termini verwendet worden, um das Syndrom der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung zu beschreiben (Bischkopf et al. 2002, Morris 2005, Petersen & Morris 2005). Heute hat sich jedoch (zumindest in der englischsprachigen Literatur) der Begriff „Mild cognitive impairment“ (MCI) durchgesetzt (Morris 2005, Petersen et al. 1997). In der vorliegenden Arbeit werden wir jedoch weiterhin mit dem Begriff der „Leichten Kognitiven Beeinträchtigung“ operieren, da wir uns bei der Diagnosestellung an das Konzept der LKB aus dem SIDAM (Strukturiertes Interview zur Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ, Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-IV und ICD-10) orientiert haben. Die Konzepte der LKB und der MCI stimmen jedoch weitestgehend überein (abgesehen davon, dass das MCI-Konzept differenzierter zwischen verschiedenen MCI-Subgruppen unterscheidet und zusätzlich das subjektive „Klagen über Gedächtniseinbußen“ als Diagnosekriterium auflistet).

Die LKB zählt zwar nicht unmittelbar zu den dementiellen Erkrankungen, ihr kommt jedoch als so genannter „Übergangsbereich“ vom normalen kognitiven Altern zur Demenz v.a. bei der Früherkennung dementieller Prozesse eine wichtige Bedeutung zu (Petersen 2004). Mit der Bezeichnung LKB werden Defizite beschrieben, die das häufig beobachtete Nachlassen kognitiver Leistungen im Gefolge des physiologischen Alterungsprozesses überschreiten, ohne jedoch in ihrer Ausprägung einer dementiellen Erkrankung gleichzukommen (Winbled et al. 2004). Typischerweise lassen sich leichte Einbußen vor

allem im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses wie auch der Aufmerksamkeit objektivieren, ohne dass diese Einbußen erhebliche Alltagsrelevanz besitzen (Kurz et al. 2004). Die Prävalenzangaben zur LKB schwanken zwischen den Studien, jedoch kommen alle Studien einheitlich zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz der LKB in der älteren Bevölkerung rund doppelt so hoch ist wie die der Demenz (Bischkopf et al. 2002, Busse et al. 2003, DeCarli 2003, Hanninen et al. 2002, Meguro et al. 2004, Tognoni et al. 2005). Personen mit einer LKB tragen gegenüber gesunden Älteren ein signifikant erhöhtes Risiko, im weiteren Verlauf an einer Demenz zu erkranken. In der Literatur werden dabei zum Teil weitauseinander liegende Progressionsraten zwischen 6 und 25% pro Jahr berichtet, im Vergleich zu einer Rate von 1-2% bei kognitiv unauffälligen älteren Personen (Petersen et al. 2001). Längsschnittstudien konnten zeigen, dass etwa 50% der Patienten mit einer LKB im Verlauf der nächsten Jahre ein dementielles Syndrom entwickelten (Bischkopf et al. 2002). Des Weiteren gibt es Befunde, die belegen, dass Personen mit einer LKB nicht nur qualitativ ähnliche kognitive Defizite aufweisen wie Demenzpatienten (natürlich in abgeschwächter Ausprägung) (Hodl et al. 2005), sondern sich in bildgebenden Studien auch ähnliche neurodegenerative Veränderungen bei dieser Personengruppe nachweisen lassen (Ackl et al. 2005, Goekoop et al 2004, Kantarci et al. 2000, Yetkin et al. 2005). Es wird heute allgemein angenommen, dass die LKB in den meisten Fällen ein Übergangsbereich von kognitiv gesundem Altern bis hin zur Demenz darstellt (Bruscoli & Lovestone 2004, DeCarli 2003, Förstl 2001, Morris et al. 2001). Dabei weisen die Befunde aus Langzeitstudien (Morris et al. 2001, Storandt et al. 2002) darauf hin, dass in der Mehrzahl der Fällen die LKB insbesondere ein Prädemenzstadium der Alzheimererkrankung ist (Morris & Cummings 2005). Der Übergang einer LKB in andere Demenzformen ist hingegen eher selten.

Die Diagnostik der LKB gestaltet sich oft schwierig, da die LKB nach zwei Seiten hin abgegrenzt werden muss: gegen die nicht-pathologische Leistungsminderung im Alter einerseits und gegen die Demenz andererseits. Für die Unterscheidung der LKB von altersbedingten kognitiven Einbußen gilt, dass die kognitive Leistung einer Person mit einer LKB in mindestens einem kognitiven Bereich unterhalb des Altersdurchschnitts liegen muss (Kurz et al. 2004). Das Problem hierbei ist, dass die kognitive Fähigkeit im Alter (zum einen durch das prämorbid Intelligenzniveau und zum andern durch das Alter an sich) eine starke interindividuelle Streuung aufweist. Folglich ist eine Abweichung des kognitiven Leistungsniveaus vom Altersdurchschnitt nicht immer gleichbedeutend mit dem Vorhandensein einer LKB. Bildungs- und altersnormierte psychometrische Verfahren (die

im Bereich der Demenzdiagnostik bedauerlicherweise nur teilweise und erst seit Neuerem vorliegen) könnten jedoch helfen diese Gefahr auszuräumen. Auch Verlaufsuntersuchungen (zumeist nach einem Zeitraum von 6-12 Monaten) helfen bei der Diagnosestellung einer LKB. Zeigt sich bei der Verlaufsuntersuchung eine Verschlechterung der Testergebnisse, ist eine pathologische Ursache der LKB sehr wahrscheinlich.

Ein weiteres Problem stellt die Abgrenzung der LKB von der Demenz dar. Weil die Syndrome der LKB und der Demenz auf einem Kontinuum der kognitiven Leistungsabnahme und der dadurch hervorgerufenen Alltagskompetenz angeordnet sind, erfolgt der Übergang zwischen Ihnen nicht zu einem exakt feststellbaren Zeitpunkt (Ravaglia et al. 2006). Cut-Off Werte psychometrischer Verfahren geben Anhaltspunkte, eine genaue Trennung zwischen LKB und Demenz ist jedoch nicht möglich.

Bisher fehlen gesicherte Behandlungsmöglichkeiten der LKB, da sich die pharmazeutische Forschung in den zurückliegenden zehn Jahren sehr einseitig auf die Demenz konzentriert hat (Allain et al. 2004, Kurz et al. 2004). Jedoch weisen Befunde aus neueren Studien darauf hin, dass Memantine und Azetylcholinesterasehemmer auch bei Patienten mit einer LKB eine Verlangsamung der Krankheitsprogression bewirken können (DeCarli 2003, Petersen & Morris 2005).

4.2 Klinische Befunde

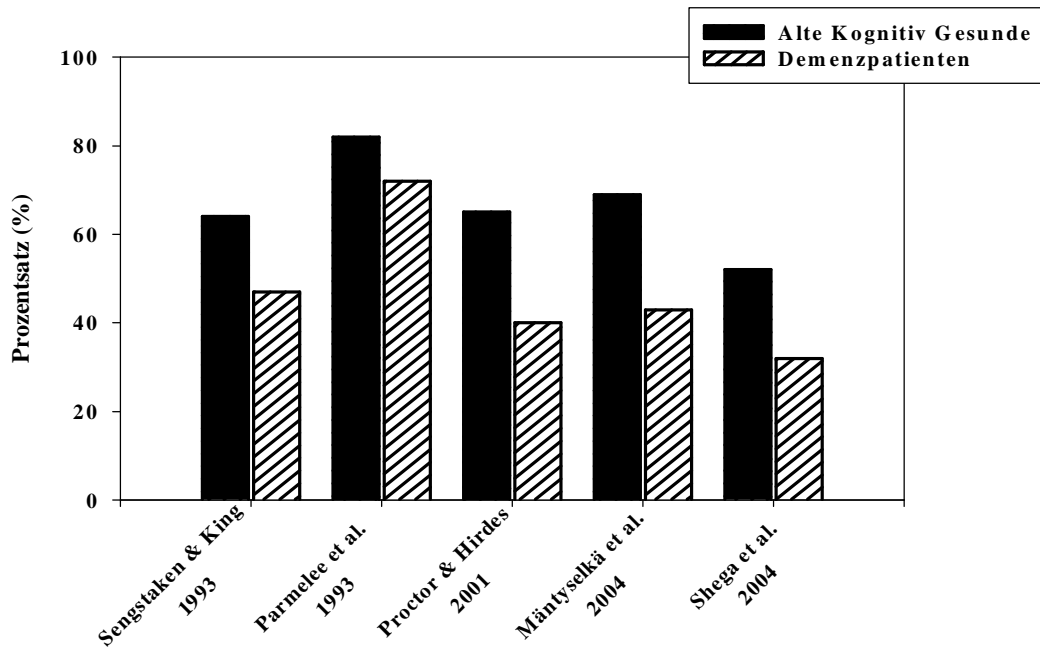
Die wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Thema „Schmerz und Demenz“ ist relativ neu und erst in den letzten Jahren hat das Interesse an diesem Thema erheblich zugenommen. Dies wird besonders bei Betrachtung der Anzahl von Veröffentlichungen zu diesem Themengebiet deutlich. Wurden in den Jahren 1990 bis 1999 nur etwa zehn Artikel zum Thema „Schmerz und Demenz“ in internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht, so stieg diese Anzahl allein in dem relativ kurzen Zeitraum von 2000 bis Mitte 2005 auf über 40 Artikel an (PubMed Suche vom 11.08.2005). Dieses steigende Interesse an dem Thema „Schmerz und Demenz“ hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass das Thema „Demenz“ im Allgemeinen in den letzten Jahren zunehmende Beachtung in der Öffentlichkeit findet, was wiederum durch die steigende Zahl von Demenzkranken begründet ist.

Die Befundlage klinischer Studien ist recht homogen und weist auf deutliche Veränderungen im Schmerzerleben bei Demenzpatienten hin. Sowohl der Schmerzbericht (subjektive Angaben über Schmerzen) als auch die Einnahme von Analgetika scheint im Vergleich zu kognitiv gesunden Personen der gleichen Altersklasse signifikant reduziert zu sein.

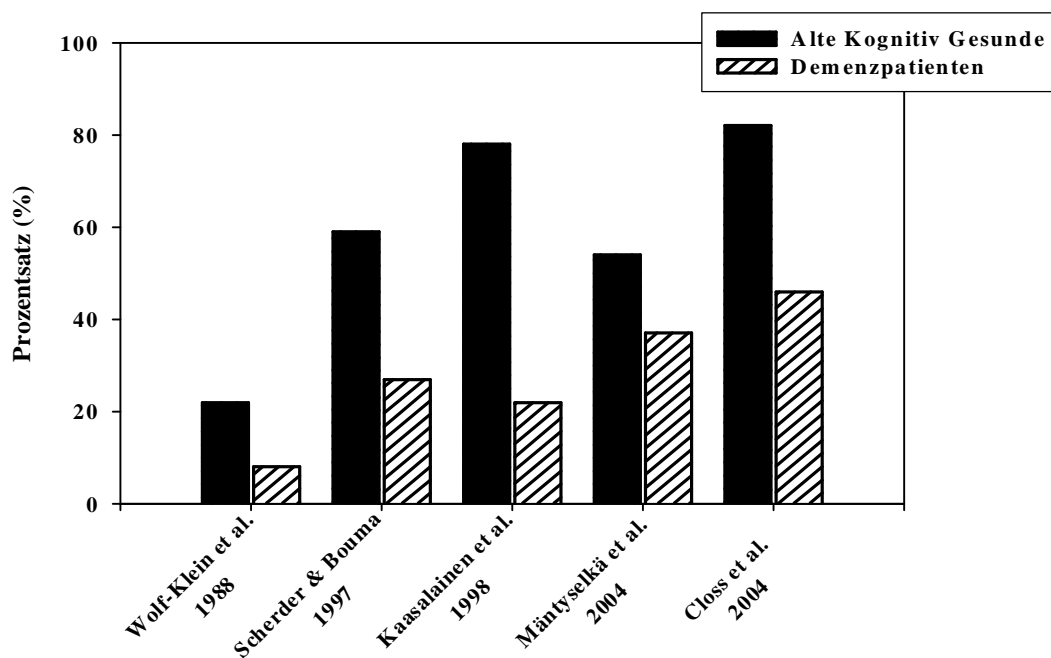
Mittlerweile liegt eine Vielzahl von klinischen Studien zu der Häufigkeit von klinischen Schmerzangaben in der älteren Bevölkerungsschicht vor. Es ist bemerkenswert, dass trotz Einsatz unterschiedlicher Erhebungsinstrumente (Schmerzskalen, Fragebögen, Schmerzinterviews usw.) und Untersuchung von unterschiedlichen Populationen (Heimbewohner, Geriatrische Patienten usw.) die Ergebnisse der Studien einheitlich darauf hinweisen, dass Demenzpatienten gemessen an ihrer Altersgruppe signifikant seltener über Schmerzen klagen (siehe Abbildung 4a) (Cook et al. 1999, Feldt 2000, Huffman et al. 2000, Mäntyselkä 2004, Marzinski 1991, Proctor & Hirdes 2001, Shega et al. 2004). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass diese Abnahme des klinischen Schmerzberichtes positiv mit dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung korreliert ist, so nimmt die Häufigkeit des Schmerzberichtes mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung deutlich ab (Parmelee 1996, Shega et al. 2004). Doch nicht nur der Schmerzbericht zeigt sich bei älteren Menschen, die an einer Demenz leiden, stark vermindert, sondern auch die Verschreibung bzw. die Einnahme von Analgetika fällt bei Demenzpatienten im Vergleich zu kognitiv gesunden Personen deutlich geringer aus (siehe Abbildung 4b). So konnte unabhängig von der Art des Analgetikums (NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), Opioide, usw.) in unterschiedlichen Populationen (Heimbewohner, Geriatrische Patienten usw.) gezeigt werden, dass Demenzpatienten signifikant seltener Schmerzmittel verschrieben bekommen als nicht-demente ältere Personen (Closs et al. 2004, Horgas & Tsai 1998, Kaasalainen 1998, Mäntyselkä 2004, Scherder 2000, Scherder & Bourma 1997, Wolf-Klein et al. 1988). Wie die Häufigkeit des klinischen Schmerzberichtes, so nimmt auch die Häufigkeit der Analgetika-Verschreibung mit dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung deutlich ab (Closs et al. 2004).

Abbildung 4: Angaben aus unterschiedlichen Studien zum Klinischen Schmerzbericht und zur Verschreibung von Analgetika bei Demenzpatienten und jeweils einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe

a) Klinischer Schmerzbericht (Prozentsatz der kognitiv Gesunden bzw. der Demenzpatienten die über Schmerzen berichten)



b) Verschreibung von Analgetika (Prozentsatz der kognitiv Gesunden bzw. der Demenzpatienten die Analgetika verschrieben bekommen)



Wie lassen sich dieser verminderte klinische Schmerzbericht und die reduzierte Verschreibung von Schmerzmitteln bei Demenzpatienten (im Vergleich zu nicht-dementen älteren Personen) erklären?

Könnte es im Verlauf der Demenz zu einer Abnahme schmerzauslösender Erkrankungen kommen und dies der Grund für den geringeren Schmerzbericht und die geringere Analgetika-Verschreibung sein? Es scheint unwahrscheinlich, dass eine Abnahme schmerzauslösender Erkrankungen bei Demenzpatienten der ausschlaggebende Grund hierfür ist, denn selbst bei gleichen Erkrankungsbildern fällt der Schmerzbericht und die Verschreibung von Analgetika bei Demenzpatienten geringer aus als bei kognitiv gesunden Patienten (Morrison et al. 2000, Proctor & Hirdes 2001). Einige Autoren vermuten vielmehr, dass es aufgrund der neuronalen Degeneration (insbesondere die neuronale Degeneration im Rahmen der Alzheimerdemenz) auch zu Veränderungen in schmerzrelevanten Hirnstrukturen kommt, was eine Abschwächung des Schmerzerlebens mit Fortschreiten der Erkrankung zur Folge haben könnte (Frampton, 2003, Scherder et al. 2005). Andere Autoren wiederum argumentieren, dass sowohl der reduzierte klinische Schmerzbericht als auch die reduzierte Analgetika-Verschreibung primär durch Einbußen in der verbalen Schmerzkommunikation verursacht sind und Demenzpatienten – bei unverändertem Schmerzerleben – nicht mehr in der Lage sind, den Zustand „Schmerz“ zu kommunizieren (Marzinski 1991, Parmelee 1996, Lane 2004, Melding 2004). Träfe dies zu, so würde dies auf eine dramatische Schmerzmittelunterversorgung der Demenzpatienten hindeuten.

Welche mit der Alzheimerschen Erkrankung in Zusammenhang stehenden Veränderungen treten in Schmerzerleben und -kommunikation auf, die das seltenere Beklagen von Schmerz erklären können? Bei der Beantwortung dieser Frage reichen klinische Studien alleine nicht aus. Wie auch bei Untersuchung der Alterseffekte auf das Schmerzerleben, müssen experimentelle Studien herangezogen werden, da es nur im experimentellen Vorgehen möglich ist, das Schmerzerleben unabhängig von dem potentiell oder tatsächlich gewebeschädigenden Reiz (Noxe) zu erfassen.

4.3 Experimentelle Befunde

Bislang gibt es nur wenige experimentelle Studien zur Schmerzverarbeitung bei Demenzpatienten. Erst in den letzten Jahren, nachdem in einer Vielzahl klinischer Studien die verminderte Verschreibung von Analgetika und die damit verbundene Frage nach einer möglichen Schmerzmittelunterversorgung bei Demenzpatienten thematisiert worden ist, scheint das Interesse an diesem Forschungsgebiet zugenommen zu haben. Leider liegen bislang lediglich experimentelle Studien zur Schmerzverarbeitung bei Alzheimer-Patienten vor. Der Einfluss anderer Demenzformen auf die Schmerzverarbeitung wurde bislang experimentell noch nicht untersucht. Aus diesem Grund ist die Verallgemeinerung der nachfolgenden Befunde limitiert und gilt ausschließlich für die Alzheimerdemenz.

Trotz der geringen Anzahl von experimentellen Studien zur Schmerzverarbeitung bei Alzheimer-Patienten wurde dennoch mit einer Vielfalt an Hypothesen und Untersuchungsmethoden operiert. Die experimentelle Befundlage ist erfreulich homogen und wird im Folgenden, unterteilt nach verwendetem Messparameter, dargestellt.

4.3.1. Subjektive Schmerzangaben

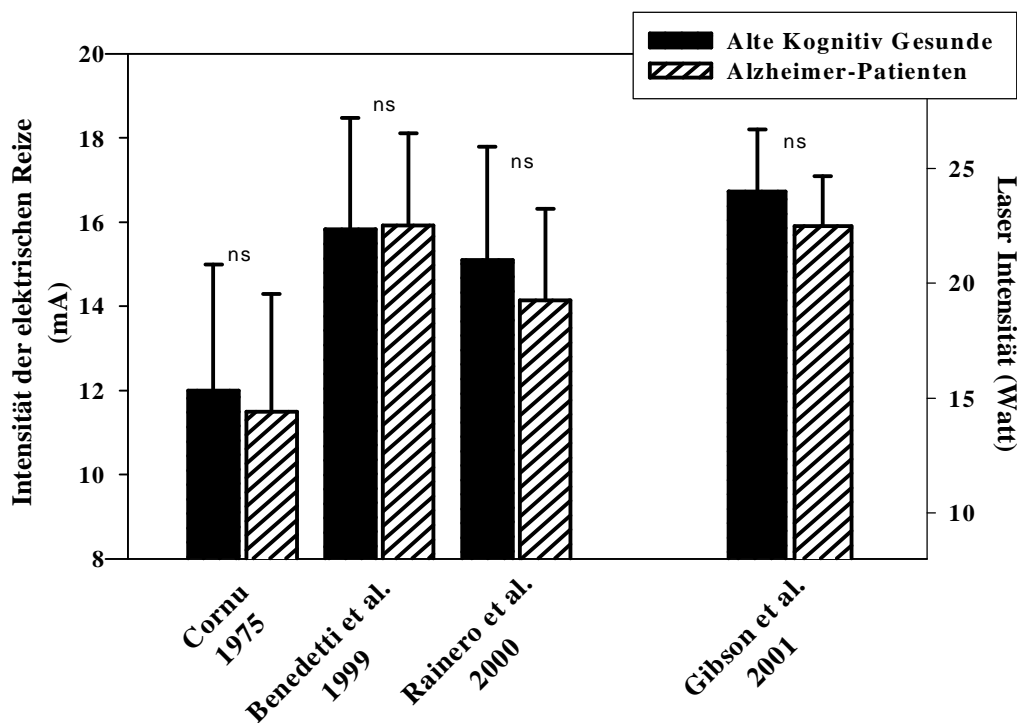
4.3.1.1. Schmerzschwelle

In der Mehrzahl der experimentellen Untersuchungen zu alzheimerbedingten Veränderungen des Schmerzerlebens wurde die Schmerzschwelle als Messparameter eingesetzt. Die Schmerzschwelle scheint ein relativ geeigneter Messparameter für die Untersuchung von Alzheimer-Patienten zu sein, da ihre Erfassung nur vergleichsweise geringe kognitive Anforderungen an den Probanden stellt (es ist nur die Unterscheidung schmerzhaft oder nicht schmerzhaft zu treffen) (siehe auch Abschnitt 2.2.1.1.). Es wurden elektrische, mechanische wie auch thermische Reize zur Schmerzinduktion verwendet. Bezüglich des kognitiven Status der untersuchten Alzheimer-Patienten (gemessen mit dem Mini Mental Status Examination (MMSE, Folstein et al. 1975)) nahmen schwer beeinträchtigte bis leicht beeinträchtigte Patienten an den Studien teil (MMSE Range von 2 bis 19 Punkten). Im Mittel lag der MMSE Score in den Studien bei etwa 15 Punkten, was einer mittelgradigen kognitiven Beeinträchtigung entspricht.

Wie aus Abbildung 5 ersichtlich wird, ergaben sich bezüglich der Schmerzschwelle keine signifikanten Unterschiede zwischen den Alzheimer-Patienten und den kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollpersonen. Die Schwelle, von der ab Reize als schmerzhaft bewertet werden, scheint folglich nicht durch die Alzheimer-Erkrankung verändert zu sein.

Dieses Ergebnis ist umso überzeugender, als es gleichermaßen in verschiedenen Studien mit ganz unterschiedlichen Schmerzinduktionsmethoden erzielt wurde.

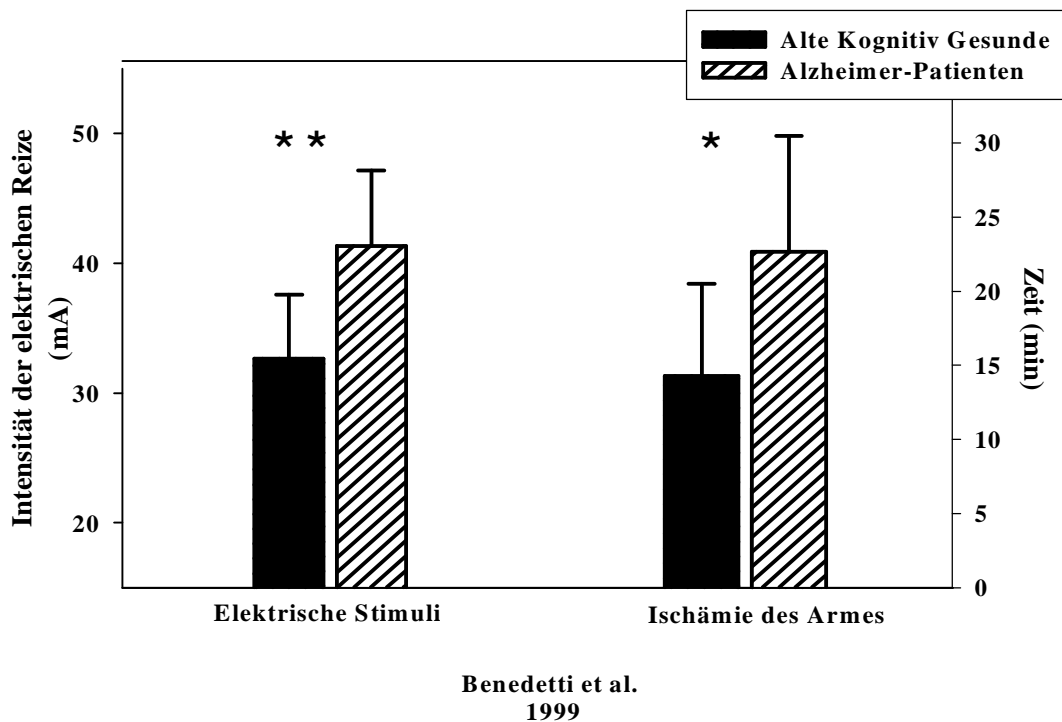
Abbildung 5: Angaben aus unterschiedlichen Studien zur Schmerzschwelle (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei Alzheimer-Patienten und jeweils einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe



4.3.1.2. Toleranzschwelle

Bezüglich der Toleranzschwelle weisen die Befunde hingegen auf deutliche demenzassoziierte Veränderungen hin (siehe Abbildung 6). So unterschied sich die Toleranzschwelle signifikant zwischen den kognitiv beeinträchtigten und unbeeinträchtigten Probanden. Benedetti et al. (1999) konnten unter Verwendung elektrischer Reize und experimentell induzierter Ischämie des Armes zeigen, dass bei unveränderter Schmerzschwelle die Toleranzschwelle bei den Alzheimer-Patienten signifikant erhöht war. Dies deutet auf eine Abschwächung der Schmerzsensibilität für stärkere Schmerzreize im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung hin.

Abbildung 6: Angaben aus unterschiedlichen Studien zur Toleranzschwelle (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei Alzheimer-Patienten und jeweils einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe



Anmerkung: * für $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ für signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

Insgesamt weisen die Schwellenbefunde somit daraufhin, dass die Schwelle, von der ab Reize als schmerzhaft bewertet werden, bei Alzheimer-Patienten unverändert bleibt, die Toleranzschwelle hingegen deutlich erhöht ist. Somit scheint die Spanne vom Einsetzen der Schmerzempfindung bis hin zum nicht mehr tolerablen Schmerz bei den Alzheimer-Patienten größer zu sein, als dies bei den kognitiv unbeeinträchtigten Personen der Fall ist.

4.3.1.3. Schmerzeinschätzung mittels Skalen

Als weiteren Messparameter zur Untersuchung von alzheimerbedingten Veränderungen des Schmerzerlebens setzten die Autoren einiger Studien Einschätzskalen ein, mittels derer die subjektive Schmerzbewertung erfasst werden kann. In zwei Studien wurden Kategoriale Skalen zur Schmerzerfassung eingesetzt (Gibson et al. 2001, Rainero et al. 2000), während in einer Studie eine VAS-Skala verwendet wurde (Porter et al. 1996). Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien lag darin, dass Porter et al. (1996) eine Blutabnahme (unterteilt in eine Baseline-Phase (11 Minuten), eine Vorbereitungsphase

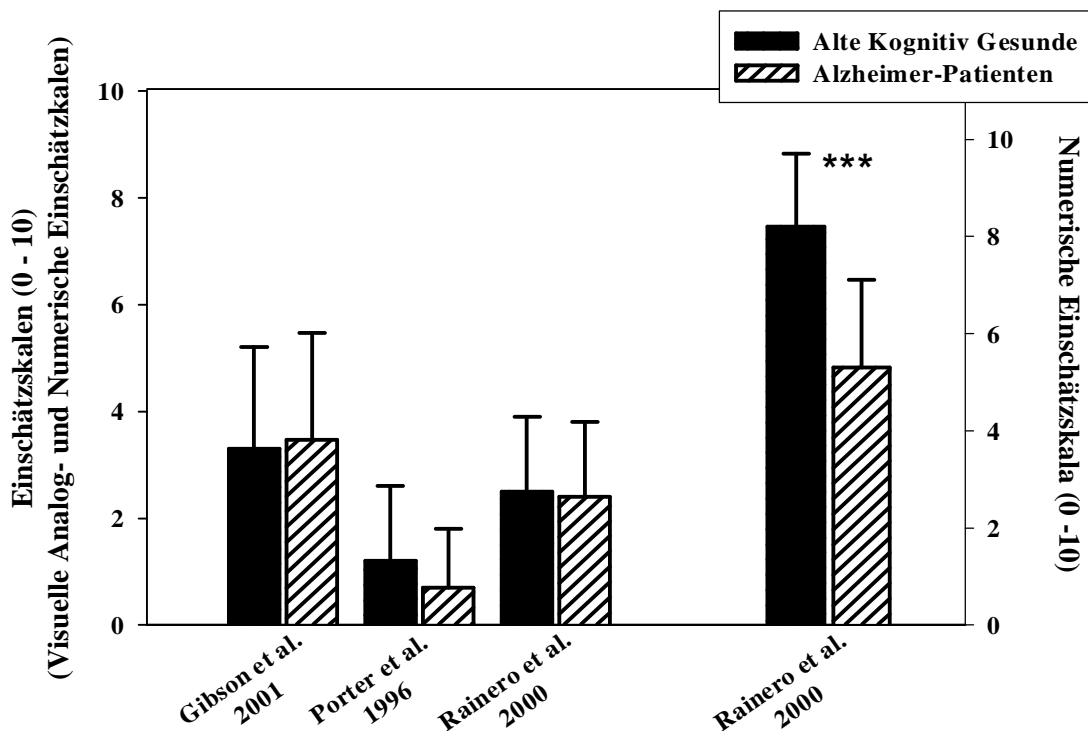
(Desinfizierung der Haut, Hervorholen der Spritze, ca. 1 Minute) und der eigentlichen Schmerzinduktion, dem Nadelstich (inklusive Einstich bis zum Herausziehen der Nadel, ca. 1.5 Minuten)) – und keine exakt kontrollierbaren Reize – zur Schmerzinduktion verwendeten. Gibson et al. (2001) und Rainero et al. (2000) hingegen setzten thermische bzw. elektrische Reize ein.

Trotz dieser Unterschiede sind die Befunde bezüglich der subjektiven Schmerzbewertung erstaunlich homogen und stimmen erfreulicherweise mit den Ergebnissen, die aus der Erhebung von Schmerz- und Toleranzschwelle gewonnen worden sind, überein.

Schmerzreize mit geringer bis mittlerer Intensität (eher im Schmerzschwellenbereich liegend) werden von Alzheimer-Patienten im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten Personen als ähnlich schmerzhaft bewertet (siehe Abbildung 7, linke Seite). Porter et al. (1996) untersuchten neben Gruppenunterschieden zusätzlich den Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung der Alzheimer-Patienten und der Schmerzbewertung des Nadelstiches (im Rahmen der Blutabnahme). Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Folglich scheint es im Verlauf der Alzheimererkrankung (zumindest von leichter bis hin zu mäßiger Demenz) zu keinen Veränderungen in der Schmerzbewertung von geringen Schmerzintensitäten zu kommen.

Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich erst bei Verwendung von Schmerzreizen mit deutlich höherer Intensität (eher im Toleranzschwellenbereich liegend, siehe Abbildung 7, rechte Seite). Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden diese von den Alzheimer-Patienten als signifikant weniger schmerzhaft bewertet (Rainero et al. 2000). Dies deutet – wie auch die Ergebnisse zur Toleranzschwelle – auf eine erniedrigte Reagibilität im oberen Schmerzbereich bei den Alzheimer-Patienten hin.

Abbildung 7: Angaben aus unterschiedlichen Studien bezüglich der subjektiven Schmerzbewertung experimenteller Schmerzreize (Mittelwerte und Standardabweichungen) von Alzheimer-Patienten und jeweils von einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe



Anmerkung: * für $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ für signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

4.3.1.4. Validität der Schmerzangaben von Demenzpatienten

Bei Erhebung des verbalen Schmerzberichtes wäre es wichtig, in jedem Falle Auskunft über die realisierte Validität dieses Messparameters zu geben. Mag es der Mehrzahl von Demenzpatienten noch möglich sein, Angaben zur Schmerzschwelle zu machen (es ist lediglich die Unterscheidung zwischen nicht schmerzhaft und schmerzhaft zu treffen), so ist zu erwarten, dass bei Einsatz von Einschätzskalen deutlich mehr Schwierigkeiten auftreten, da diese deutlich mehr kognitive Anforderungen an den Probanden stellen. Inwieweit waren die Alzheimer-Patienten überhaupt noch in der Lage, die Skalen in den verschiedenen Studien adäquat zu verwenden? Die Studienberichte enthalten diesbezüglich leider nur sehr wenige Angaben. Allein Porter et al. (1996) berichten, dass Demenzpatienten bereits bei relativ geringfügigen kognitiven Einbußen Schwierigkeiten bei Benutzung der Visuellen Analogskala (VAS) hatten. Stärker beeinträchtigte Patienten zeigten sich teilweise völlig unfähig, den Schmerzreiz mit Hilfe der VAS-Skala zu

bewerten. Bemerkenswert ist auch der Versuch von Gibson et al. (2001), die Reliabilität der Schwellenangaben zu überprüfen. Obwohl ausschließlich Alzheimer-Patienten ohne Kommunikationseinbußen in die Studie miteingeschlossen wurden, zeigte sich ein bedeutsamer Unterschied zwischen den kognitiv unbeeinträchtigten Probanden und den Alzheimer-Patienten. Die Schmerzschwellenangaben der Alzheimer-Patienten waren signifikant weniger reliabel als die der Kontrollgruppe. In den anderen Studien fehlen leider solche Angaben.

Es ist schwer nachvollziehbar, weshalb ein Großteil der experimentellen Studien die Frage nach der Fähigkeit der Demenzpatienten, subjektive Schmerzangaben zu machen, außer Acht lässt, da doch der Abbau sprachverarbeitender Prozesse ein charakteristisches Symptom der Alzheimererkrankungen ist (siehe Abschnitt 4.1.4.1.). So belegen auch Befunde aus klinischen Schmerzstudien, dass die Fähigkeit, Schmerzen auf gängigen Schmerzskalen zu bewerten, bei Demenzpatienten deutlich eingeschränkt ist. Etwa ein Viertel der Demenzpatienten können trotz gezielter Fragen keine eindeutigen Aussagen über ihre Schmerzen machen (Basler et al. 2001, Krulewitch et al. 2000, Horgas & Elliott 2004, Kaasalainen & Crook 2004). Die eingeschränkte Fähigkeit steht im engen Zusammenhang mit dem Grad der kognitiven Einbußen; so nimmt die Fähigkeit, Schmerzen auf gängigen Schmerzskalen zu bewerten, mit zunehmenden Schweregrad der Demenzerkrankung signifikant ab (Parmelee 1996, Porter et al. 1996, Scherder & Bourma 2000).

In den letzten Jahren wurde mehrfach der Versuch unternommen, möglichst einfach strukturierte Schmerzskalen zu entwickeln, die auch bei Demenzpatienten das Schmerzerleben valide abzubilden vermögen (Chibnall & Tait 2001, Fuchs-Lacelle & Hadjistavropoulos 2004, Krulewitch et al. 2000, Pautex et al. 2005, Warden et al. 2003). Unter anderem wurde versucht, Schmerzskalen, die speziell für Kinder entwickelt wurden, auch bei Demenzpatienten einzusetzen (Krulewitch et al. 2000, Pautex et al. 2005, Scherder & Bourma 2000, Scherder et al. 2001). Oftmals sehen diese Skalen so aus, dass die Intensität des Schmerzerlebens anhand von lachenden, neutralen und weinenden Gesichtern bewertet werden soll (Faces Pain Scale, FPS). Inwieweit sich diese Skalen für den Einsatz bei Demenzpatienten eignen, ist noch unklar, da die Autoren der Studien diesbezüglich zu kontroversen Schlussfolgerungen kommen. Während Krulewitch et al. (2000) wie auch Scherder & Bourma (2000) berichten, dass die Demenzpatienten durchaus in der Lage waren, Schmerzangaben mit Hilfe der FPS abzugeben, so deuten die Befunde

von Pautex et al. (2005) und Scherder et al. (2001) darauf hin, dass die Demenzpatienten bei der Benutzung der FPS deutliche Verständnisschwierigkeiten zeigten. Ungeachtet dieser kontroversen Befunde kann jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass bei Demenzpatienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung die Fähigkeit zur subjektiven Schmerzbewertung – unabhängig von der eingesetzten Schmerzskala – erheblich eingeschränkt ist. Aus diesem Grunde ist es notwendig, bei Demenzpatienten vermehrt auch nonverbale Schmerzindikatoren einzusetzen, um multimethodisch eine valide Erfassung des Schmerzerlebens zu sichern.

4.3.2. Nonverbale Schmerzindikatoren

Dies wurde in einigen der experimentellen Studien zu Veränderungen des Schmerzerlebens bei Alzheimer-Patienten bereits versucht umzusetzen. Als nonverbale Schmerzindikatoren wurden bislang die mimische Schmerzreaktion, vegetative Schmerzreaktionen und schmerzkorrelierte Hirnpotentiale bei Demenzpatienten untersucht.

4.3.2.1. Mimische Schmerzreaktion

Es gibt bislang drei Studien, in denen die mimische Schmerzreaktion als Maß der nonverbalen Schmerzkommunikation bei Demenzpatienten erfasst wurde (Hadjistavropoulos et al. 1997, Hadjistavropoulos et al. 2000, Porter et al. 1996). Kritisch ist anzumerken, dass in keiner dieser Studien exakt kontrollierte Reize zur Schmerzinduktion verwendet wurden, sondern die mimische Schmerzreaktion während der Blutabnahme (unterteilt in eine Baseline-Phase (11 Minuten), einer Vorbereitungsphase (Desinfizierung der Haut, Hervorholen der Spritze, ca. 1 Minute) und der eigentlichen Schmerzinduktion, dem Nadelstich (inklusive Einstich bis zum Herausziehen der Nadel, ca. 1.5 Minuten)) (Porter et al. 1996), Injektion zum Zwecke einer Grippeimpfung (unterteilt in eine Baseline-Phase (1 Minute), einer Vorbereitungsphase (Desinfizierung der Haut, 10 Sekunden) und der eigentlichen Schmerzinduktion, dem Nadelstich (inklusive Einstich bis zum Herausziehen der Nadel, ca. 10 Sekunden)) (Hadjistavropoulos et al. 1997) und während physiotherapeutischen Übungen bei Patienten mit Rückenschmerzen (unterteilt in folgende Übungen: Sitzen (2 Minuten), Stehen (2 Minuten) und Gehen (2 Minuten)) (Hadjistavropoulos et al. 2000) erfasst wurden. Ein weiterer Schwachpunkt besteht in der mangelhaft realisierten Demenzdiagnostik in den Studien, zumindest in den zwei Studien von Hadjistavropoulos et al. (1997, 2000). So bestand das Einschlusskriterium in die Gruppe der Demenzpatienten alleinig in der Objektivierung

kognitiver Defizite, so dass keine Aussage darüber gemacht werden konnte, um welche Demenzform es sich bei den untersuchten Probanden handelte.

In allen drei Studien wurde die mimische Schmerzreaktion mit Hilfe des Facial Action Coding Systems analysiert (FACS, siehe Abschnitt 2.2.2.1.).

Einstimmig dokumentieren die drei Studien, dass die Demenzpatienten – im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden – während der „Schmerzstimulation“ mimisch signifikant stärker reagierten. Diese gesteigerte mimische Schmerzreaktion zeigte sich des Weiteren signifikant mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung korreliert. Wie lässt sich diese gesteigerte mimische Schmerzreaktion bei den Demenzpatienten erklären? Ist sie vielleicht Ausdruck eines gesteigerten Schmerzerlebens? Die Autoren der drei Studien kommen trotz homogener Datenlage zu kontroversen Schlussfolgerungen. Hadjistavropoulos et al. (1997, 2000) interpretieren die gesteigerte Mimikreaktion der Demenzpatienten tatsächlich als Ausdruck eines gesteigerten Schmerzerlebens. Porter et al. (1996) hingegen führen die gesteigerte mimische Schmerzreaktion allein auf eine schmerz-unspezifische Zunahme aller möglichen mimischen Akte zurück, die nicht als Schmerzausdruck zu interpretieren seien. Es ist nicht schlüssig zu entscheiden, welche dieser Dateninterpretationen nun die zutreffendste ist, da die Analysen der FACS kodierte Mimikreaktionen in allen drei Studien deutliche Mängel aufweisen. So ist kritisch anzumerken, dass die sonst übliche Auswahl von schmerzspezifischen Muskelbewegungen aus einer Menge von insgesamt 44 möglichen Muskelbewegungen (diese Anzahl so genannter Action Units gibt das FACS vor) in den Studien von Hadjistavropoulos (1997) und Porter et al. (1996) gänzlich vernachlässigt wird. In diesen beiden Studien werden alle nach Schmerzstimulation gezeigten mimischen Akte – angefangen vom etwaigen Augenzwinkern bis zum Einsaugen der Wangen – zu einem Mimikscore zusammengefasst. Allein in der Studie von Hadjistavropoulos et al. (2000) wird die Anzahl der Muskelbewegungen auf eine Auswahl von 17 Action Units reduziert. Diese 17 AUs hatten sich in früheren Schmerzstudien als schmerzrelevant gezeigt. Üblicherweise basiert die Auswahl schmerzrelevanter Action Units jedoch darauf, dass diese Action Units mit einer gewissen Auftrittshäufigkeit gezeigt werden müssen (von mindestens 5%), um als schmerzrelevant zu gelten (Craig et al. 1991, Craig & Patrick 1985, Hadjistavropoulos 1996, Hadjistavropoulos 2002, LaChapelle et al. 1999). Da diese Auswahl schmerzrelevanter Action Units nicht oder nur in Teilen erfolgte, lässt sich aus den Befunden `einer gesteigerten schmerzevozierten Mimikreaktion´ der Demenzpatienten nicht schließen, ob diese auf einen schmerzspezifischen oder unspezifischen Anstieg

zurückzuführen ist. Nur ein schmerzspezifischer Anstieg der Mimikreaktion könnte auf ein womöglich erhöhtes Schmerzerleben der Demenzpatienten hindeuten. Es gilt daher durch weitere Studien zu klären, ob allein diese schmerzspezifischen mimischen Akte bei den Demenzpatienten zunehmen.

Befunde aus Studien zur emotionalen Mimikreaktion dementieller Patienten (z.B. Ärger, Freude, Wut, Trauer) belegen, dass Demenzpatienten bis ins fortgeschrittene Stadium der Erkrankung emotionales Ausdrucksverhalten in ihrer Mimik zeigen (Asplund et al. 1995, Bär et al. 2003, Magai et al. 1996, Re 2003 und 2004). Hierbei zeigten sich die emotionalen Mimikreaktionen der Demenzpatienten durchaus differenziert. Jedoch traten zusätzlich zu den emotionsspezifischen Mimikreaktionen stereotype mimische Akte auf, wie z.B. das Einsaugen der Wangen oder eine Bewegung des Kiefers (Re 2003). Die Autoren der Studien kommen dennoch zu dem Schluss, dass trotz Überlagerung stereotyper Mimikreaktionen die Demenzpatienten bis ins fortgeschrittene Stadium der Demenz fähig sind, emotionales Erleben valide über die Mimikreaktion zu kommunizieren (Bär et al. 2003, Magai et al. 1996, Re 2003, 2004). Diese Befunde lassen hoffen, dass Demenzpatienten auch ihr Schmerzerleben noch valide über die Mimikreaktion kommunizieren können.

4.3.2.2. Vegetative Schmerzreaktionen – Blutdruck und Herzrate

Es sind derzeit drei Studien veröffentlicht, die sich mit etwaiger Veränderung der schmerzevozierten Herzratenreaktion bei Alzheimer-Patienten beschäftigen (Benedetti et al. 2004, Porter et al. 1996, Rainero et al. 2000). Nur in einer dieser drei Studien wurde zusätzlich der systolische Blutdruck als vegetative Schmerzkomponente erhoben. Rainero et al. (2000), Benedetti et al. (2004) und Rainero et al. (2000) verwendeten elektrische Reize zur Schmerzinduktion, während Porter et al. (1996) eine Blutabnahme (unterteilt in eine Baseline-Phase (11 Minuten), einer Vorbereitungsphase (Desinfizierung der Haut, Hervorholen der Spritze, ca. 1 Minute) und der eigentlichen Schmerzinduktion, dem Nadelstich (inklusive Einstich bis zum Herausziehen der Nadel, ca. 1.5 Minuten)) als Schmerzinduktionsmethode verwendete.

Ähnlich wie bei den subjektiven Schmerzeinschätzungen (siehe Abschnitt 4.3.1.) zeigten sich auch hier alzheimerbedingte Veränderungen der Schmerzreaktion in Abhängigkeit davon, ob leichte oder stärkere Schmerzstimuli verwendet wurden. Bei Schmerzstimulation mit geringen Reizintensitäten (im Schmerzschwellenbereich liegend) ließen sich deutliche Gruppenunterschiede manifestieren. Der Anstieg von Herzrate und

des systolischen Blutdruck war bei den Alzheimer-Patienten im Vergleich zur kognitiv unbeeinträchtigten Kontrollgruppe signifikant vermindert (Porter et al. 1996, Rainero et al. 2000). Benedetti et al. (2004) berichten zudem von signifikanter Korrelation zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der schmerzevozierten Herzratenreaktion. Demnach steigt die Herzratenreaktion nach Schmerzstimulation (von geringer Reizintensität) mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung signifikant geringer an. Interessanterweise zeigte sich bei Schmerzreizen mit stärkerer Intensität (eher im Toleranzschwellenbereich liegend), dass die Gruppenunterschiede zwischen Alzheimer-Patienten und der Kontrollgruppe schwächer ausfielen (Rainero et al. 2000). Der Anstieg der Herzfrequenz unterschied sich deutlich weniger – obwohl noch signifikant – von dem der kognitiv unbeeinträchtigten Personen. Bezüglich des systolischen Blutdrucks ergaben sich bei stärkeren Schmerzreizen keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr. Rainero et al. (2000) kommen zu dem Schluss, dass die Aktivierungsschwelle für vegetative Schmerzreaktionen bei Alzheimer-Patienten erhöht sei und erst durch Reize, die deutlich oberhalb der subjektiven Schmerzschwelle liegen, überschritten wird.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang auch die Befunde zur kardialen Reaktion auf die Vorankündigung von Schmerzreizen. In den Studien von Bendetti et al. (2004) und Rainero et al. (2000) wurden die elektrischen Reize teilweise signalisiert, während bei Porter et al. (1996) die Vorbereitungsphase (Desinfizierung der Haut) vor dem als Schmerzreiz eingesetzten Nadelstechen bei Blutabnahme als Vorankündigung galt. Auch hier ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede. Kam es bei den kognitiv gesunden Probanden bei Vorankündigung der Schmerzstimuli zu einem deutlichen Anstieg der Herzratenreaktion und des systolischen Blutdrucks, so stiegen diese bei den Alzheimer-Patienten signifikant geringer an (Porter et al. 1996, Rainero et al. 2000). Zudem korrelierte dieser verminderte Anstieg der Herzratenreaktion mit dem Ausmaß der kognitiven Einbußen (Benedetti et al. 2004). Die Autoren schließen daraus, dass Alzheimer-Patienten auf Grund ihrer kognitiven Einbußen nicht in der Lage sind, Schmerzreize adäquat zu antizipieren.

4.3.2.3. Zentralnervöses Maß der Schmerzverarbeitung: Schmerzkorrelierte Hirnpotentiale

Bislang gibt es nur eine Studie, in der schmerzkorrelierte Hirnpotentiale bei Alzheimer-Patienten untersucht wurden (Gibson et al. 2001). Die Datenlage zu evozierten

Hirnpotentialen anderer sensorischer Modalitäten (z.B. auditive, taktile) ist hingegen umfangreich und – unabhängig von der untersuchten sensorischen Modalität – einheitlich: Die evozierten Potentiale bei den Alzheimer-Patienten sind deutlich in ihrer Latenz verlängert und in ihrer Amplitude reduziert (Barrett et al. 1999, Duffy et al. 1984, Filipovic et al. 1995, Goodin et al. 1986, Marsh et al. 1990, Morgan & Murphy 2002, Zhang et al. 2001).

Schmerzkorrelierte Hirnpotentiale scheinen hingegen nur minimal durch die Alzheimer-Erkrankung beeinträchtigt zu sein. So zeigte sich in der Studie von Gibson et al. (2001) unter Verwendung thermischer Reize mit geringer Schmerzintensität nur die Latenz der schmerzkorrelierten Komponente (P400) signifikant verlangsamt. Hinsichtlich der Amplitude und der topographischen Ausbreitung der kortikalen Aktivierung ergaben sich keine Gruppenunterschiede zwischen den kognitiv beeinträchtigten Probanden und der Kontrollgruppe. Inwieweit die verlängerte Latenz klinisch von Bedeutung ist, bleibt unklar. Die Autoren selbst stufen das Ausmaß der Abweichung als klinisch wenig relevant ein und kommen zu dem Schluss, dass die Alzheimer-Erkrankung zu keiner bedeutsamen Veränderung der schmerzkorrelierten Hirnpotentiale führt.

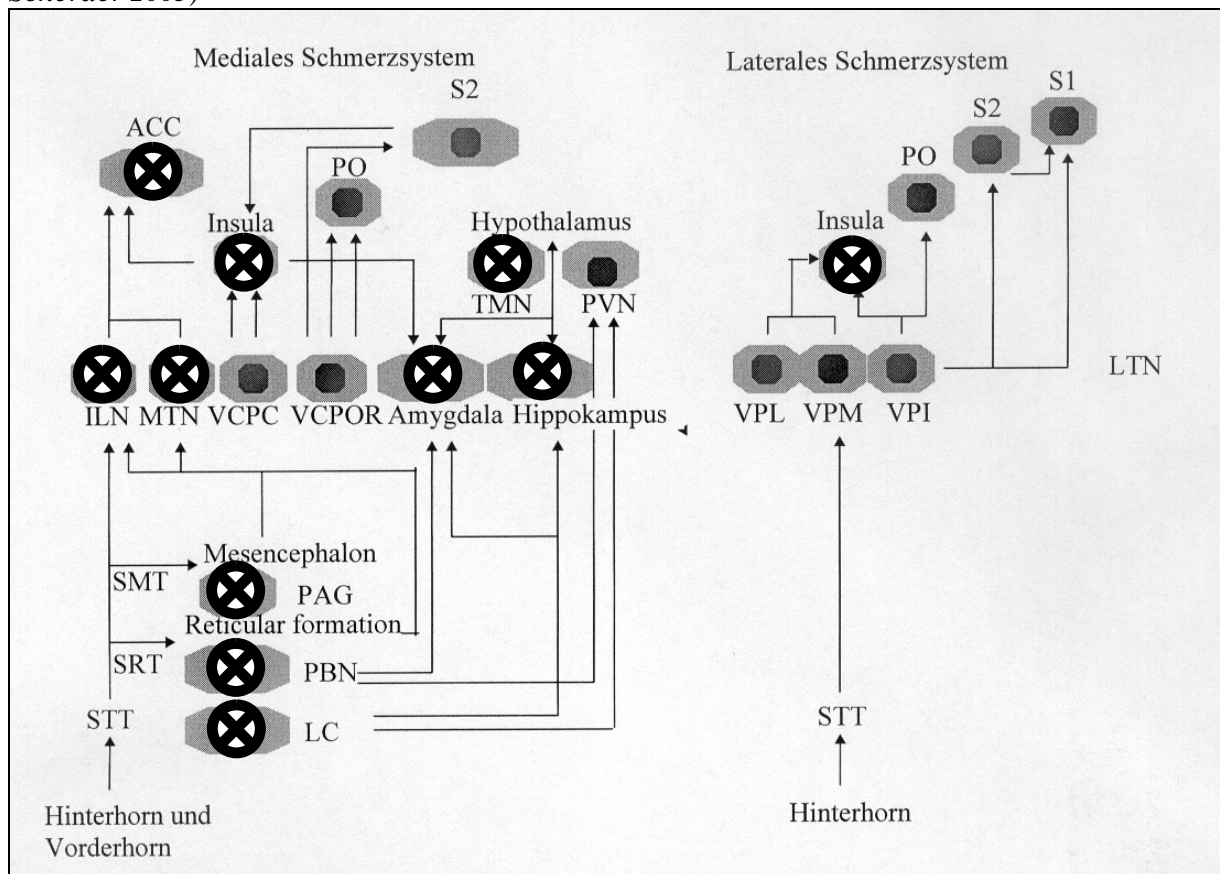
4.3.3. Neuronale Degeneration in schmerzrelevanten Hirnstrukturen

Wie lassen sich nun die experimentell gewonnenen Befunde erklären? Von vielen Autoren werden die experimentellen Ergebnisse vor dem Hintergrund neuroanatomischer Veränderungen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung interpretiert. Eine solche Interpretation scheint naheliegend, da die alzheimerbedingte neuronale Degeneration verstärkt in Arealen auftritt, in denen auch die zerebrale Schmerzverarbeitung stattfindet. Entsprechende Befunde stützen sich sowohl auf bildgebende Verfahren wie auch auf post mortem Untersuchungen.

So konnte neuronale Degeneration im Locus coeruleus (Zarow et al. 2003), im Nukleus parabrachialis (Parvizi et al. 1998, Rüb et al. 2001) und im periaquäduktalem Grau (Parvizi et al. 2000) nachgewiesen werden. Des Weiteren fand sich bei Alzheimer-Patienten deutliche Neurodegeneration in den intralaminaren und medialen Kerngebieten des Thalamus (Rüb et al. 2002), im anterioreren Gyrus cinguli (Scheff & Price 2001, Karas et al. 2004) im Hippocampus (Foundas et al. 1997, Wang et al. 2003, Csernansky et al. 2005), der Insula (Foundas et al. 1997) und der Amygdala (Callen et al. 2002, Callen et al. 2004).

Zur Veranschaulichung sind die von der neuronalen Degeneration betroffenen schmerzrelevanten Areale in Abbildung 8 gekennzeichnet. Wie hier deutlich zu erkennen ist, sind primär die Areale vom neuronalen Zelluntergang betroffen, die eher dem medialen Schmerzsystem – das maßgeblich an der Entstehung der affektiven Schmerzkomponenten beteiligt ist – zugeordnet werden (siehe Kap. 2.1.). Strukturen des lateralen Schmerzsystems hingegen (siehe Kap. 2.1.) – denen besondere Bedeutung für die Entstehung der sensorischen Schmerzkomponenten zugeschrieben wird – scheinen bei Alzheimer-Patienten weitestgehend unbeeinträchtigt zu sein (Uylings & de Brabander 2002).

Abbildung 8: Kennzeichnung der alzheimerbedingten Neurodegeneration in subkortikalen und kortikalen Strukturen des medialen und lateralen Schmerzsystems (*modifiziert nach Scherder 2003*)



ACC= Anteriorer Gyrus cinguli, ILN=Ncl. intralaminaris, LC=Locus coeruleus, LTN=Ncl. lateralis, MTN=Ncl. medialis, PAG=Periaquäduktales Grau, PBN=NCL. parabrachialis, PO=Parietales Operculum, PVN=Ncl. paraventricularis, S1& S2=primärer und sekundärer Somatosensorischer Kortex, SMT=Tractus spinomesencephalicus, SRT=Tractus spinoreticularis, STT=Tractus spinothalamicus, TMN=Ncl. tuberomamillaris, VCPC=Ncl. ventralis caudalis parvocellularis, VCPOR=Ncl. ventralis caudalis portae, VPI=Nucleus ventralis posteroinferior, VPL=Nucleus ventralis posterolateralis, VPM= Nucleus ventralis posteromedialis.

⊗ Kennzeichnung der Areale in denen neuronale Degeneration bei Alzheimer-Patienten nachgewiesen werden konnte

Diese neuroanatomischen Befunde legen die Hypothese nahe, dass es im Rahmen der Alzheimererkrankung primär zu Veränderungen im affektiven Schmerzerleben kommen sollte, wohingegen die sensorische Schmerzkomponente weitestgehend unverändert bleiben müsste.

Interessanterweise könnte diese Hypothese einen schlüssigen Erklärungsansatz für die aus den experimentellen Schmerzstudien gewonnenen Befunde liefern. So wird angenommen, dass die Toleranzschwelle und die vegetativen Schmerzreaktionen stärker die affektive Schmerzkomponente widerspiegeln, während die Schmerzschwelle und die schmerzevozierten Hirnpotentiale eher die sensorischen Schmerzkomponente abbilden sollen (Price 1988). Die durch die Alzheimer-Erkrankung unveränderte Schmerzschwelle sowie die nur geringfügig veränderten schmerzevozierten Hirnpotentiale könnten folglich durch ein relatives Erhaltensein der sensorischen Schmerzkomponente erklärt werden, was durch die relative Aussparung der somatosensorischen Areale von neurodegenerativen Prozessen untermauert wird. Die erhöhte Toleranzschwelle sowie die veränderte vegetative Schmerzreaktion wiederum, könnten durch Veränderungen der affektiven Schmerzkomponente bedingt sein, als direkte Folge von neurodegenerativen Veränderungen in Bereichen des limbischen Systems.

4.3.4. Zusammenfassung der experimentellen Befundlage

Experimentelle Studien zu demenzbedingten Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung liegen bislang leider fast ausschließlich für Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ vor. Die bislang veröffentlichten experimentellen Studien dokumentieren einheitlich, dass die Alzheimer-Erkrankung keinen Einfluss auf die Schmerzschwelle hat, also auf die Reizstärke, ab der Reize als schmerzhaft bewertet werden. Die Toleranzschwelle und die Aktivierungsschwelle für vegetative Schmerzreaktionen scheinen hingegen bei Alzheimer-Patienten deutlich erhöht zu sein. Vor dem Hintergrund der relativen Aussparung somatosensorischer Areale von neurodegenerativen Prozessen im Zuge der Alzheimer-Erkrankung wurde argumentiert, dass die Befunde für ein relatives Erhaltensein der sensorischen Schmerzkomponente sprechen. Zerebrale Systeme, die eher mit der Verarbeitung affektiver Schmerzkomponenten in Verbindung gebracht werden, scheinen hingegen durch die neuronalen Degenerationen besonders betroffen, was möglicherweise die erhöhte Toleranzschwelle und die veränderte vegetative Schmerzreaktion erklären könnte.

Als Limitierung der bisherigen Studien ist jedoch hervorzuheben, dass sich die Studien – bei Untersuchung von alzheimerbedingten Veränderungen des Schmerzerlebens – primär auf den verbalen Schmerzbericht verließen. Dieser ist jedoch bei einem Teil der Alzheimer-Patienten nicht mehr valide zu erheben. Folglich ist es fraglich, ob die oben dargestellten experimentellen Befunde, die auf der Annahme basieren, dass der verbale Schmerzbericht eine valide Messung des Schmerzerlebens von Alzheimer-Patienten darstellt, zutreffend sind. Ist wirklich die Toleranzschwelle bei Alzheimer-Patienten erhöht oder waren die Demenzpatienten kognitiv nicht mehr in der Lage zu verstehen, was Toleranz bedeutet? Experimentelle Studien müssen deshalb vermehrt auch nonverbale, schmerzspezifische Indikatoren (wie z.B. die Mimikreaktion) bei Demenzpatienten einsetzen, um multimethodisch eine valide Erfassung des Schmerzerlebens zu sichern. Erste Befunde zur mimischen Schmerzreaktion demenzkranker Personen weisen darauf hin, dass Demenzpatienten mimisch stärker auf Schmerzreize reagieren. Inwieweit dies jedoch ein Hinweis auf ein erhöhtes Schmerzerleben sein könnte, ist bislang – auf Grund methodischer Mängel der Studien – unklar. Auch experimentelle Studien zum Einfluss anderer Demenzformen (Frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz, vaskuläre Demenz) auf die Schmerzverarbeitung stehen noch aus.

5. Zusammenfassung, Fragestellungen und Hypothesenbildung

Vor Ableitung der Fragestellungen und der darauf bezogenen Hypothesen sollen die wesentlichen Befunde aus der vorausgegangenen Literaturübersicht zusammengefasst werden.

