

Periphere und zentralnervöse Mechanismen bei Postherpetischer Neuralgie: Hinweise aus Quantitativen Sensorischen Tests und EEG-Untersuchungen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor philosophiae (Dr. phil.)

**vorgelegt dem Rat der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Dorothee Spohn

geboren am 12.07.1978 in Frankfurt/ Main

Gutachter:

1. Univ. Prof. Dr. rer. soc., med. habil. Wolfgang H.R. Miltner,
Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Prof. Dr. med., phil. habil. Thomas Weiß,
Friedrich-Schiller-Universität Jena

Tag des Kolloquiums: 06.10.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretisch-empirischer Hintergrund	4
2.1. Nozizeption und neuropathischer Schmerz	4
2.1.1. Überblick über Mechanismen der Nozizeption	4
2.1.2. Neuropathischer Schmerz	9
2.1.2.1. Definition und mechanismusbasierte Klassifikation	9
2.1.2.2. Sensorische Symptome bei neuropathischen Schmerzen	11
2.1.2.3. Mögliche Mechanismen bei neuropathischen Schmerzen	12
2.2. Von Varicella Zoster zur Postherpetischen Neuralgie	26
2.2.1. Erstinfektion mit Varicella Zoster (VZV)	26
2.2.2. Entstehung von Herpes Zoster nach einer Varicella-Zoster-Infektion	29
2.2.2.1. Pathogenese und klinisches Bild	29
2.2.2.2. Epidemiologie und Risikofaktoren von Herpes Zoster	32
2.2.2.3. Schmerzen und sensorische Symptome bei Herpes Zoster	34
2.2.2.4. Herpes Zoster-Behandlung mit Bezug zu Postherpetischer Neuralgie	37
2.2.3. Postherpetische Neuralgie (PHN)	39
2.2.3.1. Definition und Epidemiologie	39
2.2.3.2. Risikofaktoren Postherpetischer Neuralgie	42
2.2.3.3. Schmerzen bei PHN – neuropathische Schmerzen	43
2.2.3.4. Pathophysiologische Befunde bei Postherpetischer Neuralgie	44
2.2.3.5. Modell der PHN und bisherige Befunde	46
2.2.3.6. Behandlungsmöglichkeiten bei Postherpetischer Neuralgie	51
2.3. Methoden zu Untersuchung von Symptomen und Mechanismen	53
2.3.1. QST zur Untersuchung neuropathischer Schmerzen	53
2.3.2. Erfassung laser-evozierter Potenziale bei Personen mit PHN	56
3. Fragestellungen der eigenen Studie	59
3.1. Hypothesen zur Quantitativen Sensorischen Testung	60
3.2. Hypothesen zur Verbindung von QST und EEG	67
4. Methode	71
4.1. Stichprobe	71
4.2. Fragebögen und Angaben zur Schmerzintensität	73
4.3. Materialien der QST	76
4.4. Materialien der EEG-Messung	85
4.5. Untersuchungsablauf	86
4.5.1. Ablauf der QST-Messung	87
4.5.2. Ablauf der EEG-Messung	91
4.5.2.1. Vorbereitung der EEG-Messung	92
4.5.2.2. Durchführung der EEG-Messung	93
4.5.2.3. EEG-Registrierung	96
4.5.2.4. Datenaufbereitung	97
4.6. Statistische Auswertung der Daten	99
4.6.1. Analyse der QST-Daten	99
4.6.2. Auswertung der EEG-Daten	103
5. Ergebnisse	106
5.1. Fragebögen	106
5.2. Ergebnisse der QST-Messungen	112
5.2.1. Ergebnisse zu den Hypothesen 1 und 1a	113
5.2.2. Ergebnisse zu den Hypothesen 2a bis 2d	119
5.2.3. Ergebnisse zu den Hypothesen 3 und 3a	123

5.2.4.	Ergebnisse zu den Hypothesen 4a bis 4d	128
5.2.4.1.	Ergebnisse des Gruppenvergleichs.....	128
5.2.4.2.	Analyse der Kontrollgruppe	130
5.2.5.	Ergebnisse zu den Hypothesen I und II.....	133
5.2.6.	Deskriptive Daten zu Fragebögen und QST-Parametern.....	137
5.3.	Ergebnisse zur Verbindung von QST und EEG.....	141
5.3.1.	Ergebnisse zu den Hypothesen 5 und 5a.....	141
5.3.2.	Ergebnisse zu den Hypothesen 6 und 6a.....	144
5.3.3.	Ergebnisse zu Hypothese 7	146
5.4.	Vergleich der Analysen II bis IV mit Analyse I.....	148
5.4.1.	Analyse II (Personen ohne Hinweis auf Depression).....	148
5.4.2.	Analyse III (ohne Personen mit PHN im Stirnbereich).....	152
5.4.3.	Analyse IV (Personen ohne antikonvulsive, antidepressive oder opioide Schmerzmedikation).....	156
5.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse (Analysen I bis IV)	160
5.5.1.	Hypothese 1 in Analyse I bis IV	160
5.5.2.	Hypothese 2 in Analyse I bis IV	161
5.5.3.	Hypothese 3 in Analyse I bis IV	164
5.5.4.	Hypothese 4 in Analyse I bis IV	165
5.5.5.	Hypothesen I und II in Analyse I bis IV	169
5.5.6.	Hypothese 5 in Analyse I bis IV	170
5.5.7.	Hypothese 6 in Analyse I bis IV	170
5.5.8.	Hypothese 7 in Analyse I bis IV	170
6.	Diskussion der Ergebnisse	171
6.1.	Hauptergebnisse der Studie.....	171
6.2.	Diskussion der QST-Ergebnisse.....	172
6.2.1.	Taktile Detektionsschwellen (MDT).....	173
6.2.1.1.	Mögliche periphere Mechanismen taktiler Hypästhesie	173
6.2.1.2.	Mögliche zentralnervöse Mechanismen taktiler Hypästhesie.....	174
6.2.1.3.	Taktile Hypästhesie bei PHN und anderen chronischen Schmerzen	177
6.2.1.4.	Rolle von Antikonvulsiva, Antidepressiva und Opiaten.....	179
6.2.2.	Dynamisch mechanische Allodynie (DMA).....	184
6.2.2.1.	Mögliche Mechanismen der DMA bei PHN.....	184
6.2.2.2.	Medikation und DMA	185
6.2.3.	Vereinbarkeit von taktiler Hypästhesie und DMA.....	188
6.2.4.	Vergleich der verschiedenen Areale	193
6.2.4.1.	Auffälligkeiten im kontralateralen Areal	193
6.2.4.2.	Hinweise auf sensorische Veränderungen in allen getesteten Arealen	199
6.2.5.	TSL, WDT und Deafferenzierung peripherer Nervenfasern.....	201
6.2.5.1.	Wärmedetektionsschwellen im Gruppenvergleich.....	201
6.2.5.2.	TSL im betroffenen und kontralateralen Areal	202
6.2.6.	Ergebnisse bisheriger QST-Studien zu PHN	205
6.3.	Diskussion der Verbindung von QST und EEG.....	214
6.3.1.	CDT und die Häufigkeit gespürter Laserhitzereize.....	215
6.3.2.	Unterschiedliche Sensitivität von QST und EEG	219
6.4.	Methodische Anmerkungen zur Studie	220
6.4.1.	QST zur Untersuchung bei neuropathischen Schmerzen.....	220
6.4.2.	Messung von LEP und ULEP	223
6.4.3.	Analysen I bis IV zur Kontrolle möglicher Störvariablen	225
7.	Zusammenfassung und Ausblick	228

Literaturverzeichnis.....	231
Abbildungsverzeichnis	251
Tabellenverzeichnis.....	252
Glossar und Abkürzungsverzeichnis	253
Lebenslauf	258

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. Wolfgang H. R. Miltner bedanken, der mir nicht nur die Möglichkeit gegeben hat, meine Untersuchungen an seinem Lehrstuhl durchzuführen, sondern der mir auch in Kolloquien und Diskussionen wichtige Denkanstöße gab, von denen die Arbeit ungemein profitiert hat.

Prof. Dr. Thomas Weiss war ein Betreuer, wie ich ihn mir besser nicht hätte vorstellen können. Er hat mir nicht nur jederzeit die Möglichkeit gegeben, meine Fragen und Überlegungen mit ihm zu diskutieren, sondern er hatte auch eine Begeisterung für meine Studie, die mich immer wieder angespornt hat. Ihm gebührt mein tief empfundener Dank für 3 Jahre intensiver und wertschätzender Betreuung.

Alle Phasen des Dissertationsprozesses wurden liebevoll und tatkräftig von Familie Teschner sowie Katrin Sperling und Corinna Rosenkranz unterstützt. Ulrike Teschner, die kurz vor mir die Höhen und Tiefen der Doktorarbeit durchlebt hatte, war nicht nur in jeder Lebenslage erreichbar und fand die richtigen Worte, sondern hat die Arbeit auch mit wertvollen Hinweisen inhaltlich begleitet und mich auch, wenn nötig, hervorragend abgeschirmt. Sie ist daher nicht nur eine wahre Freundin, sondern auch eine wunderbare Krisenmanagerin, deren Fähigkeiten ich ab jetzt hoffentlich weniger stark beanspruchen muß. Ihre Tochter, mein Patenkind Chiara Teschner, hat mir immer wieder sehr plastisch gezeigt, was im Leben wirklich wichtig ist. Philipp Teschner, der ebenfalls bereits die Doktorarbeit gemeistert hat, hat wunderbar Korrektur gelesen und auch die kleinsten Fehler gefunden, obwohl er von grundsätzlichen Besonderheiten meines Ausdrucks teilweise ganz schön gequält wurde. Danke Euch Dreien, CUP!

Katrin Sperling und Corinna Rosenkranz haben mich begleitet und immer wieder mit unterstützenden mails und Anrufen dazu beigetragen, dass Schwierigkeiten wieder lösbar erschienen und in jeder Phase der Dissertation auch Platz für die schönen Dinge des Lebens war. Sie standen mir zur Seite, wofür ich ihnen unendlich dankbar bin. Katrin Sperling hat ebenfalls Korrektur gelesen und nicht mit positivem Feedback gespart, was ich ihr hoch anrechne.

Die Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden von den studentischen Hilfskräften Caroline Dietrich, Carolin Sandrock, Manuela Rösch, Andreas Sauer, Annett Siebenmorgen, Claudia Herold und Saskia Schöler mit viel Enthusiasmus, Zuverlässigkeit und Flexibilität unterstützt. Silke Zörner und Cyndia Röse haben mit ihrer professionellen Gelassenheit dazu beigetragen, dass die Messungen nicht angespannt, sondern größtenteils hoch vergnüglich abliefen. Carolin Sandrock hat mir zudem weit über die Messungen hinaus bis zur Abgabe mit ihrer Aufmerksamkeit viele Tage im Büro verschönert. Ihnen allen möchte ich herzlich danken.

Prof. Dr. Karl-Jürgen Bär und Dr. Roman Rolke haben entscheidend bei der Durchführung der Messungen geholfen. Dr. Rolke hat uns die standardisierte QST-Durchführung beigebracht und war für meine vielen Fragen ein geduldiger Ansprechpartner. Prof. Bär hat uns für die zahlreichen Messungen seine räumlichen und technischen Kapazitäten zur Verfügung gestellt. Ohne die beiden wären die Untersuchungen nicht durchführbar gewesen, weshalb ihnen mein großer Dank gebührt.

Meinen Kollegen am Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena möchte ich ebenfalls meinen herzlichen Dank aussprechen. Kristin Neumer hat mir bei der Rekrutierung von Teilnehmenden weitergeholfen, Maria Richter war eine wertvolle Hilfe bei Überschneidungen paralleler QST-Termine. Beide haben zudem die Arbeitsatmosphäre in unserm Büro deutlich und nachhaltig positiv beeinflusst! Holger Hecht hat alle technischen Notfälle geduldig und hilfreich gemanagt. Marcel Franz war ein wunderbarer Diplomand, mit dem zusammen tagelange EEG-Auswertungen gut gemeistert werden konnten, ohne den Humor zu verlieren, der mich aber vor allem durch sein Engagement für die Studie

beeindruckt hat. Die Diskussionen mit ihm haben mich entscheidend weitergebracht, was ich ihm hoch anrechne.

Mein großer Dank gilt meinen Probandinnen und Probanden, die geduldig die Messungen über sich ergehen lassen haben. Ihr starkes Interesse an der Studie, aus persönlicher Betroffenheit oder aus Anteilnahme an der Forschung, war ein hoher Motivationsgrund.

Die GFK-Gruppe, bestehend aus Eva und Lara Fellerer, Marion Kupper, Karin Holdschick und Beatrice Osdrowski, hat mich im letzten Jahr immer wieder zur richtigen Zeit mit einem Kursklima gegenseitiger Wertschätzung geholfen, meinen Tunnelblick von der Dissertation zu lösen. Ich möchte ihnen für die Erfahrungen, die mich (nicht nur) in meiner Arbeit an der Dissertation ein ganzes Stück weitergebracht haben, herzlich danken.

Meiner wunderbaren Familie, d. h. Norbert Spohn, Peter Spohn und Katharina Spohn, möchte ich dafür danken, dass sie mich unterstützt und mir auch bei langer (vor allem geistiger) Abwesenheit die Treue gehalten haben.

Nina Vanselow hat in gegenseitigen wöchentlichen „updates“ über unsere Dissertationen (meist verbunden mit einer Portion gegenseitigen Mutmachens) ihr Talent zur Motivationskünstlerin zum Vorschein gebracht, wovon ich sehr profitiert habe.

Ganz besonderen Dank möchte ich Claudia Balkenhol aussprechen, die mich in jeder Hinsicht unterstützt und viele schwierige Phasen durch ihr Verständnis erleichtert hat. Ihre Liebe und ihr starker Glaube an mich haben entscheidend dazu beigetragen, dass diese Dissertation nun vorliegt.

Das Evangelische Studienwerk e. V. Villigst hat mich nicht nur finanziell gefördert, sondern auch durch die vielen Möglichkeiten, einen Blick über den Tellerrand vorzunehmen, meine persönliche Entwicklung entscheidend und nachhaltig beeinflusst. Ich bin für die 3 Jahre, die ich mich „Villigsterin“ nennen durfte, sehr dankbar. Um diesen Dank zumindest ansatzweise auszudrücken, möchte ich diese Arbeit dem Evangelischen Studienwerk Villigst e. V. widmen.

1. Einleitung

„Der Satz *'Schmerz ist eine Empfindung, die durch eine Verletzung*

verursacht wird' macht soviel Sinn wie der Satz *'Freude ist eine*

Empfindung, die durch ein warmes Bett verursacht wird'“ (P.D. Wall, 1989)

Dieses Zitat von Wall thematisiert eine bedeutsame Qualität chronischer Schmerzen: sie können nicht mehr direkt auf das ursprünglich auslösende Ereignis zurückgeführt werden. Der „Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (International Association for the Study of Pain, IASP)“ zufolge ist Schmerz (sinngemäß) „(...) ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebsschädigung einhergeht oder so beschrieben wird, als wäre eine Gewebsschädigung die Ursache“ (Schandry, 2003, S. 16). Chronischer Schmerz dagegen dauert über Verletzung und ihre Abheilung hinaus an. Eine Diagnose chronischer Schmerzen erforderte lange Zeit das Vorhandensein von Schmerzen über sechs Monate hinaus; seit 1994 ist es allerdings möglich, chronische Schmerzen bereits bei einer Dauer von weniger als einem Monat zu diagnostizieren (Merskey & Bogduk, 1994). Schmerzen sind weit verbreitet: das Robert-Koch-Institut in Deutschland führte 1998 eine so genannte „Bundesgesundheitsurvey“ durch, in der Bundesbürgerinnen und -bürger zu ihrem Gesundheitszustand befragt wurden (Diemer & Burchert, 2002; Ellert & Bellach, 1999). Dabei stellte sich heraus, dass lediglich 9% der Befragten im vergangenen Jahr keine Schmerzen hatten. Von den 91% der Personen, die Schmerzen angaben, leiden vermutlich fünf bis acht Millionen Menschen unter chronischen Schmerzen (Kürten, 2001). Zurzeit gibt es für viele Störungsbilder, beispielsweise Schmerzen im Kontext tödlicher Krebserkrankungen oder Schmerzen nach Verlust einer Gliedmaße, noch keine Heilung, sondern nur schmerzlindernde Maßnahmen. Da auch diese nicht immer ausreichend ausgeschöpft werden (nur 5% der Patienten mit chronischen Schmerzen erhalten starke Opiode; „Pain in Europe Survey“, 2006), ist in diesem Bereich dringend Forschung vonnöten, die neue Wege in der Ursachenbekämpfung und der Palliation chronischer Schmerzen aufzuzeigen hilft. Die Betroffenen sind meist zusätzlich durch eine subjektiv mangelnde Legitimation ihrer Beschwerden sowie, gerade bei medizinisch nicht diagnostizierbaren bzw. nicht eindeutig erkennbaren Schmerzerkrankungen, von Skeptizismus und Unverständnis im sozialen Umfeld belastet (Craig, 2006). Auch Depression stellt Craig (2006) zufolge ein nicht zu vernachlässigendes Problem bei chronischen Schmerzen

dar. Somit erfordert neben der physischen auch die starke psychische Belastung von Patientinnen und Patienten eine Erforschung möglicher Ursachen und Mechanismen chronischer Schmerzen. Chronische Schmerzerkrankungen verursachen zudem hohe volkswirtschaftliche Kosten durch Arbeitsausfälle: so war in einer Broschüre des Bundesministeriums für Forschung und Bildung aus dem Jahr 2001 zu lesen, dass in Deutschland pro Jahr Kosten von etwa 20 Milliarden Euro durch schmerzbedingte Arbeitsausfälle entstehen (Kürten, 2001). Damit stellen chronische Schmerzen neben einer medizinischen und psychologischen auch eine gesellschaftliche Herausforderung dar. Die Anzahl einiger chronischer Schmerzerkrankungen, so auch der in dieser Arbeit untersuchten „Postherpetischen Neuralgie“, steigt mit höherem Alter an, weshalb die Schmerzforschung mit der zunehmenden Erhöhung des Altersdurchschnitts in den Industrienationen (Johnson & Rice, 2007) eine zusätzliche Relevanz für zukünftige Kosten im medizinischen Bereich gewinnt.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, welche Mechanismen für Schmerzen und sensorische Symptome bei Postherpetischer Neuralgie (PHN) verantwortlich sein könnten. Postherpetische Neuralgie ist ein chronisches Schmerzsyndrom, das nach einem Herpes Zoster (umgangssprachlich auch als „Gürtelrose“ bezeichnet) auftreten kann. Die ansteigende Inzidenz dieser Erkrankung mit zunehmendem Alter hat nicht nur, wie bereits erwähnt, eine gesellschaftliche Bedeutung, sondern erfordert vor allem Forschung hinsichtlich möglichst spezifisch wirkender Interventionen, da gerade ältere Personen stärker unter systemischen Nebenwirkungen leiden. Bisher ist noch nicht vollständig geklärt, wie Postherpetische Neuralgie entsteht und aufrechterhalten wird, was aktuell zu einer geringen Anzahl mechanismusbasierter bzw. ursachenorientierter Schmerztherapien für dieses Krankheitsbild führt. Zwar wurden einige Studien an betroffenen Personen, an Gesunden (in Reaktion auf experimentell induzierten Schmerz) und an Tieren durchgeführt, um die pathophysiologischen Mechanismen der Postherpetischen Neuralgie zu erforschen, allerdings werden in den verschiedenen Studien zum Teil unterschiedliche Mechanismen bei dieser Erkrankung favorisiert. Zudem existieren erst seit wenigen Jahren neue Methoden, anhand derer eine umfassende, standardisierte Erfassung sensorischer Symptome und ihrer neurophysiologischen Korrelate gelingen kann. Daher erscheint es sinnvoll, mittels dieser Möglichkeiten zusätzliche Informationen zur Postherpetischen Neuralgie zu erfassen, die dazu dienen können, weitere Aufklärung über denkbare, den Symptomen zugrunde liegende Mechanismen zu erhalten.

Ziel dieser Dissertation ist es, mittels einer so genannten Quantitativen Sensorischen Testung (QST), die eine standardisierte und umfassende Messung sensorischer Symptome anhand von Verhaltensmaßen erlaubt, differenzierte Aussagen über Patientinnen und Patienten mit

Postherpetischer Neuralgie im Vergleich zu einer passenden, gesunden Vergleichsgruppe zu machen. Zusätzlich wird die Möglichkeit, eine Differenzierung der primären Nervenfasern des Schmerzsystems in der Analyse von evozierten Potenzialen im Elektroenzephalogramm (EEG) vorzunehmen, genutzt, um auch auf der kortikalen Ebene der Schmerzverarbeitung Korrelate der Postherpetischen Neuralgie zu finden.

Die vorliegende Arbeit ist folgendermaßen strukturiert: nach der Einleitung (Kapitel 1) erfolgt im theoretischen Teil (Kapitel 2) eine Einführung in die Mechanismen von Schmerzen im Allgemeinen und von chronischen neuropathischen Schmerzen, zu denen die Postherpetische Neuralgie gezählt wird. Ebenso werden Entstehung und pathophysiologische Mechanismen der Postherpetischen Neuralgie beschrieben. Da Postherpetische Neuralgie ohne das Varicella-Zoster-Virus nicht entstehen könnte, wird in diesem Teil der Arbeit zudem die „Vorgeschichte“ der Postherpetischen Neuralgie skizziert. Zuletzt sollen die Hintergründe der gewählten Untersuchungsmethoden zur Erforschung Postherpetischer Neuralgie dargestellt werden. In Kapitel 3 werden die Fragestellungen und Hypothesen dieser Dissertation, die sich aus dem bisherigen Forschungsstand ergeben, formuliert. Die Beschreibung der durchgeführten Methoden erfolgt in Kapitel 4. Im sich anschließenden Kapitel 5 werden die gefundenen Ergebnisse dargestellt. Der erste Teil des fünften Kapitels dient einem Bericht der Verhaltensdaten aus der Quantitativen Sensorischen Testung (QST). Im zweiten Teil werden die wichtigsten Ergebnisse der EEG-Untersuchung referiert. Ergebnisse von Zusatzanalysen werden in einem dritten Teil des Kapitels 5 berichtet, dem sich eine Zusammenfassung der Resultate anschließt. Kapitel 6 dient einer Diskussion der Ergebnisse beider Experimente – zunächst einzeln, im letzten Teil des Kapitels mit Bezug aufeinander. Eine Zusammenfassung und ein Ausblick auf Implikationen der Ergebnisse dieser Dissertation mit Blick auf zukünftige Studien in Kapitel 7 bilden den Abschluss.

2. Theoretisch-empirischer Hintergrund

2.1. Nozizeption und neuropathischer Schmerz

In der vorliegenden Arbeit werden mögliche Ursachen der chronischen Schmerzerkrankung Posttherpetische Neuralgie erforscht. Zunächst soll zum besseren Verständnis ein knapper Überblick über die in diesem Zusammenhang relevanten Vorgänge im nozizeptiven System erfolgen (2.1.1.). In Abschnitt 2.1.2. werden Symptome und Mechanismen der Gruppe neuropathischer Schmerzen dargestellt, zu der die Posttherpetische Neuralgie gezählt wird.

2.1.1. Überblick über Mechanismen der Nozizeption

„Nozizeption“ ist Treede (2001) zufolge die „neuronale Codierung der Information über noxische Reize“ (S. 39). „Noxische Reize“ wiederum sind Stimuli, die zu einer (potenziellen) Gewebeschädigung führen (Treede, 2001). Als „Nozizeptoren“ werden Nervenfasereindigungen primär afferenter Neurone bezeichnet, die noxische Reize aufnehmen, in Aktionspotenziale umwandeln und an das zentrale Nervensystem (ZNS) weiterleiten. Nozizeptoren befinden sich besonders zahlreich in der Haut, des Weiteren in der Muskulatur, den peripheren Nerven und den Viszera. Sie fehlen im Hirn- und im Rückenmarksparenchym (von Düring und Fricke, 2007).

In einer Einteilung nach Erlanger und Gasser (zitiert nach Birbaumer & Schmidt, 2006) werden Nervenfasern, die von einer Schutzschicht aus Myelin umgeben sind, als A- und B-Fasern bezeichnet, wohingegen marklose Fasern in dieser Klassifikation C-Fasern genannt werden. In einer anderen Einteilung afferenter somatischer Nervenfasern dienen ihre Durchmesser als Klassifikationskriterium. Dabei bilden die markhaltigen, größeren Fasern mit absteigender Reihenfolge der Durchmesser die Gruppen I, II und III, die marklosen, dünnen C-Fasern die Gruppe IV (Llyod und Hunt, zitiert nach Birbaumer & Schmidt, 2006). Die A δ -Fasern befinden sich in dieser Einteilung in der Gruppe III (Birbaumer & Schmidt, 2006).

C-Fasern sind also von geringem Durchmesser und nicht myelinisiert, A δ -Fasern hingegen sind bei ebenfalls geringem Durchmesser dünn myelinisiert. Beide Faserarten haben geringe Leitungsgeschwindigkeiten im Vergleich zu anderen Fasern, beispielsweise Hautafferenzen für Berührung und Druck (A β -Fasern mit 50 m/s, Birbaumer & Schmidt, 2006). C-Fasern enden in der Peripherie mit den so genannten „freien Nervenendigungen“, wobei dieser Ausdruck missverständlich ist, denn diese Nervenendigungen sind teilweise von so genannten „Schwann-Zellen“ umgeben und daher nicht „frei“, sondern mit einer Schutzhülle ausgestattet (Messlinger, 1996).

A δ - und C-Fasern sind primäre Afferenzen der Nozizeptoren und leiten Informationen über noxische Stimuli an das ZNS weiter. Birbaumer und Schmidt (2006) zufolge werden nozizeptive Informationen bei Gesunden nahezu ausschließlich durch die A δ - und C-Fasern weitergeleitet. Über A β -Fasern werden dagegen in gesunden Personen Informationen über mechanische Reize geringer Intensität (wie z. B. Berührung) zum ZNS geleitet. Ihre Rezeptoren werden im Unterschied zu den Nozizeptoren als LTM-Rezeptoren bezeichnet: LTM bedeutet „low-threshold mechanoreceptor“, d. h. Mechanorezeptor niedriger (Detektions-) Schwelle. Todd und Koerber (2006) zufolge reagiert allerdings eine kleine Subgruppe von A β -Fasern zusätzlich zur Aktivierung durch mechanische Reize geringer Intensität ebenfalls auf noxische Hitzereize. Ähnlich gibt es auch bei den A δ - und C-Fasern Untergruppen, die nicht auf noxische, sondern auf taktile oder thermische Reize geringer Intensität reagieren (Todd & Koerber, 2006).

Die geringe Größe der A δ - und C-Rezeptoren ermöglicht eine dichtere Anordnung dieser Fasern, beispielsweise in der Haut, im Vergleich zu A β -Fasern (Ochoa & Mair, 1969a; Plaghki & Mouraux, 2003). Dadurch ist eine bessere räumliche Zuordnung externer Stimuli möglich, die zusätzlich durch kleinere rezeptive Felder (Bereiche, z. B. in der Haut, aus denen die Neuronen Informationen von den Sinneszellen erhalten) der A δ - und C-Fasern unterstützt wird (Treede, 2001). Die A δ -Fasern vermitteln einen stechenden, gut lokalisierten, zeitlich auf die Dauer des Stimulus begrenzten Schmerz, wohingegen der Schmerz nach einer Reizung von C-Faser-Endigungen als brennend empfunden wird und zeitlich und räumlich über den Stimulus hinausgeht (Lewis & Ponchin, 1937). Eine Reizung von C- oder A δ -Faserendigungen führt jedoch nicht automatisch zu einer schmerzhaften Empfindung. Erst durch Summationsprozesse, d. h. hohe Entladungsraten der Fasern (zeitliche Summation) oder Rekrutierung zusätzlicher Nozizeptoren (räumliche Summation), entsteht die Wahrnehmung von Schmerz (Treede, 2001).

Im Folgenden soll die Weiterleitung von Information im nozizeptiven System skizziert werden (Abbildung 2.1). Ein noxischer Reiz wird in Nozizeptoren transduziert, d. h. das Membranpotenzial des Nozizeptors ändert sich. Die Transduktion hängt von spezifischen Proteinen ab, die wiederum den Ionenstrom durch die Membran der sensorischen Nervenfasereindigung regulieren (Devor, 2006). Erreicht die dadurch entstandene Depolarisation der Membran einen bestimmten Schwellenwert, findet eine Umwandlung des Membranpotenzials in eine Reihe von Aktionspotenzialen (AP) statt. Dies geschieht über spannungsabhängige Ionenkanäle in der sensorischen Nervenfasereindigung (Devor, 2006). Über die Aktionspotenziale erreicht die nozizeptive Information das ZNS (Treede, 2001). Die Nozizeptoren sind pseudounipolare Neurone, d. h. sie besitzen einen dendritischen Fortsatz zur

Signalaufnahme, der in die Peripherie reicht (z. B. in die menschliche Haut), und einen axonalen Fortsatz zur Signaltransmission in das zentrale Nervensystem. Das Ende des peripheren, dendritischen Fortsatzes bilden die beschriebenen freien Nervenendigungen, die durch noxische Reize erregt werden. Die Information über den noxischen Reiz wird über den peripheren Fortsatz zum zweiten, zentralen Fortsatz weitergeleitet. Der Zellkörper der Nervenzelle befindet sich im Spinalganglion des Rückenmarks (Schandry, 2003). Pseudounipolare Nervenzellen stellen die so genannten „ersten Neurone“ des nozizeptiven Systems dar (Treede, 2001).

Der zweite Fortsatz der pseudounipolaren Neurone endet im Hinterhorn des Rückenmarks (Abbildung 2.1). Dort befinden sich die Umschaltstellen der meisten sensiblen Fasern, so auch der pseudounipolaren Neurone des nozizeptiven Systems. Auch im Vorderhorn des Rückenmarks befinden sich einige sensible Fasern (Byers & Bonica, 2001); hier soll allerdings zur besseren Übersichtlichkeit nur das Hinterhorn betrachtet werden. Rexed (1952) teilte das Hinterhorn des Rückenmarks auf Grund seiner Untersuchungen an Katzen in sechs zytoarchitektonische Schichten (Laminae) ein. Offenbar kann diese Einteilung auf andere Wirbeltiere inklusive Menschen übernommen werden (Todd & Koerber, 2006). Die mechanosensitiven A β -Afferenzen weisen Abzweigungen in den Schichten II (innen) bis V auf. Nozizeptive primäre Afferenzen haben ihre Terminale überwiegend in den Laminae I und II (Todd & Koerber, 2006); zusätzlich ist für C-Fasern auch die Lamina V von Bedeutung. Im Folgenden soll auf Grund ihrer Bedeutung für die vorliegende Arbeit lediglich auf diese drei Schichten eingegangen werden. Eine genauere Einteilung findet sich beispielsweise bei von Düring und Fricke (2007).

Todd und Koerber (2006) zufolge besteht Lamina I, die äußere Schicht, aus Interneuronen und zu weniger als 5% aus Projektionsneuronen zum Kortex. Damit enthält die Lamina I allerdings die meisten Projektionsneurone des Hinterhorns. Die Projektionsneurone, welche „zweite Neurone“ der nozizeptiven Weiterleitung darstellen, sind high threshold-Neurone (HT-Neurone), die nur auf noxische mechanische oder Hitzereize reagieren, außerdem kältesensitive Neurone (COLD-Neurone) und heat-pinch-cold-Neurone (HPC-Neurone), die auf Kneifen, Hitze und starke Kälte antworten. Lamina II, die so genannte Substantia Gelatinosa, ist Endpunkt der meisten C-Fasern und enthält nur wenige myelinisierte Neurone, was zu einer transparent wirkenden Erscheinung in Präparaten und somit zu dieser Bezeichnung führte. Es handelt sich bei den unmyelinisierten Neuronen vor allem um lokale Interneurone (Todd & Koerber, 2006). Lamina V enthält hauptsächlich WDR (wide dynamic range)-Neurone, die auch als „konvergente Neurone“ bezeichnet werden, da nicht nur nozizeptive, sondern auch taktile Afferenzen auf sie verschaltet werden.

Die zweiten Neurone des nozizeptiven Systems kreuzen auf die kontralaterale und ventrale Seite des Rückenmarks und steigen in Richtung Kortex auf (Birbaumer & Schmidt, 2006). Im Thalamus wird die nozizeptive Information auf die „dritten Neurone“ verschaltet. Von dort ziehen die nozizeptiven Afferenzen zum Kortex. Kortikale Areale der Nozizeption sind der Mehrheit der Befunde zufolge die somatosensorischen Kortizes I und II (SI und SII), die an SII angrenzende insuläre Region und das anteriore Cingulum (ACC; Schnitzler und Ploner, 2000). Die genauen Rollen dieser kortikalen Areale bei der Wahrnehmung und Empfindung von Schmerz sollen hier nicht näher beschrieben werden, da der Fokus dieser Arbeit nicht auf der Verarbeitung von Schmerzreizen in den verschiedenen kortikalen Arealen liegt. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass chronischer Schmerz mit weitreichenden Veränderungen in den kortikalen Netzwerken einhergeht (Saadé & Jabbur, 2008), die sich auch auf nicht direkt schmerzassoziierte kortikale Verarbeitung, beispielsweise Aufmerksamkeits- und Erinnerungsprozesse, auswirken (Apkarian, Baliki & Geha, 2009).

Neben den Strukturen, die direkt an der Verarbeitung von nozizeptivem Input beteiligt sind, gibt es supraspinale Strukturen des nozizeptiven Systems, die eine ständige inhibitorische Kontrolle auf das Schmerzsystem ausüben, so Zentren des Hirnstamms, beispielsweise das Periaquäduktale Grau (PAG) oder der Locus coeruleus (Zimmermann, 2001). Auf die ankommenden nozizeptiven Signale hin werden Neurotransmitter wie Serotonin und Noradrenalin durch die absteigenden Bahnen im Rückenmark zu den Umschaltstellen im Rückenmark gesandt (Baron, 2006; Zimmermann, 2001). Auch eine Verstärkung der nozizeptiven Weiterleitung über die Hirnstammstrukturen ist möglich (Baron, 2006; Zimmermann, 2001). Die Modulation nozizeptiver Informationen über den Hirnstamm ist nicht die einzige Möglichkeit. Kortikale Prozesse, beispielsweise Erwartung oder Aufmerksamkeit, können die Verarbeitung nozizeptiver Information stark beeinflussen (Wiech, Ploner & Tracey, 2008).

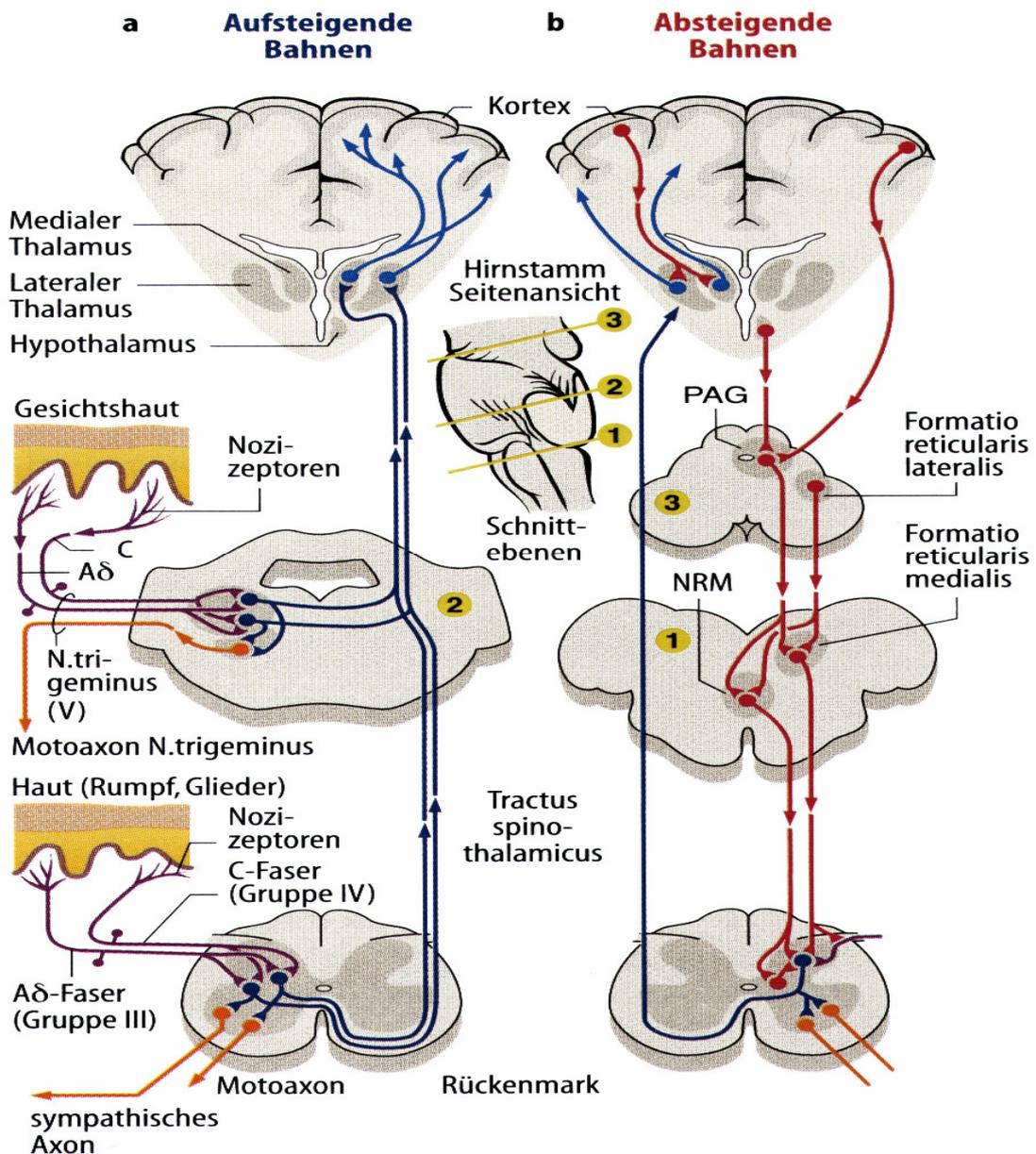


Abb. 2.1: Nozizeptive Bahn und absteigende Hemmung: eine Reizung peripherer Nozizeptoren (violett) führt zu einer Aktivität der nozizeptiven Fasern (violett). Im Hinterhorn des Rückenmarks werden diese auf die „zweiten Neurone“ der nozizeptiven Bahn (siehe Text) verschaltet, kreuzen und werden nach oben geleitet (blaue Bahn). Zugleich können über die synaptische Verbindung der zweiten Neurone der Schmerzbahn mit motorischen und sympathischen Nervenfasern (orange) motorische Reaktionen und eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems bereits auf Rückenmarksebene initiiert werden. Im Thalamus erfolgt die Verschaltung auf das „dritte Neuron“ der nozizeptiven Bahn und die Weiterleitung zum Kortex. Inhibitorische Schmerzkontrolle erfolgt über Bahnen aus dem Hirnstamm (PAG, Formatio Reticularis), die im Rückenmark hemmenden Einfluss auf die nozizeptive Bahn (rechte Seite, rot markierte Bahn) ausüben (Quelle: Birbaumer & Schmidt, 2006).

Diese grobe Skizzierung des nozizeptiven Systems bei gesunden Personen soll eine Grundlage für ein besseres Verständnis der im Folgenden beschriebenen Prozesse bei chronischen, neuropathischen Schmerzen bilden.

2.1.2. Neuropathischer Schmerz

2.1.2.1. Definition und mechanismusbasierte Klassifikation

Postherpetische Neuralgie (PHN) wird zur Gruppe der so genannten neuropathischen Schmerzen gezählt, weshalb diese im Folgenden näher vorgestellt werden soll. Neuropathischer Schmerz wird von der „Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP)“ definiert als „Schmerz, der von einer Läsion oder Dysfunktion des Nervensystems initiiert oder verursacht wird“. (Merskey & Bogduk, 1994). Eine kürzlich vorgeschlagene Neudefinition neuropathischer Schmerzen hat das Ziel, neuropathischen Schmerz spezifischer und anatomisch präziser zu erfassen (Treede et al., 2008). Treede et al. (2008) zufolge ist neuropathischer Schmerz „(...) eine direkte Konsequenz einer Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems (...)“. Mit der Verwendung des Begriffs „Erkrankung“ ersetzen Treede et al. (2008) den nicht klar definierten Terminus „Dysfunktion“ durch einen Ausdruck, der tatsächlich krankhafte Prozesse bezeichnet (z. B. Entzündungsprozesse oder Autoimmunerkrankungen). Die Bezeichnung „somatosensorisches System“ grenzt den Definitionsbereich ein und verhindert dadurch eine Einordnung von beispielsweise schmerzhaften Erkrankungen, die das muskuläre System betreffen, als neuropathische Schmerzen (Treede et al., 2008). Des Weiteren schlug die Arbeitsgruppe vor, neuropathische Schmerzen in zentrale und periphere neuropathische Schmerzen zu unterteilen.

Ein weiterer Diskussionspunkt hinsichtlich der Entität neuropathischer Schmerzen soll hier erläutert werden, da aus ihm Forschungsansätze resultierten, die für die vorliegende Arbeit eine Rolle spielen. Die Klassifikation „neuropathischer Schmerz“ beinhaltet viele, teilweise unterschiedliche Schmerzerkrankungen. Bei Baron (2006) sowie bei Scadding und Koltzenburg (2006) finden sich Übersichten zu aktuell als „neuropathisch“ klassifizierten Schmerzsyndromen. Dazu zählen Polyneuropathien (generalisierte Läsionen des peripheren Nervensystems) durch Diabetes Mellitus, Alkohol oder einen Vitamin-B-Mangel sowie traumatische Mononeuropathien (fokale Neuropathien eines oder mehrerer Nerven) wie Phantomschmerz nach Amputation oder Postherpetische Neuralgie. Auch neuropathische Schmerzen durch Läsionen im ZNS (z. B. Multiple Sklerose, Rückenmarksverletzungen) und komplexe neuropathische Schmerzen wie das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS I und II) werden zu dieser Gruppe gezählt (Baron, 2006). Die Heterogenität der Gruppe

kontrastiert mit einer übersichtlicheren Anzahl von Symptomen, die Betroffene mit neuropathischen Schmerzen zeigen (Attal et al., 2008). Zudem kritisierten Woolf und Mannion (1999), dass eine ätiologiebasierte Definition weder therapeutischem Umgang mit den Schmerzen dienlich sei, noch eine Prognose zur Schmerzentwicklung nach einer Nervenläsion erlaube, da die „ursächlichen“ Läsionen (beispielsweise Herpes Zoster als „Vorbedingung“ bei Postherpetischer Neuralgie) bei der Mehrheit der Betroffenen nicht zu neuropathischen Schmerzen führe (Woolf & Mannion, 1999). Daher wurde statt einer ätiologiebasierten eine mechanismusbasierte Definition neuropathischer Schmerzen vorgeschlagen (Woolf et al., 1998). Hintergrund dieses Ansatzes ist die Feststellung, dass die Gruppe neuropathischer Schmerzen unabhängig von der Ätiologie teilweise ähnliche Symptome zur Folge hat und dass bei Erkrankungen gleicher Ätiologie dennoch verschiedene Symptommuster gezeigt werden können (Woolf & Mannion, 1999). In Paradigmen des mechanismusbasierten Ansatzes werden die Symptome unabhängig von der Ätiologie der neuropathischen Schmerzen untersucht und mögliche Mechanismen dieser Symptome erforscht. Der mechanismusbasierte Ansatz findet in weiteren Beiträgen Zustimmung (z. B. Baron, 2006; Jensen & Baron, 2003; Finnerup, Sindrup & Jensen, 2007). Attal et al. (2008) fanden heraus, dass ätiologisch divergente neuropathische Schmerzen mehr deutliche Gemeinsamkeiten hinsichtlich positiver Symptome als in Bezug auf Ätiologien oder Lokalisationen aufweisen und sich daher vermutlich besser anhand der Symptome kategorisieren lassen, was für den mechanismusbasierten Ansatz spricht. Dennoch unterschied sich gerade die Postherpetische Neuralgie von den anderen Syndromen hinsichtlich der positiven Symptome, weshalb Attal et al. (2008) vorschlugen, in Studien zu (medikamentösen) Interventionen PHN gesondert gegen die Gruppe der anderen Syndrome zu vergleichen, um die Wirkung von Therapeutika bei neuropathischen Schmerzen differenziell für die beiden unterschiedlichen Symptommuster zu erfassen.

Zusammenfassend erscheint eine Klassifikation neuropathischer Schmerzen anhand der Symptommuster eine zusätzliche Perspektive zu eröffnen, bei der die Symptome und mögliche Mechanismen neuropathischer Schmerzen im Fokus des Forschungsinteresses stehen. Eine solche Zusammenfassung von Subgruppen neuropathischer Schmerzen kann dazu führen, durch die Konzentration auf Symptome und vermutete zugrunde liegende Mechanismen neue Therapiemöglichkeiten zu finden. Diese könnten in Gruppen getestet werden, die hinsichtlich ihrer Symptome homogen sind, wodurch Effekte deutlicher erkennbar wären. Eine mechanismusbasierte Einteilung neuropathischer Schmerzen sollte jedoch um Informationen zur Ätiologie ergänzt werden. Grund dafür ist die Tatsache, dass die Ätiologie bei einigen

Schmerzformen der heterogenen Gruppe neuropathischer Schmerzen, beispielsweise bei Postherpetischer Neuralgie, ein guter Prädiktor für spezifische Symptommuster ist.

2.1.2.2. Sensorische Symptome bei neuropathischen Schmerzen

Baron (2006) hat eine Übersicht der negativen und positiven sensorischen Symptome bei neuropathischen Schmerzen erstellt. Dabei bezeichnen „negative Symptome“ eine verringerte Antwort auf externe Stimuli, wohingegen unter „positiven Symptomen“ eine verstärkte Reaktion im Vergleich zu gesunden Personen oder einem nicht schmerzhaften Areal verstanden werden (Baron, 2006). Die Darstellung bei Baron (2006) erfolgte in einer Tabelle. Diese Form wurde hier zur Darstellung der positiven Symptome auf Grund einer besseren Übersichtlichkeit ebenfalls gewählt. Alternative und ergänzende Annahmen weiterer Arbeitsgruppen werden in Tabelle 2.1 mit aufgeführt.

Tabelle 2.1: Positive Symptome bei neuropathischen Schmerzen

Symptom	Definition
Hyperalgesie (Oberbegriff)	gesteigerte Schmerzempfindlichkeit (Loeser & Treede, 2008)
<i>Mechanische „Nadelstich“-Hyperalgesie</i>	gesteigerte Schmerzreaktion in Reaktion auf <i>stechende</i> Reize (Baron, 2006)
„primäre Hyperalgesie“	gesteigerte Schmerzreaktion in Reaktion auf <i>mechanische</i> Reize und <i>Hitzereize noxischer Intensität im betroffenen Areal</i> (Treede, Meyer, Raja & Campbell, 1992; Ziegler, Magerl, Meyer & Treede, 1999)
„sekundäre Hyperalgesie“	gesteigerte Schmerzreaktion in Reaktion auf <i>mechanische</i> Reize außerhalb des betroffenen Areals (Treede et al., 1992; Ziegler et al., 1999)
<i>Hitze-Hyperalgesie</i>	gesteigerte Schmerzreaktion in Reaktion auf <i>Hitzereize noxischer Intensität</i> (Scadding & Koltzenburg, 2006)
<i>Hypersensibilität für Kälte</i>	gesteigerte Schmerzreaktion in Reaktion auf <i>Kältereize noxischer Intensität</i> (Scadding & Koltzenburg, 2006)
Allodynie (Oberbegriff)	Schmerzempfindung in Reaktion auf einen non-nozizeptiven Stimulus (Loeser & Treede, 2008)
<i>Dynamisch mechanische Allodynie</i>	Schmerzempfindung in Reaktion auf sich mit leichtem Druck auf der Haut <i>bewegenden</i> Stimulus (Baron, 2006)
<i>Statisch mechanische Allodynie</i>	Schmerzempfindung in Reaktion auf leichten <i>statischen</i> Druck (Baron, 2006)
<i>Hitzeallodynie</i>	Schmerzempfindung in Reaktion auf <i>Hitze</i> (Baron, 2006)
<i>Kälteallodynie</i>	Schmerzempfindung in Reaktion auf <i>Kälte</i> (Baron, 2006)
<i>Mechanische Allodynie tieferer Gewebe</i>	Schmerzempfindung in Reaktion auf leichten <i>statischen</i> Druck auf <i>Gelenke oder Muskeln</i> (Baron, 2006)
Zeitliche Summation („wind-up“)	Sensitivierung nach wiederholter Applikation desselben Stimulus, der bei gleicher Intensität im Verlauf als immer schmerzhafter eingeschätzt wird (Baron, 2006)

Die Unterscheidung zwischen Hyperalgesie und Allodynie wird nicht immer auf diese Weise vorgenommen. So klassifizierten Scadding und Koltzenburg (2006) sowohl schmerzhaft empfundene leichte Berührung auf leichten Druck hin als auch auf bewegte Stimuli nicht schmerzhafter Intensität (in Tabelle 2.1 als Formen der Allodynie eingeordnet) unter dem Oberbegriff „Hyperalgesie“. Ziegler et al. (1999) zufolge wird die sekundäre Hyperalgesie weiter unterteilt in eine Hyperalgesie für leichte Berührung (als „Allodynie“ bezeichnet; entspricht der „dynamisch mechanischen Allodynie“ bei Baron, 2006) und eine „Hyperalgesie für punktförmige Stimuli“ (entspricht der „Nadelstich-Hyperalgesie“). In der vorliegenden Arbeit werden die Definitionen aus Tabelle 2.1 verwendet. Diese Definitionen befinden sich im Einklang mit der aktuellen Taxonomie der IASP (Loeser & Treede, 2008) und entsprechen dem theoretischen Hintergrund der hier verwendeten Testbatterie (siehe Abschnitt 2.3.1.).

Negative Symptome bestehen in der Einteilung von Baron (2006) vor allem in einer verminderten Wahrnehmung verschiedener äußerer Reize. So wird die verringerte Intensitätsempfindung auf einen nicht schmerzhaften Stimulus als *Hypästhesie* bezeichnet. Zusätzlich differenziert Baron (2006) *Pallihypästhesie* (reduzierte Empfindung von Vibration) und *Thermohypästhesie* (reduzierte Empfindung von Wärme und Kälte). Unter *Hypalgesie* wird im Gegensatz zur Hyperalgesie eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Schmerzen bzw. eine Erhöhung der Schmerzschwelle verstanden.

Eine dritte Gruppe der sensorischen Symptome bei neuropathischen Schmerzen besteht in den spontanen, d. h. stimulusunabhängigen Empfindungen. Darunter zählen Baron (2006) sowie Cruccu et al. (2004) gemäß *Parästhesien*, d. h. nicht schmerzhaft ständige Missempfindungen (Gefühl von „Ameisenkrabbeln“ an der betroffenen Stelle), *krampfartiger Schmerz* (Empfindung einschließender Schmerzattacken, „wie elektrische Schocks“) und *oberflächlicher Schmerz* (konstante, meist brennend empfundene Schmerzen). Cruccu et al. (2004) erwähnten zusätzlich *Dysästhesien*, bei denen es sich um schmerzhaft Missempfindungen handelt.

2.1.2.3. Mögliche Mechanismen bei neuropathischen Schmerzen

Die Erforschung der beschriebenen Symptome neuropathischer Schmerzen hat zu Hinweisen auf mögliche zugrunde liegende Mechanismen geführt. Unter anderem haben Baron (2006), Devor (2006) und Zimmermann (2001) mögliche Mechanismen neuropathischer Schmerzen zusammengefasst. Diese Ergebnisse sollen nun zusammen mit aktuellen Befunden referiert werden.

Es sei hierbei darauf hingewiesen, dass in den zitierten Tierstudien partielle oder vollständige Nervenläsionen durchgeführt wurden, um ein Modell neuropathischer Schmerzen zu erhalten.

Ma und Eisenach (2004) zufolge entspricht ein Modell *partieller* Nervenläsion bestimmten neuropathischen Schmerzen wie der Postherpetischen Neuralgie vermutlich eher als eine vollständige Durchtrennung des Nervs. Dennoch sollen hier auch relevante Ergebnisse vollständiger Nervenläsionen aufgeführt werden, da sie teilweise relevante Erkenntnisse hinsichtlich neuropathischer Schmerzen ermöglichen. Eine ausführliche Darstellung verschiedener Formen der Nervenläsion im Tiermodell mit den jeweiligen Vor- und Nachteilen findet sich bei Ossipov, Lai und Porreca (2006).

Bei der Darstellung von Mechanismen wird die Reihenfolge der obigen Auflistung von Symptomen eingehalten.

I. „Nadelstich“-Hyperalgesie

Von den positiven Symptomen kann Baron (2006) zufolge die „Nadelstich-Hyperalgesie“ durch drei verschiedene Mechanismen entstehen. Eine Möglichkeit besteht in einer zentralen Sensitivierung auf der Ebene des Rückenmarks. Ein zweiter Mechanismus könnte in einem Untergang inhibitorischer Interneurone (siehe unten) liegen. Drittens könnten Veränderungen in der deszendierenden Modulation der nozizeptiven Bahn durch Hirnstammzentren (siehe unten) zur „Nadelstich-Hyperalgesie“ beitragen.

Bei der ersten genannten Möglichkeit, der zentralen Sensitivierung, erzeugt ein ständiger Eingang von Signalen aus sensitivierten C-Fasern eine allgemeine Hypererregbarkeit der WDR-Neurone im Rückenmark und eine erhöhte synaptische Transmission. Auswirkungen einer erhöhten Aktivität der Nervenfasern nach einer Nervenläsion wurden von Devor, Wall und Catalan (1992) gezeigt. In dieser Studie wurden Neurome, d. h. gutartige, knotenförmige Gewebeneubildungen, die durch Aussprossen des Nervs an schwer verletzten bzw. durchtrennten Axonen entstehen, untersucht. Die Aussprossungen des regenerierenden Axons entwickeln „ektopische“ Aktivität (d. h. Aktivität, die statt von der Nervenfasernendigung vom Axon ausgeht), sowie eine erhöhte Sensibilität für äußere Reize. Diese ektopische Aktivität tritt sowohl bei myelinisierten A- als auch bei unmyelinisierten C-Fasern auf; allerdings scheinen die C-Fasern auf Grund ihrer größeren Dichte in der Haut (Ochoa & Mair, 1969a; Plaghki & Mouraux, 2003) stärker an den zentralnervösen Konsequenzen der ektopischen Entladungen beteiligt zu sein (Devor, 2006). Auch in der Hinterwurzel des Rückenmarks (Ort der Nervenzellkörper afferenter Neurone) findet Devor (2006) zufolge ektopische Aktivität größeren Ausmaßes nach einer Nervenläsion statt.

Neuere Untersuchungen trugen zur weiteren Ausdifferenzierung des Wissens zu pathophysiologischen Prozessen nach einer Nervenläsion bei. Beispielsweise konnten Wu et al.

(2001) zeigen, dass eine vollständige Durchtrennung des Spinalnervs, der das Dermatom L5 versorgt, zu ektopischen Entladungen von A-Fasern, jedoch nicht von C-Nozizeptoren führte. Dennoch postulieren Wu et al. (2001), dass die C-Nozizeptoren an Sensitivierungsprozessen nach Läsion eines peripheren Nervs beteiligt sind, da sie zeigen konnten, dass etwa die Hälfte der intakten C-Fasern des *benachbarten* Segments (L4) bereits eine Stunde nach der Läsion Spontanentladungen geringer Intensität entwickelt hatte. Diese Spontanentladungen von C-Nozizeptoren eines gesunden Segments in unmittelbarer Nachbarschaft zum betroffenen Dermatom wurden von Wu et al. (2001) als ein wichtiges Signal zur Ausbildung einer zentralen Sensitivierung angesehen. Demnach können die Befunde von Wu et al. (2001) als teilweise Unterstützung und Differenzierung des von Baron (2006) postulierten Mechanismus angesehen werden.

Zusätzlich zu ektopischen Entladungen (vermutlich primär von C-Fasern) in Neuomen und Hinterwurzelganglien spielt Baron (2006) zufolge auch ein verstärkter Einstrom von Signalen aus A δ -Fasern bei dem Mechanismus zentraler Sensitivierung eine Rolle. Ziegler et al. (1999) vermuten eine so genannte „heterosynaptische Bahnung“, bei der chemosensitive C-Nozizeptoren nach einer Gewebsverletzung die Weiterleitung von Information mechanosensitiver A β - und A δ -Fasern auf spinale, ebenfalls mechanosensitive Projektionsneurone des nozizeptiven Systems erleichtern. Als „heterosynaptisch“ wird die Bahnung bezeichnet, weil der bahnende Pfad (Verschaltung der chemosensitiven C-Fasern) sich von dem gebahnten Pfad (mechanosensitive A β - und A δ -Fasern) unterscheidet (Abbildung 2.2). Ziegler et al. (1999) fanden auch am Menschen Unterstützung für diese Annahme. Sie unterzogen die Teilnehmenden einer selektiven Blockade myelinisierter A β - und A δ -Fasern sowie einer Capsaicin-Injektion, die zu einer bevorzugten Stimulation chemosensitiver, nozizeptiver C-Afferenzen und mechanoinsensitiver A δ -Fasern führt (Ziegler et al., 1999). Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass (sekundäre) „Nadelstich-Hyperalgesie“ durch eine C-Faser-vermittelte Aktivität nozizeptiver A δ -Fasern aufrechterhalten wird.

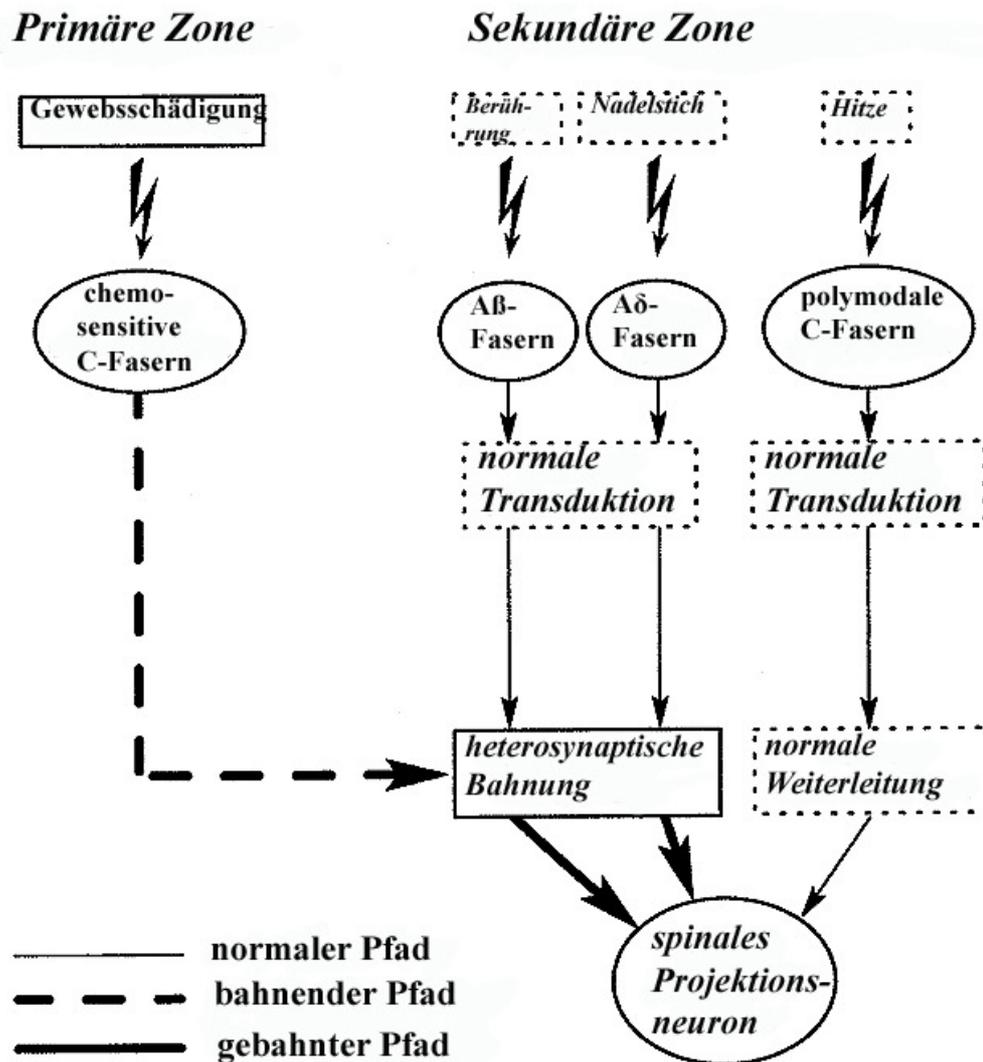


Abb. 2.2: Modell der heterosynaptischen Bahnung: chemosensitive C-Fasern bahnen nach einer Gewebsschädigung die Weiterleitung mechanosensitiver A β -Fasern und nozizeptiver A δ -Fasern auf die zweiten Neurone der nozizeptiven Bahn („spinales Projektionsneuron“): heterosynaptische Bahnung. Eingezeichnet sind der normale Übertragungsweg („normaler Pfad“), der Pfad, über den sensitivierte C-Fasern die Weiterleitung von A-Fasern beeinflussen („bahnender Pfad“) und der gebahnte Pfad (Quelle: Ziegler et al., 1999)

Ein zweiter Mechanismus, der zu einer „Nadelstich-Hyperalgesie“ führen kann, besteht in einem Untergang inhibitorischer Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks (Baron, 2006). Dieser führt, ähnlich wie der dritte von Baron (2006) angeführte Mechanismus einer veränderten deszendierenden Modulation, zu einer erhöhten Aktivität nozizeptor-spezifischer Hinterhornneurone (Ossipov et al., 2006). Demnach könnte zentralnervöse Hyperaktivität durch einen Rückgang inhibitorischer oder eine Verstärkung exzitatorischer Mechanismen im ZNS entstehen. Mit Bezug auf inhibitorische Interneurone konnten Scholz et al. (2005) in Versuchen mit partieller Nervenläsion bzw. Blockade des Ischiasnervs an Ratten zeigen, dass vier Wochen

nach der partiellen Läsion eine Reduktion der GABAergen Inhibition um 25% stattgefunden hatte, die mit einem erhöhten Rückziehreflex der Pfote in Reaktion auf einen Reißnagel, was als Hinweis auf „Nadelstich-Hyperalgesie“ angesehen wird, sowie in Reaktion auf Aceton und leichte Berührungsreize, was ein Anzeichen von Kälte- bzw. mechanischer Allodynie ist, einherging. GABA und Glycin sind Transmitter inhibitorischer Interneurone. Daher spielen die inhibitorischen Interneurone vermutlich eine Rolle bei „Nadelstich-Hyperalgesie“ und auch Allodynie. Ossipov et al. (2006) stellten allerdings fest, dass noch nicht geklärt ist, welche Transmitter tatsächlich an der reduzierten Inhibition beteiligt sind. Eine Veränderung deszendierender Modulation durch Hirnstammzentren wird beispielsweise von Suzuki, Rygh und Dickenson (2004) berichtet. Suzuki et al. (2004) referierten in ihrem Überblick zur Rolle des Hirnstamms bei Hyperexzitabilität des nozizeptiven Systems Tierstudien, denen zufolge ein serotoninabhängiger Pfad für die Verstärkung der Signale aus dem Rückenmark über den Hirnstamm verantwortlich ist. Demzufolge werden beide Annahmen von Baron (2006) zur Entstehung zentralnervöser Hyperaktivität durch experimentelle Befunde unterstützt.

II. Dynamisch mechanische Allodynie

Dynamisch mechanische Allodynie wurde von Baron (2006) anhand der gleichen Mechanismen erklärt wie „Nadelstich-Hyperalgesie“. Auch Ziegler et al. (1999) nahmen für die dynamisch mechanische Allodynie einen ähnlichen Mechanismus an wie für die „Nadelstich-Hyperalgesie“, mit dem Unterschied, dass bei der heterosynaptischen Bahnung von Signalen aus den mechanosensitiven A β - bzw. LTM-Fasern eine Veränderung in der Empfindungs*qualität* stattfindet (Abbildung 2.2). Die Signale der A β -Fasern werden normalerweise nicht auf zweite Neurone der Schmerzbahn verschaltet, sondern auf Projektionsneurone des somatosensorischen Systems. Bei der heterosynaptischen Bahnung durch sensitivierte C-Nozizeptoren erfolgt eine Weiterleitung der Signale aus A β -Fasern über das nozizeptive System, was zu einer Empfindung von Schmerz bei leichter Berührung führt (Baron, 2006; Ziegler et al., 1999). Physiologisch kann ein Korrelat dieses Mechanismus' in einer Veränderung synaptischer Verschaltungen an Rückenmarksneuronen des nozizeptiven Systems gesehen werden, so dass auch Signale aus A β -Fasern weitergeleitet werden. Zimmermann (2001) berichtet Hinweise auf eine Plastizität multirezeptiver Rückenmarksneurone, die nach einer peripheren Nervenläsion über eine Veränderung ihrer Entladungsmuster in Reaktion auf Signale aus mechanosensitiven A β -Fasern reagieren.

Es gibt Hinweise darauf, dass die heterosynaptische Bahnung bei neuropathischen Schmerzen durch einen Verlust peripherer Nervenfasern und einen damit einhergehenden substanziellen

Verlust afferenter C-Terminale in der äußeren Lamina II des Rückenmarks entsteht. Als eine Konsequenz aus diesem Verlust synaptischer Kontakte von C-Afferenzen und den zweiten Neuronen der Schmerzbahn in Lamina II könnten zentrale Endigungen der A β -Fasern aus Laminae II bzw. IV in Lamina II einwachsen und synaptischen Kontakt mit den zweiten Neuronen der Schmerzbahn ausbilden (Abbildung 2.3; Fields, Rowbotham & Baron, 1998). Zu diesem Mechanismus wurden einige Tierstudien mit partiellen (Matsumoto, Xie, Ma & Ueda, 2008; Nakamura & Myers, 1999) oder vollständigen (Koerber, Minics, Brown & Mendell, 1994; Okamoto et al., 2001; Woolf, Shortland & Coggeshall, 1992) Nervenläsionen durchgeführt. Alle fünf Studien weisen auf eine Aussprossung der Terminale von A β -Fasern in Lamina II nach Verlust von Signalen aus primären Afferenzen hin. Daher findet die Theorie einer zentralen Reorganisation im Hinterhorn des Rückenmarks durch Aussprossung mechanosensitiver A β -Fasern in Schichten des nozizeptiven Systems in den zitierten Tierstudien Unterstützung.

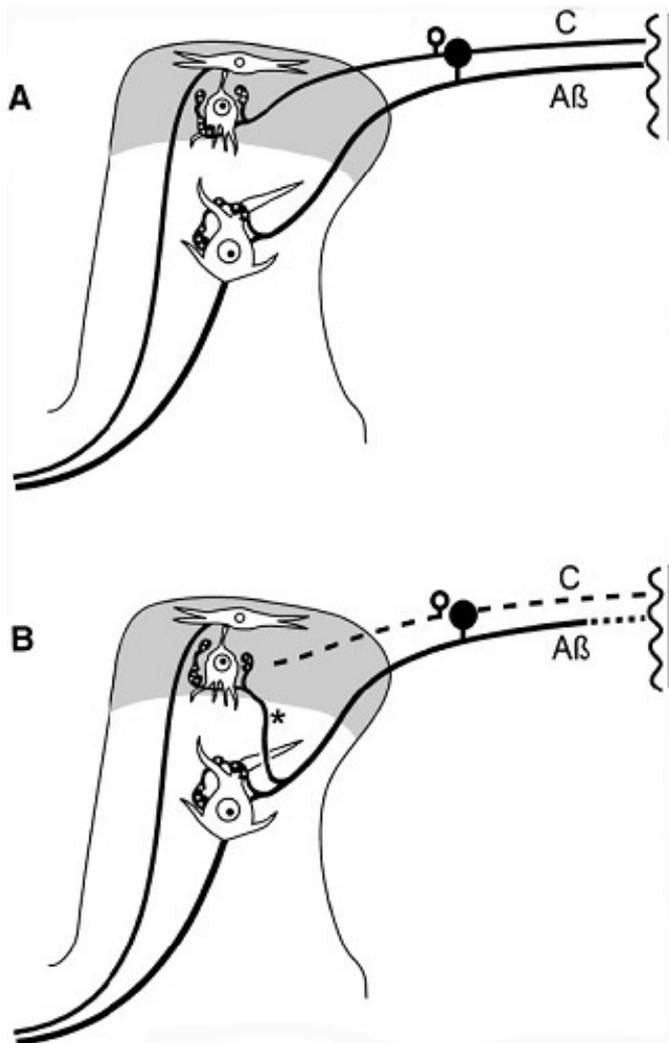


Abb. 2.3: Vorgänge spinaler Reorganisation nach Verlust der Eingänge aus primären C-Afferenzen: (A) unter normalen Umständen werden A β - und C-Fasern im Rückenmark auf unterschiedliche Neurone verschaltet und zum Gehirn weitergeleitet; (B) nach Degeneration afferenter C-Fasern findet eine Aussprossung der A β -Fasern mit einer Verschaltung auf das zweite Neuron der Schmerzbahn statt (Quelle: Fields et al., 1998).

Allerdings ist die Annahme einer „Aussprossung“ der A β -Fasern in den letzten Jahren verstärkt in Frage gestellt worden. Beispielsweise hinterfragten Bao et al. (2002) sowie Hughes, Scott, Todd und Riddell (2003) die Hypothese einer Aussprossung von A β -Fasern in die oberen Schichten des Hinterhorns. Die beiden Arbeitsgruppen hatten wie die vorhergehenden Studien Cholera Toxin B (CTB) zur Markierung von A β -Fasern verwendet. Diese Substanz wird normalerweise bei den untersuchten Ratten selektiv von myelinisierten Nervenfasern aufgenommen und zu den Laminae I und II (innen) bis IV, selten aber in die äußere Lamina II bzw. in Lamina I (Schichten, in denen nozizeptive Fasern primär ihre Terminale haben) transportiert. Zwei Wochen nach Durchtrennung des Nervus suralis fanden Woolf et al. (1992) bei den Ratten eine Verteilung von CTB in allen Laminae, was sie als Anzeichen von Aussprossung myelinisierter A β -Fasern in die oberen Schichten des Hinterhorns interpretierten. Bao et al. (2002) fanden heraus, dass nach der Durchtrennung eine Veränderung in den unmyelinisierten Afferenzen stattzufinden scheint, in deren Zuge diese ebenfalls zum Transport von CTB fähig werden. In ihrer Studie resultierte der deutliche Anstieg von mit CTB markierten Neuronen vor allem aus der Präsenz von C-Fasern, die CTB aufgenommen hatten. Hughes et al. (2003) fanden in ihrer Untersuchung am durchtrennten Nervus ischiadicus („Hüftnerv“) mittels intraaxonaler Markierung und der Erhebung von Leitungsgeschwindigkeiten in vivo bei Ratten kaum Hinweise auf eine Aussprossung von A β -Fasern in die Laminae I und II (außen). Sie vermuten, dass die Information aus taktilen A β -Fasern über exzitatorische Interneurone in diese beiden Laminae gelangt. Unterstützung für diese Annahme kommt von einer Studie von Okamoto et al. (2001). Diese Arbeitsgruppe nutzte exzitatorische postsynaptische Ströme (EPSC) sowie Leitungsgeschwindigkeiten und Aktivierungsschwellen, um A β - von A δ - und C-Fasern zu unterscheiden. Sie führten ihre Untersuchung nach einer Durchtrennung des Nervus ischiadicus bei Ratten durch und beobachteten mit dieser Methode einen deutlichen Anstieg der EPSC, die auf A β -Faser-Aktivität folgten. Sie interpretierten dies als Hinweis auf eine Aussprossung myelinisierter A β -Fasern in die Substantia Gelatinosa (entspricht der Lamina II). Allerdings bemerkten Okamoto et al. (2001), dass nach der Durchtrennung des Nervs vor allem polysynaptische EPSC messbar waren, was eher einen Hinweis auf einen synaptischen Kontakt der A β -Fasern mit Interneuronen als auf direkte Verknüpfung mit Neuronen in der Substantia Gelatinosa darstellt.

Alternative Erklärungen wurden beispielsweise von Zhang, Xie und Xie (2005) gegeben. Diese Arbeitsgruppe führte bei Ratten eine Durchtrennung des Rückenmarks durch und verglich sie mit Ratten, die sofort nach der Rückenmarksdurchtrennung ein Lokalanästhetikum injiziert

bekamen (Bupivacain) bzw. lediglich einer Scheinoperation unterzogen wurden. Zhang et al. (2005) berichteten bei den Ratten mit Rückenmarksdurchtrennung und ohne Gabe eines Lokalanästhetikums einen Anstieg des Pfotenrückziehreflexes auf mechanische, nicht schmerzhaft Reize, was im Tiermodell als Hinweis auf dynamisch mechanische Allodynie angesehen wird. Zugleich maßen sie eine erhöhte Spontanaktivität der WDR (wide dynamic range)-Neurone, auf die nozizeptive, aber auch taktile Afferenzen verschaltet werden. Die WDR-Neurone reagierten zudem schneller und mit mehr Nachentladungen auf einzelne elektrische Stimuli. Dies deutet auf eine Rolle hypererregbarer WDR-Neurone bei dynamisch mechanischer Allodynie hin.

Hains, Willis und Hulsebosch (2003) konnten den zeitlichen Verlauf der Aktivität multirezeptiver Neurone im Rückenmark näher spezifizieren: sie durchtrennten das Segment T3 unilateral und untersuchten direkt nach der Operation 20 Neurone von fünf Ratten. Zusätzlich wurden von Hains et al. (2003) zwischen 28 und 35 Tagen nach der Operation 20 Neurone von fünf Ratten mit Verhaltensweisen, die auf thermische Hyperalgesie und dynamisch mechanische Allodynie hinweisen, hinsichtlich kontinuierlicher und evozierter elektrischer Antworten sowie rezeptiver Felder studiert. In den Neuronen, die ca. 45 Minuten nach der Operation untersucht wurden, waren sowohl eine auf Läsionsseite (d. h. ipsilateral) erhöhte Spontanaktivität („background activity“) als auch eine bilaterale Hypererregbarkeit in Reaktion auf externe Reize beobachtbar. Zudem hatten die Neurone signifikant vergrößerte periphere rezeptive Felder. In den Neuronen, die 28 bis 35 Tage nach der Operation in Tieren mit Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie und thermischer Hyperalgesie untersucht wurden, waren keine ipsilateral erhöhte Spontanaktivität und keine Vergrößerung peripherer rezeptiver Felder mehr messbar. Die bilaterale Hyperaktivität in Reaktion auf externe Reize blieb jedoch bestehen. Somit zeigten Hains et al. (2003) nicht nur den möglichen Verlauf der WDR-Aktivität nach einer Nervenläsion auf, sondern gaben auch Hinweise auf bilaterale Veränderungen nach unilateraler Schädigung des Nervs. Zudem gingen sie bei ihren Schlussfolgerungen davon aus, dass die Veränderungen in der WDR-Aktivität von Veränderungen in der descendierenden, serotonergen Hemmung begleitet werden. Diese intrinsische Reduktion nozizeptiven Einstroms scheint direkt nach einer Verletzung denerviert zu sein. Die Normalisierung rezeptiver Felder und spontaner Aktivität der WDR-Neurone 28 bis 35 Tage nach der Operation scheint mit einer teilweisen Rückkehr serotonerger Innervation zu korrespondieren (Hains et al., 2003).

In einer weiteren Hypothese zu spinalen Korrelaten dynamisch mechanischer Allodynie wurde von De Koninck (2007) und Tsuda et al. (2003) eine Beteiligung hyperaktiver Mikroglia an der Entstehung und Aufrechterhaltung dynamisch mechanischer Allodynie postuliert. Wieseler-

Frank, Maier und Watkins (2005) führten aus, dass nach einer Nervenverletzung aktivierte Mikroglia und Astrozyten im ZNS eine wichtige Rolle bei der Verstärkung von Schmerz spielen und ihren Einfluss über proinflammatorische Zytokine (Interleukin 1 und 6 sowie TNF- α) ausüben. Proinflammatorische Zytokine stimmen die frühe Immunantwort auf Infektion oder Verletzung ab. Im Rückenmark wird ihnen eine Rolle in der Schmerzbahnung zugesprochen. Gwak, Crown, Unabia und Hulsebosch (2008) fanden in ihrer Untersuchung nach einer unilateralen transversen Rückenmarksverletzung bei Ratten ebenfalls deutliche Hinweise auf eine Aktivierung von Astrozyten und Mikroglia sowie auf eine bilaterale Hypererregbarkeit der WDR-Neurone, zusammen mit bilateralen Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie. Sie stellten zudem einen Verlust der Inhibition durch den Neurotransmitter GABA im Rückenmark fest. Dieser Verlust spinaler Inhibition beeinflusste die Hypererregbarkeit der WDR-Neurone und die dynamisch mechanische Allodynie. Gwak et al. (2008) zufolge könnte die Aktivierung von spinalen Mikroglia und Astrozyten nach einer Verletzung die Reduktion GABAerger Inhibition induzieren und somit eine verstärkte Weiterleitung nozizeptiver Information begünstigen. Nach einer Nervenläsion könnten aktivierte Glia über die proinflammatorischen Zytokine (siehe oben) zu einem Absterben GABAerger Neurone führen. Gwak et al. (2008) postulierten zudem, dass nach einer Nervenläsion aktivierte Glia proinflammatorische Faktoren produzieren, die zu einer direkten Sensitivierung der spinalen WDR-Neurone führen. Damit könnte dynamische mechanische Allodynie durch eine von aktivierten Mikroglia und Astrozyten induzierte Hypererregbarkeit der WDR-Neurone entstehen. Die beiden Mechanismen (reduzierte GABAerge Inhibition und Sensitivierung der WDR-Neurone) scheinen parallel zu existieren.

Cervero, Laird und Garcia-Nicas (2003) bzw. Cervero und Laird (1996) postulierten dagegen einen präsynaptischen Mechanismus dynamisch mechanischer Allodynie. Ihrem Modell zufolge entsteht dynamisch mechanische Allodynie durch präsynaptische Inhibition. Nozizeptiver Einstrom wird vor der Verschaltung auf das zweite Neuron der nozizeptiven Bahn im Rückenmark (siehe Abschnitt 2.1.1.) über mindestens ein Interneuron von taktilen A β -Fasern moduliert. Unter physiologischen Bedingungen führt eine Stimulation taktiler A β -Fasern zu einer Depolarisation im primären afferenten nozizeptiven Neuron. Dadurch wird die Auslösung eines Aktionspotenzials bei Stimulation der nozizeptiven Afferenz erschwert. Dies führt wiederum zu einer Inhibition nozizeptiver Weiterleitung und zu einer reduzierten Schmerzwahrnehmung. Bei chronischem Schmerz dagegen führt eine Hyperaktivität nozizeptiver Neurone auf Grund einer Verletzung zu einer Veränderung des präsynaptischen Mechanismus. Bedingt durch den starken Einstrom nozizeptiver Information sind die primären

nozizeptiven Neurone sensitiviert. Daher führt eine Aktivierung mechanosensitiver A β -Fasern über den präsynaptischen Mechanismus zu einer so starken Depolarisation der nozizeptiven Afferenzen, dass in diesen eine „spike activity“, d. h. mehrere, schnell aufeinander folgende Aktionspotenziale, ausgelöst wird. Diese „spike activity“ führt zu einer Vasodilatation der peripheren nozizeptiven Fasern sowie zu einer erhöhten (statt der ursprünglich reduzierten) Aktivierung der zweiten Neurone in der nozizeptiven Bahn. Dadurch werden bei Berührungseizen die zweiten Neurone der nozizeptiven Bahn aktiviert und eine Schmerzempfindung ausgelöst.

Die von Cervero und Laird (1996) durchgeführte Studie konnte von Wasner, Baron und Jänig (1999) nicht repliziert werden. Allerdings haben Cervero et al. (2003) in einem neueren Artikel weitere Unterstützung für ihr Modell gesammelt. Obwohl dieses Modell mit der „gate-control-Theorie“ von Melzack und Wall (1965) vereinbart werden kann, wurde ein kritischer Punkt, die Hyperaktivität nozizeptiver Fasern, von Wasner et al. (1999) nicht gefunden. Dies könnte nach Cervero und Laird (2000) zufolge auch Gründen der Versuchsdurchführung bei Wasner et al. (1999) geschuldet sein.

Ebenfalls präsynaptisch findet ein von Amir und Devor (2000) auf Grund ihrer Studie vermuteter Mechanismus statt. In ihrer Untersuchung an Hinterwurzelganglien von Ratten, denen zuvor eine Nervenläsion zugefügt worden war, fanden sie bei 90% der untersuchten C-Fasern und bei 93% der A-Fasern Hinweise auf eine so genannte „Cross-excitation“, d. h. eine Ausbreitung der Erregung auf die benachbarten Zellen. Dies wurde anhand von Membranpotenzial, Membranwiderstand und Erregbarkeit (Anzahl ausgelöster Aktionspotenziale bei einer definierten Anzahl externer Stimuli) gemessen. Die Ergebnisse von Amir und Devor (2000) stellen die Annahme einer völligen Trennung der afferenten Fasern vor der Umschaltung auf das zweite Neuron im Rückenmark in Frage. Daher kann bereits vor der Umschaltung auf das zweite Neuron der nozizeptiven Bahn eine Erregung nozizeptiver Fasern durch taktile Information (und umgekehrt) stattfinden.

Geha, Baliki, Wang, Harden, Paice und Apkarian (2008) untersuchten kortikale Aktivität bei dynamisch mechanischer Allodynie und fanden eine deutliche Veränderung in kortikalen Netzwerken bei der Transformation des taktilen Stimulus zur Wahrnehmung dynamisch mechanischer Allodynie. Die Höhe der DMA korrelierte vor allem mit der Aktivierung im Putamen. Demzufolge geht DMA auch mit kortikalen Veränderungen einher. Dieser Befund wird von Apkarian et al. (2009) zusammen mit einer Reihe anderer Hinweise aufgeführt, um die Rolle veränderter *kortikaler* Aktivität bei chronischen Schmerzen zu betonen.