5.1. Zusammenfassung der Befunde

Die Befunde aus experimentellen wie auch klinischen Studien geben Hinweise darauf, dass es sowohl mit dem Alter als auch im Rahmen von dementiellen Erkrankungen zu deutlichen Veränderungen im Schmerzerleben kommt. Da die Demenz eine eindeutig altersassoziierte Erkrankung darstellt, ist es wichtig altersbedingte Veränderungen im Schmerzerleben von demenzbedingten Veränderungen zu trennen, um schließlich zu einem besseren Verständnis zu gelangen, welche Aspekte der Schmerzverarbeitung in welcher Art und Weise spezifisch durch die Demenz verändert sind. Hierzu ist aber einschränkend zu konstatieren, dass es nicht möglich ist, demenzspezifische Veränderungen völlig unabhängig vom Alter betrachten zu können. Dies wäre nur dann möglich, wenn der Einfluss der Demenz auf die Schmerzverarbeitung nicht nur bei älteren sondern auch bei jungen Personen untersucht werden könnte. Da sich dementielle Erkrankungen fast ausschließlich im Alter manifestieren, kann nicht auf eine junge Demenzgruppe zurückgegriffen werden, so dass es folglich nicht möglich ist, eine Konfundierung von Alters- und Demenzeinflüssen auf das Schmerzerleben völlig auszuschließen.

5.1.1. Zusammenfassung der Befunde zur Veränderung des Schmerzerlebens im Alter

Ob und welche Altersveränderungen bei klinischen Schmerzen auftreten, scheint stark vom Schmerztypus abzuhängen. Insgesamt scheint jedoch die Häufigkeit chronischer Schmerzzustände mit dem Alter anzusteigen und die Mehrzahl der Studien weist darauf hin, dass etwa 50% aller Personen über 65 Jahren unter Schmerzen leiden (Leong & Helme 2003). Ob diese altersassoziierten Veränderungen in der Schmerzprävalenz allein auf eine Zunahme der Multimorbidität (einschließlich schmerzverursachender Erkrankungen) oder

auf Veränderungen im Schmerzerleben selbst zurückzuführen sind, wird noch kontrovers diskutiert.

Die Befundlage aus experimentellen Studien zu Altersveränderungen im Schmerzerleben ist recht heterogen und deutet sowohl auf ein erhöhtes, ein vermindertes und ein unverändertes Schmerzerleben bei älteren Menschen hin (siehe Abschnitt 3.2.1.). Diese inkonsistenten Ergebnisse scheinen primär auf Unterschiede in der Schmerzinduktionsmethode zu beruhen. So zeigte sich die Schmerzschwelle bei Verwendung von thermischen Reizen bei älteren Menschen zumeist erhöht, wohingegen sich keine Altersunterschiede bei Verwendung von elektrischen Reizen objektivieren ließen. Die Schmerzschwelle für mechanische Reize indes zeigte sich zumeist mit dem Alter erniedrigt. Die Befunde zur Toleranzschwelle sind im Gegensatz zur Schmerzschwelle recht homogen und deuten - unabhängig von der verwendeten Schmerzinduktionsmethode - auf eine verminderte Schmerztoleranz im Alter hin (siehe Abschnitt 3.2.2.).

Es wird vermutet, dass eine mit dem Alter zunehmende Dysfunktionalität erregender wie auch inhibitorischer Prozesse (siehe Abschnitt 3.2.3.) die Erhöhung der Schmerzschwelle für thermische Reize wie auch die Abnahme der mechanischen Schmerzschwelle und der Toleranzschwelle bedingt. So wird die erhöhte Schmerzsensibilität für mechanische Reize und die verminderte Schmerztoleranz auf Einbußen der endogenen Schmerzhemmung zurückgeführt (siehe Abschnitt 3.2.4.). Hingegen wird als Erklärung für die verminderte thermische Schmerzsensibilität im Alter zumeist eine altersbedingte Dysfunktionalität der nozizeptiven A δ - und C-Fasern angeführt (3.2.4.).

5.1.2. Zusammenfassung der Befunde zur Veränderung des Schmerzerlebens bei dementiellen Erkrankungen

Aus klinischen Studien ist bekannt, dass Demenzpatienten im Vergleich zur Altersgruppe deutlich weniger über Schmerzen berichten und deutlich weniger Analgetika verschrieben bekommen (siehe Abschnitt 4.2.). Über die zugrunde liegenden Mechanismen weiß man hingegen nur wenig. Es wird vermutet, dass sowohl Einbußen in der Fähigkeit zur Schmerzkommunikation als auch ein verändertes Schmerzerleben den verminderten klinischen Schmerzbericht und die geringeren Analgetikaeinnahme bedingen könnten.

Experimentelle Studien zu demenzbedingten Veränderungen im Schmerzerleben liegen bislang leider nur für Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ vor. Diese Studien dokumentieren einheitlich, dass die Alzheimer-Erkrankung keinen Einfluss auf die

Schmerzschwelle hat. Die Toleranzschwelle und die Aktivierungsschwelle für vegetative Schmerzreaktionen scheinen hingegen bei Alzheimer-Patienten deutlich erhöht zu sein. Als Erklärung für diese experimentellen Befunde werden zumeist die neurodegenerativen Veränderungen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung angeführt. So würde die relative Aussparung somatosensorischer Areale von neurodegenerativen Prozessen für ein Erhaltensein der sensorischen Schmerzkomponente sprechen, was in Übereinstimmung mit der unveränderten Schmerzschwelle steht. Die neuronalen Degenerationen in den zerebralen Systemen, die eher mit der Verarbeitung affektiver Schmerzkomponenten in Verbindung gebracht werden, könnten möglicherweise die erhöhte Toleranzschwelle und die veränderte vegetative Schmerzreaktion erklären.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass nicht nur das Schmerzerleben selbst, sondern auch die verbale Schmerzkommunikation bei den Demenzpatienten deutlich verändert ist. Der Schmerzbericht ist weniger reliabel und zumindest ab mittlerem bis spätem Erkrankungsstadium ist ein Großteil der Demenzpatienten nicht mehr in der Lage, Schmerzen verbal zu kommunizieren. Aus diesem Grund sind vor allem andere schmerzindikative Verhaltensmerkmale wie Körperhaltung, Bewegungen und Mimikreaktionen bei Demenzpatienten von besonderer Bedeutung. Es gibt Hinweise darauf, dass Demenzpatienten nach Schmerzstimulation mimisch deutlich aktiver sind als kognitiv gesunde Personen. Es ist bislang jedoch noch unklar, ob diese gesteigerte Mimikreaktion schmerzspezifisch ist, oder ob diese gesteigerte Mimikreaktion auf einen unspezifischen Anstieg aller möglichen mimischen Akte zurückzuführen ist. Nur ein schmerzspezifischer Anstieg der Mimikreaktion könnte Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Schmerzerleben bei Demenzpatienten sein. Des Weiteren könnte nur bei Erhalt einer schmerzspezifischen Mimikreaktion diese als Alternative zum verbalen Schmerzbericht bei Patienten mit dementiellen Erkrankungen fungieren.

5.2. Zielsetzung und Fragestellung

Die primäre Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung bestand zum einen darin, mögliche Veränderungen des Schmerzerlebens als auch der Schmerzkommunikation bei Patienten mit dementiellen Erkrankung zu untersuchen. Es galt hierbei durch Einsatz multidimensionaler Schmerzmessmethoden ein möglichst breites Spektrum an möglichen demenzassoziierten Veränderungen im Schmerzerleben und Schmerzkommunikation

abzubilden. So wurden sowohl subjektive Schmerzangaben wie auch mimische, motorische und vegetativen Schmerzindikatoren erhoben. Zum anderen bestand das Ziel darin, demenzassoziierte Veränderungen von altersassoziierten Veränderungen abzugrenzen, um der Frage nachzugehen, ob die Demenz nur eine Art „schnelleres Altern“ darstellt, oder ob die Demenz einen qualitativ völlig anderen Einfluss als das Alter auf das Schmerzerleben ausübt.

Bei der methodischen Umsetzung dieser Zielsetzungen wurden folgende innovative Aspekte intendiert:

Stichprobe:

- Bislang liegen noch keine Studien vor, die zur Erfassung von demenzassoziierten Veränderungen des Schmerzerlebens neben Demenzpatienten und altersgematchte Kontrollpersonen auch junge Probanden eingeschlossen haben. Dies scheint jedoch wichtig, um gewährleisten zu können, dass demenzspezifische Veränderungen im Schmerzerleben von altersassoziierten Veränderungen abgegrenzt werden können. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie erstmals eine junge, gesunde Kontrollgruppe miteingeschlossen.
- Des Weiteren sollten auch Personen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKBler) in die Studie eingeschlossen werden. Damit war die Absicht verbunden, etwaige Veränderungen im Schmerzerleben über unterschiedliche Ausprägungsgrade der kognitiven Beeinträchtigung hinweg (vom nicht-pathologischen bis hin zum pathologischen Beeinträchtigungen) zu untersuchen.
- Diesem Gedankengang folgend sollten auch Demenzpatienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung untersucht werden. Diese schwerbetroffene Patientengruppe wurde bislang aufgrund der deutlichen kognitiven und verbalen Einbußen, von experimentellen Untersuchungen des Schmerzerlebens ausgeschlossen, da die eingesetzten Verfahren zur Schmerzmessung primär auf subjektiven/verbalen Angaben gründeten.
- Ferner sollte sich die Stichprobe der Demenzpatienten nicht wie bisher nur auf Alzheimer-Patienten beschränken. Um Veränderungen des Schmerzerlebens bei einem größeren Spektrum an Demenzerkrankungen zu untersuchen, wurden zudem Demenzpatienten mit vaskulärer Demenz und gemischter Demenz (mixed

dementia) in die Studie eingeschlossen. Über mögliche Veränderungen bei Patienten mit vaskulärer und gemischter Demenz liegen bislang keine experimentellen Befunde vor.

Abhängige Variablen:

- Bei den bisher vorliegenden Studien zur mimischen Schmerzreaktion bei Demenzpatienten ist kritisch anzumerken, dass bislang nur die Mimikreaktion auf nicht-kontrollierte klinische Reize untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.1.), womit eine unabhängige Erfassung von Schmerzerleben und dem zugrunde liegenden nozizeptiven Reiz nicht möglich ist. Aus diesem Grunde sollte erstmals die Mimikreaktion bei Verwendung experimentell kontrollierter Reizintensitäten untersucht werden.
- Veränderungen im Schmerzerleben bei Demenzpatienten wurden bisher primär über die Erfassung von Schmerz- und Toleranzschwellen erhoben (siehe Abschnitt 4.3.1.). Da diese wie oben ausgeführt stark von kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten abhängen, sollte in der vorliegenden Studie ein Schwellenmaß verwendet werden, welches nicht auf der Fähigkeit subjektiven Schmerzangaben zu machen, basiert. Aus diesem Grunde sollte die Schwelle des nozifensiven Flexor-Reflexes (RIII-Reflex) als sprachfreies nozizeptives Schwellenmaß erhoben werden.

Ausgehend von der allgemeinen Zielsetzung wurden im Rahmen der hier vorliegenden Studie folgende spezielle Fragestellungen und Hypothesen verfolgt:

- A) Kernfrage A: Inwieweit gleichen oder unterscheiden sich altersassoziierte Veränderungen im Schmerzerleben von demenzassoziierten Veränderungen? Verstärkt die Demenz altersassoziierte Prozesse oder nimmt die Demenz einen qualitativ völlig anderen Einfluss auf das Schmerzerleben als das Alter?

Hypothese 1: Angesichts der bisherigen Befundlage ist zu erwarten, dass das Alter zu Veränderungen im Schmerzerleben führt, die sich deutlich in ihrer Qualität von den Veränderungen unterscheiden, die bei Demenzpatienten zu beobachten sind.

Spezifikation: Die Mehrzahl bisheriger Studien weist darauf hin, dass es mit dem Alter zu einem verminderten Schmerzerleben für thermische Reize im Schmerzschwellenbereich kommt, wohingegen das Schmerzerleben für mechanische Reize im Schmerzschwellenbereich sowie für alle Schmerzarten im Toleranzschwellenbereich zunimmt (siehe Abschnitt 3.2.). Bei Alzheimer-Patienten hingegen zeigte sich die Schmerzschwelle unverändert und die Toleranzschwelle – entgegengesetzt zum Alterstrend – deutlich erhöht (4.3.1.). Diese Befunde sprechen eindeutig dafür, dass es zumindest im Rahmen der Alzheimerdemenz (für andere Demenzformen liegen bislang keine experimentellen Befunde vor) zu qualitativ ganz anderen Veränderungen im Schmerzerleben kommt, als mit dem Alter. Bislang liegen jedoch noch keine Studien vor, die parallel Alters- und Demenzeffekte auf das Schmerzerleben erhoben hätten.

Es wird des Weiteren erwartet, dass das Alter im Gegensatz zur Demenz keinerlei Einfluss hat auf die Fähigkeit zur Schmerzkommunikation, verbaler Schmerzbericht und Mimikreaktion sollten daher valide und konvergierend altersassoziierte Veränderungen anzeigen.

B) Kernfrage B: Inwieweit beeinflusst die Demenz das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation? Führt die Demenz sowohl zu einem verminderten Schmerzerleben als auch zu einer reduzierten Fähigkeit, subjektive Schmerzangaben zu machen?

Hypothese 2a: Es wird erwartet, dass die Fähigkeit, eine subjektive Schmerzbewertung der experimentellen Reize vorzunehmen, bei den Demenzpatienten mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung abnimmt.

Spezifikation: Bezugnehmend auf bisherige Befunde aus klinischen Schmerzstudien (siehe Abschnitt 4.3.1.4.) ist davon auszugehen, dass zumindest ein Teil der Demenzpatienten bei der subjektiven Bewertung der applizierten Schmerzreize deutliche Schwierigkeiten hat. Des Weiteren wird erwartet, dass mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung der Demenzpatienten die Fähigkeit zur subjektiven Schmerzbewertung weiter abnimmt.

Hypothese 2b: Es wird erwartet, dass die Demenzpatienten (die noch in der Lage sind, subjektive Schmerzbewertungen vorzunehmen) die experimentellen Schmerzreize als ähnlich schmerzhaft bewerten wie die alten kognitiv gesunden Probanden und die LKBler.²

Spezifikation: Die in dieser Studie verwendeten Reizintensitäten sind eher im Schmerzschwellenbereich als im Toleranzschwellenbereich angesiedelt (siehe Abschnitt 6.4.1.). Da bisherige Befunde darauf hindeuten, dass sich keinerlei demenzassoziierte Veränderungen bezüglich der subjektiven Schmerzangaben bei Verwendung von Schmerzreizen von leichter bis mäßiger Intensität finden lassen, ist davon auszugehen, dass die Demenzpatienten die experimentellen Schmerzstimuli als ähnlich schmerzhaft bewerten wie die alten kognitiv gesunden Personen.

Hypothese 3a: Nach ersten Ergebnissen aus anderen Studien ist zu erwarten, dass die Demenzpatienten eine gesteigerte Mimikreaktionen auf Schmerzstimulation zeigen.

Spezifikation: Die bisherige Befundlage weist auf eine gesteigerte Mimikreaktion auf schmerzhafte Reize bei Demenzpatienten hin (siehe Abschnitt 4.3.2.1.). Die Ursache für diese gesteigerte Mimikreaktion ist bislang unklar. Es wäre denkbar, dass diese gesteigerte Mimikreaktion Ausdruck eines erhöhten Schmerzerlebens bei Demenzpatienten ist. Dies würde aber im Gegensatz zu den bisherigen Befunden eines eher verminderten Schmerzerlebens bei Alzheimer-Patienten stehen (siehe Abschnitt 4.3.3.). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass die Mimikreaktion auf schmerzhafte Reize bei Alzheimer-Patienten wenig spezifisch zu sein scheint, so dass die gesteigerte Mimikreaktion womöglich nur auf einen allgemeinen schmerz-unspezifischer Anstieg aller möglichen mimischen Akte zurückzuführen ist. Eine systematische Untersuchung spezifischer und unspezifischer Anteile der mimischen Schmerzreaktion bei Demenzpatienten liegt bisher noch nicht vor.

² Nach wissenschaftstheoretischen Erkenntnissen lassen sich 'Nicht-Veränderungen' nicht verifizieren, sondern nur falsifizieren (Popper 1934). Das heißt, die in dieser Hypothese formulierte Aussage lässt sich methodisch gesehen nicht beweisen. Inhaltlich gesehen zielt diese Hypothese jedoch vielmehr darauf ab, die Ergebnisse aus früheren Studien zu replizieren, ohne den Anspruch zu erheben, den Beweis einer 'Nicht-Veränderung' letztendlich erbringen zu wollen.

Hypothese 3b: Die Demenz hat Einfluss auf die Spezifität der Mimikreaktion. Mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung ist zu erwarten, dass die Mimikreaktion zunehmend durch unspezifische Reaktionen überlagert wird.

Hypothese 3c: Trotz einer möglicherweise reduzierten Spezifität der Mimikreaktion ist zu erwarten, dass auch Demenzpatienten im fortgeschrittenen Stadium der Demenz ihr subjektives Schmerzerleben noch erkennbar über die mimische Schmerzreaktion kommunizieren können.

Spezifikation: Experimentellen Studien zum emotionalen Ausdrucksverhalten demenzkranker Menschen dokumentieren einheitlich, dass emotionsspezifische Mimikreaktionen sogar bis ins fortgeschrittene Stadium der Demenz erhalten bleiben (siehe Abschnitt 4.3.2.1.). Bezugnehmend auf diese Befunde, ist zu erwarten, dass selbst schwer beeinträchtigte Demenzpatienten, auch ihr Schmerzerleben noch erkennbar über die Mimikreaktion kommunizieren können.

Hypothese 4: In Bezug auf die Parameter des RIII-Reflexes werden keine Gruppenunterschiede erwartet.

Der RIII-Reflex gilt als objektives physiologisches Korrelat der Schmerzsensibilität. Empirische Befunde bei Gesunden berichten einheitlich von einer hohen Korrelation zwischen der subjektiven Schmerzschwelle und der Schwelle des RIII-Reflexes (Willer 1977, Willer 1983). Bezugnehmend auf die empirischen Befunde an Demenzpatienten, die einheitlich auf eine unveränderte Schmerzschwelle hindeuten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.), ist anzunehmen, dass sich folglich auch die Schwelle des RIII-Reflexes bei Demenzpatienten unverändert zeigt. Neben supraspinalen Einflüssen scheinen insbesondere spinale Komponenten an der Reflexantwort beteiligt zu sein. Sofern spinale Komponenten in der Reflexantwort überwiegen, wäre demnach davon auszugehen, dass sich neurodegenerative Veränderungen im Rahmen der Demenz nur geringfügig auf den RIII-Reflex auswirken dürften.

Hypothese 5: Bezüglich der schmerzevozierten Herzratenreaktion ist zu erwarten, dass die Demenzpatienten einen abgeschwächten Anstieg der Herzfrequenz zeigen.

Spezifikation: Bisherige Befunde deuten auf einen signifikant verminderten Anstieg der schmerzevozierten Herzratenreaktion bei Alzheimer-Patienten hin. Erst bei Reizintensitäten, die im Toleranzschwellenbereich liegen, würde sich die Herzratenreaktion der Demenzpatienten der Reaktion der kognitiv gesunden Personen annähern. Des Weiteren scheint das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung mit dem Anstieg der Herzratenreaktion nach Schmerzstimulation korreliert zu sein (siehe Abschnitt 4.3.2.2.). Da sich unsere verwendeten Reizintensitäten eher im Schmerzschwellenbereich als im Toleranzschwellenbereich bewegen (siehe Abschnitte 6.4.1. und 6.4.2.), ist anzunehmen, dass sich der Anstieg der Herzfrequenz mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung deutlich reduziert zeigt.

C) Kernfrage C: Inwieweit kommt es über die unterschiedlichen Ausprägungsgrade der kognitiven Einbußen hinweg (vom nicht-pathologischen bis hin zum pathologischen Beeinträchtigungen) zu monotonen Veränderungen des Schmerzerlebens und der Schmerzkommunikation?

Hypothese 6: Es wird erwartet, dass sich demenzassoziierte Veränderungen im Schmerzerleben und der Schmerzkommunikation bereits in abgeschwächter Form bei älteren Personen mit einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung nachweisen lassen.

Spezifikation: Eine Vielzahl von Verlausstudien weist darauf hin, dass ältere Personen mit einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung (LKB) eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer Demenz darstellen (siehe Abschnitt 4.1.4.6.). Es gibt Befunde, die belegen, dass Personen mit einer LKB nicht nur qualitativ ähnliche kognitive Einbußen haben wie Demenzpatienten (natürlich in deutlich geringerer Ausprägung), sondern dass sich auch ähnliche neurodegenerative Veränderungen bei dieser Personengruppe nachweisen lassen (siehe Abschnitt 4.1.4.6.). Es wird heute allgemein angenommen, dass die LKB in den meisten Fällen ein Übergangsbereich von kognitiv gesundem Altern bis hin zur Demenz darstellt. Geht man nun von einem Kontinuum von ungestörter kognitiver Leistungsfähigkeit über leichte Einbußen (LKB) bis hin zu einer Demenz aus, so wäre zu

erwarten, dass sich demenzassoziierte Veränderungen im Schmerzerleben und der Schmerzkommunikation in abgeschwächter Form auch bei den Personen mit einer LKB objektivieren lassen.

D) Ergänzende Frage D: Inwieweit zeigen sich ähnliche Veränderungen im Schmerzerleben und der Schmerzkommunikation bei Demenzpatienten mit einer Alzheimerdemenz, vaskulären Demenz und gemischter Demenzform?

Spezifikation: Wie in Kapitel 4.3. berichtet, liegen bislang nur experimentelle Studien zur Veränderung des Schmerzerlebens bei Alzheimer-Patienten vor. Das Schmerzerleben bei Patienten mit anderen Demenzformen wurde bislang noch nicht untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde intendiert, sowohl Alzheimer-Patienten als auch Patienten mit einer vaskulären Demenz und einer gemischten Demenz („mixed dementia“) in die Studie mit einzuschließen. Bezugnehmend auf Befunde aus bildgebenden sowie post-mortem Studien, die darauf hinweisen, dass in Abhängigkeit der jeweiligen Ätiologie zum Teil unterschiedliche Strukturen von neuropathologischen Veränderungen betroffen zu sein scheinen, ist zu erwarten, dass unterschiedliche Demenzformen zu unterschiedlichen Veränderungen im Schmerzerleben führen. Erste Theorien gehen davon aus, dass die Alzheimerdemenz auf Grund von neurodegenerativen Prozessen in Strukturen des medialen Schmerzsystems möglicherweise in einem reduzierten Schmerzaffekt resultieren könnte (siehe Abschnitt 4.3.3.). Im Gegensatz dazu wird vermutet, dass die im Rahmen von neurovaskulärer Pathologie entstehenden Deafferenzierungen zwischen kortikalen und subkortikalen Gebieten zu einer Intensivierung der affektiven Schmerzkomponente bei Patienten mit vaskulärer Demenz führen könnten (Scherder et al. 2003, Scherder et al. 2005). Die vorliegende Studie soll erste Hinweise darauf geben, inwieweit sich die Einflüsse unterschiedlicher Demenzformen auf das Schmerzerleben voneinander unterscheiden.

6. Methoden

6.1. Versuchspersonen

6.1.1. Rekrutierung der Stichprobe

An der Studie nahmen insgesamt 140 Probanden teil, die sich auf 4 Gruppen verteilten (junge kognitiv Gesunde, alte kognitiv Gesunde, Personen mit leichter kognitiven Beeinträchtigung (LKBler) und Demenzpatienten). Gemäß der Spezifika der jeweiligen Personengruppe wurden unterschiedliche Vorgehensweisen in der Rekrutierung gewählt.

40 junge kognitiv Gesunde (Altersrange: 20 – 40 Jahre)

Die 40 jungen, kognitiv gesunden Probanden wurden durch Aushänge an den medizinischen und psychologischen Instituten der Marburger Philipps-Universität rekrutiert. Bei Interesse an einer Studienteilnahme wurden die Probanden telefonisch genauer über die Studie informiert und – sofern die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie weiterhin gegeben war – zu einem Termin in die Klinik eingeladen. Die Teilnahme wurde mit 25 € vergütet.

40 alte kognitiv Gesunde (Alter: ≥ 65 Jahre)

Die Rekrutierung der 40 alten, kognitiv gesunden Probanden erfolgte über Vorträge an der Marburger Seniorenuniversität, am Marburger Seniorenkolleg und in den Seniorenclubs der Marburger Volkshochschule zu den Themengebieten Schmerz und Demenz. Im Rahmen dieser Vorträge wurden die Zuhörer über die Studie informiert und darauf hingewiesen, dass Probanden gesucht werden. Bei Interesse an einer Studienteilnahme wurden die Probanden telefonisch detaillierter über die Studie informiert und – sofern die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie weiterhin gegeben war – zu einem Termin in die Klinik eingeladen. Die Studienteilnahme wurde mit 25 € vergütet.

40 Probanden mit Leichter Kognitiver Beeinträchtigung (Alter: ≥ 65 Jahre)

Zur Rekrutierung der LKBler wurden verschiedene Vorgehensweisen gewählt. Da bekanntlich bei einem Großteil dieser Personengruppe die „Leichte Kognitive Beeinträchtigung“ auf Grund der geringen Alltagsrelevanz der Symptomatik nicht erkannt bzw. diagnostiziert wird (Burns & Zaudig, 2002), war es folglich nicht möglich, auf eine

ausreichend große Stichprobe vordiagnostizierter Patienten zurückzugreifen. So wurde nur ein kleiner Teil der LKBlr über die Gedächtnisambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (der Philipps Universität Marburg) rekrutiert. Der Großteil der 40 LKBlr war nicht klinisch vordiagnostiziert und stammte aus dem Rekrutierungspool der „alten kognitiv Gesunden“, bei denen sich im Rahmen der neuropsychologischen Voruntersuchungen dieser Studie kognitive Defizite im Sinne einer LKB nach DSM-IV bzw. ICD-10 objektivieren ließen (siehe 6.1.2). Die Studienteilnahme wurde ebenfalls mit 25 €vergütet.

20 Demenzpatienten (Alter ≥ 65 Jahre)

Die 20 Demenzpatienten wurden über die psychiatrischen und neurologischen Stationen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg – in Kooperation mit der Gedächtnisambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (der Philipps Universität Marburg) – rekrutiert. Aufgenommen wurden Demenzpatienten mit Demenzen vom Alzheimerstyp (AD), vaskulärer Demenz (VD) oder gemischter Demenz („mixed dementia“) (MD). Die diagnostische Einordnung der Demenzform erfolgte nach den DSM IV und ICD-10 Kriterien und stützte sich auf das klinische Bild, neurologische Untersuchungen (inklusive strukturell bildgebender Verfahren) und auf den Demenzverlauf. Hierbei entstammten die Diagnosekriterien international anerkannten Kriterienkatalogen. So erfolgte die ätiologische Zuordnung der Demenz gemäß der Kriterien von NINCDS-AIDRA³ (für die Diagnose der Alzheimerdemenz) und der NINDS-AIREN² (für die Diagnose der vaskulären Demenz und der gemischten Demenz). Die Studienteilnahme fand zumeist während des stationären Aufenthalts der Patienten – zur Ätiologieabklärung und medikamentösen Einstellung – statt. Insgesamt setzte sich die Gruppe der Demenzkranken aus sieben Alzheimer-Patienten, acht Patienten mit vaskulärer Demenz und fünf Patienten mit einer gemischten Demenz zusammen (Detailinformationen zur kognitiven Leistungsfähigkeit der Demenzpatienten und zu den Befunden der bildgebenden Verfahren sind dem Anhang C zu entnehmen). Die Teilnahme wurde nicht vergütet.

³ Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul; 34 (7): 939-944.

² Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993 Febr; 43 (2): 250-260.

Die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen der Gesamtstichprobe hinsichtlich Geschlecht, Alter und soziodemographischen Merkmalen findet sich in Tabelle 3. Die psychometrischen Daten zur kognitiven Leistungsfähigkeit der alten kognitiv Gesunden, der LKBler und der Demenzpatienten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Beschreibung der Gesamtstichprobe

		Junge Kognitiv Gesunde	Alte Kognitiv Gesunde	LKBler	Demenzpatienten
N		40	40	40	20
Geschlechtsverteilung (♀ : ♂)		20 : 20	32 : 8	29 : 11	9 : 11
Alter	M (± SD)	24.1 (3.2)	72.8 (5.2)	73.8 (7.0)	75.0 (7.3)
Bildungsgrad	Hauptschule	Ø	4	29	16
	Realschule	1	10	9	1
	Abitur	39	26	2	3
Familienstand	ledig	40	8	5	2
	verheiratet	Ø	20	26	13
	verwitwet	Ø	6	7	4
	geschieden	Ø	6	2	1

Anmerkung: In Hinsicht auf den Bildungsgrad in den einzelnen Gruppen fiel auf, dass sich die Gruppen diesbezüglich deutlich voneinander unterschieden. Während 65% der alten, kognitiv gesunden Probanden das Abitur hatten, lag der Prozentsatz der LKBler mit Abitur bei nur 5%. Inferenzstatistisch wies der χ^2 -Test darauf hin, dass sich die Häufigkeitsverteilung der Bildungsgrade signifikant zwischen den Gruppen der alten kognitiv Gesunden, den LKBlern und den Demenzpatienten unterschied ($\chi^2(4)=49.532$, $p<0.001$). Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Befunden, die ein niedriges Bildungsniveau als Risikofaktor für die Entwicklung einer LKB bzw. einer Demenz anführen (Fritsch et al. 2001; Fritsch et al. 2002; Scarmeas & Stern 2004; Stern et al. 1999). Dennoch wäre es wünschenswert gewesen, das Bildungsniveau in den einzelnen Gruppen gleich zu halten (dieser Punkt wird ausführlich im Abschnitt 8.3. dieser Arbeit diskutiert).

6.1.2. Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit

Die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit erfolgte über den Leistungsteil des „Strukturierten Interviews für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10“ (SIDAM) (Zaudig & Hiller 1995). Der SIDAM ist ein psychometrisches Screeninginstrument zur Erfassung und Schweregradbestimmung

alterkorrelierter kognitiver Funktionsdefizite. Ein zu errechnender Score (SISCO) aus dem kognitiven Leistungsteil des SIDAM ermöglicht die kategoriale Abgrenzung von kognitiver Gesundheit, Leichter Kognitiver Beeinträchtigung (LKB) und Demenzerkrankung an Hand von Cut-Off-Wertebereichen. Der kognitive Leistungsteil des SIDAM gliedert sich in drei Teile: Teil O erfasst das Orientierungsvermögen sowie die Fähigkeit zum Rechnen und Abzeichnen, Teil A ermöglicht die Einschätzung der Gedächtnisleistungen, Teil B testet intellektuelle und kognitive Fähigkeiten wie abstraktes Denken, Urteilsvermögen und andere höhere kortikale Funktionen. Die Items des Screeningverfahrens Mini-Mental-Status-Examination (MMSE, Folstein, Folstein et al. 1975) sind im kognitiven Leistungsteil des SIDAM mitenthalten. Die Items sind so konstruiert, dass sie von gesunden Personen ohne Probleme gelöst und beantwortet werden können. Als zusammenfassende Scores der kognitiven Leistungsfähigkeit lassen sich der SIDAM-Score (SISCO) und der MMSE-Punktwert ermitteln. Der im SISCO maximal zu erzielende Punktwert liegt bei 55. Hohe Punktwerte im SISCO gehen mit geringen und niedrige Punktwerte mit hohen Störungsgraden einher. Zur Trennung der Gruppe der Gesunden von den Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung hat sich ein SISCO Cut-Off von 51, zur Trennung der LKBler von den Demenzkranken ein Cut-Off von 33 als am brauchbarsten erwiesen (Zaudig & Hiller 1995). Die Cut-Off Werte sind nicht bildungsnormiert. Da der SIDAM nur für Personen ab dem 60. Lebensjahr normiert ist, wurde das Verfahren in der vorliegenden Studie nicht bei den jungen kognitiv gesunden Probanden eingesetzt. Der MMSE-Punktwert und der SISCO-Score der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Erzielte Scores im SIDAM

		Alte Kognitiv Gesunde	LKBler	Demenzkranke
MMSE	M (\pm SD)	29.6 (0.7)	26.9 (2.0)	15.1 (5.7)
SISCO	M (\pm SD)	53.8 (1.0)	46.0 (4.3)	22.8 (9.2)

Die kognitive Leistungsfähigkeit der jungen, kognitiv gesunden Probanden wurde mit Hilfe des Kurztests für Allgemeine Intelligenz (KAI) (Lehrl et al. 1992) und dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (Lehrl 1995) erhoben. Während der

MWT-B vor allem die kristalline Intelligenz messen soll (Lehrl 1995), so erfasst der KAI eher Aspekte der fluiden Intelligenz (Lehrl et al. 1992).

6.1.3. Weitere Selektionskriterien

Neben den Selektionskriterien zur Gruppenbildung der alten kognitiv Gesunden, der LKBlter und der Demenzpatienten (siehe vorangegangener Abschnitt), bezogen sich die Selektionskriterien bei der Zusammenstellung der Stichprobe vor allem auf Erkrankungen mit Auswirkungen auf das Schmerzerleben. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden in einer neuropsychologischen und in einer klinisch-neurologischen Untersuchung abgepruft, die der experimentellen Schmerzuntersuchung zeitlich vorangestellt waren. Die Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie sind in Tabelle 5 aufgefuhrt.

Alle Probanden wurden mndlich und schriftlich ber die Untersuchung aufgeklrt. Bestand Zweifel an der Verstdnisfahigkeit und Freiwilligkeit der Teilnahmeerkldrung, wurden im Falle der Demenzpatienten immer auch die Angehorigen befragt. Hatten die Demenzpatienten bereits eine gesetzliche Betreuung, wurde stets die Zustimmung der betreuenden Person (zusätzlich zu der Zustimmung des Demenzpatienten) eingeholt. Die Untersuchungsteilnehmer wurden bei der Terminvereinbarung gebeten, am Vortag der Untersuchung auf die Einnahme von analgetischen, hypnotischen, antidepressiven, sedierenden und anxiolytischen Substanzen zu verzichten. Im Falle der Demenzpatienten wurde dies mit dem betreuenden Arzt abgesprochen.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg am 26.01.2000 genehmigt.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

	Junge Gesunde	Alte Gesunde	LKBler	Demenzkranke
Einschlusskriterien	Kein Verdacht auf intellektuelle Leistungsminderung (KAI, MWT-B)	Kein Verdacht auf dementielle Entwicklung (SIDAM-Score: 52 – 55)	Leichte kognitive Beeinträchtigung (SIDAM-Score: 34 – 51)	Verdacht auf dementielle Entwicklung (SIDAM-Score: 0 – 33) & Ausschluss einer leichten oder mittelschweren Intelligenzminderung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ➤ chronische Schmerzen (diese wurden mit Hilfe des von Basler et al. (2001) entwickelten Strukturierten Schmerzinterviews für geriatrische Patienten erfasst.) ➤ neurologische Erkrankungen mit schweren somatosensorischen Störungen (z.B. Polyneuropathie, Karpaltunnelsyndrom, radikuläre Syndrome) ➤ Endokrinopathien (z.B. Diabetes mellitus, Hyper- oder Hypothyreose, Nebennierenfunktionsstörung) ➤ Dermatosen an den Unterarmen volar und am Unterschenkel plantar ➤ Morbus Parkinson ➤ zerebrale Ischämien oder intrazerebrale Blutung mit nicht reversiblen neurologischen Ausfällen (Sensomotorische Lähmungen/-Sprachstörungen, Sehstörungen, Hirnnervenlähmungen, Bewusstseinstörung) ➤ Delir ➤ aktuelles und/oder ehemaliges Vorliegen einer psychischen Störung gemäß dem Klassifikationssystem des DSM-III-R bzw. des ICD-10 (mit Ausnahme der Demenz). Da die Demenz eine besonders hohe Komorbidität mit depressiven Störungen aufweist (Mitchell 2005) wurden depressive Symptome nochmals gesondert mit Hilfe der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) erhoben (Gauggel & Birkner 1999). ➤ aktuelle Einnahme von analgetischen, hypnotischen, antidepressiven, sedierenden oder anxiolytischen Substanzen 			

6.2. Untersuchungsdesign

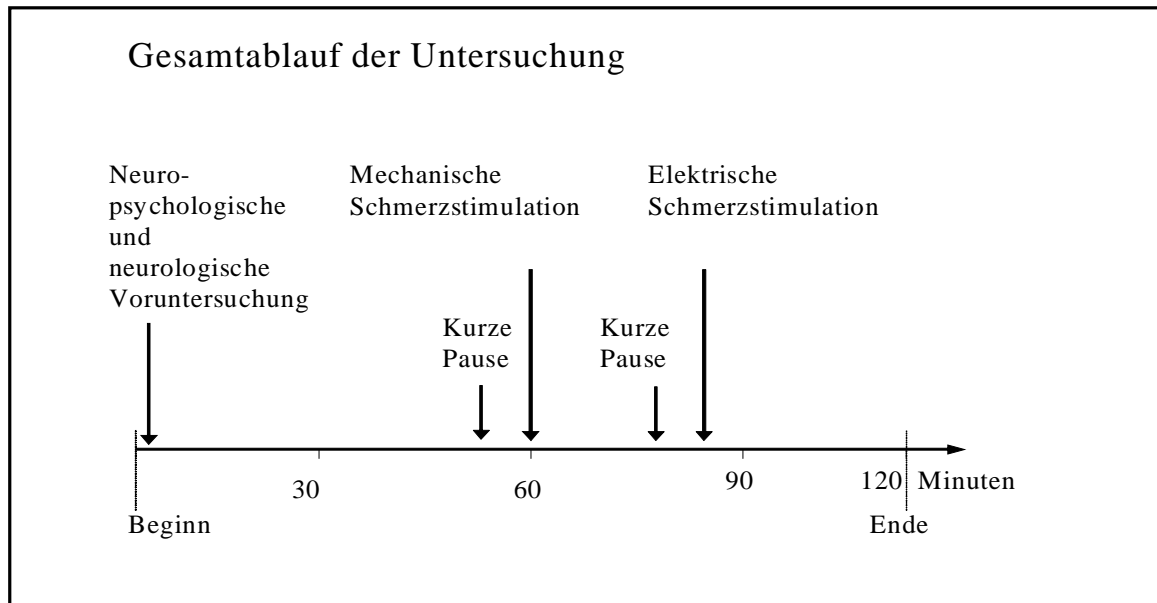
6.2.1 Allgemeiner Ablauf

Die experimentelle Phase der vorliegenden Arbeit erstreckte sich insgesamt über einen Zeitraum von etwas mehr als zwei Jahren (05.12.2002 bis 28.02.2005). Die Untersuchung fand in den Räumen der Klinik für Neurologie am Zentrum für Nervenheilkunde der Philipps Universität Marburg statt. Aus Studien zum Einfluss der Untersuchungszeit auf den Schmerz ist bekannt, dass die Schmerzsensibilität am späten Nachmittag, am Abend und in der frühen Nacht am höchsten ist (Göbel & Cordes, 1990; Strian et al., 1989). Zur Kontrolle eventueller tageszeitlicher Schwankungen der Somatosensorik wurde die Untersuchung bei allen Probanden am späten Nachmittag durchgeführt. Der Untersuchungsbeginn lag jeweils zwischen 15.00 und 16.30 Uhr. Insgesamt dauerte die Untersuchung ca. zwei Stunden und gliederte sich in eine neuropsychologische und eine neurologische Voruntersuchung (ca. eine Stunde) und eine anschließende experimentelle Untersuchung des Schmerzerlebens (ca. eine Stunde), die sich wiederum in zwei Untersuchungsblöcke aufteilte. Im Untersuchungsblock 1 wurden unterschiedliche Schmerzreaktionen auf mechanische Reize, im Untersuchungsblock 2 wurden unterschiedliche Schmerzreaktionen auf elektrische Reize untersucht. Der genauere zeitliche Ablauf der Untersuchung ist in Abbildung 9 dargestellt. Untersuchungsblock 1 und 2 wurden immer in gleicher Reihenfolge hintereinander durchgeführt. Die beiden Untersuchungsblöcke sind in ihrer Aufwendigkeit und Durchführungsschwierigkeit aufsteigend angeordnet. Da die elektrische Stimulation länger dauerte, aufwendiger und schwieriger in der Ableitung der schmerzevozierten Reaktionen war und von vielen Probanden als unangenehmer empfunden wird als die Druckstimulation, ist die Abbruchwahrscheinlichkeit in diesem Untersuchungsblock höher als im Untersuchungsblock 1. Um im Falle eines Abbruchs zumindest die schmerzevozierten Reaktionen auf eine Reizart vollständig auswerten zu können, wurde mit der Druckstimulation begonnen.

Die neuropsychologische Voruntersuchung wurde ausschließlich von der Autorin selbst durchgeführt, die neurologische Voruntersuchung erfolgte durch unterschiedliche ärztliche Kollegen. Die Untersuchung des Schmerzerlebens (Untersuchungsblöcke 1 und 2) wurde durch die Autorin selbst und jeweils einem ärztlichen Kollegen durchgeführt, da die

Komplexität des Untersuchungsdesigns und die zum Teil schwierige Probanden- bzw. Patientenführung die Anwesenheit von zwei Untersuchern erforderlich machte.

Abbildung 9: Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Untersuchung



6.2.2. Design

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie mit zwei voneinander getrennten, quasiexperimentellen Gruppenfaktoren. Zum Einen wurden die Schmerzreaktionen von alten kognitiv gesunde Probanden (≥ 65 Jahre) mit denen junger kognitiv gesunder Probanden (20 – 40 Jahre) verglichen (Gruppenfaktor 1 „Alter“). Zum anderen wurde das Schmerzerleben von älteren Probanden (≥ 65 Jahre) ohne kognitive Beeinträchtigung, mit Leichter Kognitiven Beeinträchtigung und mit einer Demenz miteinander verglichen (Gruppenfaktor 2 „Grad der kognitiven Beeinträchtigung“). Die Erhebung dieser beiden Gruppenfaktoren hatte zu Ziel, den Einfluss der Demenz (eine altersassoziierte Erkrankung) auf das Schmerzerleben von altersbedingten Einflüssen abzugrenzen. Hierzu muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass eine Konfundierung von Alters- und Demenzeinflüssen auf das Schmerzerleben nicht völlig auszuschließen ist. Dies wäre nur dann möglich, wenn der Einfluss der Demenz auf die Schmerzverarbeitung nicht nur bei älteren, sondern auch bei jungen Personen untersucht werden könnte. Jedoch manifestiert sich die Demenz fast ausschließlich im Alter, so dass es schwierig ist, auf eine junge Demenzgruppe zurückzugreifen.

Das Design der vorliegenden Studie war in Teilen unbalanciert, da die Stichprobengröße in den einzelnen Gruppen nicht immer gleich war. Ein Design ist balanciert, wenn die Zellbesetzungszahlen für alle Versuchsgruppen gleich sind (Bortz 1999). Da sich die Rekrutierung der Demenzpatienten weitaus schwieriger gestaltete als die Rekrutierung der anderen Probanden, wurden lediglich 20 Demenzpatienten in die Studie inkludiert, während die anderen Gruppen aus jeweils 40 Personen bestanden. Aus statistischer Sicht hat ein unbalanciertes Design nur dann Einfluss auf die Wahl der inferenzstatistischen Verfahren, wenn das Verhältnis zwischen den Stichprobenumfängen den Faktor 0.5 übersteigt. Dies ist in der vorliegenden Studie nicht der Fall.

Je nach abhängigem Maß wurde ein Messwiederholungsfaktor eingebracht. Dieser bezog sich entweder auf die Effekte unterschiedlicher Stimulusintensitäten auf die Schmerzreaktionen (siehe Abschnitte 6.4.1. und 6.4.2.) oder auf den zeitlichen Verlauf einer schmerzevozierten Reaktion (siehe Abschnitt 6.6.3.).

6.3. Apparatur

6.3.1. Druckalgotometer

Zur mechanischen Stimulation wurde ein Hand betriebenes Fischer Druckalgotometer (Pressure Threshold and Tolerance Meter, Firma Pain Diagnostics & Thermography Inc., New York, USA) eingesetzt. Der ausgeübte Druck wird von einem Federmechanismus im Druckalgotometer gemessen. Zur Messung wird der Druckstempel (mit einem gummierten Endstück von 1.12 cm² Durchmesser) mit einem kontinuierlich zunehmenden Druck orthogonal auf ein Hautareal gepresst (siehe Abbildung 1 im Anhang D). Die Validität und Reliabilität der Messung mit dem Druckalgotometer wurde von Fischer (1987) an einer gesunden Referenzgruppe belegt.

6.3.2. Elektrostimulator und Ableitung des RIII-Reflexes

Die elektrische Stimulation wie auch die Ableitung des RIII-Reflexes erfolgten mit Hilfe der Viking IV D, Nicolet Biomedical (5225 Verona Rd., Madison, WI 53711, USA).

Zur Applikation der elektrischen Reize wurde eine bipolare Balken-Stimulationselektrode (Nicolet), bestehend aus einem Plastikhalter, in den zwei 8mm Filzkissen (Kathode und Anode) – in einem Halter aus Edelstahl – eingesetzt sind, verwendet. Zur Gewährleistung

der Leitfähigkeit müssen diese Filzkissen in Wasser getränkt werden. Der Abstand zwischen den Filzkissen (Kathode und Anode) betrug 23 mm. Die Stimulationselektrode wurde an der Rückseite des linken Unterschenkels oberhalb der Nervus suralis angebracht. Die Lokalisierung des Nervus suralis erfolgte im Rahmen der neurologischen Voruntersuchung (Erfassung der Nervenleitgeschwindigkeit zur Polyneuropathieabklärung). Die elektrischen Reize bestanden aus einem Train von 5 Rechteckimpulsen von je 1 ms Dauer, die mit einer Pulsfrequenz von 250 Hz verabreicht wurden. Die Reizdauer betrug 20 ms. Die Stimulationsstärke der Viking IV war aus Sicherheitsgründen auf 40 mA begrenzt.

Die Ableitung der Reflexantwort erfolgte über EMG-Druckknopf-Elektroden (Ag/AgCl Oberflächenelektroden, Durchmesser von 2 cm) (Intec Medizintechnik) die mit Hilfe von Kleberingen auf der Haut angebracht wurden. Die differente Elektrode wurde oberhalb des linken biceps femoris Muskels (caput breve) und die indifferente Elektrode oberhalb des Fibulakopfes platziert (siehe Abbildung 2 im Anhang D).

6.3.3. Schmerzskala

Zur Erfassung des subjektiven Schmerzerlebens wurde eine 6stufige verbale Kategoriale Skala (Kein Schmerz – Leichter Schmerz – Mäßiger Schmerz – Starker Schmerz – Sehr starker Schmerz – Unerträglich starker Schmerz) verwendet. Die Skala war auf einem DIN A3 Bogen abgebildet, so dass auch bei Probanden mit eingeschränkter Sehkraft (Brillen durften wegen der Analyse der Mimikreaktionen während der Untersuchungsblöcke 1 und 2 nicht getragen werden) gute Lesbarkeit gewährleistet war.

6.3.4. Video-Equipment

Die Aufnahme der Mimikreaktion erfolgte mit einer digitalen Camcorder (JVC GR-DVL167EG bzw. JVC GR-D70E) die in ca. 3 Meter Entfernung zum Probanden auf einem stabilen Stativ montiert war. Als Bildausschnitt wurde nur der Kopfbereich der Probanden gewählt. Die Aufzeichnung erfolgte auf MiniDV Kassetten mit 80 Minuten Aufnahmedauer. Die Videobänder wurden mit dem Video-Bearbeitungsprogramm „Ulead Video Studio 6“ auf den PC zur Weiterverarbeitung überspielt und im MPEG-2 Format gespeichert. Die Kodierung der Mimikreaktion erfolgte mittels Observer Video-Pro 4.1 (Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands).

6.3.5. Messgerät zur Erfassung der Herzratenreaktion

Die evozierte Herzratenreaktion wurde mit Hilfe des Suempathy100 (Suess Medizin-Technik GmbH, AUE, Deutschland) aufgenommen. Die Ableitung des EKG erfolgte über die Extremitätenableitung nach Einthoven. Es wurden drei Druckknopfanschlüsse verwendet, die an EKG Schaumstoff-Klebeelektroden (Mediprax) angeklickt (Durchmesser 35 mm) und mit Hilfe dieser auf der Haut befestigt wurden: Zwei differente Elektroden wurden am rechten und am linken Unterarm angebracht. Die Masseelektrode wurde am rechten Unterschenkel platziert. Das Elektrokardiogramm (EKG) wurde mittels Monitor überwacht. Aus den EKG-Aufzeichnungen wurde über den RR-Zacken Abstand die Werte für die Herzfrequenz generiert.

6.3.6. Triggersignal

Für die Auswertung der schmerzevozierten Reaktionen (Mimikreaktion, Herzratenreaktion) war es wichtig, den jeweiligen Startpunkt der mechanischen bzw. elektrischen Stimulation zu markieren. Dies wurde durch eine analoge Steuereinheit gewährleistet, die folgende Funktionsmodalitäten aufwies: 1. Verarbeitung von Eingangssignalen von adaptierten Stimulationsvorrichtungen (Druckreize) und 2. Ausgabe von Ausgangssignalen für Elektro- und LED-Simulation sowie von Zeitmarkierungen für die Biosignalaufzeichnung. Die Entwicklung einer solchen analogen Steuereinheit war wichtig, da die Ein- und Ausgangssignale nicht über gängige Computerschnittstellen zu senden waren (da die Signale nicht die passenden Formate aufwiesen). Die analoge Steuereinheit wurde vom Zentralen Entwicklungslabor für Elektronik der Universität Marburg (Leiter: Prof. Dr. Karl Meinzer) für unseren Versuchsaufbau entwickelt.

6.4 Ablauf der Schmerzuntersuchung

Es wurden Schmerzreaktionen auf mechanische und elektrische Reize unterschiedlicher Intensität multidimensional untersucht. Zu den erfassten Schmerzreaktionen gehörten der verbale Schmerzbericht, die mimische Schmerzreaktion, der nozizeptive RIII-Reflex und die Herzratenreaktion. Die Druckreize wurden auf rechten und linken Unterarm volar appliziert, während der Stimulationsort für die elektrischen Stimuli die Rückseite des

linken Unterschenkels war. Alle Messungen wurden in einem bequemen EEG-Stuhl aufrecht in relativ reizarmer Umgebung durchgeführt (siehe Abbildung 3 im Anhang D).

6.4.1 Untersuchungsblock 1: Mechanische Reize

Im ersten Untersuchungsblock wurden schmerzevozierte Reaktionen auf mechanische Reize am rechten und linken Unterarm volar erhoben (siehe Abb. 1 im Anhang D). Mit einem handbetriebenem Druckalgotometer (die ausführliche Beschreibung der Gerätschaft erfolgte in Kap. 6.3.1) wurden Drücke von 1, 2, 3, 4 und 5 kg mit einer Änderungsgeschwindigkeit von 1 kg/s auf den Unterarm appliziert und für weitere 5 Sekunden aufrechterhalten. Die Serie wurde dreimal wiederholt (genauer Ablauf siehe Tabelle 6). Die Reizintensitäten wurden innerhalb und über die Serien hinweg in randomisierter Reihenfolge dargeboten, die im Vorhinein festgelegt und über alle Probanden hinweg konstant gehalten wurde (siehe Protokollbogen im Anhang G). Die verwendeten Reizintensitäten liegen nach Angaben früherer Studien im Bereich von „sicher nicht-schmerzhaften Intensitäten“ bis hin zu „sicher schmerzhaften Intensitäten“, wobei die Toleranzschwellen gesunder Personen bei ähnlichen Anwendungen im Durchschnitt weit über 5 kg liegen (Scudds et al., 1987). Um Sensitivierungsprozesse zu verhindern, wurde der genaue Applikationsort am Unterarm volar über die einzelnen Druckreize hinweg leicht variiert. Während der ersten beiden Serien wurde als abhängige Variable nur die Mimikreation erfasst. In den Serien 3 und 4 wurde zusätzlich zur mimischen Schmerzreaktion ein verbales Schmerzrating (siehe Abschnitt 6.3.3.) erfasst. Inter-Stimulus-Intervalle betragen mindestens 10 Sekunden. Vor Beginn der eigentlichen Schmerzmessung erfolgte ein kurzer Probedurchgang, bei dem die Probanden durch Druckapplikationen auf dem Oberschenkel mit dem mechanischen Stimulus vertraut gemacht wurden. Die entsprechenden Instruktionen können im Anhang F nachgelesen werden.

Tabelle 6: Unabhängige und abhängige Variablen der Untersuchungsblöcke 1 und 2

Block	Zeitlicher Ablauf	Abhängige Variablen
1 (Druckreiz)	5 Druckreize (1-5kg) auf den rechten Unterarm	Mimikreaktion
	5 Druckreize (1-5kg) auf den linken Unterarm	
	5 Druckreize (1-5kg) auf den rechten Unterarm	Schmerzrating &
	5 Druckreize (1-5kg) auf den linken Unterarm	Mimikreaktion
2 (Elektroreiz)	Schwellenbestimmung des RIII-Reflex am linken Unterschenkel	Schmerzrating & Mimikreaktion & RIII-Reflexschwelle
	Applikation von 10 Reizen mit einer Reizintensität von 5 mA oberhalb der individuellen Reflexschwelle am linken Unterschenkel	Schmerzrating & Mimikreaktion & RIII-Reflexantwort & Herzratenreaktion

6.4.2. Untersuchungsblock 2: Elektrische Reize

Im zweiten Untersuchungsblock wurden schmerzevozierte Reaktionen auf elektrische Reize am linken Unterschenkel erhoben. Es wurde die linke Körperhälfte ausgewählt, da in früheren Studien zum RIII-Reflex die Reflexantwort zumeist ebenfalls auf der linken Körperseite erhoben wurde. Zudem weisen Befunde darauf hin, dass die linke Körperhälfte schmerzempfindlicher als die rechte Körperhälfte zu sein scheint und sich Gruppenunterschiede in der Schmerzsensibilität eher an der linken Körperhälfte objektivieren lassen (Merskey & Watson 1979; Schiff & Gagliese 1994).

Mit Hilfe des verstellbaren Fußteils des EEG-Stuhles wurden die Beine so positioniert, dass eine völlige Muskelrelaxation gewährleistet werden konnte, mit einer Beugung im Knie um 130° und einer Fußbeugung von 90°. Die Auslösung des RIII-Reflexes erfolgte über Stimulation des Nervus suralis an der linken Unterschenkelrückseite. Die genaue Lokalisation des Nervus suralis erfolgte im Rahmen der neurologischen Voruntersuchung. Die Reizelektrode wurde mit Hilfe eines Gummibandes über dem Nervus suralis befestigt.

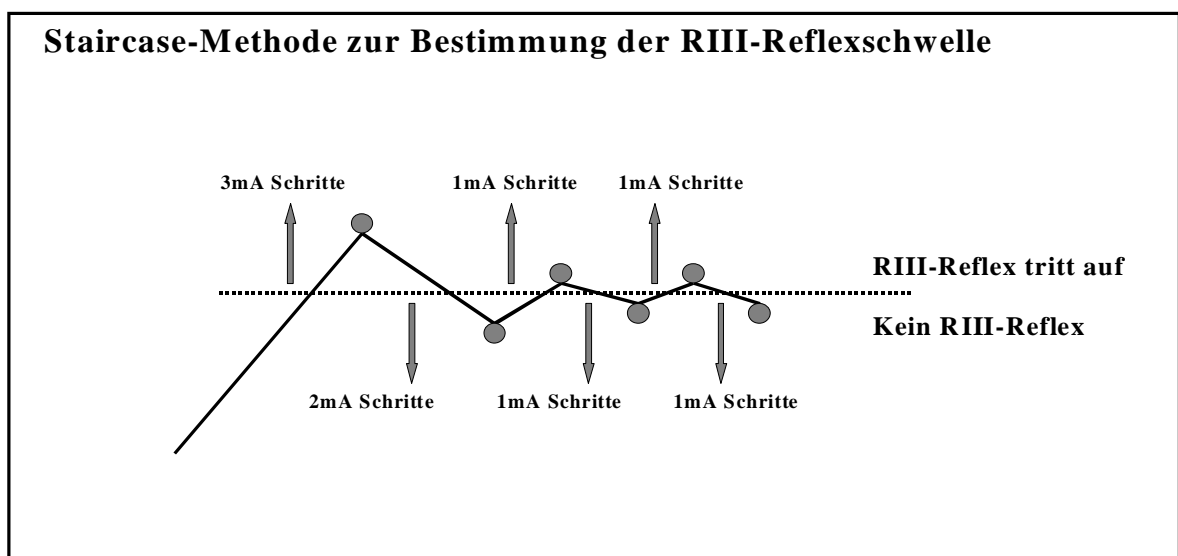
Im ersten Teil dieses Untersuchungsblockes wurde die Reflexschwelle des RIII-Reflexes mittels „Staircase“-Methode bestimmt (siehe Abbildung 10). Ausgehend von einer

Stromstärke von 3mA wurde die Stromstärke in 3mA Schritten erhöht, bis dass der RIII-Reflex zum ersten Mal ausgelöst wurde. Nach dem ersten Auftreten des RIII-Reflexes wurde die Stromstärke in 2mA Schritten gesenkt, bis dass der Reflex wieder verschwand. Dieser Ablauf (Steigerung und Senkung der Stromstärke) wurde zwei weitere Male wiederholt, diesmal jedoch in 1mA Schritten. Die jeweiligen mA-Stärken bei denen der Reflex auftrat und wieder verschwand (Wendepunkte) wurden notiert (insgesamt sechs Wendepunkte). Die Reflexschwelle des RIII-Reflexes wurde aus dem Mittelwert dieser sechs Wendepunkte errechnet (siehe Protokollbogen im Anhang G).

Im zweiten Teil dieses Untersuchungsblockes erfolgte erneut eine Reizung der Nervus suralis. Diesmal wurden insgesamt zehn elektrische Reize von gleicher Intensität appliziert. Die Intensität der Reize lag 5 mA oberhalb der berechneten Reflexschwelle. Diese Reizintensität wurde gewählt, um eine Reflexantwort zu generieren, die sicher im nozizeptiven Bereich liegt aber dennoch für den Probanden tolerabel ist. Latenz, Amplitude und Fläche der gemittelten Reflexantwort wurden als abhängige Variablen erfasst.

Neben den Reflexmaßen (RIII-Schwelle und Latenz, Amplitude, Fläche der gemittelten Reflexantwort) wurden – in beiden Teilen dieses Untersuchungsblockes – als weitere abhängige Variablen die Mimikreaktion, das Schmerzrating und die Herzfrequenz erfasst (siehe Tabelle 6). Inter-Stimulus-Intervalle betragen durchgehend jeweils ca. 20 Sekunden.

Abbildung 10: Schematische Darstellung der Staircase-Methode



6.5. Erfassung der abhängigen Variablen

6.5.1. Schmerzrating

Die sechsstufige Kategorienskala (Kein Schmerz – Leichter Schmerz – Mäßiger Schmerz – Starker Schmerz – Sehr starker Schmerz – Unerträglich starker Schmerz) wurde den Probanden nach Reizdarbietung mit der Aufforderung dargeboten, die Reize an Hand der Skala zu bewerten. Im Untersuchungsblock 1 wurde das Schmerzrating nur während der letzten beiden Durchgänge eingesetzt. Um die Demenzpatienten nicht zu überfordern, sollten die Probanden in den ersten beiden Durchgängen lediglich den Instruktionen – ruhig zu sitzen und während Reizapplikation auf ein Bild zu schauen (siehe nächster Abschnitt) – folgen. In den nächsten beiden Durchgängen wurde dann das Schmerzrating unmittelbar im Anschluss nach jeder Druckstimulation erhoben. Im Untersuchungsblock 2 hingegen erfolgte das Schmerzrating durchgängig mit einer Verzögerung von etwa 10 Sekunden. Diese zeitliche Verzögerung war dadurch nötig, dass für die Auswertung der Herzfrequenz ein Zeitfenster von 10 Sekunden vorgesehen war und die gleichzeitige Abgabe eines Schmerzratings zu Veränderungen in der Herzratenreaktion geführt hätte, die nicht allein schmerzevoziert, sondern auch durch das Rating bedingt wären.

6.5.2. Mimikreaktion

Zur Analyse der Mimikreaktionen wurde jeweils ein Zeitfenster von 5 Sekunden nach Erreichung des Intensitätsmaximums der einzelnen Stimuli gewählt. Bei den elektrischen Stimuli stimmte der Beginn der Stimulation mit dem Intensitätsmaximum zeitlich überein. Bei den Druckreizen hingegen (Intensitätssteigerung erfolgte als aufsteigende Rampe mit 1kg/s) war das Intensitätsmaximum je nach kg-Stärke des zu erzielenden Reizes erst nach 1 bis 5 Sekunden nach Beginn der Stimulation erreicht. Die Probanden wurden vor jeder Stimulusdarbietung aufgefordert, auf ein neutrales Bild zu schauen, welches hinter der Kamera angebracht war (Abstand zum Probanden ca. 4 m). Dies sollte gewährleisten, dass für die Videoanalyse der Mimikreaktionen eine frontale Ansicht des Gesichts zur Verfügung steht. Zur Markierung des Stimulationsbeginns auf dem Videoband wurde hinter dem Probanden (an der Rückenlehne des EEG-Stuhles) ein LED-Lämpchen befestigt, welches beim Stimulationsbeginn für 2 Sekunden aufleuchtete (siehe auch Abschnitt 6.3.6.). Im Gegensatz zu den anderen abhängigen Variablen wurde die Mimikreaktion durchgehend in allen Durchgängen von Block 1 und 2 erfasst. Die

Mimikreaktionen wurde mit Hilfe des Facial Action Coding Systems (FACS) analysiert (Ekman & Friesen 1978).

6.5.2.1. FACS

Das Facial Action Coding System (FACS) von Ekman und Friesen (1978) ist ein an der menschlichen Anatomie der Gesichtsmuskulatur ausgerichtetes Kodierverfahren sämtlicher möglichen mimischen Veränderungen. Die Beobachtungseinheiten, in denen die Mimikreaktionen kodiert werden, sind mimische Bewegungseinheiten, die so genannten Action Units (AUs). Die unterschiedlichen AUs wurden durch die Bestimmung derjenigen Muskeln bzw. Muskelgruppen gewonnen, die unabhängig voneinander innerviert werden können. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Messeinheit der AUs als eine Bewegungs- und nicht als eine Muskeleinheit zu verstehen ist. Dies liegt daran, dass die Autoren dieses Kodierverfahrens teilweise sowohl mehrere Muskeln zu einer AU zusammengefasst, als auch mehrere Anteile eines einzelnen Muskels unterschiedlichen AUs zugeordnet haben. Insgesamt unterscheiden die Autoren 44 AUs, mit Hilfe derer sich jegliche Mimikreaktion beschreiben lässt. Die einzelnen AUs sind mit Nummern gekennzeichnet (Nummer und Beschreibung der 44 AUs sind im Anhang B dargestellt). Mit dem FACS wird nicht nur erfasst, welche AUs auftreten, sondern auch, mit welcher Intensität die einzelnen AUs gezeigt werden. Die Intensitätskodierung erfolgt an Hand einer Fünf-Punkte Skala (a= leicht, b= mäßig, c= deutlich, d= stark, e= maximal). Nur für die AUs 45 (Lidschlag) und 46 (Zwinkern) erfolgt keine Intensitätskodierung. Der Vorteil vom FACS gegenüber anderen Mimik-Kodiersystemen (z.B. MAX: Izard 1979) liegt darin, dass beim FACS die Erfassung der mimischen Aktivität getrennt wird von deren Interpretationen. Das heißt, dass bei der Kodierung von Action Units noch kein Schluss auf die hinter dem Ausdrucksverhalten liegende Befindlichkeit getroffen wird. Das FACS gewährleistet hierdurch eine objektive Erfassung der mimischen Aktivitäten. Die Interrater-Reliabilität des FACS wurde von Ekman und Friesen in einer gesonderten Studie (Ekman, 1988) untersucht und erwies sich als zufrieden stellend hoch (Reliabilitätskoeffizienten zwischen 0.76 und 0.82). Die FACS Kodierung in der vorliegenden Studie erfolgte durch die Autorin der vorliegenden Arbeit, einer zertifizierten FACS Kodiererin. Dieses Zertifikat wird nach Abschluss des 100stündigen FACS Selbstlernprogramms und nach Bestehen des FACS „Final Test“ (erzielen eines Interrater-Reliabilitätskoeffizienten von $> .70$) verliehen.

Kodiert wurde sowohl die Auftrittshäufigkeit (frequency) wie auch die Intensität (intensity) der einzelnen AUs in den jeweiligen 5 Sekunden Zeitfenstern.

Die FACS Kodierung erfolgte mit Hilfe des Observer Video-Pro. Der Observer Video-Pro ist ein Software-Programm, das die Analyse, Darstellung und Archivierung von Beobachtungsdaten erleichtert. Es ermöglicht die parallele Darbietung der Videoaufnahme (in Echtzeit oder in Zeitlupe) und der digitalen Kodierung der Beobachtung (im Falle der vorliegenden Arbeit der Mimikreaktionen). Durch unterschiedliche Funktionen im Auswertungs Menü können nach Beendigung der Beobachtungskodierung unterschiedliche Ausgabeformate gewählt werden; so können zum Beispiel der zeitliche Ablauf, die Reihenfolge, Auftrittshäufigkeiten und die Dauer der einzelnen Beobachtungen (im Falle der vorliegenden Arbeit der einzelnen mimischen Akte) dargestellt werden.

6.5.3. RIII-Reflex

Es wurden sowohl die Schwelle als auch die Latenz, Amplitude und Fläche des nozizeptiven RIII-Reflexes erfasst. Es handelte sich dabei um das EMG der muskulären Reflexantwort des M.biceps femoris auf einen ipsilateral, im Versorgungsgebiet des N. suralis applizierten Schmerzreiz. Die Messung erfolgt über ein Oberflächen-EMG. Dieser Reflex wurde bereits in früheren Studien zur Messung der Nozizeption (als Korrelat der Schmerzsensibilität) herangezogen. Im EMG findet man dabei zwei Reflexkomponenten: Eine frühe (R-II) Antwort (nach 40-70msec Latenz), die einem taktil-ausgelösten Reflex entspricht. Eine zweite Reflexantwort (R-III, nach 80-150 ms Latenz) entspricht einem nozizeptiv-ausgelösten Reflex. Zur Messung der nozizeptiven Reaktion zogen wir daher nur die zweite Komponente (R-III) der Reflexantwort heran.

Wie unter 6.4.2. genauer beschrieben, wurden zuerst mittels „Staircase“-Methode (Willer et al. 1977 und 1985) die Reflexschwelle der RIII-Reflexes bestimmt, indem die mA-Stärken erfasst wurden, bei denen der Reflex auftrat bzw. wieder verschwand. Als Kriterien für das Auftreten des RIII-Reflexes galt, dass die Reflexantwort in einem Zeitfenster von 80 bis 150 ms nach Stimulationsbeginn auftreten musste und die Amplitude der Reflexantwort über 40 μ V liegen musste. Diese Kriterien sollen gewährleisten, dass die nozizeptive Reflexantwort von berührungskorrelierten Reaktionen und willkürlichen Muskelbewegungen abzugrenzen ist.

Neben der Bestimmung der Reflexschwelle des RIII-Reflexes (erster Teil des Untersuchungsblocks 2) wurden des Weiteren (zweiter Teil des Untersuchungsblocks 2) zehn Reize mit einer Stimulusintensität von 5mA oberhalb der Reflexschwelle appliziert und die Latenz, Amplitude und die Fläche dieser zehn Reflexantworten ermittelt. Hierfür wurden die zehn Reflexantworten jeweils gleichgerichtet, integriert und zuletzt gemittelt. Im Anschluss daran erfolgte die Messung der Latenz, Amplitude und Fläche dieser gemittelten Reflexkurve. Dies geschah über das Setzen von Latenz- und Amplitudenmarker. Als Kriterium für die Auswertung der gemittelten Reflexantwort galt, dass der Beginn des Reflexes in einem Zeitfenster von 80 bis 150 ms nach Reizapplikation liegen musste. Das Ende der Reflexantwort wurde einheitlich auf 100 ms nach jeweiligem Reflexbeginn festgelegt. Die höchste Erhebung der gleichgerichteten Reflexkurve von der Baseline – zwischen Beginn und Ende der Reflexantwort – wurde als Amplitude markiert.

6.5.4. Herzratenreaktion

Um Bewegungsartefakte bei der EKG-Ableitung zu minimieren, wurden die Probanden aufgefordert, sich möglichst bequem hinzusetzen, so dass späteren Lageveränderungen möglichst vorgebeugt wurde. Die Herzratenreaktion wurde nur im Untersuchungsblock 2 (elektrokutane Stimulation) erfasst. Die schmerzevozierte Herzratenreaktion auf Druckreize wurde nicht erhoben. Dies hing damit zusammen, dass sich die Druckreize auf Grund der relativ langsamen Änderungsgeschwindigkeit der mechanischen Reizapplikation (1kg/s) weniger als Auslöser schmerzevozierter Herzratenreaktionen eigneten. Für die Analyse der Herzfrequenz im Untersuchungsblock 2 wurde ein Zeitfenster von 0-9 Sekunden nach Stimulationsbeginn gewählt. Es wurde lediglich die schmerzevozierte Herzratenreaktion auf die 10 Reize mit einer Reizintensität von 5mA oberhalb der Reflexschwelle erfasst (zur Begründung siehe Abschnitt 6.6.3.).

Das Ausmaß der evozierten Herzratenreaktion kann von tonischen Maßen der kardiovaskulären Aktivität (Herzfrequenz, Herzratenvariabilität) abhängen. Es ist bekannt, dass das Alter deutlichen Einfluss auf diese tonischen Maße der kardiovaskulären Aktivität nimmt (Umetani et al. 1998, Bonnemeier et al. 2003). Um folglich festzustellen, ob etwaige Veränderungen der phasischen, schmerzevozierten Herzratenreaktion nicht im hohen Maße durch tonische Veränderungen zu erklären sind, wurden die Herzfrequenz und die RMSSD (root mean square of successive differences) als Indikator der tonischen kardiovaskulären Aktivität erhoben. Die RMSSD entspricht der Quadratwurzel aus den

quadrierten Differenzen aufeinander folgender RR-Intervalle und erlaubt es, Aussagen über die kurzfristige Herzratenvariation zu treffen.

Die Herzfrequenz wurde sowohl während einer dreiminütigen Ruhephase vor Beginn der Stimulation als auch unmittelbar zu Beginn jeder Reizapplikation erfasst (beide Werte wurden getrennt als Kovariate verwendet). Die RMSSD wurde nur während der dreiminütigen Ruhephase erhoben. Im Falle signifikanter Gruppenunterschiede bezüglich dieser tonischen Maße der kardiovaskulären Aktivität wurden die schmerzevozierte Herzratenreaktion von diesen tonischen Maßen bereinigt (Kovarianzanalysen).

6.6. Primärparametrisierung der abhängigen Variablen

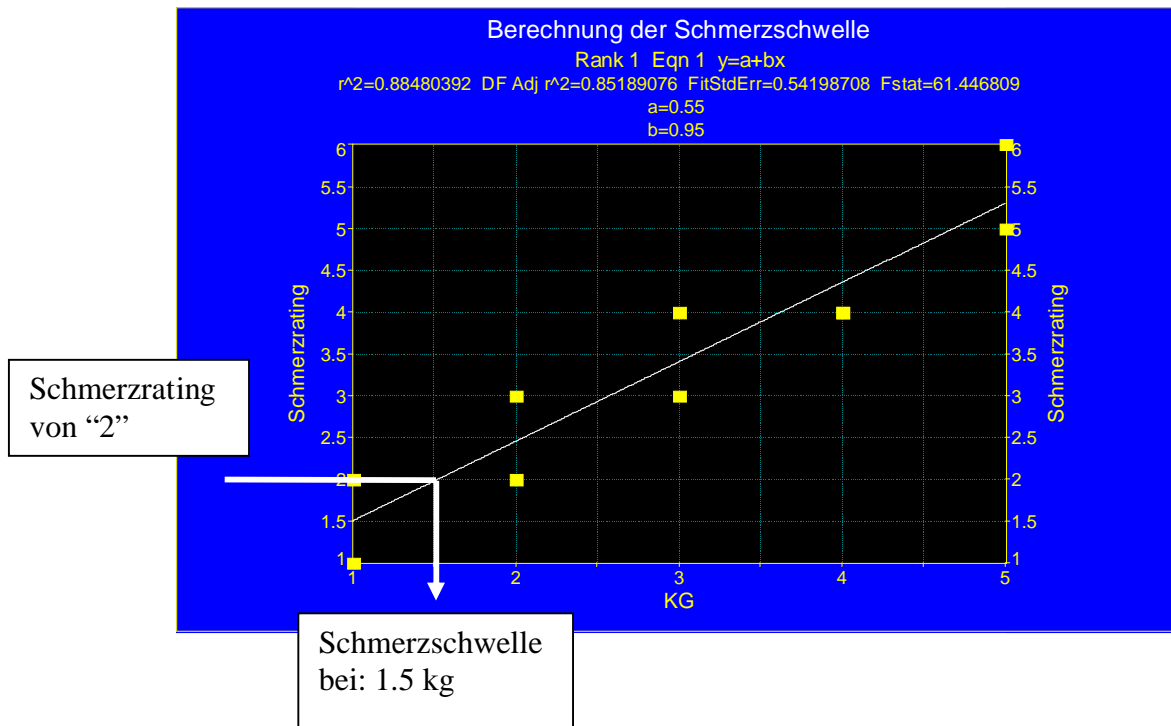
6.6.1. Schmerzrating

In Hinsicht auf die Druckstimulation wurden die 10 Schmerzratings aus Durchgang 3 (rechte Seite: 1-5 kg) und aus Durchgang 4 (linke Seite 1-5 kg) auf fünf Werte reduziert, indem für jede Stimulusintensität (1-5 kg) der Mittelwert aus den Durchgängen 3 und 4 berechnet wurde. In Hinsicht auf die elektrische Stimulation wurden für drei Stimulationsintensitäten (leicht unter, leicht über, 5mA oberhalb der Reflexschwelle) die Mittelwerte berechnet. Zur Berechnung des Mittelwertes der leicht nozizeptiv unterschwelligen Schmerzratings wurden die Ratings der letzten beiden unteren Wendepunkte gemittelt, zur Berechnung des Mittelwertes der leicht nozizeptiv überschwelligen Schmerzratings die letzten beiden oberen Wendepunkte (siehe Abbildung 10). Zur Berechnung des Mittelwertes der Schmerzratings der Stimuli 5mA oberhalb der Reflexschwelle wurden alle zehn Ratings zur Mittelwertberechnung herangezogen.

Zusätzlich wurde für die mechanischen Reize im Nachhinein eine Art Schmerzschwelle bestimmt. Dies geschah dadurch, dass für jeden Probanden eine psychophysikalische Funktion zur Bestimmung des Zusammenhanges zwischen Druckintensität und Schmerzrating erstellt wurde. Als Schmerzschwelle galt der kg-Wert, bei dem die lineare Funktion bezüglich des Schmerzratings dem Wert „2“ entsprach („2“ entspricht dem Intensitätsrating „leichter Schmerz“). Es wurde eine lineare Funktion gewählt, da hier das Verhältnis von Anzahl der Punkte (5 kg-Werte) zu den freien Parametern (die lineare Funktion besitzt 2 freie Parameter) am geeignetsten erschien. Zur Veranschaulichung ist ein fiktives Beispiel zur Schmerzschwellenberechnung in Abbildung 11 dargestellt. Bei

einem Schmerzrating von „2“ (y-Achse) betrug der auf der x-Achse abgetragene kg-Wert 1,5 kg. Dieser Wert wurde als Indikator für die Schmerzschwelle genommen.

Abbildung 11: Fiktives Beispiel zur Veranschaulichung der Berechnung der mechanischen Schmerzschwelle



6.6.2. Mimikreaktion

Das Hauptziel der Primärparametrisierung der FACS-kodierten Mimikreaktionen bestand in der Reduktion der 44 AUs auf eine Anzahl schmerzrelevanter AUs und in der Bildung eines zusammengesetzten Mimikscores. Dies geschah in 4 Schritten:

1. In Anlehnung an frühere Studien (Hale & Hadjistavropoulos 1997, Patrick et al. 1983 und 1986) wurden im ersten Schritt die AUs zu neuen Variablen zusammengefasst, welche auf der Aktivität gleicher Muskelgruppen basieren. Diese Zusammenfassung der AUs erfolgte allerdings erst im Anschluss an die FACS-Kodierung (die Kodierung erfolgte für alle 44 AUs getrennt). AUs 6 und 7 wurden zu einer Variablen zusammengefasst, da beide AUs nur die Kontraktion unterschiedlicher Teile des M. orbicularis oculi (AU 6: pars orbitalis, AU 7: pars palpebralis) darstellen. AUs 9 und 10 (Kontraktion unterschiedlicher Teile des M. levator labii superioris), sowie AUs 25, 26, 27 (unterschiedlich starkes Öffnen

des Mundes) und AUs 1 und 2 (Kontraktion des inneren und äußeren M. frontalis) wurden ebenfalls zu je einer Variablen zusammengefasst.

2. Im zweiten Schritt wurde versucht, zu bestimmen, welche der Action Units Schmerzrelevanz besitzen. Zu diesem Zwecke wurde – in Anlehnung an frühere Studien (Craig et al. 1991, Craig & Patrick 1985, Hadjistavropoulos et al. 1993 und 2002, LaChapelle et al. 1999) – berechnet, welche der AUs in mehr als 5% der schmerzhaften Durchgänge auftraten. Dies geschah getrennt für mechanische (Untersuchungsblock 1) und elektrische Reize (Untersuchungsblock 2). Bei der mechanischen Stimulation wurden alle die Durchgänge, die von den Probanden als schmerzhaft bewertet wurden (Schmerzrating >1), zu den „schmerzhaften Durchgängen“ gezählt. Dieses Cutt-Off-Kriterium zur Auswahl der schmerzhaften Durchgänge erschien genauer als die Verwendung der berechneten mechanischen Schmerzschwelle, da es Probanden gab, die höhere Reizintensitäten als weniger schmerzhaft bewerteten als niedrigere Intensitäten, so dass es in ein paar wenigen Fällen vorkam, dass Druckintensitäten oberhalb der Schmerzschwelle als nicht-schmerzhaft bewertet wurden. Im Falle der Elektrostimulation wurden nur die Durchgänge, die oberhalb der ermittelten RIII-Reflexschwelle lagen (die beiden Durchgänge der beiden letzten überschwelligeren Wendepunkte und die zehn Durchgänge der Reize 5mA oberhalb der Reflexschwelle), zu den „nozizeptiven Durchgängen“ gezählt. Es wird angenommen, dass die AUs, die in weniger als in 5% dieser „schmerzhaften“ bzw. „nozizeptiven“ Durchgänge auftreten, keine bedeutende Rolle im mimischen Schmerzausdruck spielen, und folglich werden diese AUs für die Bildung eines zusammengesetzten Mimikscores nicht weiter berücksichtigt. Die AUs hingegen, die das Auftrittskriterium von 5% erfüllten, sind getrennt nach Stimulusinduktionsmethode und Probandengruppe (Gesamtstichprobe, junge kognitiv Gesunde, alte kognitiv Gesunde, LKBler und Demenzpatienten) in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Berechnung der schmerzrelevanten Action Units

Action Unit	Bezeichnung	Prozentuale Auftrittshäufigkeit					
		Gesamt- stichprobe N= 140	Junge N= 40	Alte N= 40	LKBler N= 40	Demenzpatienten N= 20	
Druckreiz	AU1/2	brow raiser	7.4	14.1	<5	<5	9.1
	AU4	brow lower	14.7	10.3	11.8	18.0	22.4
	AU6/7	orbit tightening	30.0	23.3	21.2	31.8	56.5
	AU9/10	levator contraction	7.8	9.2	5.6	4.1	16.6
	AU12	lip corner pull	5.9	14.9	<5	<5	<5
	AU17	chin raise	5.1	7.0	<5	5.2	5.3
	AU18	lip pucker	<5	<5	<5	<5	6.8
	AU25/26/27	mouth opening	15.0	11.8	6.9	9.7	48.1
	AU 43	eyes closed	<5	<5	<5	<5	6.2
	AU45 ^{\$}	blink	220.0	215.7	224.8	165.9	240.0
		N= 140	N= 40	N= 40	N= 36	N= 18	
Elektroreiz	AU1/2	brow raiser	15.9	17.9	10.6	16.7	21.3
	AU4	brow lower	21.6	17.5	19.4	27.9	23.6
	AU6/7	orbit tightening	61.5	49.2	50.8	75.7	84.8
	AU9/10	levator contraction	17.4	19.0	8.7	15.0	39.4
	AU12	lip corner pull	13.1	19.2	9.6	10.5	12.5
	AU14	dimpler	11.0	10.8	7.5	13.3	14.4
	AU 15	lip corner depressor	<5	<5	<5	9.1	<5
	AU17	chin raise	13.7	11.9	14.6	17.4	8.8
	AU 18	lip pucker	7.0	<5	7.1	6.0	19.0
	AU25/26/27	mouth opening	45.1	33.8	20.6	46.4	96.0
AU45 ^{\$}	blink	317.9	277.5	334.0	301.2	404.2	

Anmerkungen: fett gedruckte Zahlen: Effektstärke $d \geq 0.50$ (mittlerer Effekt), graue Felder: schmerzrelevante AUs, \$ der Lidschlag kann mehr als einmal in einem Zeitfenster von 5 Sekunden auftreten, aber auch bei nur „Einmal-Zählung“ des Lidschlages pro Zeitfenster, tritt diese AUs in 96.2 % (Druckreiz) bzw. in 97.1 % der schmerzhaften/nozizeptiven Durchgängen auf

3. Im dritten Schritt galt es nun zu bestimmen, welche dieser AUs nicht nur in 5% der „schmerzhaften“ (bzw. „nozizeptiven“) Durchgänge auftraten, sondern welche dieser AUs zudem deutlich häufiger während der „schmerzhaften“ (bzw. „nozizeptiven“) Bedingungen im Vergleich zu den „nicht-schmerzhaften“ (bzw. „nicht-nozizeptiven“) Bedingungen vorkamen. Es wurde davon abgesehen, die Mittelwertsunterschiede (schmerzhaft / nozizeptiv vs. nicht-schmerzhaft / nicht-nozizeptiv) in den einzelnen Gruppen auf ihre Signifikanz zu überprüfen, weil die Probandenzahl in den einzelnen Gruppen stark variierte (z.B. Gesamtstichprobe: N=140 vs. Demenzpatienten: N=20) und die statistische Signifikanz deutlich von der Stichprobengröße abhängig ist. Um dieses Problem zu umgehen, wurde stattdessen die Effektstärke der jeweiligen Mittelwertsunterschiede berechnet, da die Größe der Effektstärke weitestgehend unabhängig von der Stichprobengröße ist (Bortz 1999). Eine Effektstärke von $d= 0.50$ (nach Cohen, 1988, ein mittlerer Effekt) wurde als Cut-Off-Wert für einen praktisch relevanten Mittelwertsunterschied festgelegt. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse dargestellt. Die AUs, für die sich eine Effektstärke von $d \geq 0.50$ ergab, sind fettgedruckt hervorgehoben. Über die Gruppen hinweg ergibt sich – abgesehen von wenigen Ausnahmen – ein recht homogenes Bild bezüglich der praktisch relevanten Mittelwertsunterschiede einzelner AUs. Nur die AUs wurden als wirklich schmerzrelevant für die vorliegende Studie bewertet, welche in mindestens drei der in Tabelle 7 angeführten Gruppen zu einem praktisch relevanten Mittelwertsunterschied führten (getrennt nach Druck- und Elektrostimulation). Diese schmerzrelevanten AUs sind durch grau markierte Felder in Tabelle 7 hervorgehoben.

4. Im vierten und letzten Schritt galt es, diese schmerzrelevanten AUs zu einem zusammengesetzten Gesamtmimikscore (composite score) zusammenzufassen. Hierfür sollte die mittlere Auftrittshäufigkeit (frequency) und die mittlere Intensität (intensity) der schmerzrelevanten AUs berechnet werden. Dabei musste jedoch folgendes bedacht werden:

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, nimmt die AU 45 (Lidschlag) bezüglich ihrer Auftrittshäufigkeit eine Sonderrolle unter den Action Units ein. Während die Mehrzahl der anderen AUs primär bei emotionalem Erleben aktiviert wird, so stellt die AU 45 einen physiologischen Reflex dar, der konstant – auch ohne emotionales Erleben – auftritt. Bei einem Lidschlag wird das Auge kurzzeitig durch die Augenlider verschlossen und dadurch mit einem Tränenfilm überzogen, wodurch die Hornhaut vor dem Austrocknen bewahrt wird. Aus diesem Grund übersteigt die Auftrittshäufigkeit der AU 45 die der anderen

(primär emotionsgebundenen) AUs um ein Vielfaches. Bei Berechnung der zusammengesetzten Mimikscores wird die AU 45 im Falle des Druckreizes nicht beachtet, während sich bei dem Elektroreiz die AU 45 als schmerzrelevant erwiesen hat und folglich dem zusammengesetzten Mimikscore zugezählt werden muss (siehe Tabelle 7). Daraus würde nun resultieren, dass, bedingt durch die enorm hohen Auftrittshäufigkeit der AU 45, die mittlere Auftrittshäufigkeit (frequency) des zusammengesetzten Mimikscores im Falle des Elektroreizes unverhältnismäßig stark in die Höhe getrieben werden würde (die intensity wird bei AU 45 nicht kodiert). Um den Einfluss der AU 45 auf die mittlere Auftrittshäufigkeit des zusammengesetzten Mimikscores zu relativieren, haben wir uns dafür entschieden, die Auftrittshäufigkeit (frequency) aller AUs zu gewichten und erst im Anschluss daran den zusammengesetzten Mimikscore zu berechnen. Die Gewichtung wurde folgendermaßen vorgenommen:

- 1.) Für jede einzelne AU wurde die mittlere Gesamt-Auftrittshäufigkeit (frequency) über alle Reizintensitäten hinweg berechnet. Die Berechnung erfolgte getrennt für Druck- und Elektroreiz.
- 2.) Die nach Reizintensitäten getrennte „frequency“ der einzelnen AUs (1-5 kg bzw. unerschwellige, überschwellige und 5 mA überschwellige Reize) wurde dann jeweils durch die berechnete, mittlere Gesamt-Auftrittshäufigkeit der jeweiligen AU dividiert. Die Berechnung erfolgte getrennt für Druck- und Elektroreize.

Formel für die gewichteten AUs:

Auftrittshäufigkeit der einzelnen AUs	(getrennt nach Reizintensität)
mittlere Gesamt-Auftrittshäufigkeit der einzelnen AUs	(über alle Reizintensitäten hinweg)

Diese gewichteten Werte wurden nur für die Auftrittshäufigkeit (frequency) der schmerzrelevanten AUs berechnet. Die Intensität (intensity) der AUs musste nicht gewichtet werden, da die „intensity“ der AU 45 nicht kodiert wird (siehe Abschnitt 6.5.2.1.) und somit die Sonderrolle, welche die AU 45 unter den AUs einnimmt, für die Intensitätsbestimmung des zusammengesetzten Mimikscores nicht ins Gewicht fiel.

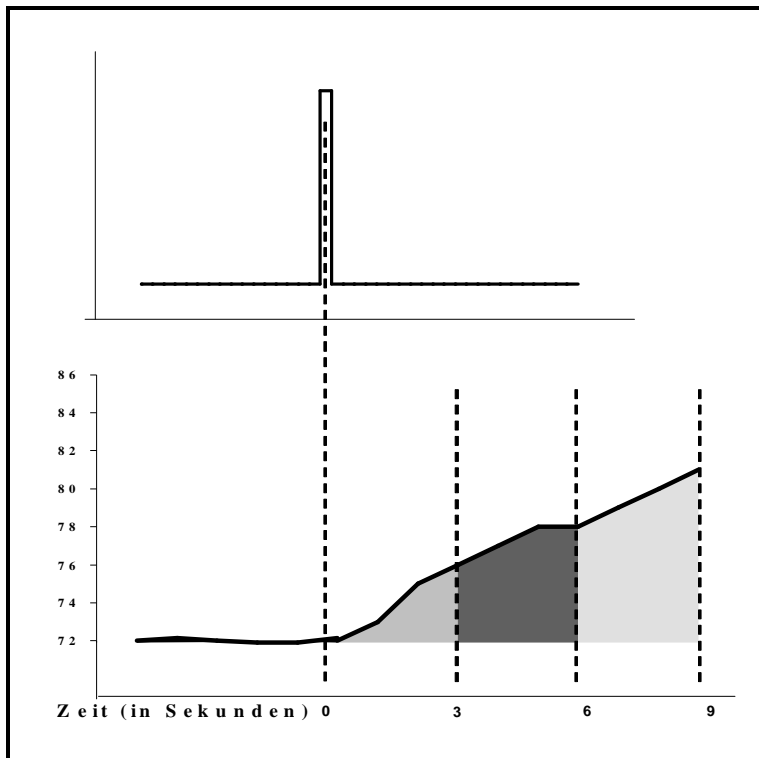
Im Anschluss an die Berechnung der gewichteten Auftrittshäufigkeit (frequency) konnten die schmerzrelevanten AUs zu einem zusammengesetzten Mimikscore zusammengefasst werden. Dies geschah getrennt für beide Schmerzinduktionsmethoden (Druckstimuli, Elektrostimuli) und getrennt für jede Stimulus Intensität (Druck: 1, 2, 3, 4, 5kg; Elektroreiz: leicht unerschwellig, leicht überschwellig, 5mA oberhalb der Reflexschwelle), so dass für jede Stimulusintensität ein Wert für die mittlere Intensität der Schmerzmimik (intensity) und ein Wert für die mittlere Auftrittshäufigkeit (frequency) vorlag.

6.6.3. Herzratenreaktion

Nach Berechnung der Herzfrequenz aus den EKG-Daten wurde die Herzfrequenz mit 0.24 Hz für die weitere Analyse ausgegeben. Die physische Herzratenreaktion kann durch artifizielle Schwankungen – insbesondere durch die respiratorische Sinusarrhythmie – überlagert werden (Schandry, 1998). Da wir die Atmung nicht parallel zur EKG-Ableitung aufgezeichnet haben, wurde eine Artefaktkorrektur durch Mittelung (averaging) der Verläufe der Herzratenreaktion durchgeführt. Da für die Reizintensitäten „unerschwellig“ und „überschwellig“ nur je zwei Reaktionsverläufe vorlagen, schien eine Artefaktbereinigung durch Mittelung der Reaktionsverläufe nicht gewährleistet. Aus diesem Grund wurden nur die 10 Reaktionsverläufe auf die Reizintensität 5mA oberhalb der Reflexschwelle gemittelt.

Im weiteren Schritt galt es, die durch Stimulation ausgelöste Veränderung der Herzrate zu bestimmen. Dies geschah dadurch, indem die Herzrate nach Stimulusapplikation relativ zur Herzfrequenz unmittelbar zu Beginn der Stimulusapplikation (Baseline) ausgewertet wurde (siehe Abbildung 12). Die relative Fläche unterhalb der durch Stimulation ausgelösten Herzratenreaktion wurde in Anlehnung an Möltner et al. (1990) in drei Zeitfenstern ausgewertet: 0-3, 3-6 und 6-9 Sekunden nach Stimulusapplikation (siehe Abbildung 12). Möltner et al. gehen davon aus, dass die jeweilige Veränderung in diesen Zeitfenstern unterschiedliche Dimensionen der Schmerzverarbeitung widerspiegelt.

Abbildung 12: Schematische Darstellung der Analyse der Herzratenreaktion



6.7. Statistische Analyse

Die Eingabe der Daten in das Statistikprogramm SPSS 11.0 erfolgte durch wissenschaftliche Hilfskräfte der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. In regelmäßigen Abständen wurden die eingegebenen Daten auf Korrektheit überprüft.

6.7.1. Wahl der statistischen Verfahren

Die erhobenen Daten werden entsprechend der Fragestellung unter zwei Gesichtspunkten analysiert. Zum einen wurden Gruppenvergleiche zwischen der Gruppe der jungen kognitiv Gesunden und der Gruppe der älteren kognitiv Gesunden analysiert, mit dem Ziel altersspezifische Veränderungen im Schmerzerleben darzustellen. Des Weiteren wurde der Einfluss des kognitiven Abbaus auf das Schmerzerleben durch Gruppenvergleiche der älteren kognitiv Gesunden mit den LKBler und den Demenzpatienten untersucht.

Bei der Datenanalyse wurde nach einem hierarchischen Prinzip vorgegangen: Falls möglich, wurden zuerst Varianzanalysen zu den erwarteten Effekten berechnet. Bei der Darstellung der Ergebnisse werden zunächst die Gruppeneffekte, dann die übrigen

Haupteffekte und anschließend die Interaktionseffekte berichtet. Zur Detailanalyse signifikanter Haupteffekte wurden als Post-hoc-Verfahren T-Tests durchgeführt.

Die Überprüfung von Zusammenhangshypothesen erfolgte durch Korrelationsanalysen. Die rechnerische Durchführung sämtlicher statistischer Prozeduren erfolgte mit Hilfe des Programmpakets „SPSS für Windows“ (Version 11.0).

Es wurden ausschließlich parametrische Verfahren angewendet. Dies schien gerechtfertigt, da diese als robuste parametrische Verfahren gelten, die auch gegenüber Verletzungen der Voraussetzungen nicht zu gravierenden Fehlentscheidungen führen (Bortz 1999):

Der F-Test der Varianzanalyse ist, besonders bei größeren Stichproben sowie unter der Voraussetzung annähernd gleicher Zellbesetzungszahlen (Abweichungen dürfen den Faktor 0.5 nicht überschreiten), robust gegenüber etwaigen Verletzungen der Normalverteilungs- und Varianzhomogenitätsannahme (Stevens, 1999). Die Durchführung einer Varianzanalyse mit Messwiederholung ist darüber hinaus an die Voraussetzung gebunden, dass die Varianzen der Differenzen aller Paare von Messwerten (über die Stufen des Messwiederholungsfaktors hinweg) gleich groß sind. Diese, als Sphärizitäts-Vorraussetzung bezeichnete Annahme, wurde mit dem Mauchly-Test überprüft. Für den Fall einer Verletzung dieser Voraussetzung – die durch ein signifikantes Ergebnis ($\alpha \leq 0.05$) des Mauchly-Tests auf Sphärizität angezeigt wird – erfolgte eine Korrektur der Ergebnisse nach der Greenhouse-Geisser-Formel.

Der T-Test wurde primär als Post-hoc Verfahren eingesetzt. Es wurden ausschließlich T-Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Diese gelten als robuste parametrische Verfahren, die bei größeren Stichproben nicht merklich auf Verletzungen der Voraussetzungen (Normalverteilung, Varianzgleichheit) reagieren (Bortz 1999).

Für die Produk-Moment-Korrelationen gilt, dass sich der Signifikanztest für den Korrelationskoeffizienten äußerst robust sowohl gegenüber Verletzungen der Verteilungsannahme (bivariat normalverteilte Grundgesamtheit) als auch gegenüber etwaiger Verletzungen des vorausgesetzten Intervallskalenniveaus erwiesen hat (Bortz 1999).

Im Folgenden werden die verwendeten Verfahren getrennt nach Fragestellungen dargestellt. Eine kurze Übersicht über die verwendeten Verfahren ist ebenfalls aus den Tabellen 8 zu entnehmen. Als Signifikanzgrenze für Haupt- und Wechselwirkungen im

Kontext von Varianzanalysen, T-Tests und Korrelationsanalysen wurde ein α -Niveau von $p \leq 0.05$ festgesetzt.

6.7.2. Untersuchung von Alterseffekten

Die Prüfung von Alterseffekten auf das Schmerzrating und die mimische Schmerzreaktion nach Druck- und Elektrostimulation erfolgte auf der Grundlage von Varianzanalysen mit Messwiederholung – mit einem zweistufigen Zwischen-Subjekt-Faktor (Altersgruppe junge kognitiv Gesunde, alte kognitiv Gesunde) und eines fünf- bzw. dreistufigen Innerhalb-Subjekt-Faktors (Reizintensität: *Druck* 1, 2, 3, 4, 5 kg, *Elektroreiz* unterschwellig, überschwellig, 5mA überschwellig). Etwaige Gruppenunterschiede bezüglich der mechanischen Schmerzschwelle wurden mit Hilfe von einer einfaktoriellen Varianzanalyse (Altersgruppe junge kognitiv Gesunde, alte kognitiv Gesunde) analysiert. Zur Untersuchung von Alterseffekten auf den RIII-Reflex wurden zum einen ein T-Test für unabhängige Stichproben (Reflexschwelle), als auch eine einfaktorielle (Altersgruppe junge kognitiv Gesunde, alte kognitiv Gesunde), multivariate Varianzanalyse (Latenz, Amplitude, Fläche) herangezogen. Alterseinflüsse auf die evozierte Herzratenreaktion wurden mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (und Kovarianzanalyse; Kovariate: nicht-ausgelöste tonische Herzfrequenzreaktionen) (Altersgruppe junge kognitiv Gesunde, alte kognitiv Gesunde, Messzeitpunkt_{1-3, 3-6, 6-9 Sekunden}) mit Messwiederholung untersucht.

6.7.3. Untersuchung von LKB- und Demenzeffekten

Die statistische Untersuchung von LKB- und Demenzeffekten auf die Schmerzwahrnehmung glich in weiten Teilen der Untersuchung von Alterseffekten.

Die Evaluation des Einflusses der LKB und der Demenz auf die subjektive Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize basierte auf Varianzanalysen mit Messwiederholung – mit einem dreistufigen Zwischen-Subjekt-Faktor (Gruppe alte kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten) und eines fünf- bzw. dreistufigen Innerhalb-Subjekt-Faktors (Reizintensität: *Druck* 1, 2, 3, 4, 5 kg, *Elektroreiz* unterschwellig, überschwellig, 5mA überschwellig). Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung der Demenzpatienten und der Fähigkeit der Demenzpatienten zum Schmerzbericht mit Hilfe von Korrelationsanalysen untersucht. Etwaige Gruppenunterschiede bezüglich der mechanischen Schmerzschwelle wurden mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (Gruppe alte kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten) analysiert.

Die Beantwortung der Frage, in welcher Weise die Demenz Einfluss auf die mimische Schmerzreaktion nimmt, stütze sich auf zweifaktorielle Varianzanalysen (Gruppe_{alte kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten}, Reizintensität: *Druck* 1, 2, 3, 4, 5 kg, *Elektroreiz* unterschwellig, überschwellig, 5mA überschwellig) mit Messwiederholung. Zusätzlich wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung (der LKBler und der Demenzpatienten) und der mimischen Schmerzreaktion zu untersuchen. Zur Untersuchung der Schmerzspezifität der Mimikreaktionen in den einzelnen Gruppen wurden zweifaktoriellen Varianzanalysen (Gruppe_{alte kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten}, Reizintensität: *Druck* nicht schmerzhaft, schmerzhaft, *Elektroreiz* nichtnozizeptiv, nozizeptiv) mit Messwiederholung durchgeführt.

Die Auswertung von Gruppendifferenzen bezüglich der Schwelle des nozizeptiven RIII-Reflexes stützten sich auf eine einfaktorielle Varianzanalyse (Gruppe_{alte kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten}). Zur Untersuchung eines etwaigen Zusammenhangs zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung (der LKBler und der Demenzpatienten) und der Schwelle des Reflexes wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Evaluation von LKB- und Demenzeinflüssen auf die Reflexparameter „Latenz“, „Amplitude“ und „Fläche“ der 5mA überschwellig Reflexantworten erfolgte mit Hilfe einer einfaktoriellen, multivariaten Varianzanalyse (Gruppe_{alte kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten}).

Gruppenvergleiche in Hinsicht auf die schmerzevozierte Herzratenreaktion stützen sich auf eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (Gruppe_{alte kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten}, Messzeitpunkt_{1-3, 3-6, 6-9 Sekunden}).

Tabelle 8: Wahl der statistischen Verfahren zum Vergleich der schmerzevozierten Reaktionen zwischen den Gruppen

a) Vergleich der jungen und alten, kognitiv Gesunden

	statistische Verfahren	Faktoren ¹	Stufen
Druckreiz	Schmerzrating: - 2 faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung	<u>Altersgruppe</u> junge und alte kognitiv Gesunde	2
	- Schmerzschwelle: T-Test für unabhängige Gruppen	<i>Reizintensität</i> 1-5 kg	5
	Mimikreaktion - (getrennt für „frequency“ und „intensity“) 2 faktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung	<u>Altersgruppe</u> junge und alte kognitiv Gesunde	2
		<i>Reizintensität</i> 1-5 kg	5
Elektroreiz	Schmerzrating: - 2 faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung	<u>Altersgruppe</u> junge und alte kognitiv Gesunde	2
		<i>Reizintensität</i> unerschwellig, überschwellige, 5mA überschwellig	3
	Mimikreaktion - (getrennt für „frequency“ und „intensity“) 2 faktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung	<u>Altersgruppe</u> junge und alte kognitiv Gesunde	2
		<i>Reizintensität</i> unerschwellig, überschwellige, 5mA überschwellig	3
	RIII-Reflex - Reflexschwelle: T-Test für unabhängige Stichproben - Latenz, Amplitude, Fläche: einfaktorielle, multivariate Varianzanalyse	<u>Altersgruppe</u> junge und alte kognitiv Gesunde	2
	Herzratenreaktion - 2 faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung und Kovarianzanalysen	<u>Altersgruppe</u> junge und alte kognitiv Gesunde	2
	<i>Messzeitpunkt</i> 1-3, 3-6, 6-9 Sekunden	3	
	- Post-hoc Einzelvergleiche: T-Tests für abhängige Stichproben		

¹ die unterstrichenen Faktoren stellen Between-Faktoren, die kursiv gedruckten *Within-Faktoren* dar.

b) Vergleich der alten, kognitiv Gesunden, der LKBler und der Demenzpatienten

	statistische Verfahren	Faktoren ¹	Stufen
Druckreiz	Schmerzrating:		
	- 2 faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3
		<i>Reizintensität</i> 1-5 kg	5
	- Schmerzschwelle: einfaktorielle Varianzanalyse	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3
	- Zusammenhang zwischen MMSE-Score und Fähigkeit zum Schmerzbericht: Korrelationsanalyse		
	Mimikreaktion		
- (getrennt für „frequency“ und „intensity“) 2 faktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3	
	<i>Reizintensität</i> 1-5 kg	5	
- Post-hoc Einzelvergleiche: T-Tests für unabhängige Stichproben			
- Zusammenhang zwischen MMSE-Score und Mimikreaktion: Korrelationsanalysen			
- Schmerzspezifität der Mimikreaktion(getrennt für unspezifische und schmerz-spezifische Mimikreaktionen): 2 faktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3	
	<i>Reizintensität</i> nichtschmerzhaft, schmerzhaft	2	
Elektroreiz	Schmerzrating:		
	- 2 faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3
		<i>Reizintensität</i> unterschwellig, überschwellige, 5mA überschwellig	3
	- Zusammenhang zwischen MMSE-Score und Fähigkeit zum Schmerzbericht: Korrelationsanalyse		
	Mimikreaktion		
	- (getrennt für „frequency“ und „intensity“) 2 faktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3
		<i>Reizintensität</i> unterschwellig, überschwellige, 5mA überschwellig	3
	- Post-hoc Einzelvergleiche: T-Tests für unabhängige Stichproben		
	- Zusammenhang zwischen MMSE-Score und Mimikreaktion: Korrelationsanalysen		
	- Schmerzspezifität der Mimikreaktion(getrennt für unspezifische und schmerz-spezifische Mimikreaktionen): 2 faktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3
	<i>Reizintensität</i> nichtnozizeptiv, nozizeptiv	2	
RIII-Reflex			
- Reflexschwelle: einfaktorielle Varianzanalyse &	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3	
- Post-hoc Einzelvergleiche: T-test für unabhängige Stichproben & Zusammenhang zwischen MMSE-Score und Mimikreaktion: Korrelationsanalysen			
- Latenz, Amplitude, Fläche: einfaktorielle, multivariate Varianzanalyse und Kovarianzanalyse	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3	
Herzratenreaktion			
- 2 faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung und Kovarianzanalyse	<u>Gruppe</u> Alte Kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten	3	
	<i>Messzeitpunkt</i> 1-3, 3-6, 6-9 Sekunden	3	

¹ die unterstrichenen Faktoren stellen Between-Faktoren, die kursiv gedruckten *Within-Faktoren* dar.

7. Ergebnisteil

Die Ergebnisdarstellung beginnt mit der Beschreibung von altersbedingten Veränderungen im Schmerzerleben (7.1.). Anschließend erfolgt die Darstellung von Veränderungen auf Grund kognitiver Beeinträchtigung (7.2.). Hierbei werden jedoch nicht nur Demenzpatienten und eine kognitiv gesunde Kontrollgruppe in die Analysen miteingeschlossen, sondern ebenfalls Personen mit einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung (LKB). Ein abschließendes Kapitel (7.3.) berichtet über mögliche Differenzen in den Schmerzreaktionen zwischen Demenzpatienten mit unterschiedlichen Formen der Demenzerkrankung (AD, VD, MD).

Die Ergebnisdarstellung der deskriptiven Statistik erfolgt mit Hilfe von Tabellen und Abbildungen. Die inferenzstatistischen Kennwerte (F- oder t-Werte, Freiheitsgrade und p-Werte) sind dem Text und den Tabellen zu entnehmen.

7.1. Darstellung der Alterseffekte auf das Schmerzerleben

Die statistische Auswertung der Alterseffekte erfolgte zumeist über zweifaktorielle Varianzanalysen mit einem Zwischensubjektfaktor (Altersgruppe) und einem Messwiederholungsfaktor (Reizintensität oder Messzeitpunkt). Die genaue Auflistung der jeweiligen Verfahren, der Faktoren mit ihren jeweiligen Faktorstufen ist aus Tabelle 8a (vgl. Kapitel 6) zu entnehmen.

7.1.1 Schmerzrating

Es ergaben sich keine signifikanten Alterseffekte in Bezug auf die subjektive Schmerzbewertung der Reize (siehe Tabelle 9). Die älteren Probanden bewerteten sowohl die Druckreize als auch die elektrischen Reize als ähnlich schmerzhaft wie die jüngeren Probanden (siehe Abbildung 13a, b). Auch die Interaktionen zwischen der Altersgruppe und der jeweiligen Reizintensität ergaben keine signifikanten Effekte (siehe Tabelle 9).

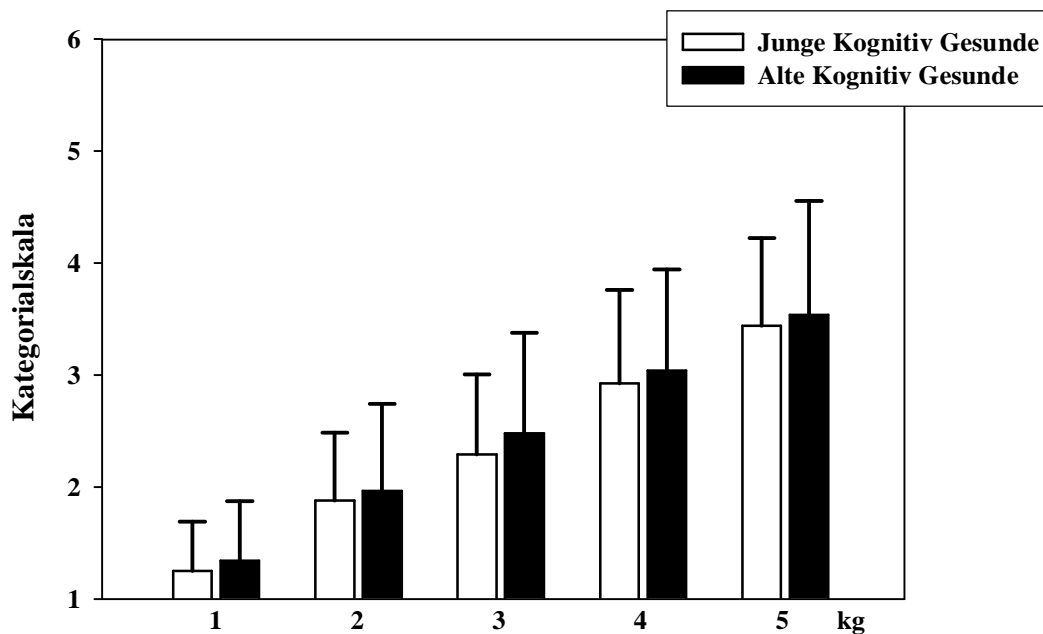
Tabelle 9: Vergleich der Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize zwischen jungen und alten kognitiv gesunden Probanden: Ergebnisse der Varianzanalysen

Quelle der Variation	Schmerzrating					
	Druckreiz			Elektroreiz		
	df	F	p	df	F	p
Gruppenfaktor „Altersgruppe“	1,78	0.584	0.447	1,78	0.227	0.635
Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“	<i>2.5,194.6</i>	<i>339.292</i>	<0.001	<i>1.7,130.7</i>	<i>54.764</i>	<0.001
Interaktion „Altersgruppe“ X „Reizintensität“	<i>2.5,194.6</i>	<i>0.200</i>	<i>0.864</i>	<i>1.7,130.7</i>	<i>0.147</i>	<i>0.826</i>

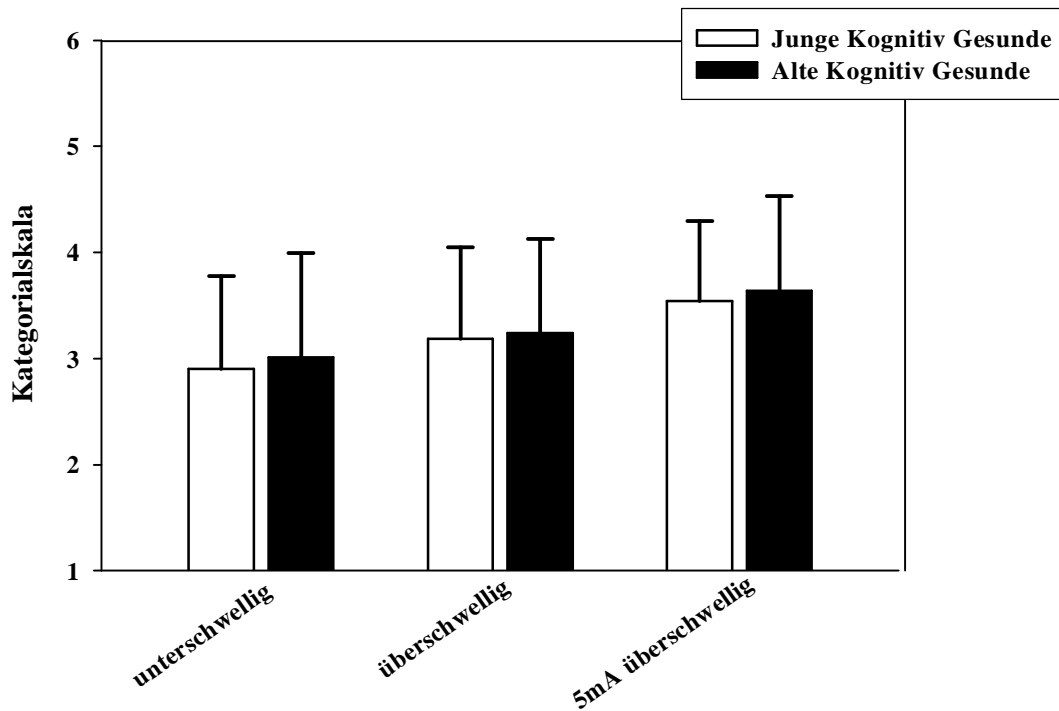
Anmerkung: Die kursiv geschriebenen Kennwerte (Freiheitsgrade, F- und p-Werte) repräsentieren Korrekturen entsprechend Greenhouse-Geisser. Diese Korrekturen wurden dann zugrunde gelegt, wenn die Verteilungsvoraussetzungen des statischen Verfahrens (Varianzanalyse mit Messwiederholung) –angezeigt durch den Mauchly Test– nicht gegeben waren. Die fettgedruckten Kennwerte stellen signifikante Effekte dar.

Abbildung 13: Vergleich der Schmerzratings (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden

a) Druckreiz



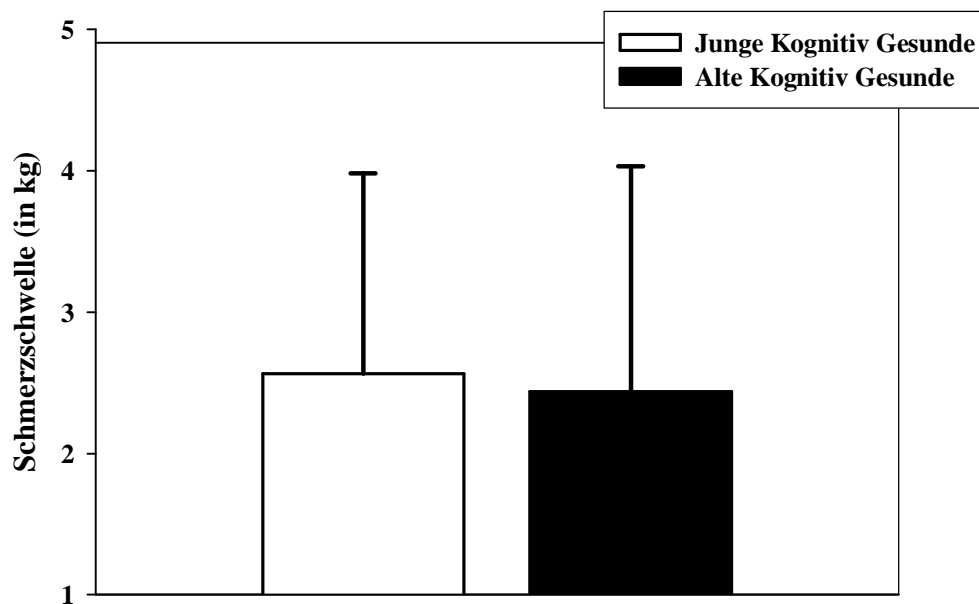
b) Elektroreiz



Allein für den Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“ ergaben sich für die Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize signifikante Effekte (siehe Tabelle 9). Wie aus Abbildungen 13a und 13b ersichtlich, wurden die Stimuli mit steigender Reizintensität von den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden als zunehmend stärker bzw. schmerzhafter bewertet.

In Hinsicht auf die subjektive Bewertung der Druckreize wurde im Nachhinein - an Hand der Schmerzratings - für jede Person ein Wert als Indikator für die Schmerzschwelle berechnet (siehe Abschnitt 6.6.1.). Ähnlich wie bei der Schmerzbewertung der Druckreize ergaben sich auch für die mechanische Schmerzschwelle keine signifikanten Alterseffekte ($t(78)=0.368$, $p=0.714$). Der berechnete Wert für die mechanische Schmerzschwelle lag in beiden Altersgruppen durchschnittlich etwa bei 2.5 kg (siehe Abbildung 14).

Abbildung 14: Vergleich der berechneten mechanischen Schmerzschwelle (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden



7.1.2. Mimikreaktion

Auch bezüglich der mimischen Schmerzreaktion fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den jungen und den alten kognitiv gesunden Probanden (siehe Tabelle 10). Sowohl nach Druckstimulation als auch nach elektrischer Stimulation zeigten beide Altersgruppen im Durchschnitt ähnlich viele (frequency) und ähnlich intensive (intensity) mimische Schmerzreaktionen (siehe Abbildungen 15a, 15b).

Wie auch beim Schmerzrating ließen sich ausschließlich für den Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“ signifikante Effekte konstatieren (siehe Tabelle 10). Mit steigender Reizintensität der Druck- und Elektroreize nahmen in beiden Altersgruppen die schmerzspezifischen Mimikreaktionen in ihrer Häufigkeit und in ihrer Intensität deutlich zu (siehe Abbildungen 15a, 15b).

Für die Interaktion zwischen den Faktoren „Altersgruppe“ und „Reizintensität“ ergaben sich keine signifikanten Effekte (siehe Tabelle 10).