Die meisten Studien postulieren zentralnervöse Korrelate dynamisch mechanischer Allodynie. Eine Ausnahme stellt die Studie von Zhang et al. (2008) dar, die Hinweise auf periphere Erregungsübertragung nach tetanischer Stimulation von C-Fasern bei Ratten fanden. Die Erregung führte zu einer Aktivierung benachbarter LTM-C-Fasern, d. h. C-Fasern mit niedriger Aktivierungsschwelle, die auf nicht schmerzhafte, mechanische Reize reagieren. Diese Erregungsübertragung war nicht zentralnervös beeinflusst, da die beiden entsprechenden Nerven vom ZNS abgetrennt waren. Den Ergebnissen von Zhang et al. (2008) zufolge könnte auch eine periphere Erregung der LTM-C-Fasern an der dynamisch mechanischen Allodynie beteiligt sein. Taktile C-Fasern wurden auch bei Menschen gefunden (Olausson et al., 2002). Allerdings müsste auch bei der Annahme einer Aktivierung peripherer LTM-C-Fasern eine Veränderung in der spinalen Transmission stattfinden, da eine Aktivität dieser Nervenfasern normalerweise vermutlich zu einer Empfindung von Berührung führt (Olausson et al., 2002).

Hinsichtlich der dynamisch mechanischen Allodynie werden demnach verschiedene Modelle postuliert. Es erscheint denkbar, dass hypererregte WDR-Neurone, aktivierte Microglia oder eine verringerte Inhibition nozizeptiver Informationen zu diesem Symptom beitragen. Auch Prozesse, die vor der Verschaltung auf das zweite Neuron der Schmerzbahn, d. h. im sensorischen Ganglion, stattfinden, könnten eine Rolle spielen. Die Mehrheit der Befunde deutet auf eine erhöhte Erregbarkeit der WDR-Neurone hin, die zu einer Aktivierung des nozizeptiven Systems auch in Reaktion auf taktile Reize beiträgt.

III. Thermische Hyperalgesie und Allodynie

Mechanismen, die *Hitze- und Kälteallodynie* (Baron, 2006) bzw. (*primärer*) *Hitze-Hyperalgesie* (Scadding & Koltzenburg, 2006; Ziegler et al., 1999) und *Hypersensibilität gegenüber Kälte* (Scadding & Koltzenburg, 2006) zugrunde liegen, werden meist in der Peripherie lokalisiert. Baron (2006) macht reduzierte Aktivierungsschwellen an den Nozizeptoren für die gesenkten Detektionsschwellen verantwortlich. Diese wiederum könnten Ausdruck von Veränderungen in der Anzahl der TRP-Rezeptoren (TRP: „transient receptor potentials“, transiente Rezeptorpotenziale) sein (Scadding & Koltzenburg, 2006). So werden bei der Hitzeallodynie TRPV-Rezeptoren (vanilloide TRP-Rezeptoren, Typ 1), die durch das bereits genannte Capsaicin aktiviert werden können, nach Läsionen peripherer Nerven von nozizeptiven Afferenzen verstärkt exprimiert (Baron, 2006). Davis et al. (2000) fanden bei ihren Untersuchungen heraus, dass Mäuse ohne den vanilloiden Rezeptor in „dünnen“ Neuronen (d. h. Neuronen afferenter C- bzw. A δ -Fasern mit geringem Durchmesser) des Spinalganglions keine Hitze-Hyperalgesie entwickelten. Bei der Kälteallodynie werden von „dünnen“ Neuronen

betroffener Spinalganglien mentholsensitive TRP- Kanäle (TRPM8-Rezeptoren) exprimiert, was Baron (2006) zufolge zu einer peripheren Sensitivierung kältesensitiver C-Nozizeptoren führen könnte. Wasner, Schattschneider, Binder und Baron (2004) berichteten auch eine Rolle der normalerweise mit Kälteempfindung in Verbindung gebrachten A δ -Fasern bei Kälteallodynie. In der Studie von Wasner et al. (2004) wurden bei einem Block myelinisierter A-Fasern zwar C-Fasern von der lokalen Applikation eines TRPM8-Agonisten (Menthol) aktiviert, nach Aufhebung der Blockade zeigten allerdings auch A δ -Fasern Anzeichen einer Sensitivierung.

IV. Zeitliche Summation (wind-up) und zentrale Sensitivierung

Die von Baron (2006) ebenfalls als positives Symptom eingeordnete *zeitliche Summation* wird in seinem Artikel keinem Mechanismus zugeordnet. Baron (2006) nennt die zeitliche Summation auch *wind-up*; diese Bezeichnung wurde von Mendell (1966) für das Entladungsmuster von Axonen im Hinterhorn des Rückenmarks bei repetitiver Stimulation unmyelinisierter Nervenfasern verwendet. Die Dauer der Entladungen stieg mit jeder folgenden Stimulation (bei einer Stimulationsrate < 2-3 Sekunden) an. Ji, Kohno, Moore und Woolf (2003) haben die aktuellen Befunde zur zentralen Sensitivierung in einem Überblick zusammengefasst. Wind-up wird von ihnen als „reversible synaptische Plastizität während eines noxischen Stimulus“ bezeichnet. Sie beschreiben Vorgänge beim wind-up als einen fortschreitenden Anstieg in der Anzahl von Aktionspotenzialen der Hinterhornneurone in Reaktion auf eine Reihe wiederholter Stimuli niedriger Frequenz. Auf Grund der Tatsache, dass sich die Plastizität im gleichen Neuron ereignet, in dem sie gebahnt wird, handelt es sich bei wind-up um einen homosynaptischen Vorgang. Wind-up entsteht in Abhängigkeit von externer Aktivität. Die langsam wiederholten Stimuli aktivieren C-Fasern bzw. Nozizeptoren. Bedeutend für wind-up sind nach Ji et al. (2003) die Neurotransmitter Substanz P und CGRP. Da C-Fasern Rezeptoren für diese beiden Substanzen haben, führt ihre Aktivierung zu langsamen synaptischen Potenzialen, die sich bei wind-up aufsummieren. Dadurch entsteht eine kumulative Depolarisation. Die Konsequenz dieser Depolarisation ist eine Aktivierung von NMDA-Rezeptoren der Rückenmarksneurone, auf die primäre nozizeptive C-Afferenzen verschaltet werden (Fields et al., 1998; Jii et al., 2003). In den Ausführungen von Ji et al. (2003) können die Vorgänge bei wind-up mit Prozessen einer Langzeitpotenzierung bei der Gedächtnisbildung verglichen werden: auch im Hinterhorn des Rückenmarks findet eine Potenzierung exzitatorischer postsynaptischer Potenziale statt, bei der die für Langzeitpotenzierung bedeutsamen Liganden AMPA und NMDA eine Rolle spielen.

Die zentrale Sensitivierung wurde bereits im Kontext der „Nadelstich-Hyperalgesie“ beschrieben. Baron (2006) postuliert neben den bereits im Kontext der „Nadelstich-

Hyperalgesie“ genannten Mechanismen eine Rolle der Gliazellen im Rückenmark bei der Entwicklung zentraler Sensitivierung. Glia werden bei Nervenläsionen aktiviert und schütten neuroexzitatorische proinflammatorische Zytokine aus (Wieseler-Frank et al., 2005). Wieseler-Frank et al. (2005) betonen, dass zukünftige Gentherapien mit antiinflammatorischen Zytokinen, die Glia-Aktivität und ihre proinflammatorischen Produkte als therapeutisches Ziel haben, neue und vielversprechende Ansätze zur Bekämpfung chronischer Schmerzen darstellen können.

V. Negative Symptome

Zu den negativen Symptomen der *Hypästhesie* und *Hypalgesie* werden in vielen Übersichten zu neuropathischen Schmerzen kaum Anmerkungen gefunden (Baron, 2006; Oaklander, 2008; Scadding & Koltzenburg, 2006; Treede et al., 1992), da sie in den wenigsten Fällen mit Leidensdruck verbunden sind. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die offenbar geringere subjektive Belastung der Betroffenen durch eine verringerte Sensibilität für externe Stimuli nicht mit einer geringeren klinischen Relevanz solcher sensorischen Auffälligkeiten zu korrespondieren scheint. Beispielsweise konnten Magerl und Treede (2004) zeigen, dass eine so genannte „taktile Hypästhesie“, also eine reduzierte Sensibilität für nicht schmerzhaft Berührungsreize, mit dynamisch mechanischer Allodynie einhergehen kann. Demnach scheinen auch Hypästhesien und Hypalgesien in Reaktion auf externe Reize bedeutsame Signale für mögliche Mechanismen bei neuropathischen Schmerzen sein zu können.

VI. Stimulusunabhängige Schmerzen

Mechanismen, die nach Baron (2006) als relevant für den *brennenden, oberflächlichen Dauerschmerz* verantwortlich sein könnten, spielen sich im Rahmen einer Entzündungsreaktion des geschädigten Nervs ab. Zimmermann (2001) berichtete in seinem Überblicksartikel über neuropathische Schmerzen eine frühe Chemosensibilität von regenerierenden C-Fasern für die Entzündungsmediatoren Bradykinin, Histamin, Serotonin und Capsaicin, um nur die geläufigsten Entzündungsmediatoren anzuführen. Ma und Eisenach (2003) postulierten, dass direkt nach der Nervenläsion eine Überproduktion von Prostaglandinen zur Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen nach einer Nervenläsion beiträgt. In späteren Stadien nach der Nervenläsion scheinen allerdings andere, zentralnervöse Mechanismen von Bedeutung zu sein (Ma & Eisenach, 2003).

Der zweite von Baron genannte *Schmerz von krampfartiger, einschließender Qualität* wird mit einer Erzeugung ektopischer Impulse und Oszillationen im Spinalganglion in Verbindung gebracht. Oaklander (2008) zufolge könnte dieser Schmerz auf Demyelinisierung und Wallersche Degeneration (d. h. Untergang des distal zur Nervenschädigung liegenden Axons) von Neuronen in den Spinalganglien zurückzuführen sein. Die Demyelinisierung könnte ein

„Springen“ von Aktionspotenzialen auf benachbarte Axone („ephaptische Transmission“) ermöglichen, wodurch ein Stimulus ein deutlich stärkeres Signal auslösen kann („schockartiger Schmerz“). Auch stimulusunabhängige, verstärkte Entladungen sind möglich, wie für die Trigeminusneuralgie gezeigt werden konnte (Oaklander, 2008).

Von Baron (2006) wurden keine Mechanismen für Dysästhesien und Parästhesien genannt. Da diese Missempfindungen nicht im Vordergrund dieser Dissertation stehen, werden sie hier ebenfalls nicht ausführlicher beschrieben.

Baron (2006) erwähnte keine sensorischen Symptome einer Interaktion zwischen nozizeptivem und sympathischem Nervensystem. Dieser Mechanismus soll hier dennoch nicht unerwähnt bleiben, da er möglicherweise zu neuropathischen Schmerzen beiträgt. Opstelten, van Wijck und Stolker (2004) sowie Wu, Marsh und Dworkin (2000) beschrieben einen Mechanismus, bei dem während eines entzündlichen Prozesses chemische und anatomische Verbindungen zwischen den primären Afferenzen und postganglionären Neuronen des sympathischen Nervensystems entstehen könnten. Dies geschieht laut Wu et al. (2000) vermutlich durch Ausbildung von Rezeptoren für einen Transmitter des sympathischen Nervensystems, Noradrenalin, an afferenten C-Nozizeptoren sowie durch Aussprossen von noradrenergen Axonen des sympathischen Nervensystems mit Bildung von korbformigen Strukturen um nozizeptive Neurone im Spinalganglion nach einer Nervenverletzung (Abbildung 2.4). Der Beitrag des sympathischen Nervensystems zu neuropathischen Schmerzen könnte in einem reduzierten intraneuralen Blutfluss bei ständiger Aktivierung des sympathischen Nervensystems liegen. Aus dem reduzierten Blutfluss könnte eine schmerzhafte Ischämie der Neurone entstehen. Zusätzlich scheint die Aktivierung der adrenergen Rezeptoren auf den nozizeptiven Afferenzen mit Schmerzempfindungen verbunden zu sein (Wu et al., 2000).

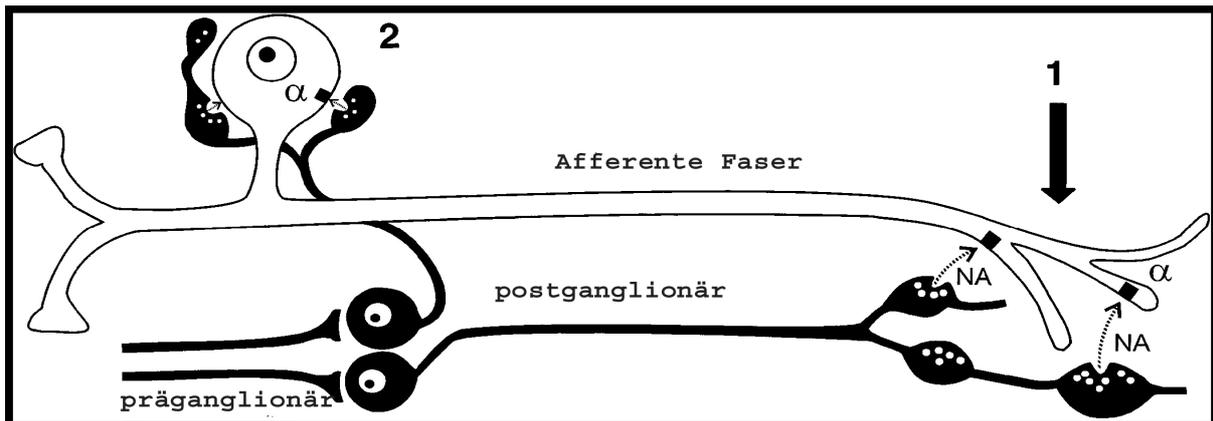


Abb. 2.4: Mechanismen der sympathischen Einwirkung auf neuropathischen Schmerz: (1) in der Peripherie beeinflussen Nervenfasern des sympathischen Nervensystems Nozizeptoren über deren neue Rezeptoren (α) für Noradrenalin (NA); (2) sympathische, postganglionäre Fasern schlingen sich um das nozizeptive Neuron im Spinalganglion (Quelle: modifiziert nach Fields et al., 1998).

Nach dieser Übersicht über die häufigsten Symptome neuropathischer Schmerzen und mögliche Mechanismen, die ihnen zugrunde liegen könnten, soll im Folgenden die Postherpetische Neuralgie hinsichtlich ihrer Entstehung und Symptome beschrieben werden. Dabei wird im Abschnitt zu Symptomen und Schmerzen bei der PHN immer wieder auf dieses Kapitel Bezug genommen, um auf Mechanismen, die Postherpetische Neuralgie mit anderen Krankheitsbildern der Gruppe neuropathischer Schmerzen teilt, zu verweisen.

2.2. Von Varicella Zoster zur Postherpetischen Neuralgie

2.2.1. Erstinfektion mit Varicella Zoster (VZV)

Herpes Zoster (HZ) ist die endogene Reaktivierung des so genannten Varicella-Zoster-Virus (VZV), eines humanen Herpesvirus, das primär meist in der Kindheit übertragen wird und zum Auftreten von Windpocken führt. VZV ist eines von acht Herpesviren aus der Familie der Herpesviridae, die Menschen befallen können. Sowohl VZV als auch das Herpes-Simplex-Virus (HSV) gehören zur Subgruppe der Alphaherpesviren. Diese Subgruppe zeichnet sich durch schnelle Ausbreitung, Zerstörung infizierter Zellen und die Fähigkeit, primär in Ganglien latente Infektionen zu erzeugen, aus (Liesegang, 1999).

Die Übertragung des VZV erfolgt nach heutigem Kenntnisstand allein zwischen Menschen, in der Regel durch Tröpfcheninfektion, aber auch durch Schmierinfektion (Lilie & Wassilew, 2004). Dabei wird die bereits erwähnte rasche Ausbreitung des Virus durch eine hohe Konzentration infektiöser Varicella-Zoster-Viren in den für Windpocken typischen Bläschen eines Hautausschlages realisiert (Arvin, 2005). Ku, Padilla, Grose, Butcher und Arvin (2002) konnten zeigen, dass VZV menschliche $CD4^+$ -T-Zellen im Gewebe der Tonsillen infiziert. Auf

Grund dieses Befunds nahmen sie an, dass VZV kurz nach seinem Eintritt in die Atemwegsschleimhaut die tonsillären CD4⁺-T-Zellen befällt und von diesen in die regionären Lymphknoten transportiert wird (primäre Virämie). Von den Lymphknoten ausgehend, treten die mit VZV infizierten CD4⁺-T-Zellen in die Blutzirkulation ein und werden wegen spezifischer Marker dieser Zellen bevorzugt zur Haut transportiert (Ku et al., 2002). Die Ausbreitung zur Haut wird als „sekundäre Virämie“ bezeichnet (Lilie & Wassilew, 2004). In den Epithelien, d. h. den oberflächenbedeckenden Zellschichten, der Haut finden Virusreplikation und Ausbreitung auf benachbarte Epithelzellen statt. Nach Überwindung der angeborenen Abwehr entstehen die typischen Bläschen an der Hautoberfläche (Dworkin et al., 2007). Dabei sind Steiner (1996) zufolge meist der Thorax und das Gesicht im Versorgungsbereich des Trigeminiernervs von dem Exanthem betroffen. Nach etwa zwei bis drei Wochen heilt der Hautauschlag ab (Lilie & Wassilew, 2004). Die VZV-Infektion ist eine selbstbegrenzende Erkrankung, die in der Regel lediglich eine symptomatische Behandlung erfordert. Todesfälle auf Grund von Komplikationen sind selten (Meyer, Seward, Jumaan & Wharton, 2000).

VZV ist weltweit verbreitet. Bis zum Eintritt in das Erwachsenenalter tragen vermutlich über 90% aller Menschen das Virus in sich. Allerdings existieren Unterschiede in der Inzidenz zwischen Ländern mit tropischem und solchen mit gemäßigttem Klima (Heininger & Seward, 2006). In tropischen Regionen erfolgt die VZV-Infektion häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern. Die Transmission des VZV scheint Heininger und Seward (2006) zufolge unter heißen und feuchten klimatischen Bedingungen erschwert; dies zeigen auch die Spitzen der VZV-Inzidenz in trockenen und kälteren Monaten (Winter und Frühling).

Die Rate der VZV-Erkrankungen beträgt in Ländern mit gemäßigten klimatischen Bedingungen etwa 1,3% bis 1,6% pro Jahr (Heininger & Seward, 2006). Dabei ist die Gruppe der Erwachsenen mit VZV-Erstinfektion in Ländern mit gemäßigttem Klima sehr gering (etwa 10% der Erkrankten, Edmunds & Brisson, 2002). Eine Erstinfektion mit VZV im Erwachsenenalter resultiert häufig in erhöhtem Schweregrad der Erkrankung, wie beispielsweise auch an einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate (Edmunds & Brisson, 2002; Meyer et al., 2000) und einem im Vergleich zu Kindern höheren Risiko eines Krankenhausaufenthalts auf Grund von VZV-Erkrankungen (Edmunds & Brisson, 2002; Heininger & Seward, 2006) zu erkennen ist. Bei Schwangeren existiert zudem ein hohes Risiko einer Infektion des Fötus oder des Neugeborenen, was zu einem schwereren Verlauf sowie der deutlich erhöhten Mortalitätsrate an Varicella Zoster im Säuglingsalter beiträgt (Meyer et al., 2000).

In Deutschland wird seit 2004 routinemäßig eine Impfung gegen Windpocken für Kinder im Alter zwischen 11 und 14 Monaten durchgeführt. Damit ist Deutschland der erste Mitgliedsstaat

der Europäischen Union (EU), welcher aktive Immunisierung gegen VZV standardmäßig auch bei nicht immungeschwächten Kindern vornimmt (Pinot de Noira & Nardone, 2005). Dabei wird ein abgeschwächter Varicella-Virus, der vom Wildtyp des Oka-Varicella-Virus abstammt, eingesetzt. Dieser VZV-Lebendimpfstoff wurde 1974 von der japanischen Arbeitsgruppe um Takahashi entwickelt (Takahashi et al. 1974). Der japanische VZV-Wildtyp-Stamm wurde von einem dreijährigen Windpockenpatienten mit dem Familiennamen Oka isoliert und diente als Ausgangsvirus für alle zurzeit verfügbaren VZV-Lebendimpfstoffe weltweit (Heininger & Seward, 2006).

Das stark erhöhte Risiko von Komplikationen einer VZV-Erstinfektion im Erwachsenenalter ist einer der Gründe, warum die routinemäßige aktive VZV-Impfung von Kindern nicht unumstritten ist (Pinot de Moira & Nardone, 2005). So lange nicht sichergestellt werden kann, dass die Impfung im Kindesalter flächendeckend erfolgt, sind Personen ohne Immunisierung einem höheren Risiko einer Erstinfektion im Erwachsenenalter ausgesetzt, da die Ansteckungsmöglichkeit und dadurch erlangte Immunisierung im Kindesalter deutlich reduziert ist. Ein weiterer Grund ist die Möglichkeit einer erhöhten Herpes-Zoster-Inzidenz, da ein erneuter Kontakt mit exogenem Varicella-Zoster-Virus bei älteren Personen gegen Herpes Zoster schützt (Thomas, Wheeler & Hall, 2002). Durch eine generelle Impfung möglichst aller Kinder mit dem VZV-Impfstoff wäre weniger häufig ein Kontakt älterer Personen mit exogenem VZV möglich (Thomas et al., 2002). Ein Grund für eine mögliche Abnahme der Herpes-Zoster-Inzidenz durch flächendeckende VZV-Impfungen könnte in der geringeren Rate von Reaktivierungen bei dem VZV-Impfstoff im Vergleich zum VZV-Wildtyp liegen (Edmunds & Brisson, 2002). Edmunds und Brisson (2002) fassten in ihrem Übersichtsartikel die zurzeit vorhandenen sechs mathematischen Modellierungen der Auswirkungen von standardmäßigen flächendeckenden VZV-Impfungen für Kinder zusammen. Vier dieser Modelle untersuchen einen möglichen Einfluss von Windpockenerkrankungen und VZV-Impfungen auf Herpes Zoster. Eine Aussage des Übersichtsartikels ist, dass die Reduktion erneuten Kontakts mit VZV bei bereits mit Varicella Zoster Infizierten zu einem deutlichen Anstieg der Herpes-Zoster-Inzidenz über mehr als 60 Jahre hinweg führen wird (Edmunds & Brisson, 2002). Erst danach wird die Herpes-Zoster-Inzidenz auf Grund geringerer VZV-Reaktivierungsraten bei immunisierten Personen sinken (Edmunds & Brisson, 2002). Im Gegensatz dazu betonen Heininger und Seward (2006) die Vorteile der Impfung gegen Varicella Zoster auf lange Sicht: zwar werde über die nächsten 20 bis 60 Jahre die Herpes-Zoster-Inzidenz ansteigen, allerdings sollte danach die Anzahl der Herpes-Zoster-Neuerkrankungen auf Grund der bereits erwähnten reduzierten VZV-Reaktivierungen bei dem Impfstoff (Edmunds & Brisson, 2002) sinken. Daher

argumentieren sie für eine standardmäßige Varicella-Zoster-Impfung auch im Hinblick auf Herpes Zoster (Heininger & Seward, 2006).

Zusammenfassend scheint die aktive VZV-Impfung bei Kindern nur dann auch zu einer Reduktion der Herpes-Zoster-Inzidenz zu führen, wenn die Immunisierung flächendeckend durchgeführt wird. Ein solches Vorgehen wird zunächst zu einem Anstieg der Herpes-Zoster-Rate führen, auf lange Sicht aber vermutlich das Erkrankungsrisiko senken.

2.2.2. Entstehung von Herpes Zoster nach einer Varicella-Zoster-Infektion

Eine auf die Varicella-Zoster-Infektion folgende Herpes-Zoster-Erkrankung erfordert ein Verbleiben des VZV im Körper. Dazu erfolgt während der Varizelleninfektion vermutlich eine Invasion der Viren in die kutanen Nerven. Dworkin et al. (2007) zufolge ist für die Infektion der sensorischen Nervenendigungen im Epithelgewebe der Haut VZV ohne Bindung an einen T-Lymphozyt notwendig. Dies ist nur in den hochinfektiösen Bläschen der Fall. Nach einer Infektion der sensorischen Nervenendigungen in der Epidermis wandern die Viren retrograd zu größeren sensorischen Nerven und erreichen von diesen ausgehend über axonalen Transport die Spinal- bzw. Trigeminusganglien (Dworkin et al., 2007; Lilie & Wassilew, 2004; Lobato & Madrid, 1987). Eine Alternativerklärung ist die hämatogene Infektion der Ganglienneurone während der Varicella-Virämie (Liesegang, 1999).

In den Ganglien verursachen die Varicella-Zoster-Viren eine latente Infektion und verbleiben dort auch nach dem Abheilen des Hautausschlags, allerdings in einem inaktiven Zustand (Lilie & Wassilew, 2004; Wulf, Schattschneider & Baron, 2001). Kennedy, Grinfeld und Gow (1998, 1999) konnten zeigen, dass die DNA für das latente Varicella-Zoster-Virus vermutlich primär in den Neuronen und nur zu einem sehr geringen Teil in nonneuronalen Zellen, z. B. Satellitenzellen der Ganglien, lokalisiert ist.

2.2.2.1. Pathogenese und klinisches Bild

Personen, die Windpocken hatten, haben normalerweise eine lebenslange Immunität gegen erneute Ansteckung mit VZV erworben, wenngleich vereinzelt sekundäre VZV-Infektionen bekannt sind (Liesegang, 1999). Allerdings kann durch die fortbestehende Präsenz des VZV in den Ganglien jederzeit seine endogene Reaktivierung als Herpes Zoster erfolgen. Die genauen Mechanismen, welche eine endogene Reaktivierung des VZV als Herpes Zoster auslösen, sind noch nicht bekannt (Arvin, 2005; Liesegang, 1999). Liesegang vermutet eine dynamische Interaktion zwischen dem Immunsystem und dem Virus, bei der ein geschwächtes Immunsystem die Expression zentraler Mediatoren der VZV-Reaktivierung zulässt. Steiner et al. (2007) zufolge könnte bei immunkompetenten Personen die lokale zelluläre Immunantwort eine

Ausbreitung des VZV zwischen Zellen im Ganglion verhindern und so die Reaktivierung des VZV als Herpes Zoster unterbinden. Da bei zunehmendem Alter die VZV-spezifische T-Zell-Antwort abnimmt (Arvin, 2005, 2008; Steiner et al., 2007), könnte in höherem Alter die zelluläre Immunantwort nicht mehr ausreichen, um die Ausbreitung des Virus zu verhindern.

Der Rückgang VZV-spezifischer T-Zellen mit steigendem Alter kann durch Kontakt mit Varicella Zoster, z. B. durch Umgang mit an Windpocken erkrankten Kindern, verlangsamt werden; auch eine nicht mit äußeren Anzeichen verbundene Reaktivierung des latenten Virus kann zur „Auffrischung“ des Immunsystems beitragen (Arvin, 2005). Erreicht die Abnahme der VZV-spezifischen CD4- und CD8-T-Gedächtniszellen einen kritischen Wert, findet eine Reaktivierung des Varicella-Virus als Herpes Zoster statt (Abbildung 2.5; Arvin, 2005).

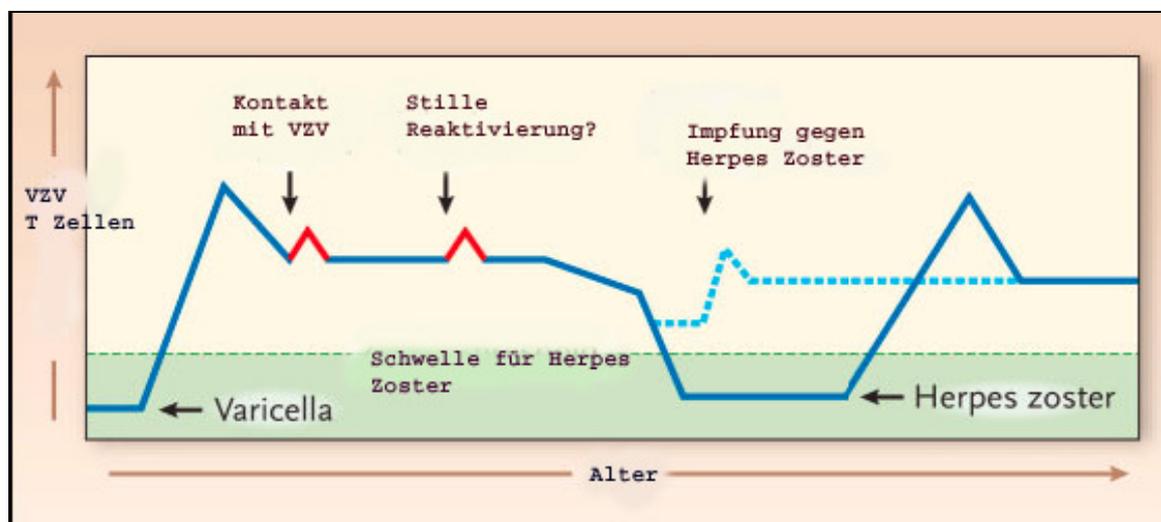


Abb. 2.5: Verlauf der Immunität gegen VZV nach der Erstinfektion („Varicella“) mit zunehmendem Alter (Abszisse): ein Absinken der VZV-spezifischen T-Zellen (Ordinate) unter die grüne Schwelle bedeutet den Ausbruch einer HZ-Episode. Kontakt mit VZV oder stille Reaktivierung des latenten Virus führt genauso wie die Impfung gegen Herpes Zoster zu einem Anstieg der Immunität (Quelle: modifiziert nach Arvin, 2005).

Arvin (2005) und Miller (1980) zufolge ist das humorale Immunsystem, d. h. Antikörper gegen VZV, in höherem Alter nicht beeinträchtigt, was Arvin (2005) zufolge für die unveränderte Immunität gegenüber einer erneuten exogenen VZV-Infektion mit verantwortlich sein könnte.

Der Hautausschlag und seine Ausbreitung entstehen dadurch, dass die Viren sich in einem oder mehreren sensorischen Ganglien (in denen sich in den Zellkörpern der Neurone die virale DNA befindet) vermehren. Danach wandern sie entlang der sensorischen peripheren Nerven, vermehren sich am Zielort, der Haut, erneut (Lobato & Madrid, 1987) und induzieren Nekrose und entzündliche Reaktionen, die für den Hautausschlag verantwortlich sind (Dworkin et al., 2007).

Wutzler und Meister (1997) fanden in ihrer prospektiven Studie an ambulanten Herpes-Zoster-Patientinnen und -Patienten im gesamten Bundesgebiet ein Überwiegen von Herpes Zoster in thorakalen Dermatomen, d. h. im Bereich des Brustkorbs, gefolgt von kranialen (Kopfbereich), zervikalen (Halsregion) und lumbalen (Lendenbereich) Dermatomen. Am wenigsten häufig wurde Herpes Zoster in sakralen Dermatomen, d. h. im Bereich des Kreuzbeins, berichtet. Eine ähnliche Verteilung wurde auch von Ragozzino, Melton, Kurland, Chu & Perry (1982) für eine US-amerikanische Stichprobe berichtet. Das geschilderte Ausbreitungsmuster entspricht der von Steiner (1996) berichteten Verteilung von Hautläsionen während der Erstinfektion mit Varicella-Zoster-Viren. Dies könnte für die bereits geschilderte Annahme eines retrograden Virentransports zu den sensorischen Ganglien von während der Windpocken betroffenen Dermatomen sprechen (Lilie & Wassilew, 2004; Lobato & Madrid, 1987). Andererseits könnte auch die Annahme einer hämatogenen Infektion mehrerer Ganglien (Liesegang, 1999) zutreffen. Die Häufigkeitsverteilung betroffener Dermatome würde in diesem Fall widerspiegeln, welche Ganglien am stärksten reaktivierenden Stimuli ausgesetzt waren (Liesegang, 1999).

Zu Beginn des Herpes Zoster formen sich in der Regel in einem bis zu drei Dermatomen kleine, erhabene und gerötete Stellen an der Hautoberfläche (Erytheme), die in mit Lymphe gefüllte Bläschen (auch als Vesikel oder Effloreszenzen bezeichnet) übergehen. Die Effloreszenzen können in den ersten fünf Tagen der Herpes-Zoster-Episode auf Grund viraler Replikation zusammenwachsen oder neu auftreten. Das Erscheinen neuer Vesikel nach der ersten Woche könnte einen Hinweis auf eine Immunschwäche geben (Dworkin et al., 2007). Gegen Ende der Erkrankung brechen die Bläschen auf, verkrusten und heilen ab. Eine Episode kann zwischen einer und vier Wochen andauern (Lilie & Wassilew, 2004). Der volkstümliche Ausdruck „Gürtelrose“ für Herpes Zoster ist der Erscheinungsform der Reaktivierung in Form eines zumeist schmerzhaften, streifenförmigen (gürtelförmigen) Hautausschlag mit Blasen geschuldet. Auch der Ausdruck „Herpes Zoster“ leitet sich zum Teil aus dem griechischen Wort für Gürtel (zoster) ab. „Herpes“, das griechische Wort für „kriechen“, wurde von Hippokrates geprägt, um ein scheinbares Kriechen oder Krabbeln der Bläschen über die Hautoberfläche zu beschreiben (Roizman & Whitley, 2001).

Prodromalsymptome des Herpes Zoster sind in erster Linie Brennen, Schmerzen und Missempfindungen im betroffenen Dermatom sowie grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen oder Abgeschlagenheit (Lilie & Wassilew, 2004; Wulf et al., 2001; Wutzler & Meister, 1997); Gnann und Whitley (2002) zufolge ist Fieber eher selten. Weitere Symptome wie Appetitlosigkeit oder Schwellungen der Lymphknoten werden ebenfalls als Prodromi angegeben (Lilie & Wassilew, 2004; Wulf et al., 2001; Wutzler & Meister, 1997).

Die Ausbreitung des Ausschlags erfolgt in der Regel halbseitig; in einer Studie zu Epidemiologie, Charakteristika und Verlauf von Herpes Zoster in der Allgemeinbevölkerung in Rochester wurde in weniger als 1% der Fälle eine bilaterale und in 2% eine disseminierte Verteilung des Ausschlags berichtet (Ragozzino et al., 1982). Gnann und Whitley (2002) geben an, dass ca. bei 20% der Betroffenen eine Ausbreitung der Bläschen in angrenzende Dermatome der gleichen Körperseite stattfindet. Eine Sonderform des Herpes Zoster ist der so genannte „Zoster sine herpette“, einer VZV-Reaktivierung, die zwar mit Schmerzen im betroffenen Dermatom einhergeht, jedoch keinen Hautausschlag verursacht (Dworkin et al., 2007; Gilden et al., 2000). Dies könnte damit zusammenhängen, dass VZV in manchen Fällen nicht bis zum Zielorgan Haut transportiert wurde (Schmader, 2007). Es liegen noch keine Angaben zur Häufigkeit des Zoster sine herpette vor, da eine eindeutige Diagnose sowohl eine serologische Untersuchung auf VZV-Antikörper als auch eine Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction, PCR) erfordert (Gilden et al., 2000). Diese Untersuchungen wurden noch nicht an genügend Betroffenen mit den typischen Symptomen eines Zoster sine herpette durchgeführt.

2.2.2.2. Epidemiologie und Risikofaktoren von Herpes Zoster

Epidemiologische Angaben zu Herpes Zoster und postherpetischer Neuralgie müssen die Altersabhängigkeit dieser Erkrankungen berücksichtigen. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Herpes Zoster und höherem Alter lässt sich, wie bereits beschrieben, mit einem Rückgang der zellulären Immunabwehr in höherem Alter erklären (Arvin, 2005; Miller, 1980; Rowbotham & Petersen, 2001). Angaben zur Prävalenz und zur Inzidenz von Herpes Zoster variieren: so geben Edmunds und Brisson (2002) das Lebenszeitrisiko für eine Herpes-Zoster-Erkrankung mit 30% an; diese Schätzung basiert auf Daten aus englischen, walisischen und kanadischen Untersuchungen der beiden Autoren. Bei Bowsher (1999), der in seiner retrospektiven Studie in Großbritannien 1071 Personen (534 Männer und 537 Frauen) im mittleren Alter von 80,66 Jahren zu einem Auftreten von Herpes Zoster in der Vergangenheit befragte, wurde eine geringere Lebenszeitprävalenz ermittelt. 23,8% der befragten Personen berichteten, Herpes Zoster gehabt zu haben, davon hatten 12,5% mehr als eine Herpes-Zoster-Episode erlebt. Das berichtete Alter bei der Herpes-Zoster-Episode betrug $56,8 \pm 19,2$ Jahre (Spannweite: 8-94 Jahre). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des mittleren Alters bei der ersten Episode zwischen Männern und Frauen. Schmader (2007) zufolge beträgt die geschätzte Lebenszeitprävalenz 20 bis 30% in der Gesamtbevölkerung und bis zu 50% bei den 85jährigen.

Die Inzidenz von Herpes Zoster wurde in verschiedenen Studien in unterschiedlichen Ländern (Frankreich, Niederlande, Großbritannien, USA und Kanada) mit 0,32% bis zu 0,45% pro Jahr (beispielsweise Hope-Simpson, 1965; Insinga, Itzler, Pellissier, Saddler & Nikas, 2005) angegeben; Schmader (2007) berichtet in einem Beitrag zu Herpes Zoster und postherpetischer Neuralgie als Untergrenze der Herpes-Zoster-Inzidenz sogar einen Wert von 0,12%. Ragozzino et al. (1982) gaben an, dass die Inzidenz im Alter von 65 Jahren viermal größer ist als im Alter von 40 Jahren; Schmader (2007) zufolge kann der Anstieg in der HZ-Inzidenz bei Personen über 60 Jahren mit dem Drei- bis Sechsfachen der HZ-Inzidenz bei allen Personen berechnet werden. Johnson und Rice (2007) berechneten eine Inzidenz von etwa 1,8 Millionen Personen in den 25 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und schätzten, dass ca. 50% dieser Betroffenen 50 Jahre oder älter seien.

Rückschlüsse auf die Epidemiologie in Deutschland lassen sich aus der prospektiven Studie von Paul und Thiel (1996) ziehen. Diese Autoren führten in Ansbach eine prospektive Studie zur Epidemiologie von Varicella Zoster- und Herpes Zoster-Infektionen durch und fanden eine Herpes-Zoster-Inzidenz von 22,6 Fällen pro 10.000 Personen. Bei älteren Personen stieg die Inzidenz an und erreichte den Gipfel in der achten Lebensdekade (65,3 pro 10.000).

In den meisten zitierten Studien (Bowsher, 1999; Hope-Simpson, 1965; Paul & Thiel, 1996; Ragozzino et al., 1982) waren keine Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern zu beobachten. Allerdings zeigten Insinga et al. (2005) in ihrer Untersuchung einer medizinischen Datenbank zur Herpes-Zoster-Inzidenz im klinischen Alltag in den USA eine höhere HZ-Inzidenz bei Frauen. Dieser Unterschied blieb auch bei einem Vergleich der entsprechenden Altersgruppen zur Berücksichtigung möglicher Altersunterschiede zwischen den Geschlechtern deutlich. Insinga et al. (2005) vermuten Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Inanspruchnahme ärztlicher Beratung oder unterschiedliche Immunantworten der beiden Geschlechter auf Virusinfektionen. Ein großer Unterschied zwischen der Studie von Insinga et al. (2005) und den anderen Untersuchungen besteht in der Anzahl der untersuchten Personen. Insinga et al. (2005) standen die Daten von ca. 2,8 Millionen US-Bürgerinnen und -Bürgern zur Verfügung, wohingegen die anderen Studien maximal 473.170 Personen untersuchten (Ragozzino et al., 1982). Es könnte daher sein, dass der Geschlechtsunterschied in der Herpes-Zoster-Inzidenz erst bei einer sehr großen Stichprobe statistisch bedeutsam wird.

Zusätzlich zu höherem Alter können weitere Faktoren, die zu einer Beeinträchtigung der zellulären Immunabwehr beitragen, die Entwicklung eines Herpes Zoster begünstigen (Schmader, 2007). Gnann und Whitley (2002) zufolge können Beeinträchtigungen der zellulären Immunabwehr aus Krebserkrankungen, Organtransplantationen und damit verbundener

Unterdrückung der Immunabwehr, HIV-Infektionen sowie immunsuppressiver Medikation (z. B. mit Kortikosteroiden) resultieren. Insinga et al. (2005) fanden in ihrer Untersuchung einen signifikanten Einfluss der Faktoren Krebs, HIV-Infektion oder Transplantation auf die HZ-Inzidenz. Allerdings bemerken Insinga et al. (2005) kritisch, dass vermutlich eine große Variationsbreite zwischen den verschiedenen Graden an Immunsuppression und daraus folgendem Risiko einer Herpes-Zoster-Erkrankung herrsche. Zudem liege der prozentuale Anteil der Herpes-Zoster-Betroffenen mit Anzeichen eines der drei Risikofaktoren bei 9%, so dass bei der überwiegenden Mehrheit der HZ-Patientinnen und -Patienten vermutlich keine Immunsuppression im Vorfeld vorgelegen habe (Insinga et al., 2005).

Es liegen widersprüchliche Befunde zu einem Anstieg der Herpes-Zoster-Inzidenz in den letzten Jahren vor (Dworkin et al., 2007). Dworkin et al. (2007) befürchten jedoch einen Anstieg der Inzidenz in den nächsten Jahrzehnten auf Grund eines Anstiegs des mittleren Alters der Gesamtbevölkerung in den Industrienationen, einer zunehmenden Anzahl an Transplantationen und damit verbundener immunsuppressiver Medikation sowie möglicherweise als Konsequenz der Varicella-Zoster-Immunisierung bei Kindern (siehe Abschnitt 2.2.1.).

2.2.2.3. Schmerzen und sensorische Symptome bei Herpes Zoster

Schmerzen während eines Herpes Zoster sind für die Schmerzen *nach* einer Herpes-Zoster-Episode relevant, weshalb sie näher beschrieben werden sollen. Bereits im Vorfeld des Herpes Zoster verspüren mehr als 70% aller Betroffenen Schmerzen (prodromale Schmerzen; Dworkin et al., 2007; Haanpää, Laippala & Nurmikko, 1999). Dworkin, Boon, Griffin und Phung (1998) berichten in ihrer Studie zum Einfluss antiviraler Medikation auf postherpetische Neuralgie sogar bei mehr als 90% der von Herpes Zoster Betroffenen Schmerzen oder abnorme Empfindungen in der Prodromalphase. Obwohl bei solchen Angaben berücksichtigt werden sollte, dass sie in der Regel retrospektiv erfolgen und Erinnerungsfehler auftreten können, scheinen Schmerzen vor dem Herpes-Zoster-Ausbruch nicht ungewöhnlich zu sein. Der prodromale, im Englischen auch als „preherpetic“ bezeichnete Schmerz im betroffenen Dermatom beginnt meist einige Tage vor dem Hautausschlag. Die Qualität der prodromalen Schmerzen wird als brennend (Wutzler & Meister, 1997), klopfend, scharf, stechend oder einschließend beschrieben (Dworkin et al., 2007; Weinberg, 2007); sie können kontinuierlich vorhanden sein oder intermittierend auftreten (Dworkin et al., 2007; Weinberg, 2007). Möglicherweise weisen die im Vorfeld des Herpes Zoster empfundenen Schmerzen auf bereits stattfindende entzündliche und destruktive Prozesse im Bereich der Ganglien und peripheren

Nerven hin (Dworkin et al., 2007; Haanpää et al., 1999; Watson, Deck, Morshead, Van der Kooy & Evans, 1991).

Während der Herpes-Zoster-Episode treten in weniger als 20% der Fälle systemische Beschwerden wie Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein oder Ermüdungserscheinungen auf (Dworkin et al., 2007). Im betroffenen Dermatom lokalisierte Schmerzen während des Herpes Zoster werden auch als akute herpetische Neuralgie bezeichnet und scheinen häufig aufzutreten. So berichteten Haanpää et al. (1999) in ihrer Untersuchung zu Schmerzen und sensorischen Beeinträchtigungen während Herpes Zoster Schmerzen bei 81% der untersuchten 113 Patientinnen und Patienten. Nurmikko, Räsänen und Häkkinen (1990) geben die Zahl von Personen, die irgendwann während des Herpes Zoster Schmerzen empfinden, mit 66 bis zu 93% an. Schmader (2007) zufolge werden die Schmerzen im betroffenen Dermatom als brennend, in der Tiefe schmerzhaft, prickelnd, juckend oder stechend beschrieben. Bhala, Ramamoorthy, Bowsher und Yelnoorker (1988) fanden bei ihrem Vergleich von Angaben zur Schmerzqualität Unterschiede zwischen 64 Personen mit HZ und 65 mit PHN. Bei Herpes Zoster wurden häufiger die Adjektive „scharf“, „stechend“ und „einschießend“ genannt, wohingegen Postherpetische Neuralgie häufiger als „brennend“ beschrieben wurde (Bhala et al., 1988). Dworkin et al. (2008) unterteilen die Herpes-Zoster-assoziierten Schmerzen und sensorischen Auffälligkeiten in vier Gruppen: (1) stimulusunabhängiger Dauerschmerz, (2) stimulusunabhängiger intermittierender Schmerz, (3) stimulus-evozierter Schmerz, v. a. Allodynie, (4) Parästhesie, Hyperästhesie (d. h. übermäßig verstärkte Antwort auf externe Stimuli) oder Juckreiz (Dworkin et al., 2008; Kost & Straus, 1996).

Histopathologisch lassen sich bei Herpes Zoster eine Inflammation der peripheren Nervenfasern sowie Entzündungen, hämorrhagische Nekrose und Verlust von Nervenfasern im Hinterhorn des Rückenmarks berichten (Kost & Straus, 1996, Watson et al., 1991; Watson, Morshead, Van der Kooy, Deck & Evans, 1988b). Die Entzündungsprozesse werden durch den Transport der Viren entlang der sensorischen Nerven und die Replikation am Zielort in den Nervenfasernenden der Epidermis initiiert und aufrechterhalten (Haanpää et al., 1999). Im Rahmen der Entzündung werden proinflammatorische Zytokine freigesetzt. Diese Entzündungsmediatoren erregen nozizeptive periphere Afferenzen der Nervi Nervorum und werden somit als an Schmerzen während der Herpes-Zoster-Episode beteiligt angesehen (Wulf et al., 2001). Die Entzündung der peripheren Nerven kann bis zu mehreren Monaten andauern und führt meist zu Demyelinisierung, Wallerscher Degeneration und Sklerose (Kost & Straus, 1996, Watson et al., 1991). Opstelten et al. (2004) unterteilten die Prozesse der Schmerzgeneration bei Herpes Zoster in zwei Kategorien: zum einen nennen sie Prozesse zentraler Sensitivierung auf Grund

hyperaktiver Nozizeptoren nach der Entzündung (siehe Abschnitt 2.1.2.3.). Zum anderen postulieren Opstelten et al. (2004) Deafferenzierungsprozesse (d. h. Prozesse nach einer Ausschaltung afferenter Nervenimpulse durch Verletzung oder Operation) durch die Schädigung und den Untergang von Neuronen (siehe Abschnitt 2.1.2.3.) sowie die Entstehung von Ödemen. Ödeme könnten zu einem verminderten endoneuralen Blutfluss und dadurch zusätzlich zu einem Untergang von Neuronen führen. In weiteren Ausführungen von Opstelten et al. (2004) wird unter anderem die Rolle des sympathischen Nervensystems thematisiert (siehe Abschnitt 2.1.2.3.). Allerdings wurden in einer Übersicht über sechs Studien zu Nervenblockaden sympathischer Nervenfasern heterogene Ergebnisse berichtet (Opstelten et al., 2004). Daher sind Art und Ausmaß einer Einflussnahme des sympathischen Nervensystems auf Schmerzen bei HZ und PHN noch nicht vollständig aufgeklärt.

Akute herpetische Neuralgie beeinträchtigt die Lebensqualität. In einer Studie an 533 Personen mit akutem Herpes Zoster konnten Volpi et al. (2007) zeigen, dass der akute Schmerz bei Herpes Zoster zwar nicht signifikant negativ mit der Lebensqualität korrelierte, jedoch unabhängig von seiner Intensität einen deutlichen, negativen Einfluss auf diese auszuüben schien. Katz, Cooper, Walther, Sweeney und Dworkin (2004) hatten dagegen bei 129 Patientinnen und Patienten mit akutem Herpes Zoster eine signifikante, positive Korrelation zwischen der Belastung durch den Schmerz und Lebensqualität in verschiedenen Bereichen gemessen. Unabhängig von einem möglichen Zusammenhang der Lebensqualität mit der Stärke empfundener Schmerzen konnten beide Studien zeigen, dass Schmerz bei akutem Herpes Zoster negative soziale, physische und emotionale Auswirkungen hat.

Herpes Zoster geht jedoch nicht allein mit Schmerzen einher, sondern die Veränderungen im betroffenen Dermatom haben auch Korrelate in der Empfindung sensorischer Reize. Beispielsweise fanden Haanpää et al. (1999) in einer Untersuchung von Personen mit akutem Herpes Zoster im betroffenen Areal signifikant erhöhte Erkennungsschwellen für Wärme- und Kältereize sowie signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwellen im Vergleich zu dem nicht betroffenen kontralateralen Dermatom und einem angrenzenden Dermatom auf der betroffenen Seite. Im Vergleich mit Normwerten ihres Labors zeigte sich allerdings bei elf Personen mit signifikant höherer Sensitivität bezüglich Hitzeschmerz, dass zehn Personen (91%) diese Hitze-Hyperalgesie auf *beiden* Seiten, also im betroffenen Dermatom und im nicht betroffenen Dermatom der kontralateralen Seite, hatten. Acht Personen zeigten auch im angrenzenden, nicht betroffenen Areal der gleichen Körperseite Hitze-Hyperalgesie. Zudem konnte bei 37% der Betroffenen eine dynamisch mechanische Allodynie oder eine Allodynie auf leichtes

Zusammendrücken der Haut festgestellt werden, die sich in ca. 12% der Fälle über das betroffene Dermatom hinaus in angrenzende Dermatome ausbreitete. Dies sehen Haanpää et al. (1999) als Zeichen zentralnervöser Veränderungen an, zumal eine Arbeitsgruppe um Haanpää bereits 1998 bei 35% der von ihnen untersuchten HZ-Patientinnen und -Patienten ohne starke Komplikationen eine subklinische Ausbreitung der virusassoziierten Entzündung in das ZNS zeigen konnten (Haanpää et al., 1998). Die zentralnervöse Ausbreitung von VZV könnte laut Haanpää et al. (1998) zum bilateralen Auftreten sensorischer Auffälligkeiten beitragen.

Nurmikko et al. (1990) konnten in einer Untersuchung an 31 Personen mit Herpes Zoster zeigen, dass im betroffenen Dermatom die Erkennungsschwellen für Wärme-, Kälte- und Vibrationsreize im Vergleich zu einem kontralateralen, nicht betroffenen Areal signifikant erhöht waren. Die Hitzeschmerzschnellen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Arealen. In 55% der Fälle trat eine dynamisch mechanische Allodynie auf (Nurmikko et al., 1990). Nurmikko et al. (1990) schlugen vor, die Existenz dynamisch mechanischer Allodynie bei gleichzeitigem Auftreten erhöhter Wahrnehmungsschwellen mit einer zentralnervösen Reorganisation zu erklären (siehe Abschnitt 2.1.2.3.).

Anhand dieser beiden Beispiele wird deutlich, dass Schmerzen und sensorische Symptome während des Herpes Zoster nicht nur durch periphere Mechanismen, sondern auch auf Grund von Veränderungen im ZNS entstehen können.

2.2.2.4. Herpes Zoster-Behandlung mit Bezug zu Postherpetischer Neuralgie

Die Behandlung von Herpes-Zoster-Schmerzen hat eine nicht unwesentliche Bedeutung für Postherpetische Neuralgie, da, wie in Abschnitt 2.2.3.2. genauer beschrieben ist, starke Schmerzen während des Herpes Zoster postherpetische Schmerzen zu begünstigen scheinen. Daher soll sie in groben Zügen beschrieben werden.

Dworkin et al. (2007) haben die in einem Konsensusgespräch zum Thema Herpes Zoster erarbeiteten Behandlungsempfehlungen veröffentlicht. Den auf Grund ihrer Expertise hinsichtlich Herpes Zoster eingeladenen Teilnehmenden des Treffens wurden Ergebnisse systematischer Literaturrecherchen, Metaanalysen, aktuelle Empfehlungen für die Behandlung von Herpes Zoster und veröffentlichte randomisierte, klinische Studien zur Verfügung gestellt (Dworkin et al., 2007). Die Empfehlungen geben so genannte antivirale Medikamente als Therapeutika der 1. Wahl an. Die antiviralen Präparate Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir und Brivudin werden in der Regel oral eingenommen. Sie werden phosphoryliert und können als Triphosphate die virale DNA-Polymerase inhibieren und somit virale DNA-Synthese behindern (Dworkin et al., 2007; Schmader, 2007). Diese Medikamente reduzieren die Freisetzung des

Virus' und Bildung neuer Vesikel, wodurch ein Abheilen des Exanthems beschleunigt wird. Die antivirale Behandlung vermindert zudem Schwere und Dauer der Schmerzen während des Herpes Zoster und hat somit vermutlich einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen (Dworkin et al., 2007). Dworkin et al. (2007) empfehlen die antivirale Behandlung des Herpes Zoster für alle Betroffenen, da diese Dworkin et al. (2007) zufolge auch vor der Entwicklung einer Postherpetischen Neuralgie schützen kann. Allerdings haben etwa 20% der über 50jährigen trotz rechtzeitiger antiviraler Behandlung (innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten des Exanthems) sechs Monate nach Auftreten des Hautausschlags noch Schmerzen. Daher empfehlen Dworkin et al. (2007) Adjuvantien, von denen einige möglicherweise die Inzidenz Postherpetischer Neuralgie reduzieren könnten. Für die vorliegende Arbeit sind diese Adjuvantien von besonderer Bedeutung, da sie auch zur Schmerzlinderung bei Postherpetischer Neuralgie eingesetzt werden. Dworkin et al. (2007) zufolge könnten vor allem antikonvulsive Medikamente (Gabapentin und Pregabalin), aber auch trizyklische Antidepressiva oder Opiate die Entwicklung Postherpetischer Neuralgie beeinflussen. Die Wirkmechanismen dieser Medikamente sind in Abschnitt 2.2.3.6. mit Bezug auf die Postherpetische Neuralgie skizziert. Konkrete Ergebnisse gibt es in dieser Hinsicht allerdings noch für keine der genannten medikamentösen Interventionen.

Neben der symptomatischen Behandlung kann Herpes Zoster auch vorbeugend behandelt werden. In einer Studie von Oxman et al. (2005) wurde das bereits in Abschnitt 2.2.1. beschriebene abgeschwächte Varicella-Zoster-Virus als Impfstoff gegen Herpes Zoster eingesetzt. Dieser Impfstoff dient einer Stärkung des zellulären Immunsystems durch die Präsentation des VZV. Die Arbeitsgruppe um Oxman fand in ihrer randomisierten, placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie an 38.546 Personen in 22 verschiedenen Orten in den USA eine Reduktion in der Herpes-Zoster-Inzidenz um 63,9% bei Personen im Alter von 60 bis 69 Jahren und einen Rückgang der Inzidenz um 37,6% bei Personen ab 70 Jahren (Oxman et al., 2005). Die Diagnose einer Postherpetischen Neuralgie wurde gestellt, wenn die betreffende Person mehr als 90 Tage nach Beginn des Hautausschlags (noch) Schmerzen verspürte und diese mit einer Intensität ≥ 3 auf einer Skala von 0 bis 10 einstuft (Oxman et al., 2008; Coplan et al., 2004). In der Gruppe, die den Impfstoff erhalten hatte, war die Inzidenz Postherpetischer Neuralgie um 66,5% reduziert. Die Wirksamkeit des Impfstoffs unterschied sich hinsichtlich der PHN nicht zwischen den beiden Altersgruppen und veränderte sich nicht signifikant bei alternativen Zeitgrenzen für Postherpetische Neuralgie (z. B. bei Schmerzen 30, 60, 120 oder 180 Tage nach Beginn des Exanthems). Da die Impfung mit VZV in der Studie von Oxman et al.

(2005) zudem nicht mit starken Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe verbunden war, kann dies als eine attraktive Möglichkeit angesehen werden, einem Anstieg der HZ-Inzidenz bei einer flächendeckenden Varicella-Zoster-Impfung entgegenzuwirken (Woolery, 2008). Dennoch scheinen nach wie vor ältere Menschen, beispielsweise die über 70jährigen Personen in der Studie von Oxman et al. (2005, 2008), besonders gefährdet zu sein, was an der geringeren Wirksamkeit des Impfstoffs hinsichtlich der HZ-Inzidenz bei dieser Gruppe erkennbar war. Zudem war die Reduktion in der Inzidenz Postherpetischer Neuralgie zwar für beide Altersgruppen vergleichbar, hinsichtlich absoluter Zahlen litten jedoch durch die höhere Inzidenz von PHN bei älteren Personen (siehe unten) nach wie vor deutlich mehr Menschen dieser Altersgruppe an postherpetischen Schmerzen. Daher ist es trotz viel versprechender Ansätze zur Vermeidung und Behandlung von Herpes Zoster von Bedeutung, die Postherpetische Neuralgie (weiter) zu erforschen, um eine wirksame Schmerzlinderung für die Betroffenen zu erreichen.

2.2.3. Postherpetische Neuralgie (PHN)

2.2.3.1. Definition und Epidemiologie

Von den verschiedenen Komplikationen, mit denen Herpes Zoster einhergehen kann (Gilden et al., 2000; Weinberg, 2007), soll hier lediglich die nach einer Herpes-Zoster-Episode mögliche Postherpetische Neuralgie näher betrachtet werden. Schmerzen nach einer Herpes-Zoster-Episode (d. h. postherpetische Schmerzen) sind die häufigste zoster-assoziierte Beschwerde (Dworkin et al., 1997, 2007). Ähnlich wie bei Herpes Zoster steigt auch bei Postherpetischer Neuralgie die Inzidenz mit zunehmendem Alter an. Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz sind bei Postherpetischer Neuralgie jedoch nicht nur abhängig von der jeweils betrachteten Altersgruppe, sondern auch von der angewandten Definition dieser Erkrankung. Desmond et al. (2002) erwähnen drei Modelle, die bisher zum Schmerzverlauf bei Herpes Zoster entwickelt wurden. Ein Modell, das klassische 2-Phasen-Modell, unterscheidet zwischen akutem (d. h. den Herpes Zoster begleitenden) und chronischem Schmerz (Postherpetischer Neuralgie). Hier wurden Schwierigkeiten in der Abgrenzung der beiden Phasen festgestellt (Portenoy, Duma & Foley, 1986). Ein zweites Modell, das von einem Kontinuum zoster-assoziiierter Schmerzen ausgeht, hat den Vorzug, dass Betroffene ihre Schmerzen meist als kontinuierlich erleben und daher ein Modell, das die Gesamtdauer aller mit Herpes Zoster einhergehenden Schmerzen umfasst, bevorzugen könnten. Nachteile dieser Definition liegen in vermutlich unterschiedlichen pathophysiologischen Prozessen, die akutem und postherpetischem Schmerz zugrunde liegen (Bennett, 1994; Dworkin et al., 2007; Watson et al., 1991) sowie in der Gefahr einer

Vernachlässigung unterschiedlicher Schmerzqualitäten während des Herpes Zoster („scharf“, „stechend“ und „einschießend“) im Vergleich zum postherpetischen Zustand („brennend“, Bhala et al., 1988).

Mittlerweile haben verschiedene mathematische Modellierungen für die Phasenübergänge (Arani et al., 2001; Desmond et al., 2002) das dritte Modell, eine zeitliche Einteilung von Dworkin und Portenoy (1994), unterstützt. Diese beiden Autoren haben für die Definition einer akuten herpetische Neuralgie den Zeitraum zwischen 0 und 30 Tagen nach Auftreten des Exanthems, für subakute herpetische Neuralgie das Intervall zwischen Tag 30 und Tag 120 und für Postherpetische Neuralgie den Zeitraum ab 120 Tagen nach dem Auftreten bzw. ab 3 Monaten nach Abheilen des Exanthems vorgeschlagen (Dworkin & Portenoy, 1994).

Zusätzlich zur Schwierigkeit, ein zeitliches Kriterium für die Definition Postherpetischer Neuralgie festzulegen, scheint eine Schwierigkeit in der Intensität der Schmerzen, die eine Diagnose als Postherpetische Neuralgie rechtfertigen, zu liegen. So schlagen Thyregod et al. (2007) in ihrer Studie zur natürlichen Entwicklung von zoster-assoziierten Schmerzen vor, lediglich „klinisch bedeutsame“ Schmerzen, d. h. Schmerzen der Intensität ≥ 3 auf einer Numerischen Ratingskala (NRS), oder solche Schmerzen, die mit Einnahme von verschreibungspflichtigen Schmerzmedikamenten einhergehen, als Postherpetische Neuralgie zu definieren. Zur Begründung führen sie die Ergebnisse anderer Studien (Coplan et al., 2004; Lydick et al., 1995) an, die zeigen konnten, dass Einschätzungen der Schmerzintensität als < 3 auf der NRS kaum mit Einschränkungen in der Lebensqualität einhergingen. Eine Definition nach den Kriterien von Thyregod et al. (2007) würde zu deutlich geringeren Schätzungen der Häufigkeit Postherpetischer Neuralgie führen. In der Studie von Thyregod et al. (2007) würde beispielsweise der Anteil von Personen, die sechs Monate nach der Herpes-Zoster-Episode Postherpetische Neuralgie haben, von ca. 32% auf ca. 2% sinken, wenn allein das Kriterium der auf einer NRS angegebenen Schmerzintensität beachtet würde. Bei einer Berücksichtigung beider von Thyregod et al. (2007) angesprochenen Punkte (also auch der Einnahme von Schmerzmitteln) würden noch 12% der untersuchten Patientinnen und Patienten die Kriterien für Postherpetische Neuralgie erfüllen (Dworkin, 2007). Dworkin schrieb in einem Kommentar zu dem Artikel von Thyregod et al. (2007), dass eine solche Neudefinition Postherpetischer Neuralgie nicht berücksichtigt, wie die Betroffenen selbst ihren chronischen, aber milden Schmerz einschätzen (Dworkin, 2007). Es kann vermutet werden, dass chronischer, milder Schmerz ebenfalls als belastend empfunden wird, selbst wenn er sie nicht so stark in der Lebensqualität oder in Alltagsaktivitäten einschränkt wie ein „klinisch bedeutsamer“ Schmerz.

Daten zur Prävalenz Postherpetischer Neuralgie gehen zum Teil von unterschiedlichen Kriterien aus, was Dauer und Intensität der Schmerzen angeht, weshalb Angaben zur Epidemiologie zwischen 9 und 34 % variieren (Crooks, Jones & Fiddian, 1991; Ragozzino et al., 1982; Dworkin & Portenoy, 1996). Beispielhaft soll die Studie von Bowsher (1999) angegeben werden. Die bereits in Abschnitt 2.2.2.2. beschriebene Stichprobe wurde zum Auftreten Postherpetischer Neuralgie zu irgendeinem Zeitpunkt in ihrem Leben befragt. Bowsher (1999) unterteilte Angaben in seiner retrospektiven Befragung hinsichtlich der Dauer, nicht jedoch der Intensität postherpetischer Schmerzen. Für Schmerzen im Intervall von länger als 3 Monaten, aber kürzer als einem Jahr nach Auftreten des Exanthems konnte eine Punktprävalenz von 2,5% und für den Zeitraum ab einem Jahr nach dem Exanthem eine Punktprävalenz von 1,96% berichtet werden. Bei einer Zusammenfassung aller Personen, die in der Studie von Bowsher (1999) mehr als drei Monate nach dem Auftreten des Exanthems Schmerzen hatten, konnte bei 15% der Befragten eine Postherpetische Neuralgie diagnostiziert werden. Dies bedeutet, dass zu jedem Untersuchungszeitpunkt etwa 1 Million der älteren Personen in den USA bzw. 200.000 Angehörige dieser Altersgruppe in Großbritannien unter Postherpetischer Neuralgie leiden (Bowsher, 1999).

Zur Chronifizierung postherpetischer Schmerzen kann die Studie von Watson, Evans, Watt und Birkett (1988a) Hinweise geben. Diese Arbeitsgruppe untersuchte in ihrer Studie 208 Personen mit Postherpetischer Neuralgie und führte nach der ersten Untersuchung verschiedene medikamentöse Interventionen durch. Sie definierten Postherpetische Neuralgie als das Vorhandensein von Schmerzen mittlerer bis zu starker Intensität drei Monate nach dem Auftreten des Exanthems, wobei unter mittlerer Schmerzintensität das tägliche Auftreten von lästigem, störendem oder unangenehmem Schmerz verstanden wurde, der Alltagsaktivitäten beeinträchtigte. Als starke Schmerzintensität wurde eine Einschätzung der Empfindung als unerträglich gewertet; zudem sollten die Betroffenen zumindest für einen Teil des Tages Bettruhe benötigen. Watson et al. (1988a) befragten die Untersuchungsteilnehmenden erneut zwischen 3 Monaten und 12 Jahren (Median: drei Jahre) nach der ersten Untersuchung und fanden, dass 56% der Personen, die zum ersten Untersuchungszeitpunkt von Postherpetischer Neuralgie betroffen waren, keine Schmerzen oder eine deutliche Schmerzreduktion berichteten. Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch, dass etwa 44% der Betroffenen ein Jahr später weiterhin unter Postherpetische Neuralgie litten (Watson et al., 1988a). Ähnliche Rückschlüsse lassen sich aus der Studie von Helgason, Petursson, Gudmundsson und Sigurdsson (2000) ziehen. Auch in der Studie von Helgason et al. (2000) berichtete etwas mehr als die Hälfte der Betroffenen (n = 7) nach zwei bis sieben Jahren keine Schmerzen mehr. Die anderen sechs

Personen hatten Schmerzen geringer ($n = 5$) oder mittlerer ($n = 1$) Intensität (Helgason et al., 2000). In dieser Studie wurde zudem eine deutliche Zunahme der Fälle Postherpetischer Neuralgie in höherem Alter festgestellt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Postherpetische Neuralgie für die Betroffenen eine schmerzhaft und vermutlich in etwa der Hälfte der Fälle chronische Belastung darstellt. Sofern die Definition dieser Erkrankung auch „klinisch nicht signifikante“ Fälle beinhaltet, ist Postherpetische Neuralgie zudem die häufigste Komplikation von Herpes Zoster.

2.2.3.2. Risikofaktoren Postherpetischer Neuralgie

Es wurden bereits einige Faktoren gefunden, welche die Entwicklung einer Postherpetischen Neuralgie begünstigen können. Beispielsweise berichteten die meisten Studien einen signifikanten Einfluss des Alters (Dworkin et al., 2007; Jung, Johnson, Griffin & Dworkin, 2004); aber auch die Stärke der akuten herpetischen Neuralgie, ein stärkeres Exanthem sowie die Existenz und die Stärke prodromaler Schmerzen sind mehrfach gefundene prognostische Faktoren (Dworkin et al., 2007; Jung et al., 2004; Whitley, Weiss, Soong & Gnann, 1999), wobei Jung et al. (2004) im Unterschied zu Dworkin et al. (2007) und Whitley et al. (1999) zusätzlich weibliches Geschlecht als Risikofaktor für Postherpetische Neuralgie nannten. Alle aufgeführten Studien verwendeten die von Dworkin und Portenoy (1994) vorgeschlagene Definition Postherpetischer Neuralgie. Higa, Dan, Manabe und Noda (1988) wiesen darauf hin, dass die Faktoren Alter und Stärke der akuten Schmerzen nicht voneinander unabhängig sein könnten. Sie fanden in ihrer Untersuchung zur Wirksamkeit von Blockaden des sympathischen Nervensystems bei akuten herpetischen Schmerzen einen deutlichen Einfluss der Schmerzstärke auf die Dauer der Behandlung. Dieser Einfluss war unabhängig vom Alter der Teilnehmenden. Daher argumentierten Higa et al. (1988), dass die Schmerzstärke während des Herpes Zoster entscheidend für die Dauer der Schmerzen nach dem Herpes Zoster ist und der signifikante Einfluss des Alters in anderen Studien auf die mit höherem Alter einhergehenden stärkeren akuten Zosterschmerzen zurückzuführen ist.

Mit dieser Argumentation ließe sich der ansonsten nicht unmittelbar einleuchtende, starke Einfluss höheren Alters auf die Entwicklung Postherpetischer Neuralgie erklären. Zusammenhänge der anderen Faktoren mit den postherpetischen Schmerzen werden von Jung et al. (2004) aufgezeigt. Jung et al. (2004) zufolge nehmen Frauen früher ärztliche Konsultation in Anspruch als Männer und scheinen auch stärkere und länger andauernde Schmerzen zu berichten als Männer. Zudem wurde in der Studie von Jung et al. (2004) die längere Lebenserwartung von Frauen in der statistischen Analyse und Gewichtung offenbar nicht berücksichtigt. Da der

Risikofaktor „weibliches Geschlecht“ in den anderen berichteten Studien nicht konsistent gefunden wurde, könnte die letztgenannte Begründung eine wichtige Rolle spielen.

Neben der von Higa et al. (1988) genannten Begründung könnte eine subklinische Polyneuropathie eine Rolle bei dem Einfluss des Alters auf die Entstehung Postherpetischer Neuralgie spielen. Durch die Polyneuropathie könnte bereits eine geringere Zerstörung von Neuronen während der Herpes-Zoster-Episode zur Postherpetischen Neuralgie führen (Baron, Haendler & Schulte, 1997). Ein Prodrom könnte früh einsetzenden Schaden im sensorischen Ganglion widerspiegeln, wodurch insgesamt mehr Neuronen beeinträchtigt werden könnten als bei später einsetzenden Auswirkungen der viralen Reaktivierung. Der Risikofaktor eines stärkeren Hautausschlags könnte auf eine größere Schädigung und letztendlich einen deutlicheren Verlust von Nervenfasern in der Epidermis hinweisen (Oaklander, 2001; Oaklander et al., 1998; Rowbotham et al., 1996b). Akuter Schmerz schließlich könnte bereits auf zentralnervöse Prozesse, beispielsweise eine zentrale Sensitivierung und exzitotoxische (d. h. durch Übererregung schädliche) Prozesse im Spinalganglion, hinweisen oder aber Anzeichen einer Schädigung der primären afferenten Nozizeptoren sein (Jung et al., 2004).

Die Risikofaktoren geben somit bereits Hinweise auf mögliche pathophysiologische Prozesse bei Postherpetischer Neuralgie.

2.2.3.3. Schmerzen bei PHN – neuropathische Schmerzen

Postherpetische Neuralgie wird zu der Gruppe neuropathischer Schmerzen gezählt, wenngleich diese Klassifikation nicht unumstritten ist, wie in Abschnitt 2.1.2.1. dargestellt wurde. Dennoch teilt PHN die vermutete Ursache der Schmerzen (Nervenläsion) und viele der in Abschnitt 2.1.2.2. beschriebenen Symptome mit der Gruppe der neuropathischen Schmerzen. Daher erscheint die Zuordnung von PHN zu dieser Gruppe chronischer Schmerzen zum aktuellen Zeitpunkt sinnvoll. In Zukunft wird eine mechanismusbasierte bzw. kombinierte Klassifikation (siehe Abschnitt 2.1.2.1.) möglicherweise spezifischere Zuordnungen ermöglichen.

Oaklander (2008) differenzierte postherpetische Schmerzen und ordnete ihnen pathophysiologische Mechanismen zu (siehe Abschnitt 2.2.3.5.). Dabei beschrieb sie drei verschiedene Arten von Schmerz: kontinuierlichen, stimulusunabhängigen Schmerz, kurzen und stechenden Schmerz (stimulusunabhängig oder stimulusinduziert) sowie stimulusinduzierten Schmerz.

Kontinuierlicher Schmerz wird von den Betroffenen häufig als brennend (Bhala, 1988; Oaklander, 2008) oder scharf, aber auch als dumpf empfunden (Oaklander, 2008). Dieser Schmerz kann oberflächlich oder in der Tiefe gespürt werden. Kurzer, stechender Schmerz bei

PHN tritt Oaklander (2008) zufolge eher in den früheren Stadien der zoster-assoziierten Schmerzen auf und ist bei PHN seltener zu finden. Oaklander (2008) machte allerdings keine Aussagen zu einem möglichen Rückgang dieser Schmerzen mit zunehmender Schmerzdauer. Unter stimulusinduziertem Schmerz versteht Oaklander (2008) die von ihr als „mechanische Allodynie“ bezeichnete dynamisch mechanische Allodynie.

Scadding und Koltzenburg (2006) gehören zu den wenigen Arbeitsgruppen, die Angaben zur Häufigkeit sensorischer Symptome bei PHN berichteten. Sie gaben an, dass PHN in 100% der Fälle mit andauerndem Schmerz, in 60% mit dynamisch mechanischer Allodynie, in 52% mit Hyperalgesie auf statische Reize, in 37% mit „Nadelstich-Hyperalgesie“, in 29% mit Hitze-Hyperalgesie und in 21% der Fälle mit Kältehyperalgesie einhergeht. Anzeichen sympathischer Hyperaktivität wie Ödeme sind selten.

2.2.3.4. Pathophysiologische Befunde bei Postherpetischer Neuralgie

Fields et al. (1998) beschrieben in ihrem Übersichtsartikel zur Postherpetischen Neuralgie Befunde, die auf einen Verlust sensorischer Nervenfasern im betroffenen Segment und eine starke Schädigung der Spinalganglien bei Personen mit Postherpetischer Neuralgie hinweisen (Watson et al., 1988b, 1991; Zacks, Elliott & Langfitt, 1964). Bereits in Abschnitt 2.2.2.3. wurden entzündliche und degenerative Prozesse im Rahmen der Herpes-Zoster-Episode beschrieben, die auch an der Entstehung postherpetischer Schmerzen beteiligt sein könnten. Einige Studien bestätigen die Hinweise auf einen Untergang epidermaler Nervenfaserverendigungen (Oaklander, 2001; Oaklander et al., 1998; Rowbotham et al., 1996b). Watson et al. (1991) konnten bei Untersuchungen post mortem an fünf Personen mit Herpes Zoster in der Vorgeschichte (drei davon mit Postherpetischer Neuralgie) zudem zeigen, dass Postherpetische Neuralgie im Vergleich zu Schmerzfreiheit nach Herpes Zoster mit einer Atrophie im Spinalganglion des betroffenen Segments einherging. Diese Atrophie schien zumindest zu einem großen Teil durch einen Verlust an Myelin im betroffenen Ganglion entstanden zu sein. Zusätzlich fanden Watson et al. (1991) jedoch im Gegensatz zu Oaklander (2001) und Oaklander et al. (1998) bei allen fünf untersuchten Personen *unabhängig* von der Existenz Postherpetischer Neuralgie einen deutlichen Verlust an Myelin und Axonen im betroffenen peripheren Nerv. Dies scheint demnach kein Indikator Postherpetischer Neuralgie zu sein. Allerdings hatte Oaklander (2001) bei ihrer Untersuchung an 19 Personen mit und 19 ohne Postherpetische Neuralgie nach einer Herpes-Zoster-Episode eine deutliche Reduktion der epidermalen Nervenfaserdichte nur bei den Personen mit Postherpetischer Neuralgie gefunden (die Studie von Oaklander et al. (1998) beinhaltete im Wesentlichen dieselben Personen). Daher könnte das Ergebnis von Watson

et al. (1991) aus anderen Faktoren als der Existenz postherpetischer Schmerzen resultieren. Diese Interpretation liegt besonders deshalb nahe, weil eine schmerzfreie Patientin dennoch Anzeichen einer Atrophie und eine subakute Myelopathie sowie deutliche Hinweise auf inflammatorische Prozesse zeigte. Das Ganglion des vom Herpes Zoster betroffenen Segments war bei dieser Person nicht für die Untersuchung verfügbar. Daher sollte bei den Interpretationen von Watson et al. (1991) berücksichtigt werden, dass diese auf einem Vergleich von drei Patientinnen und Patienten mit einer gesunden Person beruhen. Unterstützung für die Befunde von Watson et al. (1991) zu einer Atrophie des Spinalganglions kommt allerdings von einer früheren Untersuchung, die ebenfalls von dieser Arbeitsgruppe durchgeführt wurde (Watson et al., 1988b). In dieser Untersuchung hatten Watson et al. (1988b) post-mortem-Analysen der Spinalganglien und Nervenwurzeln der Segmente T1 bis T12 eines 67-jährigen Patienten mit starken Schmerzen, Narben, Hyperästhesie, Hypalgesie, Allodynie und Hyperpathie (Überempfindlichkeit gegenüber Sinnesreizen) durchgeführt. In dieser Analyse wurden ebenfalls deutliche Anzeichen einer Atrophie im Spinalganglion des betroffenen Nervs gefunden, die vor allem auf einer Reduktion von Myelin und Axonen zu beruhen schien. Innocenti, Romaniello, Zucchi, Leandri und Cruccu (1999) untersuchten eine 61-jährige Patientin mit postherpetischen, kontinuierlichen, brennenden Schmerzen und Allodynie mittels MRI, neurophysiologischen Tests sowie der Ableitung somatosensorisch evozierter und laser-evozierter Potenziale. Somatosensorisch evozierte Potenziale aus dem betroffenen Dermatom (C4) zeigten im Unterschied zu somatosensorisch evozierten Potenzialen nach Stimulation am Handgelenk und im benachbarten Dermatom (C5) sowie zu laser-evozierten Potenzialen aus dem betroffenen Dermatom Verzögerungen in der Latenz. Die Wahrnehmungsschwelle für Laserreize war in C4 und C5 der betroffenen Seite erhöht. Diese Ergebnisse deuten laut Innocenti et al. (1999) darauf hin, dass eine Läsion im Spinalganglion stattgefunden haben muss, da eine periphere Läsion Schwellen sowohl der nozizeptiven als auch der taktilen Nervenfasern beeinflussen würde. Weitere Studien zur Rolle der Spinalganglien bei Postherpetischer Neuralgie sollten zu einer Absicherung dieser Befunde beitragen.

Zusätzlich zu den zitierten Befunden hinsichtlich eines Verlusts epidermaler Nervenfaserverendigungen im betroffenen Areal (Oaklander, 2001; Oaklander et al., 1998; Rowbotham et al., 1996b) gibt es Hinweise auf einen ebenfalls bedeutsamen Verlust dieser Fasern im homologen Areal der *nicht* betroffenen Körperseite (Oaklander et al., 1998; Edwards, Haythornthwaite, Tella, Max & Raja, 2006; Truini et al., 2008). Ein solcher Befund könnte Ausdruck zentralnervöser Mechanismen sein, da der Schmerz sich über das vom VZV direkt befallene Versorgungsgebiet eines peripheren Nervs hinaus ausbreitet.

Insgesamt deuten die berichteten Befunde darauf hin, dass bei Personen mit Postherpetischer Neuralgie das Spinalganglion des vom Herpes Zoster betroffenen Dermatoms atrophiert sein könnte. Zusätzlich scheint ein Verlust der epidermalen, unmyelinisierten Nervenfaserverendigungen im betroffenen Dermatome stattgefunden zu haben. Allerdings sind die Befunde nicht eindeutig und erfordern zusätzliche Forschung.

2.2.3.5. Modell der PHN und bisherige Befunde

Zur Entstehung der Postherpetischen Neuralgie wurde im Jahr 1998 eine entscheidende Hypothese aufgestellt. Ausgehend von den Hinweisen auf Degenerationsprozesse bei peripheren Nervenfasern und Spinalganglien teilten Fields et al. (1998) die pathophysiologischen Prozesse, welche zur Entstehung der postherpetischen Schmerzen führen könnten, in drei Gruppen ein. Die Autoren postulierten eine Hyperaktivität nozizeptiver C-Fasern in der ersten Gruppe (im Folgenden „Gruppe A“ genannt), Deafferenzierungsprozesse mit darauf folgender Allodynie in der zweiten („Gruppe B“) und eine beinahe vollständige Deafferenzierung peripherer Nerven ohne Allodynie in der dritten Gruppe („Gruppe C“). Diese drei verschiedenen Mechanismen der Schmerzentstehung bei Postherpetischer Neuralgie sollen im Folgenden näher erläutert werden. Da das Modell von Fields et al. (1998) Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit ist, werden gleichzeitig mit den darin vorgeschlagenen Mechanismen relevante Ergebnisse anderer Studien zum Modell von Fields et al. (1998) vorgestellt.

Gruppe A

In der ersten von Fields et al. (1998) beschriebenen Gruppe sind mindestens drei verschiedene Mechanismen möglich, die mit der Nervenläsion durch VZV einhergehen und zu einer Hypersensibilität kutaner C-Nozizeptoren führen können. Alle drei Mechanismen wurden im Abschnitt 2.1.2.3. ausführlich beschrieben und sollen hier nur kurz skizziert werden. Der erste Mechanismus, eine pathologische Sensitivierung mit ektopischen Impulsentladungen bei Abwesenheit von akuter Entzündung, wurde Fields et al. (1998) zufolge in einigen Tiermodellen zu Nervenläsionen berichtet. Wenn in solchen Versuchen der Ischiasnerv durchtrennt wird, bildet er bei der Regeneration ein Neurom im nach der Durchtrennung entstandenen Narbengewebe. Der zweite Mechanismus, durch den eine Aktivität nozizeptiver C-Afferenzen in Abwesenheit noxischer Stimulation entstehen kann, besteht in der Interaktion von sympathischem Nervensystem und nozizeptivem System (Opstelten et al., 2004). Für die Hypothese einer Übererregbarkeit peripherer C-Nozizeptoren ist der Prozess, bei dem Nozizeptoren Adrenozeptoren ausbilden, von besonderem Interesse, weil dadurch ebenfalls eine Sensitivierung kutaner Afferenzen nach einer Nervenläsion entstehen kann. So könnte eine

Aktivität des sympathischen Nervensystems mit Ausschüttung der entsprechenden Transmitter das nozizeptive System stimulieren. Der dritte Mechanismus besteht in einer Entzündung des betroffenen Nervs durch inflammatorische Mediatoren.