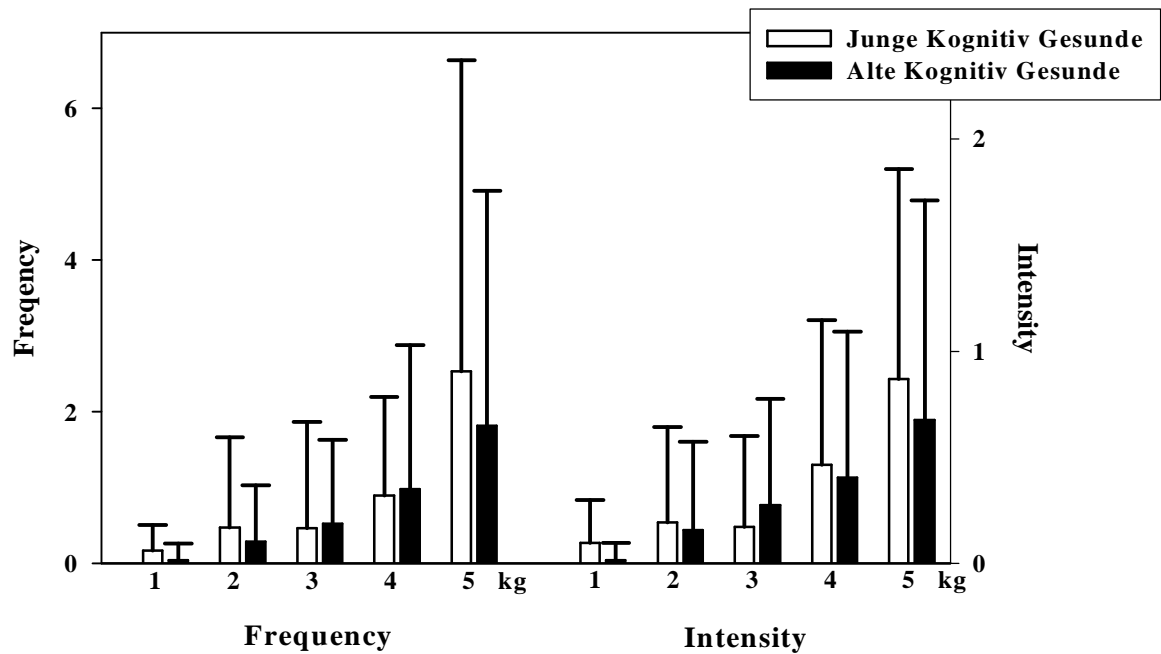
Tabelle 10: Vergleich der schmerzspezifischen Mimikreaktion auf Druck- und Elektroreize zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden: Ergebnisse der Varianzanalysen

		Mimikreaktion					
		Druckreiz			Elektroreiz		
Quelle der Variation		df	F	p	df	F	p
Frequency	Gruppenfaktor „Gruppe“	1,78	0.206	0.651	1,78	0.707	0.403
	Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“	<i>1.5,115.5</i>	<i>25.164</i>	<0.001	<i>1.0,81.1</i>	<i>253.895</i>	<0.001
	Interaktion „Gruppe“ X „Reizintensität“	<i>1.5,115.5</i>	<i>0.752</i>	<i>0.436</i>	<i>1.0,81.1</i>	<i>0.268</i>	<i>0.615</i>
Intensity	Gruppenfaktor „Gruppe“	1,78	0.279	0.599	1,78	0.124	0.726
	Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“	<i>2.1,162.0</i>	<i>28.035</i>	<0.001	<i>1.8,138.9</i>	<i>50.192</i>	<0.001
	Interaktion „Gruppe“ X „Reizintensität“	<i>2.1,162.0</i>	<i>0.993</i>	<i>0.375</i>	<i>1.8,138.9</i>	<i>0.671</i>	<i>0.496</i>

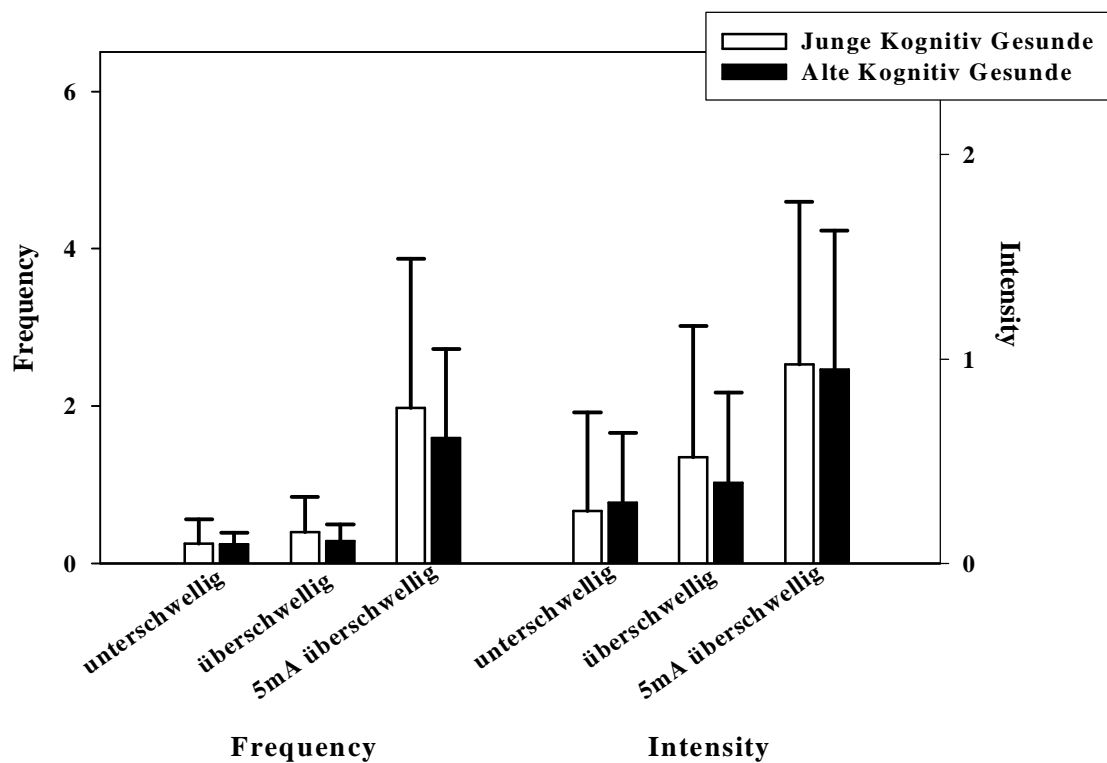
Anmerkung: Die kursiv geschriebenen Kennwerte (Freiheitsgrade, F- und p-Werte) repräsentieren Korrekturen entsprechend Greenhouse-Geisser. Diese Korrekturen wurden dann zugrunde gelegt, wenn die Verteilungsvoraussetzungen des statischen Verfahrens (Varianzanalyse mit Messwiederholung) –angezeigt durch den Mauchly Test- nicht gegeben waren. Die fettgedruckten Kennwerte stellen signifikante Effekte dar.

Abbildung 15: Vergleich der schmerzspezifischen Mimikreaktion (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden

a) Druckreiz



b) Elektrozreiz

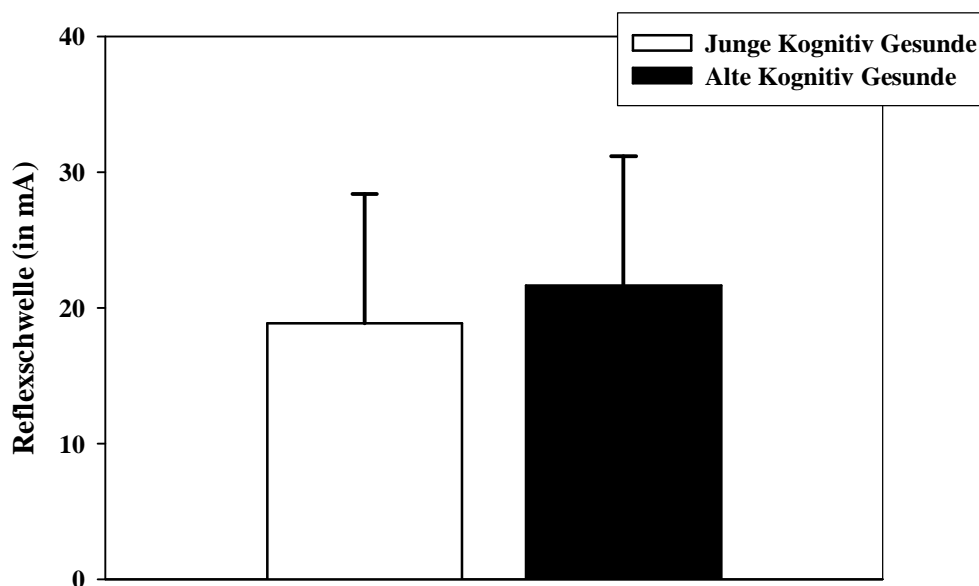


7.1.3 RIII-Reflex

Ähnlich wie für das Schmerzrating und die mimische Schmerzreaktion ergaben sich auch für die Reflexparameter keine signifikanten Alterseffekte.

Zwar zeigte sich die Reflexschwelle bei den alten kognitiv gesunden Probanden im Vergleich zu den Jungen deskriptiv leicht erhöht (siehe Abbildung 16), aber der durchgeführte T-Test für unabhängige Stichprobe belegte, dass diese Differenz nicht signifikant war ($t(78)=-1.295$, $p=0.199$).

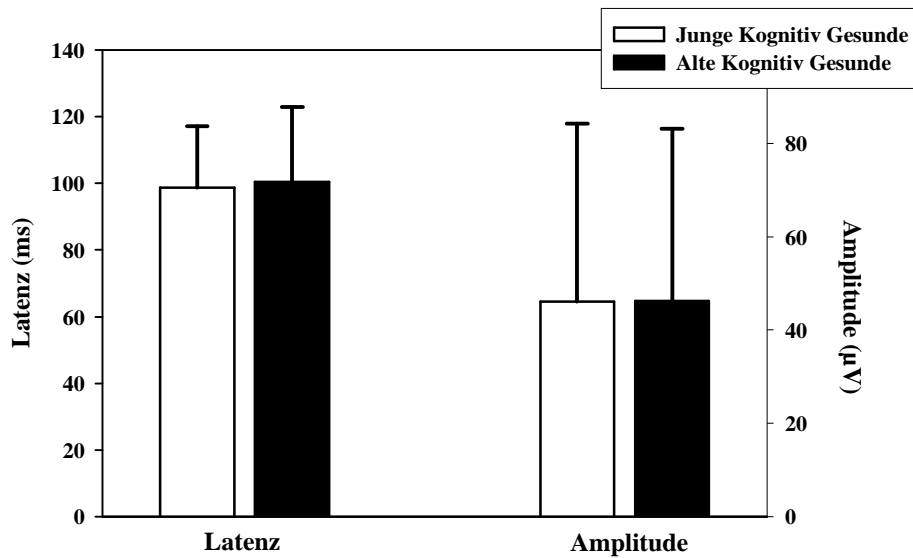
Abbildung 16: Vergleich der Reflexschwelle (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden



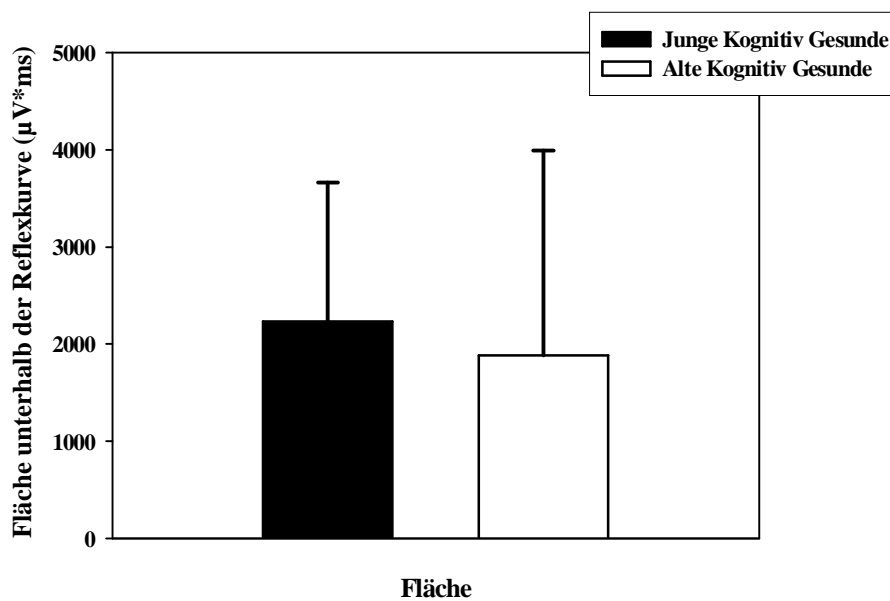
Neben der Reflexschwelle wurde zudem die Latenz, Amplitude und Fläche der gemittelten Reflexantwort auf die 10 Reize 5mA oberhalb der Reflexschwelle bestimmt. Zur Überprüfung möglicher Alterseffekte auf diese Reflexparameter (Latenz, Amplitude, Fläche) wurde eine einfaktorische („Altersgruppe“), multivariate Varianzanalyse durchgeführt. Sowohl für die Latenz ($F(1,76)=0.121$, $p=0.729$), als auch für die Amplitude ($F(1,76)<0.001$, $p=0.993$) und die Fläche der gemittelten Reflexantwort ($F(1,76)=0.735$, $p=0.394$) ließen sich keine signifikanten Alterseffekte nachweisen (siehe auch Abbildungen 17a, 17b).

Abbildung 17: Vergleich der RIII- Reflexparameter (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden

a) Latenz und Amplitude



b) Fläche unterhalb der Reflexkurve



7.1.4. Herzratenreaktion

Die evozierte Herzratenreaktion wurde nur im Untersuchungsblock 2 analysiert (elektrische Reize), da sich der in dieser Studie verwendete mechanische Reiz

(Untersuchungsblock 1) weniger zur Untersuchung evozierter Herzratenreaktionen eignete (für eine genauere Erklärung siehe Abschnitt 5.5.4.). Genauer gesagt wurde im Untersuchungsblock 2 nur die gemittelte Herzratenreaktion auf die 10 Reize mit einer Reizintensität von 5mA oberhalb der Reflexschwelle analysiert.

Zur Auswertung möglicher Alterseffekte wurde die evozierte Herzratenreaktion in drei Zeitfenstern von á 3 Sekunden (1-3, 3-6, 6-9 Sekunden) zwischen den Altersgruppen verglichen (zum theoretischen Hintergrund siehe Abschnitt 6.6.3.). Der statistische Vergleich wurde mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse („Altersgruppe“, „Messzeitpunkt“) mit Messwiederholung durchgeführt.

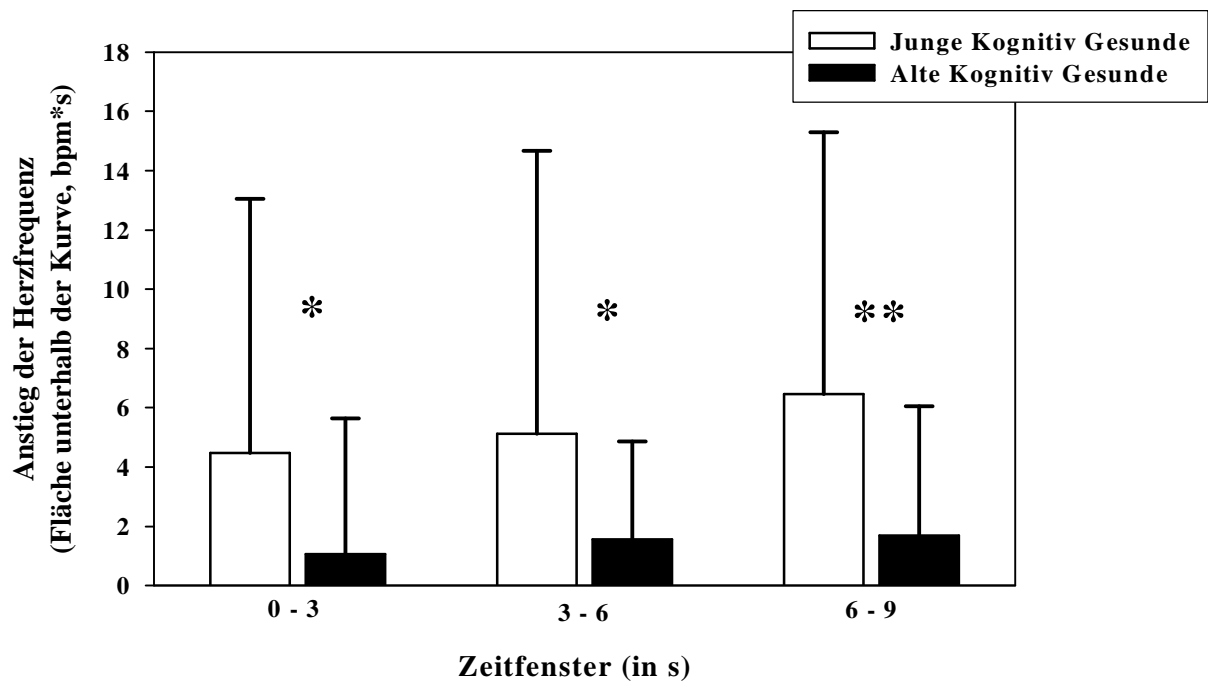
Abbildung 18 zeigt, dass der Anstieg bei den alten kognitiv gesunden Probanden im Vergleich zur jüngeren Altersgruppe deutlich vermindert ausfiel. Dies drückte sich – wie aus Tabelle 11 ersichtlich – in einem signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Altersgruppe“ aus. Wie Post-hoc T-Tests konstatierten, zeigte sich die schmerzevozierte Herzratenreaktion konstant in allen drei Zeitfenstern mit dem Alter signifikant vermindert (*Zeitfenster 1*: $t(59.6)=2.229$, $p=0.030$; *Zeitfenster 2*: $t(47.7)=2.162$, $p=0.036$; *Zeitfenster 3*: $t(56.9)=3.058$, $p=0.003$).

Tabelle 11: Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen jungen und alten kognitiv gesunden Probanden: Ergebnisse der Varianzanalyse

Quelle der Variation	Anstieg der Herzfrequenz		
	df	F	p
Gruppenfaktor „Altersgruppe“	1,78	7.590	0.007
Messwiederholungsfaktor „Messzeitpunkt“	<i>1.5,162.2</i>	<i>2.402</i>	<i>0.110</i>
Interaktion „Altersgruppe“ X „Messzeitpunkt“	<i>1.5,162.2</i>	<i>0.764</i>	<i>0.433</i>

Anmerkung: Die kursiv geschriebenen Kennwerte (Freiheitsgrade, F- und p-Werte) repräsentieren Korrekturen entsprechend Greenhouse-Geisser. Diese Korrekturen wurden dann zugrunde gelegt, wenn die Verteilungsvoraussetzungen des statischen Verfahrens (Varianzanalyse mit Messwiederholung) –angezeigt durch den Mauchly Test- nicht gegeben waren. Die fettgedruckten Kennwerte stellen signifikante Effekte dar.

Abbildung 18: Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden

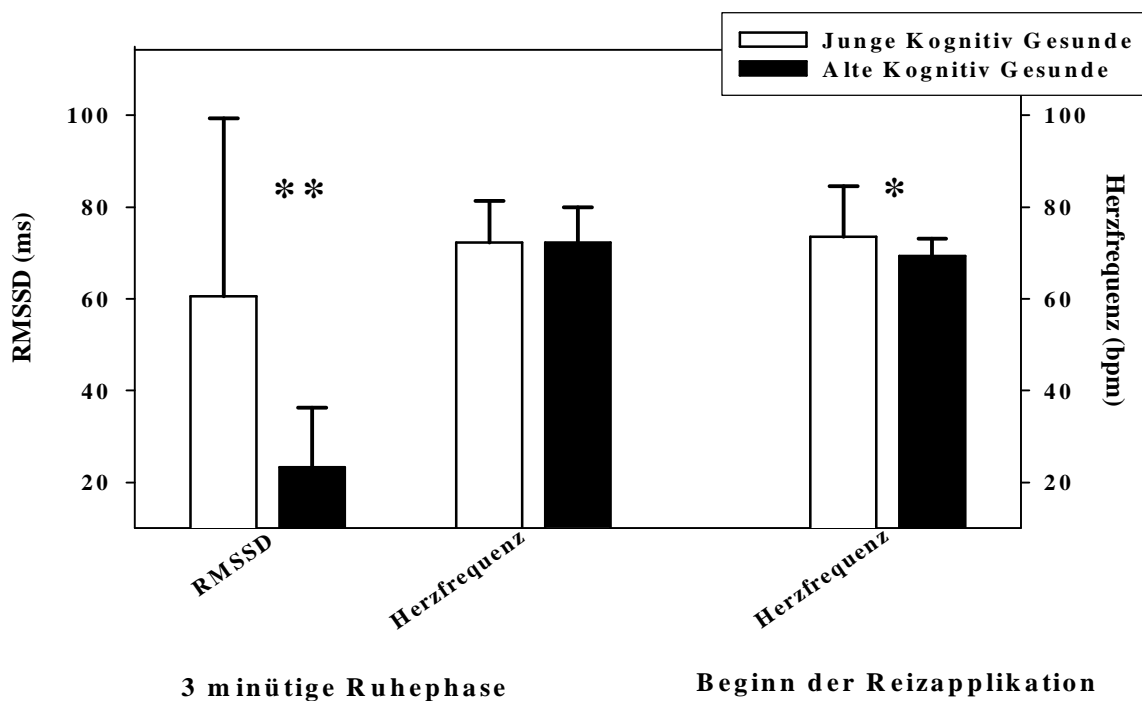


Insgesamt variierte der Anstieg der Herzfrequenz nicht signifikant über die drei Zeitfenster hinweg (kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Messzeitpunkt“), noch unterschied sich der zeitliche Verlauf der evozierten Herzratenreaktion in den beiden Altersgruppen signifikant voneinander (kein signifikanter Interaktionseffekt).

Zur Überprüfung der Frage, inwieweit die verminderte schmerzevozierte Herzratenreaktion bei den älteren Probanden durch altersassoziierte Veränderungen nicht-evozierter (tonischer) Maße der kardiovaskulären Aktivität (Herzfrequenz, RMSSD) bedingt sein könnte - evozierte Herzratenreaktionen können mit nicht-evozierten Reaktionen korreliert sein -, wurden diese nicht-evozierten Maße zwischen den beiden Altersgruppen miteinander verglichen. Im Falle signifikanter Gruppendifferenzen wurden anschließend Kovarianzanalysen berechnet. Die Kovarianzanalysen dienen dem Zwecke, den Einfluss altersbedingte Veränderungen in nicht-evozierten Maßen der kardiovaskulären Aktivität (Kovariate) auf die evozierte Herzratenreaktion heraus zu partialisieren.

Bezüglich der spontanen, nicht-evozierten Herzratenvariabilität zeigte sich die RMSSD bei den älteren Probanden während der 3minütigen Ruhephase signifikant vermindert ($t(43.8)=5.556$, $p<0.001$) (siehe Abbildung 19). Folglich änderte sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten bei den alten kognitiv Gesunden weniger stark als bei den jüngeren Probanden. Die durchschnittliche nicht-evozierte Herzfrequenz während dieser Ruhephase unterschied sich nicht zwischen den beiden Altersgruppen ($t(74)=-0.835$, $p=0.406$), wohingegen die nicht-evozierte Herzfrequenz unmittelbar zu Beginn der Reizapplikation (gemittelte Reaktion zu Beginn der 10 Reize mit einer Intensität von 5mA oberhalb der Reflexschwelle) bei den älteren Probanden signifikant vermindert war ($t(64.5)=2.057$, $p=0.043$) (siehe Abbildung 19).

Abbildung 19: Herzratenvariabilität und Herzfrequenz (Mittelwert und Standardabweichung) der jungen und alten kognitiv gesunden Probanden



Anmerkung: * für $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ für signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

Unter kovarianzanalytischer Berücksichtigung der Herzratenvariabilität und der Herzfrequenz (zu Beginn der Reizapplikation) zeigte sich die evozierte phasische Herzratenreaktion bei den älteren Probanden weiterhin signifikant vermindert (siehe

Tabelle 12). Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die verminderte evozierte Herzratenreaktion der älteren Probanden ein schmerzspezifisches Phänomen ist und nicht allein auf einer altersassoziierten Verminderung nicht-evozierter (tonischer) Maße der kardiovaskulären Aktivität basiert.

Tabelle 12: Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen jungen und alten kognitiv gesunden Probanden: Ergebnisse der Kovarianzanalysen

Quelle der Variation	Anstieg der Herzfrequenz					
	bereinigt um die Kovariate: RMSSD			bereinigt um die Kovariate: Herzfrequenz (Beginn der Reizapplikation)		
	df	F	p	df	F	p
Gruppenfaktor „Altersgruppe“	1,72	13.228	0.001	1,77	9.740	0.003
Messwiederholungsfaktor „Messzeitpunkt“	<i>1.5,107.4</i>	<i>2.469</i>	<i>0.104</i>	<i>1.5,116.5</i>	<i>4.059</i>	0.030
Interaktion „Altersgruppe“X „Messzeitpunkt“	<i>4.5,107.4</i>	<i>0.812</i>	<i>0.415</i>	<i>1.5,116.5</i>	<i>0.836</i>	<i>0.797</i>

Anmerkung: Die kursiv geschriebenen Kennwerte (Freiheitsgrade, F- und p-Werte) repräsentieren Korrekturen entsprechend Greenhouse-Geisser. Diese Korrekturen wurden dann zugrunde gelegt, wenn die Verteilungsvoraussetzungen des statischen Verfahrens (Varianzanalyse mit Messwiederholung) –angezeigt durch den Mauchly Test- nicht gegeben waren. Die fettgedruckten Kennwerte stellen signifikante Effekte dar.

Als letztes statistisches Verfahren wurden Einstichproben T-Tests zur Untersuchung der evozierten Herzratenreaktionen durchgeführt, um zu überprüfen, inwieweit der elektrische Reiz überhaupt in beiden Altersgruppen kardiovaskulär wirksam war oder anders ausgedrückt, inwieweit sich die Herzratenreaktion nach Stimulusapplikation von der nicht evozierten Herzratenreaktion unmittelbar zu Beginn der Reizapplikation (Baseline) signifikant unterschied. Wie aus Tabelle 13 ersichtlich ist, wichen die evozierten Herzratenreaktionen der jungen kognitiv gesunden Probanden durchgehend in allen drei Zeitfenstern signifikant von der Baseline ab. Bei den älteren Probanden hingegen kam es nur im 2. und 3. Zeitfenster zu einer signifikant evozierten Herzratenreaktion. Die Herzratenreaktion im 1. Zeitfenster unterschied sich nicht signifikant von der Baseline (siehe Tabelle 13). Folglich war der nozizeptive Elektroreiz bei den jüngeren Probanden durchgehend vaskulär wirksam, bei den älteren Probanden jedoch nur eingeschränkt.

Tabelle 13: Überprüfung der kardiovaskulären Wirkung der nozizeptiven Elektroreize: Ergebnisse der Einstichproben T-Tests

	Evozierte Herzratenreaktion in den drei Zeitfenstern					
	0 – 3 Sekunden		3 – 6 Sekunden		6 – 9 Sekunden	
	t(df)	p	t(df)	p	t(df)	p
Junge Kognitiv Gesunde	3.309 (39)	0.002	3.279 (39)	0.002	4.620 (39)	<0.001
Alte Kognitiv Gesunde	1.46 (39)	0.152	2.981 (39)	0.005	2.460 (39)	0.018

Anmerkung: Die fettgedruckten Kennwerte stellen signifikante Effekte dar.

7.1.5. Zusammenfassung der Alterseffekte

Junge und alte kognitiv gesunde Probanden unterschieden sich weder in der subjektiven Schmerzbewertung der Reize noch in der mimischen Schmerzreaktion. Auch bezüglich der RIII - Reflexparameter ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen konstatieren. Allein der Anstieg der schmerzevozierten Herzratenreaktion zeigte sich bei den älteren Probanden signifikant vermindert. Dieser signifikante Alterseffekt blieb auch dann bestehen, als durch Kovarianzanalysen der Einfluss nicht-evozierter (tonischer) Maße der kardiovaskulären Aktivität auf die schmerzevozierte Herzratenreaktion kontrolliert wurde. In Übereinstimmung hiermit zeigte sich, dass die nozizeptiven Elektroreize nur bei den jüngeren Probanden über alle drei Zeitfenster hinweg kardiovaskulär wirksam waren. Bei den älteren Probanden hingegen unterschied sich die evozierte Herzratenreaktion nur im zweiten und dritten Zeitfenster signifikant von der (nicht-evozierten) Baseline.

7.2. Einfluss der LKB und der Demenz auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation

Die statistische Auswertung von LKB- und Demenzeffekten auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation ähnelte in weiten Teilen der Auswertung etwaiger Alterseffekte auf das Schmerzerleben. Der Hauptunterschied bestand darin, dass anstelle eines zweistufigen Zwischensubjektfaktors nun ein dreistufiger Zwischensubjektfaktor mit

der Faktorausprägung Alte kognitiv Gesunde, LKBler, Demenzpatienten berücksichtigt wurde. Ergänzend wurden fernerhin Korrelationsanalysen berechnet. Die genaue Auflistung der jeweiligen Verfahren und der jeweiligen Faktorstufen ist aus Tabelle 8b (siehe Abschnitt 6.7.3.) zu entnehmen.

7.2.1. Schmerzrating

Bei Untersuchung des Einflusses der kognitiven Beeinträchtigung auf das Schmerzrating galt es zwei unterschiedliche Aspekte zu untersuchen. (1.) Welchen Einfluss hat die kognitive Beeinträchtigung auf die Fähigkeit eine subjektive Schmerzbewertung vorzunehmen. (2.) Welchen Einfluss hat die kognitive Beeinträchtigung auf die subjektive Intensitätsbewertung der Schmerzreize.

7.2.1.1. Schmerzrating – Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Fähigkeit zum Schmerzbericht

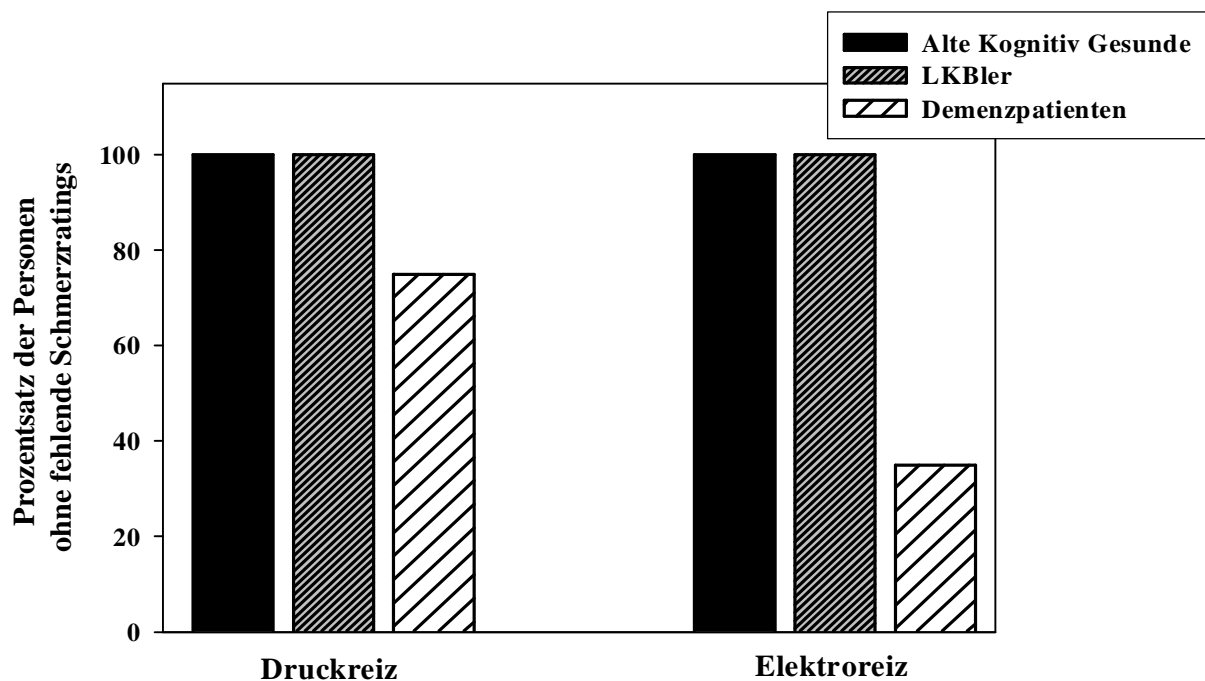
In Anlehnung an Befunde aus klinischen Schmerzstudien bei Demenzpatienten erwarteten wir deutliche Gruppenunterschiede bezüglich der Fähigkeit die subjektive Schmerzbewertung vorzunehmen (siehe Hypothese 2a). Zur Überprüfung des Einflusses der kognitiven Beeinträchtigung auf die Fähigkeit zum verbalen Schmerzbericht wurde zum einen (getrennt für die drei Gruppen) der Prozentsatz der Personen ohne fehlende Schmerzratings⁴ erfasst. Zum anderen wurde mittels Korrelationsanalysen der Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Menge an fehlenden Schmerzangaben berechnet.

Erwartungskonform zeigte sich die Fähigkeit die Druck- und Elektroreize verbal zu bewerten, bei den Demenzpatienten deutlich eingeschränkt (siehe Abbildung 20). Waren die alten kognitiv gesunden Probanden und die LKBler ausnahmslos in der Lage alle dargebotenen Reize anhand der dargebotenen Schmerzskala zu beurteilen, so sank dieser Prozentsatz bei den Demenzpatienten auf 75 % (Druckreiz) bzw. 35 % (Elektroreiz). Hierbei gab es in der Gruppe der Demenzpatienten eine Person, die während der elektrischen Stimulation keinerlei Schmerzangaben machen konnte, während die restlichen Demenzpatienten mit fehlenden Angaben zumindest einige der applizierten Reize mittels

⁴ Fehlendes Schmerzrating oder fehlende Schmerzangaben wurden definiert als: 1. völliges Ausbleiben einer sprachlichen Äußerung nach Aufforderung, den jeweiligen Reiz an Hand der Kategorialskala zu bewerten; 2. sprachliche Äußerungen, die keiner Antwortkategorie der Kategorialskala eindeutig zuzuordnen waren.

Kategorialskala bewerten konnten (Abbildung 21b). Auffällig ist weiterhin, dass die Demenzpatienten bei der Bewertung der elektrischen Reize mehr Schwierigkeiten hatten als bei der Bewertung der Druckreize.

Abbildung 20: Darstellung der Fähigkeit der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten die Druck- und Elektroreize subjektiv zu bewerten (Prozentangaben)

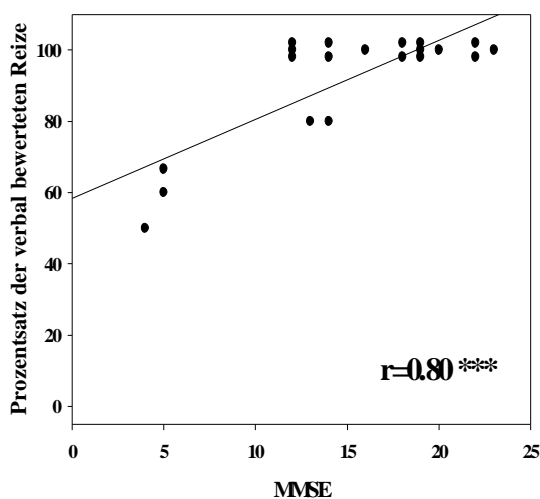


Aus den Abbildungen 21a und 21b ist weiterhin ersichtlich, dass die Fähigkeit der Demenzpatienten die Reize subjektiv bewerten zu können mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung (MMSE-Score) sichtbar abnahm. Abgetragen sind der Prozentsatz der Reize, die der jeweilige Demenzpatient subjektiv bewerten konnte (als Indikator für die Fähigkeit subjektive Schmerzangaben zu machen) sowie der MMSE-Score der Demenzpatienten. Es wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der Fähigkeit zum Schmerzbericht und dem Ausprägungsgrad der kognitiven Beeinträchtigung statistisch zu überprüfen. Dies geschah getrennt für Druck- und Elektroreize. Die Korrelationsanalysen konstatierten für beide Reizarten signifikante Zusammenhänge, wobei insbesondere die Höhe der Korrelationskoeffizienten beeindruckte. Sowohl bei Bewertung der Druckreize als auch bei Bewertung der

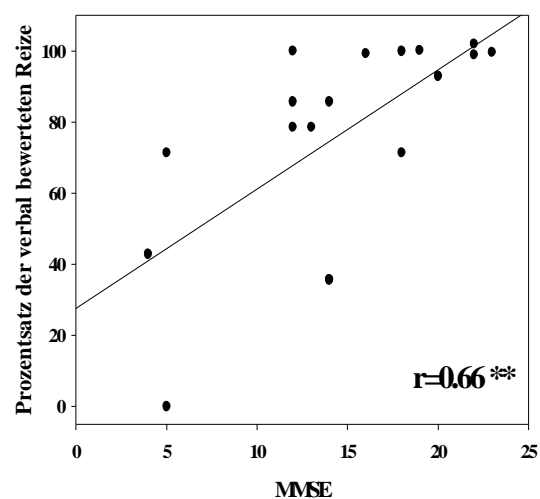
elektrischen Reize deuten die Korrelationskoeffizienten auf einen starken Zusammenhang (Bortz, 1999) zwischen kognitiver Beeinträchtigung und der Fähigkeit zum Schmerzbericht hin. So nimmt die Fähigkeit die Reize subjektiv bewerten zu können mit der Verminderung des MMSE-Scores deutlich ab. Des Weiteren scheint die Wahrscheinlichkeit fehlender Angaben im Schmerzrating bei einem Mini-Mental-Score < 15 in einem bedeutsamen Umfang zuzunehmen. So liegt bei einem Cut-Off-Wert von MMSE=15 (Demenzpatienten mit einem MMSE von 15 oder weniger Punkten sind nicht mehr in der Lage Schmerzangaben auf gängigen Skalen zu machen) die Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, dass alle Demenzpatienten mit beeinträchtigter Fähigkeit zur subjektiven Schmerzbewertung auch als beeinträchtigt erfasst werden) bei 87 % und die Spezifität (Wahrscheinlichkeit, dass alle Demenzpatienten ohne beeinträchtigte Fähigkeit zur subjektiven Schmerzbewertung auch als unbeeinträchtigt erfasst werden) bei 73 %.

Abbildung 21: Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung und der Fähigkeit zum subjektiven Schmerzbericht (bei den Demenzpatienten): Korrelationsanalysen

a) Druckreiz



b) Elektroreiz



Anmerkung: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ für signifikante Korrelationskoeffizienten

7.2.1.2. Schmerzrating – Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Schmerzbewertung der Reize

Wie jedoch fiel der Schmerzbericht bei den Demenzpatienten aus, die noch in der Lage waren die Reize anhand der verwendeten Kategorienskala zu bewerten und inwieweit unterschieden sich die Demenzpatienten im Schmerzrating von den anderen beiden Gruppen?

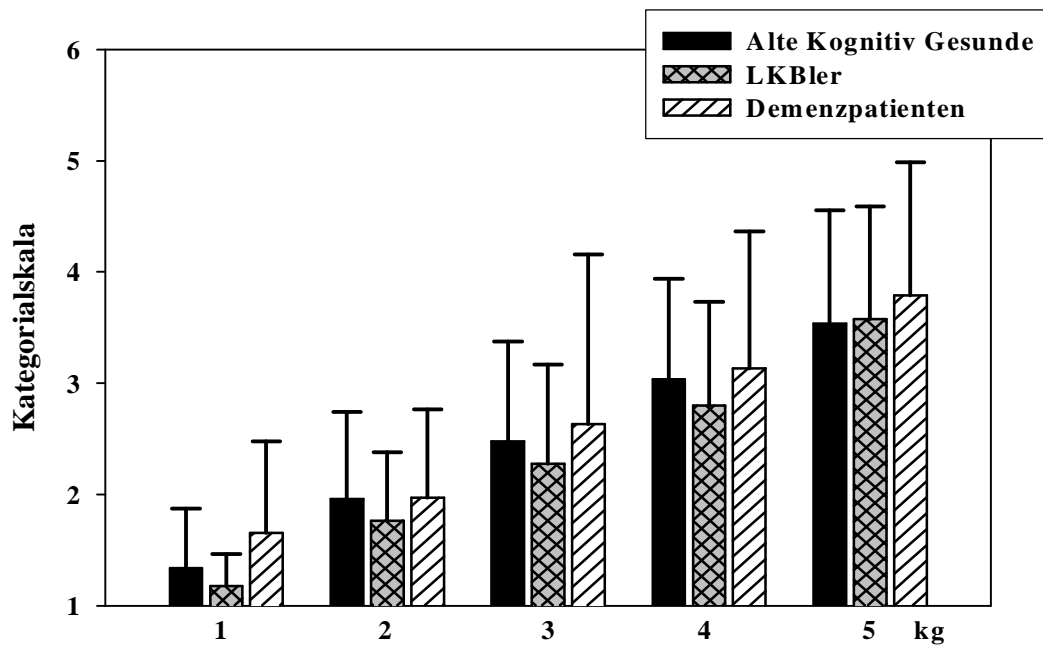
Bezüglich des Schmerzratings manifestierten sich erwartungskonform (siehe Hypothese 2b) weder für den Druckreiz noch für den elektrischen Reiz signifikante Gruppeneffekte (siehe Tabelle 14). Die Stimuli wurden von den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten im Durchschnitt als ähnlich schmerzhaft bewertet (siehe Abbildungen 22a, 22b). Für den zweiten Faktor („Reizintensität“) ließen sich für beide Schmerzinduktionsmethode signifikante Effekte konstatieren (siehe Tabelle 14). Wie aus den Abbildungen 22a und 22b ersichtlich, wurden sowohl die Druck- als auch die Elektroreize mit steigender Reizintensität als zunehmend intensiver bewertet. Dieser Effekt zeigte sich gleichermaßen in allen drei Gruppen, was sich in einem nicht-signifikanten Interaktionseffekt widerspiegelte (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich der Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize zwischen alten kognitiv gesunden Probanden, LKBlern und Demenzpatienten: Ergebnisse der Varianzanalysen

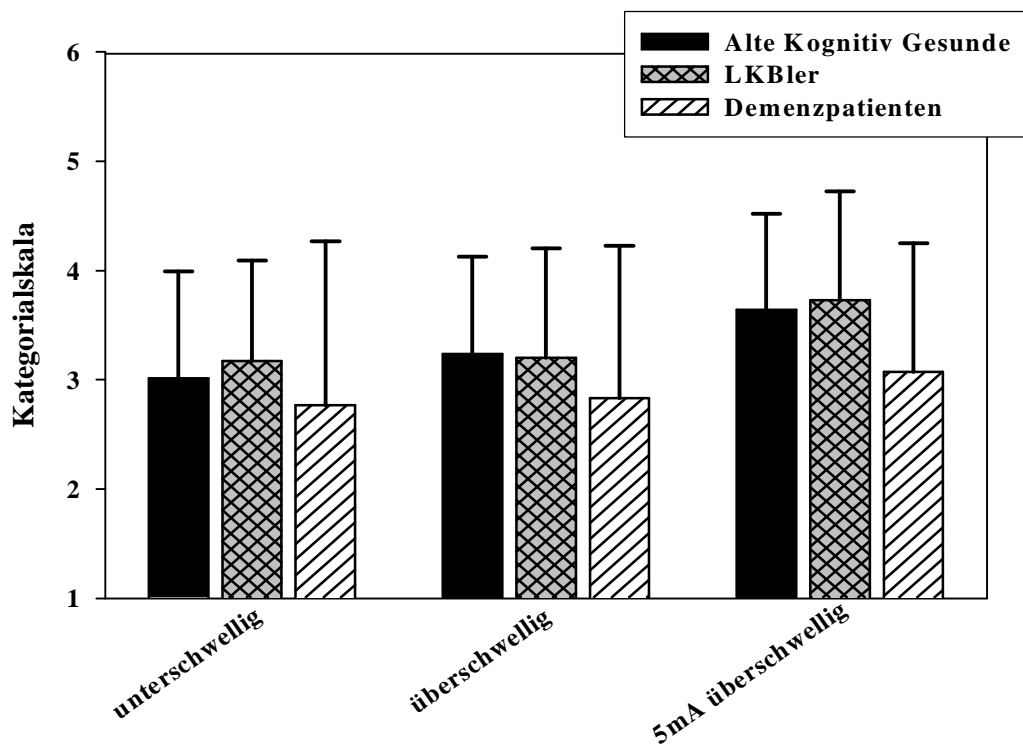
Quelle der Variation	Schmerzrating					
	Druckreiz			Elektroreiz		
	df	F	p	df	F	p
Gruppenfaktor „Gruppe“	1,96	1.240	0.294	1,87	1.350	0.264
Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“	<i>2.7,263.7</i>	<i>272.714</i>	<0.001	<i>1.6,139.1</i>	<i>25.009</i>	<0.001
Interaktion „Gruppe“ X „Reizintensität“	<i>5.5,263.7</i>	<i>0.813</i>	<i>0.551</i>	<i>3.2,139.1</i>	<i>1.171</i>	<i>0.324</i>

Anmerkung: Die kursiv geschriebenen Kennwerte (Freiheitsgrade, F- und p-Werte) repräsentieren Korrekturen entsprechend Greenhouse-Geisser. Diese Korrekturen wurden dann zugrunde gelegt, wenn die Verteilungsvoraussetzungen des statischen Verfahrens (Varianzanalyse mit Messwiederholung) –angezeigt durch den Mauchly Test- nicht gegeben waren. Die fettgedruckten Kennwerte stellen signifikante Effekte dar.

Abbildung 22: Darstellung der Schmerzratings (Mittelwert und Standardabweichung) der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten
a) Druckreiz



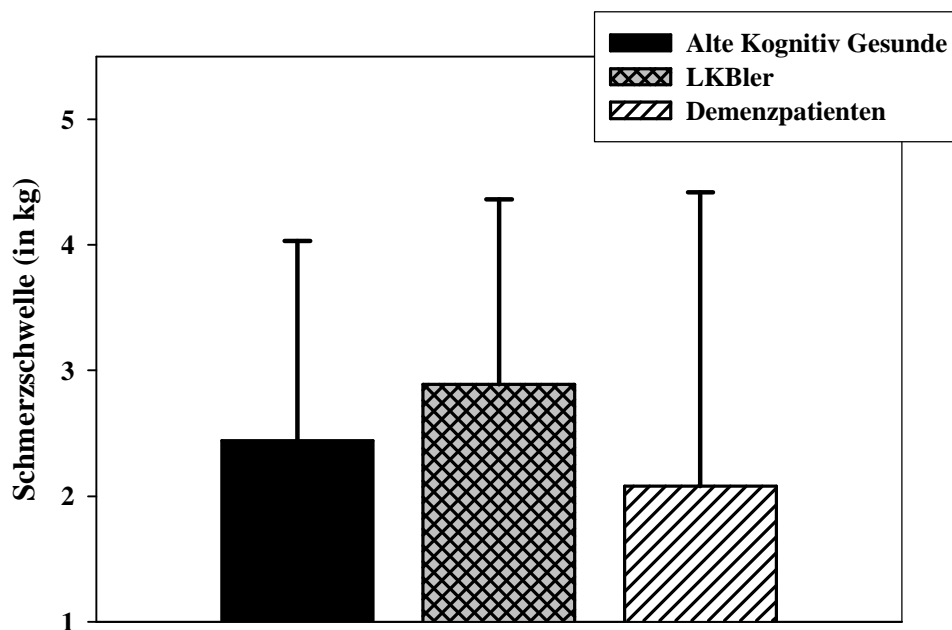
b) Elektrozreiz



7.2.1.3. Schmerzrating – mechanische Schmerzschwelle

In Hinsicht auf die subjektive Bewertung der Druckreize wurden im Nachhinein - an Hand der Schmerzratings - für jede Person ein Wert als Indikator für die Schmerzschwelle berechnet (siehe Kapitel 6.6.1.). Auch hier ergab die durchgeführte einfaktorielle Varianzanalyse keinen signifikanten Gruppeneffekt ($F(2,97)=1.591$, $p=0.209$). Die berechneten Werte für die mechanische Schmerzschwelle lagen im Durchschnitt zwischen 2.1 kg (Demenzpatienten) und 2.9 kg (LKBler) (siehe Abbildung 23).

Abbildung 23: Vergleich der berechneten mechanischen Schmerzschwelle (Mittelwert und Standardabweichung) der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten



7.2.1.4. Schmerzrating – Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Demenzpatienten die Druck- und Elektroreize als ähnlich schmerzhaft bewerten wie die LKBler und die alten kognitiv gesunden Probanden. Jedoch zeigte sich die Fähigkeit diese Schmerzbewertung abzugeben bei den Demenzpatienten deutlich eingeschränkt. Mit Anstieg der kognitiven Beeinträchtigung fiel es den Demenzpatienten zunehmend schwerer eine subjektive Bewertung der Reize anhand einer einfachen Schmerzskala vorzunehmen.

7.2.2. Mimikreaktion

Der varianzanalytische Vergleich der schmerzspezifischen Mimikreaktionen zwischen den alten kognitiv gesunden Personen, den LKBlern und den Demenzpatienten ergab erwartungskonform (siehe Hypothese 3a) signifikante Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 15). Die drei Gruppen unterschieden sich sowohl hinsichtlich der Auftrittshäufigkeit (frequency) als auch in der Intensität (intensity) der mimischen Schmerzreaktionen nach mechanischer und elektrischer Schmerzstimulation. Wie aus den Abbildungen 24a und 24b zu erkennen ist, zeigte sich die mimische Schmerzreaktion („frequency“ und „intensity“) der Demenzpatienten über alle Reizintensitäten der Druck- und Elektroreize hinweg - im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden und den LKBlern - deutlich erhöht.

Tabelle 15: Vergleich der schmerzspezifischen Mimikreaktion zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, LKBlern und Demenzpatienten: Ergebnisse der Varianzanalysen

		Mimikreaktion					
		Druckreiz			Elektroreiz		
Quelle der Variation		df	F	p	df	F	p
Frequency	Gruppenfaktor „Gruppe“	2,96	3.702	0.028	2,90	5.029	0.009
	Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“	<i>1.5,146.0</i>	<i>38.593</i>	<i><0.001</i>	<i>1.1,97.2</i>	<i>227.193</i>	<i><0.001</i>
	Interaktion „Gruppe“ X „Reizintensität“	<i>3.0,146.0</i>	<i>1.514</i>	<i>0.213</i>	<i>2.2,97.2</i>	<i>4.879</i>	0.008
Intensity	Gruppenfaktor „Gruppe“	2,96	6.375	0.003	2,90	4.756	0.011
	Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“	<i>2.3,218.1</i>	<i>23.612</i>	<i><0.001</i>	<i>1.6,143.4</i>	<i>44.566</i>	<i><0.001</i>
	Interaktion „Gruppe“ X „Reizintensität“	<i>4.5,218.1</i>	<i>2.040</i>	<i>0.081</i>	<i>3.2,143.4</i>	<i>0.549</i>	<i>0.660</i>

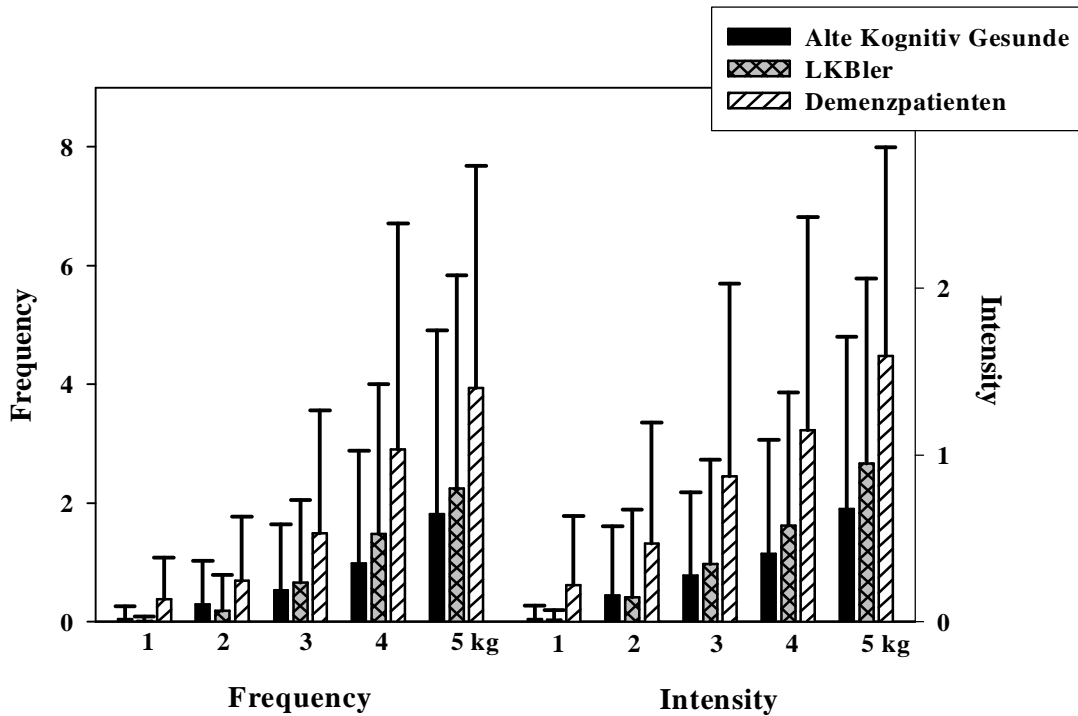
Anmerkung: Die kursiv geschriebenen Kennwerte (Freiheitsgrade, F- und p-Werte) repräsentieren Korrekturen entsprechend Greenhouse-Geisser. Diese Korrekturen wurden dann zugrunde gelegt, wenn die Verteilungsvoraussetzungen des statischen Verfahrens (Varianzanalyse mit Messwiederholung) –angezeigt durch den Mauchly Test- nicht gegeben waren. Die fettgedruckten Kennwerte stellen signifikante Effekte dar.

Interessanterweise deuten die deskriptiven Daten darauf hin, dass es über die drei Gruppen hinweg (von den kognitiv gesunden Probanden über die LKBlern bis hin zu den Demenzpatienten) tendenziell zu einem monotonen Anstieg der mimischen Schmerzreaktion kommt. So scheinen bereits die LKBlern im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden mimisch stärker auf die Druck- und Elektrostimulation zu reagieren. Die Ergebnisse der Post-hoc Einzelvergleiche weisen in eine ähnliche Richtung (siehe Tabelle 15). So ergaben sich die deutlichsten Unterschiede beim Vergleich der mimischen Schmerzreaktion der alten kognitiv gesunden Probanden und der Demenzpatienten. Die Auftrittshäufigkeit (frequency) und die Intensität (intensity) der mimischen Schmerzreaktion zeigte sich bei den Demenzpatienten - im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden - fast durchgängig signifikant erhöht. Weniger deutlich hingegen fielen die Mittelwertsunterschiede zwischen den LKBlern und Demenzpatienten aus. Lediglich in etwa 44 % der Einzelvergleiche zwischen diesen beiden Gruppen ließen sich signifikante Unterschiede konstatieren (siehe Tabelle 16). Die schmerzspezifischen Mimikreaktionen der LKBlern scheinen sich geringfügiger - als die der kognitiv Gesunden - von denen der Demenzpatienten zu unterscheiden. Beim Vergleich der Mimikreaktionen zwischen den kognitiv gesunden Probanden und den LKBlern zeigten sich keinerlei signifikante Gruppenunterschiede.

In Bezug auf den Messwiederholungsfaktor „Reizintensität“ ergaben sich für die Auftrittshäufigkeit (frequency) und die Intensität (intensity) der mimischen Schmerzreaktionen nach Druck- und Elektrostimulation hochsignifikante Effekte (siehe Tabelle 15). Aus den Abbildungen 24a und 24b geht hervor, dass mit steigenden Stimulusintensitäten die schmerzspezifischen Mimikreaktionen in ihrer Häufigkeit (frequency) und ihrer Intensität (intensity) deutlich zunahmten. Dieser Anstieg der mimischen Schmerzreaktion verlief bezüglich der Druckintensitäten über die Gruppen hinweg ähnlich (keine signifikanten Interaktionseffekte, siehe Tabelle 15). Bezüglich der elektrischen Reize bildete sich varianzanalytisch eine signifikante Interaktion zwischen Gruppen- und Messwiederholungsfaktor ab (siehe Tabelle 15). Der Anstieg in der Auftrittshäufigkeit der mimischen Schmerzreaktionen bei den Demenzpatienten scheint im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen steiler zu verlaufen und entspricht somit einer ordinalen Interaktion zwischen Gruppen- und Messwiederholungsfaktor.

Abbildung 24: Darstellung der schmerzspezifischen Mimikreaktion (Mittelwert und Standardabweichung) der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten

a) Druckreiz



b) Elektrozreiz

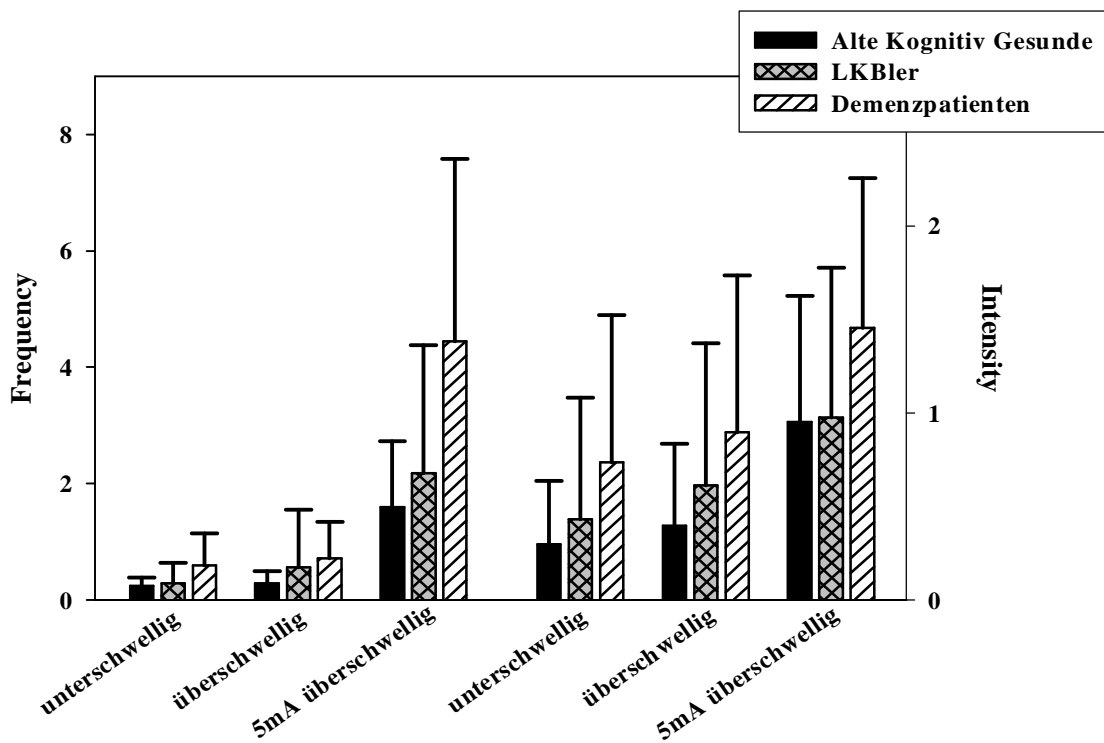


Tabelle 16: Post-hoc Einzelvergleiche der Mimikreaktionen zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten: Ergebnisse der T-Tests

		Alte Kognitiv Gesunde vs. LKBler		Alte Kognitiv Gesunde vs. Demenzpatienten		LKBler vs. Demenzpatienten		
		t (df)	p	t (df)	p	t (df)	p	
Druckreiz	Frequency	1 kg	0.36 (77)	0.721	-2.21 (21)	0.038	-2.33 (20)	0.030
		2 kg	0.50 (77)	0.647	-1.86 (27)	0.074	-2.14 (26)	0.042
		3 kg	-0.74 (77)	0.461	-2.15 (24)	0.041	-1.61 (30)	0.118
		4 kg	-1.15 (77)	0.219	-2.08 (24)	0.049	-1.27 (29)	0.214
		5 kg	-0.58 (77)	0.397	-2.20 (58)	0.032	-1.23 (57)	0.226
	Intensity	1 kg	0.24 (77)	0.813	-2.19 (20)	0.041	-2.24 (19)	0.037
		2 kg	0.12 (77)	0.908	-1.76 (25)	0.090	-1.76(30)	0.090
		3 kg	-0.57 (77)	0.573	-2.21 (23)	0.037	-1.90 (25)	0.069
		4 kg	-1.00 (77)	0.319	-2.41 (25)	0.024	-1.82 (27)	0.080
		5 kg	-1.12 (77)	0.265	-2.83 (32)	0.008	-2.03 (57)	0.048
Elektroreiz	Frequency	unterschwellig	0.51 (73)	0.611	-1.97 (22)	0.062	-2.46 (51)	0.017
		überschwellig	-0.79 (73)	0.431	-2.12 (23)	0.045	-0.94 (51)	0.352
		5mA überschwellig	-0.27 (73)	0.788	-2.53 (22)	0.019	-2.49 (51)	0.016
	Intensity	unterschwellig	-1.10 (73)	0.277	-2.29 (20)	0.033	-1.51 (51)	0.137
		überschwellig	-1.49 (73)	0.142	-2.38 (21)	0.027	-1.24 (51)	0.222
		5mA überschwellig	-0.15 (73)	0.880	-2.48 (56)	0.016	-2.06 (51)	0.045

Anmerkung: Die fettgedruckten Zahlen stellen signifikante Mittelwertsunterschiede dar.