Die zentralnervösen Konsequenzen einer Hyperaktivität nozizeptiver Afferenzen werden von Fields et al. (1998) unter dem Begriff „zentrale Sensitivierung“ zusammengefasst. Dabei spielen nach Fields et al. (1998) die Neurotransmitter Glutamat und Substanz P eine wichtige Rolle. Diese werden von hyperaktiven nozizeptiven C-Fasern ausgeschüttet und führen zu einer Sensibilisierung der Rückenmarksneurone, auf die primäre nozizeptive C-Afferenzen verschaltet werden. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass Fields et al. (1998) im Zusammenhang mit zentraler Sensitivierung auch eine mögliche Rolle der taktilen A β -Fasern nennen; diese so genannte heterosynaptische Bahnung (Jii et al., 2003) ist in der vorliegenden Arbeit jedoch im Zusammenhang mit der zweiten Gruppe von PHN-Patientinnen und -Patienten näher beschrieben. Auch zu genaueren Informationen über Sensitivierung und Bahnung sei auf Abschnitt 2.1.2.3. verwiesen.

Hinweise auf erhaltene, übererregbare Nozizeptoren können in der Wirksamkeit antikonvulsiver Medikamente gesehen werden, die spannungsabhängige Natrium-Kanäle (Na⁺-Kanäle) blockieren und Fields et al. (1998) zufolge vor allem an den primären Afferenzen wirken. Zudem scheint ein lokales Lidocainpflaster, das über eine Hemmung von Na⁺-Kanälen hypererregbarer Membranen wirkt, im schmerzenden, nicht aber im kontralateralen (nicht schmerzhaften) Areal Schmerzreduktion zu erzielen (Rowbotham, Davies, Verkempinck und Galer, 1996a). In ähnlicher Weise wird die Wirkung von hochdosiertem Capsaicin, einem Bestandteil von Chilischoten, der die TRPV1-Rezeptoren aktiviert (siehe Abschnitt 2.1.2.3.), mit sensitivierten C-Nozizeptoren in Verbindung gebracht (Binder & Baron, 2008). Dies soll über eine verstärkte Expression der TRPV1-Rezeptoren an *unverletzten* Nozizeptoren nach einer Nervenverletzung realisiert werden (Binder & Baron, 2008). Hohe Dosierungen von lokal appliziertem Capsaicin führen diesen beiden Autoren gemäß zu einer reduzierten Aktivität und reversiblen Degeneration der TRPV1-Rezeptoren. Dies würde bedeuten, dass Capsaicin die Hyperaktivität capsaicin-sensitiver C-Nozizeptoren reduziert. Backonja, Wallace, Tobias und Elhamy (2007) konnten zeigen, dass eine lokale Capsaicinapplikation den postherpetischen Schmerz bis zu 12 Wochen lang reduzieren kann, was für einen deutlichen Beitrag hypererregbarer Nozizeptoren zu Postherpetischer Neuralgie spricht.

Die Befunde zur Hyperaktivität nozizeptiver C-Afferenzen sind jedoch zum Teil nicht ohne Einwände zu sehen. In der bereits beschriebenen Untersuchung zur Wirksamkeit von topischem Lidocain (Rowbotham et al., 1996a) wird darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit des

Pflasters sich auf eine moderate Schmerzlinderung beschränkte (1,02 Punkte auf einer VAS von 0 bis 10) und nicht bei allen Teilnehmenden einsetzte (9 von 35 Personen verspürten keine Schmerzlinderung). Auch die Schmerzreduktion in der Studie von Backonja et al. (2007) fiel eher gering aus (Reduktion der Schmerzintensität um 29,6% einer Numerischen Ratingskala im Vergleich zu 19,9% bei einer Kontrollgruppe, die eine geringe Dosis Capsaicin erhalten hatte). Daher ist anzunehmen, dass eine Hyperaktivität peripherer Nozizeptoren nur zum Teil zu den Schmerzen bei Postherpetischer Neuralgie beiträgt. Auch zur Wirksamkeit von Blockaden des sympathischen Nervensystems gibt es widersprüchliche Befunde (Opstelten et al., 2004), so dass auch die Interaktion zwischen sympathischem und nozizeptivem System nicht bei allen Betroffenen eine Rolle spielt bzw. lediglich für einen Teil der Schmerzen und sensorischen Symptome bei PHN verantwortlich ist.

Gruppe B

Für die zweite Gruppe haben Fields et al. (1998) in erster Linie einen Mechanismus diskutiert, der mit dynamisch mechanischer Allodynie in Verbindung stehen könnte. Wie bereits in Abschnitt 2.1.2.3. geschildert wurde, wird häufig postuliert, dass eine Deafferenzierung Prozesse der Reorganisation im ZNS auslösen und so zu dynamisch mechanischer Allodynie führen kann. Auch Fields et al. (1998) gehen davon aus, dass ein Untergang peripherer Nervenfasern zu einem synaptischen Kontakt zwischen Axonen (z. B. myelinisierter A β -Fasern), die noch im Spinalganglion verblieben sind, und den Neuronen des Rückenmarks, die ihre bisherige Informationszufuhr durch den Untergang der entsprechenden peripheren Afferenz verloren haben, führt. Es handelt sich dabei um die bereits im Kontext zentraler Sensitivierung angesprochene heterosynaptische Bahnung (Ji et al., 2003). Fields et al. (1998) beschränken sich bei der Beschreibung ihrer Mechanismen auf die nozizeptiven C-Fasern. Allerdings könnte auch der Untergang nozizeptiver A δ -Fasern eine Rolle bei der Entstehung dynamisch mechanischer Allodynie spielen: in der Studie von Oaklander (2008) war die epidermale Dichte *beider* Fasergruppen (C- und A δ -Fasern) reduziert. Fields et al. (1998) beschreiben einen weiteren Mechanismus, der aus sub- oder intrakutanen herpetischen Mikroneuromen (siehe Abschnitt 2.1.2.3.) entstehen könnte. Bereits für Gruppe A wurde dieser Mechanismus beschrieben, bei dem die regenerierenden Axone nach der Entzündungsreaktion im Rahmen des Herpes Zoster nicht zu ihrem ursprünglichen Zielort zurück wachsen, sondern sich verfangen und Neurome bilden (Bennett, 1994). In Gruppe B könnte die Bildung eines Neuroms dazu führen, dass Nervenfasern das Narbengewebe nicht mehr durchdringen und in tieferen Hautschichten verbleiben (Fields et al., 1998). Dadurch entsteht die verringerte Sensibilität für Außenreize.

Allodynie und Sensitivierung entstehen bei dieser Annahme zum einen durch ektopische Entladungen im Neurom (Bennett, 1994), zum anderen durch zentrale Reorganisationsprozesse (Fields et al., 1998). Dieser Mechanismus ist von Bedeutung, da er darauf hinweist, dass sensorische Sensibilität auch ohne einen Untergang der peripheren Nervenfasern verringert sein kann. Der Begriff „Deafferenzierung“, wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf den Verlust afferenter Nervenimpulse, um sowohl einen Untergang peripherer Nervenfasern als auch eine Vernarbung mit folgendem Verbleib von Nervenfasereindigungen in tieferen Hautschichten als mögliche Ursachen zu berücksichtigen.

Bislang wurden sowohl indirekte als auch direkte Hinweise auf die Entstehung dynamisch mechanischer Allodynie durch Deafferenzierung kutaner Nervenfasern bei Postherpetischer Neuralgie gefunden. So seien neben den in Abschnitt 2.1.2.3. genannten Tierstudien die Untersuchungen von Nurmikko und Bowsher (1990), Baron und Sager (1995) sowie Pappagallo, Oaklander, Quatrano-Piacentini, Clark und Raja (2000) erwähnt, die eine dynamisch mechanische Allodynie zusammen mit Hinweisen auf Deafferenzierung peripherer Nervenfasern bei Patientinnen und Patienten mit Postherpetischer Neuralgie fanden. Dabei nutzten Pappagallo et al. (2000) sowie Nurmikko und Bowsher (1990) sensorische Tests, um die Schwellen für thermische und mechanische Reize zu ermitteln, wohingegen Baron und Sager (1995) Axonreflex-Tests durchführten, mittels derer sie die Funktion nozizeptiver C-Fasern untersuchten. In den sensorischen Tests wurden erhöhte thermische (Baron & Sager, 1995; Pappagallo et al., 2000, Nurmikko & Bowsher, 1990) und mechanische (Nurmikko & Bowsher, 1990) Detektions- und Schmerzschwellen gefunden. Dabei deuten erhöhte *mechanische* Detektionsschwellen auf eine Deafferenzierung auch dermalen Nervenfasern hin (Nurmikko & Bowsher, 1990). Eine solche Deafferenzierung konnte in bisher durchgeführten Hautbiopsien nicht quantifiziert werden, da sich die A β -Fasern nicht von anderen Axonen des gleichen Nervs differenzieren lassen (Oaklander, 2008).

Für die Beteiligung myelinisierter A β -Fasern an der Aufrechterhaltung dynamisch mechanischer Allodynie (siehe Abschnitt 2.1.2.3.) wurden ebenfalls Hinweise gefunden. So berichteten Koltzenburg, Torebjörk und Wahren (1994) ähnlich wie Torebjörk, Lundberg und Lamotte (1992), dass bei selektiver Blockade myelinisierter A β -Fasern die experimentell induzierte bzw. bei Patientinnen und Patienten klinisch vorhandene dynamisch mechanische Allodynie zumindest vorübergehend nicht mehr vorhanden war. Dies spricht dafür, dass bei dynamisch mechanischer Allodynie tatsächlich die Aktivität der A β -Fasern eine entscheidende Rolle spielt. Die Signale der mechanosensitiven A β -Fasern scheinen dabei auf das nozizeptive System

verschaltet zu werden, wobei mehrere spinale Mechanismen dieser Reorganisation diskutiert werden (siehe Abschnitt 2.1.2.3.).

Es ist zu erwähnen, dass einige Studien, im Gegensatz zur Charakterisierung der zweiten Gruppe (Gruppe B) durch Fields et al. (1998), eine zentrale Reorganisation durch *gesteigerte* Aktivität hypererregbarer C-Nozizeptoren vermuten. Dies würde der von Fields et al. (1998) für die erste Gruppe (Gruppe A) kurz erwähnten heterosynaptischen Bahnung bei hyperaktiven C-Nozizeptoren entsprechen. Beispielsweise führten Rowbotham et al. (1996b) unter anderem Hautbiopsien der betroffenen und kontralateralen Seite von 18 Patientinnen und Patienten mit Postherpetischer Neuralgie (definiert als Vorhandensein von Schmerzen mindestens drei Monate nach Abheilen des Exanthems) durch. Dabei zeigten die Betroffenen eine deutliche Reduktion der Nervenfaserdichte in Epidermis und oberer Dermis (Sitz kutaner Nervenfaserverendigungen primärer C- und A δ -Afferenzen) sowie den endokrinen Schweißdrüsen (enthalten sensorische und autonome Nervenfasern) des betroffenen Areals im Vergleich mit dem nicht betroffenen, kontralateralen Areal. Allerdings wurde eine inverse Korrelation zwischen Nervenfaserdichte in der oberen Dermis und Allodynie gefunden, was Rowbotham et al. (1996b) sowie Fields et al. (1998) als Anzeichen erhaltener Nozizeptoren bei Personen mit PHN und Allodynie ansehen.

Gruppe C

In der dritten Gruppe vermuten Fields et al. (1998) einen Mechanismus zentraler Hyperaktivität, der zu Schmerzen *ohne* Auftreten von Allodynie führt. Oaklander (2008) vergleicht dieses Phänomen mit den Vorgängen nach dem Verlust sensorischer Information aus einem peripheren Areal (z. B. bei Phantomschmerzen; Flor et al., 1995; Weiss et al., 1999). In beiden Fällen führt eine Degeneration der peripheren primären Afferenzen, also eine Reduktion eingehender Signale zum ZNS, zu einer verstärkten Aktivität des ZNS. Diese dient zur Kompensation der schwächeren Signalintensität bei der Transmission. Im Schmerzsystem scheint dies vor allem über Absterben oder Funktionsverlust inhibitorischer Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks realisiert zu werden (Oaklander, 2008; siehe auch Abschnitt 2.1.2.3.). Oaklander (2008) zufolge scheint die zentralnervöse Hyperaktivität mit dem in Abschnitt 2.2.3.3. beschriebenen brennenden Dauerschmerz einherzugehen.

Auch ein Verlust von A β -Fasern kann eine Disinhibition zur Folge haben, denn A β -Aktivität kann Interneurone erregen, die einen hemmenden Einfluss auf die zweiten Neuronen der Schmerzbahn ausüben. Werden selektiv A β -Fasern zerstört, kann keine Inhibition zentraler Transmissionsneurone für nozizeptive Informationen mehr ausgeübt werden, was zu einer deutlich verstärkten Wahrnehmung nozizeptiver Stimuli führt (Fields et al., 1998). Cervero et al.

(2003) haben ein vergleichbares Modell vorgeschlagen und untersucht, das sie als Modell präsynaptischer Hemmung bezeichnen. Sie postulieren dabei vergleichbare Mechanismen wie Fields et al. (1998), gehen jedoch von einer präsynaptischen Hemmung aus, die im Spinalganglion abläuft, und daher nicht auf das zweite, sondern bereits auf das erste Neuron der Schmerzbahn ausgeübt wird.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für die drei von Fields et al. (1998) vorgeschlagenen Gruppen (Gruppe A: Hyperaktivität peripherer Nozizeptoren; Gruppe B: Deafferenzierung mit Allodynie; Gruppe C: beinahe vollständige Deafferenzierung ohne Allodynie) unterstützende, aber in Teilen auch einander widersprechende Hinweise gefunden werden konnten. In den letzten 10 Jahren hat der mechanismusbasierte Ansatz (Woolf et al., 1998) bei der Erforschung neuropathischer Schmerzen viel Aufmerksamkeit und Zustimmung erhalten. Dieses Forschungsparadigma erlaubt eine mögliche Differenzierung von Betroffenen mit Postherpetischer Neuralgie hinsichtlich unterschiedlicher Mechanismen. So könnte die von Fields et al. (1998) vorgeschlagene Einteilung als eine erste Klassifizierungsrichtlinie für eine Bildung von Subgruppen Postherpetischer Neuralgie gelten, die auf verschiedene Therapeutika reagieren könnten. Dennoch scheint die Gesamtgruppe der Personen mit Postherpetischer Neuralgie primär von Deafferenzierungsprozessen betroffen zu sein, wie die letzten beiden Abschnitte deutlich gemacht haben. Demzufolge erscheint es sinnvoll, Hinweise auf Mechanismen zu untersuchen, die aus dem Verlust peripherer Nervenfasern resultieren und die Mehrheit der PHN-Patientinnen und -Patienten betreffen.

2.2.3.6. Behandlungsmöglichkeiten bei Postherpetischer Neuralgie

Bisher untersuchte medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten für PHN wurden in verschiedenen Überblicksartikeln zusammengefasst. Ohne detaillierte Angaben zu den jeweiligen Wirksamkeitsstudien zu machen, sollen hier die als hilfreich ermittelten schmerzlindernden Medikamente aufgeführt und ihre vermuteten Wirkmechanismen beschrieben werden. Die drei hier verwendeten Zusammenfassungen stammen von Argoff, Katz und Backonja (2004), Tyring (2007) sowie von Wu und Raja (2008). Dabei wurden trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva, das bereits erwähnte lokal applizierte Lidocain und Opioide als wirksam beurteilt.

Trizyklische Antidepressiva wirken Wu und Raja (2008) sowie Argoff et al. (2004) zufolge über einen inhibitorischen Effekt auf die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin durch das präsynaptische Neuron. Dies scheint die Inhibition der Weiterleitung im nozizeptiven System durch Hirnstammzentren über diesen Pfad zu verstärken (siehe Abschnitt 2.1.2.3). Zusätzlich

scheinen einige trizyklische Antidepressiva Natriumkanäle zu inhibieren. Eine verstärkte Expression von Natriumkanälen scheint zur Hyperaktivität peripherer nozizeptiver Fasern beizutragen (siehe Abschnitte 2.1.2.3. und 2.2.3.5.).

Spezielle Antikonvulsiva, besonders Gabapentin und Pregabalin, zeigen deutlich schmerzlindernde Wirkung bei Postherpetischer Neuralgie (Tyring, 2007; Schmader & Dworkin, 2008). Antikonvulsiva scheinen eine hemmende Wirkung auf die Calcium-Kanäle (Ca^{2+} -Kanäle) von Neuronen im nozizeptiven System zu haben. Dadurch wird der Einstrom von Ca^{2+} in die Membran eines nozizeptiven Neurons verringert und somit die Glutamatausschüttung an den Synapsen zwischen erstem und zweitem Neuron der Schmerzbahn gehemmt (Wu & Raja, 2008; siehe auch Abschnitte 2.1.2.3. und 2.2.3.5.).

Lokale Applikation von Lidocain mittels eines Pflasters könnte, wie bereits im Abschnitt 2.2.3.5. erwähnt, über eine Hemmung der Ca^{2+} -Kanäle hypererregbarer Membranen realisiert werden. Dadurch könnten die Erzeugung und Weiterleitung (ektopischer) Nervenimpulse unterdrückt werden (Argoff et al., 2004).

Während die ersten drei Therapeutika als „erste Wahl“ gelten, empfehlen Wu et al. (2008) Opioide erst nach gescheiterten Versuchen mit Medikamenten der „ersten Wahl“ oder unter besonderen Bedingungen. Argoff et al. (2004) zufolge wirken Opioide ähnlich wie trizyklische Antidepressiva auf das inhibitorische serotonerge bzw. noradrenerge System. Zusätzlich scheinen sie nozizeptive Afferenzen und Neurone des Spinalganglions direkt zu inhibieren. Dennoch wurde für Opioide in einigen Studien nur eine geringe Wirksamkeit berichtet, weshalb sie lange als eher ungeeignete Intervention für PHN angesehen wurden (Argoff et al., 2004; Wu & Raja, 2008).

In den drei hier zitierten Überblicksartikeln wird darauf verwiesen, dass die aufgeführten Medikamente jeweils nur bei einem Teil der Betroffenen Wirkung zeigen, was wiederum auf mögliche Subgruppen hindeutet, die sich auch anhand der Reaktionen auf ein Medikament unterscheiden könnten (Argoff et al., 2004). Wie Wu und Raja (2008) zusammenfassend bemerken, kann die Behandlung Postherpetischer Neuralgie oft schwierig und frustrierend sein – sowohl für Betroffene als auch Behandelnde. Dies liegt sicher auch daran, dass keines der aufgeführten Medikamente direkt auf Reorganisationsprozesse auf Grund fehlenden Eingangs nozizeptiver Signale (zweite und dritte Gruppe in der Einteilung nach Fields et al., 1998) abzielt. Möglicherweise benötigen die zweite und dritte Gruppe nach Fields et al. (1998) Interventionen zur *Steigerung* von Aktivität, vor allem bei den peripheren Nervenfasern.

Die letzten beiden Abschnitte haben gezeigt, dass auf dem Gebiet der Postherpetischen Neuralgie trotz vieler Erkenntnisse noch deutlicher Forschungsbedarf besteht. Falls es gelingt, für PHN-Patientinnen und -Patienten Profile anhand der sensorischen Symptome und Angaben zu Schmerzen zu erstellen, könnten gezielte Interventionen entwickelt werden, die auf die Symptomprofile abgestimmt sind. Auch ein Befund, der auf gemeinsame Mechanismen auf Grund des bei PHN ablaufenden Deafferenzierungsprozesses hinweist (beispielsweise Hintergründe der bisher kaum erforschten Hypalgesie und Hypästhesie), kann für die Entwicklung zukünftiger Therapeutika hilfreich sein. Dazu soll die vorliegende Dissertation beitragen.

2.3. Methoden zu Untersuchung von Symptomen und Mechanismen

Zur Messung sensorischer Auffälligkeiten bei neuropathischen Schmerzen können verschiedene Verfahren genutzt werden. Eine Zusammenfassung der möglichen Untersuchungsmethoden und ihrer Bewertung wird von Cruccu et al. (2004) gegeben. Bei Scadding & Koltzenburg (2006) findet sich ebenfalls ein Überblick über verschiedene Methoden. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei sich ergänzende Methoden gewählt, deren Hintergründe hier vorgestellt werden sollen; zudem wird die Wahl der Methoden begründet.

2.3.1. QST zur Untersuchung neuropathischer Schmerzen

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) wurde bereits in einigen Studien genutzt, um sensorische Symptome bei neuropathischen Schmerzen und Postherpetischer Neuralgie zu untersuchen (Attal, Brasseur, Chauvin & Bouhassira, 1999; Pappagallo et al., 2000; Rowbotham & Fields, 1996; Rowbotham et al., 1996b; Wasner, Kleinert, Binder, Schattschneider & Baron, 2005). Es handelt sich dabei um eine Methode, mittels derer Submodalitäten des somatosensorischen Systems untersucht werden können und die in den letzten beiden Jahrzehnten vor allem im Zusammenhang mit dem mechanismusbasierten Ansatz (siehe Abschnitt 2.1.2.1.) stark genutzt wurde (Hansson, Backonja & Bouhassira, 2007). Dabei kann QST definiert werden als Analyse der Wahrnehmung in Reaktion auf externe Stimuli kontrollierter Intensität (Cruccu et al., 2004). Sie wird von der Europäischen Gemeinschaft der Gesellschaften für Neurologie (*European Federation of Neurological Societies*, EFNS) besonders zur Überprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten hinsichtlich Allodynie und Hyperalgesie empfohlen und als sensibles Instrument zur Erfassung von Wirkungen einer Intervention auf unterschiedliche Schmerzkomponenten angesehen. Obwohl die QST auch Kritik erfahren hat (Hansson et al., 2007; Shy et al., 2003), wird sie dennoch als hilfreiches

Messinstrument zur Erforschung von Mechanismen bei verschiedenen neuropathischen Krankheitsbildern beurteilt (Baron, 2006; Cruccu et al., 2004; Hansson et al., 2007; Hansson, 2002; Shy et al., 2003). Allerdings warnen Hansson et al. (2007) und Shy et al. (2003) davor, QST als einzigen Test bei Verdacht auf neuropathische Schmerzen zu nutzen, sondern raten dringend, ergänzend neurologische Untersuchungen (Hansson et al., 2007) und, falls möglich, neurophysiologische Messungen oder Hautbiopsien vorzunehmen (Shy et al., 2003). Einige Kritikpunkte an der QST konnten von Rolke et al. (2006a,b) gelöst werden, indem sie eine standardisierte QST-Batterie zusammenstellten, mittels derer die zeitliche Beanspruchung und die Vergleichbarkeit zwischen Studien verbessert werden konnte. Zudem haben Rolke et al. (2006a) Normwerte für die QST bereit gestellt, mittels derer Ergebnisse von Messungen an Händen, Füßen und im Gesicht eingeschätzt werden können; allerdings liegen noch keine spezifischen Normwerte für ältere Personen und Messungen im Rumpfbereich vor.

Mittels der QST, wie sie von Rolke et al. (2006a,b) zusammengestellt wurde, können Erkennungs- und Schmerzschwellen für thermische und mechanische Stimuli erfasst werden. Zudem erlaubt diese Testbatterie Aussagen über mögliche Veränderungen im ZNS (wind-up, mechanische Hyperalgesie, dynamisch-mechanische Allodynie). Aus diesen Gründen erscheint sie für die vorliegende Fragestellung sehr geeignet. Die möglichen Mechanismen, welche in den Subtests ermittelt werden sollen, werden hier erläutert.

Mit einem Test zur Ermittlung der *Wärmedetektionsschwelle* sollte Bragard (1995) zufolge vor allem die Funktion von C-Wärme-Fasern erfasst werden. Diese Fasern werden am besten durch Temperaturen von ca. 40° C aktiviert. Temperaturen ab 50° C erregen nur noch ca. 20% der C-Wärme-Fasern (Bragard, 1995). Die *Kälte-detektionsschwelle* und die *paradoxen Hitzeempfindungen* dagegen sollten primär durch A δ -Kälte-Rezeptoren bestimmt sein. Diese Rezeptoren reagieren optimal auf Temperaturen im Bereich von 15 bis 30° C, zeigen aber auch bei Temperaturen über 48° C Antworten, die als „paradoxe Kälteempfindung“ bekannt sind (Bragard, 1995). Die paradoxen Hitzeempfindungen werden in einen Test *thermischer Unterschiedsschwellen (TSL)* integriert, der zusätzlich ebenfalls die Funktion von C-Wärme- und A δ -Kälte-Rezeptoren erfasst.

Diese drei thermischen Tests können Aufschluss über mögliche Hypästhesien oder Hyperästhesien im thermischen Bereich geben und somit einen Hinweis auf Deafferenzierungsprozesse oder Hypererregbarkeit peripherer Nervenfasern liefern.

Die *Hitzeschmerzschwelle* wird vermutlich durch Aktivierung von C-Mechano-Hitze-Nozizeptoren (CMH-Nozizeptoren) bestimmt (Bragard, 1995; Meyer, Ringkamp, Campbell und

Raja, 2006). Diese Fasern werden durch Hitze- und mechanische Stimuli hoher Intensität sowie durch algogene Chemikalien erregt. CMH-Fasern sind im Gegensatz zu C-Wärme-Fasern am Schmerzgeschehen beteiligt (Cruccu et al., 2003). Allerdings könnten Meyer et al. (2006) zufolge auch A δ -Nozizeptoren vom Typ II auf Hitzereize reagieren. Sie haben eine niedrige Schmerzschwelle hinsichtlich kurzer und langer Hitzereize (Meyer et al., 2006). An der *Kälteschmerzschwelle* sind vermutlich sowohl A δ -Nozizeptoren als auch C-Nozizeptoren beteiligt (Meyer et al., 2006).

Tests zu thermischen Schmerzschwellen geben Hinweise auf Hitze- bzw. Kältehyperalgesie, die vermutlich aus Veränderungen in der Anzahl und Sensitivität von TRP-Kanälen peripherer A δ - und C-Nozizeptoren resultieren (siehe Abschnitte 2.1.2.2. und 2.1.2.3.).

Mechanische Detektion wird in der Testbatterie von Rolke et al. (2006a,b) mit zwei Subtests untersucht, von denen einer die Reaktion auf winzige, punktförmige Stimuli (so genannte „von Frey Filamente“) und der andere (Stimmgabel) die Sensibilität für Vibrationsreize erfasst. Im ersten Test reagieren auf die kurze Berührung mit einem Stimulus geringer Intensität (von Frey Filamente) vermutlich Meissner-Körperchen, oder, in behaarter Haut, Haarfollikelsensoren. Diese Sensoren messen die Geschwindigkeit eines Reizes und gelten als „Berührungssensoren“ (Birbaumer & Schmidt, 2006). Pacini-Körperchen adaptieren schnell und registrieren Wechsel zwischen Stillstand und Bewegung, weshalb sie für die Detektion von Vibrationsreizen besonders geeignet sind. Beide Sensortypen werden von A β -Fasern versorgt (Birbaumer & Schmidt, 2006).

Die Tests zur mechanischen Detektionsschwelle können mechanische Hyperästhesie oder Hypästhesie bezüglich verschiedener mechanischer Qualitäten (Berührung und Vibration) messen.

Tests zur Sensibilität für mechanische, schmerzhafte Reize werden in der QST-Batterie von Rolke et al. (2006a,b) hinsichtlich mehrerer Symptome durchgeführt. Ein Test erfasst die *mechanische Schmerzschwelle* mittels statischer, punktförmiger Reize hoher Intensität. Dieser Test gibt Aufschluss über eine möglicherweise verstärkte Weiterleitung von Signalen aus A δ -Mechano-Hitze-Nozizeptoren, Typ I, die von intensiven mechanischen, aber im Allgemeinen nicht von Hitze- oder chemischen Reizen erregt werden (Bragard, 1995). Eine *Stimulus-Response-Funktion* ermittelt Hinweise auf eine „*Nadelstich-Hyperalgesie*“ und Mechanismen zentraler Sensitivierung sowie zusätzlich das Vorliegen *dynamisch mechanischer Allodynie* (siehe Abschnitt 2.1.2.3.). *Wind-up*, eine Form zentraler Sensitivierung bei zeitlicher Summation (siehe Abschnitt 2.1.2.3.), wird ebenfalls gemessen. Der letzte Test dieser QST-Batterie misst die

Empfindlichkeit für Druckreize, womit eine mögliche mechanische Allodynie tieferer Gewebe (Abschnitt 2.1.2.2.) ermittelt werden kann (Rolke, Campbell, Magerl & Treede, 2005).

Die standardisierte QST-Batterie von Rolke et al. (2006a,b) erfasst demnach sensorische Symptome verschiedener Modalitäten und erlaubt Rückschlüsse auf periphere und zentralnervöse Mechanismen. Daher eignet sich dieses Messinstrument, um die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit zu beantworten. Allerdings muss es noch durch eine Messung ergänzt werden, mit der neurophysiologische Korrelate der gefundenen Mechanismen ermittelt werden können.

2.3.2. Erfassung laser-evozierter Potenziale bei Personen mit PHN

Um Veränderungen in der zentralnervösen Verarbeitung von noxischen Reizen bei Postherpetischer Neuralgie zu ermitteln, können Verhaltensdaten und subjektive Einschätzungen wie bei der QST nur bedingt genutzt werden. Daher soll in der vorliegenden Arbeit eine Verbindung von QST- und EEG-Messungen erfolgen, um zusätzliche Informationen über die kortikale Verarbeitung von Schmerzreizen zu messen. Eine selektive Stimulation von C-Fasern durch Reizung winziger Hautareale ermöglicht eine Untersuchung so genannter ultraspäter laser-evozierter Potenziale (ULEP), die als kortikales Korrelat einer C-Faser-Aktivierung gesehen werden (Bragard, Chen & Plaghki, 1996; Opsommer, 1999; Opsommer, Guérit & Plaghki, 2003; Opsommer, Weiss, Miltner & Plaghki, 2001). Die Stimulation winziger Hautareale mit zusätzlicher Auswertung der Reaktionszeiten auf den Reiz hin ermöglicht eine Unterscheidung laser- und ultraspäter evozierter Potenziale. Laser-evozierte Potenziale (LEP) werden den A δ -Nozizeptoren zugeordnet und gehen mit kürzeren Reaktionszeitlatenzen einher, ultraspäte laser-evozierte Potenziale (ULEP) sind nach einer C-Faser-Stimulation messbar und mit längeren Reaktionszeitlatenzen durch die geringere periphere Leitungsgeschwindigkeit verbunden. Auf Grund der höheren Dichte von C-Nozizeptoren im Vergleich zu A δ -Nozizeptoren in der Haut werden mit dieser Methode deutlich mehr C- als A δ -Nozizeptoren stimuliert. Eine detaillierte Beschreibung der Methode befindet sich in den Abschnitten 4.4. und 4.5.2.

Mit Bezug auf die Postherpetische Neuralgie kann die Analyse dazu dienen, eine spezifische Beteiligung von C- oder A δ -Fasern an den sensorischen Symptomen zu ermitteln. Dabei werden durch die geringe Intensität des Laserreizes in einem winzigen Areal vermutlich nicht nur CMH-Nozizeptoren angeregt, sondern auch C-Wärmefasern. Hinsichtlich der durch diesen Reiz aktivierten A δ -Fasern scheinen A δ -Mechano-Hitze-Nozizeptoren Typ I und II in Betracht zu kommen (siehe Abschnitt 2.3.1.).

Späte und ultraspäte laser-evozierte Potenziale bestehen aus einer frühen, nicht konsistent gefundenen, Negativierung, auch als „N1“ bezeichnet (Valeriani, Rambaud & Maguière, 1996), sowie einem danach folgenden so genannten „N2-P2-Komplex“ in der Mitte des Scheitels, bestehend aus einer zweiten Negativierung und einer darauf folgenden Positivierung (Garcia-Larrea, Peyron, Laurent & Maguière, 1997; Treede, Lorenz & Baumgärtner, 2003). Die Amplituden dieser drei Komponenten des LEP (N1, N2 und N2-P2-Komplex), nicht jedoch die Amplitude der zweiten Positivierung („P2“) allein, scheinen bei Gesunden positiv mit der Einschätzung der Schmerzintensität in Reaktion auf einen Laserstimulus zu korrelieren (Iannetti, Zambreanu, Cruccu & Tracey, 2005). Dagegen fanden Iannetti et al. (2005) keinen Zusammenhang zwischen der empfundenen Intensität eines Laserreizes und der Latenz der Komponenten N1 und N2. Demnach könnten erhöhte Amplituden spezifischer Komponenten der LEP als Indikatoren einer stärkeren Schmerzempfindung angesehen werden.

In Übereinstimmung mit diesen Messungen an Gesunden berichtete Treede (2003), dass bei Patientinnen und Patienten mit Läsionen im nozizeptiven System Verluste sensorischer Sensibilität eher mit einem Fehlen von LEP oder verringerten Amplituden einhergehen. Zusätzlich fanden Treede et al. (2003) bei diesen Betroffenen verlängerte Latenzen der LEP. Dagegen korrelieren höhere LEP-Amplituden mit verringerten Hitzeschmerzschwelen. Treede (2003) zufolge sind höhere LEP-Amplituden Zeichen peripherer oder zentraler Sensitivierung, wohingegen niedrigere LEP-Amplituden als Zeichen von Deafferenzierung und verringerter Sensibilität angesehen werden können.

Truini et al. (2008) untersuchten LEP und ULEP bei Personen mit ophthalmischer PHN (PHN nach Herpes Zoster-Befall des Nervus ophthalmicus, eines Teils des Trigeminnusnervs). Sie fanden bei der Mehrheit der Betroffenen niedrigere Amplituden des N2-P2-Komplexes und höhere Detektionsschwelen für Laserreize im betroffenen Areal. Zudem berichten sie eine signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe der Amplitudenminderung im betroffenen Areal und dem Spontanschmerz. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Amplitudenhöhe und Intensität des *stimulusunabhängigen* Schmerzes korreliert sind. Truini et al. (2008) konnten keine Beziehung zwischen sensorischen Symptomen (ermittelt in sensorischen Tests) und der Schmerzintensität beobachten, weshalb sie eine höhere Genauigkeit und Objektivität der neurophysiologischen Messungen im Vergleich zu sensorischen Tests vermuten. Truini et al. (2003) hatten allerdings in einer vorherigen Studie zu LEP bei PHN herausgefunden, dass die *absoluten* Amplituden der LEP *nicht* mit der Intensität der Dauerschmerzen zusammenhängen. Ähnlich komplex gestalten sich ein möglicher Zusammenhang zwischen Allodynie oder Hyperalgesie auf der einen Seite und Veränderungen der LEP bzw. ULEP auf der anderen Seite.

So berichteten Garcia-Larrea et al. (2002), dass bei Personen mit zentralen Schmerzen dynamisch mechanische Allodynie mit stärker erhaltenen LEP im Vergleich zu Schmerzen ohne Allodynie einhergeht. Truini et al. (2008) konnten dagegen keine Korrelation zwischen dynamischer oder Kälteallodynie und LEP oder ULEP finden. Hyperalgesie scheint mit erhaltenen oder reduzierten LEP einhergehen zu können (Treede et al., 2003; Valeriani et al., 2003).

Die Untersuchung von LEP und ULEP als Indikatoren von Beeinträchtigungen im nozizeptiven System können entsprechend der eben erfolgten Ausführungen als wichtige Hinweise auf zentralnervöse Korrelate sensorischer Symptome genutzt werden. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen LEP-Amplituden und Schmerzintensität, Allodynie oder Hyperalgesie noch nicht vollständig geklärt.

3. Fragestellungen der eigenen Studie

Wie in den letzten Abschnitten dargelegt wurde, ist die Befundlage zur Postherpetischen Neuralgie teilweise widersprüchlich. Die Annahmen von Fields et al. (1998) zu den drei Gruppen von Betroffenen mit unterschiedlichen Mechanismen Postherpetischer Neuralgie (siehe Abschnitt 2.2.3.5.) wurden zum Teil von Studien unterstützt, von anderen Untersuchungen dagegen widerlegt. Zudem wurden bisher nur wenige Studien zur kortikalen Verarbeitung noxischer Stimuli, z. B. mittels EEG, bei PHN durchgeführt, die in Verbindung mit QST mögliche Mechanismen der in der QST gefundenen Symptome aufzeigen könnten (siehe Abschnitt 2.3.2.). Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, in einer kombinierten Untersuchung von EEG und QST genaue Aufschlüsse über die Symptome bei PHN-Betroffenen zu erhalten. Dazu werden zwei Untersuchungen an den Teilnehmenden durchgeführt. Die erste Untersuchung hat zum Ziel, ein detailliertes sensorisches Profil der Patientinnen und Patienten zu erstellen, in dem Symptome möglichst umfassend erfasst werden können, um Rückschlüsse auf mögliche Mechanismen (-kombinationen) ziehen zu können. Dabei sollen, um mögliche Auswirkungen der postulierten Mechanismen auf weitere Areale zu messen, mehrere QST durchgeführt werden: im schmerzenden, ehemals vom Herpes Zoster betroffenen Areal („T1_{ba}“), im homologen Areal auf der anderen Körperseite („T2_{ka}“), in einem Areal ober- bzw. unterhalb des betroffenen Areals, 1 bis 2 Segmente entfernt („T3_{bs}“) und am Handrücken der betroffenen Seite („T4_{hd}“). Gesunde Personen in vergleichbarem Alter werden an den gleichen vier Stellen getestet wie die ihnen zugeordneten Patientinnen und Patienten. Eine zweite Untersuchung soll auf nicht-invasive Weise zusätzliche Informationen über mögliche Vorgänge bei Postherpetischer Neuralgie, die zur Schmerzentstehung und -aufrechterhaltung beitragen, liefern. Dazu werden evozierte Potenziale nach einem Laserreiz im betroffenen Areal und im homologen Areal der anderen Körperseite genutzt. In allen Untersuchungen sollen intraindividuelle Vergleiche (betroffenes Areal vs. Kontrollareal) und interindividuelle Vergleiche (Betroffene vs. gesunde Personen) durchgeführt werden.

Mithilfe dieser Studie sollen so Erkenntnisse der bisher gewonnenen Daten zu sensorischen Symptomen Postherpetischer Neuralgie (Abschnitt 2.2.3.5.) ergänzt sowie zusätzlich mit Erkenntnissen zu pathophysiologischen Hintergründen der Symptome untermauert werden.

3.1. Hypothesen zur Quantitativen Sensorischen Testung

Fields et al. (1998) haben ein Modell zur Postherpetischen Neuralgie postuliert, in dem die Patientinnen und Patienten in drei Gruppen eingeteilt werden können (Abschnitt 2.2.3.5.). Wie in Abschnitt 2.2.3.5. bereits beschrieben wurde, können jedoch auf Grund der aktuellen Befundlage unterschiedliche Mechanismen an charakteristischen Symptomen in den von Fields et al. (1998) gebildeten Gruppen beteiligt sein. Daher werden die im Folgenden generierten Hypothesen zwar ausgehend von Fields et al. (1998) formuliert, aber nicht allein aus diesem Modell abgeleitet. Wie Turk et al. (2008) in ihren Empfehlungen zur Analyse mehrerer abhängiger Variablen in klinischen Untersuchungen beschreiben, besteht bei der Erfassung mehrerer abhängiger Variablen, auf die beispielsweise eine Behandlung Auswirkungen haben soll, die Gefahr einer so genannten α -Fehler-Kumulation. Damit wird das Risiko beschrieben, die Nullhypothese („die Behandlung hat keinen statistisch signifikanten Effekt auf die untersuchte Variable“) fälschlich abzulehnen (siehe Abschnitt 4.6.1.). Um dieses Risiko zu verringern, wird in der vorliegenden Arbeit ein Vorgehen gewählt, in dem als „primäre Endpunkte“, d. h. als die hauptsächlich interessierenden abhängigen Variablen, Auswirkungen der Prozesse bei PHN auf das Areal T1_{bA} im Vergleich mit den anderen drei Arealen („Haupteffekt Areal“) und Auswirkungen dieser Prozesse auf T1_{bA} im Vergleich mit der Gruppe der Gesunden (als „Kontrollgruppe“ bezeichnet) untersucht werden („Haupteffekt Gruppe“). Im Sinne eines „serial gatekeeping approach“ (Turk et al., 2008) sollen bei einem signifikanten Effekt in einer Analyse weitere „sekundäre Endpunkte“ untersucht werden, die ebenfalls für ein Verständnis der Symptom (-gruppierungen) bei PHN bedeutend sind, die aber auf Grund der dazu benötigten statistischen Power nicht als primäre Endpunkte analysiert werden können. In dem hier angewandten Modell eines „serial gatekeeping approach“ werden die Vergleiche innerhalb der Patientinnen und Patienten („Haupteffekt Areal“) und zwischen den beiden Gruppen („Haupteffekt Gruppe“) als voneinander unabhängige Untersuchungen angesehen. Daher stellen sie zwei getrennte Ausgangspunkte dar, von denen aus die weiteren Hypothesen abgeleitet werden. Die Signifikanzgrenze wird für die intraindividuelle Analyse und für den Gruppenvergleich jeweils mit 0,05 bei einseitigen Tests festgelegt. Für jede Untersuchung wird die Grenze entsprechend der Anzahl der Untertests aufgeteilt.

Die QST soll im Sinne eines „zusammengesetzten Hauptkriteriums“ (Turk et al., 2008) analysiert werden, weshalb die Formulierung unterschiedlicher Erwartungen in einer Analyse der gesamten QST-Ergebnisse (d. h. über alle Einzeltests) erfolgt. Die folgende Analyse der Beiträge einzelner Tests kann wiederum als „sekundärer Endpunkt“ aufgefasst werden.

Zunächst werden die Hypothesen formuliert. Im Anschluss erfolgt eine grafische Darstellung der Abfolge der Hypothesen mit dem entsprechenden Signifikanzniveau (siehe Abbildung 3.1).

Die erste Hypothese leitet sich aus den in Abschnitt 2.2.3.4. zitierten Befunden ab, die Anzeichen einer Deafferenzierung im betroffenen Areal und Hinterhorn des Rückenmarks bei der Mehrheit der Betroffenen fanden. Demzufolge könnte ein gemeinsamer Mechanismus bei allen PHN-Patientinnen und -Patienten vermutet werden, der aus peripherer und spinaler Deafferenzierung entsteht. Der Deafferenzierungsprozess wird, wie in Abschnitt 2.2.3.5. gezeigt, sowohl mit erhöhter als auch mit verringerter Sensibilität in Verbindung gebracht. Dennoch scheinen Anzeichen von *verringertes* Sensibilität peripherer Nervenfasern durch Deafferenzierung häufiger gefunden zu werden (Nurmikko & Bowsher, 1990; Baron & Sagueer, 1995; Pappagallo et al., 2000). Daher wird eine Erhöhung der Detektions- und Schmerzschwellen für thermische und taktile Reize im betroffenen Areal ($T1_{bA}$), verglichen mit dem kontralateralen, homologen Areal ($T2_{kA}$), erwartet.

Die QST nach Rolke et al. (2006a,b) ermöglicht jedoch nicht nur einen Vergleich hinsichtlich peripherer thermischer und mechanischer Schwellen, sondern gibt auch Aufschluss über Mechanismen zentraler Sensitivierung wie „wind-up“ und „Nadelstich-Hyperalgesie“ (siehe Abschnitt 2.1.2.3.). Es wird bei Postherpetischer Neuralgie eine zentrale Sensitivierung vermutet (Abschnitt 2.2.3.5.; Fields et al., 1998; Oaklander, 2008). Fields et al. (1998) zufolge existiert zentrale Sensitivierung in einer Subgruppe von Betroffenen mit peripherer Sensitivierung. Oaklander (2008) dagegen postuliert Deafferenzierung peripherer Nervenfasern als Ursache zentraler Sensitivierung. Auf Grund dieser nicht eindeutigen Beziehung zu peripheren Symptomen wird vermutet, dass nicht nur ein peripherer Mechanismus mit zentraler Sensitivierung in Verbindung steht. Daher wird in den Hypothesen keine Verbindung zwischen zentraler Sensitivierung und spezifischen Hinweisen auf mögliche periphere Mechanismen postuliert. Es gibt zwei Tests zur zentralen Sensitivierung in der QST, für die Abweichungen der Betroffenen vermutet werden: „wind-up-Ratio“ (ein Test zur Messung von Hinweisen auf wind-up) und „Stimulus-Response-Funktion“ (siehe Abschnitt 2.3.1.). In diesen beiden Tests werden erhöhte Werte für $T1_{bA}$ im Vergleich mit $T2_{kA}$ erwartet. Zudem spielt bei Postherpetischer Neuralgie vor allem die mit zentraler Reorganisation in Verbindung gebrachte, dynamisch mechanische Allodynie eine wichtige Rolle, da sie bei der Mehrzahl der Betroffenen vorhanden zu sein scheint (Oaklander, 2008; Pappagallo et al., 2000; Geha et al., 2008). Auch die Hypothesen zur dynamisch mechanischen Allodynie werden unabhängig von Hypothesen zu peripheren Mechanismen gebildet, da, wie in Abschnitt 2.2.3.5. beschrieben wurde, sowohl

Deafferenzierung als auch Hyperaktivität peripherer Nervenfasern mit zentralnervösen Veränderungen zusammenhängen können. Wie für die anderen beschriebenen Parameter wird auch hinsichtlich der dynamisch mechanischen Allodynie (DMA) eine Erhöhung der Testwerte im $T1_{bA}$ verglichen mit $T2_{kA}$ erwartet.

Insgesamt werden demnach erhöhte Detektions- und Schmerzschwellen sowie erhöhte Werte in den QST-Parametern, die auf zentralnervöse Veränderungen hinweisen, in $T1_{bA}$ gegenüber $T2_{kA}$ erwartet. Die Hypothese für den ersten „primary endpoint“ lautet daher folgendermaßen:

Hypothese 1: In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit PHN zeigt das betroffene Areal ($T1_{bA}$) signifikant erhöhte thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen sowie signifikant erhöhte Werte in den QST-Parametern, die auf zentralnervöse Veränderungen hinweisen, gegenüber dem kontralateralen Areal ($T2_{kA}$).

Truini et al. (2008) fanden in ihrer Untersuchung keine Beziehung zwischen sensorischen Symptomen und der berichteten Schmerzintensität bei Personen mit PHN. Dennoch könnte in der vorliegenden Arbeit ein solcher Zusammenhang bestehen, da nicht nur intraindividuelle, sondern auch interindividuelle Vergleiche durchgeführt werden und zudem im Unterschied zu Truini et al. (2008) Betroffene mit PHN in verschiedenen Segmenten untersucht werden. Daher werden in Hypothese 1a und 3a Erwartungen hinsichtlich des Zusammenhangs von sensorischen Symptomen und dem Spontanschmerz formuliert. Zur Operationalisierung der Schmerzintensität im Alltag wurde die Angabe der mittleren Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden gewählt.

Hypothese 1a: Die bei der Gruppe der Betroffenen in der QST gefundenen, signifikant erhöhten Detektions- und Schmerzschwellen sowie die signifikant erhöhten Werte in Parametern möglicher zentralnervöser Veränderungen in $T1_{bA}$, verglichen mit $T2_{kA}$, korrelieren positiv mit der Intensität der Schmerzen im Zeitraum von 48 Stunden vor der Messung.

Von weiterem Interesse ist, ob Interaktionen zwischen Areal und Parameter auftreten. Wie in Abschnitt 2.2.3.4. beschrieben wurde, ist anzunehmen, dass zusätzlich zu dem betroffenen Areal mindestens das kontralaterale Areal ebenfalls Anzeichen von Deafferenzierung zeigt (Oaklander et al., 1998; Edwards et al., 2006; Truini et al., 2008). Daher wird erwartet, dass der Unterschied in den Schwellen im Vergleich mit $T2_{kA}$ geringer ist als im Vergleich zu $T3_{bS}$. Am größten sollte der Unterschied zwischen $T1_{bA}$ und dem Handrücken ($T4_{Hd}$) sein. Diese Unterschiede sind der zweite „primary endpoint“ der Analyse.

Obigen Ausführungen gemäß lautet Hypothese 2:

Hypothese 2: In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit PHN wird eine Interaktion zwischen Areal und QST-Parameter erwartet.

Wenn Hypothese 2 auf dem entsprechenden Signifikanzniveau nicht abgelehnt werden kann, soll untersucht werden, inwieweit sich verschiedene Gruppen von Parametern über die Areale hinweg unterscheiden. Dazu werden Hypothesen 2a bis 2c formuliert.

Hypothese 2a: In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit PHN wird eine Interaktion zwischen Areal und QST-Parameter hinsichtlich thermischer und mechanischer Detektions- und Schmerzschwellen erwartet.

Hypothese 2b: In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit PHN wird eine Interaktion zwischen Areal und QST-Parameter hinsichtlich der beiden Tests „wind-up-Ratio“ und „Stimulus-Response-Funktion“ erwartet.

Hypothese 2c: In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit PHN wird eine Interaktion zwischen Areal und QST-Parameter hinsichtlich dynamisch mechanischer Allodynie erwartet.

Auf Grund der in Abschnitt 2.2.3.4. berichteten Befunde zu sensorischen Symptomen im kontralateralen Areal bei PHN könnten mögliche Symptome im betroffenen Areal bei einem intraindividuellen Vergleich nicht erkannt werden. Aus diesem Grund werden PHN-Patientinnen und -Patienten zusätzlich mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hinsichtlich dieses interindividuellen Vergleichs werden ebenfalls zwei „primary endpoints“ festgelegt. In der ersten Hypothese dieses neuen Vergleichs, d. h. der insgesamt dritten Hypothese, werden die gleichen signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Detektions- und Schmerzschwellen sowie Parametern, die zentralnervöse Veränderungen anzeigen sollen, formuliert wie in Hypothese 1. In Hypothese 3 ist der Bezugspunkt jedoch eine Kontrollgruppe und nicht das kontralaterale Areal. Die Betroffenen sollten sich in T_{1bA} deutlich von der Kontrollgruppe unterscheiden. Analog zu Hypothese 1 wird mit Bezug auf Hypothese 3 eine Beziehung zwischen sensorischen Symptomen und Spontanschmerz bei Personen mit PHN vermutet. Hypothese 3 lautet daher:

Hypothese 3: Die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit PHN zeigt im betroffenen Areal (T_{1bA}) signifikant erhöhte thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen sowie signifikant erhöhte Werte in den QST-Parametern, die auf zentralnervöse Veränderungen hinweisen, gegenüber der Kontrollgruppe.

Hypothese 3a zur Beziehung zwischen den sensorischen Symptomen und dem Spontanschmerz ist folgendermaßen formuliert:

Hypothese 3a: Die bei der Gruppe der Betroffenen im Vergleich zur Kontrollgruppe in T1_{bA} gefundenen, signifikant erhöhten thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen sowie signifikant erhöhten Werte in den QST-Parametern, die auf zentralnervöse Veränderungen hinweisen, korrelieren positiv mit der Intensität der Schmerzen im Zeitraum von 48 Stunden vor der Messung.

Ein zentralnervöser Mechanismus, der sich auf weitere Areale zusätzlich zum T1_{bA} auswirkt, sollte zu Unterschieden im Vergleich zur Kontrollgruppe führen, die in mehreren Arealen erkennbar sind. Allerdings wird, wie bereits an Hypothese 2 zu erkennen war, angenommen, dass die Unterschiede zur Kontrollgruppe in den anderen Testarealen nicht so deutlich sind wie in T1_{bA}. In T4_{Hd}, also am Handrücken, sollten die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen am geringsten sein. Daher kann auch für den Vergleich zwischen Betroffenen und Gesunden eine Interaktion vermutet werden. Hypothese 4 lautet daher:

Hypothese 4: Es wird eine signifikante Interaktion zwischen Testareal und Gruppe erwartet.

Wenn Hypothese 4 mit dem entsprechenden Signifikanzniveau nicht abgelehnt werden kann, soll untersucht werden, inwieweit Interaktionen zwischen Testareal und Gruppe für die verschiedenen Gruppen von Parametern beobachtbar sind.

Hypothese 4a: Es wird eine signifikante Interaktion zwischen Testareal und Gruppe hinsichtlich der Detektions- und Schmerzschwellen für mechanische und thermische Reize erwartet.

Hypothese 4b: Es wird eine signifikante Interaktion zwischen Testareal und Gruppe hinsichtlich der beiden Tests „wind-up-Ratio“ und „Stimulus-Response-Funktion“ erwartet.

Hypothese 4c: Es wird eine signifikante Interaktion zwischen Testareal und Gruppe hinsichtlich der dynamisch mechanischen Allodynie erwartet.

Nach dem Modell von Fields et al. (1998) ist zudem anzunehmen, dass sich Gruppen hinsichtlich erhöhter und verringerter Sensibilität innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten (im Folgenden „PHN-Gruppe“ genannt) bilden lassen (siehe Abschnitt 2.2.3.5.). In der vorliegenden Untersuchung wurden zunächst in Hypothesen 1 bis 4 Erwartungen an sensorische Schwellen der *Gesamtgruppe* der Betroffenen beschrieben, die aus dem mehrfach berichteten Befund einer

Deafferenzierung peripherer Nervenfasern bei Postherpetischer Neuralgie resultieren (siehe Abschnitt 2.2.3.4.). Wie in der Untersuchung von Rowbotham et al. (1996b) könnten jedoch einige Betroffene Anzeichen erhöhter Sensibilität zeigen, die ebenfalls aus der Deafferenzierung resultieren kann (siehe Abschnitt 2.2.3.4.). In der vorliegenden Untersuchung wird eine solche Analyse auf deskriptivem Niveau vorgenommen, da nicht zu vermuten ist, dass die für diese Untersuchung realisierbare Gruppengröße ($n < 30$) ausreicht, um eine weitere Gruppe innerhalb der Patientinnen und Patienten zu extrahieren, die zum Gruppenmittelwert entgegengesetzte Effekte zeigt. Daher soll hier eine deskriptive Hypothese im Hinblick auf Personen mit erhöhter Sensibilität (Gruppe A in Abschnitt 2.2.3.5.) formuliert werden. Da diese Hypothese keinen statistischen Test erfordert, wird sie nicht mit in den „serial gatekeeping“-Prozess aufgenommen. Bislang konnten hinsichtlich erhöhter Sensibilität der peripheren Nervenfasern lediglich eine Hypererregbarkeit der C-Nozizeptoren im Zusammenhang mit Symptomen der PHN festgestellt werden. Daher sollen zur Untersuchung, ob eine solche erhöhte Sensibilität bei einer Subgruppe mit PHN vorliegt, die individuellen, z-standardisierten Schmerzschwellen für Hitzereize genutzt werden, welche einen Hinweis auf eine erhöhte Sensibilität der C-Nozizeptoren geben (Abschnitt 2.2.3.5.). Zur Untersuchung der Unterschiede zwischen verschiedenen Arealen sollen die z-standardisierten Differenzen genutzt werden. Es ist anzunehmen, dass Unterschiede zwischen den Arealen in der Kontrollgruppe als Norm genutzt werden können. Daher werden die Differenzen zwischen den Arealen individueller PHN-Patientinnen und -Patienten an dem Mittelwert der gleichen Differenzen in der Kontrollgruppe z-standardisiert. Eine deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwelle in $T1_{bA}$, verglichen mit einem anderen Testareal, bei Personen mit PHN im Vergleich zu Kontrollpersonen sollte sich in einem z-Wert $> 1,96$ bei einer Differenzbildung zwischen dem jeweiligen Testareal und $T1_{bA}$ widerspiegeln. Hypothese I wird daher folgendermaßen formuliert:

Hypothese I: Anhand der individuellen QST-Daten lassen sich Personen mit PHN erkennen, die in den sensorischen Tests z-standardisierte Differenzen $> 1,96$ zwischen den Hitzeschmerzschwellen in den drei Testarealen $T2_{kA}$, $T3_{bS}$ und $T4_{Hd}$ und dem betroffenen Areal $T1_{bA}$ aufweisen.

Die deskriptive Hypothese hinsichtlich der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nutzt eine Standardisierung der individuellen Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$ am Mittelwert der Kontrollgruppe. In diesem Vergleich zeigt ein Wert größer als 1,96 für die Schmerzschwelle eine Sensitivierung an. Hypothese II lautet daher:

Hypothese II: Anhand der individuellen QST-Daten lassen sich Personen mit PHN erkennen, die, verglichen mit der Kontrollgruppe, Werte $> 1,96$ in den z-standardisierten Verteilungen der Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$ aufweisen.

Eine detaillierte Erfassung der sensorischen Symptome auf Ebene der individuellen QST-Daten soll zu einer Bildung von Subgruppen mit charakteristischen Profilen genutzt werden. Dabei sollen die Häufigkeiten von Symptomen und Symptomgruppen, die auf mögliche zugrunde liegende Mechanismen hinweisen, innerhalb der Subgruppen zusammen mit subjektive Angaben zum chronischen Schmerz dargestellt werden. Wie bereits bei der Darstellung des Modells von Fields et al. (1998) in Abschnitt 2.2.3.5. deutlich wurde, ist anzunehmen, dass eine Bildung von Subgruppen hinsichtlich möglicher (Kombinationen von) Mechanismen sinnvoll sein könnte. Da zu einer statistischen Absicherung von Differenzen innerhalb der Subgruppen eine hohe Anzahl von an dieser Studie teilnehmenden Personen benötigt werden würde, wird auf eine inferenzstatistische Formulierung zu Einteilungen innerhalb der Subgruppen verzichtet. Es wird jedoch vermutet, dass Kombinationen von Symptomen entdeckt werden können, die bei mehreren Betroffenen auftreten.

Sequentielle Entscheidung („Serial gatekeeping“) für die QST-Hypothesen

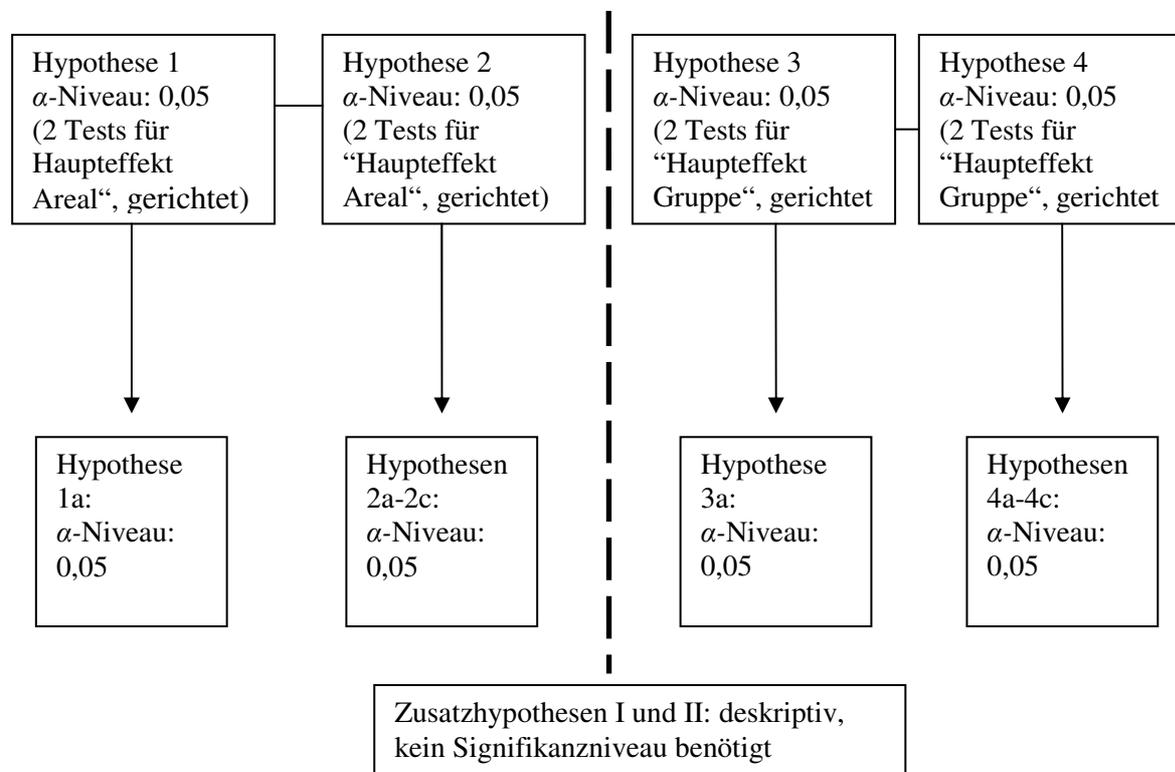


Abb. 3.1: „Serial gatekeeping“ für die QST-Hypothesen

3.2. Hypothesen zur Verbindung von QST und EEG

Wie in Abschnitt 2.3.2. erläutert wurde, werden bei erhöhten sensorischen Schwellen häufig niedrigere Amplituden des N2-P2-Komplexes laser-evozierter Potenziale (LEP) im Vergleich zu gesunden Personen gefunden, wohingegen eine erhöhte Sensibilität für externe Reize mit höheren Amplituden dieses N2-P2-Komplexes zu korrespondieren scheint. Ähnlich wie bei Hypothese 1 kann jedoch auch für die LEP und ULEP (ultraspäte laser-evozierte Potenziale) vermutet werden, dass bei der Mehrheit der Betroffenen eine Amplituden*minderung* eine Rolle spielt, die mit der vermutlich häufig stattfindenden Deafferenzierung einhergeht (Truini et al., 2008). Bei einem sich unilateral ausbreitenden Schmerz wie bei Postherpetischer Neuralgie können zusätzlich Unterschiede zwischen betroffenem und homologem Areal auf der kontralateralen Seite vermutet werden; andererseits wurde bereits in Abschnitt 3.1. darauf hingewiesen, dass auch das kontralaterale Areal sensorische Auffälligkeiten zeigen könnte. Die bisherigen Ausführungen zeigen, dass Hypothesen zur Untersuchung der LEP und ULEP in Analogie zu den Hypothesen für die QST formuliert werden können.

In der Diplomarbeit von Marcel Franz (2009), die im Rahmen der hier beschriebenen Untersuchung betreut wurde, wurden die erhobenen LEP und ULEP analysiert. Hypothesen für die Analyse der EEG-Daten wurden in Zusammenarbeit mit Marcel Franz entwickelt und sind ebenfalls in der von ihm verfassten Arbeit detailliert beschrieben. An dieser Stelle sollen daher mit Verweis auf die genannte Diplomarbeit lediglich Hypothesen zur Verbindung der Erkenntnisse beider Untersuchungen formuliert werden. In der Analyse von Franz (2009) wurde deutlich, dass PHN mit einer deutlichen Amplitudenreduktion der LEP einhergeht, was auf einen Verlust nozizeptiver A δ -Nervenfaserendigungen hinweisen könnte. Auf Grund dieser Amplitudenreduktion wurden lediglich bei drei Betroffenen in einem der beiden untersuchten Areale LEP gemessen, die ein Verhältnis der maximalen Amplitude des LEP zur mittleren Baselineaktivität des EEG-Signals von mindestens 3:1 hatten. Ein solches „Signal-Rausch-Verhältnis“ war ein Einschlusskriterium zur weiteren Analyse der mittleren evozierten Potenziale (Franz, 2009). Die ULEP divergierten dagegen nicht signifikant von den ULEP der alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollgruppe. Somit müssen Hypothesen zu einer Verbindung von EEG und QST auf die ULEP beschränkt werden, da für Aussagen zu QST und LEP keine ausreichende Datenbasis vorhanden ist. Aussagen zu spezifischen Verhaltensdaten der EEG-Analyse (Reaktionen auf die Laserhitzereize, siehe Abschnitt 4.5.2.) können jedoch genutzt werden, da sie Anteile sowohl nozizeptiver A δ - als auch C-Nervenfaserendigungen enthalten (Franz, 2009).

Bei der Hypothesenbildung zur Verbindung von QST und EEG wird davon ausgegangen, dass Unterschiede zwischen den Betroffenen und Gesunden, die auf der Ebene der QST deutlich wurden, sich auch in den ULEP spiegeln. So sollten in der QST gemessene Anzeichen von verringerter Sensibilität in thermischen und mechanischen Tests im betroffenen Areal (Hypothesen 1 und 3) mit entsprechenden Anzeichen von Deafferenzierung in den untersuchten, ultraspäten laser-evozierten Potenzialen einhergehen: diese Anzeichen können weniger deutliche ULEP oder aber eine Reduktion in der Anzahl gespürter Laserreize und somit auch der Anzahl auswertbarer evozierter Potenziale sein. Daher beziehen sich Hypothesen 5 und 6 nicht nur auf die Amplitudenminderung der ULEP, sondern auch auf eine Reduktion in der Anzahl gespürter Laserhitzereize. Die postulierten Korrelationen zwischen QST- und EEG-Ergebnissen sollten für beide in der EEG-Untersuchung getesteten Areale vorhanden sein, da in $T2_{kA}$ sowohl in der QST als auch in der EEG-Messung weniger starke Anzeichen eines Sensibilitätsverlusts erwartet werden. Auswirkungen der PHN auf Latenzen der LEP und ULEP scheinen weniger deutlich zu sein als auf die Amplituden (Iannetti et al., 2005; Truini et al., 2008), weshalb für die Latenzen keine Unterschiede erwartet werden. Die EEG-Untersuchung wird in der hier vorgenommenen Analyse als ein neuer Test angesehen, der nicht in den Entscheidungsbaum der QST-Analyse aufgenommen werden muss. Allerdings soll auch für die EEG-Analyse die α -Fehler-Kumulation vermieden werden, weshalb auch für die Tests der Verbindung von EEG und QST die Methode des „serial gatekeeping“ angewandt wird (siehe Abbildung 3.2). Dies führt zu folgenden Hypothesen:

Hypothese 5: Es existiert im betroffenen Areal ($T1_{bA}$) eine signifikante, negative Korrelation zwischen Detektions- und Schmerzschwellen für mechanische und thermische Reize in der QST und der Amplitudenhöhe der ULEP oder der Anzahl gespürter Laserhitzereize bei der Gruppe der Betroffenen.

Hypothese 6: Es existiert im kontralateralen Areal ($T2_{kA}$) bei der Gruppe der Betroffenen eine signifikante, negative Korrelation zwischen Detektions- und Schmerzschwellen für mechanische und thermische Reize in der QST und der Amplitudenhöhe der ULEP oder der Anzahl gespürter Laserhitzereize.

Truini et al. (2008) fanden in ihrer Untersuchung zu LEP und ULEP bei Personen mit PHN einen Zusammenhang zwischen Reduktion der LEP- und ULEP-Amplitude und dem berichteten Spontanschmerz. Daher wird ein Zusammenhang zwischen Reduktion der Amplituden der ULEP und Spontanschmerz formuliert (Hypothesen 5a und 6a). Vergleichbar zur QST wird der

Spontanschmerz über die in der VAS angegebene mittlere Schmerzintensität während der letzten 48 Stunden operationalisiert. Die Hypothesen 5a und 6a können nach der Methode des „serial gatekeeping“ nur getestet werden, wenn sich in Hypothesen 5 und 6 ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen QST-Auffälligkeiten und ULEP bzw. Anzahl gespürter Laserhitzereize zeigt.

Hypothese 5a: Es existiert eine signifikant negative Korrelation zwischen den Amplituden der ULEP in T1_{bA} und der Intensität der Schmerzen im Zeitraum von 48 Stunden vor der Messung bei der Gruppe der Betroffenen.

Hypothese 6a: Es existiert eine signifikant negative Korrelation zwischen den Amplituden der ULEP in T2_{kA} und der Intensität der Schmerzen im Zeitraum von 48 Stunden vor der Messung bei der Gruppe der Betroffenen.

Teilnehmende, die hinsichtlich ihrer QST-Ergebnisse den als „Gruppe A“ bezeichneten Personen mit übererregbaren Nozizeptoren zugeordnet werden konnten (siehe Abschnitt 2.2.3.5.), sollten höhere Amplituden der ULEP in den Arealen T1_{bA} und T2_{kA} zeigen als die anderen PHN-Patientinnen und -Patienten. Grund für diese Annahme ist, dass bei Hinweisen auf eine Sensibilisierung der C-Nozizeptoren (d. h. niedrigere Schmerzschwellen für Hitzereize) in der QST eine höhere Amplitude der ULEP im EEG erwartet wird (siehe Abschnitt 2.3.2.). Da eine geringe Anzahl von Personen erwartet wird, die sich Gruppe A zuordnen lassen, werden keine Hypothesen zu diesem Zusammenhang formuliert.

Für mechanische Hyperalgesie (Anzeichen zentraler Sensitivierung) wurden reduzierte (Valeriani et al., 2003) oder erhaltene (Garcia-Larrea et al., 2002; Treede et al., 2003) LEP-Amplituden gefunden, wobei die Hinweise auf einen Erhalt der LEP überwiegen. Die Existenz dynamisch mechanischer Allodynie (Anzeichen zentraler Reorganisation) geht im Vergleich zu Schmerzen ohne Allodynie ebenfalls mit stärker erhaltenen LEP einher (Garcia-Larrea et al., 2002). Dies deutet darauf hin, dass sowohl zentrale Sensitivierung als auch zentralnervöse Reorganisation mit erhaltenen Amplituden der LEP einhergehen könnten. In der vorliegenden Arbeit kann aus oben genannten Gründen kein Test eines solchen Zusammenhangs durchgeführt werden. Allerdings wird für die ULEP in der vorliegenden Arbeit ein ähnlicher Zusammenhang vermutet, da Garcia-Larrea et al. (2002) bei Personen mit Hyperalgesie oder Allodynie, nicht aber bei solchen ohne eines dieser Symptome, ULEP nach einer Laserstimulation fanden. Dieser Befund ist ungewöhnlich für eine Stimulation mit Laserreizen ohne die Beschränkung auf winzige Hautareale und könnte daher darauf hindeuten, dass Personen mit Anzeichen von

Hyperalgesie und Allodynie stärker erhaltene ULEP zeigen als Betroffene ohne diese Symptome. In der vorliegenden Arbeit werden LEP und ULEP anhand der individuellen Reaktionszeiten unterschieden (siehe Abschnitte 2.3.2. und 4.5.2.3.). Ein Durchgang („Trial“) wird je nach Reaktionszeit für das mittlere individuelle LEP (bei kurzer Reaktionszeit in dem Durchgang) oder ULEP (bei langer Reaktionszeit in dem Durchgang) genutzt. Entsprechend lautet die Hypothese:

Hypothese 7: Die Personen mit PHN, bei denen in der QST Anzeichen mechanischer Hyperalgesie oder dynamisch mechanischer Allodynie gefunden wurden, zeigen eine signifikant höhere Anzahl von Trials, die zur Bildung der mittleren ULEP genutzt werden, in $T1_{bA}$ als die anderen Personen mit postherpetischen Schmerzen.

Verbindungen zwischen ULEP auf der einen sowie QST auf der anderen Seite werden durch Angaben zur Qualität und Intensität der postherpetischen Schmerzen ergänzt, um ein möglichst vollständiges Bild von Symptomen, möglichen Mechanismen und empfundenen Schmerzen zu erhalten.

Sequentielle Entscheidung („Serial gatekeeping“) für die EEG-Hypothesen

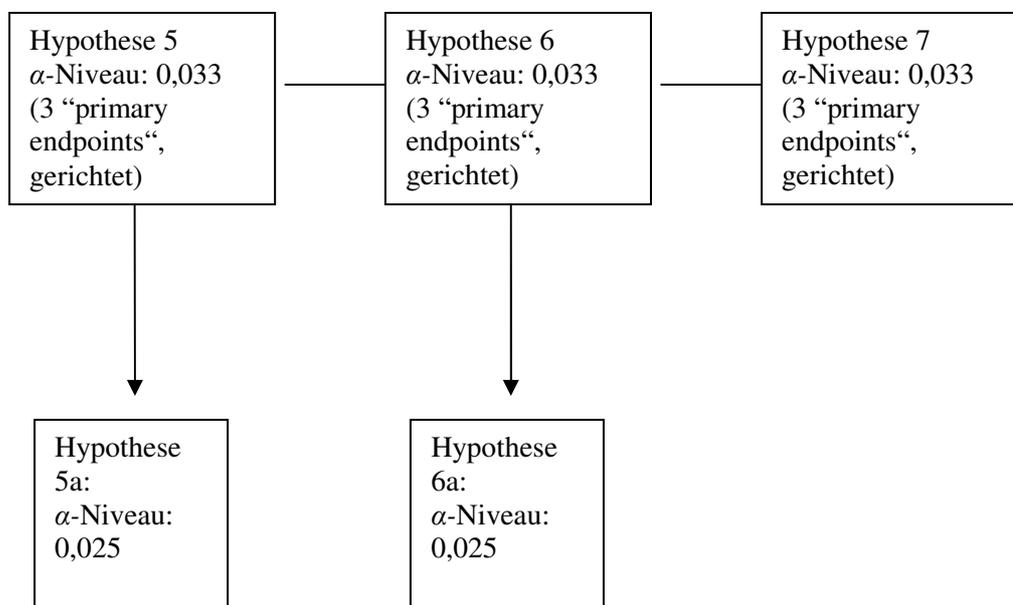


Abb. 3.2: „Serial gatekeeping“ für die EEG-Hypothesen

4. Methode

4.1. Stichprobe

An der Studie nahmen 25 Patientinnen und Patienten mit Postherpetischer Neuralgie sowie 25 alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollpersonen ohne chronische Schmerzen teil, von denen 23 in die endgültige QST-Analyse gingen. Zwei Personen der PHN-Gruppe brachen die Untersuchung vorzeitig ab, da ihnen die QST auf Grund ihrer starken chronischen Schmerzen unangenehm war. Die sechs Personen, bei denen PHN an der Stirn vorlag, wurden nicht mit in die EEG-Analyse aufgenommen, um Komplikationen bzw. Verfälschungen durch Interaktionen zwischen der EEG-Haube und dem schmerzenden Areal zu vermeiden.

Die Betroffenen wurden über Kooperationen mit der Klinik für Dermatologie und dermatologische Allergologie und der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Jena sowie über Anzeigen in Lokalzeitungen rekrutiert. Gesunde Teilnehmende wurden ebenfalls über Anzeigen in lokalen Zeitungen und über Aushänge, beispielsweise in Einkaufszentren, Veranstaltungsorten oder Apotheken, gewonnen.

Charakteristika sowie Ein- und Ausschlusskriterien für die PHN-Gruppe und die Kontrollgruppe werden einander im Folgenden tabellarisch gegenübergestellt.

Betroffene wurden in einem Interview zur Entstehung und Entwicklung ihrer Schmerzen befragt. Sie wurden gebeten, am Untersuchungstag Aufzeichnungen über bisherige Behandlungen und, falls vorhanden, labordiagnostische Untersuchungen mitzubringen. Zudem wurde von allen Teilnehmenden der PHN-Gruppe mindestens eine Person angegeben, bei der sie in ärztlicher Behandlung waren, um ihr die Unterlagen über die Tests zuzuschicken und sie bei Fragen zur Diagnose einer PHN kontaktieren zu können. Durch dieses Vorgehen konnte die Diagnose einer PHN auf klinischem Niveau (Opstelten et al., 2007) gestellt werden.

Tabelle 4.1: Überblick über die Stichprobe

Kriterien	PHN-Gruppe	Kontrollgruppe
Alter: Mittelwert Standard- abweichung Range	62,8 Jahre 10,0 Jahre 44 – 79 Jahre	62,3 Jahre 10,2 Jahre 44 – 86 Jahre
Anzahl (N) männlich (m) weiblich (w)	N = 23 10 13	N = 23 10 13
Dauer PHN (seit Ende des HZ)	24,30 ± 20,08 (Mittelwert ± Standardabweichung)	
Lokalisation des betroffenen Areals (PHN-Gruppe) bzw. des analogen Areal (Gesunde)	Torso links: 8 Torso rechts: 8 Oberarm links: 1 Stirn links: 2 Stirn rechts: 4	Torso links: 8 Torso rechts: 8 Oberarm links: 1 Stirn links: 2 Stirn rechts: 4
Einschluss	<ul style="list-style-type: none"> Schmerzen in dem ehemals von Herpes Zoster betroffenen Dermatom mindestens drei Monate nach dem Abheilen oder vier Monate nach dem Beginn des Exanthems (Dworkin & Portenoy, 1994) Zusätzlich eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Schmerzen erfordern Einnahme verschreibungspflichtiger Schmerzmittel ODER Schmerzen führen dazu, dass die Betroffenen in ärztlicher Behandlung sind (Dworkin, 2007) ODER Schmerzintensität ist mindestens ≥ 1 auf einer Skala von 0-10 (letzte 48 Stunden) und Schmerzen treten täglich oder mehrmals wöchentlich auf 	<ul style="list-style-type: none"> kein chronischer Schmerz im letzten Jahr keine Einnahme verschreibungspflichtiger Schmerzmittel keine schwerwiegenden Erkrankungen, die Einfluss auf das nozizeptive System haben könnten (z. B. Erkrankungen des Nervensystems / Stoffwechsels, Entzündungen) Intensität von Schmerzen oder unangenehmen Empfindungen $\leq 0,5$ auf einer Skala von 0-10 (Testtag), kein täglicher bzw. mehrmals wöchentlich auftretender Schmerz
Ausschluss	<ul style="list-style-type: none"> neuropathische Schmerzen anderer Ätiologie außer Herpes Zoster (z. B. Diabetes Mellitus) somatische Schmerzen, die stärker sind als postherpetischer Schmerz schwere progrediente Erkrankung, z. B. AIDS, Krebs Verständnisschwierigkeiten bei Instruktionen der Untersuchung klinisch relevante Depression 	analog zu PHN-Gruppe inklusive Vorliegen von Herpes Zoster oder Postherpetischer Neuralgie zum Untersuchungszeitpunkt

4.2. Fragebögen und Angaben zur Schmerzintensität

Die Teilnehmenden dieser Studie füllten verschiedene Fragebögen aus, die hier beschrieben werden sollen. Alle Fragebögen befinden sich im Anhang A auf der beigelegten CD.

I. Deutscher Schmerzfragebogen (DSF; Anhang A)

Der standardisierte Fragebogen der “Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes” (DGSS) wurde von dem Arbeitskreis „Standardisierung und Ökonomisierung in der Schmerztherapie“ der DGSS entwickelt und validiert (Nagel, Gerbershagen, Lindena & Pfingsten, 2002). Nagel et al. (2002) bescheinigen dem DSF eine gute Übereinstimmung mit ärztlicher Lokalisationsdiagnose, psychologisch-psychiatrischen Diagnosen und der ärztlichen Einordnung der Schmerzchronifizierung und somit eine gute Reliabilität und inhaltliche Validität. Er ist wegen seiner umfassenden Abfrage verschiedener Dimensionen des Schmerzes für eine gründliche Erfassung der Schmerzen bei Postherpetischer Neuralgie geeignet. Der Deutsche Schmerzfragebogen (DSF) erfasst neben Daten zur Person umfangreiche Informationen zu bisherigem Krankheitsverlauf und Behandlung, subjektiver Schmerzeinschätzung, Beeinträchtigung durch den Schmerz, schmerzlindernden und –verstärkenden Faktoren, depressiver Symptomatik (mittels der Allgemeinen Depressionsskala, ADS), Komorbidität, Medikamenteneinnahme, Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie Angaben zu Arbeits- und sozialer Situation (Nagel et al., 2002). Für die vorliegende Arbeit sind vor allem die detaillierten Angaben zum Schmerz (Dauer, Häufigkeit, Lokalisation, Qualität und Intensität; Fragen 24 und 27-31; siehe Anhang A) und zur Beeinträchtigung durch den Schmerz von Bedeutung. Die Fragen zu Rentenansprüchen durch die Erkrankung (Fragen 54 und 55), zur depressiven Symptomatik (Frage 42) und zur Medikamenteneinnahme (Fragen 38-40) wurden zur Kontrolle von Einflussfaktoren auf den Schmerz genutzt.

II. McGill-Schmerzfragebogen (MPQ; Anhang A)

Der von Melzack (1975) entwickelte McGill-Schmerzfragebogen (MPQ) ist ein anerkanntes Instrument zur Erfassung von mehreren Dimensionen des Schmerzerlebens (Radvila, Adler, Galeazzi & Vorkauf, 1987). Die Dimensionen des MPQ sind affektive, sensorische und bewertende Komponenten des Schmerzes. Dazu stehen in der hier verwendeten, deutschen Version des MPQ 60 Wörter in 20 Gruppen zur Verfügung, von denen so viele wie notwendig angekreuzt werden sollen, um den Schmerz am Ausfülldatum genau zu beschreiben. Zusätzlich sollen die Lokalisationen innerer und äußerer Schmerzen in einer Grafik angegeben werden. Dieser Fragebogen dient in der vorliegenden Studie dazu, häufige Beschreibungen postherpetischer Schmerzen zu ermitteln. Da teilweise hohe Korrelationen zwischen den drei

Dimensionen des MPQ gefunden wurden (Holroyd et al., 1992), wird auf eine Auswertung des McGill hinsichtlich der drei Komponenten des Fragebogens verzichtet, sondern es werden lediglich die Häufigkeiten der genannten Adjektive miteinander verglichen.

III. Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS; Anhang A)

Die LANSS Schmerzskala besteht aus einem Interview und einer klinischen Prüfung. Sie wurde für Patientinnen und Patienten entwickelt, bei denen hauptsächlich neuropathische Mechanismen das Schmerzerleben zu bestimmen scheinen und trennen mit einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 80% neuropathische von nozizeptiven Schmerzen (Bennett, 2001). Die Interne Konsistenz beträgt 0,74 (Cronbach's Alpha). Fünf Fragen dienen der Feststellung von Parästhesien, Hinweisen auf Interaktion mit dem sympathischen Nervensystem, dynamisch mechanischer Allodynie, brennendem Dauerschmerz und Schmerzen von einschließender, krampfartiger Qualität. Die klinische Prüfung auf dynamisch mechanische Allodynie und mechanische Hyperalgesie fanden in der vorliegenden Studie nicht im Rahmen der LANSS statt, da in der QST die gleichen Tests im Rahmen einer ausführlicheren Untersuchung durchgeführt wurden. Die Beschreibungen in der LANSS ergänzen die Adjektive im McGill und die Angaben im DSF um die speziell neuropathische Komponente postherpetischer Schmerzen.