7.2.2.1. Mimikreaktion – Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Mimikreaktion

Wie oben ausgeführt, deuten die deskriptiven Daten, wie auch die Ergebnisse der Post-hoc Einzelvergleiche darauf hin, dass es über die Gruppen hinweg – sozusagen mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung - zu einem monotonen Anstieg der schmerzevozierten Mimikreaktionen kommt. Um diesen Eindruck statistisch weiter zu prüfen, wurden

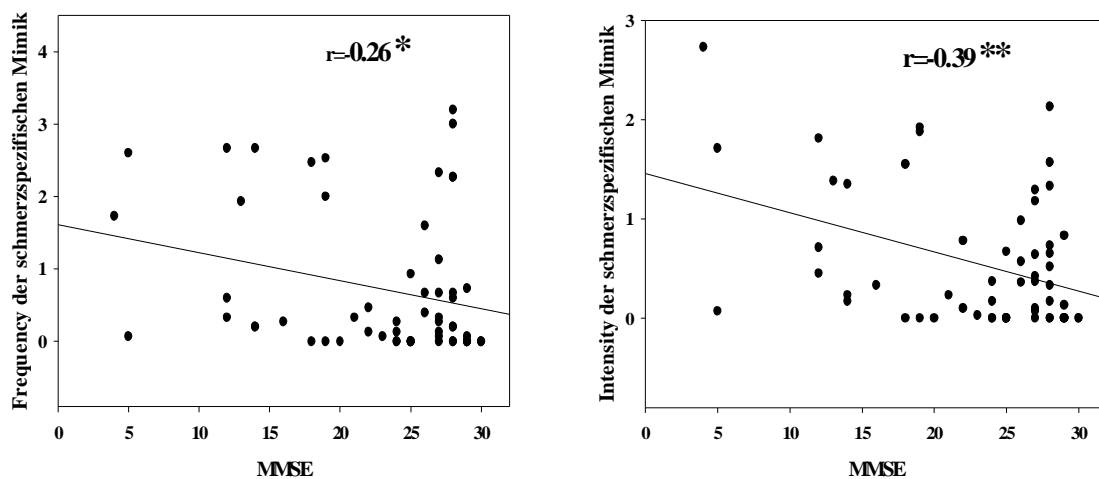
Korrelationsanalysen durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung (dem MMSE-Score) und der „frequency“ und „intensity“ der schmerzspezifischen Mimikreaktion (gemittelt über die unterschiedlichen Reizintensitäten) untersuchen sollten. Dies geschah getrennt für Druck- und Elektrozreiz. In die Analysen wurden lediglich die Gruppen „LKBler“ und „Demenzpatienten“ inkludiert, da sich nur in diesen beiden Gruppen kognitive Beeinträchtigungen mit Hilfe des MMSE objektivieren ließen.

Wie in den Abbildungen 25a und 25b zu erkennen ist, ergaben sich durchweg signifikante Korrelationen zwischen dem MMSE-Score und der mimischen Schmerzreaktion. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung sowohl die Auftrittshäufigkeit (frequency) schmerzspezifischer Mimikreaktionen als auch die Intensität (intensity) dieser mimischen Akte signifikant ansteigt. Nach der Höhe der Korrelationskoeffizienten zu urteilen, handelt es sich hierbei um mittlere Effektgrößen (Bortz 1999).

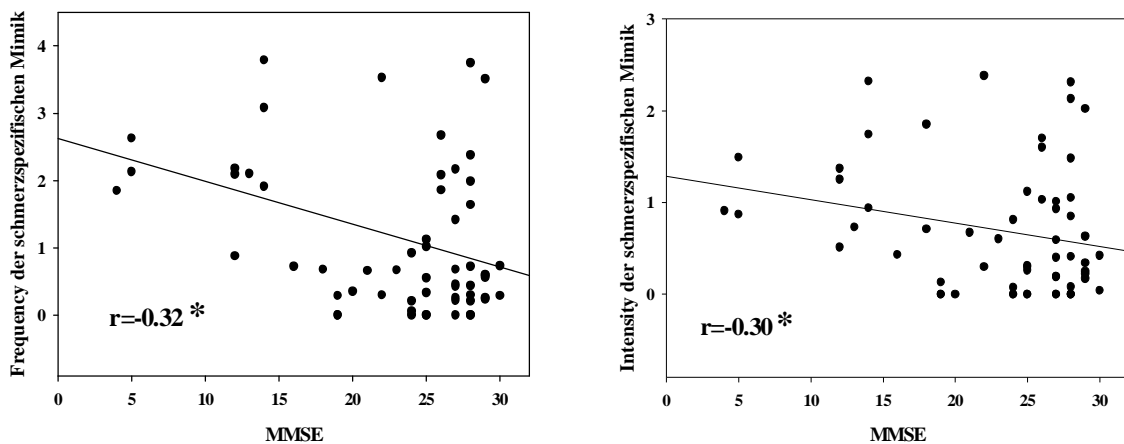
Somit konnte der aus den deskriptiven Daten und den T-Tests gewonnene Eindruck eines monotonen Anstiegs der schmerzspezifischen Mimikreaktion mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung, durch die Ergebnisse der Korrelationsanalysen untermauert werden.

Abbildung 25: Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung und der „frequency“ und „intensity“ der schmerzspezifischen Mimikreaktion: Korrelationsanalysen

a) Druckreiz



b) Elektroreiz



Anmerkung: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ für signifikante Korrelationskoeffizienten

7.2.2.2. Mimikreaktion - Spezifität der mimischen Schmerzreaktion

Aussagen über die Schmerzspezifität der Mimikreaktionen in den einzelnen Gruppen lassen sich anhand der bisher dargestellten Analysen allerdings nicht treffen. Es wäre denkbar, dass die erhöhten Mimikreaktionen bei den Demenzpatienten allein auf einen allgemeinen Anstieg aller möglichen mimischen Akte zurückzuführen ist. Abbildungen 26a und 26b stellen die Anteile schmerzspezifischer und unspezifischer mimischer Reaktionen auf nicht-schmerzhaft und schmerzhaft (Druckreiz) bzw. nozizeptive und nicht-nozizeptive (Elektroreiz) Stimulusintensitäten dar. Die Einteilung in nicht-schmerzhaft und schmerzhaft Durchgänge erfolgte anhand der subjektiven Schmerzratings, die Einteilung in nicht-nozizeptive und nozizeptive Durchgänge erfolgte anhand der RIII-Reflexantwort (siehe Abschnitt 6.6.2.). Abgebildet sind „frequency“ und „intensity“ der gemittelten schmerzspezifischen AUs (gemittelt über alle nicht-schmerzhaften bzw. nicht-nozizeptiven und schmerzhaften bzw. nozizeptiven Ereignisse) und der gemittelten schmerz-unspezifischen AUs (alle AUs, die sich in unseren Analysen nicht als schmerzspezifisch erwiesen haben) (siehe Kapitel 6.6.2.).

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit die mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen an Spezifität verliert, wurden dreifaktorielle („Gruppe“ Alte Kognitiv Gesunde, LKBlter, Demenzpatienten, „Durchgang“ nicht-schmerzhaft, schmerzhaft bzw. nicht-nozizeptiv, nozizeptiv, Spezifität unspezifische, schmerzspezifische Mimikreaktion) Varianzanalysen mit Messwiederholung durchgeführt. Dies geschah getrennt für Druck- und Elektroreize und getrennt für „frequency“ und „intensity“.

Signifikante Gruppeneffekte ergaben sich sowohl für die Auftrittshäufigkeit (frequency) wie auch für die Intensität (intensity) der Mimikreaktionen (siehe Tabelle 17). Wie in den Grafiken 26a und 26b zu erkennen ist, zeigten die Demenzpatienten insgesamt mehr Mimikreaktionen auf die Druck- und Elektroreize.

Frequency beim Druckreiz

In Bezug auf die Auftrittshäufigkeit (frequency) der durch die Druckreize ausgelösten mimischen Reaktionen ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor „Gruppe“ und dem Faktor „Durchgang“ (siehe Tabelle 17). Wie aus der Abbildung 26a (linke Hälfte) ersichtlich, fiel der Anstieg der Mimikreaktionen zwischen nicht-schmerzhaften und schmerzhaften Durchgängen bei den Demenzpatienten deutlich stärker aus im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Dahingegen zeigten alle drei Gruppen insgesamt ein ähnliches Verhältnis von schmerzspezifischen und unspezifischen Mimikreaktionen, was sich in einem nicht-signifikanten Interaktionseffekt zwischen „Gruppe“ und „Spezifität“ ausdrückte (siehe Tabelle 17). Die im Trend signifikante Interaktion zwischen allen drei Faktoren (Gruppe, Durchgang, Spezifität) weist – bei Betrachtung der Abbildung 26a - darauf hin, dass der Anstieg der schmerzspezifischen Mimikreaktionen zwischen nicht-schmerzhaften und schmerzhaften Durchgängen bei den Demenzpatienten ausgeprägter zu sein scheint.

Intensity beim Druckreiz

In Bezug auf die Intensität (intensity) der durch die Druckreize ausgelösten mimischen Reaktionen ergaben sich weder zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Durchgang“ noch zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Spezifität“ signifikante Interaktionen (siehe Tabelle 17). Folglich fielen die Intensitätssteigerung der Mimikreaktionen zwischen nicht-schmerzhaften und schmerzhaften Durchgängen und auch das Verhältnis der Intensität der schmerzspezifischen und unspezifischen Mimikreaktionen bei allen Gruppen ähnlich aus. Allein die signifikante Interaktion zwischen allen drei Faktoren (Gruppe, Durchgang, Spezifität) könnte – unter zu Hilfenahme der Abbildung 26a (rechte Hälfte) - darauf hinweisen, dass die Zunahme der Intensität der schmerzspezifischen im Vergleich zu den unspezifischen Mimikreaktionen zwischen nicht-schmerzhaften und schmerzhaften Durchgängen bei den Demenzpatienten ausgeprägter war.

Frequency beim Elektroreiz

In Bezug auf die Auftrittshäufigkeit (frequency) der durch die Elektroreize ausgelösten mimischen Reaktionen ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor

„Gruppe“ und dem Faktor „Durchgang“ (siehe Tabelle 17). Folglich fiel der Anstieg der Mimikreaktionen zwischen nicht-nozizeptiven und nozizeptiven Durchgängen bei allen drei Gruppen ähnlich aus. Dahingegen ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Spezifität“ (siehe Tabelle 17). Wie in der Abbildung 26b (linke Hälfte) zu erkennen ist, überwogen bei den Demenzpatienten die schmerzspezifischen Mimikreaktionen die unspezifischen Mimikreaktionen weitaus mehr im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Die nicht-signifikante Interaktion zwischen allen drei Faktoren (Gruppe, Durchgang, Spezifität) weist jedoch darauf hin, dass der Anstieg der schmerzspezifischen Mimikreaktionen (im Vergleich zu den unspezifischen Reaktionen) zwischen nicht-nozizeptiven und nozizeptiven Durchgängen bei den Demenzpatienten nicht ausgeprägter war (siehe Abbildung 26b).

Intensity beim Elektroreiz

In Bezug auf die Intensität (intensity) der durch die Elektroreize ausgelösten mimischen Reaktionen ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor „Gruppe“ und dem Faktor „Durchgang“ (siehe Tabelle 17). Folglich fiel der Intensitätsanstieg der Mimikreaktionen zwischen nicht-nozizeptiven und nozizeptiven Durchgängen bei allen drei Gruppen ähnlich aus. Dahingegen ergab sich eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Gruppe“ und „Spezifität“ (siehe Tabelle 17). Wie in der Abbildung 26b (rechte Hälfte) zu erkennen ist, war der Unterschied zwischen der Intensität schmerzspezifischer und unspezifischer Mimikreaktionen bei den Demenzpatienten deutlich größer im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Die nicht-signifikante Interaktion zwischen allen drei Faktoren (Gruppe, Durchgang, Spezifität) weist jedoch darauf hin, dass der Anstieg der Intensität der schmerzspezifischen Mimikreaktionen (verglichen zu den unspezifischen Reaktionen) zwischen nicht-nozizeptiven und nozizeptiven Durchgängen bei den Demenzpatienten nicht stärker ausfiel (siehe Abbildung 26b).

Bezüglich der Haupteffekte für die zwei Innersubjektfaktoren („Durchgang“ und „Spezifität“), so ergaben sich folgende Befunde:

Die Auftrittshäufigkeit (frequency) und die Intensität (intensity) der Mimikreaktionen während der schmerzhaften bzw. nozizeptiven Durchgänge stiegen im Vergleich zu den nicht-schmerzhaften bzw. nicht-nozizeptiven Durchgängen signifikant an (signifikante Haupteffekte für den Faktor „Durchgang“).

Die signifikanten Haupteffekte für den Faktor „Spezifität“ weisen darauf hin, dass die schmerzspezifischen Mimikreaktionen signifikant häufiger als die unspezifischen Mimikreaktionen auftraten (frequency) mit zumeist signifikant erhöhten Intensität (intensity).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass weder die deskriptive Statistik (siehe Abbildungen 26a und 26b) noch die inferenzstatistischen Daten (siehe Tabelle 17) Hinweise auf eine reduzierten Schmerzspezifität der Mimikreaktion bei den Demenzpatienten lieferten. Ergaben sich signifikante Interaktionseffekte zwischen „Gruppe“, „Durchgang“ und „Spezifität“ so basierten diese nicht etwa auf einer Zunahme unspezifischer Mimikreaktionen bei den Demenzpatienten, sondern ergaben sich vielmehr aus einem Zuwachs an Schmerzspezifität der Mimikreaktion der Demenzpatienten.

Folglich scheint die mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten nicht – wie in Hypothese 3b formuliert - von einer Vielzahl unspezifischer mimischer Akte überlagert zu sein.

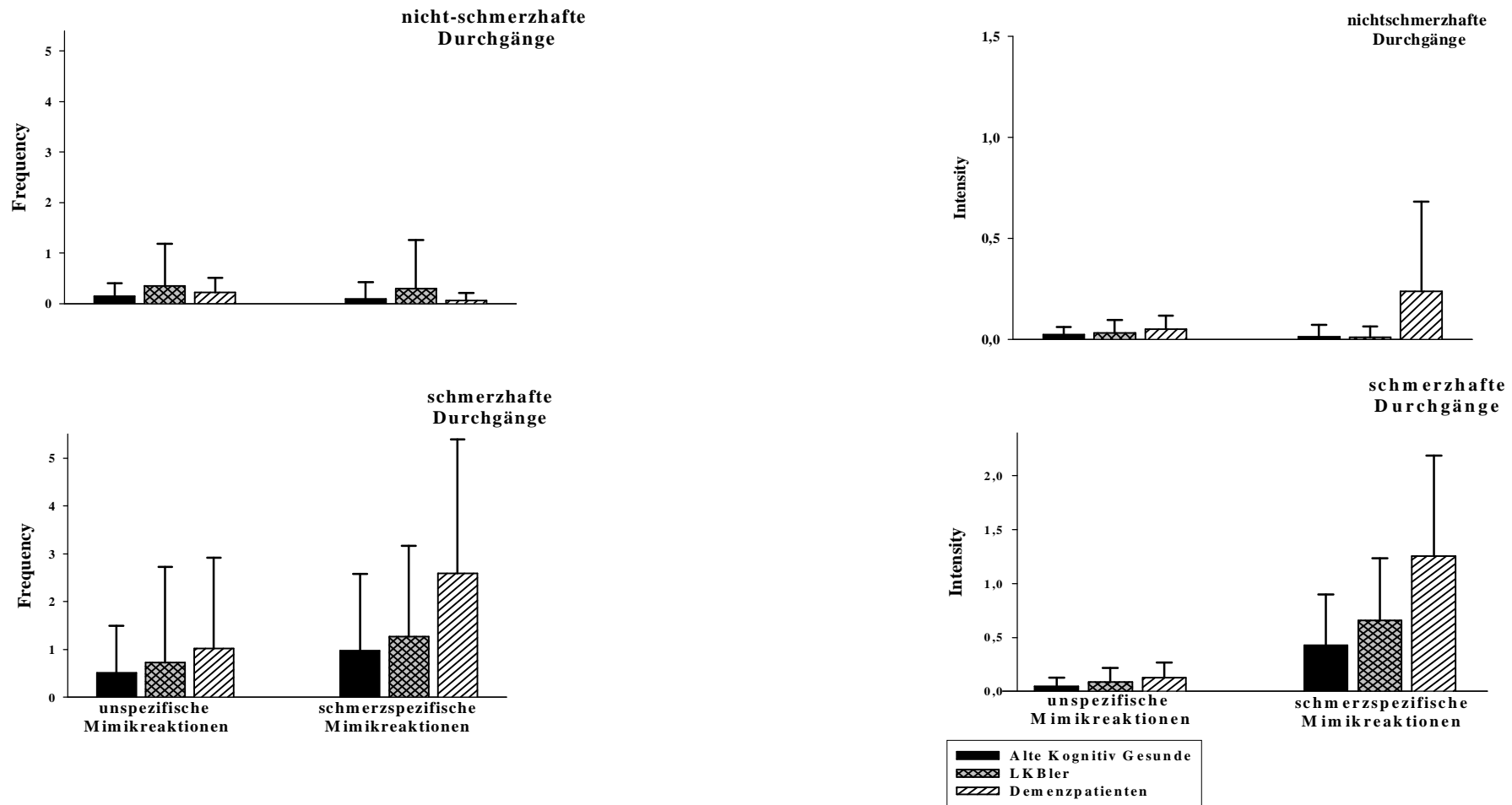
Tabelle 17: Einfluss der kognitiven Beeinträchtigung („Gruppe“) auf die Schmerzspezifität der Mimikreaktion („Spezifität“) während nicht-schmerzhafter / nicht-nozizeptiver und schmerzhafter / nozizeptiver Stimulation („Durchgang“): Ergebnisse der Varianzanalysen

		Mimikreaktion					
		Frequency			Intensity		
		Quelle der Variation	df	F	p	df	F
Druckreiz	Gruppenfaktor „Gruppe“	2,82	6.000	0.004	2,82	5.538	0.006
	Messwiederholungsfaktor „Durchgang“	1,82	23,242	<0.001	1,82	48.746	<0.001
	Messwiederholungsfaktor „Spezifität“	1,82	5.669	0.020	1,82	51.466	<0.001
	Interaktion „Gruppe“ x „Durchgang“	2,82	5.067	0.009	2,82	1.043	0.357
	Interaktion „Gruppe“ x „Spezifität“	2,82	2.227	0.116	2,82	0.990	0.376
	Interaktion „Durchgang“ x „Spezifität“	1,82	9.461	0.003	1,82	49.775	<0.001
	Interaktion „Gruppe“ x „Intensität“ x „Spezifität“	2,82	3.140	0.050	2,82	6.295	0.003
Elektroreiz	Gruppenfaktor „Gruppe“	2,82	2.897	0.061	2,82	5.069	0.008
	Messwiederholungsfaktor „Durchgang“	1,82	16.064	<0.001	1,82	86.816	<0.001
	Messwiederholungsfaktor „Spezifität“	1,82	33.796	<0.001	1,82	108.097	0.280
	Interaktion „Gruppe“ x „Durchgang“	2,82	1.898	0.156	2,82	0.587	0.558
	Interaktion „Gruppe“ x „Spezifität“	2,82	6.390	0.003	2,82	5.431	0.006
	Interaktion „Durchgang“ x „Spezifität“	1,82	1.160	0.285	1,82	38.376	<0.001
	Interaktion „Gruppe“ x „Intensität“ x „Spezifität“	2,82	0.695	0.502	2,82	0.220	0.802

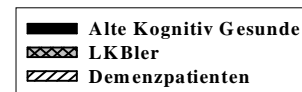
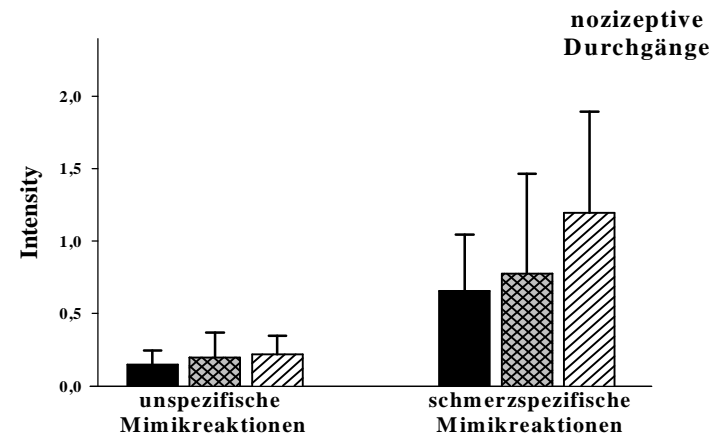
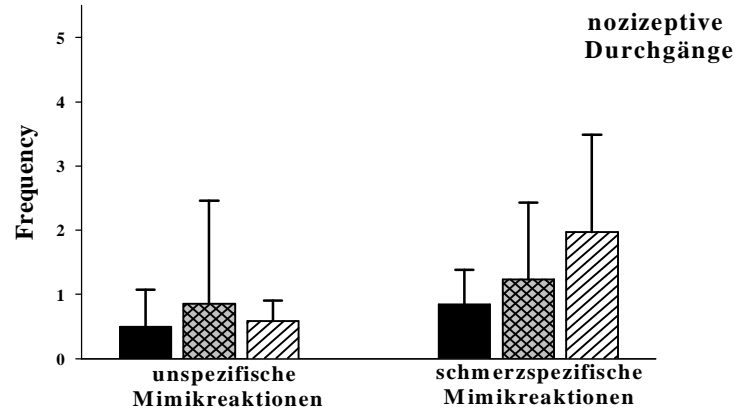
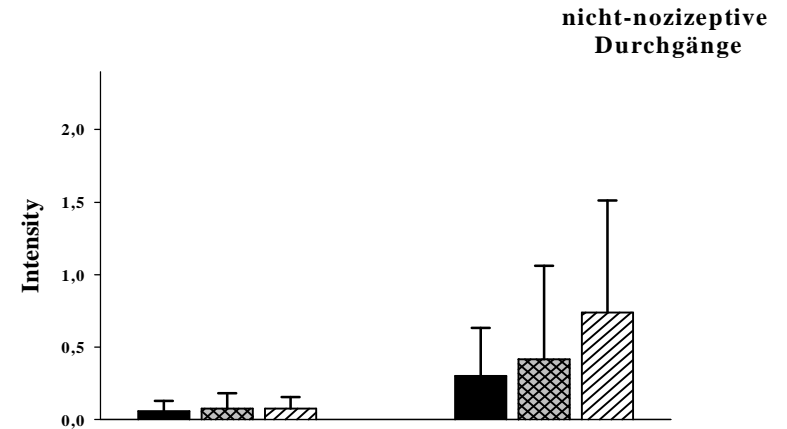
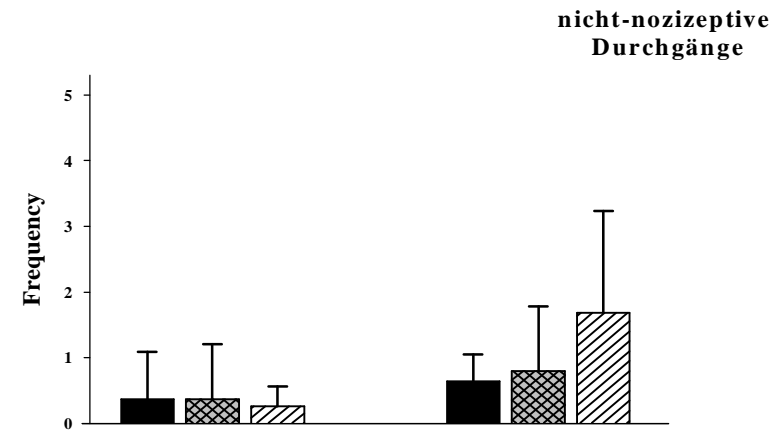
Anmerkung: Die fettgedruckten Zahlen stellen signifikante Effekte dar.

Abbildung 26: Darstellung der schmerzspezifischen und unspezifischen Anteile der Mimikreaktion (Mittelwert und Standardabweichung) auf nicht-schmerzhafte/nicht-nozizeptive und schmerzhafte/nozizeptive Reizintensitäten

a) Druckreiz (Frequency & Intensity)



b) Elektrozreiz (Frequency & Intensity)



Was heißt dies nun anschaulich? Um das zu verdeutlichen sind Fotos von Mimikreaktionen von 2 Demenzpatienten und 2 kognitiv gesunden Probanden auf einen 5 kg Schmerzreiz in Abbildung 27 dargestellt. Als Baseline ist jeweils ergänzend der Gesichtsausdruck vor Beginn der Reizapplikation abgebildet. Die Fotos wurden danach ausgewählt, dass die „intensity“ und „frequency“ der zusehenden Mimikreaktionen in etwa dem oberen Durchschnitt der jeweiligen Gruppe entsprechen sollten. Wie deutlich zu erkennen ist, unterscheiden sich die Mimikreaktionen zwischen den Demenzpatienten und den alten kognitiven Gesunden Probanden weniger in ihrer Qualität (es werden in etwa die gleichen Muskelgruppen bzw. AUs aktiviert) als vielmehr in ihrer Quantität (die AUs werden in höherer „frequency“ und höherer „intensity“ von den Demenzpatienten dargeboten) voneinander. Die Spezifität der mimischen Schmerzreaktion bleibt bei den Demenzpatienten sichtlich bestehen und scheint nicht durch einen Zuwachs an unspezifischen mimischen Reaktionen überlagert zu sein. Die Abbildungen weisen darauf hin, dass die Demenzpatienten den Zustand „Schmerz“ ebenso deutlich über die mimische Schmerzreaktion kommunizieren, wie dies kognitiv unbeeinträchtigte Personen tun.

7.2.2.3. Mimikreaktion - Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich zur mimischen Schmerzreaktion auf experimentelle Druck- und Elektroreize sagen, dass mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung die Auftrittshäufigkeit (frequency) und die Intensität (intensity) der schmerzspezifischen Mimikreaktionen ansteigt. Dabei ist der Anstieg nicht auf einen allgemeinen Anstieg aller möglichen mimischen Akte zurückzuführen, sondern basiert primär auf einer spezifischen Zunahme schmerzrelevanter AUs. Die Spezifität der Mimikreaktion zeigt sich weitestgehend unbeeinflusst von der Demenz und scheint folglich – in Übereinstimmung mit Hypothese 3c – auch bei Demenzpatienten als valider Kommunikationskanal des subjektiven Schmerzerlebens geeignet zu sein. Vor diesem Hintergrund lässt sich die erhöhte mimische Schmerzreaktion bei den Demenzpatienten als Indikator eines womöglich erhöhten Schmerzerlebens deuten.

Abbildung 27: Mimikreaktionen auf 5 kg Druck

Demenzpatientin



Alte kognitiv gesunde Probandin



Demenzpatientin



Alte kognitiv gesunde Probandin



7.2.3. R-III Reflex

7.2.3.1. R-III Reflex - Reflexschwelle

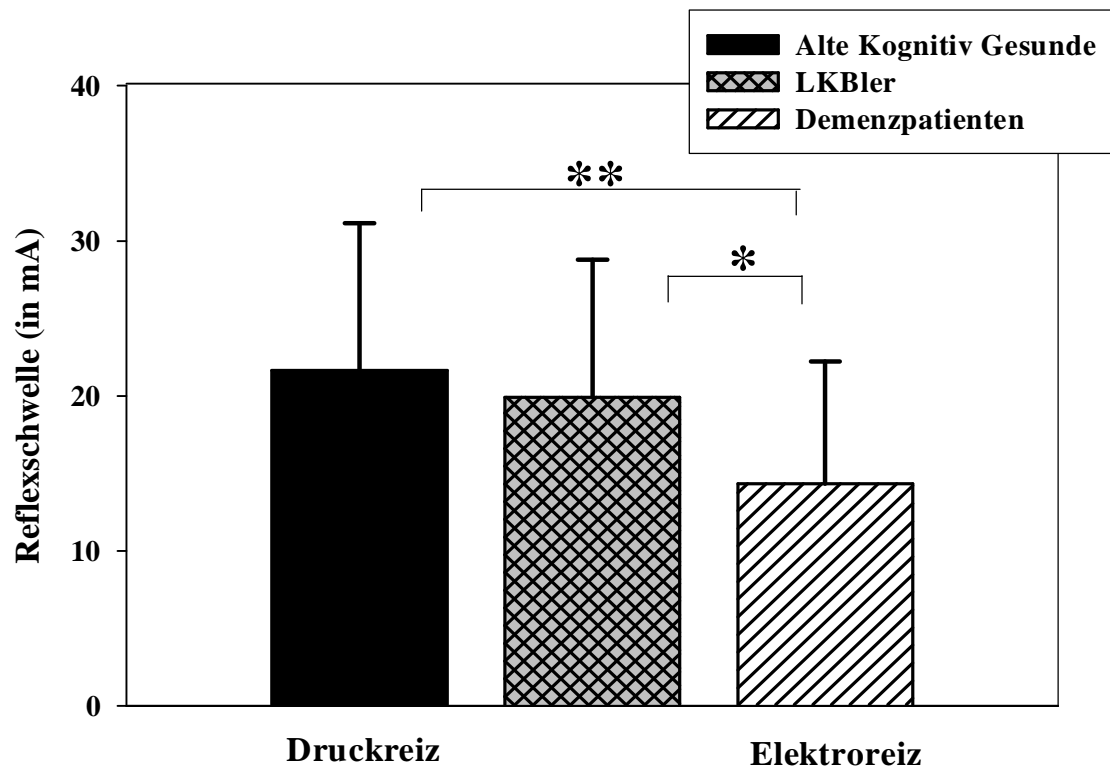
Entgegen unserer Erwartung (siehe Hypothese 4) unterschied sich die Schwelle des nozizeptiven RIII-Reflexes signifikant zwischen den Gruppen ($F(2,90)=4.148$, $p=0.019$). Wie aus Abbildung 28 hervorgeht zeigte sich die Reflexschwelle bei den LKBlern leicht und bei den Demenzpatienten im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden deutlich reduziert. Post-hoc Einzelvergleiche konstatierten signifikante Unterschiede zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden und den Demenzpatienten ($t(56)=2.845$, $p=0.006$), sowie zwischen den LKBlern und den Demenzpatienten ($t(51)=2.262$, $p=0.028$), wohingegen die RIII - Reflexschwellen der alten kognitiv gesunden Probanden und der LKBlern nicht signifikant voneinander abwichen ($t(73)=0.794$, $p=0.430$). Die signifikant verminderte Reflexschwelle deutet auf eine erhöhte nozizeptive Sensibilität bei den Demenzpatienten hin.

7.2.3.2. R-III Reflex – Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Schwelle des RIII-Reflexes

Die deskriptiven Daten deuten des Weiteren darauf hin, dass es über die Gruppen hinweg – sozusagen mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung – zu einer linearen Reduktion der Reflexschwelle kommt. Zur statistischen Überprüfung eines etwaigen Zusammenhanges zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung (MMSE) und der Reflexschwelle wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. In die Korrelationsanalyse wurden lediglich die Gruppen „LKBlern“ und „Demenzpatienten“ inkludiert. Die alten kognitiv gesunden Probanden konnten auf Grund der fehlenden Varianz im MMSE-Score nicht mit in die Analyse eingeschlossen werden.

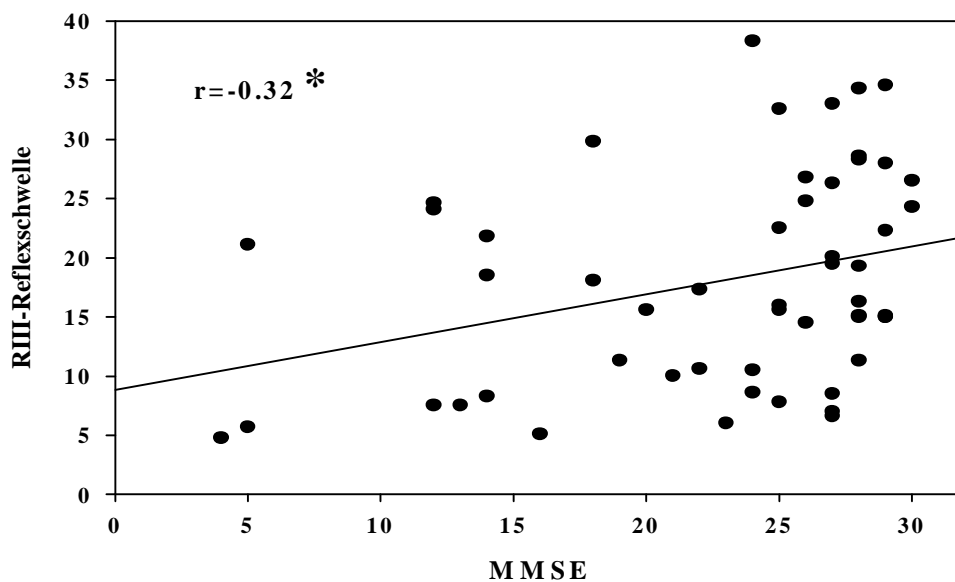
Wie in Abbildung 29 zu erkennen ist, ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MMSE-Score - der LKBlern und der Demenzpatienten - und der Höhe der RIII-Reflexschwelle. Mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung sank die Schwelle des nozizeptiven RIII-Reflexes. Die Höhe des Korrelationskoeffizienten deutet auf einen mittleren Zusammenhang (Bortz 1999) zwischen dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung und der Reflexschwelle hin.

Abbildung 28: Vergleich der Schmerz- und Reflexschwelle (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten



Anmerkung: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ für signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

Abbildung 29: Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung und der Schwelle des RIII-Reflexes: Korrelationsanalyse

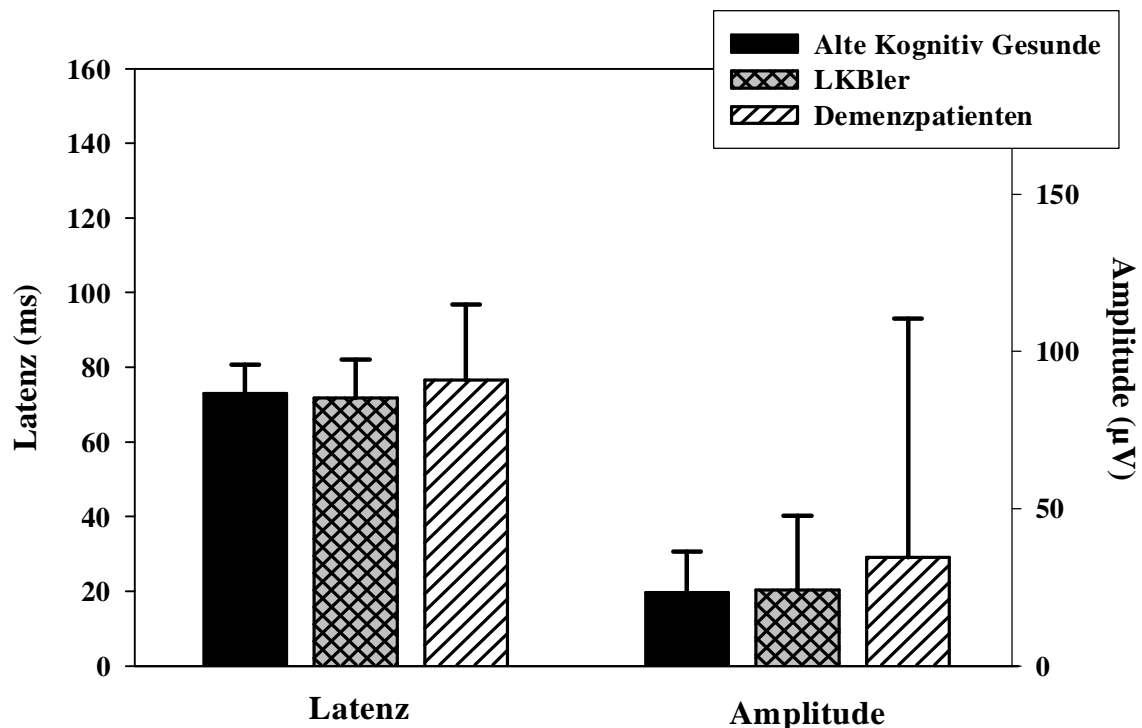


Anmerkung: * $p \leq 0.05$ für signifikante Korrelationskoeffizienten

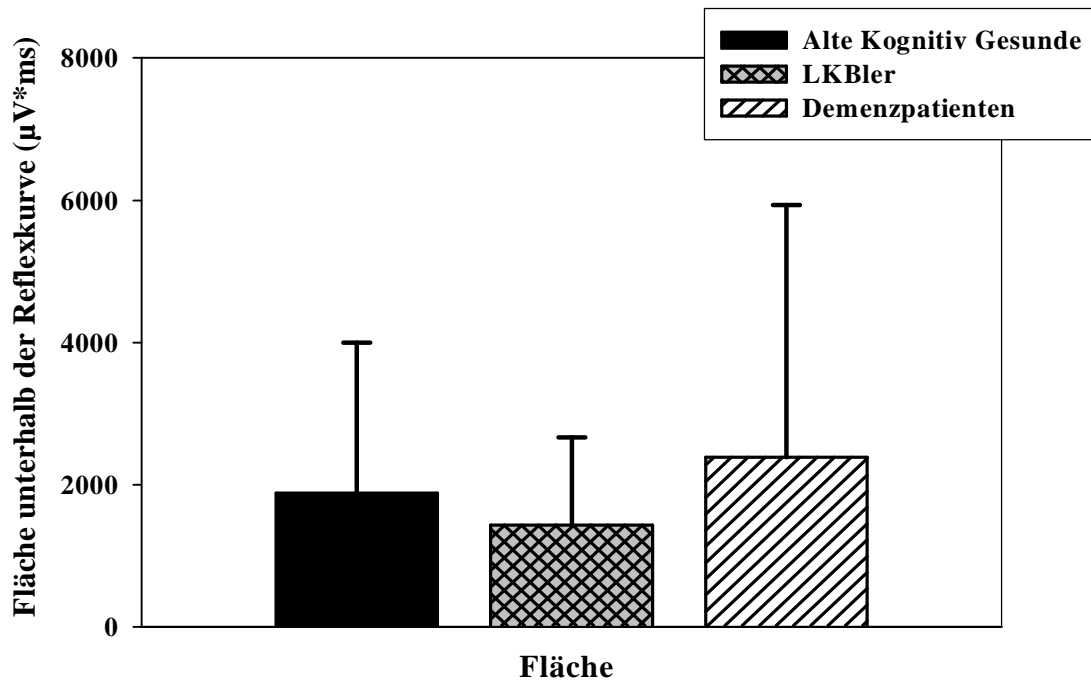
7.2.3.3. R-III Reflex – Reflexparameter (Latenz, Amplitude, Fläche)

Zur Überprüfung der Frage, ob sich neben der Reflexschwelle auch die Reflexparameter (Latenz, Amplitude, Fläche) der gemittelten Reflexantwort auf die 10 Reize 5mA oberhalb der Reflexschwelle signifikant zwischen den Gruppen unterscheiden, wurde eine einfaktorische („Gruppe“), multivariate Varianzanalyse durchgeführt. Sowohl für die Latenz ($F(2,89)=2.177$, $p=0.119$), als auch für die Amplitude ($F(2,89)=2.060$, $p=0.133$) und die Fläche der gemittelten Reflexantwort ($F(2,89)=1.120$, $p=0.331$) ließen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen (siehe auch Abbildung 30). Auch unter statistischer Berücksichtigung der Reflexschwelle als Kovariate ergaben sich für die Reflexparameter der gemittelten Reflexantwort keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Abbildung 30: Vergleich der RIII- Reflexparameter (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten
a) Latenz und Amplitude



b) Fläche unterhalb der Reflexkurve



7.2.4. Herzratenreaktion

Es wurde lediglich die gemittelte evozierte Herzratenreaktion auf die 10 Elektrostöße 5mA oberhalb der Reflexschwelle analysiert.

Entgegen unseren Erwartungen (siehe Hypothese 5) unterschied sich die evozierte Herzratenreaktion in den drei Gruppen nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 18 und Abbildung 31).

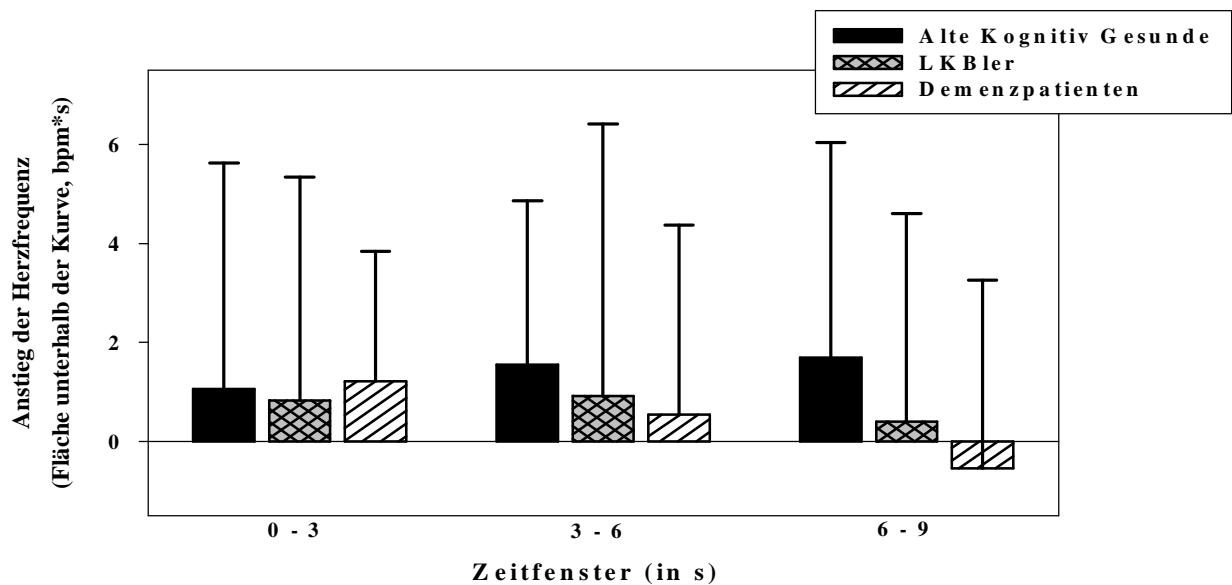
Tabelle 18: Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten: Ergebnisse der Varianzanalyse

Quelle der Variation	Anstieg der Herzfrequenz		
	df	F	p
Gruppenfaktor „Gruppe“	2,81	0.579	0.563
Messwiederholungsfaktor „Messzeitpunkt“	<i>1.5,112.9</i>	<i>0.893</i>	<i>0.379</i>
Interaktion „Gruppe“ X „Messzeitpunkt“	<i>2.8,112.9</i>	<i>1.233</i>	<i>0.300</i>

Anmerkung: Die kursiv geschriebenen Kennwerte (Freiheitsgrade, F- und p-Werte) repräsentieren Korrekturen entsprechend Greenhouse-Geisser. Diese Korrekturen wurden dann zugrunde gelegt, wenn die Verteilungsvoraussetzungen des statischen Verfahrens (Varianzanalyse mit Messwiederholung) –angezeigt durch den Mauchly Test- nicht gegeben waren.

Des Weiteren variierte der Anstieg der Herzfrequenz nicht signifikant über die drei Zeitfenster hinweg (kein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Messzeitpunkt“), noch unterschied sich der zeitliche Verlauf der evozierten Herzratenreaktion in den Gruppen signifikant voneinander (kein signifikanter Interaktionseffekt).

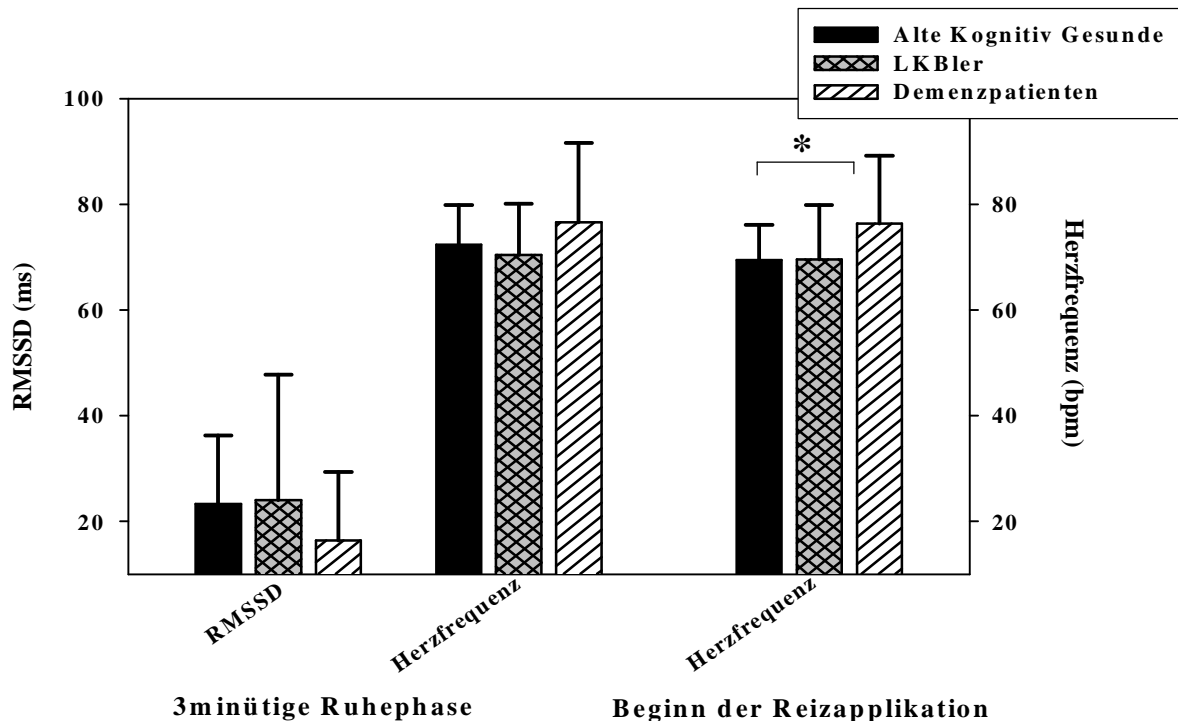
Abbildung 31: Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten



Zum Vergleich der nicht-evozierten Maße kardiovaskulärer Aktivität zwischen den Gruppen, wurden der RMSSD und die Herzfrequenz der kognitiv gesunden Probanden, der LKBlern und der Demenzpatienten miteinander verglichen. Weder der RMSSD als Indikator der Herzratenvariabilität ($t(5.84)=1.086$, $p=0.342$) noch die durchschnittliche Herzfrequenz ($t(2,87)=2.062$, $p=0.133$) unterschieden sich während der 3minütigen Ruhephase signifikant zwischen den drei Gruppen (siehe Abbildung 32). Hingegen zeigte sich für die Herzfrequenz unmittelbar zu Beginn der Reizapplikation (gemittelte Reaktion zu Beginn der 10 Reize mit einer Intensität von 5mA oberhalb der Reflexschwelle) ein signifikanter Gruppeneffekt ($t(2.84)=3.546$, $p=0.033$). Wie aus Abbildung 32 zu erkennen ist, zeigte sich die Herzfrequenz der Demenzpatienten im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden und zu den LKBlern leicht erhöht. Allerdings ergaben die Post-hoc Einzelvergleiche nur für den Vergleich zwischen den kognitiv gesunden Probanden und den Demenzpatienten einen signifikanten Mittelwertsunterschied bezüglich der Herzfrequenz zu Beginn der Reizapplikation ($t(54)=18.425$, $p=0.010$). Die

durchschnittliche nicht-evozierte Herzfrequenz der LKBler unterschied sich nicht signifikant von den anderen beiden Gruppen.

Abbildung 32: Herzratenvariabilität und Herzfrequenz der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten



Anmerkung: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ für signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

Tabelle 19: Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten: Ergebnisse der Kovarianzanalyse

Anstieg der Herzfrequenz bereinigt um die Kovariate: Herzfrequenz (Beginn der Reizapplikation)			
Quelle der Variation	df	F	p
Gruppenfaktor „Gruppe“	2,80	0.348	0.707
Messwiederholungsfaktor „Messzeitpunkt“	1,4,112.5	3.901	0.051
Interaktion „Gruppe“ X „Messzeitpunkt“	2,8,11259	2.004	0.121

Anmerkung: Die kursiv geschriebenen Kennwerte (Freiheitsgrade, F- und p-Werte) repräsentieren Korrekturen entsprechend Greenhouse-Geisser. Diese Korrekturen wurden dann zugrunde gelegt, wenn die Verteilungsvoraussetzungen des statischen Verfahrens (Varianzanalyse mit Messwiederholung) –angezeigt durch den Mauchly Test- nicht gegeben waren.

Die Berücksichtigung der „nicht-evozierten Herzfrequenz unmittelbar zu Beginn der Reizapplikation“ als Kovariate in der varianzanalytischen Berechnung zur evozierten, Herzratenreaktion führte nicht zu veränderten Ergebnissen. Wie aus Tabelle 19 ersichtlich wird, ließen sich weiterhin keine signifikanten Gruppeneffekte konstatieren.

Als letztes statistisches Verfahren wurden Einstichproben T-Tests zur Untersuchung der evozierten Herzratenreaktionen durchgeführt, um zu überprüfen, inwieweit der elektrische Reiz überhaupt in den drei Gruppen kardiovaskulär wirksam war oder anders ausgedrückt, inwieweit sich die Herzratenreaktion nach Stimulusapplikation von der nicht evozierten Herzratenreaktion unmittelbar zu Beginn der Reizapplikation (Baseline) signifikant unterschied. Wie aus Tabelle 20 ersichtlich ist, wichen die evozierten Herzratenreaktionen nur in der Gruppe der alten kognitiv Gesunden signifikant von der Baseline ab (im zweiten und dritten Zeitfenster). Bei den LKBlern und den Demenzpatienten hingegen kam es über alle drei Zeitfenster hinweg nicht zu einer signifikant von der Baseline verschiedenen Herzratenreaktion (siehe Tabelle 20). Folglich war der nozizeptive Elektrozreiz nur bei den alten kognitiv gesunden Probanden vaskulär wirksam, bei den LKBlern und den Demenzpatienten jedoch nicht.

Tabelle 20: Überprüfung der kardiovaskulären Wirkung der nozizeptiven Elektrozreize: Ergebnisse der Einstichproben T-Tests

	Evozierte Herzratenreaktion in den drei Zeitfenstern					
	0 – 3 Sekunden		3 – 6 Sekunden		6 – 9 Sekunden	
	t(df)	p	t(df)	p	t(df)	p
Alte Kognitiv Gesunde	1.46 (39)	0.152	2.981 (39)	0.005	2.460 (39)	0.018
LKBler	0.974 (34)	0.339	0.881 (34)	0.386	0.505 (34)	0.618
Demenzpatienten	1.844 (17)	0.085	0.572 (17)	0.576	-0.559 (17)	0.584

Anmerkung: Die fettgedruckten Kennwerte stellen signifikante Effekte dar.

7.2.5 Zusammenfassung des Einflusses der LKB und der Demenz auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation

Während sich die Gruppen nicht in der Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize voneinander unterschieden, so zeigte sich jedoch die Fähigkeit zur verbalen Schmerzbewertung der Reize bei den Demenzpatienten deutlich beeinträchtigt. Mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung fiel es den Demenzpatienten zunehmend schwerer, die Reize anhand der Schmerzskala zu bewerten. In Hinsicht auf die mimische Schmerzreaktion zeigte sich diese bei den Demenzpatienten - und auch in abgeschwächter Form bei den LKBlern - deutlich erhöht. Interessanterweise hatte die Demenz keinen Einfluss auf die Schmerzspezifität der Mimikreaktion. Auch die Demenzpatienten scheinen demzufolge den Zustand „Schmerz“ erkennbar über die Mimikreaktion zu kommunizieren. Des Weiteren zeigte sich die Schwelle des RIII-Reflexes bei den Demenzpatienten deutlich vermindert. Die Latenz, Amplitude und Fläche der Reflexantwort unterschieden sich hingegen nicht signifikant zwischen den Gruppen. Bezüglich der evozierten Herzratenreaktion manifestierten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Jedoch zeigten sich deutliche Gruppenunterschiede bezüglich der kardiovaskulären Wirksamkeit des noxischen Elektroreizes. Diese kardiovaskuläre Wirksamkeit ließ sich nur in Teilen für die alten kognitiv Gesunden nachweisen, wohingegen sich die evozierte Herzratenreaktion der LKBlern und der Demenzpatienten nicht signifikant von der (nicht-evozierten) Baseline unterschied.

7.3. Vergleich der Schmerzreaktionen zwischen den unterschiedlichen Demenzformen

Die vorliegende Studie sollte erste Hinweise darauf liefern, inwieweit es in Abhängigkeit von der Demenzform (Alzheimer (AD), vaskuläre (VD) und gemischte Demenz (MD)) zu unterschiedlichen Veränderungen im Schmerzerleben kommt. Da die Fallzahlen in den einzelnen Demenzgruppen nur sehr gering waren (AD: 7, VD: 8, MD: 5) können die Ergebnisse jedoch nur als vorläufige Befunde angesehen werden. Des Weiteren wurde auf Grund der geringen Fallzahlen davon abgesehen, varianzanalytische Verfahren einzusetzen, sondern es wurden stattdessen die Effektstärken der Mittelwertsunterschiede der Schmerzreaktionen zwischen den drei Demenzformen bestimmt (AD vs. VD, AD vs. MD, VD vs. MD), da die Effektstärke weniger abhängig ist von der Stichprobengröße. Zur

Reduktion der relativ großen Anzahl an Berechnungen und weil sich in den vorhergehenden Auswertungen (bezüglich Alters- und Demenzeffekten) gezeigt hatte, dass Gruppeneffekte unabhängig von den Messwiederholungsfaktoren waren, wurden die Reaktionen über die jeweiligen Messwiederholungen gemittelt. So wurden die Schmerzratings und die Mimikreaktionen nicht mehr nach Stimulusintensitäten getrennt, sondern über die unterschiedlichen Intensitäten hinweg (1 – 5 kg / unterschwellig - 5A überschwellig) gemittelt. Auch die evozierte Herzratenreaktion wurde nicht mehr in die drei Zeitfenster unterteilt, sondern es wurden die evozierten Herzratenreaktionen in einem Zeitfenster von 0-9 Sekunden zwischen den drei Demenzformen verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt. Fettgedruckt sind die Effektstärken hervorgehoben, welche einen Wert $\geq \varepsilon = 0.80$ erzielten. Dieser Wert entspricht nach Cohen (1988) einem starken Effekt.

Tabelle 21: Einfluss der unterschiedlichen Demenzformen (Alzheimerdemenz, vaskuläre Demenz und Mixed Dementia) auf die schmerzevozierten Reaktionen: Effektstärken (ε) der Mittelwertsunterschiede

		AD vs. VD	AD vs. MD	VD vs. MD
Rating	Druckreiz	0,30 _{AD < VD}	0,17 _{AD < MD}	0,13 _{VD > MD}
	Elektroreiz	0,39 _{AD < VD}	0,41 _{AD < MD}	0,15 _{VD < MD}
Mimikreaktion	Druckreiz "Frequency"	0,84 _{AD < VD}	0,08 _{AD < MD}	1,01 _{VD > MD}
	Druckreiz "Intensity"	0,86 _{AD < VD}	0,07 _{AD > MD}	0,79 _{VD > MD}
	Elektroreiz "Frequency"	0,49 _{AD < VD}	0,17 _{AD < MD}	0,12 _{VD > MD}
	Elektroreiz "Intensity"	0,31 _{AD < VD}	0,06 _{AD < MD}	0,19 _{VD > MD}
R-III Reflex	Schwelle	0,17 _{AD > VD}	1,42 _{AD < MD}	1,59 _{VD < MD}
	Latenz	0,09 _{AD > VD}	0,15 _{AD > MD}	0,06 _{VD > MD}
	Amplitude	0,11 _{AD < VD}	0,44 _{AD > MD}	0,55 _{VD > MD}
	Fläche	0,29 _{AD < VD}	0,22 _{AD > MD}	0,50 _{VD > MD}
evozierte Herzratenreaktion		0,04 _{AD < VD}	0,15 _{AD > MD}	0,19 _{VD > MD}

Anmerkung: Die fettgedruckten Werte stellen starke Effektstärken

Wie aus Tabelle 21 deutlich wird, fanden sich nur vereinzelt in den schmerzevozierten Reaktionen signifikante Unterschiede zwischen den drei Demenzformen, ohne dass jedoch ein einheitliches Profil zu erkennen wäre. Allein bezüglich der mimischen Schmerzreaktion auf die Druckreize und der RIII-Reflexschwelle wiesen die Gruppenunterschiede auf starke Effekte hin. Die Patienten mit vaskulärer Demenz waren während der mechanischen Stimulation mimisch deutlich aktiver als die Alzheimer-Patienten und die Patienten mit gemischter Demenz. Während der elektrischen Stimulation hingegen unterschieden sich die drei Gruppen in ihrer mimischen Schmerzreaktion nicht deutlich voneinander. Die RIII-Reflexschwelle der Demenzpatienten mit gemischter Demenz war im Vergleich zu den anderen beiden Demenzgruppen erhöht (starker Effekt), wohingegen sich die anderen Reflexparameter nicht zwischen den Gruppen unterschieden. Auch das Schmerzrating und die evozierte Herzratenreaktion unterschieden sich nicht zwischen den drei Demenzgruppen

7.4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Als Abschluss des Ergebniskapitels und zur Vorbereitung der Diskussion werden hier nochmals die Ergebnisse - unterteilt nach den in Kapitel 6.2. formulierten Hypothesen – zusammengefasst.

Hypothese 1

Der Vergleich zwischen jungen und alten kognitiv gesunden Probanden in Hinblick auf Differenzen in den Schmerzreaktionen ergab folgende Befunde:

Bezüglich der subjektiven Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize fanden sich keine signifikanten Altersunterschiede. Ebenso zeigten sich die mimische Schmerzreaktion und der nozizeptive RIII-Reflex mit dem Alter unverändert. Allein für die schmerzevozierte Herzratenreaktion ließen sich signifikante Alterseffekte konstatieren. Der Anstieg der Herzfrequenz fiel nach Schmerzstimulation bei den älteren Probanden deutlich vermindert aus. Dieser signifikante Alterseffekt blieb auch unter Berücksichtigung nicht-evozierter (spontaner) Maße der kardiovaskulären Aktivität (spontane Herzratenvariabilität (RMSSD), Herzfrequenz) bestehen und ist folglich nicht durch eine altersassoziierte Verminderung nicht-evozierter (tonischer) Maße der kardiovaskulären Aktivität zu erklären, sondern weist vielmehr auf ein schmerzspezifisches Phänomen hin.

Im Vergleich zu dem Einfluss der Demenz auf das Schmerzerleben wird deutlich, dass das Alter zu Veränderungen im Schmerzerleben führt, die sich deutlich in ihrer Qualität von den Veränderungen unterscheiden, die bei Demenzpatienten zu beobachten sind.

Hypothese 2

Der Vergleich zwischen den subjektiven Schmerzangaben der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBlern und der Demenzpatienten ergab folgende Befunde:

- a) In Übereinstimmung mit der Hypothese 2a zeigte sich die Fähigkeit zur Schmerzbewertung der applizierten Reize bei den Demenzpatienten deutlich beeinträchtigt. Hierbei stand der Ausprägungsgrad der kognitiven Beeinträchtigung in einem signifikanten Zusammenhang mit der Fähigkeit zur Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize in der Weise, dass sich die Demenzpatienten mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung zunehmend eingeschränkt in der Lage zeigten, die Reize anhand der vorgegebenen Schmerzskala zu bewerten. Die Hypothese 2a kann folglich als bestätigt angesehen werden.
- b) Konnte der Schmerzbericht jedoch erhoben werden, so unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der subjektiven Schmerzangaben nicht signifikant voneinander. Die Druck- und Elektroreize wurden hypothesenkonform (siehe Hypothese 2b) von den kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten im Durchschnitt als ähnlich schmerzhaft bewertet.