IV. Beck-Depressions-Inventar (BDI; Anhang A)

Chronische Schmerzen scheinen häufig mit Depression einherzugehen (Craig, 2006; Tunks, Crook & Weir, 2008), und Depressionen haben vermutlich einen Einfluss auf Reaktionszeitmessungen (Iakimova et al., 2008; Schrijvers et al., 2008), wie sie zum Teil im Rahmen der QST und der EEG-Messung durchgeführt wurden. Daher füllten alle Teilnehmenden das Beck-Depressions-Inventar (BDI, Beck & Steer, 1987; Deutsche Version von Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995) aus. Das BDI ist ein weit verbreitetes Instrument zur Selbstbeurteilung hinsichtlich der Ausprägung depressiver Symptome (Hautzinger et al., 1995). Maximal können im BDI 63 Punkte erreicht werden. Ein Wert unter 11 Punkten gilt als unauffällig; Werte zwischen 11 und 17 deuten auf milde bis mäßige depressive Symptome hin. Werte ab 18 gelten als klinisch relevant (Hautzinger et al., 1995). Der BDI sollte trotz befriedigender Reliabilität (Cronbach's Alpha = 0,88) und Validität (Spearman-Brown-Korrelationen mit weiteren Selbstbeurteilungsverfahren zur Depression zwischen 0,71 und 0,89) nur als Hinweis auf eine mögliche depressive Auffälligkeit genutzt werden, da er zur Messung des Schweregrads bei Depressiven entwickelt wurde und nicht als Screeninginstrument zur Erkennung von Depressionen in der Normalbevölkerung (Hautzinger et al., 1995). Zusätzlich zum BDI werden in der vorliegenden Studie die Ergebnisse der im DSF integrierten

Allgemeinen Depressionsskala (ADS; Hautzinger & Bailer, 1993) genutzt, da sowohl BDI als auch ADS einige Items enthalten, die bei chronischen Schmerzen auch bedingt durch die Schmerzen mit einer hohen Punktzahl eingehen können, beispielsweise Fragen zur Genussfähigkeit, Arbeitsfähigkeit oder Beeinträchtigung des Schlafs.

V. Visuelle Analogskala (VAS)

Alle Teilnehmenden wurden gebeten, die empfundene Schmerzintensität zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns, am Ende der Untersuchung sowie als Mittelwert über die letzten 48 Stunden auf einer Visuellen Analogskala (VAS) anzugeben. Bei der VAS handelt es sich um eine Skala, auf deren Rückseite Werte von 0 bis 10 in Zentimeterabständen abgetragen sind. „0“ bedeutet „Kein Schmerz“ und „10“ steht für den maximal vorstellbaren Schmerz. Auf der Vorderseite wird die gleiche Skala mit schematischen Gesichtern dargestellt (siehe Abbildungen 4.1 und 4.2). Mit einem Schieber kann der Wert auf der Skala eingestellt werden, dem die empfundene Schmerzintensität entspricht. In der vorliegenden Studie wurde nicht die Skala mit der Bezifferung, sondern die Seite mit den Gesichtern dargeboten, um eine Beeinflussung der Teilnehmenden durch die Skalenwerte zu verhindern. Auf der Rückseite konnte dann die eingestellte Schmerzintensität beziffert werden.



Abb. 4.1: Vorderseite der Visuellen Analogskala (VAS). Die Vorderseite dient der Angabe zur Schmerzintensität durch die Betroffenen (Quelle: eigene Darstellung)



Abb. 4.2: Rückseite der Visuellen Analogskala (VAS). Die Rückseite gibt den Untersuchenden die Information zur Angabe der Schmerzintensität durch die Betroffenen als Zahl wieder (Quelle: eigene Darstellung)

VI. Interview mit Leitfaden und Fragebogen zu Post-Zoster-Schmerzen (Anhang A)

Vor dem Beginn einer Untersuchung wurde ein Interview mit den jeweilig Teilnehmenden durch die Studienleiterin durchgeführt. Im Interview wurde anhand eines von der Studienleiterin selbst erstellten Leitfadens ein erster Überblick über mögliche Ein- und Ausschlusskriterien erreicht, beispielsweise Existenz von Schmerzen am Messtag und in den letzten 48 Stunden, chronische Schmerzen oder bösartige Erkrankungen (z. B. Tumor), Immunerkrankungen und Einnahme von Medikamenten. Zudem wurde der spezifische Teil zu Postherpetischer Neuralgie eines umfassenden Fragebogens zum neurologischen Status („Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz“, DFNS) verwendet. In diesem Fragebogen wurde die Bezeichnung „Post-Zoster-Schmerz“ verwendet, die synonym mit dem Ausdruck „Postherpetischer Schmerz“ genutzt wird. Der Fragebogen des DFNS dient einer genauen Erfassung des Schmerzbeginns und -verlaufs. Dabei werden Koinzidenz mit dem Auftreten des Exanthems, Beschreibung von Schmerzen und Exanthem während des Herpes Zoster, Dauer des Exanthems sowie Medikation während des Herpes Zoster (schmerzspezifisch und antiviral) erfragt. Das Interview sollte die Diagnose einer PHN weiter absichern.

4.3. Materialien der QST

Im Folgenden werden die Geräte vorgestellt, die zur Messung der in Abschnitt 2.3.1. beschriebenen sensorischen Schwellen verwendet wurden. Die hier beschriebenen QST-

Materialien wurden entsprechend der standardisierten QST-Batterie von Rolke et al. (2006a,b) ausgewählt.

I. Thermostimulator

Zur Messung der *thermischen Detektions- und Schmerzschwellen* wurde ein Thermostimulator genutzt (Rolke et al., 2006a). In der vorliegenden Studie wurde der *Thermo Sensory Analyzer (TSA II, Medoc, Israel)* verwendet (siehe Abbildung 4.3).



Abb. 4.3: Thermostimulator mit Thermode (links) und PC mit Stimulationsprogramm (rechts). Der Thermostimulator und der PC sind durch ein Kabel miteinander verbunden (nicht abgebildet; Quelle: Internetreferenz I).

Der Thermostimulator ist mit einer Thermode verbunden, die auf der zu untersuchenden Körperstelle angebracht wird (siehe Abbildung 4.4). Die Thermode besteht aus Halbleiterverbindungen, die bei Stromdurchfluss eine Temperaturdifferenz erzeugen (Peltier-Elemente). In der hier beschriebenen Messung betrug die Kontaktfläche der Thermode 9 cm².



Abb. 4.4: Thermode. Die Temperatur der Kontaktfläche mit der Haut wird durch das Stimmulationsprogramm mittels Stromfluss bestimmt. (Quelle: Geber et al., 2009)

Mit dem Thermostimulator werden 5 der insgesamt 13 QST-Parameter erfasst: Kälte- und Wärmedetektionsschwellen, die Schwelle zur Erkennung von Temperaturunterschieden sowie Hitze- und Kälteschmerzschwellen. Für alle Schwellen beträgt der Temperaturanstieg $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro Sekunde. Zu Beginn einer Untersuchung beträgt die Temperatur der Thermode $32\text{ }^{\circ}\text{C}$. So genannte „Cut-off“-Temperaturen, d. h. Temperaturen, die als Ober- und Untergrenze der Temperaturmessung eingestellt wurden, waren in der hier beschriebenen Messung $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Untergrenze) und $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Obergrenze; Rolke et al., 2006a).

II. Von Frey Filamente

Die taktile Detektionsschwelle wird mit einem Set standardisierter von Frey Filamente (*Optihair2-Set*, Marstock Nervtest, Deutschland) mit 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 und 256 mN gemessen. Die Abstände hinsichtlich der ausgeübten Kraft zwischen den einzelnen Filamenten entsprechen der vermuteten exponentiellen Beziehung zwischen Stimulusintensität und Empfindung (Stevens, 1961). Die optischen Glasfasern der von Frey Filamente werden auf die Haut aufgesetzt, wobei sie sich durchbiegen (siehe Abbildung 4.4). Bei dem Aufsetzen der Filamente wird eine Kraft ausgeübt, die von der Festigkeit des Filaments abhängig ist und konstant bleibt, sobald die Beugung des Filaments begonnen hat (Fruhstorfer, Gross & Selbmann, 2001). Verschiedene Faserdurchmesser sind notwendig, um die verschiedenen Abstufungen ausgeübter Kraft zu realisieren. Das freie Ende jeder dieser Glasfasern trägt eine

winzige Epoxyperle (Durchmesser 0,30 - 0,45 mm), damit eine weitgehend konstante Kontaktfläche auch bei verschiedenen Faserdurchmessern gewährleistet wird (siehe Internetreferenz II). Durch die abgerundeten Faserenden werden scharfe Kanten vermieden, die eine erleichterte Aktivierung von Nozizeptoren hervorrufen können (Rolke et al., 2006a; Keizer, Fael, Wierda & van Wijhe, 2008).



Abb. 4.5: Aufsetzen eines von Frey Filaments auf den Handrücken. Sobald sich die optische Glasfaser durchbiegt, wird eine Kraft ausgeübt, die von der jeweiligen Faserstärke abhängt (Quelle: Daubländer, Pfau, Rolke & Treede, 2007).

III. Standardisierte Nadelreizstimulatoren

Mithilfe der Nadelreizstimulatoren der QST lassen sich mechanische Schmerzschwellen und sensorische Zeichen zentralnervöser Veränderungen ermitteln (Rolke et al., 2006a). Sie werden bei der Durchführung von drei Subtests der QST benötigt. In der vorliegenden Arbeit wurden sieben gewichtete Nadelreizstimulatoren mit abgeflachter Kontaktfläche sowie standardisierten Stimulusintensitäten von 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN verwendet (siehe Abbildung 4.6). Auch diese Stimuli werden wie die von Frey Filamente exponentiell in der Intensität gesteigert, um einen linearen Anstieg in der Empfindung zu erzeugen (Stevens, 1961). Die Nadelreizstimulatoren wurden von dem „Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)“ zur Verfügung gestellt.

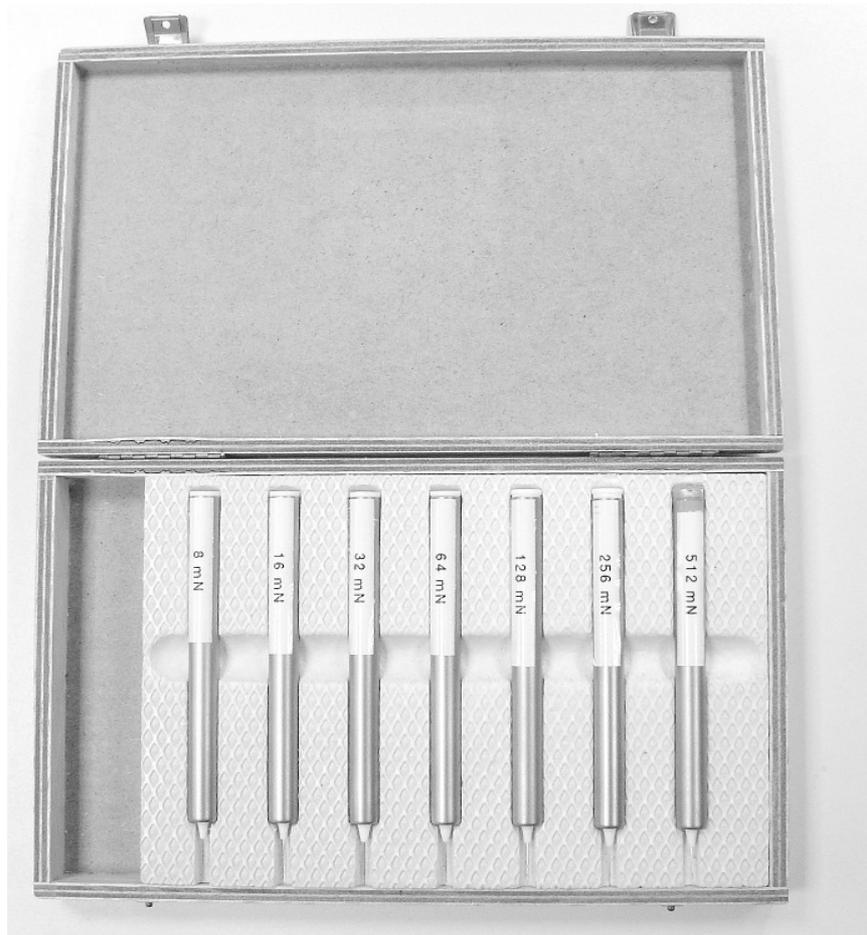


Abb. 4.6: Set der sieben Nadelreizstimulatoren (Quelle: eigene Darstellung)

Je nach verwendeter Intensität des Stimulus wird das Aufsetzen der abgeflachten Kontaktfläche (Durchmesser: 0,25 mm) als „spitz“ oder „stumpf“ empfunden. Die beim Aufsetzen des Nadelreizstimulators ausgeübte Kraft wird durch ein Niederdrücken des Gewichts realisiert (siehe Abbildung 4.7).



Abb. 4.7: Aufsetzen eines Nadelreizstimulators: durch Herunterdrücken der Metallhülle wird mithilfe eines eingebauten Gewichts eine standardisierte Kraft ausgeübt (Quelle: eigene Darstellung).

IV. Materialien zur Erfassung dynamisch mechanischer Allodynie

Die Untersuchung von Schmerzen in Reaktion auf bewegliche, nicht schmerzhafte Reize wird mit drei Stimuli getestet, die auf der Haut bewegt werden (siehe Abbildungen 4.8 bis 4.10). Ein Wattebausch dient einer Stimulation mit sehr feiner Reizintensität (etwa 3 mN). Mittels eines Q-Tip (Wattestäbchens), der auf einem elastischen Plastikstreifen angebracht ist, wird die Reaktion auf weiche Stimuli etwas stärkerer Intensität (etwa 100 mN) gemessen, und ein weicher Make-up-Pinsel dient dem Aufbringen einer Kraft von 200 bis 400 mN (Rolke et al., 2006a; Ziegler et al., 1999). Auch diese drei Stimuli wurden in der vorliegenden Studie durch den DFNS bereitgestellt.



Abb. 4.8: Wattebausch zum Testen dynamisch mechanischer Allodynie. Mit dem an einem Stäbchen befestigten Wattebausch wird, ohne Druck auszuüben, über die Haut gestrichen (Quelle: eigene Darstellung).



Abb. 4.9: Q-Tip zum Testen dynamisch mechanischer Allodynie. Mit dem an einem elastischen Plastikstreifen befestigten Q-Tip wird mit leichtem Druck über die Haut gestrichen (Quelle: eigene Darstellung).



Abb. 4.10: weicher Make-up-Pinsel zum Testen dynamisch mechanischer Allodynie. Mit dem Pinsel wird leicht über die Haut gestrichen (Quelle: eigene Darstellung).

V. Stimmgabel zur Vibrationsmessung

Um die Detektionsschwelle für Vibrationsreize zu messen, wurde in der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit Rolke et al. (2006a) eine Stimmgabel genutzt (64 Hz Rydel-Seiffer, 8/8 Skala, KaWe, Deutschland). Die Vibrationsmessung ist die einzige Schwellenmessung, bei der lediglich gemessen wird, ab wann der Reiz *nicht mehr* gespürt wird. Dazu wird die Stimmgabel auf einem Knochenvorsprung im jeweiligen Testareal aufgesetzt (siehe Abbildung 4.11). Eine Skalierung von 0 bis 8 ermöglicht eine Angabe der Einheit, ab der die getestete Person nichts mehr spürt. Dabei ist 8 die Angabe für die noch maximal vorhandene Vibration, 0 symbolisiert die Beendigung der Vibration.



Abb. 4.11: Die Stimmgabel zur Vibrationsmessung wird auf einem Knochenvorsprung (hier: Processus styloideus ulnae) aufgesetzt. An den beiden oberen Enden der Stimmgabel sind Skalen zur Angabe der Vibrationsfrequenz in Einheiten von 0 bis 8 angebracht (Quelle: Daubländer et al., 2007)

VI. Druckalgometer

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle für Druckreize (Druckschmerzschwelle) wird ein so genanntes Druckalgometer (Somedic; Schweden) verwendet (siehe Abbildung 4.12), das auf einem Muskel aufgesetzt wird. Dieses Gerät war in der vorliegenden Arbeit mit einem Kontaktstempel von 1 cm² versehen und so eingestellt, dass ein kontinuierlicher Anstieg in der Druckintensität von 50 kPa pro Sekunde, d. h. etwa 0,5 kg pro Sekunde, realisiert wurde (Rolke et al., 2006a).



Abb. 4.12: Druckalgometer zur Messung der Druckschmerzschwelle (Quelle: Daubländer et al., 2007).

Die in der EEG-Untersuchung verwendeten Materialien sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

4.4. Materialien der EEG-Messung

Zur selektiven Stimulation von C-Fasern wurde in der vorliegenden Arbeit ein Thulium-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (*TmYAG-Laser*; BLM 800, BAASEL, Deutschland) mit einer Wellenlänge von 2,01 μm genutzt. Plaghki und Mouraux (2003) empfehlen den TmYAG-Laser zur selektiven Stimulation peripherer A δ - und C-Nervenfasern, da dieser ähnlich wie die ebenfalls zu diesem Zweck genutzten CO₂-Laser eine hohe Absorption und geringe Reflektion (< 10%) durch die menschliche Haut aufweist, aber im Unterschied zum CO₂-Laser kostengünstiger und mit einer geringeren Gefahr von Hautschädigungen durch starke Erhitzung der Hautoberfläche verbunden ist (Plaghki & Mouraux, 2003; Spiegel, Hansen & Treede, 2000). Mit dem TmYAG-Laser wurden in der vorliegenden Arbeit winzige Hautareale stimuliert, was durch eine Stimulation mit einem räumlichen Filter realisiert wurde (siehe Abbildung 4.13). Dieser Filter bestand in der vorliegenden Arbeit aus einer Aluminiumplatte mit Löchern von 0,15 mm² Fläche. Durch die starke Reduktion der normalerweise mit einem TmYAG-Laser stimulierten Fläche (5 bis 7 mm Durchmesser des Laserstrahls; Opsommer, 1999) wird die deutlich höhere Dichte der C-Fasern im Vergleich zu A δ -Fasern in der menschlichen, behaarten Haut genutzt, um selektiv C-Nervenfasern zu stimulieren (Ochoa & Mair, 1969a; Plaghki & Mouraux, 2003). Weiss und Miltner (2006) berichten, dass C-Fasern eine etwa 3- bis

5-mal höhere Dichte in menschlicher Haut besitzen als A δ -Fasern. Daher steigt die Wahrscheinlichkeit, mit einer Laserstimulation primär C-Fasern zu reizen, mit abnehmender Größe des Stimulationsareals. Theoretisch sollte bei einer Größe von 0,21 mm² für das Stimulationsareal die Wahrscheinlichkeit, A δ -Fasern zu stimulieren, etwa 0 sein (Plaghki & Mouraux, 2003). Informationen über die jeweils stimulierte Nervenfaserverendigung lassen sich aus Reaktionszeitgeschwindigkeiten für diese Stimulation berechnen. A δ -Fasern gehen mit kürzeren Reaktionszeiten einher als C-Fasern (Opsommer et al., 2001), weshalb sich die Auswertung der evozierten Potenziale nach einer Stimulation winziger Hautareale an der Häufigkeitsverteilung der Reaktionszeiten orientiert (Bragard et al., 1996; Opsommer et al., 2001; Weiss & Miltner, 2006). Opsommer et al. (2001) fanden trotz eines Stimulationsareals von 0,23 mm² noch eine bimodale Verteilung der Reaktionszeiten, weshalb Plaghki und Mouraux (2003) die Wahrscheinlichkeit einer A δ -Faser-Stimulation bei 0,21 mm² möglicherweise unterschätzt haben. Dennoch ist anzunehmen, dass vor allem C-Fasern mit dieser Methode stimuliert werden.



Abb. 4.13: räumliche Filterung der Laserenergie durch eine Aluminiumplatte, in die winzige Löcher gebohrt wurden (Quelle: Weiss & Miltner, 2006).

Die Vorteile einer Stimulation winziger Hautareale mit einem Laser im Vergleich zu anderen Methoden selektiver C-Faser-Stimulation wurden von Weiss und Miltner (2006) beschrieben und sollen hier nicht näher erläutert werden.

4.5. Untersuchungsablauf

Am Anfang jeder Untersuchung stand ein etwa 20minütiges Gespräch zwischen der Studienleiterin und der teilnehmenden Person. In diesem Gespräch wurden Teilnehmende über

die Inhalte und Abläufe der Messungen informiert und unterzeichneten für jeden der beiden Untersuchungsteile (EEG- und QST-Messung) eine Einwilligungserklärung, in der sie darüber informiert wurden, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen von dem Experiment zurücktreten könnten (siehe Anhang A). Allen Teilnehmenden wurden die gleichen Fragebögen zum Ausfüllen gegeben. In Interviewform wurden bei den Patientinnen und Patienten Details zur Entstehung und zum Verlauf ihrer Schmerzen erfragt (siehe Abschnitt 4.2.). Die gesunden Kontrollpersonen wurden mittels des Leitfadens interviewt, um mögliche Ausschlusskriterien zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.2.).

Den Patientinnen und Patienten wurden nach dem matched-pairs-Prinzip gesunde Personen zugeordnet, die in den gleichen Arealen und nach dem gleichen Ablauf der beiden Untersuchungsteile getestet wurden. Zwischen QST und EEG-Messung wurde eine Pause von mindestens einer Stunde gelegt

4.5.1. Ablauf der QST-Messung

Der Ablauf der QST wurde ebenso wie die verwendeten Geräte (siehe Abschnitt 4.3.) entsprechend den Angaben von Rolke et al. (2006a,b) gestaltet. Mit der standardisierten QST-Batterie von Rolke et al. (2006a) werden in sieben validierten Subtests 13 Parameter peripherer und zentralnervöser Veränderungen in der Verarbeitung somatosensorischer Information untersucht. Die Tests wurden in einem ruhigen Raum mit einer Durchschnittstemperatur von $23,1 \pm 1,3$ °C zu Beginn und $23,5 \pm 1,3$ °C am Ende der QST durchgeführt. Die Teilnehmenden lagen auf einer bequemen Untersuchungsliege und wurden an den aktuell nicht getesteten Stellen zugedeckt, um zu vermeiden, dass sie sich während der Tests abkühlten. Die meisten Personen der PHN-Gruppe ($n = 21$) und alle Kontrollpersonen wurden in vier Arealen getestet. Bei den beiden Personen, für die nur Daten von drei Arealen vorliegen, hatte eine Patientin zu starke Schmerzen, um die Tests in vier Arealen durchzuführen. Der andere Patient war nur für eine QST mit kürzerem zeitlichen Aufwand zu gewinnen, als bei vier Arealen zu realisieren gewesen wäre. In den vier Arealen wurden alle Tests mit Ausnahme der „Stimulus-Response-Funktion“ (siehe unten) durchgeführt; die „Stimulus-Response-Funktion“ wurde wegen der langen Dauer dieses Tests nur in drei Arealen bestimmt. Bei den Patientinnen und Patienten wurde zuerst eine zu dem betroffenen Areal kontralaterale Stelle in dem gleichen Segment und mit gleicher Entfernung zur Wirbelsäule getestet ($T2_{kA}$). Die zweite Messung fand im betroffenen Areal statt ($T1_{bA}$). Das nächste getestete Areal befand sich etwa 12 cm unter- oder oberhalb des betroffenen Areals auf der gleichen Körperseite ($T3_{bS}$). Zuletzt wurden die Tests am Handrücken der betroffenen Körperseite durchgeführt ($T4_{Hd}$). Ein Subtest wurde in der beschriebenen

Reihenfolge in jedem Areal durchgeführt, bevor der nächste Subtest begonnen wurde. Alle Areale wurden mit einem Dermoskript-Stift (pfm AG, Deutschland) markiert und ihr Abstand zur Wirbelsäule wurde auf einem Protokoll vermerkt. Bei den Kontrollpersonen wurden die Tests in den gleichen Arealen und der gleichen Reihenfolge wie bei den ihnen zugeordneten Patientinnen und Patienten durchgeführt. Alle QST-Subtests wurden zuerst am Handrücken der später nicht getesteten Körperseite demonstriert, um die Teilnehmenden mit den Stimuli und dem Ablauf der Tests vertraut zu machen. Während der Tests wurden die Teilnehmenden gebeten, ihre Augen zu schließen oder den Blick auf einen Punkt an der Wand zu konzentrieren, um eine Beeinflussung der Testergebnisse durch Zusehen bei der Durchführung der Messung zu vermeiden. Die gesamte QST dauerte etwa 2,5 bis 3 Stunden pro Person.

Zu Beginn der Tests gaben die Teilnehmenden ihre aktuellen Schmerzen auf der VAS an (siehe Abschnitt 4.2.). Zudem wurde die Körpertemperatur in den vier Arealen mit einem Stirn-Thermometer (Beurer GmbH, Deutschland) gemessen.

1. Thermische Detektions- und Schmerzschwellen (CDT, WDT, TSL, PHS, CPT und HPT)

Der erste Teil der QST-Batterie dient der Ermittlung thermischer Schwellen. Nach Auflegen der Thermode mit einer Temperatur von 32 °C (siehe Abschnitt 4.3.) erfolgt eine Adaptation der Hauttemperatur des getesteten Areals an die Temperatur der Thermode, erkennbar an der Einschätzung der Thermodentemperatur als „unbestimmt“. Sobald die Temperatur der Thermode nicht mehr als verschieden von der Hauttemperatur erlebt wird, kann mit der Schwellenbestimmung begonnen werden.

Im ersten Test wird die *Kälteerkennungsschwelle* (*cold detection threshold, CDT*; (siehe Abschnitt 2.3.1.)) ermittelt, indem die zu untersuchende Person instruiert wird, sobald sie ein Abkühlen der Thermode spürt, eine zuvor spezifizierte Taste zu drücken (standardisierte Instruktionen sind nachzulesen bei Rolke et al., 2006a). Der zweite Test dient der Untersuchung der *Wärmedetektionsschwellen* (*warm detection threshold, WDT*; siehe Abschnitt 2.3.1.). In diesem Test soll die untersuchte Person die Taste drücken, sobald sie spürt, dass die Thermode sich erwärmt. Beide Tests werden dreimal wiederholt, wobei die Temperatur nach jedem Tastendruck wieder zur Ausgangstemperatur zurückkehrt. Aus den jeweils drei Durchgängen wird der arithmetische Mittelwert gebildet.

Im dritten Test, der Messung der *thermischen Unterschiedsschwelle* (*thermal sensory limen, TSL*), sollen die Teilnehmenden eine Taste drücken, sobald sie eine Veränderung der Temperatur spüren. Sowohl eine Abkühlung als auch eine Erwärmung der Temperatur sollten in diesem Test zu einer Reaktion führen. Bei diesem Test erfolgt keine Rückkehr zur Ausgangstemperatur

zwischen den insgesamt sechs Durchgängen. Gleichzeitig mit der thermischen Unterschiedsschwelle wird die Anzahl so genannter *paradoxe Hitzeempfindungen* (*paradoxical heat sensations, PHS*, siehe Abschnitt 2.3.1.) erhoben. Nach jedem Tastendruck soll die zu untersuchende Person angeben, ob sie die Temperaturänderung als „wärmer“ oder „kühler“ empfunden hat. Wird eine Abkühlung der Thermode fälschlich als Erwärmung oder Hitze empfunden, handelt es sich um eine paradoxe Hitzeempfindung.

Die Messungen der *Hitze- und Kälteschmerzschwellen* (*cold pain threshold* und *heat pain threshold, CPT* und *HPT*; siehe Abschnitt 2.3.1.) erfolgen, indem die Teilnehmenden instruiert werden, die Taste zu drücken, sobald die Änderung der Temperatur eine zusätzliche, schmerzhaft Qualität erhält. Falls die Teilnehmenden bei den „Cut-off-Temperaturen“ 0 °C und 50 °C (siehe Abschnitt 4.3.) noch keine schmerzhaft Empfindung haben, wird der Temperaturanstieg bzw. –abfall abgebrochen. Beide Schmerzschwellen werden jeweils dreimal hintereinander erhoben.

II. Mechanische bzw. taktile Detektionsschwelle (MDT)

Zur Messung der *mechanischen Detektionsschwelle* (*mechanical detection threshold, MDT*; siehe Abschnitt 2.3.1.), im Folgenden alternativ auch als „*taktile Detektionsschwelle*“ bezeichnet, wurden die in Abschnitt 4.3. beschriebenen von Frey Filamente genutzt. Bei geschlossenen Augen der Teilnehmenden wird zunächst ein von Frey Filament mit einer Kraft von 16 mN aufgesetzt. Ausgehend von diesem normalerweise gut detektierbaren Stimulus werden schwächere Filamente in absteigender Reihenfolge auf der Haut aufgesetzt, bis die Person keine Berührung mehr spürt. Danach werden in aufsteigender Reihenfolge von Frey Filamente appliziert, bis wieder eine Berührung gespürt wird. Als taktile Detektionsschwelle wird der Mittelwert aus fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten bezeichnet (Rolke et al., 2006a). Statt des arithmetischen Mittelwerts wird für Tests der QST, die eine Beziehung zwischen Stimulusintensität und Sinneseindruck herstellen, auf Grund der exponentiellen Steigerung der Stimulusintensität der geometrische Mittelwert gebildet (Rolke et al., 2006a).

III. Mechanische Schmerzschwelle (MPT)

Die *Schmerzschwelle für mechanische Reize* (*mechanical pain threshold, MPT*; siehe Abschnitt 2.3.1.) wurde mit den in Abschnitt 4.3. beschriebenen Nadelreizstimulatoren erhoben. Dazu wird ein Nadelreizstimulator mit der Kraft von 8 mN aufgesetzt. Die zu untersuchende Person soll angeben, ob dieser Reiz als „spitz“ oder als „stumpf“ empfunden wird. Bei einer Einschätzung des ersten Stimulus als „stumpf“ werden die Nadelreizstimulatoren in aufsteigender Reihenfolge appliziert, bis zum ersten Mal ein Reiz als „spitz“ bezeichnet wird. Die mechanische

Schmerzschwelle wird analog zur taktilen Detektionsschwelle in fünf auf- und absteigenden Serien ermittelt, aus denen der geometrische Mittelwert gebildet wird (Rolke et al., 2006a).

IV. Stimulus-Response-Funktion (S-R-Funktion, MPS) und dynamisch mechanische Allodynie (DMA)

Die mechanische Schmerzsensitivität (*mechanical pain sensitivity, MPS*) und somit auch das mögliche Vorliegen einer „Nadelstich-Hyperalgesie“ (siehe Abschnitt 2.3.1.) werden geprüft, indem die sieben Nadelreizstimulatoren in fünf Durchgängen mit ausbalancierter Reihenfolge appliziert werden. Die Teilnehmenden sollen jeden der Stimuli auf einer imaginierten Skala von 0 („kein Schmerz“) bis 100 („maximal vorstellbarer Schmerz“) einschätzen. Die balancierten Reihenfolgen in den fünf Durchgängen dienen einer Kontrolle des Einflusses vorhergehender Stimuli. In jedem der fünf Durchgänge werden zusätzlich zu den Nadelreizstimulatoren die drei Stimuli zur Testung *dynamisch mechanischer Allodynie (dynamic mechanical allodynia, DMA)* appliziert (siehe Abschnitt 4.3.). Dabei wird mit dem Wattebausch leicht über die Hautoberfläche gestrichen, um eine Kraft von etwa 3 mN aufzubringen. Der an einem Plastikstab befestigte Q-Tip wird mit mehr Druck über die Haut gestrichen, so dass eine Kraft von etwa 100 mN erreicht wird. Der Make-up-Pinsel wird mit einer Kraft von etwa 400 mN über die Haut bewegt. Auch diese drei Stimuli sollen auf der Skala von 0 bis 100 eingeschätzt werden (Rolke et al., 2006a,b). Die „Stimulus-Response-Funktion“ wird auf Grund der Dauer dieses Tests nur in den in drei Arealen $T1_{bA}$, $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ bestimmt. Zu Berechnung der mechanischen Schmerzsensitivität wird auch für die S-R-Funktion der geometrische Mittelwert über die Einschätzungen der 50 applizierten Stimuli gebildet.

V. Wind-up-ratio (WUR)

Zeitliche Summation (wind-up, siehe Abschnitt 2.1.2.3.) wird in der QST-Batterie von Rolke et al. (2006a,b) mit einem der Nadelreizstimulatoren (256 mN) gemessen. Dieser wird zehnmal hintereinander in einem kleinen Gebiet von etwa 1 cm² Fläche innerhalb des zu testenden Areals appliziert. Zuvor wird der Nadelreizstimulator von 256 mN einmal in dem Gebiet appliziert, und die Teilnehmenden sollen seine Intensität auf der imaginierten Skala von 0 bis 100 einschätzen. Über die aufeinander folgenden 10 Nadelreize soll die mittlere Intensität angegeben werden. Die WUR wird fünfmal hintereinander erhoben. Zur Berechnung der WUR wird der Quotient aus der mittleren empfundenen Intensität der 10 Stimuli und der empfundenen Intensität des Einzelreizes für die 5 Durchgänge gebildet. Da die einzelnen Reize in Abständen von etwa 1 Sekunde aufeinander folgen sollen, wurde in der vorliegenden Studie ein mechanisches Metronom (Wittner, Deutschland), genutzt, um die Einhaltung des Sekundentaktes zu garantieren.

VI. Vibrationsdetektionsschwelle (VDT)

Nach dem Aufsetzen der angeschlagenen, vibrierenden Stimmgabel auf einen knöchernen Vorsprung im zu testenden Areal (siehe Abschnitt 4.3., Rolke et al., 2006a,b) wird gemessen, wie lange die zu testende Person die Vibration noch spürt. Sobald die Vibration nicht mehr gespürt wird, sollen die Teilnehmenden das mit der mündlichen Angabe „jetzt“ signalisieren. Die Vibrationsschwelle (*vibration detection threshold, VDT*, siehe Abschnitt 2.3.2.) wird dreimal hintereinander gemessen. Da bei vielen der in dieser Studie gemessenen Personen die Testareale im Brust- oder Bauchbereich waren, konnte nicht immer ein knöcherner Vorsprung innerhalb des Areals gefunden werden. Die Entfernung zwischen dem Ort, an dem die Vibrationsschwelle getestet wurde, und dem Testareal wurde jedoch zwischen den Patientinnen und Patienten und den ihnen zugeordneten Kontrollpersonen gleich gehalten.

VII. Druckschmerzwelle

Die *Druckschmerzwelle (pressure pain threshold, PPT)* wird gemessen, indem ein stumpfer mechanischer Stimulator mit einer Ablesemöglichkeit zur Druckmessung (Druckalgotometer, siehe Abschnitt 4.3.) mit gleichmäßigem Anstieg der aufgebrachten Kraft gegen einen Muskel gedrückt wird. Die zu testende Person soll angeben, sobald der Druck als schmerzhaft empfunden wird. Zur Berechnung der Druckschmerzwelle wird das arithmetische Mittel über drei Durchgänge der Druckschmerzmessung gebildet.

4.5.2. Ablauf der EEG-Messung

Allen Teilnehmenden wurden mittels des TmYAG-Lasers (siehe Abschnitt 4.4.) Laser-Hitzereize mit einer Dauer von 1,4 ms durch einen räumlichen Filter auf die Haut appliziert. Dazu wurde die in Abschnitt 4.4. beschriebene Aluminiumplatte (ca. 5,4 x 6,5 cm) mithilfe eines hautfreundlichen Pflasters (Fixomull[®] stretch, Beiersdorf, Hamburg) direkt an der Haut angebracht (siehe Abbildung 4.13). In diese Platte waren in Abständen von ca. 6 mm 95 Löcher mit einer Fläche von je 0,15 mm² gebohrt. Die Laserstimulation durch die kalibrierten Löcher erfolgte mit einer Energie von 950 mJ. Bei einer Angabe der empfundenen Intensität im Probedurchgang als deutlich schmerzhaft (siehe Abbildung 4.15) wurde die Laserenergie reduziert. Dieses Vorgehen wurde auf Grund der mit höherem Alter vermutlich einhergehenden Erhöhung von Schmerzschwellen (Gibson & Farrell, 2004) statt einer Schwellenbestimmung gewählt, um eine zusätzliche zeitliche Belastung für die Teilnehmenden und damit ein Absinken von Konzentration und Motivation zu verhindern.

Im Unterschied zur QST wurden in den EEG-Untersuchungen lediglich zwei Areale stimuliert (betroffenes Areal, T1_{bA}, und kontralaterales Areal in dem gleichen Segment, T2_{kA}). Dies war

notwendig, um die Messung in einem zeitlich angemessenen Rahmen durchführen zu können. Um ein zuverlässiges evoziertes Potenzial nach einer C-Faser-Stimulation zu erhalten, empfehlen Weiss und Miltner (2006) die Applikation von etwa 100 Laserreizen mit Abständen von jeweils 15 Sekunden und systematischer Verschiebung des Stimulationsortes durch Wechsel des mit dem Laser anvisierten Lochs im räumlichen Filter. Somit dauert die Messung eines Areals mindestens 25 Minuten und die Messung von $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ kann insgesamt mit etwa einer Stunde veranschlagt werden. Daher wurde die Messung eines dritten und vierten Areals als eine zu große Belastung vor allem für die PHN-Gruppe angesehen.

Entsprechend den Empfehlungen von Weiss und Miltner (2006) wurden für $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ jeweils eine Applikation von mindestens 98 Laserreizen mit der Methode der Stimulation winziger Hautareale angestrebt. Um Habituation, Ermüdung oder Sensitivierung der Rezeptoren zu vermeiden, wurde nach jedem Stimulus die bereits erwähnte Verschiebung des Stimulationsortes vorgenommen. Ein im Lasergerät integrierter, sichtbarer Helium-Neon-Laserstrahl von 5 mW diente einer Anzeige der Stimuluslokalisation. Nach der Hälfte der Stimuli wurde eine kurze Pause eingelegt, der die Stimulation im jeweils anderen Areal folgte (Reihenfolge der stimulierten Areale: $T2_{kA} - T1_{bA} - 2 T2_{kA} - T1_{bA}$). Dieses Vorgehen diente dazu, Einflüsse von Ermüdungserscheinungen gegen Ende der EEG-Messung zu kontrollieren.

4.5.2.1. Vorbereitung der EEG-Messung

Zur Aufnahme der laser-evozierten Potenziale nach einer Stimulation winziger Hautareale wurde eine der jeweiligen Kopfgröße angepasste EEG-Haube (*Easy-Cap*, Falk Minow Services, Deutschland) mit integrierten Elektroden genutzt. Vor dem Anbringen der EEG-Haube auf dem Kopf erfolgte eine Bestimmung des Scheitelpunkts (Vertex, Position der Elektrode Cz). Zunächst wurde gemessen, wie weit der Punkt zwischen Nasen- und Stirnbein (Nasion) von dem äußersten Vorsprung des Hinterhauptbeins (Inion) entfernt war. Der Mittelpunkt dieser Strecke und die Entfernung zwischen den beiden vor den Ohren gelegenen, präaurikulären Punkten dienten der Lokalisation von Cz. Dieses Vorgehen entspricht den Standards des internationalen 10-20-Systems für EEG-Messungen (Jasper, 1958). Die Stelle, an der beide Strecken kreuzten, wurde mit dem hautfreundlichen Dermoskript-Stift (pfm AG, Deutschland) markiert und als Orientierungshilfe zum Anbringen der Kappe verwendet. Zur Befestigung der Haube dienten zwei dehnbare Bänder, die an einem Brustgurt angebracht waren.

Bevor die gesinterten Ag/AgCl-Diskelektroden (8 mm Durchmesser) an den Adaptern in der Haube befestigt wurden, fand eine Reinigung der Haut mit einer Abrasivpaste (*OmniPrep*; Weaver & Co., U.S.A.) zur Reduktion des Hautübergangswiderstands statt. Für den Widerstand

zwischen Elektrode und Kopfhaut (Impedanz) wurde ein Wert unter 5 k Ω angestrebt. Zur Signaltransmission zwischen Kopfhaut und Adapter und zur weiteren Reduktion des Hautwiderstands wurde ein Elektrolytgel (*ECI Elektro-GelTM*, GVB-gelimed, Deutschland) mit einer stumpfen Einwegspritze (GVB-gelimed, Deutschland) in die Hohlräume zwischen den Elektroden in der Kappe und der Kopfhaut gefüllt.

Es wurden 64 Elektroden zur Ableitung verwendet. 62 waren entsprechend dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1958) auf dem Kopf angebracht, wobei die Standardpositionen des 10-20-Systems um Elektroden zwischen und außerhalb der ursprünglichen Verteilung erweitert wurden. Die Elektrodenanordnung in dieser Studie wurde mit dem Ziel gewählt, eine weitere Nutzung der Daten (bei einem angemessenen Signal-Rausch-Verhältnis) für eine Quellenanalyse zu ermöglichen. Zwei Elektroden befanden sich unterhalb der Augen. Zusammen mit der frontopolen Elektrode Fp1 wurde eine der beiden Augenelektroden in der späteren Analyse als VEOG (vertikales Elektroofokulogramm) zur Kontrolle von Augenbewegungen verwendet. Zur Ermittlung horizontaler Augenbewegungen (HEOG) wurden die beiden Kanäle F9 und F10 genutzt. Jeweils eine Elektrode befand sich hinter jedem Ohr auf der Position des Mastoids (Teil des Schläfenbeins). Diese Elektroden wurden in der späteren Analyse als Referenz genutzt. Während der EEG-Aufzeichnung wurde diese Funktion von der Vertexelektrode (Cz) erfüllt; als Erdelektrode diente die Elektrode POz am Hinterkopf. Bei allen Elektroden handelte es sich um die oben beschriebenen Diskoelektroden.

4.5.2.2. Durchführung der EEG-Messung

Die Aufzeichnung des EEG-Signals fand in einer lärmgeschützten Versuchskabine statt. Dort nahmen die Teilnehmenden auf einem bequemen und verstellbaren Sitz (RECARO GmbH, Deutschland) Platz. An der rechten Armlehne dieses Sitzes befand sich eine Taste, die bei Wahrnehmung einer Empfindung möglichst schnell gedrückt werden sollte, um, wie in Abschnitt 4.3. beschrieben, eine Einteilung der LEP und ULEP anhand der Reaktionszeitverteilungen vornehmen zu können. Die Position dieser Taste war so gestaltet, dass die Teilnehmenden bequem einen Finger darauf legen konnten, ohne den Oberkörper zu bewegen. Daher musste bei einer Empfindung lediglich stärkerer Druck auf die Taste ausgeübt werden.

Zu Beginn der EEG-Messung wurden die Teilnehmenden ausführlich mündlich instruiert und gebeten, sich möglichst wenig zu bewegen, um Muskelartefakte zu vermeiden. Danach folgten etwa zehn Probedurchgänge, um den Testablauf zu zeigen und zu kontrollieren, ob die Aufgaben verstanden worden waren. Anschließend erfolgte die Stimulation winziger Hautareale, beginnend im kontralateralen Areal. Die Probandinnen und Probanden trugen während der

Messung Ohrstöpsel aus Wachs (Ohropax GmbH, Deutschland), da das Geräusch des auf den räumlichen Filter treffenden Laserstrahls gehört werden und ein akustisch evoziertes Potential erzeugen könnte. Zusätzlich wurde, ebenfalls zur Maskierung des Lasergeräuschs, akustisches weißes Rauschen eingespielt. Um mögliche Verletzungen der Augen bei einer ungewollten Laserauslenkung zu vermeiden, wurden alle Personen, die sich zum Testzeitpunkt im Versuchsraum befanden, mit Schutzbrillen ausgestattet (Laservision GmbH, Deutschland).

Während der EEG-Aufzeichnung standen die Probandinnen und Probanden über ein an eine Gegensprechanlage angeschlossenes Mikrofon (*Active 85*, Juster Co., China) im Versuchsraum mit der Versuchsleiterin im Nebenraum in Kontakt. Zusätzlich wurde die Kabine mit einer Kamera überwacht, so dass schnelles Eingreifen von Seiten der Versuchsdurchführenden bei Komplikationen gewährleistet war. Während des Experiments befand sich ein Mitglied des Untersuchungsteams mit der zu testenden Person in der Versuchskabine und richtete den Laser nach jedem Durchgang auf ein neues Loch. Der Laser musste mit der Hand gehalten werden. Dabei wurde ein Abstand von etwa 10 cm zwischen Laser und zu testendem Areal eingehalten, was durch die Untersuchungsleiterin vom Nebenraum aus über die Kamera kontrolliert werden konnte.

Auf den Stimulus hin sollten die Teilnehmenden zunächst, sobald sie etwas spürten, mit der rechten Hand eine Taste direkt unter ihrem Finger an der Vorderseite der jeweiligen Armlehne drücken. Dies wurde im Probedurchgang geübt, wobei die Teilnehmenden ausdrücklich aufgefordert wurden, nicht nur bei einer schmerzhaften, sondern bei jeder Art von Empfindung zu reagieren. Nach dem Tastendruck erfolgte eine Einschätzung des Stimulus hinsichtlich seiner Qualität und Intensität. Es erschienen auf einem Bildschirm (*Highscreen MS 1995P*, Vobis Mikrocomputer AG, Deutschland) zunächst verschiedene Adjektive, denen Buchstaben zugeordnet waren. Die Adjektive waren in nicht schmerzhaft (auf der linken Seite des Bildschirms) und schmerzhaft (auf der rechten Seite) unterteilt (siehe Abbildung 4.14). Für diese Aufgabe sollten sich die Teilnehmenden Zeit nehmen. Zusätzlich wurden sie angeregt, auch eigene Beschreibungen zu verwenden; ebenso waren Mehrfachnennungen möglich. Damit sollte eine möglichst genaue Schmerzbeschreibung erreicht werden. Die Angabe erfolgte mündlich und wurde von der Untersuchungsleiterin im Nebenraum per Tastatur zur Abspeicherung eingegeben.

Einschätzung der Empfindungsqualität

Bitte schätzen Sie die Qualität Ihrer Empfindung ein.

A - nicht wahrnehmbar	L - schmerzhaft
B - gerade wahrnehmbar	M - pieksend
C - warm	O - heiß
D - kribbelnd	P - brennend
E - berührend	Q - zwickend
F - wellenartig	R - pulsierend
G - ziehend	S - stechend
H - sonstige Wahrnehmung	T - Nadelstich
	U - anderer Schmerz

Abb. 4.14: Einschätzung der Empfindungsqualität

Nach der Beurteilung der Qualität wurde die Einschätzung der Stimulusintensität erfragt (siehe Abbildung 4.15).

Einschätzung der Empfindungsintensität

Bitte schätzen Sie die Intensität Ihrer Empfindung ein!

nicht wahrgenommen:	0
gerade wahrgenommen:	1 --- 5 ---- 10
deutlich wahrgenommen:	11 --- 15 ---- 20
ganz leicht schmerzhaft:	21 --- 25 ---- 30
leicht schmerzhaft:	31 --- 35 ---- 40
deutlich schmerzhaft:	41 --- 45 ---- 50
stark schmerzhaft:	51 --- 55 ---- 60
sehr stark schmerzhaft:	61 --- 65 ---- 70
unerträglich:	71 und mehr

Abb. 4.15: Einschätzung der empfundenen Intensität

Für diese Angaben wurde die Skala von Ellermeier, Westphal und Heidenfelder (1991; siehe Anhang A) modifiziert, indem nicht alle Zahlen von 0 bis über 71 auf dem Bildschirm gezeigt wurden, sondern nur jeder fünfte Abschnitt, um die Aufnahmekapazität der Teilnehmenden nicht zu strapazieren. Auch bei dieser mündlichen Einschätzung wurden die Teilnehmenden aufgefordert, sich Zeit zu nehmen, und es wurde die Priorität einer genauen Aussage in den Vordergrund gestellt.

Nach der Intensitätseinschätzung beendete ein variables Interstimulusintervall von 2,7 +/- 1 Sekunden, das Erwartungseffekte minimieren sollte, jeden Durchgang. Bromm und Lorenz (1998) empfehlen für Schmerzuntersuchungen Variationsbreiten des Interstimulusintervalls (ISI) von 8 bis 20 Sekunden; Weiss und Miltner (2006) geben eine Mindestdauer des Interstimulusintervalls von 15 Sekunden zur Vermeidung von Habituationseffekten an. In dem

hier beschriebenen Experiment lagen zwischen Stimulus und erstem Bildschirm 3 Sekunden, die durch zusätzliche Zeit zur Einschätzung des Stimulus hinsichtlich seiner Intensität und Qualität auf mindestens 7 Sekunden erhöht wurden. Zusammen mit dem minimalen Interstimulusintervall werden bei sehr schnell reagierenden Personen etwa 10 Sekunden für einen Durchgang benötigt (siehe Abbildung 4.16). Da jedoch die Mehrheit der getesteten Personen von der Möglichkeit Gebrauch machte, sich bei den Einschätzungen Zeit zu lassen, wird das von Bromm und Lorenz (1998) geforderte - und vermutlich auch das von Weiss und Miltner (2006) postulierte - Interstimulusintervall in der vorliegenden Arbeit eingehalten.

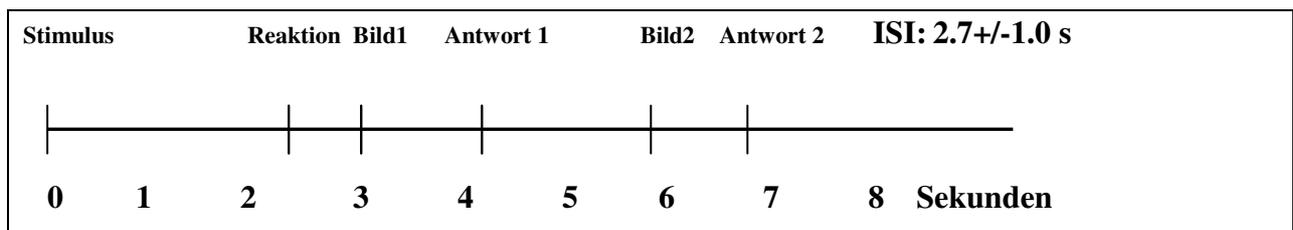


Abb. 4.16: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs bei schnell reagierenden Personen

Um eine Reduktion der Aufmerksamkeit durch die lange Versuchsdauer zu verhindern und um mögliche Reaktionszeitzunahmen über die Untersuchung hinweg zu messen, wurde eine Zusatzaufgabe eingeführt, in der die Teilnehmenden die Taste drücken sollten, sobald ein „X“ auf dem Bildschirm erschien. Je 20 Durchgänge, in denen auf diesen deutlich erkennbaren Buchstaben reagiert werden sollte, wurden in jedem Testareal randomisiert zwischen den Durchgängen mit Laserstimulationen verteilt. Die Reaktionszeiten auf diesen Stimulus sollten nicht von einer Habituation, Sensitivierung oder Ermüdung peripherer Nozizeptoren beeinflusst sein und somit ein Maß für die Aufmerksamkeit über die vier Durchgänge hinweg sein.

4.5.2.3. EEG-Registrierung

Zwei *SynAmps 5083* (Neuroscan Compumedics, U.S.A) dienten einer Verstärkung des Eingangssignals aller Kanäle um den Faktor 1000. Die Samplingrate der Aufnahme betrug 500 Hz. Zu Beginn der Aufzeichnung wurde kontrolliert, ob der angestrebte Widerstand (Impedanz) zwischen Elektrode und Kopfhaut von $< 5 \text{ k}\Omega$ eingehalten wurde. Während der Aufzeichnung fanden eine visuelle Kontrolle der Daten am Monitor (Aufzeichnungssoftware: *Aquire*, Neurosoft Inc., U.S.A.) und eine erste Filterung zur Unterdrückung von Störeinflüssen statt (Bandpassfilter: 0.1-70 Hz, Notchfilter: 50 Hz).

Der experimentelle Ablauf wurde durch das Programm ERTS (*Experimental Run Time System*, BeriSoft, Deutschland) gesteuert. Der Zeitpunkt des Stimulus (Laserreiz) und der Reaktion (Tastendruck) sowie Zeitpunkte, Buchstaben und Zahlen der Qualitäts- bzw. Intensitätsratings

wurden automatisch in der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnung markiert und waren somit für die spätere Analyse verwertbar.

Die Gesamtdauer des Experiments mit Vor- und Nachbereitungszeit betrug etwa 2,5 bis 3 Stunden.

4.5.2.4. Datenaufbereitung

Die Datenaufbereitung wurde mithilfe des Programms *Brain Vision Analyzer Version 1.05* (Brain Products GmbH, Deutschland) durchgeführt.

Vor der Durchführung der einzelnen Analyseschritte wurden die Daten von zwei oder mehr Durchgängen in demselben Testareal in einem Datensatz zusammengefasst, um eine größere Menge an auswertbaren Daten zu erhalten.

Die ursprüngliche Dauer der einzelnen Durchgänge betrug mindestens 10 Sekunden (siehe Abschnitt 4.5.2.2.). Für die Mittelung solch langer EEG-Abschnitte (im Folgenden als „Segmente“ bezeichnet) wird ein hoher Speicheraufwand benötigt. Daher wurde vor der weiteren Analyse der Daten eine Umkodierung vorgenommen, bei der die Markierungen der Intensitäts- und Qualitätseinschätzungen zusätzlich zu ihrer ursprünglichen Position in dem jeweiligen Durchgang (beispielsweise 6 und 9 Sekunden nach dem Reiz) an die Position des Laserhitzereizes eingesetzt wurden. Dadurch befanden sich an der Stelle der Markierung für den Laserreiz auch die Information über die Qualitäts- und Intensitätseinschätzungen. Bei der späteren Mittelung wurden Segmente gebildet, in denen die Markierung des Laserhitzereizes als Beginn (Zeitpunkt „0“) gewählt wurde. Somit konnten Segmente durch diese Umkodierung auf 3,5 Sekunden gekürzt werden. Da bei beiden Einschätzungen der Zeitpunkt der Angabe nicht von Bedeutung für die vorliegende Arbeit war, entstand kein Informationsverlust durch die Umkodierung.

Eine Analyse der Rohdaten aller Kanäle diente dem Ausschluss von 200 ms-Intervallen, die eine geringere Aktivität als $0,10 \mu\text{V}$ aufwiesen (außer der Referenzelektrode Cz). Bei Unterschreitung dieses Wertes kann von einem technischen Artefakt ausgegangen werden (z. B. durch Herauslösen der Elektrode aus dem Adapter), da die kontinuierliche Grundaktivität im Spontan-EEG normalerweise bei 1 bis $100 \mu\text{V}$ liegt. Solche Intervalle wurden mit zusätzlichen Prä- und Postzeiträumen von je 200 ms entfernt.

Bei der folgenden Filterung der Daten wurden ein Hochpassfilter mit 1 Hz und einem Anstieg von 48 dB pro Oktave, ein Tiefpassfilter mit 30 Hz und ebenfalls 48 dB pro Oktave sowie ein „Notch“-Filter mit 50 Hz (± 2.5 Hz) zur Beseitigung elektrischer Störeinflüsse („Netzbrumm“)

verwendet. Der Tiefpassfilter diente dem Ausschluss hochfrequenter Signale, z. B. Muskelartefakte, der Hochpassfilter sollte langsame Schwingungen im Signal reduzieren.

Nach einer ersten Einteilung der EEG-Daten in stimulusbezogene Segmente mit einer Dauer von 500 ms vor dem Reiz (zur Ermittlung der Grundaktivität ohne Reizbezug) bis 3000 ms danach fand eine Korrektur der Augenbewegungen und des Blinzeln der Teilnehmenden statt. Dies wurde mit der Augenartefaktkorrektur nach Gratton, Coles und Donchin (1983) realisiert: bei einer größeren Entfernung der Elektrode von den Augen haben Augenbewegungen einen schwächeren Einfluss auf das Signal. Die Formel von Gratton et al. (1983) subtrahiert die Spannungen im VEOG und HEOG mit einem Faktor für diesen Abstand multipliziert, von den einzelnen Kanälen. Die „Blink detection“, d. h. das Aufspüren von Einflüssen durch Lidschläge, wurde bei der vorliegenden Untersuchung halbautomatisch vollzogen.

Um die Elektrode Cz mit auswerten zu können, wurde eine neue Referenz gebildet, indem die Potentiale an allen Kanälen in Bezug zu den beiden Mastoidelektroden gesetzt wurden. Dazu wurde der arithmetische Mittelwert aus den Potenzialen der beiden Elektroden gebildet („linked mastoids“).

Im letzten Schritt zur Beseitigung von Störeinflüssen wurden Segmente ausgeschlossen, die eine Differenz von Maximum und Minimum innerhalb eines Segments um $80 \mu\text{V}$ (Maximum-Minimum-Kriterium) an irgendeiner der frontozentralen, frontalen, zentralen, zentroparietalen, parietalen Elektroden oder an den Elektroden T7 oder T8 aufwiesen. Diese Elektroden wurden als relevant für die spätere Analyse beurteilt und sollten frei von technischen oder muskulären Störeinflüssen sein. Segmente mit einer solch hohen Differenz zwischen Maximum und Minimum wurden von dem Programm automatisch markiert und der auswertenden Person zur visuellen Inspektion präsentiert. Die Entscheidung, ob ein Segment ausgeschlossen oder beibehalten wurde, erfolgte manuell, wobei berücksichtigt wurde, ob das Artefakt den interessierenden Zeitbereich betraf.

Der letzte für alle Teilnehmenden gleiche Analyseschritt bestand in einer Baseline-Korrektur. Dazu wurde der Mittelwert über ein Intervall vor dem Stimulus von 100 ms gebildet und von allen Datenpunkten in der Poststimuluszeit abgezogen. Damit wurde jedes Signal in Bezug zur vorherigen Grundaktivität gesetzt und die Signale untereinander vergleichbar.

Bei einer zweiten Segmentierung wurden die individuellen Reaktionszeiten genutzt, um C- und A δ -Fasern zu trennen (Opsommer, 1999). Als Ausgangspunkt wurden die Reaktionszeitenverteilungen der Teilnehmenden von mindestens zwei auswertenden Personen begutachtet. In Abbildung 4.17 werden beispielhaft die Reaktionszeiten für einen Patienten gezeigt. Es ist eine deutliche bimodale Verteilung mit einer Lücke um 850 ms (rot markiert,

Lücke zwischen 750 und 900 ms ist durch eine Einzelreaktion unterbrochen) erkennbar. Die Lücke zwischen den beiden Verteilungen bildete die Grenze zur Segmentierung.

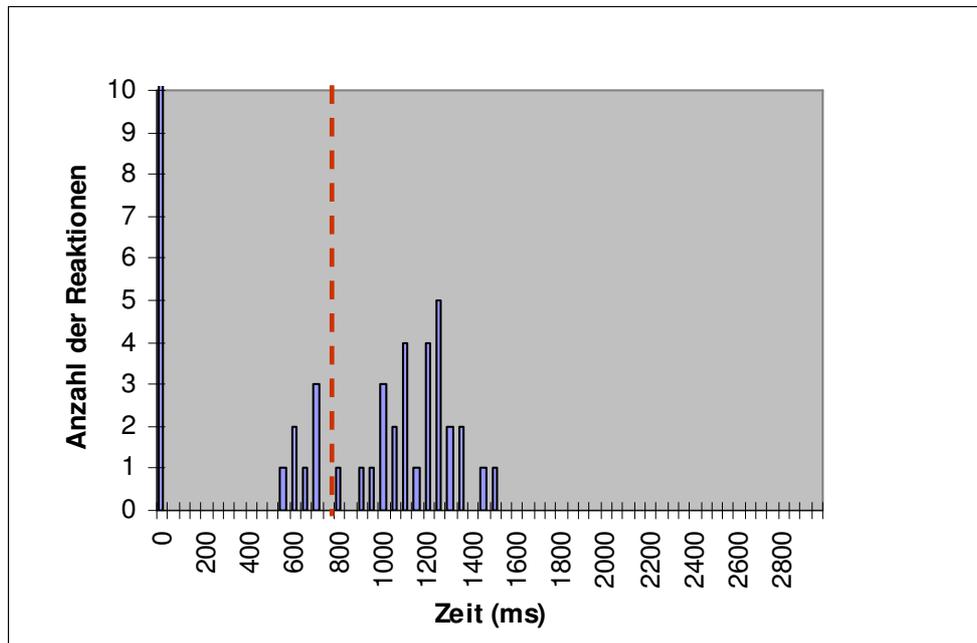


Abb. 4.17: Reaktionszeiten eines Patienten bei der Stimulation winziger Hautareale am linken Oberarm (98 Reize). Abszisse: Intervalle von 50 ms; Ordinate: Häufigkeit der Reaktionen in den jeweiligen Intervallen. Der Grenzbereich um 850 ms zwischen den beiden Reaktionszeitverteilungen ist rot markiert.

Für alle Teilnehmenden wurde die Grenze zwischen früher, vermutlich $A\delta$ -bezogener und später, vermutlich C-Faser-korrelierter Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4.) bestimmt und anhand dieses Zeitpunktes segmentiert. Somit wurde eine Differenzierung von LEP ($A\delta$ -bezogene, späte laserevozierte Potentiale, im „frühen“ Zeitbereich) und ULEP (C-Faser-vermittelte, ultraspäte laserevozierte Potentiale, im „späten“ Zeitbereich) anhand der Verhaltensdaten unternommen. In Abbildung 4.17 wird mit „0“ gekennzeichnet, dass die Person nicht reagiert hat. Bei vielen Teilnehmenden gab es eine nicht unerhebliche Anzahl solcher „0“-Reaktionen, die meist durch fehlende Wahrnehmung des Stimulus entstanden und aus der reaktionszeitbasierten Analyse automatisch ausgeschlossen wurden. Reaktionen im Zeitbereich über 2000 ms nach dem Stimulus wurden nicht in die Analyse mit aufgenommen.

4.6. Statistische Auswertung der Daten

4.6.1. Analyse der QST-Daten

Die statistische Auswertung der QST-Daten erfolgte, indem in einem ersten Schritt die individuellen Daten in eine Excel-Datenmaske übertragen wurden. Dabei diente das erste Tabellenblatt zur Eintragung der Rohdaten für die Subtests in den vier verschiedenen

Testarealen; in einem zweiten Tabellenblatt wurden die eingetragenen Rohdaten „logtransformiert“, d. h. es wurde der Logarithmus zur Basis 10 gebildet. Durch diese Logtransformation kann für einige Werte, die als Rohdaten nicht normalverteilt sind, eine lognormale Verteilung erreicht werden. In einem dritten Tabellenblatt wurde eine z-Transformation der Daten durchgeführt, indem die Daten der Betroffenen in Bezug zu der in eine Verteilung mit dem Mittelwert 0 und der Standardabweichung 1 umgerechnete Verteilung der Kontrollgruppe gesetzt wurden. Die Daten wurden entsprechend den Empfehlungen von Rolke et al. (2006b) behandelt, d. h. für die Parameter CDT, WDT, TSL, MDT, MPT, MPS, DMA, WUR und PPT erfolgte Logtransformation, wohingegen PHS, CPT, HPT und VDT nicht logtransformiert wurden. Rolke et al. (2006b) hatten festgestellt, dass die von ihnen für eine Logtransformation empfohlenen Parameter ohne die Transformation nicht normalverteilt waren. Sie analysierten Schiefe, Steilheit und den Kennwert Kolmogorov-Smirnov-Z des Tests auf Normalverteilung in ihrer Stichprobe von 18 Personen und basierten ihre Empfehlungen auf einem gewichteten Vergleich dieser Verteilungsparameter (Rolke et al., 2006b). In einer weiteren Untersuchung an 180 Personen (Rolke et al., 2006a) konnten sie diese Empfehlungen unterstützen. Nach der Transformation berichteten Rolke et al. (2006a,b) eine Lognormalverteilung für die entsprechenden Parameter (Rolke et al., 2006a,b).

Die Mehrzahl der Hypothesen wurden mit varianzanalytischen Verfahren getestet, da Bortz (2005) zufolge die Varianzanalyse bei gleichen Stichprobenumfängen relativ robust gegenüber Verletzungen ihrer Voraussetzungen ist. Bortz (2005) bezeichnet als „kleine“ Stichprobenumfänge Gruppen mit $n < 10$, weshalb auch hinsichtlich der Größe der hier untersuchten Gruppen ($n = 23$) kein erhöhtes Risiko einer fälschlichen Ablehnung der Nullhypothese (α -Fehler) zu erwarten ist. Eine solche, nicht berechtigte Ablehnung der Nullhypothese würde zu einer progressiven Entscheidung führen (Nachtigall & Wirtz, 2002).

Zur Prüfung von Hypothese 1 wurden abhängige t-Tests verwendet. t-Tests für abhängige Stichproben erfordern eine Normalverteilung der Differenzen zwischen den beiden zu testenden Stichproben (Bortz, 2005). Diese Voraussetzung wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Als Hinweis auf eine Normalverteilung galt das Verfehlen der auf 20% festgelegten Signifikanz für den Kennwert Kolmogorov-Smirnov-Z dieses Tests. Das hohe Signifikanzniveau für die Irrtumswahrscheinlichkeit, die Hypothese, dass es sich bei der Verteilung um eine Normalverteilung handelt, fälschlich abzulehnen (α -Fehler), wurde gewählt, um das Risiko, die Hypothese fälschlich anzunehmen (β -Fehler), möglichst gering zu halten (Nachtigall & Wirtz, 2002). Janssen und Laatz (2007) gemäß ist der Kolmogorov-Smirnov-Test auch für kleine Stichproben geeignet; bei kleinen und / oder unausgewogenen Stichproben

empfehlen sie den exakten statt des asymptotischen Tests. Bei Verwerfen der Nullhypothese auf dem 0,2-Signifikanzniveau wurde statt der t-Tests bei abhängigen Stichproben der Wilcoxon-Rangtest durchgeführt. Dabei wurde statt des asymptotischen der exakte Test gewählt, um falsche Entscheidungen auf Grund eines geringen Stichprobenumfangs zu vermeiden.

Vergleiche zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich eines Areals (Hypothese 3) wurden mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (*Analysis of Variance, ANOVA*) berechnet.

Zur Berechnung von Zusammenhängen zwischen den Ergebnissen der QST und der VAS über die letzten 48 Stunden (Hypothesen 1a und 3a) wurde bei Normalverteilung der zu korrelierenden Parameter die Produkt-Moment-Korrelation von Pearson verwendet; bei Vorliegen nicht normalverteilter Daten wurde Kendall's Tau berechnet, da für diesen Korrelationskoeffizienten weder Intervallskalierung noch Gleichabständigkeit (Äquidistanz) der Skalenwerte notwendig ist (Bortz, 2005; Bortz & Lienert, 2008). Alle Korrelationskoeffizienten wurden mit einem Bonferroni-Holmes-korrigierten Signifikanzniveau beurteilt.

Für die Untersuchung von Interaktionen zwischen Testareal und QST-Parameter innerhalb der Gruppe der Betroffenen und zwischen den beiden Gruppen (Hypothesen 2 und 4 sowie die daraus folgenden Hypothesen 2a bis 2c und 4a bis 4c) wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen und den Faktoren „Areal“, „Parameter“ und für den Gruppenvergleich „Gruppe“ gerechnet. Je nach Fragestellung wurden die Faktoren „Parameter“ und „Areal“ unterschiedlich gestuft. Der Faktor „Gruppe“ hatte immer zwei Stufen: PHN-Gruppe (Stufe 1) und Kontrollgruppe (Stufe 2). Da varianzanalytische Verfahren nicht nur von der Normalverteilung der Daten abhängen, sondern auch eine Homogenität der Varianz-Kovarianz-Matrix, d. h. gleiche Varianzen innerhalb der Faktorstufen und gleiche Korrelationen zwischen den Faktorstufen, erfordern, wurde der konservative F-Test von Huynh durchgeführt, um eine progressive Entscheidung auf Grund inhomogener Varianz-Kovarianz-Matrizen zu vermeiden (Bortz, 2005). Bei einem signifikanten Unterschied zwischen den getesteten Gruppen oder Parametern bzw. bei einer signifikanten Interaktion in den Varianzanalysen wurden Mittelwertsvergleiche zwischen den Stufen der als signifikant unterschiedlich angegebenen Faktoren (post-hoc t-Tests) durchgeführt, um zu prüfen, auf welchem Unterschied das signifikante Ergebnis beruhte. Die post-hoc t-Tests wurden zur Vermeidung einer Kumulation des α -Fehlers durch multiple Tests (Bortz, 2005) mit einem der Bonferroni-Holmes-Korrektur entsprechenden Signifikanzniveau getestet (α -Korrektur). Im Unterschied zu der konservativen Bonferroni-Korrektur wird bei der Korrektur nach Bonferroni und Holmes das Signifikanzniveau nur bei der Beurteilung des größten gefundenen Unterschieds durch die Anzahl der Tests dividiert. Im Folgenden wird für jede Beurteilung die Korrektur um einen Test reduziert, d. h. bei

der Einschätzung des zweitgrößten Unterschieds wird durch einen Test weniger dividiert, für den drittgrößten Unterschied wird die Anzahl der Tests, durch die das Signifikanzniveau dividiert wird, um 2 reduziert. So wird verfahren, bis ein Unterschied nicht mehr signifikant wird. Auch mit Bezug auf diese post-hoc t-Tests wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung durchgeführt. Bei einer Ablehnung der Nullhypothese einer Normalverteilung wurden abhängige Stichproben mit dem Wilcoxon-Rangtest untersucht (siehe oben), unabhängige Stichproben wurden mit dem U-Test von Mann-Whitney getestet. In beiden Verfahren wurden exakte statt asymptotischer Tests durchgeführt (siehe oben).

Varianzanalytische Verfahren, die QST-Parameter als Faktor beinhalteten und einer Analyse von Interaktionen zwischen Arealen und QST-Parametern dienten (siehe Hypothesen 2 und 4 sowie die daraus folgenden Hypothesen 2a bis 2c und 4a bis 4c), wurden in dem Vergleich aller Teilnehmenden ohne die Druckschmerzschwelle (PPT) berechnet, da diese Schwelle bei den Personen, die an der Stirn getestet wurden, nicht erhoben wurde. Um eine Verfälschung durch die Interpolation über insgesamt 12 Teilnehmende, d. h. etwa 26% jeder Gruppe zu vermeiden, wurden Interaktionen und Haupteffekte berechnet, ohne den Parameter PPT zu berücksichtigen. Im Unterschied zu varianzanalytischen Verfahren, mit denen Interaktionen von QST-Parametern und Arealen untersucht werden, konnte der Parameter PPT in den Mittelwertsvergleichen zwischen 2 Arealen oder zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich eines Areals mit untersucht werden.

Zum Test der Hypothesen I und II und für die Darstellung der individuellen Ergebnisse wurden die QST-Daten des betroffenen Areals in Bezug zu der in eine Verteilung mit dem Mittelwert 0 und der Standardabweichung 1 umgerechnete Verteilung der Kontrollgruppe gesetzt. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Differenzen zwischen betroffenem Areal (T_{1bA}) und den anderen 3 Testarealen, der ebenfalls an einer Verteilung mit dem Mittelwert 0 und der Standardabweichung 1 umgerechneten Verteilung der Differenzen der Kontrollgruppe standardisiert wurde. Dieses Vorgehen ermöglicht Aussagen über signifikante Abweichungen der einzelnen Betroffenen im betroffenen Areal von der Verteilung in der Kontrollgruppe bzw. von den anderen 3 Testarealen (T_{2kA} , T_{3bS} , T_{4Hd}) für jeden QST-Parameter. Nach dieser z-Transformation zeigt ein Wert größer als $|1,96|$ an, dass das Ergebnis der Person außerhalb der 95%-Wahrscheinlichkeitsverteilung in der Kontrollgruppe bzw. in den anderen Testarealen liegt.

In den Tests der Hypothesen wurde das Signifikanzniveau entsprechend Kapitel 3 auf die einzelnen Analysen verteilt. Die Hypothesen 1 und 2 fokussieren den Vergleich innerhalb der PHN-Gruppe. In Hypothese 1 wird ein Vergleich zwischen betroffenem und kontralateralem

Areal thematisiert, in Hypothese 2 wird das betroffene Areal zu allen anderen Arealen in Beziehung gesetzt. Das übliche Signifikanzniveau von 0,05 wurde auf diese beiden „primary endpoints“ verteilt. Bedingt durch die Fragestellung (Erwartung sensorischer Defizite) wurde einseitig getestet, weshalb jeder der beiden "primary endpoints“ gegen ein Signifikanzniveau von 0,05 verglichen wurde. Hypothesen 1a und 2a bis 2c thematisierten Fragen, die resultieren, wenn hinsichtlich der Hypothesen 1 bzw. 2 signifikante, hypothesenkonforme Effekte gefunden werden. Daher wurden sie nur getestet, wenn die Hypothesen 1 und 2 entsprechende signifikante Effekte zeigten. Analog wurde hinsichtlich der beiden Hypothesen, die Gruppenunterschiede thematisieren (Hypothesen 3 und 4), und der aus ihnen folgenden Hypothesen (3a und 4a bis 4c) verfahren.

4.6.2. Auswertung der EEG-Daten

Zu einer statistischen Analyse der EEG-Daten wurden nach einer Trennung früher und später Reaktionszeiten die LEP und ULEP berechnet, indem die mittleren evozierten Potenziale innerhalb einer Gruppe von Reaktionszeiten gebildet wurden. Das Mittelungsverfahren ist notwendig, da die einzelnen evozierten Potenziale sich meist nicht deutlich von der Spontanaktivität des EEG unterscheiden (Schandry, 1998). Erst durch die Bildung eines mittleren Potentials wird auf Grund des Reizbezugs der einzelnen, immer zum etwa gleichen Zeitpunkt auftretenden, evozierten Potenziale der Unterschied zwischen evoziertem Potential („Signal“) und der nicht reizbezogenen, sich also bei der Mittelung gegenseitig aufhebenden, EEG-Grundaktivität („Rauschen“) erkennbar (Schandry, 1998). Mittels einer durch zwei Personen durchgeführten, visuellen Kontrolle der einzelnen evozierten Potenziale, aus denen das mittlere Potential bestand, wurde sichergestellt, dass die mittleren LEP und ULEP nicht durch mögliche Artefakte oder Aktivität, die zeitlich deutlich nach der Reaktionszeit stattfand, zustande kamen. Des Weiteren wurde ein theoretischer Latenzbereich, in dem ein evoziertes Potential zu erwarten sei, anhand der individuellen Entfernungen des Stimulationsareals von der Wirbelsäule und der in der Literatur angegebenen Leitungsgeschwindigkeiten von peripheren Nervenfasern, spinothalamischem Trakt und Kortex für Informationen aus C- und A δ -Fasern berechnet (Birbaumer & Schmidt, 2006; Opsommer et al., 1999; Kakigi & Shibasaki, 1991; Tran, Inui, Hoshiyama, Lam & Kakigi, 2002). Dieser Bereich diente dazu, eine Entscheidung darüber, ob es sich bei dem evozierten Potential um ein LEP oder ein ULEP handelt, zu erleichtern. Allerdings wurden die berechneten zeitlichen Unter- und Obergrenzen nicht als einzige Hinweise verwendet, sondern zusammen mit der Einteilung entsprechend der Reaktionszeiten auf die Laserstimuli zur Differenzierung der beiden evozierten Potenziale

genutzt. Dieses Vorgehen resultierte aus der Tatsache, dass bei älteren Personen beispielsweise die Latenz evozierter Potenziale vermutlich zunimmt (Onofrij, Thomas, Iacono, Dandreamatteo & Paci, 2001) und sich daher die zeitlichen Obergrenzen für evozierte Potenziale verschieben könnten. Somit erschien es ratsam, die berechneten zeitlichen Unter- und Obergrenzen für LEP und ULEP nicht als einzige Hinweise zur Trennung dieser beiden evozierten Potenziale zu nutzen. Ausführlichere Informationen zur Mittelwertbildung für die LEP und ULEP lassen sich bei Franz (2009) lesen.

Zur statistischen Analyse der EEG-Daten (ebenfalls ausführlich bei Franz, 2009) wurden die maximalen Amplituden der N2 und P2 (siehe Abschnitt 2.3.2.) an der Elektrode Cz, die beispielsweise von Treede, Lorenz und Baumgärtner (2003) für die LEP als Ort der höchsten Amplitude der N2 und P2 angegeben wurde, erhoben. Opsommer (1999) gibt für die P2 der ULEP ebenfalls Cz als Ort des Maximums an, konnte aber bezüglich der N2 keine eindeutige Lokalisation finden.

Mittlere LEP und ULEP wurden nur in die statistische Analyse aufgenommen, wenn das Verhältnis des Signals (maximale Amplitude des LEP oder ULEP) zum Rauschen (mittlere Baselineaktivität) mindestens 3:1 betrug (Franz, 2009). Die für die vorliegende Arbeit ebenfalls relevanten Häufigkeiten der nicht gespürten Stimuli wurden erhoben, indem die Anzahl der „A“ („nicht wahrnehmbar“-)Angaben bei der Einschätzung der Qualität (siehe Abbildung 4.14) pro Person und Areal erhoben wurden und die relative Häufigkeit dieser Angaben bezogen auf die Gesamtzahl der Stimuli pro Areal berechnet wurde.

Zur Berechnung von Zusammenhängen zwischen den Ergebnissen der QST und der EEG-Messung sowie zwischen Amplituden der LEP / ULEP und Intensität der Spontanschmerzen wurde analog zur Korrelationsberechnung für die Hypothesen 1a und 3a vorgegangen (siehe Abschnitt 4.6.1).

Für die Zusammenhänge zwischen EEG- und QST-Daten wurden drei „primary endpoints“ formuliert. Auf diese drei „primary endpoints“ wurde das einseitige Signifikanzniveau so aufgeteilt, dass jede Hypothese gegen eine Signifikanzgrenze von 0,033 getestet wurde. Zwei „primary endpoints“ beziehen sich auf den Zusammenhang zwischen QST-Detektions- und Schmerzschwellen sowie EEG-Parametern (Reaktionszeiten und ULEP) im betroffenen (Hypothese 5) und im kontralateralen Areal (Hypothese 6) bei der PHN-Gruppe. Falls ein Zusammenhang zwischen einem QST- und einem EEG-Parameter in dem jeweiligen Areal besteht, soll überprüft werden, ob zusätzlich Korrelationen zwischen EEG-Ergebnissen und Angaben zur Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden existieren (Hypothesen 5a und 6a).

Bei negativen Ergebnissen bezüglich der „primary endpoints“ können diese Hypothesen nicht getestet werden. Aus dem dritten „primary endpoint“ folgt keine weitere Fragestellung.

5. Ergebnisse

Die Ergebnisdarstellung erfolgt in vier Abschnitten: zunächst werden in Abschnitt 5.1. die deskriptiven Daten beschrieben, die mittels verschiedener Fragebögen (siehe Abschnitt 4.2.) erhoben wurden. Im zweiten Abschnitt (5.2.) werden die Ergebnisse der QST hinsichtlich der in dieser Studie formulierten Hypothesen präsentiert. Zur besseren Übersicht erfolgt die Präsentation von Hypothesen derselben Ziffer in einem eigenen Unterabschnitt. Dabei werden die beiden nicht im Diagramm des „serial gatekeeping“ (siehe Abschnitt 3.1.) integrierten Hypothesen I und II, analog zur Reihenfolge der Hypothesen in Abschnitt 3.1., im Anschluss an Hypothese 4 präsentiert. In Abschnitt 5.2.6. erfolgt zudem eine Darstellung der individuellen Ergebnisse in der QST in Verbindung mit ausgewählten Fragebogendaten. Der dritte Teil in Abschnitt 5.3. dient einer Darstellung von Ergebnissen aus der Analyse der Verbindung von EEG und QST (Hypothesen 5a bis 8; siehe Abschnitt 3.2.); diese Präsentation ist so gegliedert wie für die Hypothesen zur QST. In Abschnitt 5.4. werden die Ergebnisse zusätzlicher Analysen, die zur Kontrolle von Störvariablen durchgeführt wurden, zusammenfassend dargestellt.

5.1. Fragebögen

Einige Ergebnisse der in 4.1. beschriebenen Fragebögen sind in den Tabellen 5.1 und 5.2 zusammengestellt. Die hier berichteten Ergebnisse wurden unter dem Aspekt einer Kontrolle möglicher Störeinflüsse (Medikation, Rentenbegehren) und für eine Beschreibung von Schmerzqualitäten, die charakteristisch für spezifische, sensorische Symptomgruppen sein könnten, ausgewählt. Tabelle 5.3 gibt spezifische Informationen zu den Angaben der Betroffenen in der Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS, siehe Abschnitt 4.1.), die speziell zur Erfassung neuropathischer Komponenten der Schmerzen eingesetzt wurde. Alle verwendeten Fragebögen befinden sich in Anhang A auf der beigefügten CD.

Zwei Personen der Kontrollgruppe gaben am Testtag einen Wert auf der VAS an, der größer als 0, aber kleiner oder gleich 0,5 war. Ein Proband beschrieb Gelenkschmerzen nach dem Aufstehen mit einer Intensität von 0,3 auf der VAS; ein weiterer Proband hatte bewegungsabhängige Hüftschmerzen durch Arthrose und gab an, sich am Tag vor der Messung stark bewegt zu haben, weshalb er am Messtag selbst noch Schmerzen der Stärke 0,5 verspürte. Hinsichtlich der retrospektiven Schmerzangaben für die 48 Stunden vor der Messung waren die Einschätzungen der beiden Kontrollprobanden mit einer Schmerzintensität > 0 am Testtag selbst ebenfalls größer als 0: der erste Proband schätzte die Schmerzen während der letzten 48 Stunden

als 0,3 auf der VAS ein, der zweite als 4. Eine weitere Probandin der Kontrollgruppe gab für die letzten 48 Stunden vor der Messung Schmerzen der Intensität 0,2 auf der VAS an, die bei bestimmten Bewegungen im Knie auftreten würden. Alle anderen Kontrollpersonen gaben sowohl am Testtag als auch über die letzten 48 Stunden eine Schmerzintensität von 0 auf der VAS an (siehe Tabelle I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Die Mittelwerte hinsichtlich der VAS am Testtag und über die letzten 48 Stunden und des Beck-Depressions-Inventars (BDI) sowie alle Beschreibungen im McGill Pain Questionnaire (MPQ), die mehr als fünfmal genannt wurden, sind in Tabelle 5.1 aufgeführt.

Tabelle 5.1: Ausgewählte Ergebnisse der Fragebögen (ohne Deutschen Schmerzfragebogen)

Parameter (Fragebogen)	PHN-Gruppe (n = 23)	Kontrollgruppe (n = 23)
Schmerzintensität Testtag (VAS)	2,55 ± 2,38 (0 – 10)	0,03 ± 0,12 (0 – 0,5)
Schmerzintensität letzte 48 h (VAS: 0 – 10)	4,13 ± 2,45 (0,7 – 10)	0,20 ± 0,85 (0 – 4)
BDI-Score (BDI)	8,91 ± 5,93 (2 – 26)	2,93 ± 2,76 (0 – 10)
Qualität der Schmerzen (MPQ)	unangenehm (n = 12) brennend (n = 10) empfindlich, stechend, kribbelnd (n = 8) ziehend, drückend (n = 6)	Bei 3 Personen mit VAS > 0 und ≤ 0,5 am Testtag: dumpf (n = 1) kein Schmerz zum Zeitpunkt des MPQ- Ausfüllens (n = 2)

VAS = Visuelle Analogskala: 0 = “kein Schmerz”; 10 = “maximaler Schmerz”. BDI = Beck-Depressions-Inventar. MPQ = McGill Pain Questionnaire.

Angaben: Mittelwert ± Standardabweichung und Spannweite (in Klammern).

Zwei Teilnehmerinnen aus der PHN-Gruppe erreichten im Beck-Depressions-Inventar (BDI, siehe Tabelle 5.1) eine Gesamtpunktzahl von 18 oder größer (25 und 26 Punkte), was gemäß den Angaben von Hautzinger et al. (1995) als Hinweis auf eine klinisch relevante Depression angesehen wird. Auch in der Allgemeinen Depressionsskala (ADS, siehe Tabelle 5.2) hatten diese Patientinnen mit 36 und 42 Punkten Werte, die auf eine Depression hinweisen könnten: Werte, die in der ADS als kritisch für die Vermutung einer Depression gelten, sind größer als 23 (Hautzinger & Bailer, 1993). Ein weiterer Patient erreichte in der ADS, nicht aber im BDI einen Wert, der auf eine klinisch relevante Depression hindeuten könnte (31 Punkte). Die beiden Patientinnen mit hohen Werten in beiden Depressions-Fragebögen gaben auf der VAS die

höchste Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden (7,8 und 10) und die letzten 4 Wochen (10 und 10) in der gesamten Stichprobe an (siehe Tabelle I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Keine Person aus der Kontrollgruppe hatte erhöhte Werte in BDI oder ADS. Keine der drei Personen gab im Deutschen Schmerzfragebogen (DSF) an, unter einer Depression zu leiden bzw. in der Vergangenheit depressive Verstimmungen gehabt zu haben (siehe Tabelle I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Wie in Abschnitt 4.2. beschrieben, ist nicht auszuschließen, dass Depression einen Einfluss auf die Reaktionszeit haben könnte (Iakimova et al., 2008; Schrijvers et al., 2008). Daher wurden Analysen mit und ohne die drei Betroffenen durchgeführt, die in einem der beiden Fragebögen Hinweise auf eine klinisch bedeutsame Depression zeigten.

Die Qualität der Schmerzen wurde von den Patientinnen und Patienten im McGill-Schmerzfragebogen (MPQ) vor allem als unangenehm oder brennend eingeschätzt. Drei Personen aus der Kontrollgruppe hatten in den 48 Stunden vor der Messung einen Wert > 0 auf der VAS angegeben (siehe oben). Einer dieser drei Teilnehmenden schätzte die Empfindung als „dumpf“ ein, die beiden anderen gaben kein Adjektiv an, da sie zum Zeitpunkt des Ausfüllens keine Schmerzen verspürten (siehe Tabelle 5.1).

Im DSF (siehe Tabelle 5.2) wurden nähere Charakteristika der Schmerzen erfragt. Tabelle 5.2 zeigt, dass die Mehrheit der PHN-Gruppe ($n = 20$) kontinuierliche oder täglich auftretende Schmerzen hatte. Drei Personen litten unter mehrmals pro Woche auftretenden Schmerzanfällen. Von den 14 Personen, die anfallsartige Schmerzen berichten, gaben nur 13 die Dauer der Schmerzanfälle an, da eine Person lediglich Aussagen über ihre dauernd vorhandenen Schmerzen machte, die sie zusätzlich zu den Schmerzanfällen hatte (siehe Frage 28 in Tabelle 5.2).

Einige Patientinnen und Patienten nahmen Medikamente gegen die Schmerzen ein (siehe Tabelle 5.2; detaillierte Angaben zu Schmerz- und anderen Medikamenten finden sich in Tabellen I und II in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Am häufigsten wurden Antikonvulsiva eingesetzt, in drei Fällen wurden wegen starker Schmerzen und gescheiterter Versuche mit anderen Medikamenten Opiate verwendet. Um einen möglichen Einfluss dieser das ZNS beeinflussenden Medikamente auf die Ergebnisse zu erkennen, wurde eine weitere Analyse ohne die Personen gerechnet, die Antikonvulsiva, Opiate oder Antidepressiva gegen die Schmerzen nahmen (siehe Analyse IV in Anhang B4 auf der beigefügten CD).

Tabelle 5.2: Ausgewählte Ergebnisse des Deutschen Schmerzfragebogens (DSF)

Parameter (Fragebogen)	PHN-Gruppe (n = 23)	Kontrollgruppe (n = 23)
Dauer der Schmerzen (DSF, Frage 24)	25,24 ± 20,33 (3,2 – 68,5)	keine Angabe
Häufigkeit der Schmerzen (DSF, Frage 27)	kontinuierlich: n = 11 täglich: n = 9 mehrmals pro Woche: n = 3	bei 6 Personen mit VAS > 0 in letzten 4 Wochen: wenige Male pro Monat: n = 3 morgens / nachts, täglich: n = 2 bei bestimmten Bewegungen: n = 1
Zeitliches Muster der Schmerzen (DSF, Frage 28)	anfallsweise: n = 12 dauernd: n = 9 dauernd mit Schmerzanfällen: n = 2	anfallsweise: n = 5 „latent“ (nur bemerkt, wenn Person daran denkt): n = 1
Dauer der Schmerzanfälle (DSF, Frage 29)	Sekunden: n = 0 Minuten: n = 7 Stunden: n = 6 Tage: n = 0	Sekunden: n = 1 Minuten: n = 3 Stunden: n = 1 Tage: n = 1
Stärke der Hauptschmerzen (Durchschnitt über letzte 4 Wochen, VAS) (DSF, Frage 30)	4,13 ± 2,36 (1 – 10)	0,61 ± 1,29 (0 – 5)
Wechsel der Schmerzstärke (DSF, Frage 31)	häufig: n = 10 gelegentlich: n = 8 niemals: n = 5	häufig: n = 1 gelegentlich: n = 5
<i>Schmerzmedikation (bis zu 2 Wochen vor Testtag)</i>		
TCA:	n = 2	NSAID nach Bedarf (nicht am Testtag): 3
SSRI:	n = 1 (Duloxetine)	
Antikonvulsiva:	n = 8	
Opiate:	n = 3	
NSAID: (DSF, Frage 38)	n = 3	
ADS (DSF, Frage 42)	13,43 ± 11,26 (2 – 42)	5,0 ± 3,38 (0 – 11)

DSF = Deutscher Schmerzfragebogen; ADS = Allgemeine Depressionsskala; TCA = Trizyklisches Antidepressivum; SSRI = Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer; NSAID (*non-steroidal antiinflammatory drugs*): nicht-steroidale Antirheumatika.

Angaben: Mittelwert ± Standardabweichung und Spannweite (in Klammern).

Ein Patient wurde einige Tage nach Ablauf der 3 Monate getestet.

In Tabelle 5.2 wird deutlich, dass nicht alle Mitglieder der Kontrollgruppe in den letzten vier Wochen vor der Messung schmerzfrei waren. Dennoch erfüllten die Teilnehmenden aus der

Kontrollgruppe mit Ausnahme zweier Personen die Aufnahmekriterien, da die Schmerzen in der Mehrheit der Fälle selten auftraten (wenige Male pro Monat / Jahr) und von den Probandinnen und Probanden als gering eingeschätzt wurden (siehe Abschnitt 4.1.). Von den beiden Kontrollpersonen, die tägliche Schmerzen angegeben hatten, berichtete ein Proband, jeden Morgen kurz vor dem Aufstehen einen Schmerz von etwa 0,2 auf der VAS von 0 bis 10 zu spüren, der nach Bewegung verfliege. Die zweite Probandin gab Verdauungsprobleme an, die sie nachts beschäftigten, die sie jedoch eher als „störend“ bezeichnete. Beide Personen wurden in die Analyse mit aufgenommen, da ihre Angaben nicht auf chronische Schmerzen, die zu einer starken Beeinträchtigung und einem Ausschluss als Kontrollperson führen sollten, hinwiesen.

Hinsichtlich der Dauer der Schmerzanfälle (DSF, Frage 29, siehe Tabelle 5.2) gab es zwei Kontrollpersonen, die in einem Bereich antworteten, der für chronische Schmerzen relevant sein könnte (Stunden bzw. Tage). Von diesen beiden Personen gab ein Proband an, wenige Male im Jahr für mehrere Tage an einer Entzündung zu leiden. Eine weitere Teilnehmerin berichtete Schmerzen in der Hüfte, die ihrer Angabe nach wenige Male pro Monat auftraten und dann Stunden dauerten. Da die Häufigkeit der Schmerzen von beiden Teilnehmenden als gering angegeben wurde, wurden diese beiden Personen dennoch als Kontrollpersonen angesehen. Die Teilnehmerin mit Schmerzen in der Hüfte berichtete allerdings im DSF retrospektiv eine durchschnittliche Schmerzstärke von 5 auf der VAS von 0 bis 10 über die letzten 4 Wochen (siehe Tabelle 5.2, Tabelle I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Diese Angabe schien aus den beschriebenen temporären Hüftschmerzen zu resultieren. Da die Teilnehmerin in allen anderen Fragebögen und im Interview aktuelle oder chronische Schmerzen verneint hatte, wurde sie trotz der angegebenen Schmerzstärke über die letzten 4 Wochen in die Analyse mit aufgenommen.

Die Frage nach einem Medikamentenentzug (DSF, Frage 39, nicht tabellarisch dargestellt) wurde von allen Teilnehmenden verneint. Frage 40 aus dem DSF, in der andere, schwerwiegende Erkrankungen im Erwachsenenalter thematisiert werden, wurde ausgewertet, um zu prüfen, ob progrediente oder andere neuropathische Erkrankungen (z. B. Tumor oder Diabetes Mellitus) vorliegen. Detaillierte Angaben zu Frage 40 finden sich in Tabellen I und II in Anhang B1 auf der beigefügten CD. Es wurde keine Erkrankung angegeben, die einen Einfluss auf die Schmerzverarbeitung bei Postherpetischer Neuralgie haben könnte. Ein laufendes Rentenbegehren auf Grund chronischer Schmerzen (DSF, Fragen 54 und 55, siehe Tabellen I und II in Anhang B1 auf der beigefügten CD) wurde von einer Patientin und keiner Kontrollperson angegeben. Diese Patientin war eine der beiden Teilnehmerinnen mit der

höchsten angegebenen Schmerzintensität und Hinweisen auf eine Depression. Zur Kontrolle der Einflüsse von möglicher Depression und Rentenbegehren (möglicher Hinweis auf sekundären Krankheitsgewinn) wurde die Patientin aus der bereits erwähnten, zweiten Analyse ausgeschlossen (siehe Analyse II in Anhang B2 auf der beigefügten CD).

Zusätzlich zu verschiedenen Angaben im DSF wurden in der LANSS (siehe Anhang A) spezifisch neuropathische Komponenten der postherpetischen Schmerzen erfasst. In Tabelle 5.3 werden die Häufigkeiten der als zutreffend angegebenen Beschreibungen dargestellt.

Tabelle 5.3: Ergebnisse der LANSS

Beschreibung der Schmerzen	PHN-Gruppe (n = 23) (Anzahl der „Ja“-Angaben)	Kontrollgruppe (Angaben der drei Personen mit VAS > 0 und ≤ 0,5)
Stechend / prickelnd / kribbelnd (Frage 1)	stechend: n = 11 prickelnd: n = 4 kribbelnd: n = 7	1) ab und zu stechend 2) nein 3) nein
Hautfarbe geändert (Frage 2)	n = 7	1) nein 2) nein 3) nein
übermäßig empfindlich für Berührung (Frage 3)	n = 17	1) nein 2) nein 3) nein
Plötzlicher, anfallsartiger Schmerz (Blitzartig, durchzuckend) (Frage 4)	n = 9	1) nein 2) nein 3) nein
heiß / brennend (Frage 5)	brennend: n = 14 heiß: n = 4 warm: n = 2	1) nein 2) nein 3) nein

Die Teilnehmenden konnten bei den Fragen 1 und 5 mehrere Beschreibungen wählen, weshalb die Anzahl der Nennungen nicht mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten übereinstimmt. Wie in Tabelle 5.3 ersichtlich wird, zeigt eine deutliche Mehrheit der Betroffenen Anzeichen einer Allodynie („übermäßig empfindlich für Berührung“, Frage 3). Die häufigsten Angaben zu den postherpetischen Schmerzen sind „stechend“ oder „brennend“ (siehe Tabelle 5.3). Der Schmerz scheint bei etwa der Hälfte der Betroffenen mindestens zusätzlich anfallsartig aufzutreten (Frage 4), was bereits in Tabelle 5.2 (DSF, Frage 28) erkennbar wurde.

Anfallsartiger Schmerz wird auch als „paroxysmaler Schmerz“ bezeichnet und ist Baron (2008) zufolge ein mögliches Kriterium, um Subgruppen von PHN-Patientinnen und -Patienten mit möglicherweise unterschiedlichen Symptomen zu bilden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Quantitativen Sensorischen Tests dargestellt, mit denen Hypothesen 1 bis 4 überprüft wurden.

5.2. Ergebnisse der QST-Messungen

Die Ergebnisse der QST werden in der Reihenfolge der Hypothesen dargestellt, die hinsichtlich dieser Messungen aufgestellt wurden (siehe Abschnitt 3.1.). Dabei werden die Ergebnisse zu Hypothesen einer gemeinsamen Ziffer in je einem Abschnitt in Kapitel 5 präsentiert.

Für ein besseres Verständnis der Parameterbezeichnungen werden an dieser Stelle die Abkürzungen und ihre Bedeutung zusammenfassend aufgeführt (siehe Tabelle 5.4).

Tabelle 5.4: Bezeichnungen der QST-Parameter

Abkürzung	Bedeutung
CDT	<i>cold detection threshold</i> , Kälteerkennungsschwelle
WDT	<i>warm detection threshold</i> , Wärmedetektionsschwelle
TSL	<i>thermal sensory limen</i> , thermische Unterschiedsschwelle
PHS	<i>paradoxical heat sensations</i> , paradoxe Hitzeempfindungen
CPT	<i>cold pain threshold</i> , Kälteschmerzschwelle
HPT	<i>heat pain threshold</i> , Hitzeschmerzschwelle
MDT	<i>mechanical detection threshold</i> , taktile Detektionsschwelle
MPT	<i>mechanical pain threshold</i> , mechanische Schmerzschwelle
MPS	<i>mechanical pain sensitivity</i> , mechanische Schmerzempfindlichkeit
DMA	<i>dynamic mechanical allodynia</i> , dynamisch mechanische Allodynie
WUR	<i>wind-up ratio</i> , wind-up-Ratio
VDT	<i>vibration detection threshold</i> , Vibrationsdetektionsschwelle
PPT	<i>pressure pain threshold</i> , Druckschmerzschwelle

Die Bezeichnungen der vier getesteten Areale werden zur besseren Übersicht ebenfalls noch einmal genannt. Das betroffene Areal in der PHN-Gruppe bzw. das der Lokalisation des betroffenen Areals entsprechende Areal in der Kontrollgruppe wird mit „T1_{bA}“ (Testareal 1, betroffenes Areal) bezeichnet. Das kontralaterale Areal zum betroffenen bzw. entsprechend lokalisierten Areal trägt die Bezeichnung „T2_{kA}“ (Testareal 2, kontralaterales Areal). Das Testareal auf der betroffenen Seite, das ca. 12 cm ober- oder unterhalb von T1_{bA} liegt, wird mit der Abkürzung „T3_{bS}“ gekennzeichnet (Testareal 3, betroffene Seite). Für das vierte Testareal am Handrücken wurde die Bezeichnung „T4_{Hd}“ gewählt (Testareal 4, Handrücken).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen aller Teilnehmenden präsentiert (siehe auch Anhang B1 auf der beigefügten CD). Dabei ist zu beachten, dass Ergebnisse hinsichtlich der Druckschmerzschwelle (PPT) bei ca. 26% jeder Gruppe für $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ fehlen, da PPT nicht an der Stirn erhoben wurde (siehe Abschnitt 4.6.1.). Daher wurden Ergebnisse bezüglich PPT nicht mit in die Analysen von Interaktionen (Hypothesen 2 und 4) bei 23 Patientinnen und Patienten sowie den ihnen zugeordneten Kontrollpersonen aufgenommen. Die Ergebnisse von Analysen ohne die drei Personen aus der PHN-Gruppe mit deutlichen Hinweisen auf eine depressive Verstimmung (Analyse II) werden in Anhang B2 auf der beigefügten CD dargestellt. Eine weitere Analyse wurde für die PHN-Gruppe mit Schmerzen im Rumpfbereich ($n = 17$) und die entsprechende Kontrollgruppe (Analyse III) durchgeführt (siehe Anhang B3 auf der beigefügten CD). In einer vierten Analyse (Analyse IV) wurden die Patientinnen und Patienten, die keine Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiate einnahmen, mit der Kontrollgruppe verglichen (siehe Anhang B4 auf der beigefügten CD). Für die Teilnehmenden in den Analysen III und IV konnten für die Berechnungen von Interaktionen über alle Areale hinweg auch die Ergebnisse mit Bezug auf PPT berücksichtigt werden, da sich in beiden Analysen keine Personen mit PHN an der Stirn befanden. Ein Vergleich der zusätzlichen Analysen II bis IV mit der Untersuchung der 23 Personen pro Gruppe befindet sich am Ende dieses Kapitels.

5.2.1. Ergebnisse zu den Hypothesen 1 und 1a

Hypothese 1

In Hypothese 1 wurde postuliert, dass die PHN-Gruppe in allen QST-Parametern signifikant höhere Werte in $T1_{bA}$ als in $T2_{kA}$ zeigt.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung wurde für die Differenzen hinsichtlich PHS, CPT und DMA signifikant auf dem 0,2-Niveau (siehe Tabelle III in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Abhängige t-Tests sind robust gegenüber Verletzung der Normalverteilungsannahme, wenn die Korrelation der beiden Parameter aus den zu vergleichenden Stichproben positiv ist (Bortz, 2005). Dies war bei PHS nicht der Fall (siehe Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD), weshalb dieser Parameter mit dem nonparametrischen Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben untersucht wurde (siehe Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ in der PHN-Gruppe hinsichtlich der anderen 12 QST-Parameter wurden mit t-Tests für abhängige Stichproben geprüft (siehe Tabelle 5.5).

Parameter PPT wurde nicht bei 23, sondern bei 17 Personen pro Gruppe erhoben, da die Druckschmerzschwelle bei Patientinnen und Patienten mit Schmerzen im Stirnbereich ($n = 6$)

und den ihnen zugeordneten Kontrollpersonen nicht gemessen wurde. Das in t-Tests üblicherweise angegebene, zweiseitige Signifikanzniveau wurde für die vorliegende, einseitig formulierte Fragestellung halbiert (siehe Tabelle 5.5). Der p-Wert (im Folgenden auch als „p“ bezeichnet), d. h. das Ergebnis des statistischen Signifikanztests mit einem entsprechend festgelegten Signifikanzniveau, wird in Tabelle 5.5 für den zweiseitigen und den einseitigen Test angegeben.

T1_{bA} und T2_{kA} unterschieden sich signifikant hinsichtlich der taktilen Detektionsschwelle (MDT; $p < 0,0038$), der dynamisch mechanischen Allodynie (DMA; $p < 0,0042$), der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL; $p < 0,0045$), der mechanischen Schmerzschwelle (MPT; $p < 0,0050$) und der Vibrationsdetektionsschwelle (VDT; $p < 0,0055$). Tendenziell signifikante Unterschiede wurden hinsichtlich der thermischen Detektionsschwellen (CDT; $p = 0,0181$ und WDT; $p = 0,0119$) sowie hinsichtlich der mechanischen Schmerzempfindlichkeit (MPS; $p = 0,0185$) auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Signifikanzniveau von 0,0063 gefunden (siehe Tabelle 5.5 bzw. Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD).

Tabelle 5.5: Differenzen zwischen T1_{bA} und T2_{kA} in 12 QST-Parametern

Test bei gepaarten Stichproben	T	df	p (2-seitiger Test)	p (1-seitiger Test)
CDT_ T1 _{bA} vs. CDT_ T2 _{kA}	2,23	22,0	0,0363	0,0181
WDT_ T1 _{bA} vs. WDT_ T2 _{kA}	2,43	22,0	0,0238	0,0119
TSL_ T1_{bA} vs. TSL_ T2_{kA}	3,18	22,0	0,0043	0,0022
HPT_ T1 _{bA} vs. HPT_ T2 _{kA}	0,63	22,0	0,5341	0,2671
CPT_ T1 _{bA} vs. CPT_ T2 _{kA}	0,04	22,0	0,9653	0,4826
MDT_ T1_{bA} vs. MDT_ T2_{kA}	4,55	22,0	0,0002	0,0001
MPT_ T1_{bA} vs. MPT_ T2_{kA}	3,11	22,0	0,0051	0,0025
MPS_ T1 _{bA} vs. MPS_ T2 _{kA}	-2,22	22,0	0,0371	0,0185
DMA_ T1_{bA} vs. DMA_ T2_{kA}	3,56	22,0	0,0018	0,0009
WUR_ T1 _{bA} vs. WUR_ T2 _{kA}	1,17	22,0	0,2547	0,1274
VDT_ T1_{bA} vs. VDT_ T2_{kA}	-2,92	22,0	0,0080	0,0040
PPT_ T1 _{bA} vs. PPT_ T2 _{kA}	-0,09	16,0	0,9331	0,4665

T: Testprüfgröße des t-Tests; df: Freiheitsgrade; p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests.

CDT: Cold detection threshold (Kälteerkennungsschwelle); WDT: Warm detection threshold (Wärmedetektionsschwelle); TSL: Thermal sensory limen (thermische Unterschiedsschwelle); HPT: Heat pain threshold (Hitzeschmerzschwelle); CPT: Cold pain threshold (Kälteschmerzschwelle); MDT: Mechanical detection threshold (mechanische Detektionsschwelle); MPT: Mechanical pain threshold (mechanische Schmerzschwelle); MPS: Mechanical pain sensitivity (mechanische Schmerzempfindlichkeit); DMA: Dynamic mechanical allodynia (dynamisch mechanische Allodynie); WUR: wind-up ratio; VDT: Vibration detection threshold (Vibrationsdetektionsschwelle); PPT: Pressure pain threshold (Druckschmerzschwelle).

Signifikante Differenzen auf dem Niveau von 0,0038 (MDT), 0,0042 (DMA), 0,0045 (TSL), 0,0050 (MPT) und 0,0055 (VDT) sind hervorgehoben.

In Tabelle 5.6 werden die logtransformierten, d. h. zur Basis 10 logarithmierten, Mittelwerte für 9 der 12 getesteten QST-Parameter und die nicht transformierten Mittelwerte für die drei Parameter CPT, HPT und VDT gezeigt (siehe Abschnitt 4.6.1.). Es wird deutlich, dass signifikante Differenzen auf höheren Werten der PHN-Gruppe beruhen. Ergebnisse des Wilcoxon-Rangtests für den Parameter PHS werden separat dargestellt (siehe unten).

Tabelle 5.6: logtransformierte Mittelwerte der PHN-Gruppe hinsichtlich 12 QST-Parametern in T1_{bA} und T2_{kA}

QST-Parameter	Mittelwerte		
	T1 _{bA}	T2 _{kA}	Signifikanz (p-Wert)
CDT (°C)	0,44 ± 0,40	0,28 ± 0,24	ns
WDT (°C)	0,61 ± 0,24	0,45 ± 0,29	ns
TSL (°C)	1,01 ± 0,27	0,83 ± 0,21	<0,0045
CPT (°C)	11,13 ± 10,37	11,04 ± 10,52	ns
HPT (°C)	44,90 ± 4,45	44,32 ± 4,07	ns
MDT (mN)	0,42 ± 0,55	0,08 ± 0,55	<0,0038
MPT (mN)	1,50 ± 0,61	1,13 ± 0,35	<0,0050
MPS (rating 0-100)	0,21 ± 0,54	0,40 ± 0,54	ns
DMA (rating 0-100)	-0,60 ± 0,50	-0,90 ± 0,24	<0,0042
WUR (ratio)	0,37 ± 0,27	0,31 ± 0,17	ns
VDT (x/8)	5,78 ± 1,43	6,15 ± 1,27	<0,0055
PPT (kPa)	2,45 ± 0,26	2,45 ± 0,22	ns

Logtransformierte Mittelwerte. PHS, CPT, HPT und VDT werden nicht logtransformiert. Für CDT und WDT wird der Betrag der Differenz von der Ausgangstemperatur (32 °C) angegeben. (x/3) und (x/8): x ist der Wert im Vergleich zum erreichbaren Maximum (3 bzw. 8). ns: nicht signifikant bei einseitigem Test. Alle Werte werden als Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.

Für den Parameter PHS, der nicht normalverteilt war und eine negative Korrelation zwischen den beiden Testarealen aufwies, wurde der Kennwert Z des nichtparametrischen Wilcoxon-Rangtests nicht signifikant ($Z = -1,41$; $p = 0,156$) für den Unterschied zwischen den beiden Arealen. Zur Beurteilung des Signifikanzniveaus wird der exakte Test gewählt, da mit diesem Vorgehen bei kleinen oder ungleich großen Stichproben das Risiko falscher Entscheidungen verringert wird. Auf Grund der einseitigen Fragestellung wird wie auch zur Beurteilung der Gruppenunterschiede hinsichtlich PHS der einseitige Test gewählt.

In Abbildung 5.1 werden die Unterschiede zwischen den beiden Arealen in denjenigen Parametern deutlich, die logtransformiert wurden und hinsichtlich des Kolmogorov-Smirnov-Tests als annähernd normalverteilt beurteilt werden können.

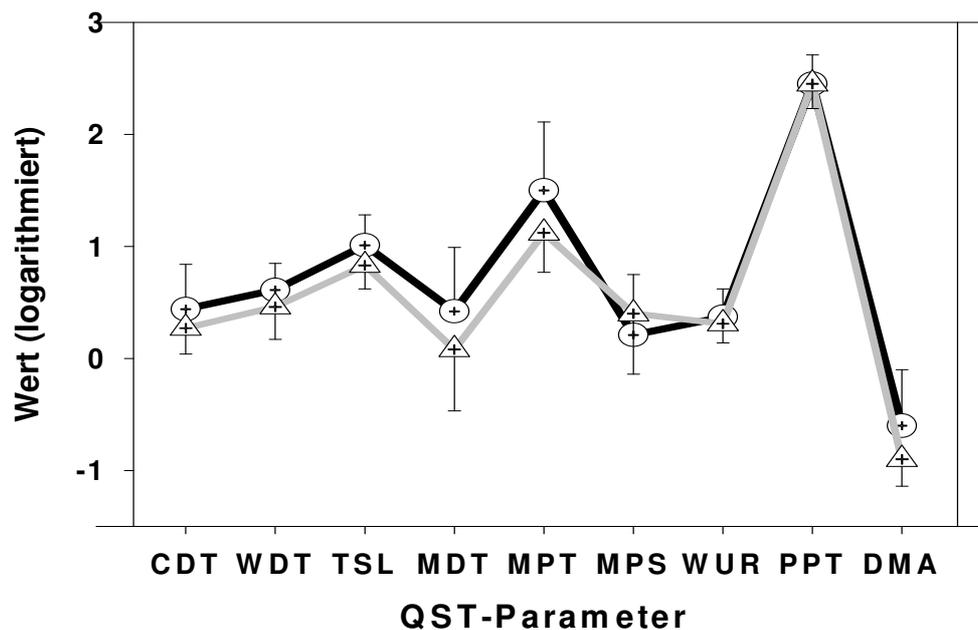


Abb. 5.1: Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ (schwarze Linie) und $T2_{kA}$ (graue Linie) hinsichtlich der Mittelwerte logtransformierter, normalverteilter Parameter. Mittelwerte werden durch Kreise ($T1_{bA}$) bzw. Dreiecke ($T2_{kA}$) mit jeweils abgetragenener Standardabweichung symbolisiert.

Es lässt sich an Abbildung 5.1 erkennen, dass in $T1_{bA}$ höhere Detektionsschwellen für thermische (CDT, WDT, TSL) und mechanische Reize (MDT) gemessen wurden als in $T2_{kA}$. Hinsichtlich der dynamisch mechanischen Allodynie zeigt sich $T1_{bA}$ gegenüber $T2_{kA}$ dagegen eine höhere Sensitivität (ausgedrückt in höheren Werten in diesen Tests). Die mechanische Schmerzschwelle (MPT) ist in $T1_{bA}$ gegenüber $T2_{kA}$ erhöht und die Schmerzempfindlichkeit für mechanische Reize (MPS), die mit der S-R-Funktion gemessen wird, verringert. Druckschmerzschwelle (PPT) und wind-up ratio (WUR) unterschieden sich kaum zwischen den beiden Arealen (siehe Tabelle 5.6).

Abbildung 5.2 zeigt die Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ mit Bezug auf Parameter, die wahrscheinlich normalverteilt sind, aber nicht logtransformiert wurden. Da die Einheiten dieser Parameter sich stark von den Logdaten unterscheiden, wurden zwei Abbildungen zur Verdeutlichung gewählt. Es wird erkennbar, dass in $T1_{bA}$ Vibrationsdetektionsschwellen (VDT) erhöht gegenüber $T2_{kA}$ sind. VDT wird als Erkennungsschwelle abnehmender Vibration gemessen, weshalb der hier erkennbare, niedrigere Wert auf eine erhöhte Detektionsschwelle hinweist. Die Kälteschmerzschwellen (CPT) und Hitzeschmerzschwellen (HPT) unterscheiden sich kaum zwischen den beiden Arealen (siehe Tabelle 5.6).

Die aus den logarithmierten Daten rücktransformierten Mittelwerte für beide Areale befinden sich in Tabelle IV in Anhang B1 auf der beigefügten CD.

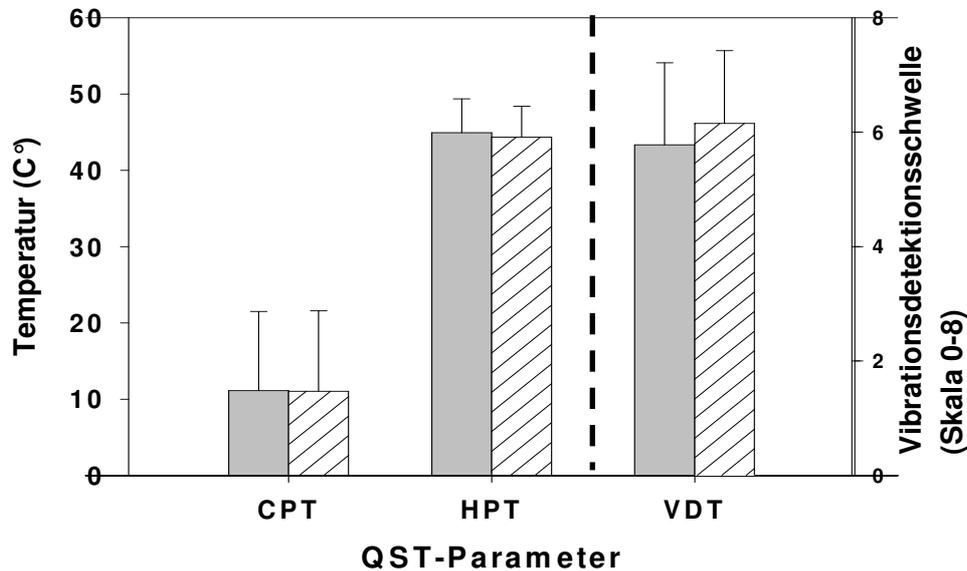


Abb. 5.2: Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ (graue Balken) und $T2_{kA}$ (weiße, schraffierte Balken) hinsichtlich der Mittelwerte und Standardabweichungen normalverteilter, nicht logtransformierter Parameter in der PHN-Gruppe. Die unterbrochene Linie trennt HPT und CPT, die in °C gemessen werden, von VDT, die auf einer Skala von 0 bis 8 abgetragen wird.

Hypothese 1 muss angesichts der präsentierten Ergebnisse verworfen werden, denn es unterscheiden sich nicht alle Parameter zwischen den Arealen. Gegenüber $T2_{kA}$ sind in $T1_{bA}$ die taktilen Detektionsschwellen (MDT), die Werte im Test dynamisch mechanischer Allodynie (DMA), die mechanischen Schmerzschwellen (MPT), die thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) und die Vibrationsdetektionsschwellen (VDT) signifikant erhöht. Insgesamt scheinen in $T1_{bA}$ die Detektionsschwellen für thermische und mechanische Reize (CDT, WDT und MDT) sowie die Schmerzschwelle für mechanische Reize (MPT) erhöht und die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) verringert im Vergleich zu $T2_{kA}$ zu sein, wie in den Abbildungen 5.1 und 5.2 erkennbar wird. Gleichzeitig kann eine erhöhte Sensibilität für den Parameter DMA berichtet werden

Hypothese 1a

In Hypothese 1a wurde ein statistisch signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen den im intraindividuellen Vergleich der PHN-Patientinnen und -Patienten gefundenen sensorischen

Symptomen im $T1_{bA}$ und der Intensität der Schmerzen während der letzten 48 Stunden (als Indikator für stimulusunabhängigen Schmerz) formuliert.

Sowohl hinsichtlich der signifikanten QST-Parameter MDT, MPT, TSL und VDT in $T1_{bA}$ als auch mit Bezug auf die VAS über die letzten 48 Stunden (siehe Tabellen V und IX in Anhang B1 auf der beigefügten CD) konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung nicht abgelehnt werden, weshalb für die Korrelation dieser Parameter der Koeffizient nach Pearson genutzt wurde (Bortz, 2005). Für die Korrelation der ebenfalls signifikant erhöhten DMA und der VAS über die letzten 48 Stunden wurde ein Rangkorrelationskoeffizient (Kendalls Tau: τ) verwendet, da die Werte hinsichtlich DMA vermutlich nicht normalverteilt waren (siehe Tabelle V in Anhang B1 auf der beigefügten CD).

Die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson wurde für MDT und die VAS der letzten 48 Stunden tendenziell signifikant auf dem hier vorgegebenen, einseitigen Signifikanzniveau von 0,01 ($r = 0,383$; $p = 0,036$) und war hypothesenkonform positiv. Weitere Korrelationen wurden nicht signifikant (siehe Tabelle 5.7).

Tabelle 5.7: Korrelationen von TSL, MDT, MPT, VDT und DMA in $T1_{bA}$ mit der VAS über die letzten 48 Stunden für die PHN-Gruppe und für die erweiterte PHN-Gruppe

Korrelation	n	Pearson-Koeffizient	Kendalls Tau	p (einseitiger Test)
PHN-Gruppe: TSL – VAS (48 h)	23	0,2455	-	0,1294
PHN-Gruppe: MDT – VAS (48 h)	23	0,3826	-	0,0358
PHN-Gruppe: MPT – VAS (48 h)	23	0,0695	-	0,3763
PHN-Gruppe: VDT – VAS (48 h)	23	0,0828	-	0,3536
PHN-Gruppe: DMA – VAS (48 h)	23	-	0,0948	0,2823
PHN (+)-Gruppe: TSL – VAS (48 h)	43	-	0,30084	0,0042
PHN (+)-Gruppe: MDT – VAS (48 h)	43	-	0,4380	0,0001
PHN (+)-Gruppe: MPT – VAS (48 h)	43	-	-0,0520	0,3249
PHN (+)-Gruppe: VDT – VAS (48 h)	43	-	-0,0531	0,3209
PHN (+)-Gruppe: DMA – VAS (48 h)	43	-	0,41244	0,0007

„Erweiterte“ PHN-Gruppe bzw. „PHN (+)-Gruppe“: die um Kontrollpersonen mit einer VAS von 0 über die letzten 48 Stunden vergrößerte Anzahl untersuchter Personen. VAS (48 h): Schmerzeinschätzung auf der Visuellen Analogskala über die letzten 48 Stunden. p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests. Signifikante Korrelationen auf dem Niveau von 0,01 (MDT), 0,0125 (DMA) und 0,017 (TSL) sind hervorgehoben.

Es ist anzunehmen, dass das Verfehlen der vorgegebenen Signifikanzgrenze für die Korrelation zwischen MDT und der VAS über die letzten 48 Stunden an der geringen Stichprobengröße liegt. Um diese Annahme zu prüfen, wurden alle Kontrollpersonen mit in die Analyse

aufgenommen, deren VAS-Angabe für die letzten 48 Stunden 0 war und bei denen demzufolge keine Korrelation zwischen MDT und VAS der letzten 48 Stunden existierte („erweiterte“ PHN-Gruppe; siehe Tabelle 5.7). Mit dieser Methode wurde die Anzahl der zu testenden Personen erhöht, ohne die Korrelation durch Zusammenhänge der beiden Parameter in der Kontrollgruppe zu verfälschen. Für die Untersuchung der Korrelation zwischen MDT und der VAS über die letzten 48 Stunden in der vergrößerten Gruppe ($n = 43$) musste ein Kendalls Tau berechnet werden, da die VAS über die letzten 48 Stunden durch die hohe Anzahl von „0“-Angaben nicht mehr normalverteilt war (siehe Tabelle X in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Die Rangkorrelationen von TSL, MDT und DMA mit der VAS über die letzten 48 Stunden wurden signifikant (siehe Tabelle 5.7).

Mit Bezug auf Hypothese 1a kann zusammengefasst werden, dass eine signifikante, positive Korrelation zwischen MDT, TSL und DMA einerseits und der Schmerzintensität auf der VAS über die letzten 48 Stunden andererseits besteht. Diese Korrelation wird in einer erweiterten Stichprobe aus PHN-Patientinnen und -Patienten sowie Kontrollpersonen mit dem Wert „0“ für die VAS der letzten 48 Stunden signifikant. Die Korrelationen zwischen der VAS über die letzten 48 Stunden mit MPT und VDT werden jedoch nicht signifikant, weshalb Hypothese 1a abgelehnt werden muss.

5.2.2. Ergebnisse zu den Hypothesen 2a bis 2d

Hypothese 2

In Hypothese 2 wurde eine Interaktion zwischen Areal und QST-Parameter in der Gruppe der PHN-Patientinnen und -Patienten erwartet.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung wurde für folgende Parameter signifikant auf dem 0,2-Niveau: PHS und DMA in allen vier Arealen sowie CPT in $T2_{kA}$ (siehe Tabellen V bis VIII und Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Die Varianzanalyse ist bei gleich großen Gruppen und einer Gruppengröße > 10 robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungs-voraussetzungen, weshalb auch die vermutlich nicht normalverteilten Parameter mit aufgenommen werden konnten (Bortz, 2005).

Da MPS lediglich in drei Arealen gemessen worden war (siehe Abschnitte 4.5.1 und 4.6.1.), wurde für die Untersuchung signifikanter Unterschiede zwischen den drei Testarealen hinsichtlich MPS eine separate Varianzanalyse mit Messwiederholung und dem Faktor „Areal“ für die abhängige Variable MPS durchgeführt. Um die in Abschnitt 3 beschriebene Gefahr zu vermeiden, die Nullhypothese fälschlich abzulehnen (α -Fehler), wurde das einseitige

Signifikanzniveau von 0,05 (siehe Abschnitt 3.1.) für die beiden Varianzanalysen aufgeteilt, so dass in jeder Analyse gegen eine Signifikanzgrenze von 0,025 getestet wurde.

In der 4×11 Varianzanalyse mit Messwiederholung und den Faktoren „Areal“ (4 Stufen) und „QST-Parameter“ hatte der Faktor „QST-Parameter“ 11 Stufen, da PPT nicht in die Analyse von Interaktionen zwischen Arealen bei 23 Personen mit aufgenommen wurde und MPS, wie beschrieben, nur in drei Arealen untersucht wurde. In der Analyse konnte keine signifikante Interaktion Areal \times QST-Parameter beobachtet werden ($F_{30,660} = 2,027$; $p = 0,099$). Allerdings wurden ein Haupteffekt des QST-Parameters ($F_{10,220} = 600,279$; $p < 0,025$) und ein Haupteffekt des Areals ($F_{3,66} = 3,524$; $p < 0,025$) verzeichnet. Die detaillierten Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung befinden sich in Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD.

Tabelle 5.8 zeigt die Mittelwerte der 11 Parameter für jedes Areal. Es ist erkennbar, dass in T4_{Hd} (Handrücken) die höchsten Werte (Mittelwert $6,39 \pm 13,35$) vorliegen (siehe Tabelle 5.8). Zudem wird ein Unterschied zwischen T2_{kA} (Mittelwert $5,81 \pm 13,25$) und den anderen drei Arealen (Mittelwert für T3_{bs}: $5,97 \pm 13,36$; Mittelwert für T1_{bA}: Mittelwert $5,96 \pm 13,36$) sichtbar. In T2_{kA} (kontralaterales Areal zum betroffenen Areal) könnte demnach die Sensibilität für verschiedene Stimuli höher sein, als in den Arealen der betroffenen Seite.

Tabelle 5.8: Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich 11 QST-Parametern in 4 Testarealen bei der PHN-Gruppe

QST-Parameter	T1 _{bA}	T2 _{kA}	T3 _{bs}	T4 _{Hd}
CDT	$0,44 \pm 0,40$	$0,28 \pm 0,24$	$0,31 \pm 0,26$	$0,31 \pm 0,27$
WDT	$0,61 \pm 0,24$	$0,45 \pm 0,29$	$0,41 \pm 0,26$	$0,51 \pm 0,29$
TSL	$1,01 \pm 0,27$	$0,83 \pm 0,21$	$0,85 \pm 0,30$	$0,81 \pm 0,26$
PHS (x/3)	$0,04 \pm 0,21$	$0,22 \pm 0,52$	$0,24 \pm 0,73$	$0,13 \pm 0,46$
CPT (°C)	$11,13 \pm 10,37$	$11,04 \pm 10,52$	$12,36 \pm 10,56$	$16,19 \pm 9,84$
HPT (°C)	$44,90 \pm 4,45$	$44,32 \pm 4,07$	$44,55 \pm 3,55$	$43,75 \pm 4,15$
MDT	$0,42 \pm 0,55$	$0,08 \pm 0,55$	$0,21 \pm 0,63$	$0,24 \pm 0,43$
MPT	$1,50 \pm 0,61$	$1,13 \pm 0,35$	$1,40 \pm 0,44$	$1,65 \pm 0,50$
DMA	$-0,60 \pm 0,50$	$-0,90 \pm 0,24$	$-0,98 \pm 0,06$	$-0,87 \pm 0,42$
WUR	$0,37 \pm 0,27$	$0,31 \pm 0,17$	$0,39 \pm 0,19$	$0,37 \pm 0,23$
VDT (x/8)	$5,78 \pm 1,43$	$6,15 \pm 1,27$	$5,94 \pm 0,94$	$7,19 \pm 0,79$
Mittelwert	$5,96 \pm 13,37$	$5,81 \pm 13,25$	$5,97 \pm 13,36$	$6,39 \pm 13,35$

Logtransformierte Werte (außer PHS, CPT, HPT und VDT); für CDT und WDT wird der Betrag der Differenz von der Ausgangstemperatur (32 °C) angegeben. (x/3) und (x/8): x ist der Wert im Vergleich zum erreichbaren Maximum (3 bzw. 8). Alle Werte werden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen angegeben.

Der Haupteffekt des Faktors „QST-Parameter“ ist vermutlich den unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich verschiedener Parameter mit divergierenden Skalen geschuldet und wird daher nicht näher untersucht.

Für die post-hoc-Tests zum Vergleich der Mittelwerte in jedem Testareal wurden t-Tests für abhängige Stichproben verwendet, da sich die Verteilungen der Differenzen zwischen den vier Arealen zwar teilweise signifikant von einer Normalverteilung unterschieden, die Korrelationen zwischen den vier Arealen jedoch positiv waren (siehe Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Es wurden im Vergleich der vier Testareale keine signifikanten Unterschiede gefunden. $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ unterschieden sich am deutlichsten voneinander ($T = -2,24$; $p = 0,0086$; Signifikanzniveau: 0,0042 bei einseitigem Test). Ergebnisse des t-Tests für abhängige Stichproben befinden sich in Tabelle XI in Anhang B1 auf der beigefügten CD.

Da die Interaktion zwischen Areal und QST-Parameter nicht signifikant wurde, kann nicht statistisch untersucht werden, welcher der in Tabelle 5.8 dargestellten Parameter für den signifikanten Haupteffekt des Faktors „Areal“ verantwortlich sein könnte. Daher kann keine statistisch abgesicherte Aussage darüber getroffen werden, ob die Unterschiede zwischen $T2_{kA}$ und den anderen Arealen auf den Detektions- und Schmerzschwellen beruhen oder ob Parameter dafür verantwortlich sind, die auf zentralnervöse Veränderungen hindeuten. Die Originaldaten zu den logtransformierten Werten für die 4 Areale befinden sich im Anhang B1 in Tabelle XII.

Unterschiede zwischen $T1_{bA}$, $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ mit Bezug auf den Parameter MPS wurden ebenfalls mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung untersucht, da die Nullhypothese einer Normalverteilung nicht abgelehnt werden konnte (siehe Tabelle XIII in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Auch für MPS konnte ein signifikanter Haupteffekt ($F_{2,44} = 5,762$; $p < 0,025$) berichtet werden. Da die Differenzen zwischen den drei Testarealen hinsichtlich MPS normalverteilt und die Korrelationen positiv waren (siehe Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD), konnten post-hoc t-Tests für abhängige Stichproben durchgeführt werden. In diesen Tests zeigte sich, dass MPS in $T2_{kA}$ signifikant ($p < 0,008$) höher war als in $T4_{Hd}$ (siehe Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ sowie zwischen $T1_{bA}$ und $T4_{Hd}$ wurden nicht signifikant. In Tabelle 5.9 werden die Ergebnisse der post-hoc t-Tests dargestellt.

Tabelle 5.9: Differenzen zwischen den Mittelwerten der drei Testareale hinsichtlich der Schmerzsensitivität für mechanische Reize (MPS) für die PHN-Gruppe

Test bei gepaarten Stichproben	Differenz	T	df	p (exakter Test) zweiseitig	p (exakter Test) einseitig
$T1_{bA} - T2_{kA}$	-0,1926	-2,22	22	0,0371	0,0185
$T1_{bA} - T4_{Hd}$	0,1156	1,100	22	0,2834	0,1417
$T2_{kA} - T4_{Hd}$	0,3082	3,78	22	0,001	0,0005

T: Testprüfgröße des t-Tests für abhängige Stichproben; df: Freiheitsgrade; p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests. Bei kleinen Stichproben wird der exakte statt des asymptotischen Tests empfohlen. Signifikante Differenzen sind hervorgehoben (Signifikanzgrenze: 0,008 für $T2_{kA} - T4_{Hd}$; 0,0125 für $T1_{bA} - T2_{kA}$; 0,025 für $T1_{bA} - T4_{Hd}$).

Abbildung 5.3 verdeutlicht, dass die mechanische Schmerzsensitivität in $T2_{kA}$ am stärksten ausgeprägt war. Der signifikante Unterschied zwischen $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ ist markiert.

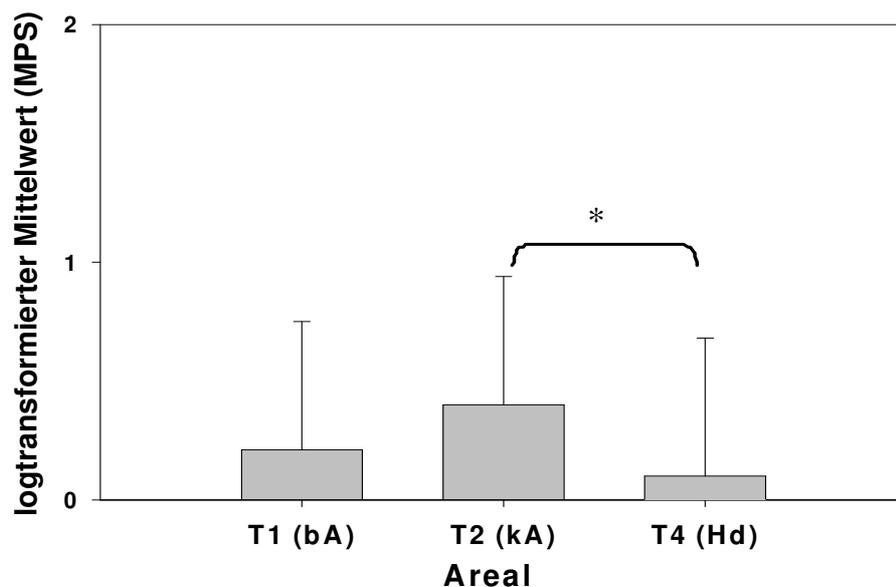


Abb. 5.3: Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ (betroffenes Areal), $T2_{kA}$ (kontralaterales Areal) und $T4_{Hd}$ (Handrücken) mit Bezug auf die mechanische Schmerzsensitivität (MPS). Der signifikante Unterschied zwischen $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ ist mit einem Stern gekennzeichnet.

Die logtransformierten und originalen Mittelwerte und Standardabweichungen für den Parameter MPS in den verschiedenen Testarealen befinden sich zusammen mit den Daten für PPT in Tabelle XXI in Anhang B1.

Hypothese 2 muss demnach verworfen werden, denn es fand keine signifikante Interaktion zwischen Areal und Parameter statt. Der signifikante Haupteffekt des Areals wird vermutlich über Unterschiede zwischen dem Areal auf der gesunden Körperseite ($T2_{kA}$) und den Arealen auf

der betroffenen Seite (Testareale 1, 3 und 4) sowie zwischen dem Handrücken und den Arealen am Rumpf bzw. der Stirn vermittelt. Ein Hinweis auf eine erhöhte Sensibilität des kontralateralen Areals bzw. auf eine verringerte Sensibilität der Testareale auf der betroffenen Seite ergibt sich auch aus dem Vergleich der mechanischen Schmerzsensitivität über die Arealen hinweg. In diesem Vergleich zeigten die untersuchten PHN-Patientinnen und -Patienten eine deutlich erhöhte Schmerzsensitivität für mechanische Reize in $T2_{kA}$ verglichen mit $T1_{bA}$ und dem Handrücken der betroffenen Seite.

Hypothesen 2a bis 2c

Nach der Ablehnung von Hypothese 2 können die Hypothesen 2a bis 2c zu Interaktionen hinsichtlich spezifischer Parameter (siehe Abschnitt 3.1.) auf Grund der sequentiellen Anordnung der Hypothesen nicht getestet werden.

5.2.3. Ergebnisse zu den Hypothesen 3 und 3a

Hypothese 3

In Hypothese 3 wurde postuliert, dass die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit PHN in $T1_{bA}$ in allen QST-Parametern signifikant höhere Werte zeigt als die Kontrollgruppe.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung der Werte für 13 getestete QST-Parameter in $T1_{bA}$ der Kontrollgruppe wurde für PHS und DMA signifikant auf dem 0,2-Niveau (siehe Tabelle XIV in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Da die Varianzanalyse bei gleich großen Gruppen und einer Gruppengröße > 10 robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsvoraussetzungen ist, wurden auch diese beiden Parameter in die Analyse aufgenommen (Bortz, 2005). In Tabelle 5.10 werden die logtransformierten Mittelwerte aller QST-Parameter in $T1_{bA}$ für die Kontrollgruppe und zum Vergleich erneut für die PHN-Gruppe angegeben. P-Werte, die dem Signifikanzkriterium genügen, sind hervorgehoben.

Tabelle 5.10: Logtransformierte Mittelwerte der PHN-Gruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich 13 QST-Parametern in T1_{bA}

QST-Parameter	Mittelwerte			
	PHN-Gruppe	Kontrollgruppe	p (zweiseitig)	p (einseitig)
CDT	0,44 ± 0,40	0,23 ± 0,26	0,0467 ^{ns}	0,0234 ^{ns}
WDT	0,61 ± 0,24	0,40 ± 0,23	0,0055	0,0027
TSL	1,01 ± 0,27	0,79 ± 0,25	0,0062	0,0031
PHS (x/3)	0,04 ± 0,21	0,09 ± 0,29	0,5607 ^{ns}	0,2803
CPT (°C)	11,13 ± 10,37	8,23 ± 8,56	0,3062 ^{ns}	0,1531 ^{ns}
HPT (°C)	44,90 ± 4,45	45,74 ± 3,38	0,4767 ^{ns}	0,2383 ^{ns}
MDT	0,42 ± 0,55	-0,23 ± 0,39	<0,0001	<0,001
MPT	1,50 ± 0,61	1,43 ± 0,38	0,6102 ^{ns}	0,3501 ^{ns}
MPS (rating 0-100)	0,21 ± 0,54	0,11 ± 0,54	0,5484 ^{ns}	0,2742 ^{ns}
DMA (rating 0-100)	-0,60 ± 0,50	-1,00 ± 0,02	0,0005	0,0002
WUR (ratio)	0,37 ± 0,27	0,27 ± 0,16	0,1033 ^{ns}	0,0516 ^{ns}
VDT (x/8)	5,78 ± 1,43	6,14 ± 1,00	0,3337 ^{ns}	0,1668 ^{ns}
PPT (kPa)	2,45 ± 0,26	2,59 ± 0,19	0,0205 ^{ns}	0,0102 ^{ns}

Für CDT und WDT wird der Betrag der Differenz von der Ausgangstemperatur (32 °C) angegeben. PHS, CPT, HPT und VDT werden nicht logtransformiert. (x/3) und (x/8): x ist der Wert im Vergleich zum erreichbaren Maximum (3 bzw. 8). p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests; ns: nicht signifikant. Signifikante Unterschiede auf dem Niveau von 0,0038 (MDT), 0,0042 (DMA), 0,0045 (WDT) und 0,0050 (TSL) sind hervorgehoben. Alle Werte werden als Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.

Die einfaktorielle ANOVA mit dem zweifach gestuften Faktor Gruppe und 13 abhängigen Variablen (in diese Analyse konnte, da keine Interaktion analysiert wurde, auch PPT aufgenommen werden) zeigte signifikante Unterschiede zwischen der PHN-Gruppe und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Parameter MDT ($F_{1,44} = 20,659$; $p < 0,0038$), DMA ($F_{1,44} = 14,361$; $p < 0,0042$), WDT ($F_{1,44} = 8,545$; $p < 0,0045$) und TSL ($F_{1,44} = 8,269$; $p < 0,0045$). Die übrigen der 13 getesteten QST-Parameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 5.10). Die aus den logarithmierten Daten rücktransformierten Mittelwerte für beide Gruppen befinden sich in Tabelle XVIII in Anhang B1 auf der beigefügten CD. Die Original-Mittelwerte beider Gruppen in allen vier Arealen sind in den Tabellen XII (PHN-Gruppe) und XIX (Kontrollgruppe) zu lesen.

In Abbildung 5.4 werden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in denjenigen Parametern verdeutlicht, die logtransformiert wurden (siehe auch Tabelle 5.10). Die PHN-Gruppe hat im Vergleich zur Kontrollgruppe in T1_{bA} höhere Detektionsschwellen für thermische (CDT, WDT, TSL) und mechanische Reize (MDT; siehe auch Tabelle 5.10). Zudem zeigt sich in Abbildung 5.4, dass die PHN-Gruppe höhere Werte hinsichtlich des Parameters DMA aufweist,

als die Kontrollgruppe. Mechanische Schmerzschwelle (MPT), Schmerzempfindlichkeit für mechanische Reize (MPS), Druckschmerzschwelle (PPT) und wind-up ratio (WUR) unterschieden sich, wie auch in Tabelle 5.10 erkennbar ist, kaum zwischen den beiden Arealen.

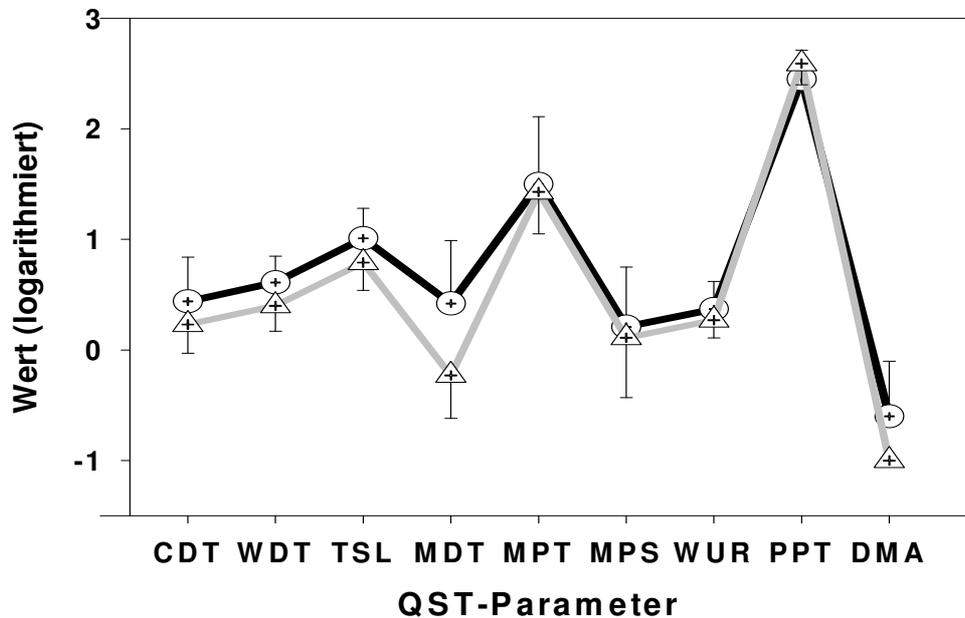


Abb. 5.4: Unterschiede zwischen PHN-Gruppe (schwarze Linie) und Kontrollgruppe (graue Linie) hinsichtlich der Mittelwerte logtransformierter, normalverteilter Parameter in $T1_{bA}$. Mittelwerte werden durch Kreise (PHN-Gruppe) bzw. Dreiecke (Kontrollgruppe) mit jeweils abgetragener Standardabweichung symbolisiert.

In Abbildung 5.5 werden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit Bezug auf Parameter, die nicht logtransformiert wurden, dargestellt. Es wird erkennbar, dass in der PHN-Gruppe die Vibrationsdetektionsschwellen (VDT) gegenüber der Kontrollgruppe leicht erhöht sind (hinsichtlich VDT weist ein niedrigerer Wert auf eine erhöhte Schwelle hin). Die Kälteschmerzschwellen (CPT) und die Hitzeschmerzschwellen (HPT) scheinen dagegen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den PHN-Patientinnen und -Patienten niedriger zu sein (ein höherer Wert in CPT zeigt eine niedrigere Schmerzschwelle an). Die Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen (PHS) unterscheidet sich kaum zwischen den beiden Arealen (siehe Tabelle 5.10).

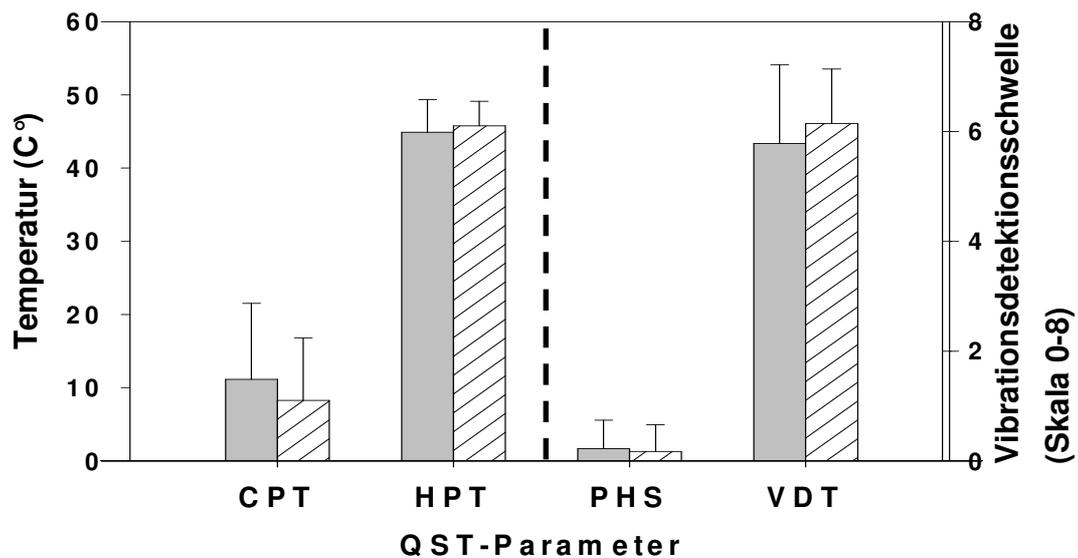


Abb. 5.5: Unterschiede zwischen PHN-Gruppe (graue Balken) und Kontrollgruppe (weiße, schraffierte Balken) hinsichtlich der Mittelwerte und Standardabweichungen normalverteilter, nicht logtransformierter Parameter. Die unterbrochene Linie trennt HPT und CPT, die in °C gemessen werden, von PHS und VDT, die auf einer Skala von 0 bis 3 bzw. 8 abgetragen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Hypothese 3 verworfen werden muss, denn die beiden Gruppen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der Wärmedetektionsschwelle (WDT), der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL), der taktilen Detektionsschwelle (MDT) und der Werte für dynamisch mechanische Allodynie (DMA) signifikant. In Tabelle 5.10 sowie den Abbildungen 5.4 und 5.5 wird deutlich, dass die PHN-Gruppe gegenüber den Kontrollpersonen erhöhte thermische und mechanische Detektionsschwelle zeigt. Hinsichtlich der Schmerzschwelle sind die Ergebnisse dagegen heterogen: mechanische Schmerzschwelle unterscheiden sich kaum, hinsichtlich Kälte- und Hitzeschmerz scheint die PHN-Gruppe niedrigere Schmerzschwelle zu haben.

Hypothese 3a

In Hypothese 3a wurde analog zu Hypothese 1a ein positiver Zusammenhang zwischen den bei der PHN-Gruppe in der QST gefundenen sensorischen Symptomen im $T1_{bA}$ und der Intensität der Schmerzen in den letzten 48 Stunden formuliert. Diese Erwartung bezog sich allerdings auf den Vergleich mit Bezug auf $T1_{bA}$ zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe und nicht, wie Hypothese 1a, auf den Vergleich zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ innerhalb der PHN-Gruppe.

Zu berechnende Korrelationen zwischen den berichteten Auffälligkeiten im $T1_{bA}$ und der VAS über die letzten 48 Stunden bei der PHN-Gruppe sind für Hypothese 1a und 3a teilweise identisch, da sowohl im Vergleich zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe (Hypothese 3a) als auch im intraindividuellen Vergleich zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ (Hypothese 1a) Unterschiede in TSL, MDT und DMA signifikant wurden. Allerdings unterschieden sich PHN-Gruppe und Kontrollgruppe zusätzlich signifikant bezüglich der Wärmedetektionsschwelle. Daher wurde zur Überprüfung von Hypothese 3a lediglich eine Korrelation zwischen WDT und der VAS über die letzten 48 Stunden berechnet. Die Signifikanzgrenze für diese Korrelation wurde durch die Anzahl der signifikant unterschiedlichen Parameter zwischen den beiden Gruppen ($n = 4$) dividiert. Zur Untersuchung der Beziehung zwischen WDT und der VAS über die letzten 48 Stunden konnte die Produkt-Moment-Korrelation verwendet werden, da beide Parameter normalverteilt sind (siehe Tabellen V und IX in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Zu einer besseren Übersicht sind in Tabelle 5.11 zusätzlich zur neu berechneten Korrelation für WDT erneut die bezüglich Hypothese 1a berechneten Korrelationen für TSL, MDT und DMA dargestellt.

Tabelle 5.11: Korrelationen von WDT, TSL, MDT und DMA in $T1_{bA}$ mit der VAS über die letzten 48 Stunden für die PHN-Gruppe und für die erweiterte PHN-Gruppe

Korrelation	n	Pearson-Koeffizient	Kendalls Tau	p (einseitiger Test)
PHN-Gruppe: WDT – VAS (48 h)	23	-0,0652	-	0,3838
PHN-Gruppe: TSL – VAS (48 h)	23	0,2455	-	0,1294
PHN-Gruppe: MDT – VAS (48 h)	23	0,3826	-	0,0358
PHN-Gruppe: DMA – VAS (48 h)	23	-	0,0948	0,2823
PHN (+)-Gruppe: WDT – VAS (48 h)	43	-	0,2551	0,0244
PHN (+)-Gruppe: TSL – VAS (48 h)	43	-	0,3008	0,0042
PHN (+)-Gruppe: MDT – VAS (48 h)	43	-	0,4380	0,0001
PHN (+)-Gruppe: DMA – VAS (48 h)	43	-	0,4124	0,0007

„Erweiterte“ PHN-Gruppe bzw. „PHN (+)-Gruppe“: die um Kontrollpersonen mit einer VAS von 0 über die letzten 48 Stunden vergrößerte Anzahl untersuchter Personen; VAS (48 h): Schmerzeinschätzung auf der Visuellen Analogskala über die letzten 48 Stunden.

n: Anzahl der untersuchten Personen. p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests. Signifikante Korrelationen auf dem Niveau von 0,01 (MDT), 0,0125 (DMA) und 0,017 (TSL) sind hervorgehoben.

Auch für die Überprüfung der Korrelation zwischen WDT und der VAS der letzten 48 Stunden wurden Kontrollpersonen mit in die Analyse aufgenommen, deren VAS-Angabe für die letzten 48 Stunden 0 war. Für die Untersuchung der Korrelation zwischen WDT und der VAS über die

letzten 48 Stunden in der „erweiterten“ PHN-Gruppe ($n = 43$) musste Kendalls Tau berechnet werden, da die VAS über die letzten 48 Stunden durch die hohe Anzahl von „0“-Angaben nicht mehr normalverteilt war (siehe Tabelle X in Anhang B1 auf der beigefügten CD).

Wie Tabelle 5.11 zeigt, ist die Korrelation zwischen WDT und der VAS über die letzten 48 Stunden in der PHN-Gruppe nicht signifikant. Die Rangkorrelation in der so genannten „erweiterten“ PHN-Gruppe (siehe Tabelle 5.11) zwischen WDT und der VAS über die letzten 48 Stunden ist tendenziell signifikant auf dem für vier Tests korrigierten Signifikanzniveau von 0,0125.

Hypothese 3a muss demnach verworfen werden. Zwar wurde eine signifikante, positive Korrelation zwischen TSL, MDT und DMA und der Schmerzintensität auf der VAS über die letzten 48 Stunden in einer erweiterten Stichprobe aus PHN-Patientinnen und -Patienten sowie Kontrollpersonen mit dem Wert „0“ für die VAS der letzten 48 Stunden gefunden. Der Parameter WDT, der sich in $T1_{bA}$ signifikant zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe unterschied, korreliert allerdings nicht signifikant mit der Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden.

5.2.4. Ergebnisse zu den Hypothesen 4a bis 4d

5.2.4.1. Ergebnisse des Gruppenvergleichs

Hypothesen 4-4c

In Hypothese 4a wurde eine signifikante Interaktion zwischen Testareal und Gruppe erwartet. Analog zum Test von Hypothese 2 wurde eine Signifikanzgrenze von 0,025 festgelegt, da zwei Varianzanalysen (eine Varianzanalyse über die 11 QST-Parameter außer PPT und MPS und eine Varianzanalyse mit dem Faktor MPS) durchgeführt wurden. Die Interaktion zwischen Gruppe und Testareal wurde auf dem 0,025-Niveau nicht signifikant ($F_{3,132} = 1,188$; $p = 0,317$), weshalb diese Hypothese verworfen werden muss (siehe Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Die Interaktion zwischen Gruppe und Parameter ($F_{10,440} = 4,615$; $p = 0,030$) wurde tendenziell signifikant. Auch der Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“ ($F_{1,44} = 5,291$; $p = 0,026$) wurde, ebenso wie der Haupteffekt des Faktors „Areal“ ($F_{3,132} = 3,287$; $p = 0,025$), im Vergleich der beiden Gruppen tendenziell signifikant auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Niveau von 0,025.

In einer separaten Analyse des Parameters MPS, der in beiden Gruppen in drei Arealen getestet wurde, wurde ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ ermittelt, allerdings keine Interaktion zwischen Gruppe und Areal. Post-hoc-t-Tests des Parameters MPS (Differenzen zwischen den Testarealen hinsichtlich MPS sind normalverteilt, siehe Analyse I in Anhang B1

auf der beigefügten CD) ergaben signifikante Unterschiede zwischen allen drei Arealen (siehe Tabelle 5.12). Die logtransformierten und originalen Mittelwerte und Standardabweichungen für den Parameter MPS in den verschiedenen Testarealen befinden sich zusammen mit den Daten für PPT in Tabelle XXI in Anhang B1 auf der beigefügten CD.

Tabelle 5.12: Differenzen zwischen den Mittelwerten der drei Testareale hinsichtlich der Schmerzsensitivität für mechanische Reize (MPS) für die Gesamtgruppe

Test bei gepaarten Stichproben	Differenz	T	df	p (exakt) zweiseitig	p (exakt) einseitig
T1_{bA} - T2_{kA}	-0,1370	-2,84	45	0,0068	0,0034
T1_{bA} - T4_{Hd}	0,2263	3,703	45	0,0005	0,0003
T2_{kA} - T4_{Hd}	0,3632	7,26	45	<0,001	<0,001

T: Testprüfgröße des t-Tests für abhängige Stichproben; df: Freiheitsgrade; p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests. Signifikante Differenzen sind hervorgehoben (Signifikanzgrenze: 0,008 für T2_{kA} – T4_{Hd}; 0,0125 für T1_{bA} – T4_{Hd}; 0,025 für T1_{bA} – T2_{kA}). Bei kleinen Stichproben wird der exakte statt des asymptotischen Tests empfohlen.

Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich Hypothese 4 feststellen, dass die erwartete Interaktion zwischen Gruppe und Areal nicht eintrat. Es wurden zudem keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen zwischen den Parametern im Gruppenvergleich beobachtet. Der Parameter MPS zeigte im Unterschied zur Analyse in der PHN-Gruppe in der Gesamtgruppe signifikante Unterschiede zwischen allen Arealen. In der PHN-Gruppe war lediglich der Unterschied zwischen T2_{kA} und T4_{Hd} signifikant.

Da der Unterschied zwischen den Arealen in der Gesamtanalyse über beide Gruppen nicht mehr signifikant wurde und der Unterschied zwischen T2_{kA} und den T4_{Hd} mit Bezug auf MPS nicht mehr deutlicher war als der Unterschied zwischen T1_{bA} und T4_{Hd}, ist anzunehmen, dass sich die Gruppen hinsichtlich der Differenzen zwischen den Arealen voneinander unterschieden. Allerdings waren die Unterschiede nicht deutlich genug, dass eine signifikante Interaktion zwischen Areal und Gruppe entstehen konnte. Auch der Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“ verfehlte das Signifikanzniveau von 0,025 ($F_{1,44} = 5,291$; $p = 0,026$). Daher kann die Annahme genereller Unterschiede zwischen den beiden Gruppen über alle Areale hinweg nicht unterstützt werden.

In Hypothesen 4a bis 4c wurden, analog zu Hypothesen 2a bis 2c, die Erwartungen an Interaktionen zwischen Testareal und Gruppe für unterschiedliche QST-Parameter spezifiziert (siehe Abschnitt 3.2.). Da Hypothese 4 verworfen werden musste, konnten Hypothesen 4a bis 4c nicht untersucht werden.

5.2.4.2. Analyse der Kontrollgruppe

Da der Vergleich zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich Hypothese 4 keine weiteren Analysen zu einer näheren Untersuchung der Unterschiede zwischen den Gruppen erlaubt, die Unterschiede zwischen den Testarealen in der PHN-Gruppe jedoch auch durch allgemeine Unterschiede zwischen verschiedenen Körperregionen entstanden sein könnten, wurde entschieden, auch für die Kontrollgruppe einen Vergleich zwischen den vier Arealen durchzuführen. Dieser Vergleich resultierte aus Unterschieden zwischen den Testarealen innerhalb der PHN-Gruppe (Hypothese 2) und der Tatsache, dass in einem Test aller Teilnehmenden der Haupteffekt des Faktors „Areal“ nicht mehr signifikant war. Da der Test der Kontrollgruppe aus den Ergebnissen bezüglich Hypothesen 2 und 4 folgte, konnte er als ein Bestandteil des sequentiellen Testens ebenfalls mit dem vorgegebenen Signifikanzniveau von 0,025 für jede der beiden Varianzanalysen vorgenommen werden. Mit Bezug auf die Grafik in Abschnitt 3.1. ist dieser Test der Kontrollgruppe als Folge aus Hypothese 2 und 4 auf einer Ebene mit den Hypothesen 1a bis 4c im Sinne des „serial gatekeeping“ angesiedelt.

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung über 11 QST-Parameter (detaillierte Ergebnisse des Tests auf Normalverteilung können den Tabellen XIV bis XVII entnommen werden) zeigte keinen signifikanten Haupteffekt des Areals ($F_{3,66} = 0,43$; $p = 0,700$). Auch die Interaktion zwischen Areal und Parameter wurde nicht signifikant ($F_{30,660} = 0,381$; $p = 0,742$). Die teilweise logtransformierten Mittelwerte in den QST-Parametern über die vier Areale hinweg bei der Kontrollgruppe sind in Tabelle 5.13 zu erkennen.

Die Mittelwerte für $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ unterscheiden sich in der Kontrollgruppe nicht (beide Mittelwerte: $5,64 \pm 13,60$). In $T3_{bS}$ ist der Mittelwert etwas niedriger (Mittelwerte: $5,60 \pm 13,68$), am Handrücken ($T4_{Hd}$) etwas höher (Mittelwert: $5,77 \pm 13,81$) als in $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$. HPT und CPT sind im Unterschied zur PHN-Gruppe am Handrücken nicht niedriger als in den drei anderen Testarealen (siehe Tabelle 5.13). Die Originaldaten der Kontrollgruppe für alle vier Areale befinden sich im Anhang B1 (beiliegende CD) in Tabelle XIX.

Tabelle 5.13: Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich 11 QST-Parametern in 4 Testarealen bei der Kontrollgruppe

QST-Parameter	T1 _{bA}	T2 _{kA}	T3 _{bS}	T4 _{Hd}
CDT	0,23 ± 0,26	0,20 ± 0,33	0,21 ± 0,30	0,21 ± 0,21
WDT	0,40 ± 0,23	0,38 ± 0,23	0,34 ± 0,24	0,58 ± 0,34
TSL	0,79 ± 0,25	0,74 ± 0,29	0,73 ± 0,30	0,79 ± 0,32
PHS (x/3)	0,09 ± 0,29	0,17 ± 0,49	0,04 ± 0,21	0,00 ± 0,00
CPT (°C)	8,23 ± 8,56	8,27 ± 9,58	7,33 ± 9,60	7,10 ± 9,53
HPT (°C)	45,74 ± 3,38	45,69 ± 4,05	46,04 ± 3,26	46,55 ± 2,87
MDT	-0,23 ± 0,39	-0,29 ± 0,36	-0,22 ± 0,40	-0,01 ± 0,34
MPT	1,43 ± 0,38	1,32 ± 0,38	1,60 ± 0,44	1,82 ± 0,38
DMA	-1,00 ± 0,02	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-0,99 ± 0,02
WUR	0,27 ± 0,16	0,25 ± 0,12	0,28 ± 0,20	0,26 ± 0,22
VDT (x/8)	6,14 ± 1,00	6,31 ± 0,84	6,20 ± 0,83	7,13 ± 0,60
Mittelwert	5,64 ± 13,60	5,64 ± 13,60	5,60 ± 13,68	5,77 ± 13,81

Logtransformierte Werte (außer PHS, CPT, HPT und VDT); für CDT und WDT wird der Betrag der Differenz von der Ausgangstemperatur (32 °C) angegeben. (x/3) und (x/8): x ist der Wert im Vergleich zum erreichbaren Maximum (3 bzw. 8). Alle Werte werden als Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.

Wie in der PHN-Gruppe kann ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „QST-Parameter“ berichtet werden ($F_{10,220} = 705,373$; $p < 0,025$); dieser Effekt ist jedoch vermutlich den unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich verschiedener Parameter mit divergierenden Skalen geschuldet.

Der QST-Parameter MPS wurde in der Kontrollgruppe wie in den vorangehenden Tests einzeln untersucht. Unterschiede zwischen T1_{bA}, T2_{kA} und T4_{Hd} mit Bezug auf den Parameter MPS wurden auch in der Kontrollgruppe mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung untersucht, da die Nullhypothese einer Normalverteilung nicht abgelehnt werden konnte (siehe Tabelle XX in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Der Haupteffekt des Areals wurde für diesen Parameter signifikant ($F_{2,44} = 36,232$; $p < 0,025$). Auch in der Kontrollgruppe konnte die Hypothese einer Normalverteilung der Differenzen zwischen den drei untersuchten Testarealen hinsichtlich MPS nicht abgelehnt werden (siehe Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Die Ergebnisse der post-hoc t-Tests sind in Tabelle 5.14 zu lesen.

Wie für die PHN-Gruppe zeigte sich in post-hoc t-Tests für abhängige Stichproben, dass MPS in T2_{kA} signifikant ($p < 0,008$) höher ist als in T4_{Hd} (siehe Tabelle 5.14 und Analyse I in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Allerdings ist auch MPS in T1_{bA} signifikant höher als am Handrücken ($p < 0,0125$).

Die logtransformierten und originalen Mittelwerte und Standardabweichungen für beide Gruppen hinsichtlich des Parameters MPS in den verschiedenen Testarealen befinden sich zusammen mit den Daten für PPT in Tabelle XXI in Anhang B1 auf der beigefügten CD.

Tabelle 5.14: Differenzen zwischen den Mittelwerten der drei Testareale hinsichtlich der Schmerzsensitivität für mechanische Reize (MPS) für die Kontrollgruppe

Test bei gepaarten Stichproben	Differenz	T	df	Signifikanz (exakt) zweiseitig	Signifikanz (exakt) einseitig
$T1_{bA} - T2_{kA}$	-0,0813	-1,9562	22	0,0633	0,0316
$T1_{bA} - T4_{Hd}$	0,3370	6,0406	22	<0,001	<0,001
$T2_{kA} - T4_{Hd}$	0,4183	7,2750	22	<0,001	<0,001

T: Testprüfgröße des t-Tests für abhängige Stichproben; df: Freiheitsgrade. Signifikante Differenzen sind hervorgehoben (Signifikanzgrenze: 0,008 für $T2_{kA} - T4_{Hd}$; 0,0125 für $T1_{bA} - T4_{Hd}$; 0,025 für $T1_{bA} - T2_{kA}$). Bei kleinen Stichproben wird der exakte statt des asymptotischen Tests empfohlen.

Abbildung 5.6 verdeutlicht, dass in der Kontrollgruppe sowohl $T1_{bA}$ als auch $T2_{kA}$ im Vergleich zum Handrücken signifikant höhere Sensitivität für mechanische Schmerzreize aufwiesen.

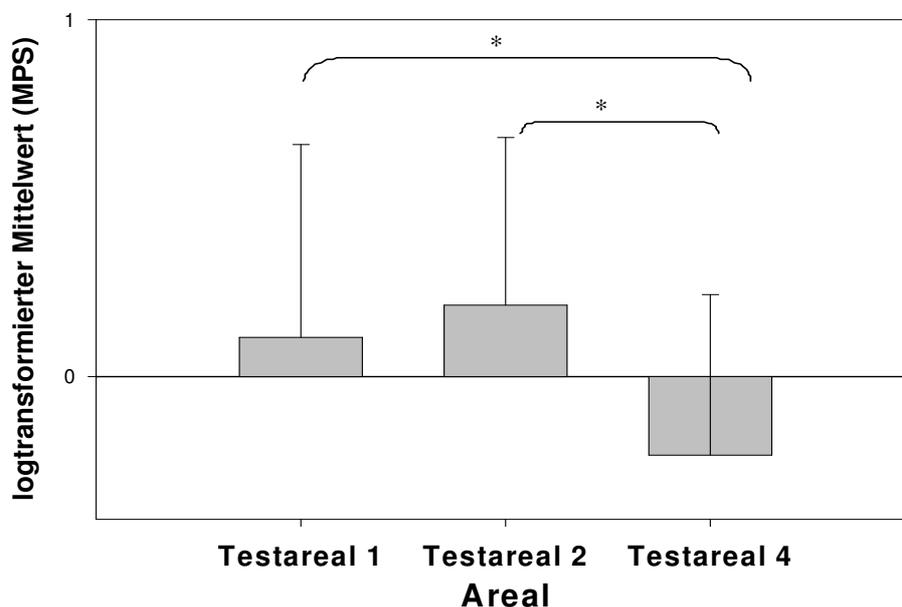


Abb. 5.6: Unterschiede zwischen $T1_{bA}$, $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ (Handrücken) mit Bezug auf die mechanische Schmerzsensitivität (MPS). In Abbildung 5.6 werden Mittelwerte (Balken) und Standardabweichungen dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T4_{Hd}$ sowie zwischen $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ sind mit einem Stern gekennzeichnet.

Im Hinblick auf die Tests in der Kontrollgruppe kann demnach zusammengefasst werden, dass bei gesunden Personen keine signifikanten Unterschiede zwischen den getesteten Arealen mit

Bezug auf 11 QST-Parameter gefunden wurden. Dagegen weist bei Personen mit PHN das Areal $T4_{\text{Hd}}$ niedrigere thermische Schmerzschwellen und insgesamt höhere Werte auf, als die drei anderen Testareale. $T2_{\text{kA}}$ scheint in der PHN-Gruppe insgesamt niedrigere Werte hinsichtlich der QST-Parameter zu zeigen, als die anderen drei Areale. In eine ähnliche Richtung weist der Vergleich des Parameters MPS, der nur in drei Arealen getestet wurde und bei PHN in $T2_{\text{kA}}$, nicht jedoch in dem betroffenen Areal ($T1_{\text{bA}}$), signifikant höher ist, als am Handrücken. Bei Gesunden ist MPS in beiden Arealen an Rumpf bzw. Stirn gegenüber dem Handrücken signifikant erhöht.