Hypothese 3

Der Vergleich zwischen den mimischen Schmerzreaktionen der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBlern und der Demenzpatienten ergab folgende Befunde:

- a) Erwartungskonform (siehe Hypothese 3a) erwiesen sich die mimische Schmerzreaktionen der Demenzpatienten im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant erhöht. Die Demenzpatienten reagierten mimisch sowohl mit einer gesteigerten „frequency“ als auch mit einer gesteigerten „intensity“ der schmerzspezifischen AUs auf die Druck- und Elektroreize. Hierbei manifestierten sich die deutlichsten Gruppenunterschiede zwischen den Mimikreaktionen der kognitiv gesunden Probanden und der Demenzpatienten. Die LKBlern nahmen bezüglich ihrer mimischen Schmerzreaktion eher eine Mittelstellung zwischen den alten kognitiv Gesunden und den Demenzpatienten ein. Die gesteigerte mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten könnte auf ein erhöhtes Schmerzerleben bei dieser Patientengruppe hinweisen

b) Ein sehr bemerkenswerter Befund bestand darin, dass die Demenz - entgegen Hypothese 3b - nicht zu einer Spezifitätsminderung der mimischen Schmerzreaktion führte. Die hierzu durchgeführten Varianzanalysen ergaben entweder keine Gruppendifferenzen bezüglich der Schmerzspezifität der Mimikreaktionen oder wiesen bei signifikanten Gruppendifferenzen sogar auf eine Zunahme der mimischen Schmerzspezifität bei den Demenzpatienten hin. Folglich scheint die mimische Schmerzreaktion im Zuge der Demenzerkrankung nicht an Spezifität zu verlieren.

c) Vor dem Hintergrund einer von der Demenz unbeeinträchtigten Spezifität der Mimikreaktionen kann folglich davon ausgegangen werden, dass Demenzpatienten den Zustand „Schmerz“ noch valide über die mimische Schmerzreaktion kommunizieren können. Die Hypothese 3c kann demzufolge als bestätigt angesehen werden

Hypothese 4

Der Vergleich zwischen den RIII - Reflexparameter der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBlern und der Demenzpatienten ergab folgende Befunde:

Entgegen unseren Erwartungen – siehe Hypothese 4 – zeigte sich die Schwelle des nozizeptiven RIII-Reflexes bei den Demenzpatienten im Vergleich zu den alten kognitiv gesunden Probanden und den LKBlern signifikant vermindert und deutet auf eine erhöhte nozizeptive Sensitivität bei den Demenzpatienten hin. Die Latenz, Amplitude und Fläche der gemittelten Reflexantwort (auf 10 Reize mit einer Reizintensität von 5 mA oberhalb der Reflexschwelle) unterschieden sich hingegen nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Hypothese 5

Der Vergleich zwischen der evozierten Herzratenreaktion der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBlern und der Demenzpatienten ergab folgende Befunde:

Der Anstieg der schmerzevozierten Herzratenreaktion nach elektrischer Schmerzstimulation unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Jedoch zeigten sich deutliche Gruppenunterschiede bezüglich der kardiovaskulären Wirksamkeit des nozizeptiven Elektroreizes. Diese kardiovaskuläre Wirksamkeit ließ sich nur in Teilen für die alten kognitiv Gesunden nachweisen, wohingegen sich die evozierte Herzratenreaktion der LKBlern und der Demenzpatienten nicht signifikant von der Baseline unterschied.

Folglich konnte die Hypothese 5 nur sehr eingeschränkt bestätigt werden.

Hypothese 6

Die Untersuchung des Verlaufs der Schmerzveränderungen über unterschiedliche Ausprägungsgrade der kognitiven Einbußen hinweg (von den LKBlern bis hin zu den Demenzpatienten) erfolgte mit Hilfe von Korrelationsanalysen und ergab folgende Befunde:

Erwartungskonform – siehe Hypothese 6 – manifestierten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Ausprägungsgrade der kognitiven Einbußen und dem Ausmaß der Veränderungen der Schmerzreaktionen (Mimikreaktion, RIII - Reflexschwelle).

In Bezug auf die mimische Schmerzreaktion zeigten sich über die Gruppe der LKBler und der Demenzpatienten hinweg signifikante Zusammenhänge zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und der Auftrittshäufigkeit sowie der Intensität der mimischen Schmerzreaktion. Mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung ließ sich ein monotoner Anstieg der mimischen Schmerzreaktionen nachweisen.

Auch in Hinsicht auf die RIII-Reflexschwelle wies das Ergebnis der Korrelationsanalyse auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung (der LKBler und Demenzpatienten) und der Höhe der Reflexschwelle hin. Mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung ließ sich eine monotone Abnahme der RIII-Reflexschwelle beobachten.

8. Diskussion

In diesem folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse dieser Arbeit (siehe Kapitel 7) erörtert und vor dem Hintergrund der in Kapitel 3 und 4 dargestellten Literaturlage diskutiert werden. Der Schwerpunkt hierbei wird auf der Diskussion des Einflusses der Demenz auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation liegen. Aber auch der Verlauf der Schmerzveränderungen über unterschiedliche Ausprägungsgrade der kognitiven Einbußen hinweg (von der Leichten Kognitiven Beeinträchtigung (LKB) bis hin zur Demenz) soll im vorliegenden Kapitel Thema der Diskussion sein. Der Einfluss des Alters auf das Schmerzerleben wird ebenfalls diskutiert, mit dem Ziel demenzbedingte Veränderungen im Schmerzerleben von altersbedingten Veränderungen trennen zu können. Der Diskussionsteil endet mit einer integrierten Erörterung der Befunde.

8.1. Diskussion der Ergebnisse in Bezug auf den Einfluß der LKB und der Demenz auf Schmerzerleben und Schmerzkommunikation

8.1.1. Schmerzrating

Bezüglich der von den Demenzpatienten getätigten Intensitätseinschätzungen der Schmerzreize stehen unsere Befunde in Übereinstimmung mit früheren Studienergebnissen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.). Die Demenzpatienten schätzten sowohl die Druckreize als auch die Elektroreize, welche im Durchschnitt von leichter bis mittlerer Schmerzintensität waren, im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten Probanden als ähnlich schmerzhaft ein. Oft wurde der Befund einer bei den Demenzpatienten unveränderten Schmerzbewertung leichter Schmerzintensitäten als Hinweis darauf gedeutet, dass die Schmerzwahrnehmung von leichten bis mäßigen Schmerzreizen im Verlauf der Demenzerkrankung unverändert bleibt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.). Dieser Schluss erscheint jedoch verfrüht vor dem Hintergrund der womöglich mangelhaften Validität des Schmerzratings bei Demenzpatienten. So fanden wir deutliche Gruppenunterschiede hinsichtlich der Fähigkeit, die applizierten Reize mittels Ratingskala bewerten zu können (siehe Abschnitt 7.2.1.1.). Obwohl sich die in dieser Studie eingesetzte verbale Kategorienskala im Vergleich zu anderen Ratingskalen (Verbale Analog Skala, numerische Ratingskala) als das best geeignete Messinstrument bei älteren Personen mit kognitiven

Beeinträchtigung erwiesen hat (Benesh et al. 1997, Herr et al. 2004), wurden die Schmerzratings der Demenzpatienten mit Fortschreiten der kognitiven Beeinträchtigung, bzw. ab mittleren Demenzschweregraden (MMSE < 15) zunehmend unvollständig. Ähnliches berichteten auch Basler et al. (2001), die bei Entwicklung eines strukturierten Schmerzinterviews für geriatrische Patienten fanden, dass die Wahrscheinlichkeit fehlender Angaben im Schmerzinterview bei einem MMSE-Score von < 10 in bedeutsamen Umfang zunahm.

Was sind die Gründe dafür, dass die Fähigkeit subjektive Angaben über Schmerzen machen zu können, mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung abnimmt? Einen sehr interessanten Ansatz zur Beantwortung dieser Frage liefert eine neuere Übersichtsarbeit von Bayles (2003). Hier vertritt der Autor die These, dass die demenzbedingten Einbußen im allgemeinen Sprachverständnis und in der Sprachproduktion primär auf einer reduzierten Arbeitsgedächtnisleistung basieren (verminderte Merkspanne, Schwierigkeiten in der Aktivierung von Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis). Das Arbeitsgedächtnis wird im Allgemeinen definiert als ein Kurzzeit-Speichersystem, das gerade stattfindendem Verhalten dient und „Brücken schlägt“ zwischen zeitlich getrennten, aber inhaltlich aufeinander bezogenen Wahrnehmungen und Aktionen (Fuster 1995, Baddeley 1996, Goldman-Rakic 1996). Es gibt Hinweise darauf, dass das Arbeitsgedächtnis schon im Frühstadium der Demenz gestört ist und diese Dysfunktionalität im Verlauf der Demenzerkrankung weiter zunimmt (Belleville et al. 1996 und 2003, Germano & Kinsella 2005, MacDonald et al. 2001, Rochon et al. 2000, Vecchi et al. 1998, White & Murphy 1998). Dem Ansatz von Bayles (2003) folgend, würden demenzassoziierte Einbußen in der Fähigkeit zum Schmerzbericht auf Defiziten im Sprachverständnis und in der Sprachproduktion basieren, welche wiederum durch dysfunktionale Arbeitsgedächtnisleistungen der Demenzpatienten bedingt sind. Andererseits könnten die demenzassoziierten Einbußen in der Fähigkeit zum Schmerzbericht auch direkt durch dysfunktionale Arbeitsgedächtnisleistungen vermittelt sein. So kommt dem Arbeitsgedächtnis bei der Bewertung der im Rahmen der vorliegenden Studie dargebotenen Reize eine zentrale Rolle zu. Die Probanden müssen die wahrgenommene Schmerzempfindung über mehrere Sekunden hinweg speichern, zur Intensitätseinschätzung diese Empfindung mit Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis (z.B. frühere Schmerzerlebnisse) vergleichen und beziehend auf die dargebotenen Kategorien (der Kategorialskala) eine subjektive Einschätzung vornehmen. Folglich könnte die verminderte Fähigkeit der Demenzpatienten zur subjektiven Schmerzbewertung

der dargebotenen Reize darauf basieren, dass die Fähigkeit, adäquate interne Repräsentationen des empfundenen Schmerzerlebens im Arbeitsgedächtnis zu halten, gestört ist.

Interessanterweise zeigte sich des Weiteren, dass die Demenzpatienten bei der Bewertung der elektrischen Reize mehr Schwierigkeiten zeigten (nur 35 % der Demenzpatienten konnte eine vollständige Bewertung dieser Reize abgeben) als bei der Bewertung der Druckreize (hier lag der Prozentsatz immerhin bei 75 %). Dieser Unterschied könnte ebenso durch mnestiche Einbußen bedingt sein. So wurde bei elektrischer Stimulation der Schmerzbericht erst nach einem Intervall von ca. 10 Sekunden nach Applikation der elektrischen Reize erhoben (zur Begründung siehe Abschnitt 6.5.1.), wohingegen die Probanden unmittelbar nach Druckstimulation die subjektive Schmerzbewertung vornehmen sollten. Durch diese zeitliche Verzögerung könnten die Einbußen im Arbeitsgedächtnis der Demenzpatienten noch deutlicher zum Tragen gekommen sein.

Diese beeinträchtigte Fähigkeit der Demenzpatienten zur subjektiven Bewertung der Druck- und Elektroreize stellt in Frage, inwieweit subjektive Schmerzangaben von Demenzpatienten wirklich dem erlebten Schmerz entsprechen. Zumindest ab mittlerem Schweregrad der Demenzerkrankung scheint ein Rückschluss von subjektiven Schmerzangaben auf das Schmerzerleben der Demenzpatienten fraglich zu sein. Unsere Ergebnisse, wie auch die Ergebnisse aus anderen Studien (siehe Abschnitt 4.1.3.4.) legen die Notwendigkeit nahe, bei Demenzpatienten mit mittlerer bis fortgeschrittener Erkrankungsschwere im klinischen Alltag wie auch im experimentellen Setting vermehrt nonverbale Schmerzindikatoren einzusetzen, um multimethodisch eine valide Erfassung des Schmerzerlebens bei dieser Patientengruppe zu sichern. Die Schlussfolgerungen früherer Autoren, nämlich, dass der Befund einer durch die Demenz unveränderten Schmerzbewertung von leichten bis mäßigen Schmerzreizen auf ein durch die Demenz unverändertes Schmerzerleben von leichten bis mäßigen Schmerzreizen hindeutet, scheinen verfrüht. Sie scheinen deshalb verfrüht, da bei einem Großteil der untersuchten Demenzpatienten aus früheren Studien bereits ein mittleres Demenzstadium vorlag (nach Angaben zum mittlerem MMSE-Score der Demenzpatienten in den einzelnen Studien) und folglich die Validität der subjektiven Schmerzangaben bei diesen Demenzpatienten fraglich ist.

8.1.2. Mimikreaktion

Bezüglich der mimischen Schmerzreaktion ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Demenzpatienten und den alten kognitiv gesunden Probanden. In Übereinstimmung mit Befunden aus früheren Studien, reagierten die Demenzpatienten auf Schmerzinduktion mimisch deutlich stärker als die kognitiv unbeeinträchtigten Probanden (Hadjistavropoulos et al. 1997, Hadjistavropoulos et al. 2000, Porter et al. 1996). Sowohl die Auftrittshäufigkeit als auch die Intensität schmerzspezifischer Mimikreaktionen zeigte sich bei den Demenzpatienten nach Druck- und Elektrostimulation signifikant erhöht. Diese Übereinstimmung zwischen unseren Befunden und den Befunden früherer Studien ist umso beeindruckender, da in allen Studien die mimische Schmerzreaktion anders definiert wurde. Wie im Abschnitt 6.6.2. ausführlich dargestellt, sind unter den Begriffen „mimische Schmerzreaktion“, „mimischer Schmerzausdruck“, „mimische Schmerzreaktion“ usw. keine feststehenden Definitionen zu verstehen. Vielmehr ist bei der Bestimmung der mimischen Schmerzreaktion eine Vielzahl von Schritten notwendig, um aus den FACS kodierten Muskelbewegungen eine sinnvolle Auswahl der schmerzrelevanten Muskelbewegungen (Action Units) vorzunehmen und diese in einer geeigneten Art zusammenzufassen. Hierbei gibt es bislang jedoch noch keinen Konsens darüber, wie diese sinnvolle Auswahl und die geeignete Art der Zusammenfassung aussehen sollen. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich der Daten aus unterschiedlichen Studien nur bedingt möglich, da die mimische Schmerzreaktion jeweils unterschiedlich definiert bzw. berechnet wurde.

Wie lässt sich die gesteigerte mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten nun interpretieren; deutet sie eventuell auf ein erhöhtes Schmerzerleben bei dieser Patientengruppe hin? Dieser Punkt wurde in früheren Studien bislang kontrovers diskutiert. Während Hadjistavropoulos et al. (1997 und 2000) die gesteigerte mimische Schmerzreaktion als gesteigertes Schmerzerleben interpretierten, führen Porter et al. (1996) diese auf einen unspezifischen Anstieg aller möglichen mimischen Akte zurück, der nicht als Schmerzausdruck zu deuten sei (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Beide Vermutungen waren jedoch nur spekulativ und beruhten nicht auf statistischen Berechnungen. Beim statistischen Vergleich der Spezifität der mimischen Schmerzreaktion zwischen den Demenzpatienten, den LKBlern und den kognitiv gesunden Probanden – wie er in der vorliegenden Studie erstmals erbracht wurde – ergaben sich keine Hinweise auf einen demenzbedingten Spezifitätsverlust der mimischen Schmerzreaktion. Sowohl die

deskriptiven als auch die inferenzstatistischen Daten weisen eindeutig darauf hin, dass die mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten nicht von einer Vielzahl unspezifischer mimischer Akte überlagert ist. Folglich lässt sich die Vermutung von Porter et al. (1996), dass die gesteigerte mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten primär auf einer unspezifischen Zunahme aller möglichen mimischen Akte basiert, eindeutig widerlegen. Vielmehr scheint die Vermutung von Hadjistavropoulos et al. (1997, 2000) zuzutreffen, nämlich dass die gesteigerte mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten ein Indikator für ein gesteigertes Schmerzerleben der Demenzpatienten sein könnte. Jedoch kann auch dies nicht mit Sicherheit geschlussfolgert werden, da die Beziehung zwischen subjektiven Schmerzangaben und mimischer Schmerzreaktion komplex zu sein scheint. So kann auch bei kognitiv gesunden Personen nicht immer eindeutig gefolgert werden, dass Personen, welche die meisten mimischen Schmerzreaktionen zeigen, auch stärkere Schmerzen empfinden als Personen mit geringen mimischen Schmerzreaktionen. Wir konnten unlängst zeigen, dass die Korrelation zwischen subjektiven Schmerzangaben und mimischen Schmerzreaktionen von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werden, wie zum Beispiel dem Geschlecht (bei Frauen fällt der Zusammenhang zwischen beiden Parametern deutlich stärker aus (Kunz et al. 2005)) und der Art der berechneten Korrelationsanalysen (Korrelationen zwischen den 'slopes' der beiden Parameter über unterschiedliche Reizintensitäten hinweg zeigten die stärksten Zusammenhänge auf (Kunz et al. 2004)). Demzufolge ist ein einfacher Schluss von einer gesteigerten mimischen Schmerzreaktion auf ein gesteigertes Schmerzerleben selbst bei kognitiv unbeeinträchtigten Personen nur unter bestimmten Umständen möglich. Inwieweit die Demenz darüber hinaus Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Schmerzerleben und mimischer Schmerzreaktion nimmt, ist bislang unklar.

Es wäre denkbar, dass die kognitiven Einbußen der Demenzpatienten dazu führten, dass die Patienten die experimentelle Schmerzinduktion der einzelnen Reize weniger gut antizipieren konnten (Beginn der Stimulation, Dauer und Verlauf der Stimulation, Intensität der applizierten Reize, usw.) und diese mangelnde Antizipation Einfluss auf die mimische Schmerzreaktion hatte. In der vorliegenden Studie verwendeten wir eine signalisierte Schmerzstimulation, da alle Reize durch die Aufforderung „Bitte zum Bild schauen“ (siehe Abschnitt 6.5.2.) angekündigt wurden. Porter et al. (1996) und Rainero et al. (2000) fanden Hinweise darauf, dass Demenzpatienten im Gegensatz zu kognitiv unbeeinträchtigten Personen nicht in der Lage sind, Schmerzreize nach Vorankündigung adäquat zu antizipieren (siehe Abschnitt 4.3.2.2.). Die Antizipation von Schmerzreizen

sieht bei kognitiv unbeeinträchtigten Personen typischerweise so aus, dass nach Vorankündigung eines Schmerzreizes sowohl schmerzrelevante kortikale Strukturen aktiviert werden (Porro et al. 2002 und 2003, Sawamoto et al. 2000) als auch schmerzindikative vegetative Reaktionen auftreten (Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz (Colloca et al. 2005, Porter et al. 1996, Rainero et al. 2000, Willer 1980)). Es wird vermutet, dass diese physiologischen Reaktionen Ausdruck davon sind, dass antizipierend eine Bereitschaft für den Schmerz (Bereitstellung von Copingstrategien, Flucht- oder Vermeidungsstrategien, inhibitorischer Prozesse, usw.) hergestellt wird (Porter et al. 1996). Bei den Demenzpatienten scheint das Herstellen dieser schmerzantizipierenden Bereitschaft auf Grund der kognitiven Einbußen gestört zu sein. Die Applikation der in dieser Studie verwendeten Reize erfolgte für die Demenzpatienten folglich relativ unerwartet bzw. überraschend. Diese Überraschungskomponente der Schmerzreize bzw. die fehlende Bereitschaft auf diese könnte dazu beigetragen haben, dass die mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten stärker ausfiel. Diese Erklärung ist jedoch nur spekulativ und weitere Untersuchungen sind notwendig, um klären zu können, ob die mimische Schmerzreaktion wirklich stärker ausfällt, wenn die Schmerzstimulation antizipiert wird, im Gegensatz zur nicht-antizipierten Stimulation.

Unabhängig von der Ursache für die gesteigerte mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten deuten unsere Befunde jedoch erfreulicherweise darauf hin, dass die Demenzpatienten in der Lage sind den Zustand „Schmerz“ über die mimische Schmerzreaktion zu kommunizieren, da die Mimikreaktion nicht an Schmerzspezifität verliert. Dieser Befund stimmt mit früheren Ergebnissen aus Studien zum emotionalen Ausdrucksverhalten bei dementiellen Erkrankungen überein. Auch hier deuten die Befunde verschiedener Studien einheitlich darauf hin, dass die Demenzpatienten (selbst bei weit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium) differenziert emotionales Ausdrucksverhalten in ihrer Mimik zeigen (Asplund et al. 1995, Bär et al. 2003, Magai et al. 1996, Re 2003, 2004), selbst dann wenn der verbal-sprachliche Ausdruck von Emotionen nicht mehr möglich ist. Folglich scheint die Mimikreaktion bei Demenzpatienten als Kommunikationskanal weitaus länger als die sprachlichen Fertigkeiten erhalten zu bleiben. Dies lässt hoffen, dass die mimische Schmerzreaktion eine zuverlässige und informative Alternative zur eingeschränkten verbalen Schmerzkommunikation der Demenzpatienten darstellen kann.

8.1.3. RIII-Reflex

Entgegen unseren Erwartungen zeigte sich die Schwelle des nozifensiven RIII-Reflexes bei den Demenzpatienten signifikant vermindert. Ausgehend von früheren Befunden, dass erstens die Schwelle des RIII-Reflexes hoch mit der subjektiven Schmerzschwelle korrelierte ist (Willer 1977, France et al. 2002, France & Suchowiecki 2001) und dass zweitens die Demenz zu keiner Veränderung der subjektive Schmerzschwelle führt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.), war zu vermuten, dass auch die Schwelle des RIII-Reflexes bei den Demenzpatienten nicht verändert ist. Die Latenz, Amplitude und Fläche der Reflexantwort auf Reizintensitäten von 5mA oberhalb der Reflexschwelle zeigte ich hingegen bei den Demenzpatienten nicht verändert (siehe Abschnitt 7.2.3.3.).

Wie lässt sich die reduzierte RIII-Reflexschwelle bei den Demenzpatienten interpretieren? Die primär spinale Verschaltung des RIII-Reflexes (Sandrini et al. 1989) würde eine Veränderung auf spinaler Ebene der nozizeptiven Verarbeitung als Wirkungsort demenzbedingter Einflüsse nahe legen. Dies erscheint jedoch eher unwahrscheinlich, da die durch dementieller Erkrankungen ausgelösten neurodegenerativen Prozesse sich primär in supra-spinalen Gebieten finden (siehe Abschnitt 4.1.4.), so dass als Wirkungsort eher Veränderungen auf supra-spinaler Ebene zu erwarten wären. So wäre es denkbar, dass demenzbedingte Veränderungen auf supra-spinaler Ebene über absteigende Bahnen modulierend auf die spinale Verschaltung des RIII-Reflexes im Hinterhorn einwirken. Dies wäre auch mit Befunden zum RIII-Reflex vereinbar, die belegen, dass der RIII-Reflex durch supra-spinale Einflüsse moduliert werden kann (Danziger et al. 1998, Dowman 1992, France & Suchowiecki 2001, Rhudy et al. 2005). So zeigte sich der RIII-Reflex (Schwelle und zum Teil Amplitude der Reflexantwort) nach Emotionsinduktion (French et al. 2005, Rhudy et al. 2005, Willer et al. 1983), Stressinduktion (Willer & Albe-Fessard 1980), während Distraktionsaufgaben (Willer et al. 1979) und unter Hypnose (Danzinger et al. 1998) signifikant verändert. Es wird angenommen, dass diese supra-spinalen Einflüsse auf den RIII-Reflex primär über Aktivierung der Raphe-Kerne und des Locus Coeruleus vermittelt werden (Sandrini et al. 1993, Skljarevski & Ramadan 2002). Die Raphe-Kerne und der Locus Coeruleus projizieren über absteigende Fasern in das Hinterhorn und hemmen dort - unter anderem über serotonerge Mechanismen - die Übertragung der nozizeptiven Impulse vom ersten auf das zweite Neuron. Der hemmende Einfluss von Serotonin auf die RIII-Reflexschwelle konnte bislang in zwei Studien nachgewiesen wurden (Sandrini et al. 1986, Willer et al. 1982). Hier zeigte sich nach Gabe von

Medikamenten, welche die Wiederaufnahme von Serotonin blockieren (Indalpine (Willer et al. 1982) und Ritanserin (Sandrini et al. 1986)), die Schwelle des RIII-Reflexes signifikant erhöht. Da dieser Effekt bei Patienten mit vollständiger Durchtrennung der im Rückenmarkskanal verlaufenden Nerven nicht auftrat und zudem die Konzentration der Serotoninrezeptoren auf Rückenmarksebene relativ gering ist, wird angenommen, dass dieser Effekt über absteigende Bahnen aus supra-spinalen Gebieten vermittelt wird (Sandrini et al. 1993).

Interessanterweise konnte bei Demenzpatienten neuronale Degeneration bzw. neuronaler Zelluntergang sowohl in den Raphe-Kernen (Aletrino et al. 1992, Hendrickson et al. 2004, Lyness et al. 2003, Yamamoto & Hirano 1985) als auch im Locus Coeruleus (Zarow et al. 2003) nachgewiesen werden. Mit dem Zelluntergang in den Raphe-Kernen im Zusammenhang stehend, konnte des Weiteren eine Reduktion des Serotoninspiegels im Zentralnervensystem (ZNS) bei Demenzpatienten nachgewiesen werden (Lanctot et al. 2001). Ausgehend von dieser Datenlage wäre es denkbar, dass der demenzbedingte Zelluntergang in den Raphe-Kernen und die damit verbundene Reduktion serotonerger Aktivität eine verminderte endogene Hemmung nozizeptiver Afferenzen zu Folge hat, was wiederum die erniedrigte Schwelle des RIII-Reflexes bei den Demenzpatienten erklären könnte.

Dieser Erklärungsansatz ist jedoch nur spekulativ und andere Erklärungsmöglichkeiten wären durchaus denkbar. So könnte z.B. auch eine erniedrigte demenzbedingte Erregungsschwelle der Motoneuronen – hierfür finden sich allerdings in der Literatur bislang keine Hinweise - die reduzierte Schwelle des RIII-Reflexes bedingen. Ferner wäre es möglich, dass die Schreckreaktion der Demenzpatienten auf die elektrische Stimulation im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten Probanden stärker ausfiel und dies zu einer verminderten Reflexschwelle beitrug. Wie im letzten Abschnitt diskutiert, ist die Fähigkeit Schmerzreize nach Vorankündigung adäquat zu antizipieren bei den Demenzpatienten beeinträchtigt. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die Schreckreaktion bei den Demenzpatienten auf Grund der verminderten Antizipationsfähigkeit erhöht war. In der Literatur wird bislang kontrovers diskutiert, inwieweit die Schreckreaktion Einfluss auf den RIII-Reflex hat. Während einige Autoren von einem facilitierenden Einfluss der Schreckreaktion auf den RIII-Reflex ausgehen (Bromm und Treede 1980), findet sich in anderen Studien kein Hinweis darauf, dass die Schreckreaktion zu Veränderungen im RIII-Reflex führt (Dowman 1992). Es bleibt daher

unklar, inwieweit eine womöglich erhöhte Schreckreaktion bei den Demenzpatienten zu der reduzierte Schwelle des RIII-Reflexes beigetragen hat. Weitere Studien sind notwendig, um mehr Klarheit über die zugrunde liegenden Mechanismen der demenzbedingten Veränderungen in der Schwelle des RIII-Reflexes zu erlangen.

Ebenso ist unklar, inwieweit die verminderte Reflexschwelle mit einem verstärkten Schmerzerleben verbunden ist. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass ein verstärkter Einstrom nozizeptiver Impulse ins ZNS zum einen die Grundlage für ein erhöhtes momentanes Schmerzerleben als auch die Grundlage für ein erhöhtes zukünftiges Schmerzerleben sein könnte. So könnte durch den verstärkten Einstrom nozizeptiver Impulse eine zentrale Sensitivierung ausgelöst werden, was sich in einer Schmerzüberempfindlichkeit auch für zukünftige Schmerzen äußern würde. Bei kognitiv gesunden Personen wäre die Schlussfolgerung von einer erniedrigten RIII-Reflexschwelle auf eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit durchaus zulässig, da die Befunde einstimmig auf hohe Korrelationen zwischen Reflexschwelle und Schmerzschwelle (Willer 1977, Sandini et al. 1993, Tassorelli et al. 2002), sowie auf hohe Korrelation zwischen Reflexamplitude und subjektiver Schmerzbewertung (Rhudy et al. 2005, Sandrini et al. 1993 und 2000) hinweisen. Bei Demenzpatienten hingegen lässt sich dieser Schluss nicht so einfach ziehen und es erscheint notwendig hier stärker zwischen der nozizeptiven Verarbeitung (RIII-Reflex) einerseits und dem subjektiven Schmerzerleben andererseits zu unterscheiden. Zwischen nozizeptiver Verarbeitung und Schmerzerleben laufen im ZNS komplexe Prozesse der Informationsverarbeitung ab, die eine Vielzahl subkortikaler und kortikaler Gebiete involvieren (siehe Abschnitt 2.1.). Eine Vielzahl dieser schmerzrelevanten subkortikalen und kortikalen Gebiete sind im Verlauf der Demenz von neurodegenerativen Prozessen betroffen (siehe Abschnitt 4.3.3.), so dass es durchaus möglich ist, dass die Demenz nicht allein die spinale Verarbeitung der nozizeptiven Information verändert (verminderte RIII-Reflexschwelle), sondern auch modulierend auf die Generierung der momentanen und zukünftigen Schmerzempfindung einwirkt. Demzufolge lässt sich nicht ausschließen, dass das Schmerzerleben der Demenzpatienten trotz erniedrigter Schwelle des RIII-Reflexes unverändert oder sogar vermindert ist.

Wie zu Anfang dieses Abschnittes erwähnt, zeigte sich die Latenz, Amplitude und Fläche der gemittelten RIII-Reflexkurve bei den Demenzpatienten im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden und den LKBlern unverändert. Da die gewählte Reizintensität zur Auslösung dieser gemittelten Reflexantwort sich nach der jeweiligen Reflexschwelle

richtete (5mA oberhalb der Reflexschwelle) und folglich den Demenzpatienten absolut gesehen geringere Reizintensitäten appliziert wurden, ist dieser Befund nicht weiter verwunderlich. Bei Applikation gleicher mA-Intensitäten wäre nach oben dargestellter Hypothese (mangelnde serotoninvermittelte Hemmung nozizeptiver Afferenzen) womöglich mit einer erhöhten Reflexamplitude und Reflexfläche bei den Demenzpatienten zu rechnen gewesen.

8.1.4. Herzratenreaktion

Im Gegensatz zu Befunden aus früheren Studien (siehe Abschnitt 4.3.2.2.) zeigte sich in der vorliegenden Studie die evozierte Herzratenreaktion nach noxischer Stimulation bei den Demenzpatienten im Vergleich zu den kognitiv gesunden Probanden nicht signifikant vermindert (siehe Abschnitt 7.2.4.). Die evozierte Herzratenreaktion in den Zeitfenster von 0 - 3, 3 - 6 und 6 - 9 Sekunden nach noxischer Stimulation wurde zwischen den Gruppen verglichen. Auf den ersten Blick erscheint dies recht verwunderlich, da sich die vorliegende Studie in Bezug auf den kognitiven Status der untersuchten Demenzpatienten (MMSE-Score), auf die Schmerzinduktionsmethode und auf die verwendete Reizintensitäten nicht erheblich von den anderen Studien unterscheidet (Benedetti et al. 2004, Rainero et al. 2000). Zwar untersuchten Benedetti et al. und Rainero et al. im Gegensatz zu uns ausschließlich Alzheimer-Patienten, jedoch scheint dies nicht der Grund für die kontroversen Befunde zu sein, da sich die Patienten mit vaskulärer (VD) und gemischter Demenz (MD) in ihren vegetativen Reaktionen nicht signifikant von den Alzheimer-Patienten unterschieden (siehe Abschnitt 7.3.). Möglicherweise trugen die jeweils verwendeten Ausschlusskriterien bezüglich Medikamenten mit Wirkung auf vegetative Reaktionen zu den kontroversen Befunden bei. Denn im Gegensatz zu Benedetti et al. (2004) und Rainero et al. (2000) wurden in der vorliegenden Studie Patienten, welche Medikamente mit Wirkung auf vegetative Reaktionen (z.B. Betablocker, Acetylcholinesterasehemmer) einnahmen, nicht von der Studie ausgeschlossen. Dies könnte zu höheren Varianzen innerhalb der einzelnen Gruppe geführt haben, was womöglich einer der Gründe dafür ist, dass sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der evozierten Herzratenreaktion abbilden ließen.

Ungeachtet dessen, dass sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der evozierten Herzratenreaktion objektivieren ließen, fanden sich dennoch Hinweise auf eine abgeschwächte vegetative Reaktion bei den Demenzpatienten. So zeigte sich die Herzratenreaktion der Demenzpatienten nach Applikation der noxischen Reize nicht

signifikant zur Baseline verändert (siehe Tabelle 20 im Abschnitt 7.2.4.), was darauf hindeutet, dass der noxische Reiz bei den Demenzpatienten kardiovaskulär nicht wirksam war. Im Gegensatz dazu erwies sich der noxische Reiz bei den alten kognitiv gesunden Probanden durchaus als kardiovaskulär wirksam, da die Herzratenreaktion nach Reizapplikation (zumindest in den Zeitfenstern 3 - 6 und 6 - 9 Sekunden) signifikant anstieg. Folglich liefern unsere Befunde dennoch Hinweise darauf, dass die vegetative Reaktion nach Schmerzstimulation bei Demenzpatienten reduziert zu sein scheint.

Der Grund dafür, dass sich nichtsdestoweniger keine signifikanten Gruppenunterschiede im Vergleich der Herzratenreaktionen der einzelnen Gruppen abbilden ließen, könnte in den sehr hohen Standardabweichungen liegen (siehe Abbildung 31 im Abschnitt 7.2.4.). Durch die hohe Varianz der evozierten Herzratenreaktion innerhalb der einzelnen Gruppen ließen sich signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nicht abbilden.

Frühere Studien interpretierten die abgeschwächte vegetative Schmerzreaktion der Demenzpatienten zumeist als Indikator eines verminderten Schmerzaffekts, der durch neuronale Degeneration in Strukturen des medialen Schmerzsystems bedingt sei (siehe Abschnitt 4.3.3.). Es ist jedoch nicht zwingend, dass eine verminderte schmerzevozierte Herzratenreaktion mit einem verminderten Schmerzaffekt einhergehen muss. So zeigte sich unter anderem in 2 neueren Studie dass der Zusammenhang zwischen Schmerzerleben und Herzratenreaktion oftmals nur sehr gering ist und hohen interindividuellen Schwankungen unterliegt (Donaldson et al. 2003, Tousignant-Laflamme et al. 2005). Diese Befunde lassen es fraglich erscheinen, ob die reduzierte bzw. die fehlende evozierte Herzratenreaktion der Demenzpatienten als eine Reduktion des Schmerzaffekts interpretiert werden kann.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit für die reduzierte Herzratenreaktion der Demenzpatienten (wie sie in anderen Studien gefunden wurde) bzw. für die fehlenden evozierte Herzratenreaktion der Demenzpatienten (wie sie im Rahmen der vorliegenden Studie auftrat) könnte sein, dass vom demenzbedingten Zelluntergang auch Regionen betroffen sind, welche maßgeblich an der Generierung der evozierten Herzratenreaktion beteiligt sind. Wie im Abschnitt 2.2.3.2. dargestellt, dominiert bei noxischer Stimulation die Funktion des Sympathikus. Die Aktivierung des Sympathikus erfolgt unter anderem über den Locus coeruleus, welcher über noradrenerge Mechanismen deszendierend in das Rückenmark projiziert und die Sympathikusaktivität vermittelt (Guaenet 1991, Lundberg 1996). Bei Demenzpatienten konnte sowohl Zelluntergang im Locus coeruleus (Busch et

al. 1997, Zarow et al. 2003) als auch eine damit im Zusammenhang stehende verminderte Noradrenalin-Konzentration (Matthews et al. 2002, Szot et al. 2006) nachgewiesen werden. Folglich wäre es denkbar, dass die fehlende evozierte Herzratenreaktion der Demenzpatienten nach noxischer Stimulation auf einer - durch neurodegenerative Prozesse vermittelten - verminderten Sympathikusaktivierung beruht.

Im Vergleich zu der mimischen Schmerzreaktion und der RIII-Reflexschwelle fielen die Gruppenunterschiede bezüglich der evozierten Herzratenreaktion in der vorliegenden Studie allerdings nur sehr gering aus (wie oben dargestellt ließen sich im Gruppenvergleich der evozierten Herzratenreaktion keine signifikanten Unterschiede abbilden). Was ist der Grund dafür, dass sich die evozierte Herzratenreaktion nach noxischer Stimulation (im Gegensatz zur mimischen Schmerzreaktion und zum RIII-Reflex) nicht signifikant durch die Demenz verändert zeigte? Es kommen mehrere Erklärungsmöglichkeiten in Frage. Wie oben erwähnt, war die Varianz in den Daten zur evozierten Herzratenreaktion sehr hoch. Dies war möglicherweise mitbedingt dadurch, dass die Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf vegetative Reaktionen kein Ausschlusskriterium war. Bei Ausschluss dieser Art von Medikamenten wäre es vielleicht möglich gewesen – ähnlich wie in früheren Studien – demenzassoziierte Veränderungen abzubilden. Aber auch dadurch, dass die Herzratenreaktion - im Vergleich zur mimischen Schmerzreaktion und zum RIII-Reflex - weniger schmerzspezifisch ist (ein Anstieg der Herzfrequenz ist Bestandteil fast jeder Form von psychophysischer Aktivierung) und zudem kaum in der Lage ist, unterschiedliche Schmerzstärken differentiell abzubilden (Möltner et al. 1990), ist es womöglich im Vergleich zu anderen Schmerzindikatoren schwieriger, demenzassoziierte Veränderungen in der Herzratenreaktion abzubilden.

8.1.5. Verlauf der Schmerzveränderungen über unterschiedliche Stadien der kognitiven Beeinträchtigung hinweg

Inwieweit sich demenzassoziierte Veränderungen im Schmerz über unterschiedliche Stadien der kognitiven Beeinträchtigung hinweg verändern (von Patienten mit einer LKB bis hin zu Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Demenz), wurde bislang noch nicht untersucht. Die Befunde der vorliegenden Studie weisen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und dem Ausmaß der Veränderungen in den experimentellen Schmerzreaktionen hin (siehe Abschnitte 7.2.2.1. und 7.2.3.2.). So zeigten sich die Veränderungen in der mimischen Schmerzreaktion und in

der Schwelle des RIII-Reflexes bereits in abgeschwächter Form bei den LKBlern und nahmen mit Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung monoton zu. Allerdings muss hier nochmals erwähnt werden, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine Querschnittsstudie handelt und der Verlauf der Schmerzveränderungen über unterschiedliche Stadien der kognitiven Beeinträchtigung hinweg nicht im Längsschnitt sondern im Querschnitt untersucht wurde.

Der Befund eines signifikanten Zusammenhanges zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung und dem Ausmaß der Schmerzveränderungen steht in Übereinstimmung mit der von vielen Autoren vertretenen Annahme, dass die LKB in den meisten Fällen ein Übergangsbereich von kognitiv gesundem Altern bis hin zur Demenz darstellt (siehe Abschnitt 4.1.4.6.). So zeigen sich bei den LKBlern nicht nur die für die Demenz typischen kognitiven Einbußen in abgeschwächter Form (insbesondere im mnestischen Bereich) (Davis & Rockwood 2004, DeCarli 2003), sondern Befunde aus neueren Studien konnten nachweisen, dass sich die demenztypischen Atrophien - ebenfalls in abgeschwächter Form - bereits bei den LKBlern nachweisen lassen (Becker et al. 2006, Fellgiebel et al. 2004, Markesberry et al. 2006, Yetkin et al. 2006). Vor dem Hintergrund eines kontinuierlichen Neuronenuntergangs, der zumeist schon Jahre vor den ersten dementiellen Symptomen auftritt (Drzezga et al. 2003, Godbolt et al. 2005, deLeon et al. 2004), ist es nicht verwunderlich, dass sich die demenzassoziierten Veränderungen im Schmerz bereits in geringfügiger Ausprägung bei den Personen mit leichter kognitiven Beeinträchtigung objektivieren lassen.

8.1.6. Unterschied zwischen den einzelnen Demenzformen

In der vorliegenden Studie fanden sich keine Hinweise darauf, dass sich Alzheimer-Patienten (AD), Patienten mit vaskulärer Demenz (VD) und Patienten mit gemischter Demenz (MG) im Schmerzerleben oder bezüglich der Schmerzkommunikation voneinander unterscheiden.

Scherder et al. (2003 und 2005) stellten die Hypothese auf, dass die im Rahmen von neurovaskulärer Pathologie entstehenden Deafferenzierungen zwischen kortikalen und subkortikalen Gebieten zu einer Intensivierung der affektiven Schmerzkomponente bei Patienten mit vaskulärer Demenz führen könnten (Scherder et al. 2003, Scherder et al. 2005), während die neurodegenerativen Veränderungen in limbischen Strukturen im Rahmen der Alzheimer-Demenz zu einer Abschwächung der affektiven Schmerzkomponente führen würden. Diese von Scherder et al. (2003 und 2005)

aufgestellte Hypothese lässt sich durch unsere Befunde nicht bestätigen. Der Vergleich zwischen Alzheimer-Patienten (AD) und Patienten mit vaskulärer Demenz (VD) erbrachte keine eindeutigen Hinweise darauf, dass Patienten mit VD schmerzempfindlicher waren als die Patienten mit AD. Weder in Hinsicht auf die subjektive Schmerzbewertung der Reize noch bezüglich des RIII-Reflexes oder der evozierten Herzratenreaktion wiesen die Vergleiche zwischen AD und VD auf bedeutsame Unterschiede hin. Allein die mimische Schmerzreaktion während Druckstimulation zeigte sich bei den Patienten mit VD bedeutsam erhöht. Die mimische Schmerzreaktion während elektrischer Stimulation allerdings unterschied sich nicht zwischen den beiden Demenzformen, so dass auch die mimische Schmerzreaktion nicht eindeutig Unterschiede zwischen AD und VD aufwies. Allerdings dürfen die Befunde der vorliegenden Studie auf Grund der relativ kleinen Stichprobengrößen in den einzelnen Demenzgruppen nur als erster Hinweis gewertet werden und weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben sind notwendig, um die Frage nach unterschiedlichen Einflüssen verschiedener Demenzformen auf den Schmerz eindeutig beantworten zu können.

Lassen sich unsere Befunde in weiteren Studien bestätigen, so stellt sich die Frage nach dem Grund dafür, dass sich die Demenzpatienten mit AD, VD und MD nicht deutlich in ihren experimentellen Schmerzreaktionen voneinander unterscheiden.

Obwohl der Verlauf der durch die neurofibrillären Bündeln ausgelösten Neurodegeneration im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung einem typischen Muster folgt (siehe Abschnitt 4.1.4.1.), kommt es dennoch in weiten Teilen subkortikaler und kortikaler Strukturen der Alzheimer-Patienten zu diffusen Atrophien; primär ausgelöst durch Amyloidablagerungen (Carter & Lipka 2001, Cummings et al. 1998, Spyres & Hyman 2004). Dabei finden sich Atrophien sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz (Haglund & Englund 2002, Kono et al. 2002, Lee & Markus 2006, Salat et al. 1999, Sugihara et al. 2004, Takahashi et al. 2002). Trotz unterschiedlicher Pathologie sind auch bei Patienten mit vaskulärer Demenz weite Teile des Kortex (kortikale wie subkortikale Strukturen) vom Neuronenuntergang betroffen. Dabei finden sich auch hier Läsionen sowohl in der grauen Substanz als auch in der weißen Substanz (Diehl & Kurz 2002, Esiri 2000, Schmidtke & Hull 2005). Natürlich gibt es wie in den Abschnitten 4.1.4.1. und 4.1.4.4. dargestellt deutliche Unterschiede zwischen den beiden Demenzformen, sowohl was die Neuropathologie, den Verlauf, die betroffenen Hirnstrukturen und die kognitiven Funktionseinbußen betrifft, dennoch ist das Maß an Überlappung zwischen beiden

Demenzformen erheblich. So deuten Befunde aus neuropsychologischen Studien darauf hin, dass sich Demenzpatienten mit einer AD und VD im allgemeinen kognitiven Status durchaus ähnlich sein können (Baillon et al. 2003, Boston et al. 2001, Graham et al. 2004, Traykov et al. 2005). Des Weiteren weisen neuere Befunde aus bildgebenden Studien und post-mortem Untersuchungen auf eine überraschend große Überschneidung in den neuropathologischen Veränderungen beider Demenzformen hin (Jellinger 2002, Kalaria 2003, Kalari & Ballard 1999, Sadowski et al. 2004, Wallin 1998). So fanden sich bei einer Vielzahl der Alzheimer-Patienten kleinere zerebro-vaskuläre Läsionen, während bei einer Vielzahl der Patienten mit vaskulärer Demenz Alzheimer-typische Plaqueablagerungen wie auch neurofibrillären Bündel nachweisbar waren. Ausgehend von diesen ausgedehnten neuropathologischen Überlappungen der AD und VD (und selbstverständlich der MD) ist es nicht verwunderlich, dass sich die Demenzformen nicht nur in Bezug auf das Profil kognitiver Funktionseinbußen ähneln, sondern auch das Schmerzerleben im Verlauf der AD, VD und MD von ähnlichen Veränderungen betroffen ist. In Zusammenhang mit Veränderungen im Schmerzerleben scheint vor allem von Bedeutung zu sein, dass sich Neuronenuntergang in den Raphe-Kernen sowie Veränderungen im serotonergen System sowohl bei Alzheimer-Patienten als auch bei Patienten mit vaskulärer Demenz nachweisen ließen (Aletrino et al. 1992, Court & Perry 2003, Hendrickson et al. 2004, Lanctot et al. 2001, Lyness et al. 2003, Yamamoto & Hirano 1985), so dass bei beiden Demenzformen die Möglichkeit einer defizitären endogenen Schmerzhemmung in Betracht gezogen werden kann. Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass auch die Beeinträchtigung im Arbeitsgedächtnis und deren Auswirkungen auf die Fähigkeit subjektive Schmerzbewertung vorzunehmen, wie auch die Defizite in der Schmerzantizipation und deren Auswirkung auf das Schmerzerleben bei Patienten mit AD und VD ähnlich ausfallen.

Entgegen der Hypothese von Scherder et al. (2003 und 2005) scheinen die neuropathologischen Überlappungen der AD und der VD in Hinsicht auf deren Einfluss auf den Schmerz stärker ins Gewicht zu fallen als die Unterschiede.

8.2. Demenzassoziierte Veränderungen im Schmerz - Verstärkung normaler altersassoziiierter Veränderungen?

Der Einfluss des Alters auf die Schmerzreagibilität unterschied sich deutlich von den demenzassoziierten Veränderungen im Schmerz.

Lediglich die evozierte Herzratenreaktion nach noxischer Stimulation zeigte sich bei den älteren Probanden reduziert, wohingegen die mimische Schmerzreaktion und die Schwelle des RIII-Reflexes – diese beiden Maße waren bei den Demenzpatienten signifikant verändert – durch das Alter nicht signifikant verändert waren. Bevor jedoch die Frage, inwieweit demenzassoziierte Veränderungen im Schmerz eine Verstärkung altersassoziierter Veränderungen darstellen, Thema der Diskussion sein soll, sollen zur Vorbereitung die Alterseffekte der vorliegenden Studie diskutiert werden. Unsere Befunde in Bezug auf die Alterseffekte im Schmerz stimmen weitestgehend mit der im Abschnitt 3.2. dargestellten experimentellen Datenlage aus anderen Studien überein. Zeigte sich in früheren Studien die Schmerzschwelle für elektrische Reize mit dem Alter nicht verändert (siehe Tabelle 1 im Abschnitt 3.2.1.), so ergaben sich in der vorliegenden Studie für die subjektive Bewertung der leichten bis mäßigen Intensitäten des Elektroreizes, wie auch für die Schwelle des RIII-Reflexes ebenfalls keine signifikanten Alterseffekte (siehe Abschnitt 7.1.1.). Die mechanische Schmerzschwelle zeigte sich in unserer Studie bei den älteren Probanden unverändert, was jedoch nur teilweise mit früheren Befunden übereinstimmt. Wie aus Tabelle 1 im Abschnitt 3.2.1. zu entnehmen ist, weist die Mehrzahl der Befunde auf eine erniedrigte mechanische Schmerzschwelle mit dem Alter hin, wobei die Befundlage hierzu noch recht heterogen ist. Die relativ großen Abstände zwischen den Reizintensitäten welche im Rahmen dieser Studie verwendet wurden (der Abstand betrug jeweils 1 kg), könnte dazu beigetragen haben, dass unsere berechnete mechanische Schmerzschwelle nicht sensitiv genug war mögliche Altersunterschiede abzubilden.

Alterseffekte auf die mimische Schmerzreaktion, den RIII-Reflex und die schmerzevozierten Herzratenreaktion wurden bislang noch nicht untersucht. Unserer Befunde weisen darauf hin, dass die mimische Schmerzreaktion und der RIII-Reflex sich mit dem Alter nicht zu verändern scheinen (siehe Abschnitte 7.1.2. und 7.1.3.), wohingegen die evozierte Herzratenreaktion nach noxischer Stimulation signifikant abnahm (siehe Abschnitt 7.1.4.). Die verminderte evozierte Herzratenreaktion der älteren Probanden steht im Einklang mit Altersbefunden einer im Allgemeinen abgeschwächten kardiovaskulären Reagibilität sowie reduzierten vegetativen Reaktionen (Gautschy et al. 1986, Gerritsen et al. 2003, Kaijser & Sachs 1985, Piha 1993). Eine weitere Ursache für die verminderte evozierte Herzratenreaktion der älteren Probanden könnte darin liegen, dass einige ältere Probanden kardial wirksame Medikamente einnahmen, während in der jüngeren Altersgruppe niemand solche Medikamente einnahm. Zwar unterschied sich die Herzratenreaktion der älteren Probanden mit kardial wirksamen Medikamenten nicht von

der Herzratenreaktion der älteren Probanden ohne kardial wirksame Medikamente ($p=0.465$), dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Einnahme dieser Medikamente zur insgesamt abgeschwächten Herzratenreaktion der älteren Probanden beigetragen hat.

In Hinsicht auf die Bedeutung der altersbedingten verminderten Herzratenreaktion bleibt unklar, ob diese verminderte evozierte Herzratenreaktion mit Veränderungen im Schmerzerleben selbst einhergeht. Es scheint jedoch eher unwahrscheinlich, dass die reduzierte Herzratenreaktion nach noxischer Stimulation ein Indikator für einen verminderten Schmerzaffect sein könnte – diese Schlussfolgerung wurde oft bei Demenzpatienten gezogen. So weist die altersassoziierte Abnahme der Toleranzschwelle (Collins & Stone 1966, Edwards & Fillingim 2001, Pickering et al. 2002, Walsh et al. 1989, Woodrow et al. 1972) und die verminderte endogene Schmerzhemmung (siehe Abschnitt 3.2.3.) eher auf ein erhöhtes Schmerzerleben bei älteren Personen hin.

Inwieweit tragen die Befunde der vorliegenden Studie zu einem besseren Verständnis des Einflusses des Alters auf das Schmerzerleben bei? Neue Erkenntnisse liefert der Befund, dass der RIII-Reflex (Schwelle; Latenz, Amplitude und Fläche der Reflexkurve) mit dem Alter nicht verändert ist. Dies deutet darauf hin, dass die spinale Verarbeitung nozizeptiver Information keinen Alterseinflüssen unterliegt. Die altersassoziierten Veränderungen in der Schmerzverarbeitung scheinen folglich eher supra-spinale Strukturen zu betreffen, welche keinen direkten Einfluss auf die spinale Verarbeitung nozizeptiver Informationen haben - zumindest auf der Höhe der für den RIII-Reflex relevanten Rückenmarkssegmente L4 - S2 (siehe Abschnitt 2.2.3.1.).

Ein erfreulicher Befund ist, dass die mimische Schmerzreaktion der älteren Probanden sich nicht signifikant von der Mimikreaktion der jüngeren Probanden unterschied. Es wäre denkbar gewesen, dass ältere Personen auf Grund längerer Schmerzerfahrungen, mehr klinischer Schmerzen, usw. im Vergleich zu jüngeren Personen stoischer im Schmerzausdruck werden. Die Befunde von zwei sehr interessanten Studien von Yong et al. (2001 und 2003) liefern Hinweise darauf, dass Personen mit dem Alter eine stoischere Haltung gegenüber Schmerzen entwickeln. So zeigten sich ältere Personen zögerlicher, Schmerzempfindungen als schmerzhaft zu bezeichnen und nahmen Schmerzen vielmehr als jüngere Personen als gegeben hin. Die Autoren (Yong et al. 2001 und 2003) leiten aus diesen Befunden ab, dass bei älteren Personen eine sorgfältige Schmerzanamnese notwendig ist, um zu verhindern, dass Schmerzen unentdeckt und somit unbehandelt bleiben. Diese stoische Haltung gegenüber Schmerzen scheint sich erfreulicherweise nicht

in der Mimikreaktion widerzuspiegeln, denn die älteren Probanden kommunizierten ihr Schmerzerleben in ähnlicher Weise wie die jüngeren Probanden über die Mimikreaktion. Folglich könnte die Erfassung der mimischen Schmerzreaktion einen wichtigen Beitrag dazu leisten, dass auch bei älteren Personen mit einer Reaktionstendenz zu stoischen Schmerzurteilen Schmerzen nicht unentdeckt bleiben.

Inwieweit eignen sich nun die Befunde zu den Alterseffekten zur Erklärung der demenzassoziierten Veränderungen im Schmerz? Auf den ersten Blick scheinen sich die Alterseffekte deutlich von den demenzassoziierten Veränderungen zu unterscheiden. So zeigten sich bei den Demenzpatienten die Schwelle des RIII-Reflexes und die mimische Schmerzreaktion signifikant verändert, wohingegen sich bei diesen beiden Schmerzreaktionen keine Alterseffekte nachweisen ließen. Folglich scheinen die Daten der vorliegenden Studie nahe zu legen, dass die Demenz und das Alter einen qualitativ völlig anderen Einfluss auf das Schmerzerleben nehmen.

Unabhängig vom Schmerzerleben wurde die Frage, inwieweit die Demenz nur eine Art „schnelleres Altern“ darstellt oder ob die Demenz sich qualitativ völlig von Altersveränderungen unterscheidet, in den letzten Jahren kontrovers diskutiert (Arriagada et al. 1992, Bartzokis et al. 2003, Brayne & Calloway 1988, Double et al. 1996, Ohnishi et al. 2001, Price 1993, Salat et al. 1999). Neuere Befunde aus bildgebenden Studien deuten jedoch übereinstimmend darauf hin, dass sich Altersveränderungen und demenzassoziierte Veränderungen im ZNS erheblich unterscheiden und nicht von einem Kontinuum von gesundem Altern bis hin zur Demenz ausgegangen werden kann (Bartzokis et al. 2003, Ohnishi et al. 2001, Salat et al. 1999). Diese Annahme einer qualitativ unterschiedlichen Hirnpathologie steht im Einklang zur Befundlage unserer Studie. So könnten die unterschiedlichen Veränderungen von Alter und Demenzerkrankung im ZNS erklären, weshalb sich der Einfluss des Alters auf die erhobenen Schmerzreaktionen deutlich vom Einfluss der Demenz unterscheidet.

Betrachtet man jedoch die vermuteten zugrunde liegenden Mechanismen altersassoziierter Veränderungen im Schmerz wie sie in der Literatur diskutiert werden, mit den zugrunde liegenden Mechanismen demenzassoziierter Veränderungen wie sie im Rahmen der vorliegenden Studie diskutiert werden, so ähneln sich diese in Teilen. Wie oben ausgeführt (Abschnitt 8.1.3.) diskutieren wir die reduzierte Schwelle des RIII-Reflexes bei den Demenzpatienten unter anderem vor dem Hintergrund einer verminderten endogenen Schmerzhemmung. Auch bei älteren kognitiv gesunden Personen scheint die endogene

Schmerzhemmung defizitär zu sein. So zeigten sich der schmerzhemmende Effekt von hohem Blutdruck sowie die endogene Schmerzhemmung durch akuten Schmerz mit dem Alter abgeschwächt (wards et al. 2001 und 2003, Washington et al. 2000). Als Erklärung für die verminderte endogene Schmerzhemmung werden altersassoziierte Veränderungen in opioidergen, GABAergen und serotonergen Neurotransmitterhaushalt diskutiert (Edwards et al. 2003, Gibson & Fillingim 2004).

Das komplexe System der endogenen Schmerzhemmung - an dem unterschiedliche subkortikale und kortikale Strukturen (z.B. periaquäduktales Grau, Locus coeruleus, Raphe-Kerne) und unterschiedliche Neurotransmitter (Serotonin, Noradrenalin, GABA, endogene Opiode) beteiligt sind (siehe Abschnitt 2.1.) - scheint sowohl mit dem Alter als auch im Verlauf der Demenzerkrankung Veränderungen zu unterliegen. Auf Grund der unterschiedlichen Alters- und Demenzveränderungen im ZNS ist jedoch anzunehmen, dass die altersassoziierten und die demenzassoziierten Veränderungen jeweils unterschiedliche Teile des Schmerzhemmsystems betreffen, es jedoch in beiden Fällen zu einer Abschwächung der endogenen Schmerzhemmung kommen könnte.

Dieser Schluss ist jedoch nur sehr spekulativ, da bislang in den Studien zu Altersveränderungen im Schmerz und in den Studien zu Demenzveränderungen im Schmerz kaum vergleichbare Testparadigmen eingesetzt wurden. Vor allem fehlen bislang Untersuchungen welche die endogene Schmerzhemmung bei Demenzpatienten untersuchen. Erst wenn Studien vorliegen, in denen vergleichbare Testparadigmen zur Untersuchung der endogenen Schmerzhemmung sowohl bei älteren Probanden als auch bei Demenzpatienten eingesetzt werden, können Schlüsse darüber gezogen werden, inwieweit die Demenz auf ein bereits durch das Alter defizitäres System der endogenen Schmerzhemmung trifft und auf demenzspezifische Weise die inhibitorische Störung weiter verstärkt. Vorläufig lässt sich aus der Befundlage unserer Studie (und anderer Studien) nur schließen, dass sich der Einfluss der Demenz auf den experimentellen Schmerz deutlich vom Einfluss des Alters unterscheidet und somit die demenzassoziierte Veränderungen im Schmerz nicht als bloße Verstärkung altersassoziiierter Veränderungen zu interpretieren sind.

8.3. Methodische Aspekte

Das Design der vorliegenden Studie war auf die Untersuchung von kognitiv beeinträchtigten Personen ausgerichtet, was mit Nachteilen verbunden war. So musste ein Design bzw. Methoden gewählt werden, die ein möglichst geringes Maß an kognitiven Anforderungen und Compliance erforderten und auch bei Demenzpatienten mit erheblichen kognitiven Einbußen durchführbar waren. Aus diesem Grund sahen wir auch von der Erhebung der Toleranzschwelle ab, da hierfür valide subjektive Schmerzangaben die Voraussetzung sind, um sicherzustellen, dass die Demenzpatienten nicht extremen/nicht mehr tolerablen Schmerzintensitäten ausgesetzt sind. Allerdings ist hierdurch der Vergleich der vorliegenden Studie mit Befunden aus früheren Studien eingeschränkt, die gerade im Toleranzschwellenbereich signifikante Unterschiede zwischen den Demenzpatienten und den Kontrollprobanden in Hinsicht auf die subjektive Bewertung der Reize fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.). Der Grund dafür, dass sich in früheren Studien insbesondere im Toleranzschwellenbereich demenzassoziierte Veränderungen abbilden ließen, könnte der sein, dass die subjektive Bewertung der Schmerztoleranz höhere kognitive Anforderung an den Probanden stellt als z.B. die Bewertung der Schmerzschwelle. Ist bei der Erhebung der Schmerzschwelle lediglich die sensorische Unterscheidung zwischen „kein Schmerz“ und „leichter Schmerz“ zu treffen, so schließt die Unterscheidung zwischen „noch tolerabler Schmerz“ und „nicht mehr tolerabler Schmerz“ nicht allein sensorische sondern auch motivationale, emotionale und kognitive Prozesse mit ein. So wäre es denkbar, dass demenzassoziierte Veränderungen in der Toleranzschwelle nicht Ausdruck einer erhöhten Schmerztoleranz sind, sondern lediglich darauf zurückzuführen sind, dass ein Teil der Demenzpatienten kognitiv zu beeinträchtigt war, um den Übergangsbereich zwischen noch tolerabler und nicht mehr tolerabler Schmerzempfindung exakt anzugeben.