5.2.5. Ergebnisse zu den Hypothesen I und II

Hypothese I

In Hypothese I wurde erwartet, dass sich anhand der individuellen QST-Daten Personen mit PHN erkennen lassen, die z-standardisierte Differenzen größer als 1,96 zwischen den Hitzeschmerzschwellen in den Arealen $T2_{\text{kA}}$, $T3_{\text{bS}}$ und $T4_{\text{Hd}}$ und dem betroffenen Areal $T1_{\text{bA}}$ in den sensorischen Tests aufweisen. Diese Hypothese wurde untersucht, indem die Differenz zwischen den Hitzeschmerzschwellen (HPT) in $T1_{\text{bA}}$ und jedem anderen Testareal für jede Person der PHN-Gruppe berechnet wurde. Die Differenzen wurden entsprechend den Empfehlungen von Rolke et al. (2006a,b) so normiert, dass mit positiven z-Werten ein Zugewinn an Sensibilität dargestellt wird, wohingegen negative z-Werte einen Sensibilitätsverlust anzeigen. Dazu musste die Differenzbildung so vorgenommen werden, dass der Wert in $T1_{\text{bA}}$ vom Wert in dem jeweils anderen Testareal subtrahiert wurde. Um die Größe der Differenz zwischen den jeweiligen Arealen angemessen beurteilen zu können, wurde die gleiche Differenz in der Kontrollgruppe gebildet. Somit konnte eine z-Standardisierung für jede Differenz erfolgen: von jeder Differenz zwischen zwei Arealen einer Person aus der PHN-Gruppe wurde der Mittelwert der Differenz zwischen den entsprechenden Arealen in der Kontrollgruppe abgezogen. Danach wurde der so erhaltene Wert durch die Standardabweichung der Differenz in der Kontrollgruppe dividiert. Dadurch konnte die Größe der Differenz zwischen zwei Arealen innerhalb einer Person der PHN-Gruppe als z-standardisierter Wert angegeben werden. Die z-standardisierten Differenzen sind in Tabelle 5.15 abzulesen. Dabei wird mit „Pb-Nummer“ die Kennnummer der Teilnehmenden bezeichnet, unter der in allen Tabellen dieselbe Person kodiert ist. Differenzen, die signifikant ($z > |1,96|$) von der mittleren Differenz der Kontrollgruppe abweichen, werden hervorgehoben. Die logtransformierten Differenzen zwischen $T1_{\text{bA}}$ und den anderen Testarealen für die PHN-Gruppe und die Kontrollpersonen befinden sich in den Tabellen XXII und XXIII in Anhang B1 auf der beigefügten CD.

Tabelle 5.15: z-standardisierte Differenzen zwischen $T1_{bA}$ und den anderen drei Arealen mit Bezug auf die Hitzeschmerzschwelle (HPT)

Pb-Nummer	Differenz 1 ($T2_{kA} - T1_{bA}$)	Differenz 2 ($T3_{bS} - T1_{bA}$)	Differenz 3 ($T4_{Hd} - T1_{bA}$)
1	-0,22	0,12	-1,51
2	1,11	0,83	0,64
3	-1,07	-2,55	-4,03
4	-1,65		-2,02
5	-3,63	-1,97	-1,92
6	1,53	2,22	2,13
7	-0,21	-0,48	-0,66
8	-0,34	2,47	0,01
9	-0,37	-0,80	-0,95
10	-0,50	-1,32	-1,93
11	-1,37	-0,06	-2,75
12	-0,96	-1,43	-1,59
13	$\geq 0,42$	-1,80	-4,12
14	-0,29	0,88	2,92
15	0,32	-0,75	-1,54
16	1,63	2,29	2,27
17	1,91	0,62	1,77
18	-2,65	0,78	-0,80
19	3,75	0,26	0,65
20	2,27	2,82	1,87
21	-2,95		$\geq -0,25$
22	$\geq -0,27$	$\geq -1,34$	$\geq -1,36$
23	$\geq -1,35$	$\geq -4,61$	$\geq -4,30$

Pb-Nummer = Kennnummer des Patienten / der Patientin. z-Werte $> |1,96|$ werden hervorgehoben.

Patientin 4 und Patient 21 wurden nicht in $T3_{bS}$ untersucht. Für Personen mit $HPT \geq 50$ °C wird der minimale Abstand angegeben, da ab 50 °C die Messung abgebrochen wird und $HPT > 50$ °C nicht ermittelt werden können.

Es zeigt sich, dass Differenzen zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ bzw. $T3_{bS}$ hinsichtlich HPT weniger stark ausgeprägt sind, als Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T4_{Hd}$. Drei Personen der PHN-Gruppe zeigten eine deutlich höhere HPT und damit geringere Sensibilität für schmerzhafte Hitzereize (Differenz $< -1,96$) in $T1_{bA}$ als in $T2_{kA}$. Bei zwei Personen der PHN-Gruppe war die Hitzeschmerzschwelle in $T1_{bA}$ deutlich niedriger als in $T2_{kA}$ (Differenz $> 1,96$; siehe Tabelle 5.15). Im Vergleich zu $T3_{bS}$ hatten vier Personen der PHN-Gruppe eine deutlich niedrigere HPT, d. h. eine erhöhte Sensibilität für schmerzhafte Hitzereize (z-Wert $> 1,96$) im $T1_{bA}$. Drei Personen hatten dagegen eine in $T1_{bA}$ gegenüber $T3_{bS}$ deutlich erhöhte HPT (Differenz $< -1,96$). Im Vergleich zu $T4_{Hd}$ (Handrücken) hatten drei Personen der PHN-Gruppe eine deutlich niedrigere HPT (Differenz $> 1,96$) in $T1_{bA}$. Fünf Personen hatten eine deutlich höhere HPT (Differenz $< -1,96$) in $T1_{bA}$, verglichen mit dem Handrücken.

Hypothese II

In Hypothese II wurde postuliert, dass anhand der individuellen QST-Daten Personen mit PHN erkennbar sind, die verglichen mit der Kontrollgruppe, Werte über 1,96 in den z-standardisierten Verteilungen der Hitzeschmerzschnellen in $T1_{bA}$ aufweisen.

Zum Test dieser Hypothese wurden die individuellen HPT in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe standardisiert, indem von den HPT-Werten der Personen mit PHN der HPT-Mittelwert der Kontrollgruppe in $T1_{bA}$ subtrahiert und diese Differenz durch die Standardabweichung der Kontrollgruppe hinsichtlich HPT dividiert wurde. Das gleiche Vorgehen innerhalb der Kontrollgruppe ergibt eine Standardnormalverteilung der HPT in der Kontrollgruppe mit dem Mittelwert 0 und der Standardabweichung 1. Hitzeschmerzschnellen außerhalb eines Konfidenzintervalls von -1,96 bis 1,96 um den Mittelwert von 0 liegen nicht mehr innerhalb von 95% der Werte dieser Standardnormalverteilung.

Die z-Werte der PHN-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe sind ebenfalls so normiert, dass ein positiver Wert eine erhöhte Sensibilität anzeigt, ein niedrigerer Wert dagegen einen Sensibilitätsverlust. Wie in Abbildung 5.7 erkennbar ist, zeigten drei Personen im Vergleich mit der Kontrollgruppe deutlich niedrigere HPT in $T1_{bA}$ (gemessen als z-Werte $> 1,96$).

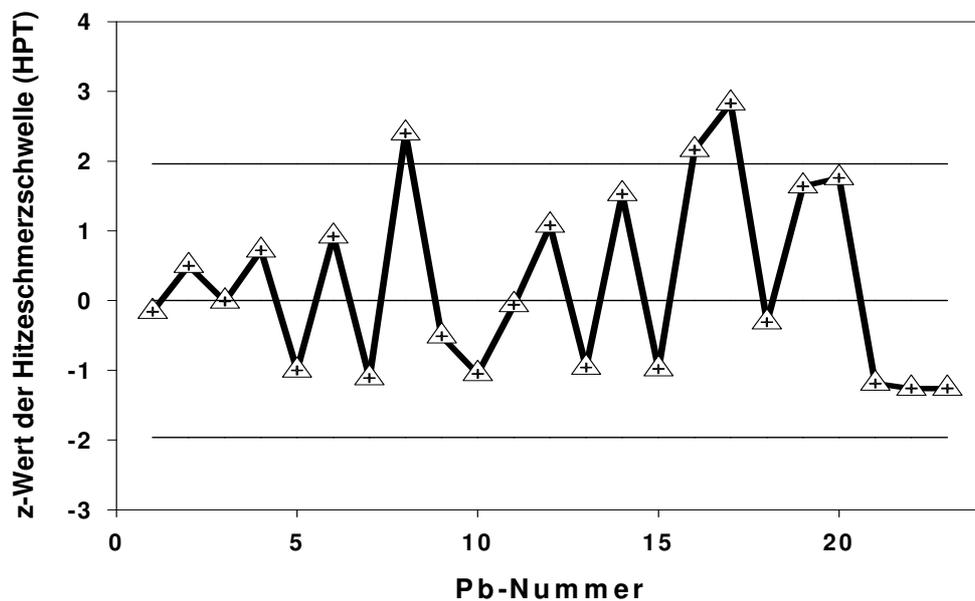


Abb. 5.7: z-standardisierte Hitzeschmerzschnellen (HPT) in $T1_{bA}$ der 23 PHN-Patientinnen und -Patienten (Dreiecke symbolisieren Pb-Nummern), gemessen an Mittelwert 0 (mittlere graue Linie) und Standardabweichung 1 der Kontrollgruppe. Mit der oberen und unteren Linie wird das Konfidenzintervall (Mittelwert $\pm 1,96$ Standardabweichungen) vorgegeben.

Keine der drei Personen mit z-Werten $> 1,96$ in Abbildung 5.7 (Probandinnen Nr. 8 und 17 sowie Proband Nr. 16) hatte deutlich geringere Werte in $T1_{bA}$ im Vergleich mit $T2_{kA}$ (siehe Tabelle 5.15). Keine Person aus der PHN-Gruppe hatte z-Werte kleiner als $-1,96$ mit Bezug auf die Hitzeschmerzschwelle in $T1_{bA}$, verglichen mit den Kontrollpersonen. Somit zeigte keine der teilnehmenden Personen mit PHN im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Schmerzschwellen für Hitzereize.

Fünf Personen der PHN-Gruppe zeigten signifikant erhöhte Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$ im Vergleich zum Handrücken. Diese Beobachtung sowie die niedrigeren Hitze- und Kälteschmerzschwellen am Handrücken in der PHN-Gruppe (siehe Hypothese 2) führten zu der Überlegung, dass die Patientinnen und Patienten auch am Handrücken Auffälligkeiten hinsichtlich der Hitzeschmerzschwelle zeigen könnten. Daher wurden auch die z-standardisierten Ergebnisse für die Hitzeschmerzschwellen an den Handrücken der Betroffenen mit denen der Kontrollgruppe verglichen (siehe Abbildung 5.8).

In Abbildung 5.8 ist zu sehen, dass sieben Personen der PHN-Gruppe deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwellen (z-Werte $> 1,96$) am Handrücken im Vergleich zum Mittelwert der Kontrollgruppe aufwiesen. Die z-transformierten HPT in den Testarealen 1 bis 4 im Vergleich zur Kontrollgruppe befinden sich in Tabelle XXIV in Anhang B1 auf der beigefügten CD.

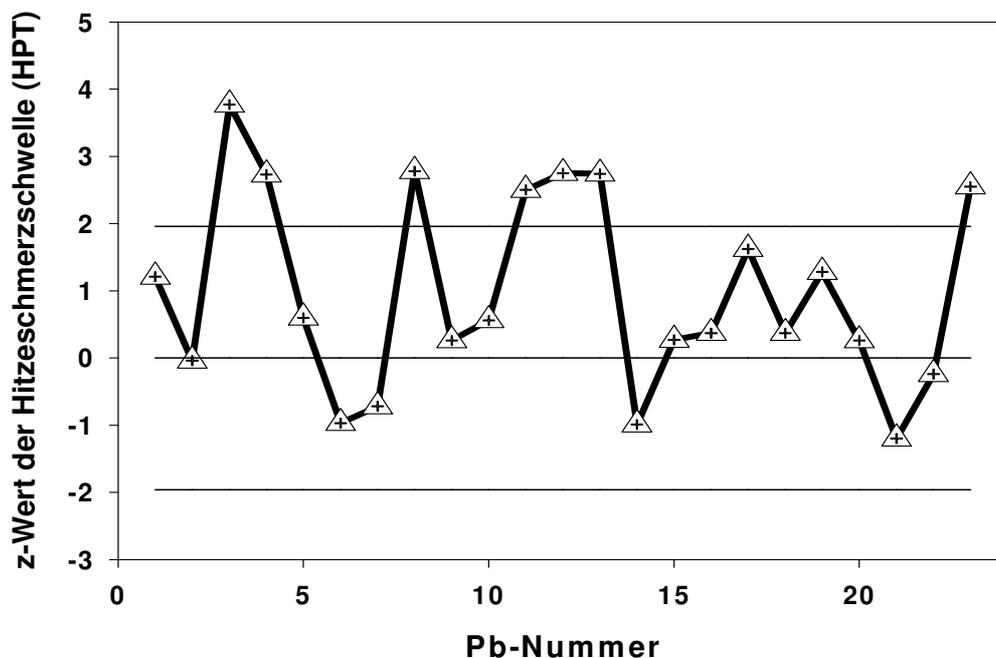


Abb. 5.8: z-standardisierte Hitzeschmerzschwellen (HPT) an den Handrücken der 23 PHN-Patientinnen und Patienten. Darstellungsmodalitäten entsprechen Abb. 5.7.

Hinsichtlich Hypothese I lässt sich zusammenfassen, dass zwei Personen aus der PHN-Gruppe deutlich niedrigere Schmerzschwellen für Hitzereize im $T1_{bA}$, verglichen mit $T2_{kA}$, aufwiesen. Vier Patientinnen und Patienten mit PHN zeigten deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$, verglichen mit $T3_{bS}$; eine Person von diesen vier hatte auch im Vergleich mit $T2_{kA}$ niedrigere Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$. Drei Personen aus der PHN-Gruppe hatten deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$, verglichen mit $T4_{Hd}$; zwei davon hatten auch niedrigere Hitzeschmerzschwellen im Vergleich mit $T3_{bS}$. Keine Person aus der PHN-Gruppe hatte niedrigere Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$ im Vergleich mit allen drei anderen Testarealen. Daher muss Hypothese I verworfen werden, denn die Patientinnen und Patienten zeigten nicht im Vergleich mit allen anderen Testarealen deutlich niedrigere Schmerzschwellen.

Hypothese II dagegen kann nicht verworfen werden, denn drei Patientinnen und Patienten zeigen z-Werte $> 1,96$ für die Hitzeschmerzschwelle im Vergleich zum Mittelwert der Kontrollgruppe. Dies bedeutet, dass sie im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich erhöhte Sensibilität für schmerzhafte Hitzereize, ausgedrückt als deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwellen in der QST, hatten. Von diesen drei Teilnehmenden der PHN-Gruppe zeigte eine Patientin (Pb-Nummer 8 in Tabelle 5.15) niedrigere Hitzeschmerzschwellen im intraindividuellen Vergleich zwischen $T1_{bA}$ und $T3_{bS}$, Patient 16 zeigte niedrigere Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$ als in den Testarealen 3 und 4. Patientin Nr. 17 zeigte keine Auffälligkeiten hinsichtlich HPT im Vergleich der vier Areale (siehe Tabelle 5.15). Zusätzlich wurde herausgefunden, dass ein deutlicher Unterschied zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich der Hitzeschmerzschwelle der Hand vorzuliegen scheint. Sieben Personen der PHN-Gruppe, darunter zwei der drei Teilnehmenden mit deutlich niedrigeren Hitzeschmerzschwellen in $T1_{bA}$, verglichen mit der Kontrollgruppe, zeigten im Vergleich der Handrücken zwischen den beiden Gruppen deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwellen.

5.2.6. Deskriptive Daten zu Fragebögen und QST-Parametern

In Tabelle 5.16 befinden sich die z-standardisierten Werte der individuellen PHN-Patientinnen und -Patienten in $T1_{bA}$ mit Bezug auf Mittelwert und Standardabweichung der Kontrollgruppe. In Tabelle 5.17 lassen sich die z-standardisierten Werte der individuellen PHN-Patientinnen und -Patienten in $T1_{bA}$, verglichen mit $T2_{kA}$, ablesen.

Tabelle 5.16: individuelle z-Werte der PHN-Gruppe in 13 QST-Parametern in T1_{ba} im Vergleich zur Kontrollgruppe (Werte > 1,96 Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollgruppe sind rot markiert, Werte < -1,96 Standardabweichungen vom Mittelwert der Kontrollgruppe sind blau markiert)

Pb-Nummer	Geschlecht	CDT T1 _{ba}	WDT T1 _{ba}	TSL T1 _{ba}	PHS T1 _{ba}	CPT T1 _{ba}	HPT T1 _{ba}	MDT T1 _{ba}	MPT T1 _{ba}	MPS T1 _{ba}	DMA T1 _{ba}	WUR T1 _{ba}	VDT T1 _{ba}	PPT T1 _{ba}	Paroxysmaler Schmerz	Brennender Schmerz
1	1	-3,98	-1,10	-3,20	-0,30	-0,96	-0,16	-3,01	0,03	-0,56	-0,21	1,20	-3,10	-0,39	ja	ja
2	2	1,08	-0,71	-0,27	-0,30	-0,96	0,50	-3,08	-0,29	-0,10	17,95	-1,68	0,99	0,67	nein	nein
3	2	-3,88	-1,82	-2,28	-0,30	-0,96	-0,01	-4,95	-3,53	-0,16	37,34	-	-0,14	0,93	ja	ja
4	2	-2,42	-0,39	-0,75	-0,30	-0,79	0,72	-2,70	-3,45	-1,29	-0,21	4,56	-2,80	3,22	nein	ja
5	1	-1,39	-2,30	-1,87	3,17	-0,96	-1,00	0,25	-0,36	-0,32	-0,21	-0,77	1,09	-0,46	nein	ja
6	1	-0,02	0,29	0,01	-0,30	2,00	0,92	-2,85	-0,36	1,80	-0,21	0,14	-1,14	1,53	nein	nein
7	1	-1,99	-2,57	-1,57	-0,30	-0,22	-1,11	-3,24	-2,42	0,04	46,39	4,14	-1,14	-0,27	nein	ja
8	2	-0,15	-0,59	0,89	-0,30	0,55	2,40	0,18	-0,92	-0,31	-0,21	-	-1,01	2,95	ja	nein
9	1	0,25	-1,33	0,04	-0,30	-0,96	-0,51	-1,38	1,22	1,30	-0,21	-0,60	1,86	-0,07	nein	nein
10	2	-0,85	-0,88	-1,05	-0,30	-0,96	-1,05	-1,07	-1,39	-0,74	-0,21	-1,38	0,53	0,91	nein	ja
11	2	0,64	1,06	0,84	-0,30	1,54	-0,06	-1,45	0,35	0,74	36,38	0,14	1,69	-0,35	nein	ja
12	1	-0,37	-1,12	-0,41	-0,30	1,88	1,08	-1,14	-0,36	-0,71	-0,21	3,09	-0,67	0,17	nein	ja
13	2	-0,57	-1,45	-0,76	-0,30	1,95	-0,96	-2,93	1,37	-1,39	-0,21	0,46	-1,91	0,43	nein	ja
14	2	-0,87	-0,32	-1,30	-0,30	0,54	1,53	-2,23	0,27	1,19	22,16	-0,44	-1,54	0,29	ja	nein
15	1	-2,45	-0,60	-1,75	-0,30	-0,96	-0,98	-2,23	1,53	-1,36	10,54	-0,73	1,69	1,13	ja	nein
16	1	-1,09	0,16	-1,13	-0,30	1,70	2,16	-2,31	-0,29	0,17	38,91	0,98	-0,47	-1,53	ja	ja
17	2	-0,68	-1,04	-0,90	-0,30	1,57	2,83	-3,16	1,77	2,23	65,90	-1,40	-1,17	3,30	ja	ja
18	2	-1,00	-2,10	-1,46	-0,30	2,22	-0,31	0,96	-2,74	0,75	49,05	0,25	0,83	-	ja	ja
19	2	2,93	1,28	-0,73	-0,30	1,01	1,64	-0,91	1,61	0,22	19,87	2,08	-1,47	-	nein	nein
20	1	0,55	-0,65	1,49	-0,30	-0,96	1,76	0,09	1,14	-0,17	-0,21	1,37	-0,07	-	nein	ja
21	1	-0,18	-1,82	-1,72	-0,30	0,71	-1,19	-1,07	0,90	1,17	-0,21	-1,08	1,53	-	nein	nein
22	2	0,25	0,16	-0,85	-0,30	-0,07	-1,26	0,40	-0,05	0,55	38,03	0,34	-0,74	-	ja	ja
23	2	-1,95	-2,21	-1,40	-0,30	0,92	-1,26	-1,07	1,37	1,07	-0,21	1,30	-1,01	-	nein	ja

Pb-Nummer: Kennnummer der Probandin / des Probanden. Paroxysmaler Schmerz: positive Angaben bei Frage 4 der LANSS (blitzartig, wie elektrische Schocks, durchzuckend). Brennender Schmerz: positive Angaben bei Frage 5 der LANSS. Positive z-Werte: erhöhte Sensibilität im Vergleich zur Kontrollgruppe; negative z-Werte: niedrigere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. WUR konnte bei zwei Teilnehmenden nicht getestet werden, da dieser Test während der Demonstration am Handrücken als sehr unangenehm empfunden wurde.

Tabelle 5.17: individuelle z-Werte der PHN-Gruppe in 13 QST-Parametern in T1_{ba} (Werte > 1,96 Standardabweichungen vom Mittelwert in T2_{ka} sind rot markiert, Werte < -1,96 Standardabweichungen vom Mittelwert in T2_{ka} sind blau markiert)

Pb-Nummer	Geschlecht	CDT T1 _{ba}	WDT T1 _{ba}	TSL T1 _{ba}	PHS T1 _{ba}	CPT T1 _{ba}	HPT T1 _{ba}	MDT T1 _{ba}	MPT T1 _{ba}	MPS T1 _{ba}	DMA T1 _{ba}	WUR T1 _{ba}	VDT T1 _{ba}	PPT T1 _{ba}	Paroxysmaler Schmerz	Brennender Schmerz
1	1	-4,15	-0,72	-3,63	-0,42	-1,05	-0,48	-1,54	-0,83	-1,10	-0,41	0,90	-2,46	-1,06	ja	ja
2	2	1,37	-0,40	-0,13	-0,42	-1,05	0,07	-1,60	-1,17	-0,64	1,40		0,78	-0,11	nein	nein
3	2	-4,04	-1,30	-2,53	-0,42	-1,05	-0,36	-2,91	-4,72	-0,70	3,34	-0,16	-0,11	0,12	ja	ja
4	2	-2,45	-0,15	-0,71	-0,42	-0,91	0,25	-1,32	-4,63	-1,83	-0,41	4,02	-2,22	2,15	nein	ja
5	1	-1,32	-1,68	-2,04	1,51	-1,05	-1,18	0,75	-1,26	-0,86	-0,41	-0,94	0,86	-1,12	nein	ja
6	1	0,17	0,39	0,20	-0,42	1,36	0,41	-1,43	-1,26	1,27	-0,41	-0,09	-0,90	0,65	nein	nein
7	1	-1,97	-1,90	-1,69	-0,42	-0,45	-1,27	-1,71	-3,51	-0,50	4,25	3,63	-0,90	-0,95	nein	ja
8	2	0,03	-0,31	1,26	-0,42	0,18	1,64	0,70	-1,86	-0,85	-0,41		-0,80	1,91	ja	nein
9	1	0,47	-0,90	0,24	-0,42	-1,05	-0,77	-0,39	0,47	0,76	-0,41	-0,78	1,46	-0,77	nein	nein
10	2	-0,73	-0,55	-1,07	-0,42	-1,05	-1,22	-0,18	-2,38	-1,28	-0,41	-1,50	0,41	0,10	nein	ja
11	2	0,89	1,02	1,20	-0,42	0,98	-0,40	-0,45	-0,48	0,20	3,25	-0,09	1,33	-1,02	nein	ja
12	1	-0,21	-0,74	-0,30	-0,42	1,26	0,55	-0,23	-1,26	-1,25	-0,41	2,65	-0,53	-0,56	nein	ja
13	2	-0,43	-1,00	-0,72	-0,42	1,32	-1,14	-1,49	0,64	-1,93	-0,41	0,20	-1,51	-0,33	nein	ja
14	2	-0,76	-0,09	-1,37	-0,42	0,17	0,92	-1,00	-0,57	0,65	1,82	-0,64	-1,22	-0,45	ja	nein
15	1	-2,48	-0,32	-1,91	-0,42	-1,05	-1,16	-1,00	0,82	-1,90	0,66	-0,91	1,33	0,29	ja	nein
16	1	-1,00	0,29	-1,16	-0,42	1,11	1,45	-1,05	-1,17	-0,37	3,50	0,69	-0,37	-2,07	ja	ja
17	2	-0,56	-0,67	-0,88	-0,42	1,01	2,00	-1,65	1,07	1,70	6,20	-1,53	-0,93	2,22	ja	ja
18	2	-0,90	-1,52	-1,56	-0,42	1,54	-0,60	1,25	-3,85	0,21	4,51	0,01	0,65	-	ja	ja
19	2	3,38	1,19	-0,69	-0,42	0,55	1,01	-0,07	0,90	-0,31	1,60	1,71	-1,16	-	nein	nein
20	1	0,80	-0,36	1,97	-0,42	-1,05	1,11	0,64	0,38	-0,70	-0,41	1,05	-0,06	-	nein	ja
21	1	0,00	-1,30	-1,87	-0,42	0,31	-1,34	-0,18	0,12	0,64	-0,41	-1,23	1,20	-	nein	nein
22	2	0,47	0,29	-0,82	-0,42	-0,32	-1,40	0,86	-0,91	0,01	3,41	0,09	-0,59	-	ja	ja
23	2	-1,94	-1,61	-1,49	-0,42	0,48	-1,40	-0,18	0,64	0,54	-0,41	0,98	-0,80	-	nein	ja

Pb-Nummer: Kennnummer der Probandin / des Probanden. Paroxysmaler Schmerz: positive Angaben bei Frage 4 der LANSS (blitzartig, wie elektrische Schocks, durchzuckend). Brennender Schmerz: positive Angaben bei Frage 5 der LANSS. Positive z-Werte: erhöhte Sensibilität im Vergleich zu T2_{ka}; negative z-Werte: niedrigere Werte im Vergleich zu T2_{ka}. WUR konnte bei zwei Teilnehmenden nicht getestet werden, da dieser Test während der Demonstration am Handrücken als sehr unangenehm empfunden wurde.

In den Tabellen 5.16 und 5.17 werden die individuellen, z-standardisierten QST-Daten zusammen mit zwei Schmerzbeschreibungen dargestellt, die vermutlich eine große Rolle in Postherpetischer Neuralgie spielen. „Paroxysmaler“, d. h. anfallsweise auftretender Schmerz, und brennender Schmerz könnten Truini et al. (2008) zufolge Kriterien sein, um Subgruppen von PHN-Betroffenen mit verschiedenen sensorischen Symptomen und möglicherweise verschiedenen Mechanismen zu bilden (Baron, 2008). In der hier beschriebenen Studie werden Zusammenhänge zwischen QST-Parametern und Schmerzqualität in deskriptiver Form berichtet.

Alle Teilnehmenden der PHN-Gruppe mit signifikant niedrigeren Hitzeschmerzschwellen (HPT; $n = 3$) und signifikant erhöhten thermischen Unterschiedsschwellen (TSL; $n = 2$) im Vergleich zur Kontrollgruppe berichteten paroxysmale Schmerzen (siehe Tabelle 5.16). Keine der vier Personen mit signifikant erhöhter WUR in $T1_{bA}$ im Vergleich zur Kontrollgruppe gab paroxysmalen Schmerz an. Von 9 Teilnehmenden mit paroxysmale Schmerz haben 6 signifikant erhöhte Werte in DMA und ebenfalls 6 Personen signifikant höhere taktile Detektionsschwellen (MDT) im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle 5.16). Insgesamt haben 11 von 23 Teilnehmenden mit PHN signifikant erhöhte Werte in DMA und ebenfalls 11 von 23 Personen der PHN-Gruppe signifikant höhere Werte in MDT im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigen 4 von 15 Personen mit brennenden Schmerzen im Unterschied zu Teilnehmenden ohne brennende Schmerzen ($n = 8$) signifikant niedrigere Werte mit Bezug auf MPT (siehe Tabelle 5.16).

Im Vergleich zwischen den beiden Testarealen innerhalb der Personen mit PHN (siehe Tabelle 5.17) wird ein weniger deutlicher Zusammenhang zwischen thermischen Schwellen und paroxysmale Schmerz beobachtet. Lediglich eine Person hat eine deutlich niedrigere taktile Detektionsschwelle in $T1_{bA}$ verglichen mit $T2_{kA}$. Sieben Personen haben erhöhte Werte in DMA in $T1_{bA}$ gegenüber $T2_{kA}$, davon berichten sechs paroxysmale Schmerzen (siehe Tabelle 5.17). Im Unterschied zum Vergleich zwischen PHN-Patientinnen und -Patienten und Gesunden wird im intraindividuellen Vergleich kein häufigeres Auftreten deutlich erhöhter MPT in der Subgruppe mit brennenden Schmerzen beobachtet (siehe Tabelle 5.17).

Hinsichtlich der übrigen QST-Parameter besteht im intra- und im interindividuellen Vergleich kein deutlicher Unterschied zwischen den Teilnehmenden mit und solchen ohne brennende Schmerzen (siehe Tabellen 5.16 und 5.17).

Die Kombination aus paroxysmale und brennendem Schmerz ($n = 6$) scheint nicht mit spezifischen Symptomkombinationen oder einer besonderen Häufung sensorischer

Auffälligkeiten im Vergleich mit anderen Betroffenen einherzugehen. Detaillierte Angaben befinden sich in den Tabellen 5.16 und 5.17.

5.3. Ergebnisse zur Verbindung von QST und EEG

Die Hypothesen zu einer möglichen Beziehung zwischen EEG und QST konnten in einer Stichprobe von maximal 32 Personen aus den insgesamt 46 Teilnehmenden untersucht werden. Sechs Personen jeder Gruppe wurden wegen der Messung im Stirnbereich nicht in die EEG-Analyse mit einbezogen, um Komplikationen bzw. Verfälschungen durch Interaktionen zwischen der EEG-Haube und dem schmerzenden Areal zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.1.). Bei einem Patienten und einer Kontrollperson konnten die Daten wegen Störungen in der Aufzeichnung nicht ausgewertet werden.

5.3.1. Ergebnisse zu den Hypothesen 5 und 5a

Hypothese 5

In Hypothese 5 wurde eine signifikante, negative Korrelation zwischen Detektions- und Schmerzschwellen für mechanische und thermische Reize in der QST und der Amplitudenhöhe der ULEP oder der Anzahl gespürter Laserhitzeereize in T1_{bA} bei der Gesamtgruppe der Betroffenen postuliert.

Zum Test von Hypothese 5 wurden in der PHN-Gruppe 10 QST-Parameter, die thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen messen (CDT, WDT, TSL, PHS, CPT, HPT, MDT, MPT, VDT und PPT), mit der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzeereize (berechnet als Anzahl gespürter Laserhitzeereize/Anzahl applizierter Laserhitzeereize) und der Amplitudenhöhe der mittleren individuellen ultraspäten laser-evozierten Potenziale (ULEP) in T1_{bA} korreliert. Sowohl die Verteilung der Amplitudenhöhe der mittleren individuellen ULEP als auch der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzeereize entsprachen in T1_{bA} annähernd einer Normalverteilung (siehe Tabelle XXV in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Die Nullhypothese einer Normalverteilung konnte auch für die reduzierte PHN-Gruppe auf einem Niveau von 0,2 für die thermischen und mechanischen Schwellenwerte mit Ausnahme von PHS nicht abgelehnt werden (siehe Tabelle XXVI in Anhang B1 auf der beigefügten CD).

Zur Messung potenzieller Zusammenhänge zwischen den 9 QST-Parametern, die thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen messen, und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzeereize in T1_{bA} wurde die Produkt-Moment-Korrelation von Pearson berechnet. Für Korrelationen zwischen dem vermutlich nicht normalverteilten Parameter PHS und der Häufigkeit gespürter Laserhitzeereize wurde der Rangkorrelationskoeffizient von Kendall berechnet. Auf dem 0,0033-Niveau kann zwischen der Kälteerkennungsschwelle (CDT) und der

Anzahl gespürter Laserhitzereize eine signifikant negative Korrelation ($r = -0,7224$; $p < 0,0033$) festgestellt werden. Die negative Korrelation zwischen thermischer Unterschiedsschwelle (TSL) und relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzereize ($r = -0,5904$; $p = 0,008$) wird tendenziell signifikant auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Signifikanzniveau von 0,0037. Die übrigen Korrelationen zwischen relativer Häufigkeit der gespürten Laserhitzereize und thermischen oder mechanischen Detektions- oder Schmerzschwellen werden nicht signifikant (siehe Tabelle 5.18).

Tabelle 5.18: Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize („rH Laserreiz“) in T1_{bA} der PHN-Gruppe

Korrelation	n	Pearson-Koeffizient	Kendalls Tau	p (einseitig)
CDT – rH Laserreiz	16	-0,7224	-	0,0008
WDT – rH Laserreiz	16	-0,1252	-	0,3221
TSL – rH Laserreiz	16	-0,5904	-	0,0080
CPT – rH Laserreiz	16	0,3958	-	0,0646
HPT – rH Laserreiz	16	0,3965	-	0,0642
MDT – rH Laserreiz	16	-0,2132	-	0,2139
MPT – rH Laserreiz	16	-0,2373	-	0,1881
VDT – rH Laserreiz	16	0,4446	-	0,0422
PPT – rH Laserreiz	16	-0,0395	-	0,4422
PHS – rH Laserreiz	16	-	-0,1193	0,2934

n: Anzahl der untersuchten Personen. „rH Laserreiz“: relative Häufigkeit gespürter Laserhitzereize (gemessen an Anzahl applizierter Laserhitzereize). p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests. Signifikante Korrelationen sind hervorgehoben.

Das Verhältnis negativer zu positiven Korrelationen zwischen relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzereize und thermischen bzw. mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen beträgt 7:3. Ein nicht hypothesenkonformer, positiver Zusammenhang zur relativen Häufigkeit der gespürten Laserhitzereize wurde von den Hitze- und Kälteschmerzschwellen sowie Vibrationsdetektionsschwellen gezeigt. Diese Korrelationen wurden allerdings nicht signifikant auf dem 0,0033-Niveau (siehe Tabelle 5.18).

In die Berechnung der Korrelation zwischen Amplitudenhöhe der ULEP in T1_{bA} und den 10 QST-Parametern, die thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen messen, konnten 10 Patientinnen und Patienten aufgenommen werden. Wie bei Franz (2009) ausführlich beschrieben wird, entsprach bei den übrigen 6 Patientinnen und Patienten in der Mittelung über EEG-Segmente „später“ Reaktionszeiten (siehe Abschnitt 4.5.2.3.) das Signal-Rausch-Verhältnis der gefundenen ULEP nicht dem Kriterium von $> 3:1$ (Franz, 2009). Sowohl die Produkt-Moment-Korrelationen zwischen den 9 wahrscheinlich normalverteilten QST-Parametern und

den mittleren individuellen ULEP in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe, als auch die Rangkorrelation zwischen PHS und den mittleren individuellen ULEP in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe wurden auf dem 0,0033-Niveau nicht signifikant (siehe Tabelle 5.19).

Tabelle 5.19: Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen und mittleren Amplituden der ULEP in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe

Korrelation	n	Pearson-Koeffizient	Kendalls Tau	p (einseitig)
CDT – ULEP	10	0,3593	-	0,1539
WDT – ULEP	10	-0,3482	-	0,1621
TSL – ULEP	10	0,3261	-	0,1789
CPT – ULEP	10	-0,4008	-	0,1255
HPT – ULEP	10	-0,6582	-	0,0193
MDT – ULEP	10	0,6685	-	0,0173
MPT – ULEP	10	-0,4109	-	0,1191
VDT – ULEP	10	-0,2398	-	0,2523
PPT – ULEP	10	-0,1554	-	0,3341
PHS – ULEP	10	-	-0,4470	0,0586

ULEP: ultraspäte laser-evozierte Potenziale. n: Anzahl der untersuchten Personen. p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests.

Mit Bezug auf Hypothese 5 lässt sich zusammenfassen, dass eine signifikante, negative Korrelation zwischen relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzereize und Kälteerkennungsschwelle (CDT) in der PHN-Gruppe besteht. Die mehrheitlich negativen Korrelationen zwischen thermischen bzw. mechanischen Detektions- oder Schmerzschwellen und mittleren Amplituden der individuellen ULEP sind in der PHN-Gruppe nicht signifikant. Eine Erweiterung der PHN-Gruppe mit analysierbaren ULEP ($n = 10$) um die Kontrollpersonen analog zum Test von Hypothesen 1a und 3a wurde hier nicht vorgenommen, da eine Verfälschung des Ergebnisses durch die Kontrollpersonen möglich ist: die Kontrollpersonen wiesen im Gegensatz zum Test von Hypothesen 1a und 3a bei dem Test von Hypothese 5 ebenfalls variierende Beziehungen zwischen den zu untersuchenden Parametern auf. Hypothese 5 muss demnach verworfen werden.

Hypothese 5a

In Hypothese 5a wurde ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen Amplituden der LEP und ULEP im $T1_{bA}$ und der Intensität der Schmerzen in den letzten 48 Stunden vor der Messung bei der PHN-Gruppe erwartet.

Zur Auswertung von Hypothese 5a wurde die VAS über die letzten 48 Stunden mit den Amplituden der ULEP in $T1_{bA}$ in der PHN-Gruppe korreliert. Für beide Variablen konnte die Nullhypothese einer Normalverteilung nicht abgelehnt werden (siehe Tabelle XXV in Anhang

B1 auf der beigefügten CD), so dass die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson berechnet wurde.

Die Korrelation zwischen der VAS über die letzten 48 Stunden und den Amplituden der ULEP ($n = 10$) ist in $T1_{bA}$ nicht signifikant ($r = 0,146$; $p = 0,344$; siehe Tabelle 5.20). Es wurde auch für diese Analyse, wie bereits für den Test von Hypothesen 1a und 3a, eine Erweiterung der Gruppe um die Kontrollpersonen, bei denen die VAS-Angabe für die letzten 48 Stunden „0“ war, vorgenommen. Für diese Beziehung musste Kendalls Tau berechnet werden, da die VAS über die letzten 48 Stunden durch die hohe Anzahl von „0“-Antworten nicht normalverteilt war (siehe Tabelle XXV in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Auch in der „erweiterten“ PHN-Gruppe (17 Personen) wurde die Korrelation zwischen der VAS über die letzten 48 Stunden und den Amplituden der ULEP nicht signifikant ($\tau = 0,137$; $p = 0,233$). Demnach muss Hypothese 5a verworfen werden.

Tabelle 5.20: Korrelationen der ULEP in $T1_{bA}$ mit der VAS über die letzten 48 Stunden für die PHN-Gruppe und für die erweiterte PHN-Gruppe

Korrelation	n	Pearson-Koeffizient	Kendalls Tau	Signifikanz einseitig
PHN-Gruppe: ULEP – VAS (48 h)	10	0,1460	-	0,3437
PHN (+)-Gruppe: ULEP – VAS (48 h)	17	-	0,1371	0,2328

„Erweiterte“ PHN-Gruppe bzw. „PHN (+)-Gruppe“: die um Kontrollpersonen mit einer VAS von 0 über die letzten 48 Stunden vergrößerte Anzahl untersuchter Personen. VAS (48 h): Schmerzeinschätzung auf der Visuellen Analogskala über die letzten 48 Stunden

5.3.2. Ergebnisse zu den Hypothesen 6 und 6a

Hypothese 6

In Hypothese 6 wurde für das kontralaterale Areal $T2_{kA}$, analog zu Hypothese 5, eine signifikante, negative Korrelation zwischen Detektions- und Schmerzschwellen für mechanische und thermische Reize in der QST und der Amplitudenhöhe der ULEP oder der Anzahl gespürter Laserhitzereize bei der Gesamtgruppe der Betroffenen postuliert.

Zur Untersuchung von Hypothese 6 mit Bezug auf $T2_{kA}$ in der PHN-Gruppe wurden, vergleichbar mit dem Test von Hypothese 5, 10 QST-Parameter, die thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen messen, mit der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize korreliert. Allerdings wurden in $T2_{kA}$ lediglich bei vier Personen mittlere ULEP mit einem Signal-Rausch-Verhältnis von 3:1 oder größer gemessen. Daher wurde auf die

Korrelation der ULEP-Amplituden und der thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen in der PHN-Gruppe verzichtet.

Die Nullhypothese einer Normalverteilung konnte für die Verteilungen hinsichtlich 9 der 10 hier untersuchten QST-Parameter in $T2_{kA}$ auf einem Niveau von 0,2 nicht abgelehnt werden. Mit Bezug auf PHS musste die Nullhypothese abgelehnt werden (siehe Tabelle XXVII in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Hinsichtlich der Verteilung der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize in $T2_{kA}$ konnte die Hypothese einer Normalverteilung auf dem Niveau von 0,2 nicht abgelehnt werden (siehe Tabelle XXVIII in Anhang B1 auf der beigefügten CD).

Die relative Häufigkeit gespürter Laserhitzereize korrelierte in $T2_{kA}$ mit keinem der hier untersuchten Parameter signifikant. Es wurde lediglich eine tendenziell signifikante, negative Produkt-Moment-Korrelation zwischen WDT und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize ($r = -0,577$; $p = 0,0096$) gefunden (siehe Tabelle 5.21).

Tabelle 5.21: Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize („rH Laserreiz“) in $T2_{kA}$ der PHN-Gruppe

Korrelation	n	Pearson-Koeffizient	Kendalls Tau	p (einseitiger Test)
CDT – rH Laserreiz	16	-0,0486	-	0,4291
WDT – rH Laserreiz	16	-0,5771	-	0,0096
TSL – rH Laserreiz	16	-0,4687	-	0,0335
CPT – rH Laserreiz	16	0,2104	-	0,2170
HPT – rH Laserreiz	16	0,3539	-	0,0893
MDT – rH Laserreiz	16	-0,1809	-	0,2513
MPT – rH Laserreiz	16	-0,1866	-	0,2445
VDT – rH Laserreiz	16	0,4879	-	0,0276
PPT – rH Laserreiz	16	-0,1436	-	0,2979
PHS – rH Laserreiz	16	-	-0,1418	0,2540

n: Anzahl der untersuchten Personen. „rH Laserreiz“: relative Häufigkeit gespürter Laserhitzereize (gemessen an Anzahl applizierter Laserhitzereize). p: Ergebnis des statistischen Signifikanztests. Signifikante Korrelationen sind hervorgehoben.

Hypothese 6 muss verworfen werden, da die Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen und den relativen Häufigkeiten gespürter Laserhitzereize in $T2_{kA}$ nicht signifikant werden.

Hypothese 6a

In Hypothese 6a wurde, vergleichbar mit der Hypothese 5a für $T1_{bA}$, eine signifikant negative Korrelation zwischen Amplituden in den LEP und ULEP im $T2_{kA}$ und der Intensität des Spontanschmerzes bei der Gruppe der Betroffenen erwartet.

Da in Hypothese 6 kein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang der ULEP mit in der QST gemessenen Symptomen berichtet werden konnte, kann Hypothese 6a auf Grund der sequentiellen Hypothesenanordnung nicht getestet werden.

5.3.3. Ergebnisse zu Hypothese 7

In Hypothese 7 wurde erwartet, dass Personen mit PHN, bei denen in der QST Anzeichen mechanischer Hyperalgesie oder dynamisch mechanischer Allodynie gefunden wurden, eine signifikant höhere Anzahl von Trials, die zur Bildung der mittleren ULEP genutzt werden, im betroffenen Areal ($T1_{bA}$) zeigen, als die anderen Personen mit postherpetischen Schmerzen.

Zum Test von Hypothese 7 wurde die Anzahl der evozierten Potenziale, die bei jeder Person zur Bildung des mittleren ULEP genutzt wurden, zwischen Personen mit und solchen ohne signifikante Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie in $T1_{bA}$ verglichen. In Tabelle 5.22 werden die individuellen z-standardisierten Werte hinsichtlich DMA sowie die jeweilige Anzahl zur Bildung der individuellen mittleren ULEP genutzter Einzelsegmente abgebildet. Im Vergleich zur z-standardisierten Verteilung von DMA-Ergebnissen in der Kontrollgruppe werden Werte $> |1,96|$ als signifikante dynamisch mechanische Allodynie gewertet (siehe auch Tabelle 5.16). In Tabelle 5.22 ist zu erkennen, dass 8 der 16 untersuchten Personen signifikante Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie in $T1_{bA}$ gezeigt hatten.

Tabelle 5.22: Anzahl individueller Reaktionszeitintervalle und z-standardisierte Werte hinsichtlich DMA in T1_{BA} der PHN-Gruppe

Pb-Nummer	Anzahl der für ULEP genutzten Trials	DMA z-Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe
1	- („ungenügendes S-R“)	-0,21
2	11	17,95
3	- („ungenügendes S-R“)	37,34
4	28	-0,21
5	11	-0,21
6	- („ungenügendes S-R“)	-0,21
7	25	46,39
8	28	-0,21
10	47	-0,21
11	- („ungenügendes S-R“)	36,38
12	16	-0,21
13	63	-0,21
14	26	22,16
15	42	10,54
16	19	38,91
17	62	65,90

Pb-Nummer = Kennnummer des Patienten / der Patientin. Trials: Versuchsdurchgänge. „Ungenügendes S-R“: Signal-Rausch-Verhältnis des ULEP unterschreitet 3:1. Abweichungen $> |1,96|$ im Vergleich zur Standard-normalverteilung der Kontrollgruppe sind hervorgehoben. Patient Nr. 9 war nicht auswertbar wegen Störungen der Aufnahme.

Die Anzahl der zur Bildung von ULEP genutzten Segmente wurde zwischen der Gruppe von acht Personen mit signifikanten Ergebnissen hinsichtlich DMA und der Gruppe von acht Personen ohne signifikant erhöhte Werte in der QST mit Bezug auf DMA verglichen. Da der Kolmogorov-Smirnov-Test bei sehr kleinen Stichproben nicht mehr zuverlässig ist (Bortz, 2005), wurde entschieden, für den Vergleich zweier Gruppen mit jeweils acht Personen hinsichtlich der Anzahl für die ULEP verwendeter Segmente in jedem Fall kein parametrisches Verfahren, sondern den U-Test von Mann-Whitney zu verwenden.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl für die individuellen ULEP verwendeter Segmente wurde nicht signifikant ($U = 29,50$; $p = 0,408$; siehe auch Tabelle XXIX in Anhang B1 auf der beigefügten CD). In der Gruppe mit signifikant erhöhten Werten hinsichtlich DMA betrug der Mittelwert der Anzahl für die individuellen ULEP verwendeter Segmente $23,13 \pm 21,09$, in der Gruppe ohne Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie dagegen $24,13 \pm 22,25$. Hypothese 7 muss demzufolge abgelehnt werden. Die PHN-Betroffenen mit Hinweisen auf dynamisch mechanische Allodynie in der QST weisen keine signifikant höhere Anzahl von Trials, die zur Bildung der mittleren ULEP genutzt werden, auf, als Personen

mit postherpetischer Neuralgie, die keine Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie in der QST zeigen.

Im Folgenden (Abschnitt 5.4) werden die Ergebnisse der Analysen von Personen ohne Hinweise auf eine klinisch relevante Depression (Analyse II, $n = 20$), von Personen mit PHN im Rumpfbereich und am Oberarm (Analyse III; $n = 17$) und von Personen, die keine Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiate einnahmen (Analyse IV; $n = 11$) dargestellt. Die Reihenfolge der Tabellenverweise im Text ist dabei nicht fortlaufend, da Tabellen mit den Ergebnissen der Kolmogorov-Smirnov-Analysen nicht im Text erwähnt werden.

In Abschnitt 5.5. werden die Ergebnisse der vier Analysen in Beziehung zueinander gesetzt.

5.4. Vergleich der Analysen II bis IV mit Analyse I

5.4.1. Analyse II (Personen ohne Hinweis auf Depression)

Analyse II: Hypothese 1

In Analyse II von Patientinnen und Patienten mit einem BDI-Wert kleiner als 18 Punkte ($n = 20$) und ihrer zugehörigen Kontrollpersonen ($n = 20$; siehe Analyse II und Tabellen Ia ff. in Anhang B2 auf der beigelegten CD) wurden, wie in der Analyse von 23 Personen pro Gruppe, im Vergleich zwischen T_{1bA} und T_{2kA} die Unterschiede hinsichtlich MDT und MPT signifikant auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Niveau von 0,0038 (MDT) und 0,0042 (MPT; Hypothese 1; siehe Tabellen IIa bis IVa in Anhang B2 auf der beigelegten CD). Die Unterschiede bezüglich DMA, VDT, TSL und WDT wurden tendenziell signifikant auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Niveau von 0,0045 (siehe Tabellen IIIa und IVa in Anhang B2 auf der beigelegten CD).

Mit Bezug zu Hypothese 1a lässt sich eine signifikante, positive Korrelation zwischen MDT und der VAS über die letzten 48 Stunden berichten ($\tau = 0,378$; $p < 0,025$). Allerdings wurde die positive Korrelation nur in der „erweiterten“ PHN-Gruppe ($n = 37$), in die auch Kontrollpersonen mit einer Angabe von „0“ auf der VAS über die letzten 48 Stunden aufgenommen wurden, signifikant (siehe Tabelle VIIa in Anhang B2 auf der beigelegten CD). Die Korrelation zwischen MPT und der VAS über die letzten 48 Stunden wurde weder in der PHN-Gruppe ($n = 20$) noch in der „erweiterten“ PHN-Gruppe ($n = 37$) signifikant (siehe Tabelle VIIa in Anhang B2 auf der beigelegten CD).

Hypothesen 1 und 1a müssen demnach abgelehnt werden. Die Unterschiede hinsichtlich MDT und MPT zwischen den beiden Arealen wurden signifikant. Die Korrelation zwischen MDT und

der VAS über die letzten 48 Stunden wurde in der „erweiterten“ PHN-Gruppe signifikant, die Korrelation zwischen MPT und der VAS über die letzten 48 Stunden wurde nicht signifikant.

Analyse II: Hypothese 2

Der Haupteffekt des Faktors „Areal“ wurde in der Analyse innerhalb der PHN-Gruppe von 20 Personen über alle vier Areale nicht mehr signifikant ($F_{3,60} = 2,727$; $p = 0,055$; siehe Analyse II in Anhang B2 auf der beigefügten CD). Mittelwerte der vier Testareale können Tabelle XIIIa in Anhang B2 (siehe beiliegende CD) entnommen werden.

In der Varianzanalyse über die PHN-Gruppe hinsichtlich MPS wurde der Haupteffekt des Faktors „Areal“ signifikant ($F_{2,38} = 11,425$; $p < 0,025$). Im Unterschied zu Analyse I wurde in post-hoc t-Tests, zusätzlich zu der Differenz zwischen $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$, die Differenz zwischen $T_{1_{bA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ signifikant (siehe Tabelle XIIIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD).

Hypothese 2 muss abgelehnt werden, da keine signifikante Interaktion zwischen Testareal und QST-Parameter beobachtet wurde. Zudem konnte kein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ für 11 QST-Parameter beobachtet werden. Hinsichtlich MPS konnte ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ beobachtet werden, der vermutlich auf Unterschieden zwischen betroffenem Areal und Handrücken sowie kontralateralem Areal und Handrücken besteht. Hypothesen 2a bis 2c können auf Grund der Ablehnung von Hypothese 2 nicht getestet werden.

Analyse II: Hypothese 3

Die Gruppenunterschiede bezüglich WDT, MDT und DMA in $T_{1_{bA}}$ wurden signifikant. TSL unterschied sich nicht mehr signifikant zwischen den Gruppen (Hypothese 3; siehe Tabelle XIVa in Anhang B2 auf der beigefügten CD).

Die Korrelation zwischen DMA und der VAS über die letzten 48 Stunden wurde signifikant (Hypothese 3a). Dieser Zusammenhang wurde nur in der „erweiterten“ PHN-Gruppe, in die auch Kontrollpersonen mit einer Angabe von „0“ auf der VAS über die letzten 48 Stunden aufgenommen wurden, signifikant (siehe Tabelle XVIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD). Die Korrelation zwischen WDT und der VAS über die letzten 48 Stunden wurde weder in der PHN-Gruppe noch in der erweiterten PHN-Gruppe signifikant (siehe Tabelle XVIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD).

Die Hypothesen 3 und 3a müssen abgelehnt werden. Gruppenunterschiede mit Bezug auf WDT, MDT und DMA sind signifikant. Die Korrelationen sind in der erweiterten PHN-Gruppe signifikant für MDT und DMA, jedoch nicht für WDT.

Analyse II: Hypothese 4

Die Interaktion zwischen Gruppe und Testareal (Hypothese 4) wurde nicht signifikant (siehe Analyse II in Anhang B2 auf der beigefügten CD). Auch die Interaktion zwischen Gruppe und Parameter wurde nicht signifikant. Der Haupteffekt des Faktors „Gruppe“ wurde tendenziell signifikant auf dem Niveau von 0,025 ($F_{1,38} = 3,784$; $p = 0,059$). Es wurde kein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 gefunden ($F_{3,114} = 2,251$; $p = 0,088$).

In der Varianzanalyse über beide Gruppen hinsichtlich MPS wurde der Haupteffekt des Faktors „Areal“ signifikant ($F_{2,80} = 24,945$; $p < 0,025$). In post-hoc t-Tests für den Faktor „Areal“ wurden Unterschiede zwischen allen drei Testarealen signifikant auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Signifikanzniveau von 0,008 ($T_{2_{kA}} - T_{4_{Hd}}$), 0,0125 ($T_{1_{bA}} - T_{4_{Hd}}$) und 0,025 ($T_{1_{bA}} - T_{2_{kA}}$). Detaillierte Angaben zu den Differenzen hinsichtlich MPS in der Gesamtgruppe befinden sich in Tabelle XXIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD.

Es wurde weder ein signifikanter Haupteffekt des Areals noch eine signifikante Interaktion zwischen Areal und QST-Parameter in einer 4 x 11 Varianzanalyse über die Kontrollgruppe gefunden (siehe Analyse II in Anhang B2 auf der beigefügten CD). In der Kontrollgruppe wurden nur geringe Mittelwertsunterschiede zwischen den vier Arealen beobachtet (siehe Tabelle XXIIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD). Hinsichtlich MPS wurden in der Kontrollgruppe die Differenzen zwischen $T_{1_{bA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ sowie zwischen $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ signifikant. (siehe Tabelle XXIIIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD).

Hypothese 4 muss auf Grund der fehlenden Interaktion zwischen Areal und Gruppe abgelehnt werden. Unterschiede zwischen allen drei Testarealen hinsichtlich MPS sind in der Gesamtgruppe signifikant.

Analyse II: Hypothesen I und II

Hypothese I muss verworfen werden, denn kein Mitglied der PHN-Gruppe hatte in $T_{1_{bA}}$ im Vergleich zu den drei anderen Testarealen deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwelle (d. h. z-Werte $> 1,96$; siehe Tabelle XXIVa in Anhang B2 auf der beigefügten CD). In Tabellen XXVa und XXVIa (Anhang B2 auf der beigefügten CD) sind die logtransformierten Differenzen der Hitzeschmerzschwelle zwischen den Arealen in der PHN-Gruppe (Tabelle XXVa) und bei den Kontrollpersonen (Tabelle XXVIa) dargestellt.

Hypothese II kann nicht abgelehnt werden, da zwei Personen der PHN-Gruppe signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwelle in $T_{1_{bA}}$ im Vergleich zu Mittelwert und Standardabweichung der Kontrollgruppe hatten. Fünf PHN-Patientinnen und -Patienten zeigen deutlich niedrigere

Hitzeschmerzwellen am Handrücken im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Tabelle XXVIIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD).

Analyse II: Hypothesen 5 und 5a

Die negative Korrelation zwischen CDT und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize (Hypothese 5) war nur noch tendenziell signifikant ($r = -0,656$; $p = 0,0075$) auf dem Niveau von 0,0033 (siehe Tabelle XXXa in Anhang B2 auf der beigefügten CD). Die anderen Korrelationen wurden nicht signifikant. Korrelationen zwischen den thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzwellen und den mittleren individuellen ULEP ($n = 8$) wurden ebenfalls nicht signifikant (siehe Tabelle XXXIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD). Die positive Korrelation zwischen MDT und den mittleren individuellen ULEP wurde im Unterschied zu Analyse I tendenziell signifikant ($r = 0,8285$; $p = 0,0058$) auf dem Niveau von 0,0033.

Die Korrelation zwischen der VAS über die letzten 48 Stunden und der mittleren Amplitude der ULEP (Hypothese 5a) wurde nicht berechnet, da kein signifikanter Zusammenhang zwischen QST- und EEG-Ergebnissen in den Tests von Hypothese 5 gefunden wurde.

Die Hypothesen 5 und 5a müssen abgelehnt werden. Im Unterschied zu Analyse I wird die Korrelation zwischen CDT und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize nicht mehr signifikant. Da keine signifikante Korrelation in den Tests von Hypothese 5 gefunden wurde, konnte Hypothese 5a nicht getestet werden.

Analyse II: Hypothesen 6 und 6a

Hypothese 6 muss verworfen werden, da die Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzwellen einerseits und den relativen Häufigkeiten gespürter Laserhitzereize andererseits in T_{2kA} nicht signifikant wurden (siehe Tabelle XXXIVa in Anhang B2 auf der beigefügten CD). Hypothese 6a konnte daher, analog zu Hypothese 5a, nicht getestet werden.

Analyse II: Hypothese 7

Mit Bezug auf Hypothese 7 mussten die Teilnehmenden mit den Nummern 3, 15 und 17 aus Tabelle 5.22 entfernt werden. Für Personen mit signifikant erhöhten Werten hinsichtlich DMA betrug der Mittelwert der Anzahl für die individuellen ULEP verwendeter Segmente $16,20 \pm 10,85$, in der Gruppe ohne Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie blieb die Anzahl unverändert $24,13 \pm 22,25$ (siehe Tabelle XXXVa). Daher muss Hypothese 7 abgelehnt werden:

Personen mit PHN und Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie zeigten keine signifikant höhere Anzahl von Trials für die mittleren ULEP in T1_{bA} als die anderen Personen mit postherpetischen Schmerzen.

Analyse II: Individuelle z-Werte und Schmerzqualitäten in der Gruppe ohne Personen mit BDI > 18

Individuelle z-Werte für T1_{bA} im Vergleich mit der Kontrollgruppe und im Vergleich mit T2_{kA} befinden sich in den Tabellen XXXVIa und XXXVIIa in Anhang B2 (siehe beiliegende CD). Die Zusammenhänge zwischen TSL bzw. HPT und paroxysmale Schmerz waren auf Grund der weiter verringerten Anzahlen signifikanter Abweichungen von der Kontrollgruppe (siehe Tabelle XXXVIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD) nicht mehr erkennbar. Auch im Vergleich zum T2_{kA} (Tabelle XXXVIIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD) sind keine deutlichen Zusammenhänge zwischen paroxysmale Schmerz und sensorischen Auffälligkeiten in der QST erkennbar.

5.4.2. Analyse III (ohne Personen mit PHN im Stirnbereich)

Analyse III: Hypothese 1

In der Analyse von Patientinnen und Patienten mit PHN im Brust- / Bauch- und Rückenbereich und der ihnen zugeordneten Kontrollpersonen (n = 17 pro Gruppe) wurden signifikante Unterschiede mit Bezug auf TSL (t = 3,26; p < 0,0038) und MDT (t = 3,14; p < 0,0042) zwischen T1_{bA} und T2_{kA} gefunden (Hypothese 1; siehe Analyse III und Tabellen IIb bis IVb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Sowohl MDT als auch TSL waren in T1_{bA} gegenüber T2_{kA} erhöht (siehe Tabelle IIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Weitere Unterschiede in QST-Parametern wurden nicht signifikant (siehe Tabellen IIb bis IVb in Anhang B3 auf der beigefügten CD).

Die Korrelation zwischen MDT und der VAS über die letzten 48 Stunden wurde in der PHN-Gruppe signifikant (r = 0,5342; p < 0,025). Die Korrelationen zwischen TSL bzw. MDT einerseits und der VAS über die letzten 48 Stunden andererseits wurden in der „erweiterten“ PHN-Gruppe, die um Kontrollpersonen mit einer Schmerzeinschätzung von 0 auf der VAS über die letzten 48 Stunden ergänzt wurde, signifikant (TSL: τ = 0,2716; p < 0,025; MDT: τ = 0,5161; p < 0,025; siehe Tabelle VIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD).

Hypothese 1 muss demnach abgelehnt werden, da nicht alle QST-Parameter in T1_{bA} gegenüber T2_{kA} signifikant erhöht waren. Die QST-Parameter MDT und TSL waren in T1_{bA} signifikant gegenüber T2_{kA} erhöht. Da beide signifikant gegenüber T2_{kA} erhöhten Parameter (MDT und

TSL) signifikant mit der VAS über die letzten 48 Stunden korrelierten, kann Hypothese 1a nicht abgelehnt werden.

Analyse III: Hypothese 2

Der Faktor „QST-Parameter“ hatte in der Analyse über 17 Personen 12 Stufen, da PPT in die Analyse von Interaktionen zwischen Arealen mit aufgenommen werden konnte (siehe Abschnitte 4.5.1 und 4.6.1.). Der Haupteffekt des Faktors „Areal“ wurde in der Analyse innerhalb der PHN-Gruppe über alle vier Areale signifikant ($F_{3,48} = 4,543$; $p < 0,025$; Hypothesen 2 bis 2c). Die detaillierten Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung befinden sich in Analyse III in Anhang B3 (siehe beigefügte CD). Hitze- und Kälteschmerzschwellen am Handrücken waren niedriger als in den anderen drei Testarealen (siehe Tabelle XIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD).

Die Differenzen zwischen den Arealen waren nicht alle normalverteilt, allerdings waren die Korrelationen zwischen den Arealen hoch positiv, weshalb zum Test des Haupteffekts von „Areal“ parametrische post-hoc t-Tests durchgeführt werden konnten. In den Analysen III und IV waren die Korrelationen zwischen den vier Testarealen stets hoch positiv, weshalb für die post-hoc-Vergleiche immer t-Tests für abhängige Stichproben genutzt werden konnten.

Die Unterschiede zwischen den Arealen sind nicht signifikant auf dem Niveau von 0,0042 (siehe Tabelle XIIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Der deutlichste Unterschied wurde zwischen $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ festgestellt ($t = -2,35$; $p = 0,0099$).

Die Unterschiede zwischen $T_{1_{bA}}$, $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ in der Analyse von MPS wurden nicht signifikant. Es ist in Tabelle XIIb in Anhang B3 (siehe beigefügte CD) erkennbar, dass $T_{1_{bA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ vergleichbare Werte in MPS haben. Diese Mittelwerte sind niedriger als der Mittelwert in $T_{2_{kA}}$ für diesen Parameter (siehe Tabelle XIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD).

Hypothese 2 muss abgelehnt werden. Es wurde ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ gefunden. Dagegen konnte kein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ bei der Untersuchung von MPS gefunden werden. Die Testareale 1 und 4 wiesen allerdings, analog zu den Analysen I und II, niedrigere Werte in MPS auf als $T_{2_{kA}}$.

Hypothesen 2a bis 2c konnten auf Grund der Ablehnung von Hypothese 2 nicht getestet werden.

Analyse III: Hypothese 3

Die Gruppenunterschiede bezüglich MDT in $T_{1_{bA}}$ wurden signifikant ($F_{1,33} = 22,58$; $p < 0,0038$). Unterschiede hinsichtlich DMA wurden ebenfalls signifikant ($F_{1,33} = 9,64$; $p < 0,0042$). WDT

unterschied sich auf dem Signifikanzniveau von 0,0045 tendenziell signifikant zwischen den beiden Gruppen ($F_{1,33} = 7,24$; $p = 0,0056$). Weitere Unterschiede zwischen PHN-Gruppe und Kontrollpersonen sind nicht signifikant (Hypothese 3; siehe Tabelle XIVb in Anhang B3 auf der beigefügten CD).

Mit Bezug auf Hypothese 3a wurde lediglich der Zusammenhang zwischen DMA und der VAS über die letzten 48 Stunden untersucht, da die Korrelation zwischen MDT und der VAS über die letzten 48 Stunden bereits im Rahmen von Hypothese 1a getestet wurde. Für die Korrelationen zwischen DMA und der VAS über die letzten 48 Stunden wurde Kendalls Tau berechnet, da DMA nicht normalverteilt war (siehe Tabelle VIIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). DMA korrelierte signifikant mit der VAS über die letzten 48 Stunden ($\tau = 0,5161$; $p < 0,0042$; siehe Tabelle XVIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Allerdings wurde die positive Korrelation nur in der „erweiterten“ PHN-Gruppe, in die auch Kontrollpersonen mit einer Angabe von „0“ auf der VAS über die letzten 48 Stunden aufgenommen wurden, signifikant (siehe Tabelle XVIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD).

Hypothese 3 muss in Analyse III abgelehnt werden, allerdings wurden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich MDT und DMA signifikant. Hypothese 3a kann nicht abgelehnt werden, da die Korrelationen der beiden Parameter MDT und DMA mit der VAS über die letzten 48 Stunden in der „erweiterten“ PHN-Gruppe signifikant wurden.

Analyse III: Hypothese 4

Die Interaktion zwischen Gruppe und Testareal wurde nicht signifikant (siehe Analyse III in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Allerdings wurde in der Varianzanalyse mit Messwiederholung über beide Gruppen (Hypothesen 4a bis 4d) ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ gefunden ($F_{3,96} = 4,359$; $p < 0,025$). Die t-Tests für abhängige Stichproben ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Arealen auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Niveau von 0,0042 (siehe Tabelle XXIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Der deutlichste Unterschied ($T = -2,26$; $p = 0,012$) wurde zwischen $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ festgestellt.

Bei der Untersuchung von MPS in der Gesamtgruppe wurde ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ beobachtet ($F_{2,64} = 11,306$; $p < 0,025$). Post-hoc t-Tests zeigten, dass signifikante Unterschiede zwischen den Arealen $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ ($t = -5,43$; $p < 0,008$) sowie zwischen $T_{1_{bA}}$ und $T_{2_{kA}}$ ($t = -2,53$; $p < 0,0125$) für diesen Effekt verantwortlich zu sein scheinen (siehe Tabelle XXIIb). Die Differenz zwischen $T_{1_{bA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ wurde tendenziell signifikant auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Niveau von 0,025 ($t = 1,98$; $p < 0,028$).

Der Haupteffekt des Faktors „Areal“ war in einer Varianzanalyse mit Messwiederholung über die Kontrollgruppe allein nicht beobachtbar (siehe Analyse III und Tabelle XXIIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD).

Die Unterschiede mit Bezug auf MPS wurden in der Kontrollgruppe mit 17 Personen signifikant und beruhen auf signifikanten Unterschieden zwischen dem Handrücken und T1_{bA} sowie zwischen dem Handrücken und T2_{kA} (siehe Tabelle XXIVb in Anhang B3 auf der beigefügten CD).

Hypothese 4 muss auf Grund der fehlenden Interaktion zwischen Areal und Gruppe abgelehnt werden. Hinsichtlich MPS wurden Unterschiede zwischen T2_{kA} und T4_{Hd} sowie zwischen T1_{bA} und T2_{kA} in der Gesamtgruppe signifikant. In der Kontrollgruppe sind hinsichtlich MPS die Differenzen zwischen T1_{bA} und T4_{Hd} sowie zwischen T2_{kA} und T4_{Hd} signifikant.

Analyse III: Hypothesen I und II

Hypothese I muss abgelehnt werden, da keine Person aus der PHN-Gruppe signifikant niedrigere Hitzeschmerzschnellen in T1_{bA} im Vergleich mit allen drei anderen Testarealen zeigt (siehe Tabelle XXVb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). In Analyse III wurden bei sechs Personen, d. h. bei einer Person weniger als in Analyse I und bei einer Person mehr als in Analyse II, signifikant niedrigere Hitzeschmerzschnellen am Handrücken im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen (siehe Tabelle XXVIIIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Logtransformierte Differenzen zwischen Hitzeschmerzschnellen der vier Areale in der PHN-Gruppe und in der Kontrollgruppe befinden sich in Tabelle XXVIb (PHN-Gruppe) und Tabelle XXVIIb (Kontrollpersonen). Drei PHN-Patientinnen und -Patienten wiesen in T1_{bA} signifikant niedrigere Hitzeschmerzschnellen auf als die Kontrollpersonen. Daher kann Hypothese II nicht verworfen werden.

Analyse III: Hypothesen 5 bis 7

Hypothesen zur Verbindung zwischen EEG und QST (Hypothesen 5 bis 7) sind für Analyse I und Analyse III identisch, da Personen mit PHN an der Stirn nicht in die EEG-Analyse mit aufgenommen wurden.

Analyse III: Individuelle z-Werte und Schmerzqualitäten in der Gruppe mit PHN im Rumpf- und Oberarmbereich

Eine Zusammenstellung der individuellen, z-standardisierten QST-Daten und der Angabe paroxysmaler bzw. brennender Schmerzen findet sich in den Tabellen XXIXb und XXXb in Anhang B3 (siehe beigefügte CD). Tabelle XXIXb zeigt die z-standardisierten Werte der PHN-

Gruppe in $T1_{bA}$ mit Bezug auf Mittelwert und Standardabweichung der Kontrollgruppe. Tabelle XXXb zeigt die z-Werte in $T1_{bA}$ verglichen mit $T2_{kA}$. Die Beziehungen zwischen den QST-Parametern und den Angaben zur Schmerzqualität sind mit denen der Analyse von 23 Personen pro Gruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 5.3.5.).

5.4.3. Analyse IV (Personen ohne antikonvulsive, antidepressive oder opioide Schmerzmedikation)

Analyse IV: Hypothese 1

In der Analyse von Patientinnen und Patienten, die keine Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiate gegen die Schmerzen nahmen, und ihrer zugehörigen Kontrollpersonen ($n = 11$ pro Gruppe) wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Signifikanzniveau von 0,0038 gefunden (Hypothese 1; siehe Analyse IV und Tabellen IIc bis IVc in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Der deutlichste Unterschied zwischen den beiden Testarealen wurde hinsichtlich MPT beobachtet ($t = 2,94$; $p = 0,0074$). Hypothese 1 muss daher abgelehnt werden. Da kein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines oder mehrerer QST-Parameter beobachtet wurde, kann Hypothese 1a nicht getestet werden.

Analyse IV: Hypothese 2

In der Varianzanalyse innerhalb der PHN-Gruppe über alle vier Areale hinweg (Hypothesen 2 bis 2c) wurde der Haupteffekt des Faktors „Areal“ bei einem Testniveau von 0,025 nicht signifikant ($F_{3,30} = 2,555$; $p = 0,074$). Der Faktor QST-Parameter hatte auch in Analyse IV 12 statt 11 Stufen, da PPT in die Analyse von Interaktionen zwischen Arealen mit aufgenommen werden konnte (siehe Abschnitte 4.5.1 und 4.6.1.). Die detaillierten Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung befinden sich in Analyse IV in Anhang B4 auf der beigefügten CD. Kälteschmerzschwellen am Handrücken waren niedriger als in den anderen drei Testarealen (siehe Tabelle IXc in Anhang B4 auf der beigefügten CD). $T2_{kA}$ hatte einen geringeren Gesamtmittelwert über alle 12 in diese Analyse aufgenommenen QST-Parameter als die anderen drei Areale (siehe Tabelle IXc in Anhang B4 auf der beigefügten CD).

Die Unterschiede zwischen den $T1_{bA}$, $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ in der Analyse von MPS wurden signifikant ($F_{2,20} = 11,678$; $p < 0,025$). Es ist in Tabelle IXc in Anhang B4 (siehe beigefügte CD) erkennbar, dass $T1_{bA}$ und $T4_{Hd}$ niedrigere Werte in MPS haben als $T2_{kA}$. Der Unterschied zwischen $T2_{kA}$ und Handrücken ($T4_{Hd}$) wurde in post-hoc t-Tests signifikant (siehe Tabelle Xc in Anhang B4 auf der beigefügten CD).

Hypothese 2 muss abgelehnt werden, denn es wurde keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Areal“ und „QST-Parameter“ beobachtet. Der Haupteffekt des Faktors „Areal“ wurde nicht signifikant. Der Haupteffekt des Faktors „Areal“ bei der Untersuchung von MPS wurde signifikant. Dieser beruht auf einem signifikanten Unterschied zwischen $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$.

Analyse IV: Hypothese 3

Die Gruppenunterschiede bezüglich MDT in $T1_{bA}$ wurden signifikant ($F_{1,20} = 9,400$; $p < 0,0038$). Weitere Unterschiede zwischen PHN-Gruppe und Kontrollpersonen sind nicht signifikant (Hypothese 3; siehe Tabelle XIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD). Die Produkt-Moment-Korrelation zwischen den Parametern MDT und VAS der letzten 48 Stunden wurde in der „erweiterten“ PHN-Gruppe signifikant ($r = 0,5636$; $p < 0,05$; siehe Tabelle XIVc in Anhang B4 auf der beigefügten CD).

Hypothese 3 muss abgelehnt werden. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich MDT ist signifikant. Außer MDT unterschieden sich keine weiteren QST-Parameter zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe. Hypothese 3a kann nicht abgelehnt werden, da der Parameter MDT signifikant mit der VAS-Schmerzeinschätzung über die letzten 48 Stunden korreliert.

Analyse IV: Hypothese 4

Die Interaktion zwischen Gruppe und Testareal wurde nicht signifikant (siehe Analyse IV in Anhang B4 auf der beigefügten CD). In der Varianzanalyse mit Messwiederholung über beide Gruppen wurde ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ ($F_{3,60} = 3,687$; $p < 0,025$) gefunden. Post-hoc t-Tests zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Arealen auf dem Niveau von 0,0042. Der deutlichste Unterschied konnte zwischen $T4_{Hd}$ und $T2_{kA}$ festgestellt werden. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($t = - 2,25$; $p = 0,013$; siehe Tabelle XIXc in Anhang B4 auf der beigefügten CD).

Der Haupteffekt des Faktors „Areal“ wurde im Test von MPS in der Gesamtgruppe signifikant ($F_{2,42} = 18,853$; $p < 0,025$). In post-hoc t-Tests wurde ein signifikanter Unterschied zwischen allen drei Testarealen ermittelt (siehe Tabelle XXc in Anhang B4 auf der beigefügten CD).

In der Varianzanalyse mit Messwiederholung über die Kontrollgruppe allein konnte kein Haupteffekt des Faktors „Areal“ beobachtet werden (siehe Analyse IV in Anhang B4 auf der beigefügten CD). Mittelwerte über die vier Testareale in der Kontrollgruppe befinden sich in Tabelle XXIc in Anhang B4.

In der Kontrollgruppe wurde der Haupteffekt des Faktors „Areal“ für MPS ebenfalls signifikant ($F_{2,20} = 8,937$; $p < 0,025$). Die Areale $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ ($t = 4,06$; $p < 0,008$; siehe Tabelle XXIIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD) sowie $T_{1_{bA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ ($t = 3,03$; $p < 0,0125$; siehe Tabelle XXIIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD) unterschieden sich signifikant.

Hypothese 4 muss auf Grund der fehlenden Interaktion zwischen Areal und Gruppe abgelehnt werden. Unterschiede hinsichtlich MPS sind in der Gesamtgruppe zwischen allen drei Testarealen signifikant. In der Kontrollgruppe unterschieden sich $T_{1_{bA}}$ und $T_{2_{kA}}$ signifikant von $T_{4_{Hd}}$.

Analyse IV: Hypothesen I und II

Hypothese I muss abgelehnt werden, da keine Person aus der PHN-Gruppe im Vergleich zwischen $T_{1_{bA}}$ und allen anderen drei Testarealen deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwellen hatte (ausgedrückt als z-Werte $> 1,96$ in der Differenz zwischen einem anderen Testareal und $T_{1_{bA}}$; siehe Tabelle XXIIIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD). Zwei Personen hatten deutlich höhere Hitzeschmerzschwellen (Differenz $< -1,96$) in $T_{1_{bA}}$ im Vergleich zum Handrücken ($T_{4_{Hd}}$). In den Tabellen XXIVc und XXVc (Anhang B4 auf der beigefügten CD) sind die logtransformierten Differenzen hinsichtlich HPT in den vier Arealen für die PHN-Gruppe (Tabelle XXIVc) und die Kontrollpersonen (Tabelle XXVc) dargestellt. Keine Person aus der PHN-Gruppe wies in $T_{1_{bA}}$ eine signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwelle auf als die Kontrollpersonen (siehe Tabelle XXVIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD). Hypothese II muss daher ebenfalls verworfen werden. Eine Person zeigte eine deutlich niedrigere Hitzeschmerzschwelle als die Kontrollgruppe am Handrücken (siehe Tabelle XXVIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD).

Analyse IV: Hypothesen 5 und 5a

Hypothesen zur Verbindung zwischen EEG und QST wurden in einer Stichprobe von zehn Personen pro Gruppe getestet, da von den elf Personen in Analyse IV ein Patient und eine Kontrollperson wegen Störungen bei der Datenaufnahme nicht ausgewertet werden konnten.

Im Test von Hypothese 5a war die negative Produkt-Moment-Korrelation zwischen CDT und relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzereize nicht mehr signifikant auf dem Niveau von 0,0025 (siehe Tabelle XXIXc in Anhang B4 auf der beigefügten CD). Die anderen Korrelationen wurden ebenfalls nicht signifikant.

Korrelationen zwischen den ULEP und weiteren Parametern wurden in Analyse IV nicht berechnet, da nur bei sechs der zehn untersuchten Personen ULEP ermittelt werden konnten, die

den Anforderungen dieser Studie entsprachen. Hypothese 5a konnte nicht getestet werden, da in Hypothese 5 kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen QST- und EEG-Ergebnissen beobachtet wurde.

Hypothese 5 muss verworfen werden, da keine der Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize signifikant wird. Hypothese 5a konnte auf Grund ihres Folgens aus Hypothese 5 nicht getestet werden.

Analyse IV: Hypothesen 6 und 6a

Hypothese 6 muss verworfen werden, da die Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen und den relativen Häufigkeiten gespürter Laserhitzereize in $T2_{kA}$ nicht signifikant wurden (siehe Tabelle XXXIIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD). Hypothese 6a konnte auf Grund ihres Folgens aus Hypothese 6 nicht getestet werden.

Analyse IV: Hypothese 7

Mit Bezug auf Hypothese 7 konnten in Analyse IV sechs Personen ohne deutliche Anzeichen einer dynamisch mechanischen Allodynie in $T1_{bA}$ und vier Personen mit Hinweisen auf dynamisch mechanische Allodynie in $T1_{bA}$ verglichen werden (siehe Tabelle XXXIIIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD). Für Personen mit signifikant erhöhten Werten hinsichtlich DMA betrug der Mittelwert der Anzahl für die individuellen ULEP verwendeter Segmente $17,50 \pm 12,07$, in der Gruppe ohne Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie war der Mittelwert mit $24,83 \pm 26,01$ nicht signifikant gegenüber der anderen Gruppe erniedrigt (siehe Tabelle XXXIVc in Anhang B4 auf der beigefügten CD). Auf Grund der Ergebnisse des Mittelwertvergleichs muss Hypothese 7 abgelehnt werden.

Analyse IV: Individuelle z-Werte und Schmerzqualitäten in der PHN-Gruppe ohne antikonvulsive, antidepressive oder opioide Schmerzmedikation

Eine Zusammenstellung der individuellen, z-standardisierten QST-Daten und der Angabe paroxysmaler bzw. brennender Schmerzen findet sich in den Tabellen XXXVc und XXXVIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD. In Tabelle XXXVc sind die individuellen, z-standardisierten QST-Ergebnisse in $T1_{bA}$ im Vergleich zum Mittelwert der Kontrollgruppe in $T1_{bA}$ dargestellt, Tabelle XXXVIc zeigt die individuellen, z-standardisierten QST-Daten in $T1_{bA}$ im Vergleich zu $T2_{kA}$. Die Beziehungen zwischen den QST-Parametern und den Angaben zur Schmerzqualität könnten Hinweise auf eine stärkere Erhöhung von CDT und TSL im Vergleich zur

Kontrollgruppe bei Personen mit paroxysmalen Schmerzen zeigen. Überlegungen zu Zusammenhängen zwischen Schmerzqualität und QST-Parametern sollten jedoch die geringe Anzahl von Personen in Analyse IV berücksichtigen.

5.5. Zusammenfassung der Ergebnisse (Analysen I bis IV)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vier Analysen (Analyse I: Einbezug aller 23 Teilnehmenden; Analyse II: Ausschluss der drei Teilnehmenden mit Hinweis auf eine klinisch relevante Depression; Analyse III: Einschluss aller Betroffenen mit PHN im Brust- / Bauch- / Rückenbereich; Analyse IV: Einbezug aller Betroffenen ohne zentralnervös wirkende Schmerzmedikation) entsprechend der aufgestellten Hypothesen zusammengefasst und zueinander in Beziehung gesetzt. Dazu werden die Ergebnisse der einzelnen Analysen hinsichtlich ihres primären Beitrags zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit beleuchtet.

5.5.1. Hypothese 1 in Analyse I bis IV

In den Vergleichen zwischen dem betroffenen Areal ($T1_{bA}$) und dem homologen Areal auf der gegenüberliegenden Körperseite ($T2_{kA}$) innerhalb der Gruppe der Betroffenen (Hypothese 1) wurde eine signifikante Erhöhung thermischer Unterschiedsschwellen (TSL), taktiler Detektionsschwellen (MDT), mechanischer Schmerzschwellen (MPT), dynamisch mechanischer Allodynie (DMA) und Vibrationsdetektionsschwellen (VDT) festgestellt (siehe Tabelle 5.6 in Abschnitt 5.2.1.). Nach einer Entfernung von Personen mit Hinweisen auf eine klinisch relevante Depression (Analyse II) wurde noch eine signifikante Erhöhung in MDT und MPT in $T1_{bA}$ gegenüber $T2_{kA}$ gefunden; die anderen drei Parameter (TSL, DMA und VDT) waren tendenziell signifikant erhöht gegenüber $T2_{kA}$ (siehe Tabelle IIIa in Anhang B2 auf der beigefügten CD). In einer Analyse von Personen mit PHN im Rumpfbereich (Brust- / Bauch- / Rückenbereich und Oberarm; Analyse III) waren MDT und TSL signifikant in $T1_{bA}$ gegenüber $T2_{kA}$ erhöht; MPT und DMA waren tendenziell signifikant erhöht (siehe Tabelle IIIb in Anhang B2 auf der beigefügten CD). Bei Personen, die keine Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiate nahmen (Analyse IV in Anhang B4 auf der beigefügten CD) wurden dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ gefunden; die mechanische Schmerzschwelle (MPT) war in $T1_{bA}$ tendenziell signifikant erhöht gegenüber $T2_{kA}$ (siehe Tabelle IIIc in Anhang B4 auf der beigefügten CD).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine deutliche Erhöhung der Werte in TSL, MDT und DMA mit der Intensität der empfundenen Schmerzen während der letzten 48 Stunden vor der Messung

korreliert (siehe Tabelle 5.7 in Abschnitt 5.2.1. sowie Tabellen VIIa und VIIb in Anhang B2 und B3 auf der beigefügten CD). Diese Aussage gilt allerdings nur für die „erweiterte“ PHN-Gruppe, in die auch solche Kontrollpersonen aufgenommen wurden, die den Wert 0 in der VAS über die letzten 48 Stunden angegeben hatten. Diese Personen wurden mit dem Ziel aufgenommen, ein Verfehlen der Signifikanzgrenze auf Grund der geringen Stichprobengröße in der PHN-Gruppe zu vermeiden. Durch die Angabe „0“ in einem der beiden zu korrelierenden Parameter war die Korrelation bei diesen Personen ebenfalls 0.