Es waren noch weitere Nachteile damit verbunden, dass das Studiendesign der vorliegenden Studie für die Untersuchung von Demenzpatienten konzipiert war. So waren das Design und die gewählten Methoden nur bedingt optimal für die Untersuchung altersassoziierter Veränderungen im Schmerzerleben. Für die Untersuchung von Alterseffekten auf die Schmerzwahrnehmung wäre es wünschenswert gewesen ein breiteres Spektrum an Reizintensitäten und an Reizarten (phasische und tonische Reize) zu applizieren. Dessen ungeachtet lieferten unsere Befunde dennoch relevante Neuigkeiten für

das Verständnis altersassoziierter Veränderungen im Schmerz (unveränderte Schwelle des RIII-Reflexes, unveränderte mimische Schmerzreaktion (siehe Abschnitt 8.2.)).

Ein weiteres Problem stellt der Bildungsgrad in den einzelnen Probandengruppen dar. So lag das Bildungsniveau der kognitiv gesunden Probanden weit über dem Bildungsniveau der LKBler und der Demenzpatienten (siehe Tabelle 3 im Abschnitt 6.1.1.). Zwar stimmt dies mit Befunden überein, die ein niedriges Bildungsniveau als Risikofaktor für die Entwicklung einer LKB bzw. einer Demenz anführen (Fritsch et al., 2001; Fritsch et al., 2002; Scarmeas & Stern, 2004; Stern et al., 1999), jedoch besteht auch die Möglichkeit, dass einige Probanden auf Grund ihres niedrigen Bildungsniveaus (und nicht allein auf Grund demenzassoziierter kognitiver Einbußen) fälschlicherweise der Gruppe der LKBler bzw. der Demenzpatienten zugezählt wurden. Da der SIDAM (die Einteilung in die einzelnen Gruppen erfolgte über den Leistungsteil dieses Verfahrens, siehe Abschnitt 6.1.2.) nicht bildungsnormiert ist, kann das Risiko von falsch positiven Entscheidungen (α -Fehler) nicht ausgeschlossen werden. Der Versuch bildungsspezifische Normen für den SIDAM zu erstellen, ist bislang nur begrenzt gelungen. So veröffentlichten Busse et al. (2002) bildungsspezifische Referenzwerte für den Leistungsteil des SIDAM, jedoch beziehen sich diese nur auf die Altersgruppe der über 75 Jährigen (im SIDAM beziehen sich die Referenzwerte auf eine Altersgruppe ab dem 60. Lebensjahr). Ferner geben Busse et al. Cut-Off-Werte für die Einteilung in die Gruppe der LKBler an, die mit den Cut-Off-Werten von Busse et al. für die Einteilung in die Demenzgruppe identisch sind, ohne dass diese sehr verwirrenden Angaben von den Autoren kritisch diskutiert werden. Aus diesen Gründen haben wir im Rahmen dieser Studie zur Einteilung in die Gruppen der kognitiv Gesunden, der LKBler und der Demenzpatienten nicht die bildungsspezifischen Referenzwerte von Busse et al. (2002) herangezogen.

8.4. Schlussdiskussion und Ausblick

Zusammenfassend zeigten sich in der vorliegenden Studie, bei den Demenzpatienten nach Druck- und Elektrostimulation eine Zunahme der mimischen Schmerzreaktion und eine Abnahme der Schwelle des RIII-Reflexes. Interessanterweise zeigten sich diese Veränderungen bereits in abgeschwächter Form bei den Probanden mit einer LKB und nahmen mit Anstieg der kognitiven Beeinträchtigung monoton zu. Bezüglich der Interpretation der demenzassozierten Veränderungen in der mimischen Schmerzreaktion

und der Reflexschwelle sind mehrere Interpretationsmöglichkeiten denkbar. So weist die gesteigerte mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten auf ein möglicherweise gesteigertes Schmerzerleben hin. Aber auch die verminderte Fähigkeit der Demenzpatienten zur Antizipation der Schmerzreize und die daraus resultierende gesteigerte Überraschungskomponente der Reize könnten zu der gesteigerten Mimikreaktion beigetragen haben (siehe Abschnitt 8.1.2.). Die verminderte RIII-Reflexschwelle bei den Demenzpatienten wiederum deutet auf einen stärkeren Einstrom nozizeptiver Impulse aus dem ZNS hin, was die Grundlage für ein erhöhtes momentanes wie zukünftiges Schmerzerleben sein könnte (siehe Abschnitt 8.1.3.). Aber auch eine demenzassoziierte verminderte Erregungsschwelle der Motoneuronen, sowie eine höhere Schreckreaktion auf die Reize (bedingt durch die verminderte Fähigkeit zur Schmerzantizipation) könnten Einfluss auf die Schwelle des RIII-Reflexes genommen haben.

Bei gemeinsamer Betrachtung der Daten zur demenzassoziierten Steigerung der Mimikreaktion und zur demenzassoziierten Abnahme der Schwelle des RIII-Reflexes weisen diese auf ein erhöhtes Schmerzerleben bei Demenzpatienten hin. Inwieweit dieses erhöhte Schmerzerleben primär durch demenzbedingte neuropathologische Veränderungen in schmerzrelevanten ZNS-Strukturen verursacht ist, kann jedoch nicht eindeutig beantwortet werden. Sicherlich tragen die kognitiven Einbußen der Demenzpatienten - und die damit verbundene verminderte Fähigkeit zur Antizipation der Schmerzreize (Beginn der Stimulation, Dauer und Verlauf der Stimulation, Intensität der applizierten Reize, usw.) - auch erheblich dazu bei, dass auf Grund von Überraschungs- bzw. Schreckreaktionen die schmerzindikativen Parameter „Mimikreaktion“ und „RIII-Reflexschwelle“ bei den Demenzpatienten stärker ausfielen. Überraschungs- bzw. Schreckreaktionen sind jedoch sicherlich nicht alleiniger Grund für die demenzassoziierten Veränderungen, zumal die mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten im Vergleich zu den kognitiv unbeeinträchtigten Probanden nicht in einem größerem Umfang durch schmerzunspezifischer Mimikreaktionen (wie z.B. Überraschungs- oder Schreckreaktionen) überlagert war.

In Bezug auf die demenzbedingten neuropathologischen Veränderungen in schmerzrelevanten ZNS-Gebieten, so könnten unsere Befunde (erhöhtes Schmerzerleben der Demenzpatienten) dadurch erklärt werden, dass vor allem ZNS-Strukturen betroffen sind, welche maßgeblich an der endogenen Schmerzhemmung beteiligt sind. So fand sich

bei Demenzpatienten Neuronenuntergang im Locus coeruleus und den Raphe-Kernen. Auch der Neurotransmitter Serotonin - welcher ebenfalls maßgeblich an der endogenen Schmerzhemmung beteiligt ist - ist bei Demenzpatienten in seiner Konzentration vermindert. Demzufolge scheint es möglich, dass schmerzhemmende Prozesse im Verlauf der Demenzerkrankung zunehmend defizitär werden und in einem erhöhten Schmerzerleben der Demenzpatienten resultieren könnten.

Diese Schlussfolgerung steht im Gegensatz zu Schlussfolgerungen früherer experimenteller Studien, die – zumindest bei Alzheimer-Patienten – von einem verminderten Schmerzaffekt ausgegangen sind (siehe Abschnitt 4.3.3.). Als Erklärung für diesen verminderten Schmerzaffekt wurde neuronale Degeneration in Gebieten des medialen Schmerzsystems angeführt (siehe Abbildung 8 im Abschnitt 4.3.3.). Kritisch muss allerdings an den früheren Studien zum Einfluss der Demenz auf das Schmerzerleben angemerkt werden, dass sich deren Befundlage primär auf subjektive Schmerzangaben der Probanden stützte. Demenzpatienten sind jedoch ab mittlerem Demenzstadium - womöglich auf Grund von Einbußen im Arbeitsgedächtnis - nicht mehr in der Lage, valide Schmerzangaben zu machen. Demnach erscheinen subjektive Schmerzangaben der Demenzpatienten keine geeignete Basis für die Untersuchung demenzassoziierter Veränderung im Schmerzerleben zu sein. In der vorliegenden Studie ließen sich basierend auf nonverbalen Schmerzindikatoren (Mimikreaktion, Herzratenreaktion und RIII-Reflex) keine Hinweise auf einen verminderten Schmerzaffekt bei den Demenzpatienten finden, sondern es fanden sich im Gegenteil Hinweise auf ein stärkeres Schmerzerleben. Demzufolge scheint der Neuronenverlust in Gebieten des medialen Schmerzsystems einen geringeren Einfluss auf das Schmerzerleben von Demenzpatienten zu nehmen, als vermutlich der Neuronenverlust in Strukturen die an schmerzhemmenden Prozessen beteiligt sind.

Diese Hypothese einer defizitären endogenen Schmerzhemmung ist jedoch nur spekulativ und müsste durch weitere Studien untersucht werden. Dies könnte zum Beispiel durch experimentelle Untersuchung der Schmerzhemmung durch akuten Schmerz (DNIC) bei Demenzpatienten geschehen. Chitour et al. (1982) konnte nachweisen, dass der schmerzhemmende Effekt von DNIC (neben opioidergen Mechanismen) auf serotonerger Neurotransmission beruht. Demgemäß dürfte – bei der Annahme einer defizitären serotonerg vermittelten Schmerzhemmung - der DNIC Effekt bei den Demenzpatienten deutlich geringer ausfallen. Zur Überprüfung dieses DNIC Effekts würde sich der RIII-

Reflex anbieten, da sich so weitestgehend unabhängig von subjektiven Schmerzangaben Inhibition nachweisen lassen könnte. Außerdem hat sich der RIII-Reflex in der Untersuchung von DNIC in der Forschung bereits etabliert (DeBroucker et al. 1990, Le Bars et al. 1992, Villanueva & Le Bars 1995, Willer et al. 1989 und 1990).

Ein weiteres interessantes Ergebnis der vorliegenden Studie war, dass sich der Einfluss unterschiedlicher Demenzformen auf das Schmerzerleben scheinbar nicht voneinander unterscheidet. Ungeachtet dessen, dass es zwischen der Alzheimerdemenz (AD) und der vaskulären Demenz (VD) erhebliche Unterschiede bezüglich der Neuropathologie, der betroffenen ZNS-Strukturen, des Verlaufs, der neuropsychologischen Einbußen und der Verhaltensauffälligkeiten gibt, unterschied sich in der vorliegenden Studie der Einfluss der unterschiedlichen Demenzformen auf die schmerzevozierten Reaktionen nicht voneinander. Dies könnte zum einen darin begründet sein, dass schmerzrelevante ZNS-Strukturen in ähnlicher Weise bei AD und VD verändert sind. Zumindest für Strukturen (z.B. Raphe-Kerne) und Neurotransmitter (z.B. Serotonin) welche an der endogenen Schmerzhemmung erheblich beteiligt sind, ließen sich sowohl bei Alzheimer-Patienten als auch bei Patienten mit vaskulärer Demenz Veränderungen nachweisen (siehe Abschnitt 8.1.6.). Zum anderen scheint es zwischen beiden Demenzformen auch bezüglich der kognitiven Leistungseinbußen große Überschneidungen zu geben (Looi und Sachdev 1999). So unterscheiden sich Patienten mit AD bezüglich der Defizite im Arbeitsgedächtnis - dem Arbeitsgedächtnis kommt womöglich eine zentrale Rolle bei der Fähigkeit zur subjektiven Schmerzbewertung zu (siehe Abschnitt 8.1.1.) - nicht von Patienten mit VD (Looi und Sachdev 1999). Auch die beeinträchtigte Fähigkeit zur Schmerzantizipation wird sich vermutlich nicht zwischen Demenzpatienten mit AD und VD unterscheiden.

Einschränkend muss hier jedoch erwähnt werden, dass die Stichprobengröße in den einzelnen Demenzgruppen sehr gering waren, so dass die Befunde nur als erster Hinweis gewertet werden können. Es wäre wünschenswert, die Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Demenzformen auf das Schmerzerleben mit größeren Stichprobengrößen zu wiederholen.

Die Befunde unserer Studie weisen des Weiteren darauf hin, dass sich der Einfluss der Demenz auf die Schmerzverarbeitung von altersassoziierten Veränderungen unterscheidet und die Demenz nicht als bloße Verstärkung normaler altersassoziiertter Veränderungen zu

interpretieren ist. Inwieweit es sowohl mit dem Alter als auch im Verlauf der Demenzerkrankung zu Veränderungen in der endogene Schmerzhemmung kommt, muss durch weitere Studien geklärt werden.

8.4.1. Praktische Relevanz der Befunde

Ein sehr wichtiger Befund der vorliegenden Studie bestand darin, dass wir belegen konnten, dass die mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten im Vergleich mit der mimischen Schmerzreaktion von kognitiv unbeeinträchtigten Probanden nicht an Schmerzspezifität verliert. Folglich scheint die Mimikreaktion bei Demenzpatienten als Kommunikationskanal weitaus länger als die Fertigkeit subjektive Schmerzangaben zu machen, erhalten zu bleiben. Dies lässt hoffen, dass die mimische Schmerzreaktion eine zuverlässige und informative Alternative zur eingeschränkten verbalen Schmerzkommunikation der Demenzpatienten darstellen kann.

Inwieweit eignet sich jedoch die Erfassung der mimischen Schmerzreaktion als Indikator des Schmerzerlebens im klinischen Alltag? Dies hängt primär davon ab, wie die mimische Schmerzreaktion erfasst und analysiert werden soll. In der vorliegenden Studie setzten wir das Facial Action Coding System zur Analyse der mimischen Schmerzreaktion ein. Die Analyse der mimischen Schmerzreaktion mit Hilfe des FACS ist allerdings auf Grund der sehr zeitaufwendigen Analyse (die Mimikreaktion muss auf Video aufgenommen werden, um im Anschluss daran in Zeitlupe analysiert zu werden) nicht für den klinischen Alltag geeignet. Es scheint jedoch möglich, die aufwendige und sehr detaillierte Kodierweise des FACS (in der Regel wird jegliche mimische Bewegung, vom Lidschlag bis hin zu „mit der Zunge über die Lippen fahren“ kodiert) auf wenige schmerzrelevante Bewegungen zu reduzieren und die FACS-Kodierung hierdurch für die klinische Praxis zugänglich zu machen. Dies wurde bereits in einer sehr bemerkenswerten Studie von Solomon et al. (1997) versucht umzusetzen. Die Autoren entwickelten ein 30minütiges Trainingsprogramm, das basierend auf der Analyse von Prkachin (1992) die Probanden auf 4 schmerzspezifische Muskelbewegungen (siehe Abbildung 2 im Abschnitt 2.2.2.1.) sensitivieren sollte. Salomon et al. (1997) berichteten, dass das Training einen signifikanten Effekt auf die Fähigkeit hatte, das Schmerzerleben anderer an Hand der Mimikreaktion einschätzen zu können. Die Autoren schließen daraus, dass bereits nach einem 30minütigen Training die Detection von mimischen Schmerzreaktionen (in Echtzeit) signifikant verbessert werden kann. Dieser Befund ist sehr erfreulich, weist er doch darauf hin, dass die aus den FACS-Analysen gewonnene Erkenntnis über die

mimische Schmerzreaktion auch im klinischen Alltag zu nutzen ist. Auch der sehr überschaubare zeitliche Rahmen des Trainings (30 Minuten) macht dieses Training für die klinische Praxis attraktiv. Ein Training dieser Art für medizinisches oder pflegerisches Fachpersonal könnte ein erster Schritt in die Richtung bedeuten, im klinischen Alltag objektive, reliable und valide Alternativen zum verbalen Schmerzbericht zu etablieren. Es ist zu hoffen, dass in Zukunft weiterführende Forschung auf diesem Gebiet stattfinden wird.

Auch in Hinsicht auf die schmerztherapeutische Behandlung von Demenzpatienten sind die Daten der vorliegenden Studie von praktischer Relevanz. Wie im Abschnitt 4.2. dargestellt, weisen klinische Studien darauf hin, dass Demenzpatienten im Vergleich zu kognitiv unbeeinträchtigten Personen gleichen Alters deutlich weniger Schmerzmittel erhalten (siehe auch Abbildung 4b). Unsere Daten weisen beunruhigender Weise in die Richtung, dass mit fortschreitendem dementiellen Abbau das Erleben von Schmerz nicht weniger wahrscheinlich, sondern möglicherweise sogar verstärkt wird. Vor diesem Hintergrund deutet die verminderte Schmerzmitteleinnahme bei Demenzpatienten auf eine therapeutische Unterversorgung von Demenzpatienten hin, die ihre primäre Ursache vermutlich in der sehr mangelhaften Kommunikation von Schmerz hat.

Erschreckenderweise gibt es unabhängig von unseren Befunden (verminderte Schmerzmittelgabe bei gesteigerter Schmerzwahrnehmung der Demenzpatienten) noch weitere Hinweise darauf, dass bei Demenzpatienten eine Schmerzmittelunterversorgung vorliegt. So berichten Benedetti et al. (2006) in einer neueren Studien, dass bei Alzheimer-Patienten der positive Erwartungseffekt einer schmerztherapeutischen Behandlung nicht auftritt (bei kognitiv unbeeinträchtigten Personen lies sich nachweisen, dass die therapeutische Wirkung von Analgetika größer ist, wenn die Personen wussten, dass sie ein Schmerzmittel bekamen im Gegensatz zur „verdeckten“ Schmerztherapie (Colloca et al. 2004)). Die analgetische Wirkung einer offenen schmerztherapeutische Behandlung fiel bei den Demenzpatienten auf Grund des fehlenden Erwartungseffekt deutlich geringer aus als bei der kognitiv gesunden Kontrollgruppe. Die Autoren schließen daraus, dass in der schmerztherapeutischen Behandlung von Demenzpatienten höhere Dosen eingesetzt werden müssen, um den Verlust des analgetischen Erwartungseffekts zu kompensieren.

Von praktischer Relevanz sind auch unsere Hypothesen bezüglich des Einflusses der kognitiven Defizite auf die unterschiedlichen Schmerzreaktionen. So erklären wir die

eingeschränkte Fähigkeit der Demenzpatienten zur subjektiven Schmerzbewertung der Reize (wie sie im Rahmen dieser Studie ab mittlerem Demenzschweregrad beobachtet wurde) durch demenzassoziierte Einbußen im Arbeitsgedächtnis. Träfe dies wirklich zu, so würde dies bedeuten, dass der Einsatz von Ratingskalen zur subjektiven Schmerzeinschätzung bei Demenzpatienten (ab mittlerem Schweregrad der Erkrankung) prinzipiell nicht empfehlenswert ist. In den letzten Jahren wurden jedoch immer wieder neue Versuche unternommen Ratingskalen zu erstellen, die auch bei Demenzpatienten einsetzbar sind (Chibnall & Tait 2001, Fuchs-Lacelle & Hadjistavropoulos 2004, Krulewitsch et al. 2000, Pautex et al. 2005, Warden et al. 2003). Die Autoren versuchen dies zumeist dadurch zu gewährleisten, dass die Antwortkategorien möglichst einfach und anschaulich gehalten werden. Diese Versuche zielen jedoch lediglich auf eine bessere Verständlichkeit der Skalen ab, die demenzassoziierte Beeinträchtigung im Arbeitsgedächtnis (Speicherung der Schmerzempfindung über mehrere Sekunden hinweg, Vergleich dieser Empfindung mit Inhalten aus dem Langzeitgedächtnis und mit den dargebotenen Kategorien) bleibt dahingegen bestehen.

Auch die womöglich verminderte Fähigkeit der Demenzpatienten zur Schmerzantizipation (diese Hypothese diskutieren wir im Zusammenhang mit den demenzassoziierten Veränderungen in der Mimikreaktion und in der Schwelle des RIII-Reflexes) ist von praktischer Relevanz. So sollte in der klinischen Praxis bei schmerzinduzierenden Maßnahmen (z.B. Blutabnahme), bei schmerzhaften Untersuchungen (z.B. Darmspiegelungen), sowie bei schmerzhaften physiotherapeutischen Übungen (z.B. nach Frakturen) berücksichtigt werden, dass die Demenzpatienten nicht in der Lage sind, sich für den Schmerz bereitzumachen (Bereitstellung von Copingstrategien, Aktivierung inhibitorischer Prozesse, usw.). Dies macht eine möglichst behutsame Vorgehensweise bei der Untersuchung von Demenzpatienten notwendig. Schmerzvorbereitende Erklärungen hingegen scheinen bei Demenzpatienten wenig hilfreich zu sein.

9. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation hatte zum Ziel, den Einfluss der Demenz auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation zu untersuchen.

Der theoretische Teil begann mit einer Einführung in die Kernvariable, d.h. es wurden die peripheren und zentralen Anteile des schmerzverarbeitenden Systems kurz dargestellt (Kap. 2.1.). Es folgte eine Übersicht über die gängigsten Methoden der experimentellen Schmerzerfassung (Kap. 2.2.). Anschließend folgte ein Kapitel (Kap. 3.), das zum Ziel hatte, altersassoziierte Veränderungen im Schmerzerleben darzustellen, um darauf aufbauend demenzassoziierte Veränderungen von altersassoziierten Veränderungen abgrenzen zu können. Das Hauptthema der vorliegenden Arbeit, nämlich der Einfluss der Demenz auf das Schmerzerleben, wurde im folgenden Kapitel thematisiert (Kap. 4). In diesem Zusammenhang wurde ein grober Überblick über die Demenz und die unterschiedlichen Demenzformen gegeben. Der Schwerpunkt dieses Kapitels lag jedoch auf der experimentellen Befundlage zum Einfluss der Demenz auf das Schmerzerleben und die Schmerzkommunikation. Auf der Grundlage dieser theoretischen Erwägungen folgte die Ableitung von Fragestellungen und Hypothesen (Kap. 5.).

Fragestellung:

Die Hauptfragestellung bezog sich darauf, inwieweit Demenzerkrankungen zu Veränderungen im Schmerzerleben und in der Schmerzkommunikation führen. Es bestand ferner die Frage, ob sich diese demenzassoziierte Veränderungen bereits bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (LKB) nachweisen lassen und inwieweit diese Veränderungen mit Zunahme der kognitiven Einbußen zunehmen. Weiterhin wurde untersucht, inwieweit sich der Einfluss unterschiedlicher Demenzformen (Alzheimerdemenz, vaskuläre und gemischte Demenz) auf das Schmerzerleben voneinander unterscheidet. Darüber hinaus wurde die Frage untersucht, ob die Demenz altersassoziierte Veränderungen im Schmerz verstärkt oder ob die Demenz einen qualitativ völlig anderen Einfluss auf den Schmerz nimmt als das Alter.

Methodik:

Die Stichprobe setzte sich aus 40 jungen (Altersrange: 20-40 Jahre) und 40 alten kognitiv gesunde Probanden (Alter: ≥ 65 Jahre), 40 Patienten mit einer Leichten Kognitiven Beeinträchtigung (LKB) und 20 Demenzpatienten (nach DSM-IV und ICD-10) zusammen. Zur Schmerzinduktion verwendeten wir Druck- und Elektroreize mit unterschiedlichen

Intensitäten. (Es wurde jedoch darauf geachtet, dass nur Reizintensitäten verwendet wurden, die von kognitiv unbeeinträchtigten Erwachsenen gut toleriert werden). Die Druckreize wurden auf den rechten und linken Unterarm appliziert, wohingegen der Stimulationsort für die elektrischen Reize der linke Unterschenkel (Stimulation des Nervus suralis) war. Als abhängige Variablen wurden die subjektive Schmerzeinschätzung (mittels 6stufiger Kategorienskala), die mimische Schmerzreaktion (mit Hilfe des Facial Action Coding Systems), der nozifensive RIII-Reflex (Reflexschwelle, Latenz, Amplitude und Fläche der Reflexkurve) und die Herzratenreaktion nach noxischer Stimulation erfasst. Die statistische Auswertung bezüglich alters- und demenzassoziierter Veränderungen basierte weitestgehend auf Varianzanalysen mit Messwiederholungen. Zur Überprüfung der Frage, inwieweit die demenzassozierten Veränderungen über unterschiedliche Stadien der kognitiven Beeinträchtigung zunehmen (von Patienten mit einer LKB bis hin zu Patienten im fortgeschrittenen Demenzstadium), wurden Korrelationsanalysen berechnet. Die durchgeführten Experimente wurden in ihrer Methodik in Kap. 6 ausführlich dargestellt.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse wurden in Kap. 7 ausführlich dargestellt. Die Hauptergebnisse seien an dieser Stelle nochmals kurz zusammengefasst:

Die Demenz hatte keinen Einfluss auf die Intensitätsbewertung der Druck- und Elektroreize, jedoch hatte ein beachtlicher Teil der Demenzpatienten Schwierigkeiten diese Schmerzbewertung vorzunehmen (ab mittlerem Schweregrad der Demenz konnten die Patienten oftmals keine Schmerzangaben mehr machen). Die mimische Schmerzreaktion zeigte sich bei den Demenzpatienten deutlich erhöht. Hierbei war die mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten ähnlich schmerzspezifisch wie die Mimikreaktion der kognitiv gesunden Probanden und zeigte sich nicht durch unspezifische Mimikanteile überlagert (das Verhältnis der Action Units, welche im Rahmen dieser Studie als schmerzspezifisch definiert wurden, zu den unspezifischen Action Units zeigte sich nicht bedeutsam durch die Demenz verändert). Des Weiteren konnte eine demenzassozierte Abnahme der Schwelle des RIII-Reflexes nachgewiesen werden. Die Latenz, Amplitude und Fläche der Reflexantwort auf Reize, deren Stärke individuell zur Reflexschwelle festgelegt worden waren, unterschieden sich hingegen nicht signifikant zwischen den Gruppen der alten kognitiv Gesunden, der LKBler und der Demenzpatienten. Bezüglich der evozierten Herzratenreaktion nach noxischer Stimulation manifestierten sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Die demenzassoziierten Veränderungen im Schmerz zeigten sich bereits in abgeschwächter Form bei den LKBlern. Die unterschiedlichen Demenzformen unterschieden sich in ihrem Einfluss auf Schmerzerleben und Schmerzkommunikation nicht signifikant voneinander. Die altersassoziierten Veränderungen unterschieden sich deutlich von den demenzassoziierten Veränderungen (das Alter hatte lediglich einen signifikanten Einfluss auf die evozierte Herzratenreaktion).

Diskussion:

Die Arbeit endete mit der Diskussion der Ergebnisse (Kap. 8). Der Schwerpunkt lag hierbei auf der Diskussion der demenzassoziierten Veränderungen im Schmerzerleben und Schmerzkommunikation.

Auf Grund der erheblichen demenzassoziierten Einbußen in der Fähigkeit, subjektive Schmerzangaben zu machen, erscheinen diese kein geeigneter Indikator des Schmerzerlebens bei Demenzpatienten zu sein. Es ist wahrscheinlich, dass demenzbedingte Defizite im Arbeitsgedächtnis der verminderten Fähigkeit zur subjektiven Schmerzbewertung zugrunde liegen. Die gesteigerte mimische Schmerzreaktion der Demenzpatienten sowie auch die verminderte Schwelle des RIII-Reflexes weisen beunruhigenderweise in die Richtung, dass bei Demenzpatienten das Erleben von Schmerz nicht weniger wahrscheinlich, sondern möglicherweise sogar verstärkt wird. Unsere Befunde sind hier völlig innovativ, da die Befundlage bisheriger Studien (basierend auf subjektiven Schmerzangaben) darauf hinwies, dass die Demenz eher zu einer Dämpfung im Schmerzaffekt führt. Bei Verwendung multidimensionaler Schmerzmessmethoden konnten wir diese Schlussfolgerung nicht bestätigen.

Mögliche Ursache für ein erhöhtes Schmerzerleben bei Demenzpatienten könnten zerebrovaskuläre und atrophische Hirnprozesse in Strukturen sein, welche maßgeblich an der endogenen Schmerzinhibition beteiligt sind. Hinweise darauf liefern Befunde, die konstatieren, dass im Verlauf der Demenzerkrankungen ZNS-Gebiete vom Neuronenuntergang betroffen sind, welche maßgeblich an schmerzinhibitorischen Prozessen beteiligt sind (Locus coeruleus, Raphe-Kerne, sowie Verminderung serotonerger Aktivität). Aber auch die kognitiven Einbußen der Demenzpatienten, insbesondere die beeinträchtigte Fähigkeit zur Schmerzantizipation und zur Herstellung einer Bereitschaft auf den Schmerz, könnten Ursachen für die erhöhten Schmerzreaktionen der Demenzpatienten sein.

Diese Erklärungsansätze sind jedoch nur spekulativ und weitere Forschung ist notwendig, um die Ursachen der demenzassoziierten Veränderungen im Schmerz aufzudecken.

Der Vergleich demenzassoziierter und altersassoziierter Veränderungen im Schmerz weist darauf hin, dass die Demenz nicht als bloße Verstärkung normaler altersassoziierter Veränderungen zu interpretieren ist.

Ausblick:

Unsere Befunde weisen darauf hin, dass die mimische Schmerzreaktion eine zuverlässige und informative Alternative zur eingeschränkten verbalen Schmerzkommunikation der Demenzpatienten darstellen kann. Erste Versuche sind bereits unternommen worden, die Erfassung der mimischen Schmerzreaktion auch für den klinischen Alltag praktikabel zu machen. Weiterführende Forschung ist jedoch notwendig, um das Wissen über die zugrunde liegenden Mechanismen der demenzassozierten Veränderungen im Schmerz aufzudecken sowie weitere Alternativen zum subjektiven Schmerzbericht zu entwickeln.

Literaturverzeichnis

- Ackl N, Ising M, Schreiber YA, Atiya M, Sonntag A, Auer DP** (2005) Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 384: 23-28
- Aletrino MA, Vogels OJ, Van Domburg PH, Ten Donkelaar HJ** (1992) Cell loss in the nucleus raphes dorsalis in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 13: 461-468
- Allain H, tue-Ferrer D, Akwa Y** (2004) Mild cognitive impairment: a treatment at last? *Lancet Neurol* 3: 643
- Amenta F, Zaccheo D, Collier WL** (1991) Neurotransmitters, neuroreceptors and aging. *Mech Ageing Dev* 61: 249-273
- Andersen CK, Lauridsen J, Andersen K, Kragh-Sorensen P** (2003) Cost of dementia: impact of disease progression estimated in longitudinal data. *Scand J Public Health* 31: 119-125
- Arendt-Nielsen L, Lautenbacher S** (2004) Assessment of pain perception. In: Lautenbacher S, Arendt-Nielsen L (eds) *Pathophysiology of pain perception*. Kluwer Academic, New York, pp 25-42
- Arendt T** (2004) Neurodegeneration and plasticity. *Int J Dev Neurosci* 22: 507-514
- Arnaiz E, Almkvist O** (2003) Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 179: 34-41
- Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT** (1992) Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 42: 1681-1688
- Asplund K, Jansson L, Norberg A** (1995) Facial expressions of patients with dementia: a comparison of two methods of interpretation. *Int Psychogeriatr* 7: 527-534
- Baddeley A** (1996) The fractionation of working memory. *PNAS* 93: 13468-13472
- Badley EM, Tennant A** (1992) Changing profile of joint disorders with age: findings from a postal survey of the population of Calderdale, West Yorkshire, United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 51: 366-371
- Baillon S, Muhommed S, Marudkar M, Suribhatla S, Dennis M, Spreadbury C, Munro D, Lindsay J** (2003) Neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparisons in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry* 18: 602-608
- Bales KR, Dodart JC, Demattos RB, Holtzman DM, Paul SM** (2002) Apolipoprotein E, amyloid, and Alzheimer disease. *Mol Interv* 2: 363-75, 339
- Ballard CG** (2004) Definition and diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 Suppl 1: 15-24
- Bancher C, Jellinger K, Lassmann H, Fischer P, Leblhuber F** (1996) Correlations between mental state and quantitative neuropathology in the Vienna Longitudinal Study on Dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246: 137-146
- Bär M, Kruse A, Re S** (2003) [Situations of emotional significance in residents suffering from dementia]. *Z Gerontol Geriatr* 36: 454-462
- Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA** (2005) Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Arch Gen Psychiatry* 62: 685-691
- Barrett G, Feinstein A, Jones S, Turano G, Youl B** (1999) Event-related potentials in the assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 50: 469-479

- Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, Henderson VW, Nuechterlein KH, Mintz J** (2003) White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 60: 393-398
- Basler HD, Bloem R, Casser HR, Gerbershagen HU, Griessinger N, Hankemeier U, Hesselbarth S, Lautenbacher S, Nikolaus T, Richter W, Schroter C, Weiss L** (2001) [A structured pain interview for geriatric patients]. *Schmerz* 15: 164-171
- Bayles KA, Tomoeda CK, Cruz RF, Mahendra N** (2000) Communication abilities of individuals with late-stage Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14: 176-181
- Bayles KA** (2003) Effects of working memory deficits on the communicative functioning of Alzheimer's dementia patients. *J Commun Disord* 36: 209-219
- Bayles KA, Tomoeda CK, McKnight PE, Helm-Estabrooks N, Hawley JN** (2004) Verbal perseveration in individuals with Alzheimer's disease. *Semin Speech Lang* 25: 335-347
- Becker JT, Davis SW, Hayashi KM, Meltzer CC, Toga AW, Lopez OL, Thompson PM** (2006) Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 63: 97-101
- Belleville S, Peretz I, Malenfant D** (1996) Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia* 34: 195-207
- Belleville S, Rouleau N, Van der LM, Collette F** (2003) Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology* 17: 69-81
- Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, Asteggiano G** (2006) Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 121: 133-144
- Benedetti F, Arduino C, Vighetti S, Asteggiano G, Tarenzi L, Rainero I** (2004) Pain reactivity in Alzheimer patients with different degrees of cognitive impairment and brain electrical activity deterioration. *Pain* 111: 22-29
- Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Lagna E, Bergamasco B, Pinessi L, Rainero I** (1999) Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain* 80: 377-382
- Benesh LR, Szigeti E, Ferraro FR, Gullicks JN** (1997) Tools for assessing chronic pain in rural elderly women. *Home Healthc Nurse* 15: 207-211
- Berr C, Wancata J, Ritchie K** (2005) Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 463-471
- Bherer L, Belleville S, Hudon C** (2004) [Executive function deficits in normal aging, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2: 181-189
- Bickel H** (2000) [Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany]. *Gesundheitswesen* 62: 211-218
- Bickel H** (2001) [Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs]. *Z Gerontol Geriatr* 34: 108-115
- Birbaumer N., Schmidt RF** (2003) *Biologische Psychologie*. Springer, Berlin,
- Bischkopf J, Busse A, Angermeyer MC** (2002) Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand* 106: 403-414
- Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, Katus HA** (2003) Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14: 791-799

- Bortz J** (1999) Statistik für Sozialwissenschaftler. Springer Verlag Berlin, Heidelberg,
- Boston PF, Dennis MS, Jagger C, Jarman M, Lamers C** (2001) Unequal distribution of cognitive deficits in vascular dementia--is this a valid criterion in the ICD-10? *Int J Geriatr Psychiatry* 16: 422-426
- Braak H, Braak E** (1995) Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 16: 271-278
- Brayne C, Calloway P** (1988) Normal ageing, impaired cognitive function, and senile dementia of the Alzheimer's type: a continuum? *Lancet* 1: 1265-1267
- Bromm B, Treede RD** (1980) Withdrawal reflex, skin resistance reaction and pain ratings due to electrical stimuli in man. *Pain* 9: 339-354
- Bromm B, Treede RD** (1991) Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients. *Rev Neurol (Paris)* 147: 625-643
- Bromm B, Lorenz J** (1998) Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107: 227-253
- Brooks J, Tracey I** (2005) From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat* 207: 19-33
- Bruscoli M, Lovestone S** (2004) Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 16: 129-140
- Bschor T, Kuhl KP, Reischies FM** (2001) Spontaneous speech of patients with dementia of the Alzheimer type and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 13: 289-298
- Buckley S** (2003) Alzheimer disease on speech, language and memory function. *Downs Syndr Res Pract* 8: v-vi
- Buckner RL, Snyder AZ, Sanders AL, Raichle ME, Morris JC** (2000) Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 2: 24-34
- Busch C, Bohl J, Ohm TG** (1997) Spatial, temporal and numeric analysis of Alzheimer changes in the nucleus coeruleus. *Neurobiol Aging* 18: 401-406
- Busse A, Aurich C, Zaudig M, Riedel-Heller S, Matschinger H, Angermeyer MC** (2002) [Age- and education-specific reference values for the cognitive test of the SIDAM (Structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other etiology according to ICD-10 and DSM-IV)]. *Z Gerontol Geriatr* 35: 565-574
- Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC** (2003) Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand* 108: 71-81
- Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR** (2001) Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 157-164
- Callen DJ, Black SE, Caldwell CB** (2002) Limbic system perfusion in Alzheimer's disease measured by MRI-coregistered HMPAO SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 899-906
- Callen DJ, Black SE, Caldwell CB, Grady CL** (2004) The influence of sex on limbic volume and perfusion in AD. *Neurobiol Aging* 25: 761-770
- Capone JG, Della SS, Spinnler H, Venneri A** (2003) Upper and lower face and ideomotor apraxia in patients with Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 14: 1-8

- Carson AP, Rose KM, Sanford CP, Ephross SA, Stang PE, Hunt KJ, Brown CA, Szklo M** (2004) Lifetime prevalence of migraine and other headaches lasting 4 or more hours: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Headache* 44: 20-28
- Carter J, Lipka CF** (2001) Beta-amyloid, neuronal death and Alzheimer's disease. *Curr Mol Med* 1: 733-737
- Chen AC** (2001) New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain. *Int J Psychophysiol* 42: 147-159
- Chibnall JT, Tait RC** (2001) Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults: a comparison of four scales. *Pain* 92: 173-186
- Chitour D, Dickenson AH, Le BD** (1982) Pharmacological evidence for the involvement of serotonergic mechanisms in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res* 236: 329-337
- Clarici A, Melon F, Braun S, Bava A** (1996) Asymmetries of facial motility during the dissimulation of emotion. *Percept Mot Skills* 83: 263-274
- Closs SJ, Barr B, Briggs M** (2004) Cognitive status and analgesic provision in nursing home residents. *Br J Gen Pract* 54: 919-921
- Closs SJ, Barr B, Briggs M, Cash K, Seers K** (2004) A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. *J Pain Symptom Manage* 27: 196-205
- Cohen J** (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Lawrence Appelbaum Associates, Hillsdale, NJ,
- Collie A, Maruff P** (2000) The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev* 24: 365-374
- Collins LG, Stones LA** (1966) Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and normals. *British Journal of Psychiatry* 112: 33-35
- Colloca L, Benedetti F, Pollo A** (2005) Repeatability of autonomic responses to pain anticipation and pain stimulation. *Eur J Pain*
- Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F** (2004) Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3: 679-684
- Connolly JF, D'Arcy RC** (2000) Innovations in neuropsychological assessment using event-related brain potentials. *Int J Psychophysiol* 37: 31-47
- Cook AK, Niven CA, Downs MG** (1999) Assessing the pain of people with cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 421-425
- Cook NR, Evans DA, Funkenstein HH, Scherr PA, Ostfeld AM, Taylor JO, Hennekens CH** (1989) Correlates of headache in a population-based cohort of elderly. *Arch Neurol* 46: 1338-1344
- Cornu F** (1975) Perturbations de la perception de la douleur chez les dements degeneratifs. *Journal de Psychologie* 4: 461-472
- Cosentino SA, Jefferson AL, Carey M, Price CC, vis-Garrett K, Swenson R, Libon DJ** (2004) The clinical diagnosis of vascular dementia: A comparison among four classification systems and a proposal for a new paradigm. *Clin Neuropsychol* 18: 6-21
- Court JA, Perry EK** (2003) Neurotransmitter abnormalities in vascular dementia. *Int Psychogeriatr* 15 Suppl 1: 81-87
- Craig KD, Patrick CJ** (1985) Facial expression during induced pain. *J Pers Soc Psychol* 48: 1080-1091

- Craig KD, Hyde SA, Patrick CJ** (1991) Genuine, suppressed and faked facial behavior during exacerbation of chronic low back pain. *Pain* 46: 161-171
- Craig KD, Whitfield MF, Grunau RV, Linton J, Hadjistavropoulos HD** (1993) Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain* 52: 287-299
- Craig KD, Hadjistavropoulos HD, Grunau RV, Whitfield MF** (1994) A comparison of two measures of facial activity during pain in the newborn child. *J Pediatr Psychol* 19: 305-318
- Craig KD, Prkachin KM, Grunau RE** (2002) The facial expression of pain. In: Turk DC Melzack R (ed) *Handbook of Pain Assessment*. Guilford Press, pp 153-169
- Csernansky JG, Wang L, Swank J, Miller JP, Gado M, McKeel D, Miller MI, Morris JC** (2005) Preclinical detection of Alzheimer's disease: hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly. *Neuroimage* 25: 783-792
- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS** (1998) Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 51: S2-17
- Danziger N, Fournier E, Bouhassira D, Michaud D, De BT, Santarcangelo E, Carli G, Chertock L, Willer JC** (1998) Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. *Pain* 75: 85-92
- Davis HS, Rockwood K** (2004) Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 19: 313-319
- Davis KD** (2003) Neurophysiological and anatomical considerations in functional imaging of pain. *Pain* 105: 1-3
- DeLeon MJ, Desanti S, Zinkowski R, Mehta PD, Pratico D, Segal S, Clark C, Kerkman D, DeBernardis J, Li J, Lair L, Reisberg B, Tsui W, Rusinek H** (2004) MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Intern Med* 256: 205-223
- De BT, Cesaro P, Willer JC, Le BD** (1990) Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 113 (Pt 4): 1223-1234
- DeCarli C** (2003) Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2: 15-21
- DeCarli C** (2004) Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci* 226: 19-23
- DeKosky ST, Scheff SW, Markesbery WR** (1985) Laminar organization of cholinergic circuits in human frontal cortex in Alzheimer's disease and aging. *Neurology* 35: 1425-1431
- Devor M** (1995) Pain networks. In: Arlieb MA (ed) *Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. MIT Press, Cambridge (Massachusetts), pp 698-702
- Diehl J, Kurz A** (2002) [Vascular dementias]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70: 145-154
- Diehl RR** (2003) [Dementia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71: 617-628
- Donald IP, Foy C** (2004) A longitudinal study of joint pain in older people. *Rheumatology (Oxford)* 43: 1256-1260
- Donaldson GW, Chapman CR, Nakamura Y, Bradshaw DH, Jacobson RC, Chapman CN** (2003) Pain and the defense response: structural equation modeling reveals a coordinated psychophysiological response to increasing painful stimulation. *Pain* 102: 97-108
- Doody RS, Massman P, Dunn JK** (2001) A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58: 449-454

- Double KL, Halliday GM, Kril JJ, Harasty JA, Cullen K, Brooks WS, Creasey H, Broe GA** (1996) Topography of brain atrophy during normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17: 513-521
- Dowman R** (1992) Possible startle response contamination of the spinal nociceptive withdrawal reflex. *Pain* 49: 187-197
- Drory VE, Korczyn AD** (1993) Sympathetic skin response: age effect. *Neurology* 43: 1818-1820
- Drummond PD** (2003) The effect of pain on changes in heart rate during the Valsalva manoeuvre. *Clin Auton Res* 13: 316-320
- Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A** (2003) Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 1104-1113
- Duffy FH, Albert MS, McAnulty G, Garvey AJ** (1984) Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann Neurol* 16: 430-438
- Dumont C, Ska B, Joannette Y** (2000) Conceptual apraxia and semantic memory deficit in Alzheimer's disease: two sides of the same coin? *J Int Neuropsychol Soc* 6: 693-703
- Edwards RR, Fillingim RB** (2001) Effects of age on temporal summation and habituation of thermal pain: clinical relevance in healthy older and younger adults. *J Pain* 2: 307-317
- Ekman PE, Friesen WV** (1978) *Facial Action Coding System*. Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press,
- Emery VO** (2000) Language impairment in dementia of the Alzheimer type: a hierarchical decline? *Int J Psychiatry Med* 30: 145-164
- Erkinjuntti T** (2002) Cognitive decline and treatment options for patients with vascular dementia. *Acta Neurol Scand Suppl* 178: 15-18
- Erkinjuntti T, Rockwood K** (2003) Vascular dementia. *Semin Clin Neuropsychiatry* 8: 37-45
- Esiri MM** (2000) Which vascular lesions are of importance in vascular dementia? *Ann N Y Acad Sci* 903: 239-243
- Evans D, Ganguli M, Harris T, Kawas C, Larson EB** (1999) Women and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13: 187-189
- Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, Pilgrim DM, Taylor JO** (1997) Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Archives of Neurology* 54: 1399-1405
- Evans DA, Beckett LA, Field TS, Feng L, Albert MS, Bennett DA, Tycko B, Mayeux R** (1997) Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 277: 822-824
- Feldt KS** (2000) Improving assessment and treatment of pain in cognitively impaired nursing home residents. *Annals of Long-Term Care* 8: 36-42
- Fellgiebel A, Wille P, Muller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, Schmidt LG, Stoeter P** (2004) Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18: 101-108
- Fields HL** (2000) Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 122: 245-253

- Filipovic SR, Kostic VS** (1995) Utility of auditory P300 in detection of presenile dementia. *J Neurol Sci* 131: 150-155
- Finucane TE** (2004) Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 140: 71
- Fioravanti M** (2003) History of symptomatic therapy in vascular dementia. *Int Psychogeriatr* 15 Suppl 1: 177-181
- Fischer AA** (1987) Reliability of the pressure algometer as a measure of myofascial trigger point sensitivity. *Pain* 28: 411-414
- Förstl H, Galabrese P** (2001) Was ist Demenz. In: Förstl H (ed) *Demenzen in Theorie und Praxis*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- Förstl H** (2001) *Demenzen in Theorie und Praxis*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- Frampton M** (2003) Experience assessment and management of pain in people with dementia. *Age Ageing* 32: 248-251
- France CR, Suchowiecki S** (2001) Assessing supraspinal modulation of pain perception in individuals at risk for hypertension. *Psychophysiology* 38: 107-113
- France CR, France JL, Al'absi M, Ring C, McIntyre D** (2002) Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. *Pain* 99: 459-463
- Frank C** (2003) Dementia with Lewy bodies. Review of diagnosis and pharmacologic management. *Can Fam Physician* 49: 1304-1311
- French DJ, France CR, France JL, Arnott LF** (2005) The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults. *Pain* 114: 358-363
- Freyne A, Kidd N, Coen R, Lawlor BA** (1999) Burden in carers of dementia patients: higher levels in carers of younger sufferers. *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 784-788
- Friedenberg RM** (2003) Dementia: one of the greatest fears of aging. *Radiology* 229: 632-635
- Frisoni GB, Beltramello A, Geroldi C, Weiss C, Bianchetti A, Trabucchi M** (1996) Brain atrophy in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 157-165
- Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, Debanne SM, Soas A, Friedland RP** (2001) Effects of educational attainment on the clinical expression of Alzheimer's disease: results from a research registry. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 16: 369-376
- Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Ogrocki PK** (2002) Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. *Int Psychogeriatr* 14: 347-363
- Fuchs-Lacelle S, Hadjistavropoulos T** (2004) Development and preliminary validation of the pain assessment checklist for seniors with limited ability to communicate (PACSLAC). *Pain Manag Nurs* 5: 37-49
- Fuster JM** (1995) Memory and planning. Two temporal perspectives of frontal lobe function. *Adv Neurol* 66: 9-19
- Gaebel W, Wolwer W** (2004) Facial expressivity in the course of schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 335-342
- Gagliese L, Melzack R** (1997) Chronic pain in elderly people. *Pain* 70: 3-14

- Galicia-Castillo MC, McElhaney J** (2003) Persistent pain in the elderly. *Compr Ther* 29: 43-46
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST** (2005) Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 62: 779-784
- Garrett KD, Paul RH, Libon DJ, Cohen RA** (2004) Defining the diagnosis of vascular dementia. *Appl Neuropsychol* 11: 204-209
- Gatz JL, Tyas SL, St JP, Montgomery P** (2005) Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60: 744-747
- Gauggel S, Birkner B** (1999) Validity and reliability of a German version of the Geriatric Depression Scale (GDS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie-Forschung und Praxis* 28: 18-27
- Gautschi B, Weidmann P, Gnadinger MP** (1986) Autonomic function tests as related to age and gender in normal man. *Klin Wochenschr* 64: 499-505
- Germano C, Kinsella GJ** (2005) Working memory and learning in early Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev* 15: 1-10
- Giacobini E** (2000) Present and future of Alzheimer therapy. *J Neural Transm Suppl* 59: 231-242
- Gibson SJ, Helme RD** (2001) Age-related differences in pain perception and report. *Clin Geriatr Med* 17: 433-4vi
- Gibson SJ, Farrell M** (2004) A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 20: 227-239
- Gibson SJ, Voukelatos X, Ames D, Flicker L, Helme RD** (2001) An examination of pain perception and cerebral event-related potentials following carbon dioxide laser stimulation in patients with Alzheimer's disease and age-matched control volunteers. *Pain Res Manag* 6: 126-132
- Gobel H, Cordes P** (1990) Circadian variation of pain sensitivity in pericranial musculature. *Headache* 30: 418-422
- Godbolt AK, Cipolotti L, Anderson VM, Archer H, Janssen JC, Price S, Rösser MN, Fox NC** (2005) A decade of pre-diagnostic assessment in a case of familial Alzheimer's disease: tracking progression from asymptomatic to MCI and dementia. *Neurocase* 11: 56-64
- Goekoop R, Rombouts SA, Jonker C, Hibbel A, Knol DL, Truyen L, Barkhof F, Scheltens P** (2004) Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage* 23: 1450-1459
- Goldberg RJ** (2002) Management of behavioral complications of dementia. *Med Health R I* 85: 281-285
- Goldman-Rakic PS** (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13473-13480
- Gorelick PB** (2004) Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke* 35: 2620-2622
- Gracely RH** (1999) Pain measurement. *Acta Anaesthesiol Scand* 43: 897-908
- Graceley RH** (2006) Studies of pain in human subjects. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of pain*. Livingstone, Churchill, pp 267-290
- Gragnaniello D, Kessler J, Bley M, Mielke R** (1998) [Copying and free drawing by patients with Alzheimer disease of different dementia stages]. *Nervenarzt* 69: 991-998

- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I** (1997) Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 349: 1793-1796
- Graham NL, Emery T, Hodges JR** (2004) Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 61-71
- Green RC, Goldstein FC, Mirra SS, Alazraki NP, Baxt JL, Bakay RA** (1995) Slowly progressive apraxia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 312-315
- Greenspan JD** (1997) Nociceptors and the peripheral nervous system's role in pain. *J Hand Ther* 10: 78-85
- Greig NH, Lahiri DK, Giacobini E** (2005) Editorial: advances in Alzheimer therapy: something old, something new, something borrowed, something blue. *Curr Alzheimer Res* 2: 275-279
- Grunau RV, Craig KD** (1987) Pain expression in neonates: facial action and cry. *Pain* 28: 395-410
- Gura C** (1997) Literature update. Agnosia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11: 180
- Guyenet PG** (1991) Central noradrenergic neurons: the autonomic connection. *Prog Brain Res* 88: 365-380
- Hadjistavropoulos HD, Craig KD, Grunau RV, Johnston CC** (1994) Judging pain in newborns: facial and cry determinants. *J Pediatr Psychol* 19: 485-491
- Hadjistavropoulos HD, Craig KD, Hadjistavropoulos T, Poole GD** (1996) Subjective judgments of deception in pain expression: accuracy and errors. *Pain* 65: 251-258
- Hadjistavropoulos T, Craig KD, Martin N, Hadjistavropoulos H, McMurtry B** (1997) Toward a research outcome measure of pain in frail elderly in chronic care. *Pain Clinic* 10: 71-79
- Hadjistavropoulos T, LaChapelle DL, MacLeod FK, Snider B, Craig KD** (2000) Measuring movement-exacerbated pain in cognitively impaired frail elders. *Clin J Pain* 16: 54-63
- Hadjistavropoulos T, LaChapelle DL, Hadjistavropoulos HD, Green S, Asmundson GJ** (2002) Using facial expressions to assess musculoskeletal pain in older persons. *Eur J Pain* 6: 179-187
- Hadjistavropoulos T, Craig KD** (2002) A theoretical framework for understanding self-report and observational measures of pain: a communications model. *Behav Res Ther* 40: 551-570
- Haglund M, Englund E** (2002) Cerebral amyloid angiopathy, white matter lesions and Alzheimer encephalopathy - a histopathological assessment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14: 161-166
- Hale CJ, Hadjistavropoulos T** (1997) Emotional components of pain. *Pain Res Management* 2: 217-225
- Hampel H** (2003) Alzheimer-Demenz: klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Handwerker HO** (1998) Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes. Springer, Berlin
- Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H** (2002) Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 106: 148-154
- Harkins SW, Davis MD, Bush FM, Kasberger J** (1996) Suppression of first pain and slow temporal summation of second pain in relation to age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51: M260-M265
- Harmanci H, Emre M, Gurvit H, Bilgic B, Hanagasi H, Gurol E, Sahin H, Tinaz S** (2003) Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 17: 139-145

- Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Tschanz JT, Norton MC, Khachaturian AS, Pieper CF, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC** (2005) Apolipoprotein E genotype and mortality: findings from the Cache County Study. *J Am Geriatr Soc* 53: 935-942
- Helme RD, Gibson SJ** (1997) Pain in the elderly. Jensen, T. S. and Turner, J. A. Wiesenfeld-Hallin Z. World Congress on Pain. Proceedings of the 8th World Congress on Pain , 919-944. Seattle, ISAP Press
- Helme RD, Gibson SJ** (2001) The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med* 17: 417-31
- Helmes E, Merskey H, Fox H, Fry RN, Bowler JV, Hachinski VC** (1995) Patterns of deterioration in senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 52: 306-310
- Hendricksen M, Thomas AJ, Ferrier IN, Ince P, O'brien JT** (2004) Neuropathological study of the dorsal raphe nuclei in late-life depression and Alzheimer's disease with and without depression. *Am J Psychiatry* 161: 1096-1102
- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH** (2004) Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 42: 1212-1222
- Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G** (2004) Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain* 20: 207-219
- Hill ML, Craig KD** (2002) Detecting deception in pain expressions: the structure of genuine and deceptive facial displays. *Pain* 98: 135-144
- Hill ML, Craig KD** (2004) Detecting deception in facial expressions of pain: accuracy and training. *Clin J Pain* 20: 415-422
- Hirsch RD** (2001) [Socio- and psychotherapy in patients with Alzheimer disease]. *Z Gerontol Geriatr* 34: 92-100
- Hodges JR, Salmon DP, Butters N** (1991) The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain* 114 (Pt 4): 1547-1558
- Hodl AK, Bonelli RM, Kapfhammer HP** (2005) [Mild cognitive impairment: A review of the literature]. *MMW Fortschr Med* 147: 40-43
- Holtzer R, Wegesin DJ, Albert SM, Marder K, Bell K, Albert M, Brandt J, Stern Y** (2003) The rate of cognitive decline and risk of reaching clinical milestones in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60: 1137-1142
- Horgas AL, Elliott AF** (2004) Pain assessment and management in persons with dementia. *Nurs Clin North Am* 39: 593-606
- Huffman JC, Kunik ME** (2000) Assessment and understanding of pain in patients with dementia. *Gerontologist* 40: 574-581
- ICD-10** (2000) Internationale Klassifikation Psychischer Störungen (ICD-10, Kap.V). Huber, Bern, Bern,
- Ince PG, Fernando MS** (2003) Neuropathology of vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Int Psychogeriatr* 15 Suppl 1: 71-75
- Ingvar M, Hsieh J-C** (1999) The image of pain. In: Melzack R, Wall PD (eds) *Textbook of Pain*. Churchill, Livingstone, pp 215-233
- Iqbal K, Alonso AC, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I** (2005) Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 1739: 198-210

- Iwase M, Ouchi Y, Okada H, Yokoyama C, Nobezawa S, Yoshikawa E, Tsukada H, Takeda M, Yamashita K, Takeda M, Yamaguti K, Kuratsune H, Shimizu A, Watanabe Y** (2002) Neural substrates of human facial expression of pleasant emotion induced by comic films: a PET Study. *Neuroimage* 17: 758-768
- Iwata K, Fukuoka T, Kondo E, Tsuboi Y, Tashiro A, Noguchi K, Masuda Y, Morimoto T, Kanda K** (2002) Plastic changes in nociceptive transmission of the rat spinal cord with advancing age. *J Neurophysiol* 87: 1086-1093
- Izard CE** (1979) *The Maximally Discriminative Facial Movement Coding System (MAX)*. Newark: University of Delaware, Instructional Resource Center
- Janig W** (1995) The sympathetic nervous system in pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 10: 53-60
- Jansson ET** (2005) Alzheimer disease is substantially preventable in the United States -- review of risk factors, therapy, and the prospects for an expert software system. *Med Hypotheses* 64: 960-967
- Jellinger KA** (2002) Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 109: 813-836
- Ji M, Xiong C, Grundman M** (2003) Hypothesis testing of a change point during cognitive decline among Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 5: 375-382
- Jonsson C-O, Mälhammar G, Waldton S** (1977) Reflex elicitation threshold in senile dementia. *Acta psychiatr scand* 55: 81-96
- Jorm AF, Jolley D** (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 51: 728-733
- Jorm AFOJ** (2004) The epidemiology of vascular dementia: an overview and commentary. In: O'Brien J, Ames D, Gustafson L, Flstein M, Chiu E (eds) *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia*. Martin Dunitz, London, pp 95-100
- Kaasalainen S, Crook J** (2004) An exploration of seniors' ability to report pain. *Clin Nurs Res* 13: 199-215
- Kaijser L, Sachs C** (1985) Autonomic cardiovascular responses in old age. *Clin Physiol* 5: 347-357
- Kakigi R, Watanabe S, Yamasaki H** (2000) Pain-Related somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 17: 295-308
- Kalaria RN, Ballard C** (1999) Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13 Suppl 3: S115-S123
- Kalaria RN** (2003) Vascular factors in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 15 Suppl 1: 47-52
- Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T** (2004) Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci* 226: 75-80
- Kalkanis SN, Borges L** (2001) Neck and Back Pain in the Elderly. *Curr Treat Options Neurol* 3: 215-228
- Kantarci K, Jack CR, Jr., Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC** (2000) Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology* 55: 210-217
- Kantarci K, Jack CR, Jr.** (2003) Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 13: 197-209
- Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, Barkhof F** (2004) Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 23: 708-716

- Kensinger EA, Anderson A, Growdon JH, Corkin S** (2004) Effects of Alzheimer disease on memory for verbal emotional information. *Neuropsychologia* 42: 791-800
- Ko ML, King MA, Gordon TL, Crisp T** (1997) The effects of aging on spinal neurochemistry in the rat. *Brain Res Bull* 42: 95-98
- Kohler CG, Turner T, Stolar NM, Bilker WB, Brensinger CM, Gur RE, Gur RC** (2004) Differences in facial expressions of four universal emotions. *Psychiatry Res* 128: 235-244
- Koho P, Aho S, Watson P, Hurri H** (2001) Assessment of chronic pain behaviour: reliability of the method and its relationship with perceived disability, physical impairment and function. *J Rehabil Med* 33: 128-132
- Kono I, Mori S, Nakajima K, Kizu O, Yamada K, Sakai Y** (2002) Clinical significance of white matter changes in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci* 977: 430-435
- Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW, Teri L, McCormick WC, Bowen JD, Kukull WA, Leverenz JB, Cherrier MM** (2005) Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* 64: 2069-2073
- Krulewicz H, London MR, Skakel VJ, Lundstedt GJ, Thomason H, Brummel-Smith K** (2000) Assessment of pain in cognitively impaired older adults: a comparison of pain assessment tools and their use by nonprofessional caregivers. *J Am Geriatr Soc* 48: 1607-1611
- Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van BG, Jolley L, Larson EB** (2002) Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 59: 1737-1746
- Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SW, Frackowiak RS, Friston KJ, Jones AK** (2005) Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci* 21: 3133-3142
- Kunz M, Gruber A, Lautenbacher S** (2005) Sex differences in facial encoding of pain. In: Abstracts of the 11th World Congress on Pain, Sydney, Australia. IASP Press. 80-81
- Kunz M, Lautenbacher S** (2004) [The impact of Alzheimer's disease on the pain processing]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72: 375-382
- Kunz M, Mylius V, Schepelmann K, Lautenbacher S** (2004) On the relationship between self-report and facial expression of pain. *J Pain* 5: 368-376
- Kurz A, Diehl J, Riemenschneider M, Perneczky R, Lautenschlager N** (2004) [Mild cognitive disorder. Questions of definition, diagnosis, prognosis and therapy]. *Nervenarzt* 75: 6-15
- LaChapelle DL, Hadjistavropoulos T, Craig KD** (1999) Pain measurement in persons with intellectual disabilities. *Clin J Pain* 15: 13-23
- Lanctot KL, Herrmann N, Mazzotta P** (2001) Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 5-21
- Lane P** (2004) Assessing pain in patients with advanced dementia. *Nursing* 34: 17
- Langa KM, Foster NL, Larson EB** (2004) Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 292: 2901-2908
- Laporte AM, Doyen C, Nevo IT, Chauveau J, Hauw JJ, Hamon M** (1996) Autoradiographic mapping of serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in the aged human spinal cord. *J Chem Neuroanat* 11: 67-75

- Larsson BA, Tannfeldt G, Lagercrantz H, Olsson GL** (1998) Venipuncture is more effective and less painful than heel lancing for blood tests in neonates. *Pediatrics* 101: 882-886
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JRM, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A** (1999) Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease - Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 52: 78-84
- Lautenbacher S, Roscher S, Strian F** (1995) Tonic pain evoked by pulsating heat: temporal summation mechanisms and perceptual qualities. *Somatosens Mot Res* 12: 59-70
- Lautenbacher S** (2004) Schmerzmessung. In: Basler HD, Franz C, Kröner-Herwig B, Rehfisch HP (Hrsg.) *Psychologische Schmerztherapie*. Springer-Verlag. pp 271-288
- Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L** (2005) Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 115: 410-418
- Lawrence AD, Sahakian BJ** (1995) Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 9 Suppl 2: 43-49
- Le BD, Willer JC, De BT** (1992) Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. *Pain* 48: 13-20
- Lee JM, Markus HS** (2006) Does the white matter matter in Alzheimer disease and cerebral amyloid angiopathy? *Neurology* 66: 6-7
- Lehrl S, Gallwitz A, Blaha L** (1992) *Kurztest für Allgemeine Intelligenz (KAI)*. Hogrefe Verlag
- Lehrl S** (1999) *Mehrfach- Wortschatz- Intelligenztest (MWT-B)*. Hogrefe Verlag,
- Leong IY, Helme RD** (2003) Considerations in the assessment and management of older people with chronic pain. *Ann Acad Med Singapore* 32: 771-777
- Levet Y** (1987) Comparative anatomy of cutaneous muscles of the face. *Aesthetic Plast Surg* 11: 177-179
- Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC** (1980) Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. *Science* 208: 623-625
- Leys D, Pasquier F, Parnetti L** (1998) Epidemiology of vascular dementia. *Haemostasis* 28: 134-150
- Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, Bowen J, Teri L, Thompson J, Peskind ER, Raskind M, Larson EB** (1999) Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 47: 564-569
- Lipton RB, Pfeiffer D, Newman LC, Solomon S** (1993) Headaches in the elderly. *J Pain Symptom Manage* 8: 87-97
- Looi JC, Sachdev PS** (1999) Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 53: 670-678
- Lopez OL, Kuller LH, Becker JT** (2004) Diagnosis, risk factors, and treatment of vascular dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4: 358-367
- Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR, Hodges JR** (2005) Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*
- Lundberg JM** (1996) Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev* 48: 113-178

- Lyness SA, Zarow C, Chui HC** (2003) Neuron loss in key cholinergic and aminergic nuclei in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 24: 1-23
- MacDonald MC, Almor A, Henderson VW, Kempler D, Andersen ES** (2001) Assessing working memory and language comprehension in Alzheimer's disease. *Brain Lang* 78: 17-42
- Magai C, Cohen C, Gomberg D, Malatesta C, Culver C** (1996) Emotional expression during mid- to late-stage dementia. *Int Psychogeriatr* 8: 383-395
- Mantovan MC, Delazer M, Ermani M, Denes G** (1999) The breakdown of calculation procedures in Alzheimer's disease. *Cortex* 35: 21-38
- Mantyselka P, Hartikainen S, Louhivuori-Laako K, Sulkava R** (2004) Effects of dementia on perceived daily pain in home-dwelling elderly people: a population-based study. *Age Ageing* 33: 496-499
- Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR** (2006) Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 63: 38-46
- Marsh JT, Schubarth G, Brown WS, Riege W, Strandburg R, Dorsey D, Maltese A, Kuhl D** (1990) PET and P300 relationships in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 11: 471-476
- Matthews KL, Chen CP, Esiri MM, Keene J, Minger SL, Francis PT** (2002) Noradrenergic changes, aggressive behavior, and cognition in patients with dementia. *Biol Psychiatry* 51: 407-416
- McCubbin JA, Bruehl S** (1994) Do endogenous opioids mediate the relationship between blood pressure and pain sensitivity in normotensives? *Pain* 57: 63-67
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH** (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113-1124
- McKeith IG, Perry EK, Perry RH** (1999) Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 53: 902-905
- McKeith IG, Burn DJ, Ballard CG, Collerton D, Jaros E, Morris CM, McLaren A, Perry EK, Perry R, Piggott MA, O'Brien JT** (2003) Dementia with Lewy bodies. *Semin Clin Neuropsychiatry* 8: 46-57
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM** (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34: 939-944
- Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S, Ishizaki J, Sato M, Hashimoto R, Meguro M, Lee E, Tanaka Y, Kasuya M, Sekita Y** (2004) Prevalence and cognitive performances of clinical dementia rating 0.5 and mild cognitive impairment in Japan. The Tajiri project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 18: 3-10
- Melding PS** (2004) Who is losing the language? Persistent pain in home-dwelling elders. *Age Ageing* 33: 432-434
- Melfsen S, Osterlow J, Florin I** (2000) Deliberate emotional expressions of socially anxious children and their mothers. *J Anxiety Disord* 14: 249-261
- Melzack R, Wall PD** (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150: 971-979
- Melzack R, Casey KL** (1968) Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: Kenshalo DR (ed) *The Skin Senses*. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, pp 423-443
- Melzack R, Wall PD** (1999) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone,

- Merskey H, Watson GD** (1979) The lateralisation of pain. *Pain* 7: 271-280
- Mitchell AJ** (2005) Depression as a risk factor for later dementia: a robust relationship? *Age Ageing* 34: 207-209
- Mitchell C** (2001) Assessment and management of chronic pain in elderly people. *Br J Nurs* 10: 296-304
- Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M** (2000) Longitudinal studies of cognitive, functional and behavioural change in patients with Alzheimer's disease. *Stat Med* 19: 1401-1409
- Moltner A, Holz R, Strian F** (1990) Heart rate changes as an autonomic component of the pain response. *Pain* 43: 81-89
- Morgan CD, Murphy C** (2002) Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 8: 753-763
- Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L** (2001) Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58: 397-405
- Morris JC, Cummings J** (2005) Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 7: 235-239
- Morris JC** (2005) Mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Geriatrics Suppl*: 9-14
- Morris RG, Kopelman MD** (1986) The memory deficits in Alzheimer-type dementia: a review. *Q J Exp Psychol A* 38: 575-602
- Mortel KF, Meyer JS, Herod B, Thornby J** (1995) Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia* 6: 55-62
- Munoz DG, Dickson DW, Bergeron C, Mackenzie IR, Delacourte A, Zhukareva V** (2003) The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 54 Suppl 5: S24-S28
- Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H** (2004) Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuro Endocrinol Lett* 25: 331-339
- Naarding P, de K, I, dan KF, Dippel DW, Janzing JG, van der Mast RC, Koudstaal PJ** (2003) Depression in vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 18: 325-330
- Nagga K, Radberg C, Marcusson J** (2004) CT brain findings in clinical dementia investigation--underestimation of mixed dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18: 59-66
- Nagy Z, Esiri MM, Joachim C, Jobst KA, Morris JH, King EM, Hindley NJ, McDonald B, Litchfield S, Barnettson L, Smith AD** (1998) Comparison of pathological diagnostic criteria for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12: 182-189
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF** (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51: 1546-1554
- Neary D** (1999) Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10 Suppl 1: 6-9
- Netter FH** (2005) *Atlas der Anatomie des Menschen*. Thieme, Stuttgart,
- O'Sullivan DJ, Swallow M** (1968) The fibre size and content of the radial and sural nerves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 31: 464-470
- Ochoa J, Mair WG** (1969) The normal sural nerve in man. II. Changes in the axons and Schwann cells due to ageing. *Acta Neuropathol (Berl)* 13: 217-239

- Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M** (2001) Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1680-1685
- Parasuraman R, Greenwood PM, Alexander GE** (2000) Alzheimer disease constricts the dynamic range of spatial attention in visual search. *Neuropsychologia* 38: 1126-1135
- Parmelee PA** (1996) Pain in cognitively impaired older persons. *Clin Geriatr Med* 12: 473-487
- Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A** (1998) Severe pathological changes of parabrachial nucleus in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 9: 4151-4154
- Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A** (2000) Selective pathological changes of the periaqueductal gray matter in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 48: 344-353
- Patrick CJ, Craig KD, Prkachin KM** (1986) Observer judgments of acute pain: facial action determinants. *J Pers Soc Psychol* 50: 1291-1298
- Pautex S, Herrmann F, Le LP, Fabjan M, Michel JP, Gold G** (2005) Feasibility and reliability of four pain self-assessment scales and correlation with an observational rating scale in hospitalized elderly demented patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60: 524-529
- Perry RJ, Hodges JR** (2000) Relationship between functional and neuropsychological performance in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14: 1-10
- Peters JW, Koot HM, Grunau RE, de BJ, van Druenen MJ, Tibboel D, Duivenvoorden HJ** (2003) Neonatal Facial Coding System for assessing postoperative pain in infants: item reduction is valid and feasible. *Clin J Pain* 19: 353-363
- Petersen RC** (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256: 183-194
- Petersen RC, Morris JC** (2005) Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 62: 1160-1163
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L** (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 30: 263-288
- Piha SJ** (1993) Age-related diminution of the cardiovascular autonomic responses: diagnostic problems in the elderly. *Clin Physiol* 13: 507-517
- Plaghki L, Mouraux A** (2005) EEG and laser stimulation as tools for pain research. *Curr Opin Investig Drugs* 6: 58-64
- Popper KR** (1934) *Logik der Forschung*. Mohr, Tübingen
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P** (2003) Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage* 19: 1738-1747
- Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M, Nichelli P** (2002) Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci* 22: 3206-3214
- Porter FL, Malhotra KM, Wolf CM, Morris JC, Miller JP, Smith MC** (1996) Dementia and response to pain in the elderly. *Pain* 68: 413-421
- Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferrri N, Culasso F** (2001) Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 377-381
- Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH** (1977) Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3: 57-68

- Price DD** (1988) *Psychological and Neuronal Mechanisms of Pain*. Raven Press, New York,
- Price DD, McHaffie JG, Larson MA** (1989) Spatial summation of heat-induced pain: influence of stimulus area and spatial separation of stimuli on perceived pain sensation intensity and unpleasantness. *J Neurophysiol* 62: 1270-1279
- Price DD, Harkins SW** (1992) Psychophysical approaches to pain measurement and assessment. In: Turk DC, Melzack R (eds) *Handbook of Pain Assessment*. Guilford Press, New York, pp 111-134
- Price DD** (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 288: 1769-1772
- Price JL** (1993) The relationship between tangle and plaque formation during healthy aging and mild dementia. *Neurobiol Aging* 14: 661-663
- Prkachin KM, Currie NA, Craig KD** (1983) Judging nonverbal expressions of pain. *Can J Behav Sci* 15: 43-73
- Prkachin KM** (1992) The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities. *Pain* 51: 297-306
- Prkachin KM** (2005) Effects of deliberate control on verbal and facial expressions of pain. *Pain* 114: 328-338
- Proctor WR, Hirdes JP** (2001) Pain and cognitive status among nursing home residents in Canada. *Pain Res Manag* 6: 119-125
- Rainero I, Vighetti S, Bergamasco B, Pinessi L, Benedetti F** (2000) Autonomic responses and pain perception in Alzheimers' disease. *Eur J Pain* 4: 267-274
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC** (1997) Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 277: 968-971
- Raja SN** (1999) Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Melzack R, Wall PD (eds) *Textbook of Pain*. Churchill Livingstone, pp 11-57
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Pantieri G, Mariani E** (2006) Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21: 51-58
- Re S** (2003) [Facial expression in severe dementia]. *Z Gerontol Geriatr* 36: 447-453
- Re S** (2004) [Recognizing emotions of patients with dementia: nonverbal language]. *Pflege Z* 57: 185-189
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P** (2005) Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 42: 579-587
- Rinn WE** (1984) The neuropsychology of facial expression: a review of the neurological and psychological mechanisms for producing facial expressions. *Psychol Bull* 95: 52-77
- Rizzi A, Marzola G, Bigoni R, Guerrini R, Salvadori S, Mogil JS, Regoli D, Calo G** (2001) Endogenous nociceptin signaling and stress-induced analgesia. *Neuroreport* 12: 3009-3013
- Rochon E, Waters GS, Caplan D** (2000) The relationship between measures of working memory and sentence comprehension in patients with Alzheimer's disease. *J Speech Lang Hear Res* 43: 395-413
- Rockwood K, Bowler J, Erkinjuntti T, Hachinski V, Wallin A** (1999) Subtypes of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13 Suppl 3: S59-S65

- Rockwood K** (2003) Mixed dementia: Alzheimer's and cerebrovascular disease. *Int Psychogeriatr* 15 Suppl 1: 39-46
- Rodriguez CS** (2001) Pain measurement in the elderly: a review. *Pain Manag Nurs* 2: 38-46
- Rogers J, Bloom FE** (1985) Neurotransmitter metabolism and function in the aging nervous system. In: Finch CE, Schneider EL (eds) *Handbook of the Biology of Aging*. Van Nostrand Reinhold, New York, pp 645-662
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A**, (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43: 250-260
- Roman GC** (2002) Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurol Scand Suppl* 178: 6-9
- Roman GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, Lopez-Pousa S, Arizaga R, Wallin A** (2004) Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 226: 81-87
- Roman GC** (2004a) Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci* 226: 49-52
- Roman GC** (2004b) Vascular dementia. Advances in nosology, diagnosis, treatment and prevention. *Panminerva Med* 46: 207-215
- Roman GC** (2005) Cholinergic dysfunction in vascular dementia. *Curr Psychiatry Rep* 7: 18-26
- Rombouts SA, Goekoop R, Stam CJ, Barkhof F, Scheltens P** (2005) Delayed rather than decreased BOLD response as a marker for early Alzheimer's disease. *Neuroimage* 26: 1078-1085
- Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, Feiwell R, Kramer JH, Miller BL** (2002) Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 58: 198-208
- Rub U, Del TK, Schultz C, Thal DR, Braak E, Braak H** (2001) The autonomic higher order processing nuclei of the lower brain stem are among the early targets of the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *Acta Neuropathol (Berl)* 101: 555-564
- Rub U, Del TK, Del TD, Braak H** (2002) The intralaminar nuclei assigned to the medial pain system and other components of this system are early and progressively affected by the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *J Chem Neuroanat* 23: 279-290
- Ruitenbergh A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM** (2001) Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging* 22: 575-580
- Ruoff GE** (2002) Challenges of managing chronic pain in the elderly. *Semin Arthritis Rheum* 32: 43-50
- Sadik K, Wilcock G** (2003) The increasing burden of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 17 Suppl 3: S75-S79
- Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, Li YS, Quartermain D, Duff K, Wisniewski T** (2004) Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res* 29: 1257-1266
- Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS** (1999) Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 56: 338-344
- Sandrini G, Martignoni E, Miceli G, Alfonsi E, Sances G, Nappi G** (1986) Pain reflexes in the clinical assessment of migraine syndromes. *Funct Neurol* 1: 423-429

- Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G** (1993a) The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia* 13: 21-27
- Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Danilov A, Beretta A, Nappi G** (1993b) Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Eur J Pharmacol* 243: 99-102
- Saunders AM** (2000) Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and functional analyses. *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 751-758
- Sawamoto N, Honda M, Okada T, Hanakawa T, Kanda M, Fukuyama H, Konishi J, Shibasaki H** (2000) Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 20: 7438-7445
- Scarmeas N, Stern Y** (2004) Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4: 374-380
- Scheff SW, Price DA** (2001) Alzheimer's disease-related synapse loss in the cingulate cortex. *J Alzheimers Dis* 3: 495-505
- Scherder E, Bouma A, Slaets J, Ooms M, Ribbe M, Blok A, Sergeant J** (2001) Repeated pain assessment in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12: 400-407
- Scherder E, Oosterman J, Swaab D, Herr K, Ooms M, Ribbe M, Sergeant J, Pickering G, Benedetti F** (2005) Recent developments in pain in dementia. *BMJ* 330: 461-464
- Scherder EJ, Bouma A** (2000) Visual analogue scales for pain assessment in Alzheimer's disease. *Gerontology* 46: 47-53
- Scherder EJ, Sergeant JA, Swaab DF** (2003) Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *Lancet Neurol* 2: 677-686
- Schiff BB, Gagliese L** (1994) The consequences of experimentally induced and chronic unilateral pain: reflections of hemispheric lateralization of emotion. *Cortex* 30: 255-267
- Schmidtke K, Hull M** (2005) Cerebral small vessel disease: how does it progress? *J Neurol Sci* 229-230: 13-20
- Scholz OB** (1994) Schmerzmesung und Schmerzdiagnostik: Methoden, Analysen, Ergebnisse am Beispiel reumatischer Erkrankungen. Karger, Basel,
- Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB** (1998) Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 4: 381-383
- Sewards TV, Swards MA** (2002) The medial pain system: neural representations of the motivational aspect of pain. *Brain Res Bull* 59: 163-180
- Shah V, Ohlsson A** (2001) Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev* CD001452
- Shaji S, Bose S, Verghese A** (2005) Prevalence of dementia in an urban population in Kerala, India. *Br J Psychiatry* 186: 136-140
- Shaji S** (2005) Prevalence of dementia. *Br J Psychiatry* 187: 90
- Shega JW, Hougham GW, Stocking CB, Cox-Hayley D, Sachs GA** (2004) Pain in community-dwelling persons with dementia: frequency, intensity, and congruence between patient and caregiver report. *J Pain Symptom Manage* 28: 585-592
- Shibasaki H** (2004) Central mechanisms of pain perception. *Suppl Clin Neurophysiol* 57: 39-49

- Short RA, Broderick DF, Patton A, Arvanitakis Z, Graff-Radford NR** (2005) Different patterns of magnetic resonance imaging atrophy for frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Arch Neurol* 62: 1106-1110
- Silverman JM, Smith CJ, Marin DB, Mohs RC, Propper CB** (2003) Familial patterns of risk in very late-onset Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry* 60: 190-197
- Silverman JM, Ciresi G, Smith C, Marin DB, Schnaider-Beeri M** (2005) Variability of familial risk of Alzheimer disease across the late life span. *Archives of General Psychiatry* 62: 565-573
- Simons G, Pasqualini MC, Reddy V, Wood J** (2004) Emotional and nonemotional facial expressions in people with Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 10: 521-535
- Sinha S** (2002) The role of beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Med Clin North Am* 86: 629-639
- Smith MC, Smith MK, Ellgring H** (1996) Spontaneous and posed facial expression in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2: 383-391
- Smith MC, Dodson DG** (1996) Facial expression in adults with Down's syndrome. *J Abnorm Psychol* 105: 602-608
- Snowden JS, Neary D, Mann DM** (2002) Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 180: 140-143
- Solomon PE, Prkachin KM, Farewell V** (1997) Enhancing sensitivity to facial expression of pain. *Pain* 71: 279-284
- Soussignan R, Schaal B, Marlier L** (1999) Olfactory alliesthesia in human neonates: prandial state and stimulus familiarity modulate facial and autonomic responses to milk odors. *Dev Psychobiol* 35: 3-14
- Spires TL, Hyman BT** (2004) Neuronal structure is altered by amyloid plaques. *Rev Neurosci* 15: 267-278
- Stamford JA** (1995) Descending control of pain. *Br J Anaesth* 75: 217-227
- Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY** (1999) Rate of memory decline in AD is related to education and occupation - Cognitive reserve? *Neurology* 53: 1942-1947
- Stevens JP** (1999) *Intermediate Statistics. A Modern Approach.* Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey,
- Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC** (2002) Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 59: 1034-1041
- Strian F, Lautenbacher S, Galfe G, Holz R** (1989) Diurnal variations in pain perception and thermal sensitivity. *Pain* 36: 125-131
- Sugihara S, Kinoshita T, Matsusue E, Fujii S, Ogawa T** (2004) Usefulness of diffusion tensor imaging of white matter in Alzheimer disease and vascular dementia. *Acta Radiol* 45: 658-663
- Swanberg MM, Tractenberg RE, Mohs R, Thal LJ, Cummings JL** (2004) Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 61: 556-560
- Szot P, White SS, Greenup JL, Leverenz JB, Peskind ER, Raskind MA** (2006) Compensatory changes in the noradrenergic nervous system in the locus ceruleus and hippocampus of postmortem subjects with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* 26: 467-478
- Takahashi S, Yonezawa H, Takahashi J, Kudo M, Inoue T, Tohgi H** (2002) Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 332: 45-48
- Tales A, Muir JL, Bayer A, Snowden RJ** (2002) Spatial shifts in visual attention in normal ageing and dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia* 40: 2000-2012

- Tognoni G, Ceravolo R, Nucciarone B, Bianchi F, Dell'Agnello G, Ghicopulos I, Siciliano G, Murri L** (2005) From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. *Acta Neurol Scand* 112: 65-71
- Tolle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Zieglgansberger W, Willoch F, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P** (1999) Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 45: 40-47
- Tomoeda CK, Bayles KA, Trosset MW, Azuma T, McGeagh A** (1996) Cross-sectional analysis of Alzheimer disease effects on oral discourse in a picture description task. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 10: 204-215
- Tousignant-Laflamme Y, Rainville P, Marchand S** (2005) Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: a gender effect. *J Pain* 6: 341-347
- Traykov L, Baudic S, Raoux N, Latour F, Rieu D, Smaghe A, Rigaud AS** (2005) Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *J Neurol Sci* 229-230: 75-79
- Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA** (2000) Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 87: 113-119
- Tsuji T, Matsuyama Y, Sato K, Hasegawa Y, Yimin Y, Iwata H** (2001) Epidemiology of low back pain in the elderly: correlation with lumbar lordosis. *J Orthop Sci* 6: 307-311
- Turk DC Melzack R** (1992) The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain. In: Turk DC Melzack R (ed) *Handbook of Pain Assessment*. Guilford, New York, pp 3-34
- Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M** (1998) Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 31: 593-601
- Uylings HB, de Brabander JM** (2002) Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 49: 268-276
- Vecchi T, Saveriano V, Paciaroni L** (1998) Storage and processing working memory functions in Alzheimer-type dementia. *Behav Neurol* 11: 227-231
- Verdu E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X** (2000) Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *J Peripher Nerv Syst* 5: 191-208
- Vierck CJ, Jr., Cannon RL, Fry G, Maixner W, Whitsel BL** (1997) Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode. *J Neurophysiol* 78: 992-1002
- Villanueva L, Le BD** (1995) The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res* 28: 113-125
- Vuorinen E, Laine M, Rinne J** (2000) Common pattern of language impairment in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14: 81-86
- Wallesch CW, Förstl H** (2005) *Demenzen*. Thieme, Stuttgart
- Wallesch CW** (2005) [Costs of chronic illness -- a socioeconomic perspective]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73: 185-186
- Wallin A** (1998) The overlap between Alzheimer's disease and vascular dementia: the role of white matter changes. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 Suppl 1: 30-35

- Wallin A, Milos V, Sjogren M, Pantoni L, Erkinjuntti T** (2003) Classification and subtypes of vascular dementia. *Int Psychogeriatr* 15 Suppl 1: 27-37
- Wancata J, Windhaber J, Krautgartner M, Alexandrowicz R** (2003) The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *Int J Psychiatry Med* 33: 257-271
- Wancata J, Benda N, Meise U** (2004) [Non-cognitive symptoms of dementia -- prevalence and consequences]. *Psychiatr Prax* 31: 346-351
- Wang L, Swank JS, Glick IE, Gado MH, Miller MI, Morris JC, Csernansky JG** (2003) Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer type from healthy aging. *Neuroimage* 20: 667-682
- Warden V, Hurley AC, Volicer L** (2003) Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc* 4: 9-15
- Wengenack TM, Curran GL, Poduslo JF** (2000) Targeting alzheimer amyloid plaques in vivo. *Nat Biotechnol* 18: 868-872
- White DA, Murphy CF** (1998) Working memory for nonverbal auditory information in dementia of the Alzheimer type. *Arch Clin Neuropsychol* 13: 339-347
- Willer JC** (1977) Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3: 69-80
- Willer JC** (1983) Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man. *Adv Neurol* 39: 809-827
- Willer JC** (1980) Anticipation of pain-produced stress: electrophysiological study in man. *Physiol Behav* 25: 49-51
- Willer JC** (1985) Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res* 331: 105-114
- Willer JC, De BT, Le BD** (1989) Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 62: 1028-1038
- Willer JC, Le BD, De BT** (1990) Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *Eur J Pharmacol* 182: 347-355
- Williamson A, Hoggart B** (2005) Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 14: 798-804
- Willis WD** (1995) From nociceptor to cortical activity. In: Bromm B, Desmedt JE (eds) *Pain and the brain: From Nociception to Cognition*. Ravens Press, New York, pp 1-9
- Willis WD, Westlund KN** (1997) Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 14: 2-31
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de LM, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van DC, Visser P, Petersen RC** (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256: 240-246
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L** (1995) The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 38: 19-28
- Wright D, Barrow S, Fisher AD, Horsley SD, Jayson MI** (1995) Influence of physical, psychological and behavioural factors on consultations for back pain. *Br J Rheumatol* 34: 156-161

- Xiong C, Miller JP, Morris JC** (2003) Testing correlation of cognitive decline at adjacent stages of dementia. *J Alzheimers Dis* 5: 409-418
- Yamamoto T, Hirano A** (1985) Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease: neurofibrillary tangles and loss of large neurons. *Ann Neurol* 17: 573-577
- Yetkin FZ, Rosenberg RN, Weiner MF, Purdy PD, Cullum CM** (2005) FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Eur Radiol*
- Yetkin FZ, Rosenberg RN, Weiner MF, Purdy PD, Cullum CM** (2006) FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 16: 193-206
- Yong HH, Bell R, Workman B, Gibson SJ** (2003) Psychometric properties of the Pain Attitudes Questionnaire (revised) in adult patients with chronic pain. *Pain* 104: 673-681
- Yong HH, Gibson SJ, Horne DJ, Helme RD** (2001) Development of a pain attitudes questionnaire to assess stoicism and cautiousness for possible age differences. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 56: 279-284
- Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC** (2003) Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 60: 337-341
- Zaudig M, Hiller W** (1995) SIDAM - Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer- Typ, der Multiinfarkt- Demenz und Demenzen anderer Aetiologie nach DSM-II-R, DSM-IV und ICD-10. Hans Huber Verlag,
- Zhang X, Zhao Y, Gao Y, Geng Z, Yu H** (2001) Preliminary study of three-tone paradigm auditory P300 on aging dementia. *Chin Med Sci J* 16: 153-156
- Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, Liu J, Hong Z, Qu QM, Liu XH, Zhang XJ, Zhou B, Wu CB, Tang MN, Hong X, Li H** (2005) Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu. *Arch Neurol* 62: 447-453
- Zieglansberger W, Tolle TR** (1993) The pharmacology of pain signalling. *Curr Opin Neurobiol* 3: 611-618
- Zimmermann M** (1993) Physiologische Grundlagen des Schmerzes und der Schmerztherapie. In: Zens M, Jurna I (eds) *Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, pp 3-12
- Zwakhalen SM, van Dongen KA, Hamers JP, bu-Saad HH** (2004) Pain assessment in intellectually disabled people: non-verbal indicators. *J Adv Nurs* 45: 236-245

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studien zum Einfluss des Alters auf die Schmerzschwelle	21
Tabelle 2:	Studien zum Einfluss des Alters auf die Toleranzschwelle	22
Tabelle 3:	Beschreibung der Gesamtstichprobe	72
Tabelle 4:	Erzielte Scores im SIDAM	73
Tabelle 5:	Ein- und Ausschlusskriterien	75
Tabelle 6:	und abhängige Variablen der Untersuchungsblöcke 1 und 2	82
Tabelle 7:	Berechnung der schmerzrelevanten Action Units	91
Tabelle 8:	Wahl der statistischen Verfahren zum Vergleich der schmerzevozierten Reaktionen zwischen den Gruppen	99
	a) Vergleich der jungen und alten, kognitiv Gesunden	100
	b) Vergleich der alten, kognitiv Gesunden, der LKBlern und der Demenzpatienten	
Tabelle 9:	Vergleich der Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize zwischen jungen und alten kognitiv gesunden Probanden: Ergebnisse der Varianzanalysen	102
Tabelle 10:	Vergleich der schmerzspezifischen Mimikreaktion auf Druck- und Elektroreize zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden: Ergebnisse der Varianzanalysen	105
Tabelle 11:	Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen jungen und alten kognitiv gesunden Probanden: Ergebnisse der Varianzanalyse	109
Tabelle 12:	Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen jungen und alten kognitiv gesunden Probanden: Ergebnisse der Kovarianzanalysen	112
Tabelle 13:	Überprüfung der kardiovaskulären Wirkung der nozizeptiven Elektroreize: Ergebnisse der Einstichproben T-Tests	113
Tabelle 14:	Vergleich der Schmerzbewertung der Druck- und Elektroreize zwischen alten kognitiv gesunden Probanden, LKBlern und Demenzpatienten: Ergebnisse der Varianzanalysen	117
Tabelle 15:	Vergleich der schmerzspezifischen Mimikreaktion zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, LKBlern und Demenzpatienten: Ergebnisse der Varianzanalysen	120

Tabelle 16:	Post-hoc Einzelvergleiche der Mimikreaktionen zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten: Ergebnisse der T-Tests	123
Tabelle 17:	Einfluss der kognitiven Beeinträchtigung („Gruppe“) auf die Schmerzspezifität der Mimikreaktion („Spezifität“) während nicht-schmerzhafter / nicht-nozizeptiver und schmerzhafter / nozizeptiver Stimulation („Durchgang“): Ergebnisse der Varianzanalysen	129
Tabelle 18:	Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten: Ergebnisse der Varianzanalyse	138
Tabelle 19:	Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten: Ergebnisse der Kovarianzanalyse	140
Tabelle 20:	Überprüfung der kardiovaskulären Wirkung der nozizeptiven Elektrostreize: Ergebnisse der Einstichproben T-Tests	141
Tabelle 21:	Einfluss der unterschiedlichen Demenzformen (Alzheimerdemenz, vaskuläre Demenz und Mixed Dementia) auf die schmerzevozierten Reaktionen: Effektstärken (ϵ) der Mittelwertsunterschiede	143

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Subkortikale und kortikale Strukturen des medialen und lateralen Schmerzsystems und deren Verbindungen (modifiziert nach Scherder 2003)	5
Abbildung 2:	Darstellung der vier schmerzrelevanten Muskelbewegungen nach Prkachin (1992)	12
Abbildung 3:	Prävalenzraten von Leichter Kognitiver Störung (LKS) sowie von leichtgradiger, mittelgradiger und schwergradiger Demenz – unterschieden nach Altersgruppen. <i>Canadian Study of Health and Aging. Modifiziert nach Graham et al. (1997)</i>	28
Abbildung 4:	Angaben aus unterschiedlichen Studien zum Klinischen Schmerzbericht und zur Verschreibung von Analgetika bei Demenzpatienten und jeweils einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe a) Klinischer Schmerzbericht (Prozentsatz der kognitiv Gesunden bzw. der Demenzpatienten die über Schmerzen berichten) b) Verschreibung von Analgetika (Prozentsatz der kognitiv Gesunden bzw. der Demenzpatienten die Analgetika verschrieben bekommen)	44
Abbildung 5:	Angaben aus unterschiedlichen Studien zur Schmerzschwelle (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei Alzheimer-Patienten und jeweils einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe	47
Abbildung 6:	Angaben aus unterschiedlichen Studien zur Toleranzschwelle (Mittelwerte und Standardabweichungen) bei Alzheimer-Patienten und jeweils einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe	48
Abbildung 7:	Angaben aus unterschiedlichen Studien bezüglich der subjektiven Schmerzbewertung experimenteller Schmerzreize (Mittelwerte und Standardabweichungen) von Alzheimer-Patienten und jeweils von einer kognitiv gesunden Kontrollgruppe	50
Abbildung 8:	Kennzeichnung der alzheimerbedingten Neurodegeneration in subkortikalen und kortikalen Strukturen des medialen und lateralen Schmerzsystems (<i>modifiziert nach Scherder 2003</i>)	57

Abbildung 9:	Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Untersuchung	77
Abbildung 10:	Schematische Darstellung der Staircase-Methode	83
Abbildung 11:	Fiktives Beispiel zur Veranschaulichung der Berechnung der mechanischen Schmerzschwelle	89
Abbildung 12:	Schematische Darstellung der Analyse der Herzratenreaktion	95
Abbildung 13:	Vergleich der Schmerzratings (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden	102
	a) Druckreiz	103
	b) Elektroreiz	
Abbildung 14:	Vergleich der berechneten mechanischen Schmerzschwelle (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden	104
Abbildung 15:	Vergleich der schmerzspezifischen Mimikreaktion (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden	106
	a) Druckreiz	
	b) Elektroreiz	
Abbildung 16:	Vergleich der Reflexschwelle (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden	107
Abbildung 17:	Vergleich der RIII- Reflexparameter (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden	108
	a) Latenz und Amplitude	
	b) Fläche unterhalb der Reflexkurve	
Abbildung 18:	Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den jungen und alten kognitiv gesunden Probanden	110
Abbildung 19:	Herzratenvariabilität und Herzfrequenz (Mittelwert und Standardabweichung) der jungen und alten kognitiv gesunden Probanden	111

Abbildung 20:	Darstellung der Fähigkeit der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten die Druck- und Elektroreize subjektiv zu bewerten (Prozentangaben)	115
Abbildung 21:	Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung und der Fähigkeit zur subjektiven Schmerzbewertung (bei den Demenzpatienten): Korrelationsanalysen a) Druckreiz b) Elektroreiz	116
Abbildung 22:	Darstellung der Schmerzratings (Mittelwert und Standardabweichung) der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten a) Druckreiz b) Elektroreiz	118
Abbildung 23:	Vergleich der berechneten mechanischen Schmerzschwelle (Mittelwert und Standardabweichung) der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten	119
Abbildung 24:	Darstellung der schmerzspezifischen Mimikreaktion (Mittelwert und Standardabweichung) der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten a) Druckreiz b) Elektroreiz	122
Abbildung 25:	Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung und der „frequency“ und „intensity“ der schmerzspezifischen Mimikreaktion: Korrelationsanalysen a) Druckreiz b) Elektroreiz	124 125
Abbildung 26:	Darstellung der schmerzspezifischen und unspezifischen Anteile der Mimikreaktion (Mittelwert und Standardabweichung) auf nicht-schmerzhafte/nicht-nozizeptive und schmerzhafte/nozizeptive Reizintensitäten a) Druckreiz (Frequency & Intensity) b) Elektroreiz (Frequency & Intensity)	130 131

Abbildung 27:	Mimikreaktionen auf 5 kg Druck	133
Abbildung 28:	Vergleich der Schmerz- und Reflexschwelle (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten	134 136
Abbildung 29:	Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung und der Schwelle des RIII-Reflexes: Korrelationsanalyse	136
Abbildung 30:	Vergleich der RIII- Reflexparameter (Mittelwert und Standardabweichung) zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten	137
	a) Latenz und Amplitude	138
	b) Fläche unterhalb der Reflexkurve	
Abbildung 31:	Vergleich der schmerzevozierten Herzratenreaktion zwischen den alten kognitiv gesunden Probanden, den LKBlern und den Demenzpatienten	139
Abbildung 32:	Herzratenvariabilität und Herzfrequenz der alten kognitiv gesunden Probanden, der LKBler und der Demenzpatienten	140

Anhang

- A Literatur zur Tabelle 1: Studien zum Einfluss des Alters auf die Schmerzschwelle
- B Nummer und Bezeichnung der einzelnen Action Units (AUs)
- C Detailinformation zur kognitiven Leistungsfähigkeit der Demenzpatienten und zu den Befunden der bildgebenden Verfahren
- D Geräte
- E Informationsblatt, Einverständniserklärung, Screeningbogen
- F Probandeninstruktion
- G Protokollbogen

Literatur zur Tabelle 1: Studien zum Einfluss des Alters auf die Schmerzschwelle Alter & Schmerzschwelle

1. thermische Stimulation

1a) signifikanter Anstieg mit dem Alter (16 Studien)

Chakour M, Gibson S J, Helme R D. The effect of age on A delta and C fibre thermal pain perception. *Pain* 1996; 64: 143 - 152

Chapman W P, Jones C M. Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. *J Clin Invest* 1944; 23: 81 - 91

Chapman W P. Measurements of pain sensitivity in normal control subjects and in psychoneurotic patients. *Psychosom Med* 1944; 6: 252 - 257

Clark W C, Mehl L. Thermal pain: A sensory decision theory analysis of the effect of age and sex on various response criteria, and 50per cent pain threshold. *J Abnorm Psychol* 1971; 78: 202 - 212

Gibson S J, Gorman M M, Helme R D. Assessment of pain in elderly using event related cerebral potentials. In: Bond M R, Charlton J E, Woolf C J (Hrsg). *Proceedings of the 4th World Congress on Pain*. Amsterdam: Elsevier, 1991: 527

Harkins S W, Price D D, Martelli M. Effects of age on pain perception: thermonociception. *J Gerontol* 1986; 41: 58 - 63

Heft M W, Cooper B Y, O'Brien K K, Hemp E, O'Brien R. Aging effects on the perception of noxious and non noxious thermal stimuli applied to the face. *Aging Clin Exp Res* 1996; 8: 35 - 41

Lautenbacher S, Strian F. Similarities in age differences in heat pain perception and thermal sensitivity. *Funct Neurol* 1991; 6: 129 - 135

Procacci P, Bozza G, Buzzelli G, Della Corte M. The cutaneous pricking pain threshold in old age. *Gerontol Clin* 1970; 12: 213 - 218

Procacci P. Methods for the study of pain threshold in man. In: Bonica J J, Liebeskind J C, Albe-Fessard D G (Hrsg). *Advances in Pain Research and Therapy* (3). New York: Raven Press, 1979: 781

Procacci P. A study of the cutaneous pricking pain threshold in normal man. In: Soulairac A, Cahn J, Charpentier J (Hrsg). *Pain*. London: Academic Press, 1968: 223

Scudds, R J, Scudds R A. A comparison of hot and cold pain thresholds between young subjects and young-elderly, middle-elderly and old-elderly subjects [abstract 194]. In: *Abstracts 9th World Congress on Pain*. Vienna, 1999: p560

Sherman E D, Robillard E. Sensitivity to pain in relationship to age. *J Am Geriatr Soc* 1964; 12: 1037 - 1044

Sherman E D, Robillard E. Sensitivity to pain in the aged. *Can Med Assoc J* 1960; 83: 944 - 947

Schulderman E, Zubek J P. Effect of age on pain sensitivity. *Percep Motor Skills* 1962; 14: 295 - 301

Tremblay N, Allard N, Veillette Y. Effect of age on pain perception: Preliminary results [abstract 283] . In: *Abstracts 7th World Congress on Pain*, 1993: 98

1b) keine Gruppenunterschiede (9 Studien)

Birren J E, Schapiro H B, Miller J H. The effect of salicylate upon pain sensitivity. *J Pharmacol, Exp Ther* 1950; 100: 67 - 71

Harju E.-L. Cold and warmth perception mapped for age, gender, and body area. *Somatosensory & Motor Research* 2002; 19: 61 - 75

Kenshalo D R. Changes in the vestibular and somesthetic systems as a function of age. In: Ordy J M, Brizzee K R (Hrsg). *Sensory systems and communication in the elderly*. New York: Raven Press, 1979: 269

Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain* 2005; 115: 410 - 418

Liou J T, Lui P W, Lo Y L, Liou L, Wang S S, Yuan H B, Chan K H, Lee T Y. Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1999; 62: 431 - 437

Meh D, Denislic M. Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J Neurol Sci* 1994; 127: 164 - 169

Pickering G, Jourdan D, Eschaliere A, Dubray C. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology* 2002; 48: 112 - 118

Schumacher G A, Goodell H, Hardy J D. Uniformity of the pain threshold in man. *Science* 1940; 92: 110 - 112

Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli J A. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995; 60: 329 - 332

2. Mechanische Stimulation**2a) signifikanter Anstieg mit dem Alter (3 Studien)**

Jensen R, Rasmussen B K, Pedersen B, Lous I, Olesen J. Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population. *Pain* 1992; 48: 197 – 203

Lasch H, Castell D O, Castell J A. Evidence for diminished visceral pain with aging: studies using graded intraesophageal balloon distension. *Am J Physiol* 1997; 272: G1 – 3

Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer E A. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814 – 822

2b) signifikante Abnahme mit dem Alter (4 Studien)

Edwards R R, Fillingim R B. Age-associated differences in response to noxious stimuli *Journal of Gerontology* 2001; 3: M180 - M185

Lautenbacher S, Kunz M, Strate P, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain. *Pain*. 2005 ;115: 410 - 418

Pickering G, Jourdan D, Eschaliere A, Dubray C. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology* 2002; 48: 112 - 118

Woodrow KM, Friedman GD, Siegelaub AB, Collen MF. Pain tolerance: differences according to age, sex and race. *Psychosom Med.* 1972; 34: 548 - 556

2c) keine Gruppenunterschiede (1 Studie)

Zheng Z, Gibson S J, Khalil Z, Helme R D, McMeeken J M. Age-related differences in the time course of capsaicin-induced hyperalgesia. *Pain* 2000; 85: 51 - 58

3) Elektrische Stimulation

3a) signifikanter Anstieg mit dem Alter (2 Studien)

Neri M, Agazzani E. Aging and right-left asymmetry in experimental pain measurement. *Pain* 1984; 19: 43 - 48

Tucker M A, Andrew M F, Ogle S J, Davison J G. Age-associated change in pain threshold measured by transcutaneous neuronal electrical stimulation. *Age Ageing* 1989; 18: 241 - 246

3b) keine Gruppenunterschiede (7 Studien)

Collins L G, Stone L A. Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and in normals. *Br Journal Psychiatr* 1966; 112: 33 - 37

Harkins S W, Chapman C R. Age and sex differences in pain perception. In: Anderson B, Mattews B (Hrsg). *Pain in the Trigeminal Region.* Amsterdam: Elsevier Press, 1977: 435

Harkins S W, Chapman C R. Detection and decision and factors in pain perception in young and elderly men. *Pain* 1976; 2: 253 - 264

Harkins S W, Chapman C R. The perception of induced dental pain in young and elderly women. *J Gerontol* 1977; 32: 428 - 435

Laitinen L V, Eriksson A T. Electrical stimulation in the measurement of cutaneous sensibility. *Pain*. 1985; 22: 139 – 150

Lucantoni C, Marinelli S, Refe A. Course of pain sensitivity in aging. Pathogenetical aspects of silent cardiopathy. *Arch Gerontol Geriatr* 1997; 24: 281 - 286

Meliala A, Gibson S J, Helme R D. The effect of stimulation site on detection and pain thresholds in young and older adults [abstract 188]. In: *Abstracts 9th World Congress on Pain.* Vienna, 1999: 559

Mumford J M. Pain perception threshold and adaptation of normal human teeth. *Arch Oral Biol* 1965; 10: 957 – 968

Mumford J M. Pain perception in man on electrical stimulating the teeth. In: Soulaire A Cahn J, Charpentier J (Hrsg). *Pain.* London: Academic Press, 1968: 224

Notermans S L H. Measurement of pain threshold determined by electrical stimulation and its clinical application. Part I. Method and factors possibly influencing the pain threshold. *Neurology* 1966; 16: 1071 - 1086

Nummer und Beschreibung der 44 AUs

AU Nummer	Name
1	Inner Brow Raiser
2	Outer Brow Raiser
4	Brow Lowerer
5	Upper Lid Raiser
6	Cheek Raiser
7	Lid Tightener
8	Lips Toward Each Other
9	Nose Wrinkler
10	Upper Lip Raiser
11	Nasolabial Furrow Deepener
12	Lip Corner Puller
13	Cheek puffer
14	Dimpler
15	Lip Corner Depressor
16	Lower Lip Depressor
17	Chin Raiser
18	Lip Puckerer
19	Tongue Show
20	Lip Stretcher
21	Tightening of the Neck
22	Lip Funneler
23	Lip Tightner
24	Lip Pressor
25	Lips Part
26	Jaw Drop
27	Mouth Stretch
28	Lip suck
29	Jaw Forward
30	Jaw Sideways
31	Jaw Clencher
32	Teeth Bite Lower Lip
33	Blow
34	Puff
35	Suck
36	Bulge
37	Lip Wipe
38	Nostril Dilator
39	Nostril Compressor
41	Lid Droop
42	Slit
43	Eyes Closed
44	Squint
45	Blink
46	Wink

Detailinformation zur kognitiven Leistungsfähigkeit der Demenzpatienten und zu den Befunden der bildgebenden Verfahren

VP	MMSE-Score	Art der Bildgebung	Befund	Demenzform
77	22	MRT	Ausgeprägte cerebrovaskuläre Enzephalopathie	VD
78	22	CT	Temporallappenatrophie unklarer Ursache	AD
93	19	CT	Globale Hirnvolumenminderung & mittelgradige cerebrovaskuläre Enzephalopathie	MD
117	16	MRT	Ausgeprägte Erweiterung der Liquorräume unklarer Ursache	AD
125	19	CT	Ausgeprägte cerebrovaskuläre Enzephalopathie & ischämische Läsionen	VD
127	4	CT	Lakunen	VD
130	18	CT	Ausgeprägte cerebrovaskuläre Enzephalopathie & Lakunen	VD
131	12	CT	leichte cerebrovaskuläre Enzephalopathie	VD
144	14	MRT	Globale Atrophie unklarer Ursache	AD
145	14	CT	Globale Atrophie unklarer Ursache & Lakunen	MD
150	12	CT	Globale Atrophie unklarer Ursache	AD
151	5	CT	Lakunen & globale Atrophie unklarer Ursache	MD
152	12	CT	Globale Hirnvolumenminderung & mittelgradige cerebrovaskuläre Enzephalopathie	MD
157	20	MRT	Ausgeprägte Erweiterung der Liquorräume unklarer Ursache & ausgeprägte cerebrovaskuläre Enzephalopathie	MD
158	14	MRT	Lacunen & ausgeprägte cerebrovaskuläre Enzephalopathie	VD
161	13	MRT	Ausgeprägte cerebrovaskuläre Enzephalopathie	VD
167	18	MRT	Posterior-Teilinfarkt & globale Atrophien	MD
170	5	MRT	Lakunen & Globale Atrophien unklarer Ursache	MD
172	19	MRT	Globale Atrophie unklarer Ursache	AD
173	23	MRT	Ausgeprägte cerebrovaskuläre Enzephalopathie & Lacunen	VD

Geräte

Abbildung 1: Mechanische Stimulation



Abbildung 2: Elektrische Stimulation



Abbildung 3: Gesamtaufbau der elektrischen Stimulation



**Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

Klinik für Psychiatrie u. Psychotherapie, Rudolf-Bultmann-Str. 8, D-35033 Marburg

Leiter: Prof. Dr. J.-C. Krieg**Prof., Dr phil, Dipl-Psych S. Lautenbacher**

Anschrift: Rudolf-Bultmann-Straße 8,
35039 Marburg
Telefon: 06421-28-66430
Telefax: 06421-28-68939
E-Mail: lautenba@mail.uni-marburg.de
Aktenzeichen:
Datum: 31.07.2006
Zeichen: SL

INFORMATION

*Veränderung des Schmerzerlebens und der Schmerzkommunikation
bei alten Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung*

Sehr geehrte Frau,
sehr geehrter Herr,

wir möchten Sie freundlich um Teilnahme an oben genannter Studie bitten.

Mit der Studie versuchen wir die Frage zu beantworten, ob alte Menschen Schmerz anders erleben und mitteilen als junge Menschen. Veränderungen könnten am Alter selbst liegen oder durch bestimmte im Alter häufiger werdende Erkrankungen verursacht sein.

Um diese Frage beantworten zu können, müssen wir ganz leichte Schmerzen auslösen, Schmerzen, die etwa so stark sind, wie wenn man sich leicht stößt. Wir benutzen dazu natürlich etwas andere Methoden. Die Reaktionen auf diese leichten Schmerzen messen wir, indem wir Fragen stellen, den Gesichtsausdruck beobachten und Reflexe, die Hautleitfähigkeit und den Herzschlag messen.

Die ganze Untersuchung dauert ungefähr 2 Stunden.

Auch leichte Schmerzen sind natürlich etwas unangenehm. Es bestehen jedoch darüber hinaus keine Risiken für Ihre Gesundheit.

Die erhobenen Daten werden selbstverständlich anonym behandelt. Während der Untersuchung sind Sie als Teilnehmer/in versichert.

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie könnten jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen.

gez. Prof. Dr. S. Lautenbacher

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Veränderung des Schmerzerlebens und der Schmerzkommunikation bei alten Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung

Hiermit erklärt sich die / der Unterzeichnende

Frau / Herr _____

bereit, an der o. g. Studie teilzunehmen.

Die / der Unterzeichnende bestätigt, dass sie / er das Informationsblatt zu dieser Studie erhalten und gelesen hat und zudem Gelegenheit hatte, mit dem aufklärenden Wissenschaftler Art, Ablauf der Untersuchung zu besprechen. Die / der Unterzeichnende erklärt sich einverstanden, dass Teile des Videomaterials für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen.

Die Untersuchung kann auf Wunsch des Untersuchungsteilnehmers jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Konsequenzen beendet werden.

Die Ergebnisse der Untersuchung können ohne Namensnennung der / des Untersuchungsteilnehmerin / -teilnehmer veröffentlicht werden.

Marburg, den _____

Unterschrift

Untersuchungsteilnehmer / in

Unterschrift

Versuchsleiter

SCREENINGBOGEN

*Veränderung des Schmerzerlebens und der Schmerzkommunikation
bei alten Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung*

Name _____ Datum der Untersuchung _____

Code _____ Untersucher _____

Geschlecht	<input type="radio"/> männlich
	<input type="radio"/> weiblich

Geburtsdatum		
Alter	<input type="radio"/> 20 – 40 J.	<input type="radio"/> 70 - 79 J.
	<input type="radio"/> 60 – 69 J.	<input type="radio"/> > 80 J.

Liegen bei Ihnen folgende Vorerkrankungen vor?

Psychiatrische Erkrankungen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
chronische Schmerzen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Schlaganfall	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
hohen Blutdruck (>160/100)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

Nehmen Sie zur Zeit folgende Medikamente ein?

Antidepressiva	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Hypnotika	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
sedierende und anxiolytische Substanzen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Analgetika (# für 24h vor Untersuchung)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

Familienstand	<input type="radio"/> ledig	<input type="radio"/> verwitwet
	<input type="radio"/> verheiratet	<input type="radio"/> geschieden

Letzter Schulabschluss	<input type="radio"/> Universität	<input type="radio"/> Abitur	<input type="radio"/> Haupt- bzw. Volksschule
	<input type="radio"/> Fachhochschule	<input type="radio"/> Realschule, mittlere Reife	<input type="radio"/> keinen

Adresse	
Telefon	
Termin für Studienteilnahme	Datum Zeit

INSTRUKTION 1

Einführung

Die nachfolgende Untersuchung setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Zuerst wird Ihre Schmerzwahrnehmung am Unterarm und im zweiten Teil am Unterschenkel untersucht. Hierbei verwenden wir im ersten Teil Druckreize. Im zweiten Teil werden wir einen Schmerzreflex untersuchen. Das kennen Sie auch aus dem Alltag, z.B. wenn Sie etwas Heißes anfassen und dann zurückzucken, bevor Sie den Schmerz noch gemerkt haben. Dies kann man auch experimentell auslösen, natürlich mit viel geringeren Intensitäten. Wir reizen einen Nerven in ihrem Unterschenkel und untersuchen, wann ein Muskel in ihrem Bein zu zucken beginnt. Weitere Informationen zur Durchführung erhalten Sie jeweils vor den einzelnen Untersuchungsdurchgängen.

Während der Untersuchung sollte möglichst keine von der Untersuchung unabhängige Unterhaltung geführt werden, da dies die Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Bitte achten Sie darauf, dass Sie während der einzelnen Untersuchungsdurchführungen Ihre Körperhaltung nicht verändern, um die entsprechenden Ableitungen nicht durch Bewegungen zu verfälschen.

Die Untersuchung dauert insgesamt 1 – 1.5 Stunden.

INSTRUKTION 2

Untersuchungsblock 1: Mechanische Reize

1. & 2. Durchgang: Setzen Sie sich bequem hin. Ihren rechten und linken Unterarm legen Sie bitte mit der Handfläche nach oben auf die Stuhllehne. Ich habe hier ein Gerät mit dem ich Ihnen auf den Unterarm drücken werde (Versuchsleiter demonstriert das an seinem eigenen Arm, dann am Oberschenkel des Probanden). Sie müssen nichts weiter tun, als nach meiner Aufforderung „Bitte zum Bild schauen“, auf das Bild an der gegenüberliegenden Wand zu blicken. Nach der Aufforderung werde ich auf Ihren Arm drücken. Wenn ich fertig bin, werde ich sagen: „Sie können wieder weg schauen“. Dann können Sie wieder wo anders hin schauen. Nach einer Weile werde ich Sie wieder auffordern zum Bild zu schauen und so jeden weiteren Reiz ankündigen.

Ganz wichtig ist, dass Sie versuchen während der gesamten Untersuchung möglichst nicht sprechen. Ich werde zuerst auf Ihren rechten Arm und dann auf Ihren linken Arm drücken. Haben Sie noch Fragen? O.K., dann schauen Sie jetzt bitte zum Bild.

3. & 4. Durchgang: Ich werde das ganze noch einmal wiederholen. Jetzt geht es darum, dass wir erfassen wollen, wie schmerzhaft Sie die Reize empfinden. Dafür sollen Sie die Reize jeweils an Hand dieser Skala bewerten (Proband bekommt Skala gezeigt). Ich werde Sie wieder auffordern zu dem Bild zu schauen. Im Anschluss daran werde ich auf Ihren Arm drücken. Wenn ich fertig bin, werde ich Ihnen die Skala vorhalten und Sie bitten werde, den Reiz mit Hilfe der Kategorien zu bewerten.

Haben Sie noch Fragen? O.K., dann schauen Sie jetzt bitte zum Bild.

INSTRUKTION 3

Untersuchungsblock 2: Elektrische Reize

1. Teil: Jetzt kommen wir zum letzten Teil der Untersuchung, wo es um schmerzbedingte Reflexe geht. Wir werden dazu elektrische Reize auf den Unterschenkel applizieren, dort, wo wir zu Beginn die Nervenleitgeschwindigkeit gemessen haben. Sie brauchen keine Angst zu haben, wir fangen mit sehr leichten Reizintensitäten an. Wenn die Reize Ihnen aber trotzdem zu unangenehm werden, sagen Sie uns einfach Bescheid, dann hören wir auf.

Ich werde Sie wieder auffordern, zu dem Bild zu schauen. Kurze Zeit später kommt der Reiz. Danach warten Sie bitte einen Augenblick, bis dass ich Ihnen die Skale vorhalte und Sie bitten werden, den Reiz mit Hilfe der Kategorien dieser Skala zu bewerten.

Im ersten Teil dieser Untersuchung werden wir versuchen, die Schwelle des Reflexes zu bestimmen. Also die Reizintensität, wo ein Muskel in Ihrem Bein anfängt ganz leicht zu zucken.

Haben Sie noch Fragen? O.K., dann schauen Sie jetzt bitte zum Bild.

2. Teil: Zum Schluss, wollen wir die Reflexkurve Ihres Reflexes ausmessen. Dafür ist es notwendig 10 Reaktionen zu mitteln. Aus diesem Grund werden wir Ihnen jetzt nochmals 10 Reize applizieren, die in ihrer Reizstärke in etwa den letzten Reizen entsprechen. Ich werde Sie wieder auffordern nach oben zu schauen. Kurze Zeit später kommt der Reiz. Danach warten Sie bitte wieder einen Augenblick, bis dass ich Ihnen die Skale vorhalte und Sie bitten werden, den Reiz mit Hilfe der Kategorien dieser Skala zu bewerten.

Haben Sie noch Fragen? O.K., dann schauen Sie jetzt bitte zum Bild.

PROTOKOLLBogen

*Veränderung des Schmerzerlebens und der Schmerzkommunikation
bei alten Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung*

Name _____ Datum der Untersuchung _____

Code _____ Untersucher _____

	Reiz	<i>BESONDERHEITEN</i>
Druckschmerz (rechts)	2 kg	
	4 kg	
	3 kg	
	5 kg	
	1 kg	
Druckschmerz (links)	3 kg	
	1 kg	
	4 kg	
	2 kg	
	5 kg	

Name _____ Code _____ Datum _____

		Schmerzskala				
		Kein Schmerz	Leichter Schmerz	Mäßiger Schmerz	Starker Schmerz	Sehr starker Schmerz
Druckschmerz (rechts)	Reiz					
	2 kg	1	2	3	4	5
	4 kg	1	2	3	4	5
	3 kg	1	2	3	4	5
	5 kg	1	2	3	4	5
	1 kg	1	2	3	4	5
Druckschmerz (links)	3 kg	1	2	3	4	5
	1 kg	1	2	3	4	5
	4 kg	1	2	3	4	5
	2 kg	1	2	3	4	5
	5 kg	1	2	3	4	5

Name _____ Code _____ Datum _____

Schwellenbestimmung – nozifensiver RIII- Reflex

		Reizbewertung		
		nicht schmerzhaft	schmerzhaft	Besonderes
Nozifensiver R III - Reflex	Reizstärke			
	3 mA	1	2	
	6 mA	1	2	
	9 mA	1	2	
		1	2	
		1	2	
		1	2	
		1	2	
		1	2	
		1	2	
		1	2	
		1	2	
		1	2	

Nozifensiver R III- Reflex

	Reizstärken in mA			Gesamt	Schwelle*
Spitzen					
Tiefen					

* Schwelle = Spitzen + Tiefen / 6