5.5.2. Hypothese 2 in Analyse I bis IV

In den Analysen I und III konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den vier getesteten Arealen berichtet werden (Hypothesen 2 bis 2c). Die erwartete Interaktion zwischen QST-Parameter und Testareal wurde in keiner der Analysen beobachtet. In $T2_{kA}$ (gegenüberliegendes Areal zu $T1_{bA}$) war der Mittelwert über die untersuchten QST-Parameter niedriger als in den anderen drei Arealen. $T4_{Hd}$ (Handrücken) zeigte erhöhte Mittelwerte im Vergleich zu den anderen Testarealen.

In post-hoc-Tests wurden die Unterschiede zwischen den vier Testarealen nicht signifikant. Der Unterschied zwischen $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ war in den post-hoc Tests am größten ($p = 0,0086$ in Analyse I, siehe Tabelle XI in Anhang B1, und $0,0099$ in Analyse III, siehe Tabelle XIIIb in Anhang 3 auf der beigefügten CD). Dabei war der Gesamtmittelwert in $T4_{Hd}$ höher als in $T2_{kA}$. Deskriptive Analysen der Mittelwerte pro QST-Parameter für jedes Areal deuten darauf hin, dass der Handrücken ($T4_{Hd}$) entgegen der Hypothesen im Vergleich mit allen anderen Testarealen in allen Analysen niedrigere Kälteschmerzschwellen (CPT) zeigte. Die Hitzeschmerzschwellen (HPT) am Handrücken waren in den Analysen I und III ebenfalls niedriger als in den anderen drei Arealen.

In den Analysen II und IV wurde im Unterschied zu Analysen I und III kein signifikanter Haupteffekt des Areals gefunden. Zudem waren die Hitzeschmerzschwellen in diesen beiden Analysen in $T2_{kA}$ niedriger als am Handrücken (siehe Tabellen XIIIa und IXc in Anhang B2 und B4 auf der beigefügten CD). Die Kälteschmerzschwellen waren, analog zu den Analysen I und III, am Handrücken gegenüber den anderen Arealen und der Kontrollgruppe verringert (siehe Tabelle 5.23). Möglicherweise werden die Unterschiede zwischen den Arealen hinsichtlich der Hitzeschmerzschwelle von den drei Personen mit Hinweisen auf eine klinisch relevante Depression beeinflusst, die nicht in die Analysen II und IV aufgenommen worden waren.

In Tabelle 5.23 sind unter anderem die Werte für CPT und HPT in allen untersuchten Testarealen für die PHN-Gruppe und die Kontrollgruppe zusammengefasst.

Über alle vier Analysen hinweg lässt sich zusammenfassen, dass die Mittelwerte in den verschiedenen Arealen hinsichtlich Kälteschmerz (und teilweise Hitzeschmerz) auf eine erhöhte Sensibilität für schmerzhafte Kältereize (und möglicherweise Hitzeschmerz) am Handrücken ($T4_{Hd}$) gegenüber den Testarealen $T1_{bA}$ und $T3_{bS}$ oder auf eine verringerte Sensibilität für solche Reize in den Testarealen $T1_{bA}$ und $T3_{bS}$ hindeuten.

Tabelle 5.23: Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich CPT, HPT, MPS und DMA für beide untersuchten Gruppen

QST-Parameter	T1 _{bA}	T2 _{kA}	T3 _{bs}	T4 _{Hd}
<i>PHN-Gruppe:</i>				
<u>Analyse I</u>				
CPT (°C)	11,13 ± 10,37	11,04 ± 10,52	12,36 ± 10,56	16,19 ± 9,84
HPT (°C)	44,90 ± 4,45	44,32 ± 4,07	44,55 ± 3,55	43,75 ± 4,15
DMA (rating 0-100)	-0,60 ± 0,50	-0,90 ± 0,24	-0,98 ± 0,06	-0,87 ± 0,42
MPS (rating 0-100)	0,21 ± 0,54 ¹	0,40 ± 0,54	<i>nicht erhoben</i>	0,10 ± 0,61
<u>Analyse II</u>				
CPT (°C)	11,72 ± 10,26	11,57 ± 10,44	11,51 ± 10,89	15,38 ± 9,95
HPT (°C)	45,09 ± 4,22	44,28 ± 4,11	45,07 ± 3,38	44,32 ± 3,84
DMA (rating 0-100)	-0,68 ± 0,43	-0,91 ± 0,24	-0,98 ± 0,06	-0,96 ± 0,12
MPS (rating 0-100)	0,21 ± 0,48	0,37 ± 0,56		-0,04 ± 0,54
<u>Analyse III</u>				
CPT (°C)	10,23 ± 10,87	11,19 ± 11,00	13,28 ± 11,44	17,93 ± 9,53
HPT (°C)	44,48 ± 4,37	43,89 ± 4,17	44,57 ± 3,40	43,27 ± 4,30
DMA (rating 0-100)	-0,61 ± 0,51	-0,88 ± 0,27	-0,98 ± 0,06	-0,86 ± 0,49
MPS (rating 0-100)	0,13 ± 0,59	0,34 ± 0,56		0,10 ± 0,62
<u>Analyse IV</u>				
CPT (°C)	11,49 ± 10,74	10,88 ± 10,56	12,19 ± 10,99	17,27 ± 9,08
HPT (°C)	45,07 ± 4,50	44,26 ± 4,27	45,79 ± 1,83	44,69 ± 3,71
DMA (rating 0-100)	-0,69 ± 0,45	-0,86 ± 0,31	-0,98 ± 0,07	-0,98 ± 0,07
MPS (rating 0-100)	0,21 ± 0,53	0,43 ± 0,53		-0,01 ± 0,57
<i>Kontrollgruppe:</i>				
<u>Analyse I</u>				
CPT (°C)	8,23 ± 8,56	8,27 ± 9,58	7,33 ± 9,60	7,10 ± 9,53
HPT (°C)	45,74 ± 3,38	45,69 ± 4,05	46,04 ± 3,26	46,55 ± 2,87
DMA (rating 0-100)	-1,00 ± 0,02	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-0,99 ± 0,02
MPS (rating 0-100)	0,11 ± 0,54	0,20 ± 0,47	<i>nicht erhoben</i>	-0,22 ± 0,45
<u>Analyse II</u>				
CPT (°C)	9,09 ± 8,76	9,17 ± 9,90	8,32 ± 9,93	7,91 ± 9,95
HPT (°C)	45,31 ± 3,37	45,26 ± 4,15	45,60 ± 3,22	46,43 ± 2,90
DMA (rating 0-100)	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-0,99 ± 0,02
MPS (rating 0-100)	0,07 ± 0,54	0,14 ± 0,48	<i>nicht erhoben</i>	-0,28 ± 0,44
<u>Analyse III</u>				
CPT (°C)	8,82 ± 9,63	8,23 ± 10,07	7,43 ± 9,75	8,79 ± 10,32
HPT (°C)	44,94 ± 3,53	45,04 ± 4,18	46,19 ± 3,10	45,74 ± 2,88
DMA (rating 0-100)	-0,99 ± 0,03	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-0,99 ± 0,03
MPS (rating 0-100)	0,04 ± 0,51	0,11 ± 0,45	<i>nicht erhoben</i>	-0,19 ± 0,48
<u>Analyse IV</u>				
CPT (°C)	9,50 ± 9,97	8,82 ± 10,52	8,45 ± 10,20	12,17 ± 11,40
HPT (°C)	44,31 ± 3,48	44,77 ± 4,44	45,60 ± 3,18	45,45 ± 3,13
DMA (rating 0-100)	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-0,99 ± 0,03
MPS (rating 0-100)	0,00 ± 0,51	0,03 ± 0,44	<i>nicht erhoben</i>	-0,23 ± 0,47

Logtransformierte Werte. CPT und HPT werden nicht logtransformiert. CPT: cold pain threshold (Kälteschmerzschwelle); HPT: heat pain threshold (Hitzeschmerzschwelle); DMA: dynamic mechanical allodynia (dynamisch mechanische Allodynie); MPS: Mechanical pain sensitivity (mechanische Schmerzempfindlichkeit). Alle Werte werden als Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.

Der Parameter MPS, mit dem die Schmerzempfindlichkeit für mechanische Reize untersucht werden kann, musste separat analysiert werden, da die Werte für diesen Parameter nur in drei Arealen erhoben wurden. Mit Ausnahme von Analyse III wurde der Haupteffekt des Areals in der PHN-Gruppe signifikant. Die Schmerzempfindlichkeit für mechanische Reize war in den Analysen I, II und IV in T2_{kA} (homologes Areal zu T1_{bA} auf der gegenüberliegenden Körperseite) deutlich erhöht gegenüber dem Handrücken (T4_{Hd}). In Analyse II (ohne Personen mit Hinweis auf eine klinisch relevante Depression) wurde zusätzlich der Unterschied zwischen T1_{bA} und T4_{Hd} signifikant. In Analyse III (Personen mit PHN im Brust- / Bauch- / Rückenbereich), in der kein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ beobachtet wurde, waren die Werte hinsichtlich MPS in den Testarealen T1_{bA} und T4_{Hd} vergleichbar, was ein möglicher Grund für das Verfehlen des Signifikanzniveaus für den Haupteffekt „Areal“ dieser Analyse sein könnte (siehe Tabelle 5.23).

Die Ergebnisse hinsichtlich MPS stellen einen Hinweis auf eine verringerte Sensibilität der Areale T1_{bA} und T4_{Hd} der betroffenen Körperseite gegenüber T2_{kA} dar.

5.5.3. Hypothese 3 in Analyse I bis IV

Im Vergleich zu gesunden, alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollpersonen (Hypothese 3) zeigten die untersuchten PHN-Patientinnen und -Patienten in Analyse I signifikant erhöhte Wärmedetektionsschwellen (WDT), thermische Unterschiedsschwellen (TSL) und taktile Detektionsschwellen (MDT) sowie signifikant erhöhte Werte für dynamisch mechanische Allodynie (DMA). Die signifikanten Unterschiede hinsichtlich WDT, MDT und DMA wurden in Analyse II ebenfalls beobachtet. TSL war dagegen in der Analyse ohne drei Betroffene mit Hinweisen auf eine klinisch relevante Depression nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. In Analyse III wurden eine signifikant erhöhte taktile Detektionsschwelle (MDT) und signifikant erhöhte Werte der PHN-Gruppe hinsichtlich DMA gemessen. WDT war tendenziell signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. In Analyse IV über Personen ohne Einnahme von Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiaten wurde der Unterschied hinsichtlich MDT zwischen den beiden Gruppen (erhöhte Werte in der PHN-Gruppe) signifikant.

Wie bereits bei der Diskussion von Hypothese 1a beschrieben wurde, sind die Korrelationen zwischen TSL, MDT und DMA einerseits sowie der VAS über die letzten 48 Stunden andererseits in der „erweiterten“ PHN-Gruppe signifikant (siehe Tabelle 5.11 sowie Tabellen XVIa, XVIb und XIVc in Anhang B2, B3 und B4 auf der beigefügten CD). Die Korrelation zwischen WDT und der VAS über die letzten 48 Stunden ist dagegen nicht signifikant.

Zusammenfassend werden im Gruppenvergleich die erhöhten taktilen Detektionsschwellen (MDT) in den Analysen I bis IV signifikant. Die erhöhten Werte in DMA werden in den Analysen I bis III signifikant. In der Analyse von 11 PHN-Patientinnen und -Patienten, die keine Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiate einnahmen, wird der Unterschied zur Kontrollgruppe hinsichtlich DMA nicht mehr signifikant. Erhöhte Wärmedetektionsschwellen im Vergleich zur Kontrollgruppe werden nur in den Analysen signifikant, die Betroffene mit PHN an der Stirn einschließen. Die Erhöhung in der thermischen Unterschiedsschwelle wird nur in Analyse I signifikant. Die QST-Parameter TSL, MDT und DMA korrelieren in der um Kontrollpersonen mit VAS-Einschätzungen von „0“ für die letzten 48 Stunden erweiterten PHN-Gruppe signifikant mit der Intensität der Schmerzen in den letzten 48 Stunden.

5.5.4. Hypothese 4 in Analyse I bis IV

In der Varianzanalyse über die Gesamtgruppe wurde in den Analysen I bis IV keine Interaktion zwischen Testareal und Gruppe beobachtet. Allerdings wurde in den Analysen III von Personen mit PHN im Rumpfbereich und am Oberarm ($n = 17$) und IV (Personen, die keine Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiate einnahmen; $n = 11$) ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ gefunden. Dieser Haupteffekt wurde in den Analysen I (alle 23 Teilnehmenden) und II (Personen ohne Hinweise auf eine klinisch relevante Depression; $n = 20$) nicht beobachtet. In den Analysen III und IV wurde kein signifikanter Unterschied zwischen einzelnen Arealen in post-hoc t-Tests gefunden. In beiden Analysen war der Unterschied zwischen $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ größer als die Unterschiede zwischen den anderen Testarealen (siehe Tabellen XXIb und XIXc in Anhang B3 und B4 auf der beigefügten CD).

Hinsichtlich des separat analysierten QST-Parameters MPS wurden in der Gesamtgruppe aus PHN-Betroffenen und Gesunden in allen vier Analysen signifikante Haupteffekte des Areals gemessen. Der Haupteffekt des Faktors „Gruppe“ und die Interaktion zwischen Areal und Gruppe hinsichtlich MPS wurden allerdings nicht signifikant. In den Analysen I, II und IV beruht der Haupteffekt des Faktors „Areal“ auf signifikanten Unterschieden zwischen allen Arealen, in Analyse III dagegen auf signifikanten Unterschieden zwischen $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ sowie zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$. Analyse III unterschied sich bereits mit Bezug auf Hypothese 2 von den anderen Analysen, da in der PHN-Gruppe der Haupteffekt des Faktors „Areal“ bezüglich MPS nicht signifikant wurde. Daher unterscheidet sich Analyse III hinsichtlich MPS sowohl in der PHN-Gruppe als auch in der Gesamtgruppe von den anderen drei Analysen.

In Tabelle 5.23 fällt auf, dass bei der PHN-Gruppe alle drei untersuchten Areale, vor allem aber $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$, höhere Werte hinsichtlich MPS als die Kontrollgruppe zeigen.

In den Tabellen 5.24 und 5.25 sind die Mittelwerte der vier Areale in PHN- und Kontrollgruppe für alle QST-Parameter in Analyse I (Tabelle 5.24) und Analyse IV (Tabelle 5.25) beispielhaft gegenübergestellt.

Tabelle 5.24: logtransformierte Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich 13 QST-Parametern in 4 Testarealen für beide untersuchten Gruppen in Analyse I über alle Teilnehmendem

QST-Parameter	T1 _{ba}	T2 _{ka}	T3 _{bs}	T4 _{hd}
<i>PHN-Gruppe:</i>				
CDT	0,44 ± 0,40	0,28 ± 0,24	0,31 ± 0,26	0,31 ± 0,27
WDT	0,61 ± 0,24	0,45 ± 0,29	0,41 ± 0,26	0,51 ± 0,29
TSL	1,01 ± 0,27	0,83 ± 0,21	0,85 ± 0,30	0,81 ± 0,26
PHS (x/3)	0,04 ± 0,21	0,22 ± 0,52	0,24 ± 0,73	0,13 ± 0,46
CPT (°C)	11,13 ± 10,37	11,04 ± 10,52	12,36 ± 10,56	16,19 ± 9,84
HPT (°C)	44,90 ± 4,45	44,32 ± 4,07	44,55 ± 3,55	43,75 ± 4,15
MDT	0,42 ± 0,55	0,08 ± 0,55	0,21 ± 0,63	0,24 ± 0,43
MPT	1,50 ± 0,61	1,13 ± 0,35	1,40 ± 0,44	1,65 ± 0,50
DMA	-0,60 ± 0,50	-0,90 ± 0,24	-0,98 ± 0,06	-0,87 ± 0,42
WUR	0,37 ± 0,27	0,31 ± 0,17	0,39 ± 0,19	0,37 ± 0,23
VDT (x/8)	5,78 ± 1,43	6,15 ± 1,27	5,94 ± 0,94	7,19 ± 0,79
MPS	0,21 ± 0,54	0,40 ± 0,54	nicht erhoben	0,10 ± 0,61
PPT	2,45 ± 0,26	2,45 ± 0,22	2,48 ± 0,23	2,74 ± 0,09
Mittelwert	5,96 ± 13,37	5,81 ± 13,25	5,97 ± 13,36	6,39 ± 13,35
<i>Kontrollgruppe:</i>				
CDT	0,23 ± 0,26	0,20 ± 0,33	0,21 ± 0,30	0,21 ± 0,21
WDT	0,40 ± 0,23	0,38 ± 0,23	0,34 ± 0,24	0,58 ± 0,34
TSL	0,79 ± 0,25	0,74 ± 0,29	0,73 ± 0,30	0,79 ± 0,32
PHS (x/3)	0,09 ± 0,29	0,17 ± 0,49	0,04 ± 0,21	0,00 ± 0,00
CPT (°C)	8,23 ± 8,56	8,27 ± 9,58	7,33 ± 9,60	7,10 ± 9,53
HPT (°C)	45,74 ± 3,38	45,69 ± 4,05	46,04 ± 3,26	46,55 ± 2,87
MDT	-0,23 ± 0,39	-0,29 ± 0,36	-0,22 ± 0,40	-0,01 ± 0,34
MPT	1,43 ± 0,38	1,32 ± 0,38	1,60 ± 0,44	1,82 ± 0,38
DMA	-1,00 ± 0,02	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-0,99 ± 0,02
WUR	0,27 ± 0,16	0,25 ± 0,12	0,28 ± 0,20	0,26 ± 0,22
VDT (x/8)	6,14 ± 1,00	6,31 ± 0,84	6,20 ± 0,83	7,13 ± 0,60
MPS	0,11 ± 0,54	0,20 ± 0,47	nicht erhoben	-0,22 ± 0,45
PPT	2,59 ± 0,19	2,58 ± 0,18	2,50 ± 0,27	2,76 ± 0,14
Mittelwert	5,64 ± 13,60	5,64 ± 13,60	5,60 ± 13,68	5,77 ± 13,81

Logtransformierte Werte; für PHS, CPT, HPT und VDT werden die Rohwerte angegeben. Bei CDT und WDT wird der Betrag der Differenz von der Ausgangstemperatur (32 °C) angegeben. (x/3) und (x/8): x ist der Wert im Vergleich zum erreichbaren Maximum (3 bzw. 8). MPS und PPT (rot markiert) wurden nicht in die Mittelwertbildung mit aufgenommen, da sie teilweise nicht in die Vergleiche über die vier Testareale mit aufgenommen wurden.

Eine allgemein erhöhte Sensibilität in T2_{ka} gegenüber der Kontrollgruppe kann nicht ausgeschlossen werden, allerdings kann sie auf Grund des Verfehlens der Signifikanzgrenze für

die Interaktion zwischen Gruppe und Areal nicht geprüft werden. Der Mittelwert über alle getesteten QST-Parameter ist in T2_{kA} gegenüber dem Mittelwert in T2_{kA} der Kontrollgruppe, wie in den anderen Testarealen, etwas erhöht (siehe Tabelle 5.24). Dies bedeutet jedoch nicht zwingend eine verringerte Sensibilität in diesen Arealen, da erhöhte Werte in PHS, CPT, MPS, DMA, WUR und VDT auf erhöhte Sensibilität hindeuten (siehe Tabelle 5.24).

Tabelle 5.25: logtransformierte Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich 13 QST-Parametern in 4 Testarealen in Analyse IV (ohne Teilnehmende mit ZNS-Medikation)

QST-Parameter	T1 _{bA}	T2 _{kA}	T3 _{bs}	T4 _{Hd}
<i>PHN-Gruppe</i>				
CDT	0,47 ± 0,33	0,32 ± 0,22	0,36 ± 0,28	0,21 ± 0,17
WDT	0,60 ± 0,26	0,43 ± 0,21	0,42 ± 0,22	0,48 ± 0,31
TSL	1,00 ± 0,30	0,84 ± 0,17	0,90 ± 0,37	0,74 ± 0,22
PHS (x/3)	0,09 ± 0,30	0,27 ± 0,65	0,45 ± 1,04	0,00 ± 0,00
CPT (°C)	11,49 ± 10,74	10,88 ± 10,56	12,19 ± 10,99	17,27 ± 9,08
HPT (°C)	45,07 ± 4,50	44,26 ± 4,27	45,79 ± 1,83	44,69 ± 3,71
MDT	0,47 ± 0,48	0,22 ± 0,43	0,27 ± 0,53	0,10 ± 0,35
MPT	1,51 ± 0,42	1,19 ± 0,38	1,44 ± 0,58	1,83 ± 0,49
DMA	-0,69 ± 0,45	-0,86 ± 0,31	-0,98 ± 0,07	-0,98 ± 0,07
WUR	0,33 ± 0,25	0,28 ± 0,15	0,32 ± 0,17	0,28 ± 0,13
VDT (x/8)	5,67 ± 1,58	6,18 ± 1,25	5,91 ± 1,02	7,41 ± 0,58
PPT	2,54 ± 0,23	2,49 ± 0,26	2,61 ± 0,16	2,75 ± 0,07
MPS (rating 0-100)	0,21 ± 0,53	0,43 ± 0,53		-0,01 ± 0,57
Mittelwert	5,71 ± 12,85	5,54 ± 12,64	5,81 ± 13,10	6,23 ± 13,13
<i>Kontrollgruppe</i>				
CDT	0,35 ± 0,23	0,36 ± 0,27	0,37 ± 0,27	0,22 ± 0,21
WDT	0,37 ± 0,21	0,48 ± 0,25	0,44 ± 0,24	0,59 ± 0,36
TSL	0,84 ± 0,23	0,87 ± 0,23	0,83 ± 0,30	0,82 ± 0,34
PHS (x/3)	0,09 ± 0,30	0,18 ± 0,40	0,09 ± 0,30	0,00 ± 0,00
CPT (°C)	9,50 ± 9,97	8,82 ± 10,52	8,45 ± 10,20	12,17 ± 11,40
HPT (°C)	44,31 ± 3,48	44,77 ± 4,44	45,60 ± 3,18	45,45 ± 3,13
MDT	-0,06 ± 0,31	-0,06 ± 0,32	0,00 ± 0,31	-0,10 ± 0,34
MPT	1,51 ± 0,36	1,33 ± 0,24	1,60 ± 0,40	1,84 ± 0,43
DMA	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-1,00 ± 0,00	-0,99 ± 0,03
WUR	0,29 ± 0,20	0,27 ± 0,15	0,35 ± 0,25	0,32 ± 0,30
VDT (x/8)	6,00 ± 0,87	6,35 ± 0,77	6,12 ± 0,81	7,21 ± 0,65
PPT	2,61 ± 0,22	2,57 ± 0,20	2,62 ± 0,22	2,73 ± 0,14
MPS (rating 0-100)	0,00 ± 0,51	0,03 ± 0,44		-0,23 ± 0,47
Mittelwert	5,40 ± 12,62	5,41 ± 12,73	5,46 ± 12,94	5,86 ± 13,03

Logtransformierte Werte; für PHS, CPT, HPT und VDT werden die Rohwerte angegeben. Bei CDT und WDT wird der Betrag der Differenz von der Ausgangstemperatur (32 °C) angegeben. (x/3) und (x/8): x ist der Wert im Vergleich zum erreichbaren Maximum (3 bzw. 8). MPS (rot) wurde nicht in die Mittelwertbildung mit aufgenommen, da dieser Parameter teilweise nicht in die Vergleiche über die vier Testareale mit aufgenommen wurde.

Tabelle 5.26 zeigt die Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen über alle Areale in den vier durchgeführten Analysen. Da die Gesamtmittelwerte sowohl über Parameter, bei denen erhöhte Ergebnisse auf verringerte Sensitivität hinweisen (CDT, WDT, TSL, HPT, MDT, MPT und PPT) als auch über Tests, in denen erhöhte Werte als Anzeichen erhöhter Sensibilität angesehen werden (PHS, CPT, DMA, WUR, VDT und MPS), gebildet werden, sollten sie nur als erste Hinweise auf mögliche Unterschiede zwischen Arealen bzw. Gruppen betrachtet werden.

Tabelle 5.26: Mittelwerte und Standardabweichungen der vier Testareale für die Analysen I bis IV (ohne MPS und PPT)

QST-Parameter	T1 _{bA}	T2 _{kA}	T3 _{bS}	T4 _{Hd}
<u>Analyse I</u>				
PHN-Gruppe:	5,96 ± 13,37	5,81 ± 13,25	5,97 ± 13,36	6,39 ± 13,35
Kontrollgruppe:	5,64 ± 13,60	5,64 ± 13,60	5,60 ± 13,68	5,77 ± 13,81
<u>Analyse II</u>				
PHN-Gruppe:	6,01 ± 13,45	5,83 ± 13,27	5,93 ± 13,48	6,35 ± 13,47
Kontrollgruppe:	5,68 ± 13,50	5,68 ± 13,49	5,64 ± 13,57	5,83 ± 13,78
<u>Analyse III</u>				
PHN-Gruppe:	5,87 ± 13,11	5,82 ± 13,20	6,01 ± 13,39	6,51 ± 13,36
Kontrollgruppe:	5,64 ± 13,37	5,62 ± 13,38	5,66 ± 13,70	5,85 ± 13,61
<u>Analyse IV</u>				
PHN-Gruppe:	6,00 ± 13,21	5,82 ± 13,21	6,10 ± 13,70	6,55 ± 13,73
Kontrollgruppe:	5,66 ± 13,20	5,67 ± 13,32	5,71 ± 13,54	6,14 ± 13,62

Mittelwerte über 11 QST-Parameter (MPS und PPT wurden in Analysen I und II nicht mit in die Varianzanalyse über 4 Areale aufgenommen). Für Angaben in dieser Tabelle wurde zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den Analysen PPT nicht in die Berechnung des Mittelwerts mit aufgenommen. Alle Werte werden als Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.

Um zu untersuchen, ob die berichteten Unterschiede zwischen den verschiedenen Testarealen spezifisch für die PHN-Gruppe waren oder allgemeine Unterschiede zwischen unterschiedlichen Körperregionen (Handrücken und Stirn bzw. Torsobereich) widerspiegeln, wurde eine weitere Analyse in der Kontrollgruppe durchgeführt. In keiner der Analysen I bis IV wurde ein signifikanter Haupteffekt des Faktors „Areal“ oder eine signifikante Interaktion zwischen Areal und Gruppe in der Kontrollgruppe berichtet. Die Tabellen 5.24, 5.25 und 5.26 zeigen zudem, dass sich die Mittelwerte zwischen den Arealen in der Kontrollgruppe nicht so deutlich unterscheiden, wie in der PHN-Gruppe. T2_{kA} und T1_{bA} haben in den Analysen I und II identische Mittelwerte, in den Analysen III und IV sind sie marginal unterschiedlich. T4_{Hd} (Handrücken) weist in den Analysen I bis III in der Kontrollgruppe keine deutlich niedrigeren Hitze- und Kälteschmerzschwellen auf, als die anderen Areale (siehe Tabelle 5.23). Die Hitze- und

Kälteschmerzschwellen am Handrücken sind in der Kontrollgruppe vergleichbar bzw. leicht erhöht gegenüber den anderen drei Testarealen. In Analyse IV sind die mittleren Kälteschmerzschwellen am Handrücken allerdings, ähnlich wie in der PHN-Gruppe, verringert. Der Unterschied von etwa 2,67 °C ist jedoch geringer als zwischen Handrücken und den anderen Arealen in der PHN-Gruppe (5,08 °C; siehe Tabelle 5.23).

Insgesamt kann hinsichtlich Hypothese 4 keine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Testareal beobachtet werden. Hinsichtlich MPS unterscheiden sich in den Analysen I über alle Teilnehmenden, II (Personen ohne Hinweis auf eine klinisch relevante Depression) und IV (Personen ohne Einnahme von Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiaten) in der Gesamtgruppe alle drei untersuchten Areale signifikant. In der PHN-Gruppe (Hypothese 2) war in den Analysen I, II und IV dagegen der Unterschied zwischen $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ signifikant. In Analyse II wurde zusätzlich der Unterschied zwischen $T_{1_{bA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ in der PHN-Gruppe signifikant. In Analyse III unterscheiden sich dagegen in der Gesamtgruppe (Hypothese 4) $T_{1_{bA}}$ und $T_{2_{kA}}$ sowie $T_{2_{kA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ signifikant, wohingegen der Unterschied zwischen $T_{1_{bA}}$ und $T_{4_{Hd}}$ nicht signifikant ist. In der PHN-Gruppe (Hypothese 2) werden in Analyse III die Unterschiede zwischen den Arealen hinsichtlich MPS nicht signifikant.

In der Kontrollgruppe wurden keine deutlichen Unterschiede zwischen den Arealen hinsichtlich der 11 bzw. 12 untersuchten QST-Parameter sichtbar (siehe auch Tabelle 5.24). Hinsichtlich MPS unterschieden sich in den Analysen I bis IV die beiden Areale im Torsobereich bzw. an der Stirn ($T_{1_{bA}}$ und $T_{2_{kA}}$) signifikant von dem Handrücken ($T_{4_{Hd}}$) in der Kontrollgruppe.

5.5.5. Hypothesen I und II in Analyse I bis IV

Hinsichtlich der individuellen Hitzeschmerzschwellen konnte bei keiner Person eine Verringerung in $T_{1_{bA}}$ gegenüber allen drei Testarealen $T_{2_{kA}}$, $T_{3_{bS}}$ und $T_{4_{Hd}}$ festgestellt werden. Im Vergleich zu $T_{2_{kA}}$ wurden in den Analyse I und II in zwei Fällen signifikant verringerte Hitzeschmerzschwellen (HPT) festgestellt, in den Analysen III und IV war dagegen bei keiner Person aus der PHN-Gruppe HPT in $T_{1_{bA}}$ signifikant geringer als in $T_{2_{kA}}$. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten drei (Analyse I und III) bzw. zwei (Analyse II) Personen signifikant niedrigere Hitzeschmerzschwellen in $T_{1_{bA}}$. Am Handrücken waren die Hitzeschmerzschwellen dagegen bei sieben Personen (Analyse I) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verringert. In den Analysen II und III waren sie bei fünf bzw. sechs Personen am Handrücken signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Damit sind die Hitzeschmerzschwellen am Handrücken bei den PHN-Patientinnen und -Patienten gegenüber der Kontrollgruppe häufiger signifikant verringert als in $T_{1_{bA}}$. In Analyse IV zeigt keine Person aus der PHN-Gruppe eine signifikant

niedrigere Hitzeschmerzschwelle als die Kontrollgruppe im Vergleich hinsichtlich des Testareals 1 und des Handrückens.

5.5.6. Hypothese 5 in Analyse I bis IV

Von den mechanischen und thermischen Detektions- und Schmerzschwellen korrelierte in Analyse I lediglich die Kälteerkennungsschwelle (CDT) signifikant negativ mit der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize in $T1_{bA}$ bei der EEG-Messung. In den Analysen II bis IV wurden keine signifikanten Korrelationen mit diesem Maß für die Wahrnehmung der Laserhitzereize zur selektiven Stimulation von $A\delta$ - und C-Nozizeptoren gefunden. CDT war in keiner der Analysen signifikant erhöht gegenüber $T2_{kA}$ oder der Kontrollgruppe.

Die Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen und den mittleren individuellen ULEP wurden in $T1_{bA}$ nicht signifikant. Die positive Korrelation der mittleren individuellen ULEP hinsichtlich $T1_{bA}$ und der VAS über die letzten 48 Stunden wurde in keiner Analyse signifikant.

5.5.7. Hypothese 6 in Analyse I bis IV

Die Korrelationen der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize mit den thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen wurden für $T2_{kA}$ nicht signifikant. Hypothese 6a wurde auf Grund der sequentiellen Anordnung der Hypothesen in den Analysen I bis IV nicht getestet, da in Hypothese 6 kein Hinweis auf eine signifikante Korrelation zwischen QST und EEG-Ergebnissen gefunden wurde.

5.5.8. Hypothese 7 in Analyse I bis IV

Hypothese 7 musste in allen Analysen abgelehnt werden, da die ULEP von Personen mit Anzeichen von DMA in $T1_{bA}$ im Vergleich mit anderen Betroffenen nicht aus einer erhöhten Zahl von Segmenten bestanden.

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der QST und der Verbindung zwischen QST und EEG diskutiert.

6. Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, genaue Aufschlüsse über vermutliche Symptome und Mechanismen bei PHN-Betroffenen zu erhalten. Die Kombination von Vergleichen vier verschiedener Testareale innerhalb der Teilnehmenden sowie zwischen zwei Gruppen (Personen mit Postherpetischer Neuralgie und Gesunde) sollte dazu dienen, umfassende Informationen zu Symptomen und möglichen peripheren und zentralnervösen Mechanismen bei dieser Form chronischer Schmerzen zu erhalten. Zusätzlich wurde ein Vergleich von späten und ultraspäten evozierten Potenzialen nach Stimulation mit einem Laserhitzereiz im betroffenen Areal und im homologen Areal der anderen Körperseite durchgeführt. Eine Verbindung zwischen Informationen aus der Quantitativen Sensorischen Testung und solchen aus den EEG-Analysen zu Veränderungen der evozierten Potenziale in Reaktion auf Laserhitzereize sollte zu neuen Erkenntnissen über mögliche Mechanismen, die den sensorischen Symptomen zugrunde liegen, führen.

Die Diskussion ist folgendermaßen strukturiert: in Abschnitt 6.1. werden die wichtigsten Ergebnisse hinsichtlich der in Kapitel 3 formulierten Hypothesen zusammengefasst. Eine Diskussion der Ergebnisse erfolgt in Abschnitt 6.2. für die QST-Daten und in Abschnitt 6.3. für die Verbindung von QST und EEG. In Abschnitt 6.4. werden die Ergebnisse unter methodischen Gesichtspunkten beleuchtet.

6.1. Hauptergebnisse der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurden hinsichtlich der QST für zwei Vergleiche so genannte „primary endpoints“ formuliert: zum einen für eine Analyse innerhalb der PHN-Gruppe, zum zweiten für den Vergleich zwischen PHN-Gruppe und gesunden Kontrollpersonen. *Innerhalb* der Gruppe wurden das betroffene ($T1_{bA}$) und das kontralaterale Areal ($T2_{kA}$) miteinander verglichen (erster „primary endpoint“). Für den zweiten „primary endpoint“ wurde das betroffene Areal mit den drei anderen Arealen in Beziehung gesetzt. Der *Gruppenvergleich* fand hinsichtlich $T1_{bA}$ (erster „primary endpoint“) und über die vier getesteten Areale hinweg (zweiter „primary endpoint“) statt. Für die EEG-Untersuchung wurden drei „primary endpoints“ formuliert, die sich auf Korrelationen zwischen QST- und EEG-Parametern im betroffenen (erster „primary endpoint“) und kontralateralen Areal (zweiter „primary endpoint“) sowie auf eine Beziehung zwischen dynamisch mechanischer Allodynie und ULEP (dritter „primary endpoint“) bezogen. Diese Vergleiche erbrachten neben einer Reihe interessanter Teilbefunde folgende wichtige Hauptergebnisse:

1. Die taktile Detektionsschwelle (MDT) war in T1_{bA} der PHN-Gruppe signifikant erhöht, d. h. es fanden sich klare Anzeichen einer „taktilen Hypästhesie“. Dieser Befund ließ sich sowohl hinsichtlich des Vergleichs innerhalb der PHN-Gruppe als auch in Bezug zu gesunden Kontrollpersonen sichern.
2. Die PHN-Gruppe zeigte zudem signifikant erhöhte Werte im Test dynamisch mechanischer Allodynie in T1_{bA}. Die dynamisch mechanische Allodynie (DMA) wurde ebenfalls im Vergleich zum kontralateralen Areal innerhalb der Betroffenen und zu Kontrollpersonen in T1_{bA} der PHN-Gruppe beobachtet. Weitere Analysen zeigten, dass die DMA-Unterschiede zwischen den Gruppen robuster waren als diejenigen innerhalb der PHN-Gruppe.
3. Signifikant erhöhte Wärmedetektionsschwellen (WDT) im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie signifikant höhere mechanische Schmerzschwellen (MPT) und thermische Unterschiedsschwellen (TSL) in T1_{bA} gegenüber T2_{kA} der PHN-Gruppe wurden ebenfalls gezeigt. Diese sensorischen Symptome waren jedoch weniger robust als die beiden zuerst genannten.
4. Bei dem Vergleich der getesteten Areale innerhalb der PHN-Gruppe wurde, wenngleich nicht konsistent, ein Haupteffekt des Faktors „Areal“ gezeigt, der überraschenderweise auf einem Unterschied zwischen T2_{kA} und dem Handrücken (T4_{Hd}) und nicht zu T1_{bA} beruhte.
5. Hinsichtlich der Schmerzsensitivität für Nadelreize (MPS) fanden sich innerhalb der PHN-Gruppe signifikante Unterschiede zwischen T2_{kA} und T4_{Hd}, jedoch nicht zwischen T1_{bA} und T4_{Hd}. Bei den Kontrollpersonen waren dagegen T1_{bA} und T2_{kA} deutlich sensibler als der Handrücken (siehe Tabelle 5.23).

Hinsichtlich der Verbindung zwischen QST und EEG wurde lediglich mit Bezug auf den ersten der drei „primary endpoints“ (siehe Abschnitt 3.2.) ein signifikantes Resultat berichtet:

6. Es besteht eine signifikante, negative Korrelation zwischen der Kälte-detektionsschwelle (CDT) und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize.
7. Mit Bezug auf die „secondary endpoints“ fanden sich signifikante positive Korrelationen zwischen taktiler Hypästhesie, dynamisch mechanischer Allodynie und signifikant erhöhten thermischen Unterschiedsschwelle einerseits, und der Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden, andererseits.

6.2. Diskussion der QST-Ergebnisse

Bei der folgenden Diskussion der Ergebnisse wird die Reihenfolge der Ergebnisdarstellung nicht mehr eingehalten, da zunächst die beiden wichtigsten QST-Ergebnisse, d. h. die taktile Hypästhesie (MDT) und die dynamisch mechanische Allodynie (DMA), thematisiert werden

sollen. Daher erfolgt zunächst die Einordnung der Ergebnisse im betroffenen Areal ($T1_{bA}$) hinsichtlich MDT und DMA in den Kontext bisheriger Forschung zu chronischen, neuropathischen Schmerzen (6.2.1. bis 6.2.3.). Eine Diskussion zum potenziellen Einfluss von Antikonvulsiva, Antidepressiva und Opiaten auf die Ergebnisse schließt sich am Ende jedes Abschnitts an. Es folgt eine Thematisierung auffälliger Ergebnisse im kontralateralen Areal ($T2_{kA}$) sowie in den Arealen ober- bzw. unterhalb des betroffenen Areals ($T3_{bS}$) und am Handrücken ($T4_{Hd}$) in Abschnitt 6.2.4. Diese Diskussion, bei der vor allem die Ergebnisse hinsichtlich MPT und MPS beleuchtet werden, schließt eine Beleuchtung zentralnervöser Veränderungen mit ein. Unterschiede zwischen betroffenem und kontralateralem Areal bzw. zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich TSL bzw. WDT werden in Abschnitt 6.2.5. diskutiert. Die signifikanten Ergebnisse zu den „secondary endpoints“, d. h. zu den Korrelationen von signifikanten QST-Parametern mit der Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden, werden bei der Diskussion der entsprechenden Parameter thematisiert. Abschließend (6.2.6.) erfolgt die Diskussion der QST-Ergebnisse im Kontext bisheriger Forschung zu PHN mittels QST. Die Ergebnisse zu Verbindungen zwischen EEG und QST werden im Abschnitt 6.3. dargestellt.

6.2.1. Taktile Detektionsschwellen (MDT)

Alle durchgeführten Vergleiche bei den hier untersuchten PHN-Patientinnen und -Patienten zeigten im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöhte taktile Detektionsschwellen („taktile Hypästhesie“) im betroffenen Areal. Im intraindividuellen Vergleich zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ innerhalb der PHN-Gruppe waren zusätzlich in der ersten Analyse aller Teilnehmenden die Vibrationsdetektionsschwellen im betroffenen Areal signifikant erhöht, was ebenfalls ein Anzeichen taktiler Hypästhesie ist. Die taktile Hypästhesie korrelierte in einer „erweiterten PHN-Gruppe“ (Betroffene sowie Kontrollpersonen) signifikant positiv mit der Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden. Daher konnte ein Zusammenhang der verringerten Empfindlichkeit für taktile Reize mit der Schmerzintensität bei PHN gezeigt werden. Zusätzlich zur ersten Analyse aller Teilnehmenden (Analyse I) werden erhöhte taktile Detektionsschwellen im Vergleich zum kontralateralen Areal in weiteren Analysen gefunden, so in der Analyse von Betroffenen ohne Hinweise auf eine klinisch relevante Depression (Analyse II) und von Personen mit PHN im Torso- und Oberarmbereich (Analyse III).

6.2.1.1. Mögliche periphere Mechanismen taktiler Hypästhesie

Taktile Hypästhesie könnte zum Teil mit peripheren Mechanismen erklärt werden. Beispielsweise kann ein Deafferenzierungsprozess peripherer Nervenfasern zu einer verminderten Anzahl der Meissner-Körperchen (unbehaarte Haut) bzw. Haarfollikelsensoren

(behaarte Haut) im betroffenen Areal geführt haben. Diese Mechanorezeptoren sind für die Detektion taktiler, sich bewegender Reize verantwortlich (Birbaumer & Schmidt, 2006). Oaklander (2001) und Rowbotham et al. (1996b) hatten in Hautbiopsien zwar einen Verlust epidermaler Nervenfasern bei Postherpetischer Neuralgie festgestellt, konnten allerdings anhand dieser Methode keine Aussage über einen Verlust dermalen A β -Fasern machen, die nicht quantitativ mittels Hautbiopsien erfasst werden können. Baron et al. (1997) fanden bei 17 Personen, die nach unilateralem Herpes Zoster eine Postherpetische Neuralgie entwickelten, im Vergleich zu 17 alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollpersonen, dass erhöhte Vibrationsdetektionsschwellen (VDT) einen Prädiktor für die Entwicklung postherpetischer Neuralgie darstellten. Sie argumentierten, dass eine subklinische Degeneration myelinisierter A β -Fasern ein Risikofaktor für PHN sein könnte, und führten unter anderem die Untersuchungen von Ochoa und Mair (1969a,b) sowie Friede und Beuche (1985) an. Ochoa und Mair (1969a,b) hatten mittels kombinierter Licht- und Elektronenmikroskopie eine deutliche Zunahme degenerierender myelinisierter Fasern bei einem 59jährigen Mann im Vergleich zu sechs jüngeren Personen gefunden. Friede und Beuche (1985) konnten bei Untersuchungen des Nervus suralis von 16 Personen nur geringe Unterschiede zwischen der Gruppe von 8 bis 22 Jahren ($n = 4$) und der Gruppe von 22 bis 53 Jahren ($n = 4$) hinsichtlich der myelinisierten Nervenfasern großen Durchmessers (A β -Fasern) finden. Sie berichteten allerdings, dass bei alkoholischer Neuropathie ein Verlust sowohl dünn myelinisierter (A δ -) als auch dick myelinisierter (A β -) Fasern stattzufinden schien. Dies könnte demnach ebenfalls ein indirekter Hinweis auf die Beeinträchtigung der myelinisierten A β -Fasern bei neuropathischen Erkrankungen sein. Insgesamt zeigen die berichteten Arbeiten, dass mit zunehmendem Alter bzw. bei Neuropathien periphere Veränderungen myelinisierter Nervenfasern auftreten können. Diese wären offenbar in der Lage, den in der vorliegenden Arbeit beobachteten Hauptbefund der taktilen Hypästhesie zu erklären.

6.2.1.2. Mögliche zentralnervöse Mechanismen taktiler Hypästhesie

Im Unterschied zu Hinweisen auf einen peripheren Verlust taktiler A β -Fasern sind Ergebnisse, die eher zentralnervöse Veränderungen im Zusammenhang mit taktiler Hypästhesie nahelegen, in neueren Studien häufiger zu finden. Beispielsweise untersuchten Geber et al. (2008) bei Patientinnen und Patienten mit chronischen, nicht neuropathischen Schmerzen (myofaszialer Schmerz bei neun Teilnehmenden und Epicondylitis bei einer Person) und bei zehn gesunden Teilnehmenden MDT und MPT. Die Schmerzdauer bei den Betroffenen betrug 37 ± 23 Monate. Sie gaben die Intensität ihres Dauerschmerzes mit 34 ± 9 auf einer Numerischen Ratingskala

(NRS) von 0 bis 100 an. Neun der zehn Teilnehmenden mit chronischen Schmerzen berichteten eine Stelle mit verringerter Empfindlichkeit („numbness“). Sechs dieser neun Personen grenzten ein umschriebenes Areal dieser verringerten Empfindlichkeit ein. Die Teilnehmenden mit chronischen Schmerzen hatten signifikant erhöhte taktile Detektionsschwellen auf der betroffenen gegenüber der nicht betroffenen Körperseite. Ein zusätzlicher Test bei den Gesunden erbrachte Hinweise auf die Mechanismen des Phänomens: Die Gesunden wurden einer Capsaicininjektion oder elektrischer Stimulation (d. h. nozizeptiver Stimulation) am Unterarm unterzogen und vor, 90 Minuten nach sowie einen Tag nach dieser Intervention getestet. Die gesunden Personen hatten 90 Minuten nach der Injektion von Capsaicin bzw. elektrischer Stimulation ebenfalls signifikant erhöhte taktile Detektionsschwellen auf der stimulierten gegenüber der nicht stimulierten Seite. Zusätzlich waren mechanische Schmerzschwellen (MPT) im betroffenen bzw. stimulierten Areal bei den Betroffenen sowie bei gesunden Personen nach nozizeptiver Stimulation deutlich niedriger als in dem kontralateralen Areal. Geber et al. (2008) deuteten dies als eine „Nadelstich-Hyperalgesie“ (siehe Abschnitt 2.1.2.2.). Da die gesunden Kontrollpersonen am nächsten Tag keine erhöhten taktilen Detektionsschwellen bzw. verringerten mechanischen Schmerzschwellen mehr zeigten, ist ein Verlust peripherer A β -Fasern unwahrscheinlich. Geber et al. (2008) führten die taktile Hypästhesie auf zentralnervöse Plastizität zurück, da sie die nozizeptive Stimulation bei den gesunden Personen überdauerte, und zudem die Areale von Hypästhesie und „Nadelstich-Hyperalgesie“ stark überlappten. Diese Daten legen nahe, dass zentralnervöse Prozesse eine bedeutende Rolle bei taktiler Hypästhesie spielen könnten.

Kosek und Hansson (2002), Magerl und Treede (2003), De Col und Maihöfner (2008) sowie Stammler, De Col, Seifert und Maihöfner (2008) berichteten ebenfalls taktile Hypästhesie nach experimenteller Schmerzstimulation und postulierten zentralnervöse Mechanismen. Ein diskutiertes zentralnervöses Korrelat der verringerten Wahrnehmung taktiler Reize nach Schmerzstimulation ist beispielsweise ein inhibitorischer Effekt des Einstroms nozizeptiver Information auf die Wahrnehmung von Berührung (Kosek und Hansson, 2002) im Sinne eines „touch gate“ (Bolanowski, Maxfield, Gescheider & Apkarian, 2000). Bei diesem Mechanismus, einer Interaktion zwischen zwei Submodalitäten, kann beispielsweise induzierter Hitzeschmerz zu einer signifikanten Verringerung taktiler Empfindung führen. Bolanowski et al. (2000) zufolge kann solch eine Interaktion zwischen verschiedenen Submodalitäten des somatosensorischen Systems darauf hindeuten, dass somatosensorisches Erleben vor allem ein Resultat neuronaler Mechanismen auf höherer Ebene ist. Genaue Angaben zu solchen Mechanismen wurden von Bolanowski et al. (2000) allerdings nicht spezifiziert.

Magerl und Treede (2003) berichteten, dass schmerzinduzierte Inhibition von nicht nozizeptiven sensorischen Informationen im Rückenmark, Thalamus und kontralateralen somatosensorischen Kortex gezeigt werden konnte. Sie postulierten einen inhibitorischen Effekt („masking inhibition“ genannt) capsaicin-sensitiver nozizeptiver Nervenfasern auf die Verarbeitung nozizeptiver und nicht-nozizeptiver Information. Die Annahme von Magerl und Treede (2003) ist vermutlich mit den Aussagen von Bolanowski et al. (2000) vergleichbar. Da bei Magerl und Treede (2003) die durch eine Stimulation capsaicin-sensitiver Nervenfasern induzierte taktile Hypästhesie und „Nadelstich-Hyperalgesie“ auf die Seite der Stimulation beschränkt blieben, postulierten die Autoren einen Mechanismus auf der Ebene des Rückenmarks. Stammler et al. (2008) dagegen schlossen aus ihrer Studie mit funktioneller Magnetresonanztomographie, dass eine Modifikation lokaler inhibitorischer Netzwerke im somatosensorischen Kortex eine wichtige Rolle bei taktile Hypästhesie spielen könnte. Stammler et al. (2008) und De Col et al. (2008) nutzten das gleiche Paradigma, d. h. sie aktivierten mit elektrischer Stimulation verschiedener Frequenzen und zeitlicher Muster peptiderge (auf Neuropeptide reagierende bzw. Neuropeptide enthaltende) C-Nozizeptoren. In beiden Untersuchungen konnte entweder „Nadelstich-Hyperalgesie“ durch niederfrequente noxische Stimulation mit 0,5 Hz oder, durch hochfrequente noxische Stimulation mit 20 Hz, „Nadelstich-Hypalgesie“ (verringerte Schmerzempfindlichkeit für mechanische Reize) zusammen mit taktile Hypästhesie hervorgerufen werden. Die taktile Hypästhesie und die „Nadelstich-Hyperalgesie“ gingen bei Stammler et al. (2008) mit Desaktivierungen im somatosensorischen Kortex (S1) sowie mit erhöhter Aktivität in cingulofrontalen Netzwerken von kognitiver Verarbeitung und Aufmerksamkeitsprozessen (v. a. posteriores Cingulum, PCC, und ventromedialer präfrontaler Kortex, VMPFC) einher. Stammler et al. (2008) postulierten einen Mechanismus, den sie als „surround inhibition“ bezeichneten. Dabei wird eine Aktivierung einer Region in S1 von einer Desaktivierung der benachbarten Regionen in S1 begleitet, möglicherweise um einen besseren Kontrast zwischen aktivierten und nicht aktivierten Regionen zu erzielen. Die Aktivierung von aufmerksamkeitsassoziierten Netzwerken scheint eine höhere Anforderung an die Aufmerksamkeit der Teilnehmenden mit induzierter Hypästhesie und Hypalgesie bei der Wahrnehmung von taktilen und Nadelstichreizen zu zeigen. De Col und Maihöfner (2008) konnten zudem zeigen, dass die Ausbreitung der induzierten Hypästhesie nicht von einer peripheren Blockade lokaler Axonreflexe und somit vermutlich auch der entsprechenden Aktionspotenziale in nozizeptiven Axonen beeinflusst wurde. Dies ist ein weiterer Indikator dafür, dass die in der vorliegenden Arbeit gefundene taktile Hypästhesie zentralnervös beeinflusst sein könnte.

Allerdings ist bei Studien, die mit der Erzeugung akuter Schmerzen bei Gesunden arbeiten, zu beachten, dass chronische Schmerzen vermutlich mit einer kortikalen Reorganisation einhergehen (Apkarian et al., 2009). Daher sollten die Ergebnisse von De Col und Maihöfner (2008) zu Veränderungen in der kortikalen Aktivierung durch Induktion taktiler Hypästhesie vorsichtig interpretiert werden.

Insgesamt überwiegen in den zitierten Studien Befunde, die auf zentralnervöse Veränderungen bei taktiler Hypästhesie hindeuten. Mehrheitlich wurden Hinweise auf inhibitorische Prozesse vermutet, die durch einen erhöhten nozizeptiven Einstrom bei chronischen Schmerzen entstehen und zu einer reduzierten Wahrnehmung taktiler Information führen. Auf der Ebene peripherer Erklärungsansätze werden Deafferenzierungsprozesse vermutet, die bei PHN auf Grund einer bereits bestehenden subklinischen A β -Degeneration deutliche Auswirkungen auf die A β -Fasern haben könnten. Mit Bezug zur vorliegenden Arbeit können beide Ansätze zur Erklärung der taktilen Hypästhesie zutreffen, da eine Messung sensorischer Symptome keine Entscheidung darüber erlaubt, ob periphere oder zentralnervöse Mechanismen verantwortlich sind.

6.2.1.3. Taktile Hypästhesie bei PHN und anderen chronischen Schmerzen

Taktile Hypästhesie wird nicht nur als Ergebnis experimenteller Induktion, sondern auch bei (wenngleich wenigen) QST-Untersuchungen zu PHN berichtet. Diese werden hier zunächst dargestellt. In Abschnitt 6.2.6. erfolgt eine detaillierte Darstellung bisheriger QST-Studien zu PHN, in der erkennbar wird, dass taktile Detektionsschwellen häufig nicht erhoben wurden. In einer QST-Untersuchung an einer PHN-Patientin (Baumgärtner, Magerl, Klein, Hopf & Treede, 2002) wurden im Gegensatz zu der vorliegenden Studie Anzeichen einer taktilen Hyperästhesie, d. h. deutlich verringerter taktiler Detektionsschwellen, gefunden. Eine Diskussion der Unterschiede zwischen den beiden Studien, die zu divergierenden Ergebnissen geführt haben könnten, befindet sich in Abschnitt 6.2.6.

Nurmikko und Bowsher (1990) fanden eine signifikante Erhöhung taktiler Detektionsschwellen bei Personen mit postherpetischer Neuralgie im betroffenen Areal, verglichen mit dem kontralateralen Areal. Diese Autoren berichteten zudem über signifikant erhöhte thermische Detektions- und Schmerzschwellen sowie signifikant erhöhte mechanische Schmerzschwellen (siehe auch Abschnitt 6.2.6. für eine vergleichende Diskussion der QST-Studien zu PHN). Attal, Brasseur, Chauvin und Bouhassira (1999) fanden in einer Studie zur Wirksamkeit von EMLA® (Lokalanästhetikum mit Lidocain) bei PHN-Betroffenen (n = 11) eine signifikante Erhöhung taktiler Detektionsschwellen vor der Behandlung mit der Creme. Vergleichbar zu Nurmikko und Bowsher (1990) beobachteten Attal et al. (1999) auch erhöhte thermische Detektions- und Schmerzschwellen im betroffenen Areal (siehe Abschnitt 6.2.6.). Die mechanischen

Schmerzschwellen waren bei Attal et al. (1999) allerdings verringert. Beide Arbeitsgruppen fanden keinen deutlichen Einfluss der lokalen (Attal et al., 1999) oder zentralnervös wirkenden Medikation (Nurmikko & Bowsher, 1991) auf die thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen.

Whitton, Johnson und Lovell (2005) untersuchten die Vibrationsdetektionsschwelle am Processus styloideus ulnae (stabförmiger Knochenfortsatz am Handgelenk) und am Mittelfußknochen bei 45 PHN-Patientinnen und -Patienten und 45 alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollpersonen. Sie zeigten, dass die Detektionsschwellen für Vibrationsreize bei der PHN-Gruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht waren. Dies wurde von Whitton et al. (2005) als ein Hinweis auf eine periphere Aß-Polyneuropathie angesehen, die möglicherweise ein Risikofaktor für PHN sein könnte.

Auch bei anderen chronischen Erkrankungen wurden Hinweise auf taktile Hypästhesie berichtet. Beispielsweise fanden Rommel, Malin, Zenz und Jänig (2001) taktile Hypästhesie bei komplexem regionalem Schmerzsyndrom (CRPS). Chien, Eliav und Sterling (2009) beobachteten erhöhte taktile Detektionsschwellen bei chronischem Schleudertrauma (auch als „Peitschenschlagsyndrom“ bezeichnet). Rommel et al. (2001) postulierten wie Geber et al. (2008) zentralnervöse Veränderungen bei taktiler Hypästhesie. Sie vermuteten eine gesteigerte inhibitorische Aktivität des kontralateralen Thalamus bei der Generation der hemisensorischen, taktilen Defizite bei CRPS. Chien et al. (2009) postulierten dagegen eine Dysfunktion myelinisierter Aß-Fasern, da die Detektionsschwellen für elektrische Stimuli in einem von den betroffenen Dermatomen (C5, C6, C7 und C8) weiter entfernten Areal (Tibialis anterior: vorderer Schienbeinmuskel) sich nicht signifikant von einer gesunden Kontrollgruppe unterschieden. Die Beschränkung der taktilen Hypästhesie auf ein Areal muss jedoch nicht zwingend auf einen peripheren Mechanismus hinweisen. Da die experimentell induzierte taktile Hypästhesie in den oben beschriebenen Studien nicht in weit entfernten Arealen getestet wurde, kann zu einem solchen Zusammenhang zwischen zentralnervösen Veränderungen und der Ausbreitung der Symptome auch auf weit entfernte Segmente zurzeit keine Aussage getroffen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden, vergleichbar zu Nurmikko und Bowsher (1990) bzw. Attal et al. (1999), signifikant erhöhte taktile Detektionsschwellen in einem intraindividuellen Vergleich zwischen betroffenem und kontralateralem Areal gefunden. Im Unterschied zu Whitton et al. (2005) konnte dagegen bei den Patientinnen und Patienten der vorliegenden Studie keine signifikante Erhöhung der Vibrationsdetektionsschwelle am Processus styloideus ulnae der Hand (Ort der Vibrationsmessung für T4_{Hd} in der vorliegenden Arbeit) gefunden werden. Unterschiede

zwischen der vorliegenden Arbeit und der Studie von Whitton et al. (2005) werden in Abschnitt 6.2.6. diskutiert. Da in der vorliegenden Studie keine elektrophysiologischen Daten zur Verarbeitung von Informationen aus A β -Fasern erhoben wurden, kann nicht mit Sicherheit bestimmt werden, ob die gefundene taktile Hypästhesie periphere Ursachen hat oder mit zentralnervösen Veränderungen zusammenhängt.

6.2.1.4. Rolle von Antikonvulsiva, Antidepressiva und Opiaten

In der Analyse von PHN-Patientinnen und -Patienten ohne Einnahme von Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiaten (Analyse IV; n = 11, alle Personen mit PHN im Torsobereich) wurde im Unterschied zu den drei anderen Analysen keine signifikante Erhöhung der taktilen Detektionsschwelle in T1_{bA} gegenüber T2_{kA} gefunden. Auf Grund dieses Befundes kann ein Einfluss zentralnervöser Medikation auf die taktile Hypästhesie nicht ausgeschlossen werden. In diesem Abschnitt soll daher die mögliche Rolle dieser Medikamente bei taktiler Hypästhesie beleuchtet werden.

Im Vergleich mit Analyse III, bei der alle Personen mit PHN im Torsobereich und die entsprechenden Kontrollpersonen untersucht wurden (17 Teilnehmende), zeigt sich, dass in der PHN-Gruppe ohne die genannten Medikamente tatsächlich geringere Mittelwerte und geringere Unterschiede zwischen T1_{bA} und T2_{kA} hinsichtlich MDT gemessen wurden (siehe Tabelle IIb in Anhang B3 auf der beigefügten CD). Daher könnte die zentralnervös wirkende Medikation vor allem im betroffenen Areal zu einer erhöhten taktilen Detektionsschwelle führen. Möglicherweise geht die geringere Differenz hinsichtlich MDT zwischen den beiden Testarealen in der Gruppe ohne zentralnervös wirkende Schmerzmedikation mit geringeren Schmerzen oder einer geringeren Schmerzdauer in dieser Gruppe einher. Die Mittelwertsunterschiede hinsichtlich der VAS über die letzten 48 Stunden waren allerdings nicht signifikant (t = -0,418; p = 0,680): die Gruppe ohne zentralnervös wirkende Schmerzmedikation (n = 11) hatte eine mittlere Einschätzung von 3,92 \pm 2,12 auf der VAS über die letzten 48 Stunden; die Personen mit Einnahme von Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiaten (n = 12) schätzen den Schmerz über die letzten 48 Stunden im Mittel mit 4,32 \pm 2,50 ein (siehe Analyse V in Anhang B5 auf der beigefügten CD). Es ist jedoch möglich, dass die Betroffenen, die oben genannte Medikamente einnehmen, ohne die Medikation eine höhere Schmerzintensität angeben könnten als die anderen PHN-Patientinnen und -Patienten. Daher kann ein Zusammenhang zwischen erhöhter taktiler Detektionsschwelle und stärkeren Schmerzen nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wurde eine Korrelation zwischen der MDT-Differenz für die beiden Testareale und der Schmerzeinschätzung auf der Visuellen Analogskala über die letzten 48 Stunden nicht signifikant (r = 0,322; p = 0,134; siehe Analyse V in Anhang B5 auf der beigefügten CD), was

ebenfalls gegen einen Zusammenhang von Unterschieden zwischen betroffenem und kontralateralem Areal mit der Intensität der Spontanschmerzen spricht. Auch die Schmerzdauer unterschied sich nicht signifikant ($t = -0,436$; $p = 0,668$; siehe Analyse V in Anhang B5 auf der beigefügten CD) zwischen der Gruppe mit zentralnervös wirksamer Schmerzmedikation ($26,08 \pm 24,03$ Monate) und PHN-Betroffenen ohne solche Medikation ($22,36 \pm 15,60$ Monate). Ein nicht signifikanter Unterschied zwischen betroffenem und kontralateralem Areal mit Bezug auf MDT kann daher vermutlich nicht auf eine geringere Schmerzintensität oder eine kürzere Schmerzdauer in der nicht mit Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiaten medizierten PHN-Gruppe zurückgeführt werden. Zu einer näheren Spezifizierung eines möglichen Einflusses medikamentöser Intervention auf die QST-Ergebnisse hinsichtlich MDT werden im Folgenden die drei ausgeschlossenen Medikamentengruppen separat betrachtet.

Antidepressiva

Hinsichtlich antidepressiver Medikation wurde in der vorliegenden Studie von zwei Teilnehmenden die Einnahme eines trizyklischen Antidepressivums und von je einer Person eine Medikation mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer berichtet. In den Studien von Jett, McGuirk, Waligora und Hunter (1997) sowie von King et al. (2006) wurde in Rattenexperimenten bei Gabe von trizyklischen Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern keine Veränderung der Reaktion der kontralateralen, nicht betroffenen Seite auf taktile Stimuli gefunden. Auf der betroffenen Seite wurden teilweise mechanische Hyperalgesie (durch das untersuchte trizyklische Antidepressivum) und dynamisch mechanische Allodynie (bei Injektion des getesteten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers in das Rückenmark) reduziert. Diesen Tierstudien entsprechend wurde keine durch antidepressive Medikation begünstigte taktile Hypästhesie berichtet. Allerdings berichteten Esser, Chase, Allen und Sawynok (2001), dass Ratten mit partieller Nervenläsion bei chronischer Gabe von Amitriptylin, einem trizyklischen Antidepressivum, auf der kontralateralen Seite eine taktile Hyperästhesie entwickelten, d. h. sensibler für taktile Reize wurden als Ratten, an denen keine partielle Nervenläsion vorgenommen wurde. Für trizyklische Antidepressiva kann daher bei chronischer Gabe eine taktile Hyperästhesie des kontralateralen Areals nicht ausgeschlossen werden. Eine medikamentös induzierte taktile Hyperästhesie der kontralateralen Seite würde zwar in der vorliegenden Arbeit die Unterschiede zwischen betroffenem Areal ($T1_{bA}$) und kontralateralem Areal ($T2_{kA}$) in den Analysen I bis III (Inklusion von Betroffenen mit Einnahme trizyklischer Antidepressiva) erklären, ist jedoch auf Grund der Daten der Vergleichsgruppe unwahrscheinlich (siehe Tabelle 5.23): die mechanische

Detektionsschwelle der Kontrollgruppe lag in allen getesteten Arealen deutlich unter der Detektionsschwelle der PHN-Gruppe. Bei taktile Hyperästhesie im kontralateralen Areal wäre eine geringere Detektionsschwelle der PHN-Gruppe in diesem Areal, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, zu erwarten.

Um eine durch antidepressive Medikation induzierte taktile Hyperästhesie in der vorliegenden Studie sicher auszuschließen, wurde eine nachträgliche Analyse ohne die vier Patientinnen und Patienten mit antidepressiver Medikation durchgeführt (siehe Analyse VI_Antidepressiva_Antikonvulsiva_Opiate_separat in Anhang B4 auf der beigefügten CD). In dieser Analyse unterschieden sich $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ in der Gruppe aller PHN-Betroffenen ohne Einnahme von Antidepressiva ($n = 19$) signifikant hinsichtlich MDT (siehe Analyse VI in Anhang B5 auf der beigefügten CD). Daher scheinen die Unterschiede zwischen betroffenem und kontralateralem Areal hinsichtlich MDT nicht auf dem Einfluss antidepressiver Medikation zu beruhen. Zwei Betroffene nahmen trizyklische Antidepressiva. Eine der beiden aus der Analyse I entfernten Personen war eine der beiden Patientinnen mit Hinweisen auf eine klinisch relevante Depression und nahm zusätzlich zu dem Antidepressivum ein Opiat. Ihre logarithmierten taktilen Detektionsschwellen betragen 0,63 mN für das kontralaterale und 1,69 mN für das betroffene Areal (siehe Analyse I_Originaldaten_ $T1_{bA}$ - $T3_{bS}$ in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Beide Werte liegen deutlich über dem Durchschnittswert für MDT in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 5.24). Der zweite Patient hatte im kontralateralen Areal eine logarithmierte Detektionsschwelle von -0,64 und im betroffenen Areal von -0,27 (siehe Analyse I_Originaldaten_ $T1_{bA}$ - $T3_{bS}$ in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Diese Werte deuten eher auf eine deutlich niedrigere taktile Detektionsschwelle im kontralateralen Areal hin. Da jedoch die anderen Betroffenen mit PHN im Stirnbereich vergleichbare Unterschiede aufweisen (siehe Analyse I_Originaldaten_ $T1_{bA}$ - $T3_{bS}$ in Anhang B1 auf der beigefügten CD), scheint für diesen Unterschied eher das untersuchte Areal (Stirn) als die Einnahme antidepressiver Medikamente von Bedeutung zu sein. Diese beiden Befunde deuten nicht auf eine taktile Hyperästhesie im kontralateralen Areal bei Personen, die trizyklische Antidepressiva einnehmen, hin. Allerdings kann ein Kompensationsmechanismus nicht ausgeschlossen werden, bei dem eine durch Antidepressiva entstandene, taktile Hyperästhesie zu einer weniger starken Erhöhung der taktilen Detektionsschwellen im kontralateralen Areal, verglichen mit dem betroffenen Areal beiträgt. Da die nachträgliche Analyse VI ohne Betroffene mit antidepressiver Medikation ebenfalls signifikant erhöhte taktile Detektionsschwellen im betroffenen, verglichen mit dem kontralateralen, Areal zeigt, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Unterschied auf die antidepressive Medikation zurückzuführen ist.

Da die gefundenen Unterschiede zwischen betroffenem Areal ($T1_{bA}$) und kontralateralem Areal ($T2_{kA}$) hinsichtlich MDT auch in einer Gruppe ohne antidepressive Medikation bestehen bleiben, kann davon ausgegangen werden, dass diese Medikamentengruppe nicht für die signifikant erhöhte MDT in $T1_{bA}$ gegenüber $T2_{kA}$ verantwortlich ist.

Antikonvulsiva

Es gibt keine Hinweise aus der Literatur auf eine Erhöhung taktiler Detektionsschwellen durch Antikonvulsiva. Beispielsweise fanden Attal, Brasseur, Parker, Chauvin und Bouhassira, 1998) bei 18 Personen mit neuropathischen Schmerzen, davon sieben mit PHN, dass das Antikonvulsivum Gabapentin zu keiner signifikanten Veränderung taktiler Detektionsschwellen führte. Demnach scheinen Antikonvulsiva keinen verstärkenden Einfluss auf taktile Hypästhesie zu haben. In der vorliegenden Arbeit nahmen 8 Personen Antikonvulsiva ein. Eine separate Analyse der MDT, die ausschließlich die PHN-Betroffenen ohne Therapie mit Antikonvulsiva enthielt ($n = 15$; siehe Analyse VI in Anhang B5 auf der beigefügten CD), fand ebenfalls den über alle Teilnehmenden berichteten signifikanten Unterschied zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ bei PHN und ist somit vereinbar mit der zitierten Studie.

Opiate

Bislang liegen keine Berichte zu opiatinduzierter taktiler Hypästhesie vor. Zur Absicherung gegen einen möglichen Einfluss der opioiden Medikation auf die Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ hinsichtlich MDT wurde eine Analyse mit Teilnehmende durchgeführt, die keine opioide Medikation einnahmen ($n = 18$). Auch bei dieser Gruppenzusammenstellung werden die Unterschiede in MDT zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ signifikant (siehe Analyse VI in Anhang B5 auf der beigefügten CD), d.h., die taktile Hypästhesie lässt sich sichern.

Fasst man die Analysen zur Medikation mit Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Opiaten zusammen, so kann geschlussfolgert werden, dass taktile Hypästhesie im betroffenen im Vergleich zum kontralateralen Areal vermutlich nicht von diesen Medikamenten beeinflusst wurde. Ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich bei der signifikanten MDT-Erhöpfung im betroffenen Areal, verglichen mit dem kontralateralen Areal, nicht um ein medikamentös induziertes Symptom handelt, kann in der beschriebenen, signifikant positiven Korrelation der MDT-Werte mit der VAS über die letzten 48 Stunden gesehen werden. Diese Korrelation wurde, wie in Abschnitt 6.1. beschrieben, in den Tests des „secondary endpoints“ gefunden, der aus Analyse I folgte. Eine positive Korrelation zwischen MDT und der Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden bedeutet, dass erhöhte MDT-Werte im betroffenen Areal mit stärkeren Schmerzen und niedrigere MDT-Werte mit geringeren Schmerzen in den letzten 48 Stunden

einhergehen. Ein solcher Zusammenhang deutet darauf hin, dass die taktile Detektionsschwelle eine Rolle für die Schmerzen bei PHN spielt. Umgekehrt könnte auch die taktile Detektionsschwelle durch die Schmerzen beeinflusst sein. Obwohl auch eine Beeinflussung dieses Zusammenhangs durch eine dritte Variable möglich ist, spricht diese Korrelation angesichts der beschriebenen Ergebnisse gegen eine medikamentös induzierte taktile Hypästhesie im betroffenen Areal, die für das Schmerzgeschehen bei PHN irrelevant ist. Da ein Einfluss antidepressiver, antikonvulsiver oder opioider Medikation auf die Ergebnisse hinsichtlich MDT auf Grund der beschriebenen Ergebnisse nicht bestätigt werden kann, bleibt offen, warum in Analyse IV (ohne Personen, die eines dieser Medikamente einnahmen) im Unterschied zu den anderen Analysen kein signifikantes Anzeichen taktiler Hypästhesie im betroffenen, verglichen mit dem kontralateralen, Areal gemessen wurde. Es kann vermutet werden, dass die stark verringerte Anzahl von untersuchten Personen in Analyse IV ($n = 11$) im Vergleich zu den anderen Analysen ($n = 23, 20$ bzw. 17) eine Rolle spielt, da sich die Betroffenen in Analyse IV weder hinsichtlich der Schmerzdauer noch der Schmerzintensität von Patientinnen und Patienten ohne die genannten Medikamente unterschieden und auch Geschlechterverteilung (vier Frauen, sieben Männer) und mittleres Alter ($63,4 \pm 10,5$ Jahre) in Analyse IV nicht deutlich von Analyse I (12 Frauen, 11 Männer; mittleres Alter: $62,8 \pm 10$ Jahre) differierten (siehe Analyse VI).

Insgesamt kann hinsichtlich der taktilen Hypästhesie demnach vermutet werden, dass es sich um ein Symptom handelt, das bei Betroffenen mit PHN und weiteren chronischen neuropathischen Schmerzen beobachtet wurde. Medikamentöse Einflüsse auf die taktile Hypästhesie erscheinen unwahrscheinlich. Vielmehr scheint der chronische Schmerz mit Veränderungen in der Aufnahme bzw. Weiterleitung taktiler Signale einherzugehen. Die referierten Untersuchungen zu taktiler Hypästhesie legen nahe, dass inhibitorische Prozesse, die durch den Einstrom nozizeptiver Information auf Rückenmarks- oder kortikaler Ebene angeregt wurden, eine Rolle spielen. Allerdings lassen die Daten der vorliegenden Studie kein endgültiges Urteil darüber zu, ob es sich bei der taktilen Hypästhesie um ein peripher oder um ein zentralnervös beeinflusstes Symptom handelt. Zwar erscheint die beschriebene Möglichkeit einer Hemmung von Informationen aus A β -Fasern durch nozizeptiven Einstrom gerade auf Grund der Korrelation taktiler Hypästhesie mit den Schmerzen in den letzten 48 Stunden einleuchtend, allerdings kann diese Korrelation auch durch eine Deafferenzierung von A β -Fasern erklärt werden, die ihrerseits Schmerzen, beispielsweise durch Reorganisationsprozesse (Flor et al., 1995; Weiss et al., 1999) oder Aktivität von Nozizeptoren bei Nervenläsionen (Weiss et al., 2004), hervorrufen. Eine Verbindung der QST-Ergebnisse mit neurophysiologischen Daten zur taktilen Hypästhesie sollte

in zukünftigen Untersuchungen Aufschluss darüber geben, ob dieses Symptom peripher oder zentralnervös verursacht ist.

6.2.2. Dynamisch mechanische Allodynie (DMA)

6.2.2.1. Mögliche Mechanismen der DMA bei PHN

Die hier untersuchten Personen mit PHN hatten in den Analysen I bis III im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere Werte hinsichtlich dynamisch mechanischer Allodynie in $T1_{bA}$. Auch in $T2_{kA}$ wurden leicht erhöhte DMA-Werte gefunden (siehe Tabelle 5.23), was ein möglicher Grund für das Verfehlen der Signifikanzgrenze hinsichtlich DMA im intraindividuellen Vergleich sein könnte. Im Unterschied zur taktilen Hypästhesie wurde dynamisch mechanische Allodynie in den meisten anderen Studien zu PHN berichtet. Beispielsweise fanden Nurmikko und Bowsher (1990), Baron und Saguer (1995), Rowbotham et al. (1996b), Pappagallo et al. (2000), Wasner et al. (2005) oder Geha et al. (2008) dynamisch mechanische Allodynie bei ihren Versuchsteilnehmenden mit PHN. Hier decken sich unsere Ergebnisse also mit den oben genannten Untersuchungen. In den Abschnitten 2.1.2.3. und 2.2.3.5 wurden bereits mögliche Mechanismen der dynamisch mechanischen Allodynie beschrieben. Es scheint gesichert, dass dynamisch mechanische Allodynie über myelinisierte A β -Fasern ausgelöst wird (Campbell, Raja, Meyer & Mackinnon, 1988; Koltzenburg et al., 1992). Auf Grund der in Abschnitt 2.1.2.3. beschriebenen Befunde erscheinen zentralnervöse Prozesse wahrscheinlich. Zu den zentralnervösen Veränderungen bei dynamisch mechanischer Allodynie gibt es jedoch unterschiedliche Ansichten. Die Mehrheit der zitierten Befunde unterstützt die Annahme, dass hypererregbare WDR-Neurone in Lamina V des Rückenmarks eine Rolle spielen. Die bei PHN vermutlich stattfindenden Verluste sensorischer Nervenfasern im betroffenen Segment sowie mögliche Schädigungen der Spinalganglien (siehe Abschnitte 2.2.3.4. und 2.2.3.5.) könnten zu einer Aktivierung von Gliazellen führen (siehe Abschnitt 2.1.2.3). Die gliale Aktivierung scheint zu einer Reduktion GABAerger Inhibition im Rückenmark zu führen, was eine erhöhte Weiterleitung nozizeptiver Information begünstigen könnte. Eine direkte Aktivierung der spinalen WDR-Neurone durch Gliazellen könnte zu einer Hyperaktivität dieser Neurone führen. WDR-Neurone leiten auch im gesunden Zustand nozizeptive und taktile Informationen weiter; allerdings in unterschiedlichen Zonen innerhalb des Neurons. Die rezeptiven Felder von WDR-Neuronen bestehen nach Hillmann und Wall (1969) aus drei näherungsweise konzentrischen Zonen: in der innersten Zone (I) wird das WDR-Neuron von Informationen aus mechanorezeptiven und nozizeptiven Fasern erregt. In Zone II kann das WDR-Neuron nur von Information aus nozizeptiven, nicht aber aus mechanorezeptiven

Afferenzen erregt werden. In den Zonen II und III wird das WDR-Neuron durch Aktivität taktiler Aß-Afferenzen inhibiert. Eine Hyperaktivität dieser Neurone könnte beispielsweise mit einer Veränderung der Zonen (wie einem Zusammenwachsen der Zonen I und II, vergleichbar zu kortikaler Reorganisation) und somit auch einer Transmission taktiler Information an kortikale Zentren des nozizeptiven Systems einhergehen. Die deutlich erhöhten DMA-Werte in der vorliegenden Arbeit könnten daher durch Veränderungen in den rezeptiven Feldern spinaler WDR-Neurone entstanden sein. Diese könnten dazu führen, dass taktile Reize bei den PHN-Betroffenen an kortikale Zentren der Nozizeption weitergeleitet werden und als schmerzhaft empfunden werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde zusätzlich zu der signifikanten Erhöhung der DMA-Werte eine signifikant positive Korrelation zwischen DMA und der VAS über die letzten 48 Stunden gefunden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass dynamisch mechanische Allodynie, vergleichbar zur taktilen Hypästhesie, eine Schmerzrelevanz besitzt. Zudem erscheint auch mit Bezug auf diese Korrelation die Annahme hypererregbarer WDR-Neurone durch die Entzündung und vermutlich stattfindende Degeneration der Nervenfasern bei PHN plausibel. Die hypererregten WDR-Neurone scheinen eine verstärkte Weiterleitung nozizeptiver Informationen zu begünstigen (siehe Abschnitt 2.1.2.3.), was den Spontanschmerz erhöht, und könnten über die oben beschriebenen Prozesse zu dynamisch mechanischer Allodynie führen. Genauere Angaben zu den möglichen zentralnervösen Vorgängen bei dynamisch mechanischer Allodynie können auf Grund der vorliegenden Daten allerdings nicht gemacht werden.

6.2.2.2. Medikation und DMA

Die Gruppenunterschiede hinsichtlich DMA wurden in der Analyse über alle Betroffenen (Analyse I), in der Analyse ohne Personen mit Hinweisen auf eine klinisch relevante Depression (Analyse II) sowie in der Analyse ohne Betroffene mit PHN an der Stirn (Analyse III) signifikant. In Analyse IV (Patientinnen und Patienten ohne Einnahme von Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opiaten) verfehlte der Unterschied zwischen PHN-Gruppe und Kontrollpersonen das in der vorliegenden Studie vorgegebene Signifikanzniveau. Da nicht auszuschließen ist, dass auch die antikonvulsive, antidepressive oder opioide Medikation einen Einfluss auf DMA ausübt, wurden wiederum separate Analysen der drei ausgeschlossenen Medikamentengruppen hinsichtlich DMA durchgeführt.

Antidepressiva

Die bereits erwähnten Studien (siehe Abschnitt 6.2.1.4) von Jett et al. (1997) sowie King et al. (2006) untersuchten Effekte trizyklischer Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-

Wiederaufnahmehemmer und selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer auf dynamisch mechanische Allodynie im Tierexperiment bei Ratten im Modell partieller Nervenläsion. In den Untersuchungen von Jett et al. (1997) und King et al. (2006) wurde ein erhöhter Rückziehreflex der Pfote bei taktiler, nicht schmerzhafter Stimulation mit von Frey Filamenten als dynamisch mechanische Allodynie beurteilt. Jett et al. (1997) zeigten, dass weder eine subkutane Applikation des trizyklischen Antidepressivums Desipramin noch des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Fluoxetin zu einer Reduktion dynamisch mechanischer Allodynie führten. King et al. (2006) konnten keine Reduktion dynamisch mechanischer Allodynie durch den Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Milnacipran bei systemischer Applikation beobachten. Esser et al. (2001) fanden heraus, dass chronische Gabe von Amitriptylin Hitze-Hyperalgesie (siehe Abschnitt 2.1.2.3.), nicht jedoch dynamisch mechanische Allodynie, reduziert. Trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer haben den tierexperimentellen Studien zufolge vermutlich keinen verstärkenden Einfluss auf dynamisch mechanische Allodynie. In der vorliegenden Arbeit blieben, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Tierstudien, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auch bei Entfernung von Personen mit antidepressiver Medikation signifikant (siehe Analyse VI in Anhang B5 auf der beigefügten CD).

Antikonvulsiva

Attal et al. (1998) fanden in ihrer Studie (Details siehe Abschnitt 6.2.1.4.) an 18 Personen mit neuropathischen Schmerzen, davon sieben mit PHN, dass Gabapentin die dynamisch mechanische Allodynie im betroffenen Areal signifikant reduzierte, wohingegen taktile Detektionsschwellen unbeeinflusst blieben. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass taktile Hypästhesie und dynamisch mechanische Allodynie unabhängig voneinander durch bestimmte Medikamentengruppen beeinflusst werden könnten. Hong-Ju et al. (2004) konnten im Rattenmodell zeigen, dass Derivate von Gabapentin entweder zu einer Reduktion von Verhalten, das auf dynamisch mechanische Allodynie schließen lässt (erhöhter Rückziehreflex der Pfote bei taktiler, nicht schmerzhafter Stimulation mit von Frey Filamenten), führten oder keinen Einfluss auf dieses Verhalten hatten. Demnach scheinen Antikonvulsiva zumindest keinen verstärkenden Einfluss auf dynamisch mechanische Allodynie zu haben. In der vorliegenden Arbeit wurde allerdings in der Analyse ohne Personen mit antikonvulsiver Medikation der Gruppenunterschied hinsichtlich DMA nur noch tendenziell signifikant, weshalb ein verstärkender Einfluss antikonvulsiver Medikamente auf DMA bei den Teilnehmenden der vorliegenden Studie zunächst nicht ausgeschlossen werden kann.

Opiate

Im Unterschied zu Antikonvulsiva und Antidepressiva wurden für Opiate teilweise auch pronozizeptive Effekte berichtet (z. B. Gardell et al., 2006; King, Ossipov, Vanderah, Porreca & Lai, 2005; Ossipov, Lai, King, Vanderah & Porreca, 2005). Vor allem scheint durch prolongierte Opiatgabe eine verstärkte Aktivierung deszendierender Bahnen, die von der rostralen ventromedialen Medulla (RVM) ausgehen, zu einer Hyperalgesie führen zu können (Ossipov et al., 2005). Es ist daher nicht auszuschließen, dass eine Medikation mit Opiaten zu den signifikant erhöhten Werten hinsichtlich DMA in der vorliegenden Arbeit beigetragen haben könnte. Tatsächlich hatten drei von fünf Personen mit Opiatmedikation signifikant erhöhte Werte hinsichtlich DMA (d. h. z-Werte $> 1,96$) im Testareal (siehe Analyse I_Originaldaten_T1_{bA}-T3_{bS} in Anhang B1 auf der beigefügten CD). Dieses Verhältnis (60%) ist leicht erhöht gegenüber der Anzahl signifikant erhöhter DMA-Werte in der Gesamtgruppe (48%). Eine separate einfaktorielle Varianzanalyse über 18 PHN-Betroffene ohne opioide Medikation und die entsprechenden Kontrollpersonen führte zu signifikanten Gruppenunterschieden hinsichtlich DMA (siehe Analyse VI in Anhang B5 auf der beigefügten CD). Daher kann die Annahme einer opiatinduzierten Erhöhung der DMA im Gruppenvergleich nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Antidepressiva und Opiate vermutlich keinen Einfluss auf die in der vorliegenden Arbeit beobachtete DMA haben. Antikonvulsiva dagegen könnten zu einer signifikanten Erhöhung der DMA-Werte beitragen. Wahrscheinlicher ist allerdings, dass die verringerte Gruppengröße ($n = 15$) in dieser Analyse einen Einfluss auf das Verfehlen der Signifikanzgrenze für die Gruppenunterschiede hinsichtlich DMA hat. Für eine solche Annahme spricht auch, dass sich der Mittelwert der PHN-Gruppe hinsichtlich DMA in Analyse IV (Betroffene ohne antikonvulsive, antidepressive oder opioide Medikation) nur geringfügig von den Mittelwerten in den anderen Analysen unterscheidet (siehe Tabelle 5.23). Dynamisch mechanische Allodynie korreliert in einer „erweiterten PHN-Gruppe“, die auch Kontrollpersonen mit einer Schmerzeinschätzung von „0“ auf der VAS über die letzten 48 Stunden einschließt, signifikant positiv mit der Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden. Daher kann, vergleichbar zur taktilen Hypästhesie, eine Relevanz dieses Symptoms für das Schmerzerleben bei PHN nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt kann zur DMA anhand der berichteten Studien vermutet werden, dass eine Hypersensibilität spinaler WDR-Neurone eine Rolle zu spielen scheint. In der vorliegenden Studie könnte die signifikant positive Korrelation der DMA mit der Schmerzintensität der letzten 48 Stunden auf eine Beteiligung der WDR-Neurone an der DMA hinweisen (siehe Abschnitt

6.2.2.1.). Eine Beeinflussung dynamisch mechanischer Allodynie durch antikonvulsive Schmerzmedikation kann in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden. Sie erscheint jedoch auf Grund bisheriger Ergebnisse zu diesem Medikament und der in der vorliegenden Arbeit berichteten Absolutwerte hinsichtlich DMA in den Analysen ohne Personen mit antikonvulsiver Schmerzmedikation unwahrscheinlich. Die signifikant positive Korrelation von DMA und Schmerzintensität der letzten 48 Stunden deutet zudem darauf hin, dass DMA mit dem Schmerzerleben zusammenhängt und nicht medikamentös induziert ist.

6.2.3. Vereinbarkeit von taktiler Hypästhesie und DMA

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl Hinweise auf taktile Hypästhesie als auch auf dynamisch mechanische Allodynie berichtet. Diese beiden Symptome korrelieren in einer „erweiterten“ PHN-Gruppe (siehe oben) signifikant positiv mit der Schmerzintensität über die letzten 48 Stunden. Signifikant erhöhte Werte in DMA und MDT werden auch in der Analyse individueller z-Werte über die verschiedenen Analysen hinweg häufig zusammen beobachtet. Beispielsweise wird ein gemeinsames Auftreten beider Symptome, verglichen mit der Kontrollgruppe, bei sieben von elf möglichen Fällen in Analyse I berichtet (siehe Tabelle 5.16). Am deutlichsten ist der Zusammenhang in Analyse III (Analyse ohne Personen mit PHN im Stirnbereich), in der in sieben von acht möglichen Fällen beide Parameter signifikant erhöht sind (siehe Tabelle XXIXb).

Das gemeinsame Auftreten einer reduzierten Detektionsschwelle für taktile Reize und einer erhöhten Wahrnehmung taktiler Reize als schmerzhaft erscheint zunächst widersprüchlich, denn bei taktiler Hypästhesie wird eine Deafferenzierung der A β -Fasern als mögliche Ursache vermutet (siehe Abschnitt 6.2.1.1.). Für die dynamisch mechanische Allodynie wurde jedoch von Koltzenburg et al. (1994) und Torebjörk et al. (1992) eine bedeutsame Rolle der A β -Fasern postuliert. In ihren Studien mit einer selektiven Blockade der myelinisierten A β -Fasern konnte nach dem Block keine DMA mehr festgestellt werden. Bei einer deutlichen Deafferenzierung der taktilen A β -Fasern, wie für die taktile Hypästhesie vermutet wird, sollte daher die dynamisch mechanische Allodynie geringer ausgeprägt sein als bei einem Fehlen von taktiler Hypästhesie, da eine größere Anzahl hypererregter A β -Fasern für eine deutliche Allodynie sorgen sollte.

Es gibt eine Reihe von Ansätzen, die Erklärungen für ein gemeinsames Auftreten taktiler Hypästhesie und dynamisch mechanischer Allodynie bieten können. Beispielsweise beschrieb Oaklander (2008) die Hypothese einer „minimum residual structure“. Bei Oaklander (2008) ist damit gemeint, dass auch eine verringerte Zahl von Nozizeptoren, die hyperaktiv sind, zu einer zentralen Sensitivierung führen kann. Damit würden sich Sensitivierung und Verlust afferenter

Nervenfasern nicht gegenseitig ausschließen. Übertragen auf die vorliegende Studie könnte zwar eine Reduktion afferenter A β -Fasern durch Deafferenzierung stattgefunden haben, wie z. B. Baron et al. (1997) oder Whitton et al. (2005) postulierten, aber die noch vorhandenen A β -Fasern („minimum residual structure“) könnten ausreichen, um dynamisch mechanische Allodynie zu ermöglichen. Dies könnte beispielsweise über den von Cervero et al. (2003) bzw. Cervero und Laird (1996) postulierten präsynaptischen Mechanismus dynamisch mechanischer Allodynie realisiert werden. Ihrem Modell zufolge (siehe Abschnitt 2.1.2.3.) entsteht dynamisch mechanische Allodynie durch präsynaptische Inhibition nozizeptiven Einstroms vor der Verschaltung auf das zweite Neuron der nozizeptiven Bahn im Rückenmark durch taktile A β -Fasern. Die bei chronischem Schmerz vermutete Hyperaktivität nozizeptiver Neurone führt im Modell von Cervero et al. (1996) zu einem starken Einstrom nozizeptiver Information. Eine Aktivierung mechanosensitiver A β -Fasern über den präsynaptischen Mechanismus resultiert in einer so starken Depolarisation der nozizeptiven Afferenzen, dass in diesen mehrere, schnell aufeinander folgende Aktionspotenziale ausgelöst werden. Dies führt zu dynamisch mechanischer Allodynie. In solch einem Modell kann auch bei einer verringerten Anzahl von A β -Fasern, d. h. taktiler Hypästhesie, dynamisch mechanische Allodynie ausgelöst werden. Allerdings wird kein *häufiges* gemeinsames Auftreten dieser beiden Symptome erwartet. Auch der beschriebene Mechanismus einer verstärkten Weiterleitung der A β -Signale durch hypererregbare WDR-Neurone, der in Abschnitt 6.2.2.1. für die dynamisch mechanische Allodynie beschrieben wurde, kann bei einer verminderten Anzahl von A β -Fasern realisiert werden. Eine solche Annahme erklärt ebenfalls, warum beide Symptome gemeinsam auftreten können, ohne dass ein verstärktes gemeinsames Auftreten taktiler Hypästhesie und dynamisch mechanischer Allodynie erwartet wird. Die Daten der vorliegenden Arbeit legen jedoch nahe, dass beide Symptome häufig gemeinsam auftreten. Zur Erklärung einer solchen Beobachtung müssten alternative Modelle gewählt werden, die im Folgenden dargestellt werden.

Moriwaki und Yuge (1999) sowie Magerl und Treede (2003) haben ebenfalls das gemeinsame Auftreten dynamisch mechanischer Allodynie und taktiler Hypästhesie bei chronischen Schmerzen diskutiert. Nach diesen Autoren umgibt das hypästhetische Areal das allodyne Gebiet. Moriwaki und Yuge (1999) erklärten das gemeinsame Auftreten der beiden Symptome mit einer Reorganisation rezeptiver Felder spinaler WDR-Neurone (siehe Abbildung 6.1).

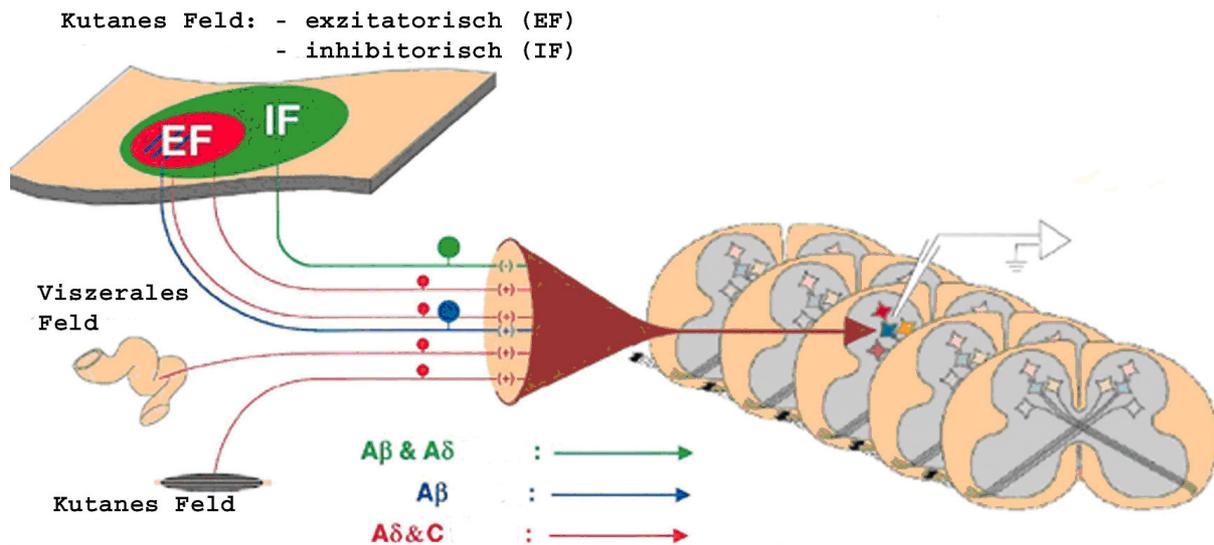


Abb. 6.1: Schematische Organisation segmentaler rezeptiver Felder der spinalen WDR-Neurone. Das auf die Haut bezogene (kutane) rezeptive Feld besteht aus einem exzitatorischen (EF) und einem inhibitorischen (IF) Feld. EF wird sowohl von nicht noxischen (blau gekennzeichnet, Aβ) als auch von noxischen Stimuli (rot markiert, Aδ & C) aktiviert. Die Peripherie des EF wird nur von noxischen Stimuli (rot) erregt. Das inhibitorische kutane Feld (IF) dagegen wird primär von nicht noxischen Stimuli aktiviert, vor allem von solchen, die repetitiv und schnell appliziert werden (z. B. Haarbewegung, Vibration etc.: grün markiert, Aδ & Aβ). Nach der Einteilung von Moriwaki und Yuge (1999) kann EF (innen) als Zone I, EF (außen) als Zone II und IF als Zone III aufgefasst werden. Zur vollständigen Übersicht werden auch die viszerale und die muskuläre Komponente der rezeptiven Felder von WDR-Neuronen dargestellt, die hier aber nicht von Interesse sind. Quelle: modifiziert nach Le Bars (2002).

WDR-Neurone haben rezeptive Felder, die aus drei Zonen bestehen (Hillmann und Wall, 1969): in der innersten Zone (I) wird das WDR-Neuron von Informationen aus mechanorezeptiven und nozizeptiven Fasern erregt. In Zone II kann das WDR-Neuron nur von Information aus nozizeptiven, nicht aber aus mechanorezeptiven Afferenzen erregt werden. In den Zonen II und III wird das WDR-Neuron durch Aktivität taktiler Aβ-Afferenzen inhibiert (siehe Abschnitt 6.2.2.1.). Bei taktiler Hypästhesie in Kombination mit dynamisch mechanischer Allodynie könnte die taktile beeinflusste Inhibition in Zone II (EF in Abbildung 6.1) verringert sein, wohingegen die ebenfalls taktil beeinflusste Inhibition in Zone III (IF in Abbildung 6.1) verstärkt wird. Daher könnte Berührung, beispielsweise ein Streichen über das Areal, in Zone I durch die verringerte Inhibition eine verstärkte Aktivität auslösen, die zu einer Aktivierung des nozizeptiven Systems führt (dynamisch mechanische Allodynie). In Zone III könnte dagegen taktile Information verstärkt inhibiert werden (taktile Hypästhesie).

Die Hypothese von Moriwaki und Yuge (1999) kann die Ergebnisse der vorliegenden Studie erklären, wenn angenommen wird, dass bei Tests der taktilen Detektionsschwelle und der dynamisch mechanischen Allodynie nicht exakt dasselbe Areal stimuliert wurde. Diese Zusatzannahme ist erforderlich, da laut Moriwaki und Yuge (1999) das hypästhetische Areal den

allodynen Bereich umgibt. Da in der vorliegenden Arbeit für den Test dynamisch mechanischer Allodynie mit einem Pinsel, einem Q-Tip und einem Wattebausch (siehe Abbildungen 4.8 bis 4.10 in Abschnitt 4.3.) über die Fläche des getesteten Areals gestrichen wurde, die Messung der taktilen Detektionsschwelle dagegen durch Aufsetzen der von Frey Filamente mit einem Durchmesser von 0,30 bis 0,45 mm (siehe Abbildung 4.5 in Abschnitt 4.3.) erfolgte, könnte diese Vermutung zutreffen, auch wenn in der vorliegenden Arbeit Tests zur dynamisch mechanischen Allodynie und zur taktilen Hypästhesie in dem gleichen Areal durchgeführt werden. Die winzigen Stimulationsareale bei den Tests mit von Frey Filamenten kontrastieren mit einer Nutzung der gesamten Fläche des Testareals bei der DMA-Messung. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Hypothese von Moriwaki und Yuge (1999) zutrifft.

Eine alternative Erklärung zur Reorganisation rezeptiver Felder im Rückenmark wurde von Magerl und Treede (2003) formuliert. Diese beiden Autoren postulierten unter anderem eine "Umleitung" der Information aus taktilen A β -Afferenzen auf die zweiten Neurone der nozizeptiven Bahn. Sie erweiterten ein von ihnen zuvor beschriebenes Modell, in dem neuronale Netzwerke des Rückenmarks verschiedene Zustände annehmen können (Treede & Magerl, 1995). In dem ursprünglichen Modell kann ein „Anschalten“ nozizeptiver Neurone mit hohen Aktivierungsschwellen (HT-Neurone) und der damit einhergehende, erhöhte Erregbarkeitszustand der Netzwerke zu Hyperalgesie führen. In dem erweiterten Modell schlagen Magerl und Treede (2003) vor, dass mechanorezeptive Informationen auf die aktivierten nozizeptiven Pfade verschaltet werden könnten. Für die vorliegende Studie könnte daher vermutet werden, dass taktile Reize wahrgenommen, aber im Rückenmark auf HT-Neurone der nozizeptiven Bahn verschaltet werden, so dass kortikale Zentren zur Wahrnehmung taktiler Reize keine Information erhalten, wohingegen Zentren, die mit der Schmerzwahrnehmung zusammenhängen, von der Aktivität der A β -Afferenzen erregt werden.

Denkbar könnte auch ein Mechanismus sein, bei dem eine Veränderung des Membranpotenzials spinaler Neurone stattfindet, die zu taktiler Hypästhesie und dynamisch mechanischer Allodynie führen kann. De Koninck (2007) zufolge ist die intrazelluläre Chloridkonzentration der Neurone sehr gering, weshalb bereits geringfügige Veränderungen zu einem veränderten Transmembrangradienten führen können. Eine veränderte Konzentration an Chloridionen führt zu einer Veränderung des Ruhepotenzials der Zellmembran. Dies könnte einen Wechsel von Inhibition zu Exzitation in der spinalen GABAergen Transmission bewirken. Bei neuropathischen Schmerzen wird nach De Koninck (2007) eine verringerte Freisetzung der K⁺-Cl⁻-Co-Transporter Isoform 2 (KCC2) gemessen, die für einen Ausstoß von Chloridionen aus der Membran (Extrusion) sorgt. Durch die verringerte KCC2-Freisetzung und den daraus folgenden

verringerten Chloridtransport aus dem Neuron wird eine erhöhte Vulnerabilität des Neurons für GABA-induzierte Zusammenbrüche in der spinalen Inhibition erreicht. Dadurch ist das neuronale Netzwerk bei neuropathischen Schmerzen instabiler und leichter erregbar als im Normalzustand. Bei neuropathischen Schmerzen könnte somit ein rascher Wechsel zwischen Inhibition und Exzitation durch geringe Veränderungen der Chloridkonzentration spinaler (WDR-) Neurone, beispielsweise auf Grund eines Streichens über die verschiedenen Areale des rezeptiven Feldes der primären A β -Afferenzen, ermöglicht werden. Die von Frey Filamente zur Untersuchung von MDT dagegen könnten eine zu geringe Intensität haben, um einen solchen Wechsel von Inhibition zu Exzitation auszulösen.

Eine Rolle der LTM-C-Fasern (siehe Kapitel 2.1.2.3.) bei der Entstehung und Aufrechterhaltung dynamisch mechanischer Allodynie wird von Lu und Perl (2003) postuliert. Ein solcher Mechanismus könnte zu dynamisch mechanischer Allodynie trotz eines starken Verlusts von taktilen A β -Afferenzen führen, da erstere aus der Aktivität von C- und nicht von A β -Fasern resultieren würde. Demnach könnte das Auftreten sowohl von dynamisch mechanischer Allodynie als auch taktiler Hypästhesie in der vorliegenden Arbeit auch über solch einen Mechanismus erklärt werden. Lu und Perl (2003) zeigten in Untersuchungen an Ratten, dass in der Substantia gelatinosa inhibitorische synaptische Verbindungen zwischen zwei verschiedenen Zellformen existieren, die von C-Afferenzen erregt werden. In der Substantia gelatinosa (SG) wurden in der Studie von Lu und Perl (2003) nur wenige synaptische Verbindungen gefunden. Dabei waren inhibitorische Verbindungen den exzitatorischen hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit überlegen. Dem Modell von Lu und Perl (2003) entsprechend wird eine der beiden Zellformen in der Substantia gelatinosa von den LTM-C-Fasern oder aber von C-Kälterezeptoren erregt, die andere dagegen von den nozizeptiven C-Afferenzen. Unter normalen Umständen soll die Zellform, auf die LTM-C-Fasern verschaltet werden (erste Zellform), über die inhibitorische Verbindung einen hemmenden Einfluss auf die zweite Zellform der SG ausüben, die Informationen aus nozizeptiven C-Fasern erhält. Im pathologischen Fall könnte diese Inhibition durch einen Verlust der LTM-C-Fasern verringert sein, was eine Hypererregbarkeit der zweiten Zellform bewirken könnte. Bei der Transmission von Informationen im nozizeptiven System entspricht die zweite Zellform in der Substantia gelatinosa bei Lu und Perl (2003) dem zweiten Neuron der nozizeptiven Bahn. Obwohl der von Lu und Perl (2003) beschriebene Mechanismus nicht ausgeschlossen werden kann, sprechen die von Koltzenburg et al. (1994) und Torebjörk et al. (1992) gefundenen Ergebnisse am Menschen eher für eine bedeutende Rolle der A β -Fasern als für eine Bedeutung von LTM-C-Fasern in dynamisch mechanischer Allodynie.

Auf der Ebene peripherer Mechanismen könnte ein gemeinsames Auftreten von DMA und taktiler Hypästhesie zudem darauf hindeuten, dass unterschiedliche Mechanorezeptoren beteiligt sind. Nach Geber et al. (2008) könnte die taktile Hypästhesie langsam adaptierende Mechanorezeptoren involvieren, wohingegen dynamisch mechanische Allodynie auf eine Hypererregbarkeit schnell adaptierender Mechanorezeptoren hinweisen könnte. Koltzenburg, Lundberg und Torebjörk (1992) stellen allerdings fest, dass dynamisch mechanische Allodynie auch langsam adaptierende Mechanorezeptoren erregen kann, weshalb maximal alle Mechanorezeptoren bei DMA involviert sind. Zudem wurde in Abschnitt 2.3.1. beschrieben, dass auch im Test mit von Frey Filamenten schnell adaptierende Sensoren erregt werden. Daher erscheint ein deutlicher Beitrag unterschiedlicher Mechanorezeptoren zu einem gemeinsamen Auftreten von dynamisch mechanischer Allodynie und taktiler Hypästhesie nicht wahrscheinlich. Insgesamt lassen sich verschiedene Mechanismen finden, die ein gleichzeitiges Auftreten taktiler Hypästhesie und dynamisch mechanischer Allodynie der vorliegenden Studie erklären könnten. Es wurden präsynaptische Hemmung bei einer verringerten Anzahl von Mechanorezeptoren, eine Veränderung rezeptiver Felder spinaler WDR-Neurone bzw. kortikaler Neurone im somatosensorischen Kortex, eine veränderte Erregbarkeit von WDR-Neuronen über Verschiebung des Membranpotenzials bei deutlich spürbaren taktilen Reizen, eine „Umleitung“ der Informationen aus taktilen A β -Fasern auf nozizeptive Bahnen, eine verringerte spinale Inhibition nozizeptiver Information durch einen Verlust von LTM-C-Fasern oder die unterschiedliche Beeinträchtigung verschiedener Mechanorezeptoren diskutiert. Anhand des aktuellen Forschungsstandes und der hier vorliegenden Daten lässt sich nicht eindeutig entscheiden, welcher der genannten Mechanismen bzw. welche Kombination von Mechanismen für das Zusammenspiel der beiden Symptome verantwortlich ist. Allerdings stehen taktile Hypästhesie und dynamisch mechanische Allodynie nicht im Widerspruch zueinander, sondern lassen sich miteinander vereinbaren, wie die beschriebenen Modelle gezeigt haben.

6.2.4. Vergleich der verschiedenen Areale

6.2.4.1. Auffälligkeiten im kontralateralen Areal

In der vorliegenden Arbeit wurde zusätzlich zu Hinweisen auf taktile Hypästhesie und dynamisch mechanische Allodynie in den Analysen I und II eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle für mechanische Reize (MPT) im betroffenen Areal, verglichen mit dem kontralateralen Areal der nicht betroffenen Seite, beobachtet. In den Analysen III (ohne Personen mit PHN im Stirnbereich) und IV (Personen ohne antikonvulsive, antidepressive oder opioide Medikation) war MPT in diesem Vergleich noch tendenziell signifikant erhöht. Die

nachträgliche Analyse VI, in der mögliche Einflüsse jeder einzelnen der beschriebenen Medikationsgruppen getestet wurden, zeigte signifikant erhöhte MPT-Werte bei der PHN-Gruppe in $T1_{bA}$ im Vergleich zu $T2_{kA}$. Auf den ersten Blick befindet sich dieses Ergebnis in Übereinstimmung mit den oben berichteten Befunden von Nurmikko und Bowsher (1990). Allerdings wird in Tabelle 5.24 deutlich, dass die MPT-Werte der PHN-Gruppe für das kontralaterale Areal gegenüber den anderen drei Arealen verringert sind. Dies führt zu der signifikanten Differenz zwischen betroffenem und kontralateralem Areal. Der MPT-Wert der PHN-Gruppe im betroffenen Areal ($T1_{bA}$) ist vergleichbar mit dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe in $T1_{bA}$ (siehe Tabelle 5.24). Zusätzlich wurde hinsichtlich der Schmerzsensitivität für mechanische Reize (MPS) ein Hinweis auf eine erhöhte Empfindlichkeit des kontralateralen Areals im Vergleich zum betroffenen Areal und dem Handrücken bei der PHN-Gruppe gefunden (siehe Tabelle 5.23). Des Weiteren tritt auch im kontralateralen Areal dynamisch mechanische Allodynie auf, wie in den Tabellen 5.24 und 5.25 erkennbar ist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch $T2_{kA}$ bei PHN von Veränderungen betroffen ist. Dabei weist $T2_{kA}$ in den Parametern MPT, MPS und DMA eine erhöhte Sensibilität gegenüber $T1_{bA}$ auf.

Wie bereits in Abschnitt 2.2.3.4. erwähnt wurde, scheint PHN auch mit Veränderungen im kontralateralen Areal einherzugehen. Im Folgenden werden Ergebnisse zu kontralateralen Auffälligkeiten bei PHN beschrieben und mit den eben dargestellten Befunden diskutiert.

Oaklander et al. (1998) berichteten anhand von Hautbiopsien einen Verlust epidermaler und (in geringerem Ausmaß) dermalen Fasern bei Personen mit unilateraler PHN im betroffenen und im kontralateralen Areal im Vergleich zu Gesunden. Die Faserverluste im kontralateralen Areal korrelierten signifikant mit dem Schmerz im betroffenen Areal. Oaklander et al. (1998) konnten zudem zeigen, dass die Veränderungen sich nicht auf ein drittes, distales Areal ausdehnten. Dieses dritte Areal befand sich bei Oaklander et al. (1998) im Bereich des Segments C7 im Nackenbereich auf der zum betroffenen Areal kontralateralen Seite. Das betroffene Areal wurde von Oaklander et al. (1998) als im Torsobereich liegend angegeben, weshalb vermutet werden kann, dass der Abstand zwischen betroffenem Areal und drittem Areal bei Oaklander et al. (1998) mindestens so groß war wie in der vorliegenden Arbeit (ca. 12 cm). Da in der vorliegenden Arbeit das dritte Testareal ($T3_{bS}$) auf der betroffenen Seite lag, sind diese beiden Areale zwischen den Studien jedoch vermutlich nicht vergleichbar. Edwards et al. (2006) fanden heraus, dass bei Personen mit PHN die Hitzeschmerzschwellen im kontralateralen, nicht schmerzenden Areal einen prognostischen Faktor für die Schmerzreduktion durch Opiate darstellten. Love-Jones et al. (2008) zeigten, dass auch eine taktile Stimulation des

kontralateralen, nicht schmerzhaften Arealen bei einem kleinen Teil der untersuchten Personen mit neuropathischen Schmerzen und dynamisch mechanischer Allodynie zu einer deutlichen Reduktion des allodynen Areals führte. Dies deutet ebenfalls auf eine Verbindung von betroffenem und kontralateralem Areal bei sensorischen Symptomen neuropathischer Schmerzen hin. Diese Studien zeigen, dass bei PHN und bei neuropathischen Schmerzen in Verbindung mit dynamisch mechanischer Allodynie Auffälligkeiten an homologen Stellen kontralateral zu den schmerzenden Arealen möglich sind. Somit unterstützen sie die Vermutung, dass die PHN-Betroffenen in der vorliegenden Arbeit auch im Areal kontralateral zum betroffenen Gebiet von sensorischen Veränderungen betroffen sind.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze zur Ausbreitung sensorischer Auffälligkeiten auf das kontralaterale Areal, die im Folgenden vorgestellt werden.

Oaklander und Brown (2004) untersuchten in einem Experiment an Ratten die Auswirkungen einer Läsion des Nervus tibialis, eines Astes des Nervus ischiadicus. Zusätzlich zur Messung von mechanischer Hyperalgesie mittels von Frey Filamenten nahmen die Autorinnen Hautbiopsien vor und markierten die Nervenzellen in der entnommenen Haut mit PGP 9.5, einem Protein, das der Familie der zytoplasmatischen Ubiquitin Carboxy-terminalen Hydrolase-Isoenzyme angehört und primär zur selektiven Darstellung von C-Fasern genutzt wird. Im betroffenen Areal wurden im Vergleich zu naiven und scheinoperierten Ratten deutliche Anzeichen von mechanischer und thermischer Hyperalgesie sowie dynamisch mechanischer Allodynie gemessen. Zudem war die Anzahl der Axone in dem vom Nervus ischiadicus versorgten Gebiet und in dem entsprechenden kontralateralen Areal im Zeitraum zwischen einer Woche und fünf Monaten nach der Läsion signifikant verringert. Das Versorgungsgebiet des nicht läsierten Nervus suralis (ein weiterer Ast des Nervus ischiadicus, benachbart zum Nervus tibialis) dagegen war auf beiden Körperseiten nicht von Faserverlusten beeinträchtigt. Im Gegenteil, auf der Läsionsseite wurde eine Erhöhung der Faserdichte im Gebiet des Nervus suralis festgestellt, die mit der mechanischen Hyperalgesie einherging und als Kompensation für den Faserverlust im benachbarten Areal aufgefasst werden könnte. Der Faserverlust im kontralateralen Areal ging bei Oaklander und Brown (2004) nicht mit deutlichen Verhaltensänderungen einher und scheint zudem bei einer Einschnürung des Nervs nicht so ausgeprägt zu sein wie bei einer Nervenläsion. Oaklander und Brown (2004) vermuteten schnelle transzelluläre Signale, die homologe Neurone auf beiden Körperseiten verbinden könnten, spezifizierten aber kein Modell zur Erklärung des kontralateralen Faserverlusts.

Die Ergebnisse von Oaklander und Brown (2004) unterstützen die Befunde der vorliegenden Arbeit, dass auf der kontralateralen Seite weniger stark erhöhte Detektionsschwellen für

thermische und mechanische Reize im kontralateralen Areal ($T2_{kA}$) als im betroffenen Areal ($T1_{bA}$) auftraten (siehe Tabellen 5.24 und 5.25). Auch Oaklander und Brown (2004) hatten geringere Beeinträchtigungen auf der kontralateralen im Vergleich zur betroffenen Seite nach einer Nervenläsion gezeigt. Allerdings kann daraus keine direkte Erklärung der erhöhten Sensibilität für mechanische, schmerzhaft Reize (MPT, MPS) und der Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie im kontralateralen Areal abgeleitet werden.

Weitere Erklärungsansätze für Auffälligkeiten im kontralateralen Areal wurden von Koltzenburg, Wall und McMahon (1999) zusammenfassend dargestellt. Koltzenburg et al. (1999) favorisierten eine Kommunikation der beiden Seiten über Interneurone im Rückenmark (siehe Abbildung 2). Dabei verbinden die Interneurone beide Seiten des Hinterhorns. Kommunikation zwischen den beiden Körperseiten könnte über Aktivitätsänderungen in den Interneuronen oder chemische Signale ablaufen. Es bleibt allerdings unklar, wie eine solche Kommunikation zwischen beiden Körperseiten nach einer Nervenläsion entsteht. Der Erklärungsansatz von Koltzenburg et al. (1999) bietet eine Möglichkeit an, wie eine Verbindung zwischen betroffenem und kontralateralem Areal gestaltet sein könnte, über die eine erhöhte Sensibilität des kontralateralen Areals entstehen kann. Da in der vorliegenden Arbeit MPS und MPT im betroffenen Areal auf eine verringerte Sensibilität des betroffenen Areals $T1_{bA}$ im Vergleich zum kontralateralen Areal $T2_{kA}$ hindeuten (siehe Tabellen 5.24 und 5.25), müsste für den von Koltzenburg et al. (1999) herausgestellten Mechanismus eine Verbindung angenommen werden, bei der fehlender Input auf der betroffenen Seite zu Erregung der kontralateralen Seite führt. Die Annahmen von Koltzenburg et al. (1999) gehen von einer Verbindung aus, bei der Erregung einer Seite zu Erregung der anderen Seite führt, allerdings könnte ein verstärktes Feuern der Interneurone in Reaktion auf fehlenden Informationseingang ebenso denkbar sein. Ein solcher Prozess wäre beispielsweise vergleichbar mit Reorganisationsvorgängen nach Amputation (Flor et al, 1995, Weiss et al., 2004).

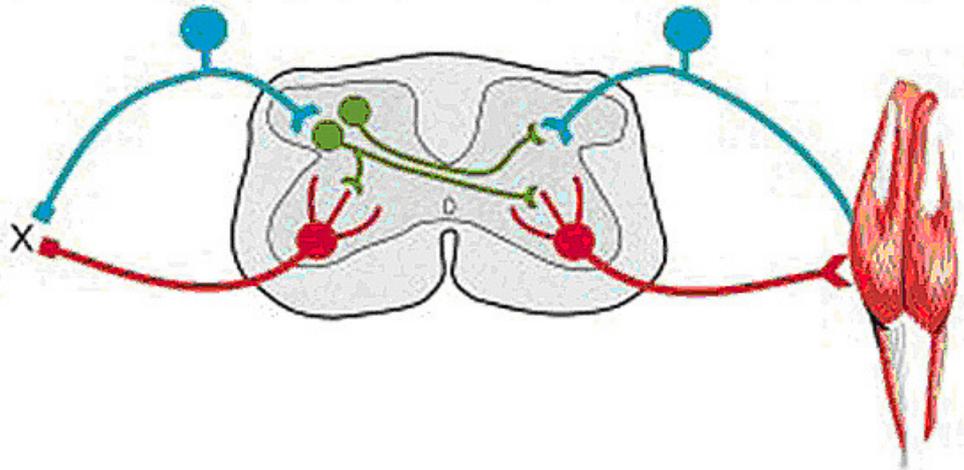


Abb. 6.2: commissurale Interneurone im Rückenmark (grün), die Neurone auf der verletzten Körperseite (Verletzung ist mit einem „x“ gekennzeichnet) und der kontralateralen Seite verbinden. Diese Vermittlung kann entweder über Aktivitätsänderungen in den Interneuronen oder chemische Signale ablaufen. Blau: sensorische Neurone im Hinterhorn; rot: motorische Neurone im Vorderhorn des Rückenmarks (Quelle: Koltzenburg et al., 1999).

Ein weiterer Ansatz zur Erklärung kontralateraler Auffälligkeiten betont eine Schlüsselrolle aktivierter Gliazellen im Rückenmark und deren Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Milligan et al. (2003) untersuchten so genannten „mirror-image pain“, d. h. Schmerz auf der kontralateralen Seite des betroffenen Areals. Dazu induzierten Milligan et al. (2003) neuropathischen Schmerz durch eine lokale Entzündung im Nervus ischiadicus von Ratten. Anhand verschiedener Experimente mit Inhibitoren von Gliazellen und proinflammatorischen Zytokinen konnten sie zeigen, dass beide maßgeblich an dynamisch mechanischer Allodynie auf der betroffenen und der kontralateralen Seite beteiligt sind. Gliazellen könnten nach Milligan et al. (2003) über zwei Wege zu dynamisch mechanischer Allodynie auf der kontralateralen Seite („mirror-image allodynia“) führen: zum einen erregen proinflammatorische Zytokine, die ähnlich wie Hormone humoral verbreitet werden, auch weiter entfernte Zellen. Zweitens sind Gliazellen in breiten Netzwerken organisiert, die über die Ausbreitung von Calciumwellen auch weit entfernte und kontralaterale Bestandteile des Netzes erreichen können. Die Gliazellen auf der kontralateralen Seite setzen nach ihrer Erregung durch die Aktivität im Netzwerk ebenfalls proinflammatorische, den Schmerz verstärkende, Zytokine frei. Eine Aktivierung der Gliazellen nach einer Verletzung könnte drei Ursachen haben (Milligan et al., 2003). Erstens könnten Gliazellen direkt durch exzitatorische Neurotransmitter, die im Hinterhorn des Rückenmarks von entzündeten sensorischen Neuronen freigesetzt werden, aktiviert werden. Beispielsweise berichten Milligan et al. (2003) eine Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten durch Substanz P, Glutamat oder CGRP. Zweitens könnte die Verletzung des Nervus ischiadicus zu einer starken

Aktivierung der Hinterhornneurone führen. Diese wiederum könnte eine verstärkte Freisetzung des Chemokins Fractalkin auslösen. Das proinflammatorische Protein führt zu einer Aktivierung von Immun- und Gliazellen. Daher könnte Fractalkin als ein „Neuron-Glia-Signal“ zu einer Aktivierung der Gliazellen führen. Drittens könnten die Signale, die von einer Inflammation des peripheren Nervs ausgehen, zu einer Erregungsschleife zwischen Rückenmark und Kortex führen. Die kreisförmige Erregung aktiviert wiederum Gliazellen (Milligan et al., 2003). Ähnlich wie Milligan et al. (2003) postuliert auch Hansson (2006) eine entscheidende Rolle der Gliazellen, vor allem der Astrozyten, bei Schmerzausbreitung zur kontralateralen Seite. Er bezieht sich dabei nicht nur auf die Ausbreitung dynamisch mechanischer Allodynie, sondern von Schmerzen im Allgemeinen auf die kontralaterale Seite oder entfernte Areale. Fasst man die möglichen Effekte von Gliazellen zusammen, dann könnte nach Milligan et al. (2003) und Hansson (2006) eine Ausbreitung von Schmerzen und dynamisch mechanischer Allodynie auf das kontralaterale Areal mit Veränderungen in der spinalen Transmission, die durch eine Aktivierung von Gliazellen ausgelöst werden könnte, erklärt werden. Allerdings geht zusätzlich in der vorliegenden Arbeit die Hypersensibilität der kontralateralen Seite für mechanische, schmerzhafte Reize mit einer unauffälligen (MPT) bzw. nur leicht erhöhten Sensibilität (MPS) der *betreffenen* Seite für solche Stimuli einher. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass bei den PHN-Betroffenen eine über Gliazellen induzierte Sensibilisierung der WDR-Neurone bzw. verringerte GABAerge Inhibition (siehe Abschnitt 6.2.2.) auf Grund der Nervenläsionen stattfand, die sich über die glialen Netzwerke auch auf die kontralaterale Seite ausbreitet. Diese Sensibilisierung könnte dann im nicht betroffenen, kontralateralen Areal zu einer verstärkten Weiterleitung nozizeptiver Information führen. Im betroffenen Areal könnte dagegen ein massiver Verlust epidermaler Nervenfasern dazu führen, dass noxische Reize verstärkt werden müssen, um überhaupt wahrgenommen zu werden. Für eine solche Annahme fehlen in der vorliegenden Arbeit deutliche Hinweise, da in der QST im betroffenen Areal unauffällige Schmerzschwellen gemessen wurden. Beispielsweise könnte mittels einer Hautbiopsie ein deutlicher Verlust epidermaler Nervenfasern gezeigt werden. In Verbindung mit einer zusätzlichen Messung unauffälliger Schmerzschwellen im betroffenen Areal könnte dieses Ergebnis eine verstärkte Weiterleitung nozizeptiver Informationen bei Faserverlust stärker unterstützen als die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Als indirekter Hinweis der vorliegenden Studie kann aufgeführt werden, dass thermische und mechanische Detektionsschwellen im betroffenen Areal stärker erhöht sind als im kontralateralen Areal (siehe Tabelle 5.24 bzw. Analyse I). Dies legt die Vermutung nahe, dass im betroffenen Areal ein verstärkter Verlust peripherer Nervenfasern im Vergleich zum kontralateralen Areal stattgefunden hat (siehe

Abschnitt 6.2.6.). Auch von Oaklander und Brown (2004) wurde ein geringeres Ausmaß des kontralateralen Faserverlusts, vor allem bei einer geringeren Beeinträchtigung des verletzten Nervs (z. B. Konstriktion statt Läsion) beschrieben. Daher könnte die verstärkte Weiterleitung nozizeptiver Information auf der kontralateralen Seite zu einer erhöhten Sensibilität für noxische Reize führen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im kontralateralen Areal Hinweise auf eine erhöhte Sensibilität für schmerzhafte, mechanische Reize (MPT, MPS) sowie auf eine dynamisch mechanische Allodynie gefunden wurden. Eine erhöhte Sensibilität im kontralateralen Areal könnte durch eine zentrale Sensibilisierung, die sich durch die Läsionen und Deafferenzierungsprozesse im betroffenen Areal entwickelt und über gliale Netzwerke oder spinale Interneurone auf die kontralaterale Seite ausbreitet, erklärt werden. Es erscheint möglich, dass sich die Sensibilisierung durch den stärkeren Faserverlust im betroffenen Areal dort weniger deutlich auswirkt als im kontralateralen Areal.

6.2.4.2. Hinweise auf sensorische Veränderungen in allen getesteten Arealen

In Tabelle 5.24 sowie in den Analysen zu den Hypothesen 2 und 4 wurde erkennbar, dass nicht nur das betroffene und das kontralaterale Areal, sondern auch die weiteren getesteten Areale Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Tabelle 5.24 zeigt, dass MPS in der PHN-Gruppe im kontralateralen Areal und am Handrücken stärker gegenüber der Kontrollgruppe erhöht ist als im betroffenen Areal. MDT ist in allen vier Arealen gegenüber den Kontrollpersonen erhöht (siehe Tabelle 5.24). Diese Unterschiede finden sich über die vier unterschiedlichen Analysen hinweg, wenngleich sie nicht deutlich genug sind, um in der Varianzanalyse über alle Areale zu einem signifikanten Gruppenunterschied bzw. einer signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Parameter zu führen. Ein weiterer Hinweis auf zentralnervöse Veränderungen, die auch weiter entfernte Areale beeinflussen, kann in der deutlich erhöhten Anzahl signifikant niedrigerer Hitzeschmerzschwellen am Handrücken der betroffenen Seite bei den PHN-Patientinnen und -Patienten in den Analysen I bis III gesehen werden (siehe Hypothesen I und II). In einer auf Grund dieser Befunde durchgeführten, einfaktoriellen Varianzanalyse wurden für die Teilnehmenden aus Analyse I (alle untersuchten Personen, $n = 23$) ein signifikanter Unterschied hinsichtlich CPT ($F_{1,44} = 10,108$; $p = 0,001$) auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Signifikanzniveau von 0,0038 zwischen beiden Gruppen und ein tendenziell signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich HPT ($F_{1,44} = 7,087$; $p = 0,005$) auf dem Bonferroni-Holmes-korrigierten Signifikanzniveau von 0,0042 am Handrücken gezeigt. Diese signifikanten Differenzen konnten allerdings in den weiteren Analysen mit geringeren Gruppengrößen (Personen aus Analyse II ohne Hinweise auf eine klinisch relevante Depression,

Teilnehmende aus Analyse III mit PHN im Torsobereich und am Oberarm und Personen aus Analyse IV ohne antikonvulsive, antidepressive oder opioide Medikation) nicht repliziert werden (siehe Analyse VII_Gruppenvergleich_T4Hd in Anhang B5 auf der beigefügten CD). Daher können die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit Bezug auf Hitze- und Kälteschmerzschwellen nicht als robustes Ergebnis angesehen werden.

Einflüsse chronischer Schmerzen auf weitere Areale außer dem betroffenen Areal wurden bereits von Coderre, Katz, Vaccarino und Melzack (1993) diskutiert. Diese Autoren erläuterten in ihrem Übersichtsartikel zu zentraler Plastizität, dass bei so genanntem „referred pain“ Hyperalgesie zu teilweise weit vom Ort der nozizeptiven Stimulation entfernten Arealen projiziert wird (beispielsweise können Schmerzen in der Herzgegend zum Ohr projiziert werden). Saadé und Jabbur (2008) fassten die Vielzahl peripherer und zentralnervöser, modulierender und verstärkender Mechanismen zusammen und kamen zu der Schlussfolgerung, dass chronischer Schmerz mit einer Störung in ausgedehnten neuronalen Netzwerken des zentralen Nervensystems verbunden ist. Beide Artikel unterstützen die hier berichteten Ergebnisse, denen zufolge eine Auswirkung der Schmerzen und Symptome im betroffenen Areal auf weiter entfernte Areale und möglicherweise sogar die Verarbeitung nozizeptiver Information im Allgemeinen möglich ist.

In der vorliegenden Studie wurden, wie aus den obigen Ausführungen erkennbar ist, Hinweise auf zentralnervöse Veränderungen gefunden, deren Auswirkungen auch weiter distal vom betroffenen Areal gelegene Regionen betreffen können. Die sensorischen Veränderungen im kontralateralen Areal, in dem dritten Testareal ober- oder unterhalb des betroffenen Areals und am Handrücken sind allerdings nicht so stark ausgeprägt, dass sie konsistent und statistisch bedeutsam in den Analysen I bis IV zu beobachten sind. Es handelt sich um Hinweise, die anhand einer größeren Stichprobe geprüft werden müssen.

Fasst man die unter 6.2.4. diskutierten Ergebnisse zusammen, so finden sich weitreichende Veränderungen in der Verarbeitung nozizeptiver und taktiler Information. In der Literatur beschriebene Prozesse der Sensitivierung und verringerten Inhibition gestatten eine plausible Erklärung der gefundenen Phänomene und legen zudem nahe, dass sich Sensitivierung und verringerte Inhibition auf mehrere Areale auswirken. Dabei könnten gliale Netzwerke (über proinflammatorische Zytokine) oder eine erhöhte Instabilität der Zellmembranen eine Rolle spielen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen allerdings in größeren Stichproben repliziert werden, da für Aussagen über distale Areale bislang lediglich die Unterschiede mit Bezug auf MPS und die Gruppenvergleiche hinsichtlich des Handrückens statistisch geprüft wurden.

6.2.5. TSL, WDT und Deafferenzierung peripherer Nervenfasern

PHN-Gruppe und Kontrollpersonen unterschieden sich in den beiden Analysen, die Personen mit PHN im Stirnbereich einschließen (Analysen I und II) signifikant und in Analyse III (ohne Personen mit PHN an der Stirn) tendenziell signifikant mit Bezug auf die Wärmedetektionsschwelle (WDT). Zudem wurden in den beiden Analysen, die auch Patientinnen und Patienten mit Hinweisen auf eine klinisch relevante Depression einschlossen (Analysen I und III), signifikante Unterschiede hinsichtlich der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) zwischen betroffenem und kontralateralem Areal in der PHN-Gruppe beobachtet.

6.2.5.1. Wärmedetektionsschwellen im Gruppenvergleich

Die PHN-Gruppe zeigte in mehreren Analysen im betroffenen Areal deutlich höhere Wärmedetektionsschwellen als die Kontrollpersonen. Unspezifische zentralnervöse Ursachen, wie beispielsweise Aufmerksamkeitsprozesse, sollten nicht nur die Wärmedetektion, sondern auch die Ergebnisse bezüglich CDT und TSL beeinflussen. Unterschiede in diesen Parametern wurden im Gruppenvergleich jedoch nicht signifikant. Daher kann mit höherer Wahrscheinlichkeit vermutet werden, dass die PHN-Patientinnen und -Patienten stärker von einem Verlust der C-Wärmefasern als von einer Beeinträchtigung von A δ -Kälterezeptoren betroffen sind. Dies steht in Einklang mit Daten, wonach vor allem ältere Personen von einer Deafferenzierung unmyelinisierter Nervenfasern betroffen sind. So berichten Chang, Lin und Hsieh (2004) einen deutlichen Verlust epidermaler Innervation ab einem Alter von 60 Jahren. Zusätzlich berichten Gibson und Farrell (2004) einen Verlust von etwa 50% der unmyelinisierten und 35% der myelinisierten Nervenfasern in höherem Alter. Daher könnte eine selektive Erhöhung der Wärmedetektionsschwelle darauf zurückzuführen sein, dass die unmyelinisierten C-Wärmefasern bereits auf Grund des Alters der Teilnehmenden durch Altersdegeneration vorgeschädigt und/oder deutlich dezimiert sind und sich weitere Verluste durch die Erkrankung stärker auf diese Fasern auswirken als auf die weniger stark von Altersdegeneration betroffenen bzw. in der Anzahl verringerten A δ -Fasern. Ein zentralnervöser Kompensationsmechanismus, beispielsweise eine zentrale Sensibilisierung (siehe Abschnitt 6.2.5.) könnte die Auswirkungen eines solchen Mechanismus auf die C-Nozizeptoren minimieren, weshalb die Hitzeschmerzschwelle im betroffenen Areal nicht signifikant erhöht ist.

Zusätzlich zu der stärkeren Dezimierung der unmyelinisierten Nervenfasern in höherem Alter könnte die stärkere Beeinträchtigung thermischer C-Terminals bei PHN im Vergleich zu A δ -Kälterezeptoren dadurch entstehen, dass unmyelinisierte Nervenfasern durch das VZV stärker beeinträchtigt werden als die myelinisierten A δ -Fasern. Diese Annahme würde nicht mit

bisherigen Befunden übereinstimmen, die auf eine deutliche Reduktion der myelinisierten, im Vergleich zu unmyelinisierten, Afferenzen bei verschiedenen Formen neuropathischer Schmerzen (Koike et al., 2009) hinweisen. Allerdings wurde bereits in Abschnitt 2.1.2.1. beschrieben, dass PHN sich hinsichtlich positiver Symptome von anderen neuropathischen Erkrankungen unterscheidet. Daher könnten bei PHN auch andere Mechanismen zur Entstehung der Symptome beitragen als bei anderen neuropathischen Schmerzen.

Eine selektive Deafferenzierung der C-Wärmefasern im Unterschied zu den A δ -Kältefasern bei PHN wurde bisher weder in Biopsiestudien (siehe Abschnitt 2.2.3.4.) noch in QST-Untersuchungen berichtet (siehe Abschnitt 6.2.7. für eine ausführliche Diskussion der QST-Studien). Ein möglicher Grund dafür ist, dass die Deafferenzierung von C-Wärmefasern im intraindividuellen Vergleich, den die meisten Studien durchführten (siehe Abschnitt 6.2.7.), nicht so deutlich wird wie im Gruppenvergleich. Für diese Annahme spricht, dass in der vorliegenden Arbeit WDT im intraindividuellen Vergleich zwischen betroffenem und kontralateralem Areal nicht signifikant wurde. Der geringere Unterschied zwischen betroffenem und kontralateralem Areal liegt vermutlich darin begründet, dass auf beiden Körperseiten Faserverluste stattgefunden haben könnten (siehe die Diskussion zum kontralateralen Areal in Abschnitt 6.2.5.).

Insgesamt kann hinsichtlich WDT eine stärkere Beeinträchtigung unmyelinisierter C-Wärmefasern als myelinisierter A δ -Kältefasern bei PHN-Betroffenen vermutet werden. Die Erhöhung der Detektionsschwelle für Wärmereize wird in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, nicht aber im intraindividuellen Vergleich der PHN-Gruppe, signifikant. Es erscheint wahrscheinlich, dass im intraindividuellen Vergleich ebenfalls erhöhte Wärmedetektionsschwellen im kontralateralen Areal diesen Unterschied verdecken. Die stärkere Beeinträchtigung der C-Fasern bei PHN im Vergleich zu A δ -Fasern entsteht vermutlich durch einen höheren Verlust der unmyelinisierten Nervenfasern im Alter, wodurch sich eine zusätzliche Dezimierung durch die Reaktivierung des Varicella-Zoster-Virus bei diesen Fasern stärker auswirkt.

6.2.5.2. TSL im betroffenen und kontralateralen Areal

Differenzen zwischen den Arealen hinsichtlich TSL weisen auf eine Deafferenzierung sowohl von C-Wärmerezeptoren als auch von A δ -Kälterezeptoren hin (Rolke et al., 2006a,b) hin, da sowohl die Wärmedetektionsschwelle, an der C-Wärmefasern beteiligt sind (Bragard, 1995), als auch die Kälteerkennungsschwelle, die vermutlich durch A δ -Kälterezeptoren bestimmt wird (Bragard, 1995), mit diesem Test erfasst werden (siehe Abschnitt 2.3.1.). Eine signifikante Erhöhung von TSL im intraindividuellen Vergleich könnte darauf hindeuten, dass analog zu Befunden anderer QST-Untersuchungen (siehe Abschnitt 6.2.7.), eine Deafferenzierung sowohl

von C-Wärmefasern als auch von A δ -Kältefasern im betroffenen Areal, verglichen mit dem kontralateralen Areal, stattgefunden hat. Wie bereits in Abschnitt 2.2.3.5. beschrieben wurde, beschrieben Fields et al. (1998) bei PHN eine Gruppe von PHN-Betroffenen, in der dynamisch mechanische Allodynie mit Deafferenzierung kutaner Nervenfasern einhergeht (in Abschnitt 2.2.3.5. als „Gruppe B“ bezeichnet). Zahlreiche Hinweise aus vorherigen Studien haben Hinweise auf eine solche Deafferenzierung gegeben (siehe Abschnitt 2.2.3.5.). Im Unterschied zum Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 6.2.5.1.) machen sich offenbar im Vergleich zum kontralateralen Areal bei den Betroffenen sowohl C- als auch A δ -Verluste bemerkbar, allerdings nur bei der kombinierten Untersuchung beider Fasertypen (TSL). Im intraindividuellen Vergleich wurden weder Unterschiede bezüglich WDT noch hinsichtlich CDT signifikant. Dies könnte an Veränderungen der Sensibilität im kontralateralen Areal (siehe Abschnitt 6.2.5.) liegen. Im Unterschied zu dem vermutlich ebenfalls durch Faserverluste beeinträchtigten, kontralateralen Areal konnten im betroffenen Areal offenbar weniger stark erhöhte Detektionsschwellen für Wärme- und Kältereize gemessen werden. Es könnte daher sein, dass TSL durch den Wechsel zwischen der Erregung von C-Wärme- und A δ -Kältefasern Unterschiede zwischen betroffenem und kontralateralem Areal sensitiver erfasst als die Einzeltests.

Eine weitere, mögliche Erklärung für die selektive Erhöhung von TSL im Vergleich zu CDT und WDT liegt in einer Kompensation des Faserverlusts durch erhöhte Aufmerksamkeit. Wie Stammler et al. (2008) in ihrem fMRI-Experiment zeigen konnten, geht eine taktile Hypästhesie mit einer erhöhten Anforderung an die Aufmerksamkeit, symbolisiert durch eine geringere Aktivität des neuronalen Netzwerks für den so genannten „Standardmodus“, einher. Mit „Standardmodus“ („default mode“) wird der Ruhezustand des Gehirns bezeichnet. Die Desaktivierung dieses Netzwerks wurde von Stammler et al. (2008) als Hinweis darauf gesehen, dass zusätzliche Ressourcen zur Wahrnehmung der externen Stimuli benötigt und aus dem Netzwerk für den „Standardmodus“ rekrutiert werden. Es erscheint möglich, dass eine Deafferenzierung epidermaler, thermischer Nervenfasern zu erhöhten Anforderungen an die Aufmerksamkeit führen. Diese könnte sich in besonderer Weise auf eine Aufgabe auswirken, in der alternierende Anforderungen präsentiert werden.

Ein Einfluss antidepressiver und antikonvulsiver Medikation auf diesen Parameter ist nicht wahrscheinlich, da in der nachträglichen Analyse VI (siehe Anhang B5 auf der beigefügten CD) TSL auch in den Gruppen ohne solche Medikation signifikant wurde. Allerdings wurden die Unterschiede zwischen betroffenem und kontralateralem Areal in der Analyse ohne Personen mit opioider Medikation nur noch tendenziell signifikant (siehe Analyse VI in Anhang B5 auf der

beigefügten CD). Zudem beinhalten die beiden Analysen I und III die drei Betroffenen mit Hinweisen auf eine klinisch relevante Depression. Ein möglicher Einfluss opioider Medikation bzw. einer klinisch relevanten Depression könnte in einer Beeinflussung von Reaktionszeiten liegen. Beispielsweise fanden Klauenberg et al. (2008) in einer Studie mit der standardisierten QST-Batterie bei Personen mit der klinischen Diagnose einer aktuellen depressiven Episode eine signifikant erhöhte, aber noch im Konfidenzintervall liegende TSL bei den depressiven Patientinnen und Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Thermische und mechanische Detektionsschwellen waren unauffällig. Die erhöhte TSL wird von Klauenberg et al. (2008) als möglicher Hinweis auf verlängerte Reaktionszeiten der depressiven Personen bei der alternierenden Stimulusfolge in diesem Test angesehen. Auf Grund dieser Ergebnisse könnte die signifikante Erhöhung von TSL in der vorliegenden Arbeit auch als ein Ergebnis angesehen werden, das durch die drei Betroffenen mit Anzeichen einer möglichen Depression beeinflusst wurde. Auch ein Einfluss opioider Medikation auf die Reaktionszeiten kann nicht ausgeschlossen werden. Gegen die Annahme einer Beeinflussung der TSL-Unterschiede durch verlangsamte Reaktionszeiten spricht, dass der TSL-Unterschied zwischen den beiden Arealen auch ohne drei Personen mit Hinweisen auf eine klinisch relevante Depression bzw. ohne Personen mit der Einnahme von Opiaten tendenziell signifikant ist. Zudem sollten sich Reaktionszeitunterschiede nicht auf einen Unterschied innerhalb der Personen auswirken. Bei Klauenberg et al. (2008) wurden die erhöhten TSL-Werte bei Depressiven im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, nicht jedoch im intraindividuellen Vergleich zwischen linker und rechter Hand gemessen.

Ein weiterer Grund, warum die signifikant erhöhte TSL im intraindividuellen Vergleich vermutlich nicht durch eine Reaktionszeitverlängerung auf Grund von Medikamenten bzw. Depression entstanden ist, sondern mit der PHN in Beziehung zu stehen scheint, ist die signifikante, positive Korrelation zwischen TSL und den Schmerzeinschätzungen über die letzten 48 Stunden. Wie bereits für MDT und DMA diskutiert wurde, kann der positive Zusammenhang zwischen den Einschätzungen der Schmerzintensität und der TSL als Hinweis darauf gesehen werden, dass TSL mit dem Prozess der Schmerzverarbeitung zusammenhängt.

Zusammenfassend kann hinsichtlich TSL festgestellt werden, dass eine signifikante Erhöhung dieser Schwelle im betroffenen, verglichen mit dem kontralateralen, Areal vermutlich durch Verluste von A δ -Kälte- und C-Wärmefasern entsteht. Im intraindividuellen Vergleich wird nur hinsichtlich TSL, nicht aber mit Bezug auf WDT und CDT, eine signifikante Erhöhung gemessen, was daran liegen kann, dass vermutlich sowohl im betroffenen als auch im kontralateralen Areal Faserverluste stattgefunden haben. Ein Unterschied zwischen beiden

Arealen könnte daher möglicherweise nur in Tests auffallen, für die sowohl C-Wärme- als auch A δ -Kälterezeptoren rekrutiert werden müssen. Auch eine Rolle erhöhter Aufmerksamkeitsanforderungen bei TSL, unter denen sich Unterschiede zwischen den beiden Arealen bemerkbar machen könnten, ist denkbar.

Betrachtet man die QST-Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gemeinsam, so fällt eine teilweise, partiell schon angedeutete Diskrepanz zu bisherigen Befunden zu PHN auf. In Abschnitt 6.2.7. werden die wichtigsten Studien zu QST bei PHN mit der vorliegenden Arbeit verglichen und mögliche Gründe für die Differenzen angegeben.

6.2.6. Ergebnisse bisheriger QST-Studien zu PHN

In früheren QST-Studien zu PHN wurde die taktile Hypästhesie wenig beachtet, da vor allem die Funktion der C-Fasern bei PHN im Mittelpunkt stand (z. B. Baron & Saguer, 1995; Fields et al., 1998; Pappagallo et al., 2000; siehe auch Abschnitt 2.2.3.5.). Thermische Unterschiede und dynamisch mechanische Allodynie wurden dagegen häufig gefunden. In der folgenden Darstellung werden Studien, die PHN mittels QST untersucht haben, hinsichtlich ihrer Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit verglichen und mögliche Gründe für Unterschiede diskutiert. Die Reihenfolge der Studien erfolgt mit Ausnahme der letzten Studie chronologisch; die letzte dargestellte Untersuchung fand nicht nur an Betroffenen mit PHN, sondern an einer heterogenen Gruppe von Personen mit neuropathischen Schmerzen statt und wird daher am Schluss der Reihenfolge berichtet.

Nurmikko und Bowsher (1990) berichteten neben einer signifikanten Erhöhung taktiler Detektionsschwellen bei Personen mit Postherpetischer Neuralgie im betroffenen Areal auch signifikant erhöhte thermische Detektions- und Schmerzschwellen sowie signifikant erhöhte mechanische Schmerzschwellen, verglichen mit dem kontralateralen Areal. Dynamisch mechanische Allodynie wurde in 33 von 38 Fällen gemessen. An ihrer Studie nahmen insgesamt 42 PHN-Patientinnen und -Patienten teil, von denen 22 Personen PHN im Stirnbereich oder im Versorgungsgebiet des Nervus ophthalmicus (Augen) hatten. Die Betroffenen waren teilweise mediziert (Antikonvulsiva, Antidepressiva und / oder Analgetika, n = 28). Nurmikko und Bowsher (1990) fanden keinen Einfluss der Medikation auf die Detektions- und Schmerzschwellen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem fehlenden Einfluss opioider, antikonvulsiver oder antidepressiver Medikation auf MDT-Differenzen in der vorliegenden Studie (siehe Analyse VI in Anhang B5 auf der beigefügten CD). Die Tatsache, dass Nurmikko und Bowsher (1990) im Gegensatz zu der vorliegenden Studie signifikant erhöhte thermische Detektionsschwellen, Hitzeschmerzschwellen und mechanische Schmerzschwellen fanden, kann teilweise mit den strengen Kriterien der vorliegenden Studie hinsichtlich des Signifikanzniveaus

erklärt werden. Nurmikko und Bowsher (1990) verwandten offenbar in den Einzelvergleichen ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$, wohingegen die vorliegende Studie Einzelvergleiche gegen eine Bonferroni-Holmes-korrigierte Signifikanzgrenze von $p < 0,0038$ durchführte. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 wären in Analyse I zusätzlich zu TSL, MDT, MPT und DMA im intraindividuellen Vergleich auch WDT, CDT und MPS signifikant (siehe Tabelle 5.5). Der bei Nurmikko und Bowsher (1990) signifikante Unterschied zwischen den beiden Arealen hinsichtlich HPT ist allerdings auch auf dem Niveau von 0,05 in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant. Nurmikko und Bowsher (1990) fanden Unterschiede von etwa 3 °C mit Bezug auf die Hitzeschmerzschwelle zwischen betroffener und kontralateraler Seite. In der vorliegenden Studie beträgt dieser Unterschied weniger als 1 °C (siehe Tabelle 5.23). Es ist zu ergänzen, dass sich die Parameter der Thermostimulation zwischen den beiden Studien teilweise unterscheiden. So wurde in der vorliegenden Studie 1 °C Temperaturanstieg, ausgehend von 32 °C bei 9 cm² Thermodenfläche realisiert; bei Nurmikko und Bowsher (1990) variierten die Temperaturanstiege zwischen 0,5 und 1,5 °C, ausgehend von 30 °C. Die Thermodenfläche bei Nurmikko und Bowsher (1990) betrug 3,6 cm² für die QST im Gesicht und 10 cm² für die anderen Areale. Pertoovara (1999) konnte allerdings bei systematischer Variation von Basistemperatur und Rate des Temperaturanstiegs im Rahmen der hier berichteten Differenzen keinen Unterschied hinsichtlich der Hitzeschmerzschwellen bei sieben gesunden Personen finden. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass Differenzen mit Bezug auf die Parameter der Thermostimulation für die Unterschiede hinsichtlich HPT zwischen der Untersuchung von Nurmikko und Bowsher (1990) und der vorliegenden Arbeit verantwortlich sind.

Im Unterschied zur Hitzeschmerzschwelle ist zu vermuten, dass Wärme- und Kälteerkennungsschwellen durchaus von der geringeren Ausgangstemperatur bei Nurmikko und Bowsher (1990) beeinflusst wurden. Bei Nurmikko und Bowsher (1990) betrug die mittlere Wärmedetektionsschwelle 35 °C, d. h. 5 °C Differenz von der Basistemperatur (30 °C). In der vorliegenden Studie wurden durchschnittlich 3,46 °C Differenz zur Basistemperatur gemessen. Die Kälteerkennungsschwelle lag in der Studie von Nurmikko und Bowsher (1990) bei 28,8 °C, d. h. etwa 1,2 °C von der Basistemperatur entfernt; in der vorliegenden Studie betrug diese Differenz 2,2 °C. Dynamische Temperaturempfindungen, wie sie mit dem Test der Wärme- und Kälteerkennungsschwelle gemessen wurden, sind von der Ausgangstemperatur der Haut abhängig (Birbaumer & Schmitt, 2006). Eine geringere Ausgangstemperatur (wie bei Nurmikko und Bowsher, 1991) führt zu einer erhöhten Wärme- und einer verringerten Kälteerkennungsschwelle. Dies entspricht den Differenzen hinsichtlich Kälte- und Wärmedetektionsschwelle zwischen der Studie von Nurmikko und Bowsher (1990) und der vorliegenden Arbeit.

Der Unterschied zwischen den beiden Studien hinsichtlich Hitze- und mechanischer Schmerzschwellen könnte auf ein höheres mittleres Alter der Teilnehmenden bei Nurmikko und Bowsher (1990) zurückzuführen sein. Die Patientinnen und Patienten bei Nurmikko und Bowsher (1990) waren im Durchschnitt etwa $69,6 \pm 9,6$ Jahre alt, während das mittlere Alter der Teilnehmenden in der vorliegenden Untersuchung $62,8 \pm 10$ Jahre betrug. Unterschiede auf Grund einer längeren PHN-Dauer bei der Studie von Nurmikko und Bowsher (1990) erscheinen unwahrscheinlich, da sich die mittlere Dauer der PHN zwischen den beiden Studien vermutlich nicht signifikant unterscheidet ($32,6 \pm 25,4$ Monate bei Nurmikko und Bowsher, 1991, vs. $25,24 \pm 20,33$ Monate in der vorliegenden Arbeit). Gibson und Farrell (2004) sowie Verdú, Ceballos, Vilches und Navarro (2000) geben in ihren Überblicksartikeln nähere Informationen zu Veränderungen im nozizeptiven System und peripheren Nervensystem mit höherem Alter. Wie bereits erwähnt, wird ein Verlust von etwa 50% der unmyelinisierten und 35% der myelinisierten Nervenfasern im Alter zwischen 65 und 70 Jahren berichtet (Gibson & Farrell, 2004). Möglicherweise ist bei den Personen im Alter von durchschnittlich etwa 70 Jahren in der Studie von Nurmikko und Bowsher (1990) der Verlust myelinisierter Nervenfasern so weit fortgeschritten, dass Unterschiede zwischen den Gruppen deutlicher als in der hier beschriebenen, etwa sieben Jahre jüngeren, Stichprobe sind. Da räumliche Summation vermutlich einen Teil der altersbedingten Faserverluste kompensieren könnte (Gibson und Farrell, 2004), ist es denkbar, dass die Unterschiede zwischen den Arealen hinsichtlich thermischer Detektions- und Schmerzschwellen bei den Teilnehmenden der vorliegenden Studie noch teilweise kompensiert worden sind. Bei den sieben Jahre älteren Patientinnen und Patienten von Nurmikko und Bowsher (1990) könnten die Faserverluste dann möglicherweise nicht mehr durch räumliche Summation auszugleichen gewesen sein. Es scheint also durchaus erheblich zu sein, wie sich die entsprechenden Probandenkollektive unter Altersaspekten zusammensetzen.

Eine Alternativerklärung zu einem höheren Verlust an Nervenfasern in höherem Alter könnte eine Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmendem Alter darstellen (Birren & Fisher, 1995; Salthouse, 2000). Falls eine Reaktionsverlangsamung mit einer erhöhten kortikalen Verarbeitungszeit für externe Reize bei Älteren einhergeht (Salthouse, 2000), könnte dies bedeuten, dass Unterschiede in der Detektion thermischer Reize zwischen den beiden Körperseiten schlechter kompensiert werden. Daher könnten die Unterschiede zwischen betroffener und kontralateraler Seite in den Thermodentests bei den etwa sieben Jahre Älteren stärker akzentuiert werden. Gegen eine prinzipiell verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit in dieser Gruppe sprechen die Absolutwerte hinsichtlich der thermischen Schwellen bei Nurmikko und Bowsher (1990). Vor allem die Hitzeschmerzschwelle ist mit den Werten der vorliegenden

Studie in etwa vergleichbar. Die Hitzeschmerzschwelle im kontralateralen Areal betrug bei Nurmikko und Bowsher (1990) 43,2 °C, in der vorliegenden Studie wurde ein Mittelwert von 44,32 °C gemessen (siehe Tabelle XII in Anhang I).

Insgesamt lassen sich die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und den Befunden von Nurmikko und Bowsher (1990) demnach mit einem höheren Alter der Teilnehmenden bzw. einem möglicherweise unkorrigierten Signifikanzniveau für die Einzelvergleiche bei Nurmikko und Bowsher (1990) erklären. Auch Unterschiede zwischen den beiden Studien mit Bezug auf Parameter der Thermodontestung können eine Rolle spielen.

In einer weiteren Studie zu QST bei PHN führten Rowbotham et al. (1996b) an 18 PHN-Patientinnen und -Patienten (11 Frauen, 7 Männer, mittleres Alter: 77 Jahre, PHN zumeist im thorakalen Bereich) quantitative Thermotests (WDT, HPT und CDT) und den Test auf dynamisch mechanische Allodynie durch. Zusätzlich entnahmen sie Hautbiopsien der Teilnehmenden. Rowbotham et al. (1996b) stellten fest, dass die drei thermischen Schwellen signifikant im Vergleich zur kontralateralen Seite erhöht waren. Die Teilnehmenden zeigten zudem Anzeichen dynamisch mechanischer Allodynie. Allerdings hatten sieben der 18 Personen nur ein leichtes thermisches Defizit (< 1 °C) in allen drei Modalitäten. Vier Betroffene zeigten zudem verringerte Hitzeschmerzschwellen und somit Anzeichen einer Hitze-Hyperalgesie. Eine Korrelation der sensorischen Defizite mit dynamisch mechanischer Allodynie zeigte, dass eine Subgruppe der untersuchten Personen keine sensorischen Defizite, sondern eher Anzeichen einer erhöhten Sensibilität aufwies. Das höhere Alter der Teilnehmenden bei Rowbotham et al. (1996b) beeinflusste vermutlich die Unterschiede zur vorliegenden Arbeit hinsichtlich der mittleren Schmerzschwelle. Zudem wurde von Rowbotham et al. (1996b) für die Teilnehmenden eine höhere mittlere spontane Schmerzintensität auf der VAS (40 auf einer Skala von 0 bis 100) berichtet. Da, wie in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden konnte, eine signifikant positive Korrelation zwischen einigen QST-Parametern, beispielsweise DMA, und der Intensität von Spontanschmerzen besteht, könnte die höhere Intensität der Spontanschmerzen bei Rowbotham et al. (1996b) mit höheren sensorischen Beeinträchtigungen einhergehen. Ein solcher Zusammenhang zwischen Spontanschmerzen und Symptomen der QST könnte möglicherweise auch die erhöhte Sensibilität für schmerzhaft mechanische Reize bei Rowbotham et al. (1996b) erklären.

Trotz der teilweise zur vorliegenden Arbeit verschiedenen Ergebnisse für die Gesamtgruppe gibt die Studie von Rowbotham et al. (1996b) einen Hinweis darauf, dass auch in höherem Alter eine Subgruppe der Teilnehmenden (sieben von 18) keine hohen intraindividuellen Unterschiede hinsichtlich der thermischen Schwellen aufweist. Eine Korrelation zwischen Hitze-Hyperalgesie

und dynamisch mechanischer Allodynie wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, da auf Grund der geringen Stichprobe Fragestellungen zu Subgruppen schwierig statistisch zu prüfen sind.

Eine andere Studie zu QST an PHN-Betroffenen wurde von Attal et al. (1999) durchgeführt. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit des Lokalanästhetikums EMLA® bei elf PHN-Betroffenen untersucht. Attal et al. (1999) fanden eine signifikante Erhöhung taktiler Detektionsschwellen sowie erhöhte thermische Detektionsschwellen und eine erhöhte Hitzeschmerzschwelle im betroffenen Areal vor der Behandlung mit EMLA®. Die mechanischen Schmerzschwellen waren bei Attal et al. (1999), im Unterschied zu Nurmikko und Bowsher (1990), verringert. Auch bei Attal et al. (1999) war das Durchschnittsalter der Betroffenen mit $73,7 \pm 12,2$ Jahren höher als in der vorliegenden Arbeit. Daher könnten auch in der Studie von Attal et al. (1999) das höhere Alter und eine damit einhergehende, stärkere Auswirkung zusätzlichen Faserverlusts zu deutlicheren Unterschieden zwischen den beiden Testarealen geführt haben. Zusätzlich betrug die mittlere Schmerzintensität zu Testbeginn bei Attal et al. (1999) 51,5 auf einer VAS von 0 bis 100, was etwa 5,15 auf einer VAS von 0 bis 10 entspricht. In der vorliegenden Arbeit wurde die mittlere Schmerzintensität zu Testbeginn mit durchschnittlich $2,55 \pm 2,38$ auf der VAS von 0 bis 10 angegeben (siehe Abschnitt 5.1.). Die höhere Intensität der Spontanschmerzen bei Attal et al. (1999) könnte, wie bereits für Rowbotham et al. (1996b) vermutet, mit höheren sensorischen Beeinträchtigungen einhergehen. Ein solcher Zusammenhang zwischen Spontanschmerzen und Symptomen der QST könnte möglicherweise auch die erhöhte Sensibilität für schmerzhafte mechanische Reize bei Attal et al. (1999) erklären.

Pappagallo et al. (2000) führten bei 63 Teilnehmenden mit PHN eine Untersuchung thermischer Detektions- und Schmerzschwellen sowie dynamisch mechanischer Allodynie durch. Sie zeigten, dass die Gesamtgruppe deutlich erhöhte Schwellen für nicht-schmerzhafte und schmerzhafte thermische Reize im Vergleich zwischen betroffenem und kontralateralem Areal aufwies. Dynamisch mechanische Allodynie war bei 38 von 63 Personen messbar. Durch eine Aufteilung der Teilnehmenden in Personen mit trigeminaler PHN (im Gesichtsbereich, $n = 20$) und solche mit Schmerzen im thorakalen Bereich (d. h. am Brustkorb, $n = 29$) konnten Pappagallo et al. (2000) zeigen, dass PHN im Gesichtsbereich mit signifikant erhöhten Wärme- und Kälte-detektionsschwellen, aber nicht mit signifikant veränderten Hitze- und Kälteschmerzschwellen, verglichen mit dem kontralateralen Areal, einhergeht. Bei der Gruppe mit thorakaler PHN waren sowohl die thermischen Detektions-, als auch die thermischen Schmerzschwellen signifikant erhöht. Im Gegensatz zu Pappagallo et al. (2000) wurden in der vorliegenden Studie weder für alle PHN-Betroffenen (Analyse I) noch in einer Analyse, die nur

Patientinnen und Patienten mit PHN im Torsobereich einschloss (Analyse III), signifikant erhöhte thermische Schmerzschwellen im betroffenen, verglichen mit dem kontralateralen Areal, beobachtet. Auch die thermischen Detektionsschwellen waren im intraindividuellen Vergleich im betroffenen Torsobereich nicht signifikant erhöht. Ähnlich wie bei Attal et al. (1999) wurden von Pappagallo et al. (2000) durchschnittlich ältere Personen (mittleres Alter: 74 Jahre) mit höherer Schmerzintensität des Spontanschmerzes (VAS-Rating = $7,3 \pm 2,0$) untersucht als in der vorliegenden Studie. Vermutlich verwendeten Pappagallo et al. (2000) im Unterschied zur vorliegenden Arbeit ein unkorrigiertes Signifikanzniveau für die Einzelvergleiche, was zu mehr signifikanten Effekten führen könnte.

Pappagallo et al. (2000) fanden keine Hinweise auf einen Zusammenhang dynamisch mechanischer Allodynie mit intakter Wahrnehmung thermischer Stimuli. Dies interpretieren sie als einen Hinweis darauf, dass der hauptsächliche Mechanismus der PHN eine zentralnervöse Reorganisation, bedingt durch Deafferenzierungsprozesse, ist. In dieser Interpretation ist die Studie von Pappagallo et al. (2000) mit den Ansätzen der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Wasner et al. (2005) untersuchten 18 PHN-Patientinnen und -Patienten mit einem Durchschnittsalter von $74,2 \pm 10,2$ Jahren und einer mittleren PHN-Dauer von $71,6 \pm 53,6$ Monaten. Die Betroffenen hatten PHN in thorakalen ($n = 15$), zervikalen ($n = 1$) oder trigeminalen Segmenten ($n = 2$). Wasner et al. (2005) führten thermische QST und Axonreflextests für C-Fasern durch, mit denen die Vasodilatation und die Entstehung eines geröteten Kerns mit Quaddelbildung, einer so genannten „Wheal-and-flare reaction“ gemessen wurden. Wasner et al. (2005) konnten zwei Gruppen unterscheiden: eine Gruppe, bestehend aus sechs Personen („Erhaltene / sensitivierte Nozizeptoren“), zeigte im Vergleich zum homologen, kontralateralen Areal normale oder erhöhte Hitzeschmerzschwellen, keine signifikante Veränderung hinsichtlich der Wärmedetektionsschwellen und keine signifikante Veränderung im Axonreflextest. Die zweite Gruppe („beeinträchtigte Nozizeptoren“) hatte deutlich erhöhte oder nicht mehr vorhandene Hitzeschmerz- und Wärmedetektionsschwellen. Vasodilatation und „Wheal-and-flare reaction“ waren im Vergleich zur kontralateralen Seite signifikant beeinträchtigt. Im Unterschied zu Wasner et al. (2005) wurden bei den Teilnehmenden der vorliegenden Studie im Vergleich zwischen $T_{1_{bA}}$ und $T_{2_{kA}}$ keine signifikant erhöhten Wärmedetektions- oder Hitzeschmerzschwellen gefunden (siehe Tabelle 5.17). Daher scheinen alle Patientinnen und Patienten der vorliegenden Studie der „Gruppe mit erhaltenen / sensitivierten Nozizeptoren“ bei Wasner et al. (2005) anzugehören. Da bei Wasner et al. (2005) die Gruppe mit erhaltenen bzw. sensitivierten Nozizeptoren die kleinere der beiden ist, kann auch im Vergleich dieser Studie mit der vorliegenden Arbeit das höhere Alter bei Wasner et al.

(2005) eine Rolle gespielt haben. Auch die längere PHN-Dauer bei Wasner et al. (2005) könnte eine Rolle spielen. Zudem untersuchten Wasner et al. (2005) nur Personen, die eine dynamisch mechanische Allodynie aufwiesen. In der vorliegenden Studie wurden auch Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen dynamisch mechanischer Allodynie untersucht. Es ist noch nicht geklärt, ob dynamisch mechanische Allodynie mit erhöhter oder verringerter Sensibilität der C-Nozizeptoren einhergeht (siehe oben).

Whitton, Johnson und Lovell (2005) untersuchten 45 PHN-Betroffene und 45 alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollpersonen hinsichtlich der Vibrationsdetektionsschwellen am Processus styloideus ulnae (stabförmiger Knochenfortsatz am Handgelenk) und am Mittelfußknochen. Sie berichten eine signifikante Erhöhung der Vibrationsdetektionsschwelle in der PHN-Gruppe gegenüber den Kontrollpersonen in beiden Arealen. Der signifikante Unterschied wurde sowohl bei einer PHN-Gruppe im Alter von 55 bis 70 Jahren als auch einer PHN-Gruppe über 70 Jahren gefunden. In der vorliegenden Studie wurde kein Unterschied zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich VDT in T1_{bA} gefunden. Tabelle 5.24 zeigt, dass auch die VDT-Unterschiede am Handrücken gering sind. Zudem sind die Vibrationsdetektionsschwellen der PHN-Gruppe in der vorliegenden Arbeit deutlich niedriger als in der Studie von Whitton et al. (2005). Whitton et al. (2005) machten keine Angabe zu mittlerer Schmerzdauer oder -intensität bei ihren Teilnehmenden und beschrieben die Lokalisation der Schmerzen nicht näher. Daher kann nicht entschieden werden, ob die divergierenden Ergebnisse der beiden Studien an unterschiedlichen Stichprobencharakteristika lagen oder andere Ursachen haben könnten.

Baumgärtner, Magerl, Klein, Hopf und Treede (2002) untersuchten verschiedene Personen mit neuropathischen Schmerzen und Dysästhesie, darunter auch eine 75 Jahre alte Patientin mit PHN. Die QST-Messungen wurden im betroffenen und im kontralateralen Areal vorgenommen. Die Patientin mit PHN zeigte deutlich verringerte taktile Detektionsschwellen (gemessen mit von Frey Filamenten) sowie Hinweise auf wind-up und dynamisch mechanische Allodynie im betroffenen Areal. Zudem wurde bei ihr in diesem Areal eine signifikant erhöhte Schmerzsensitivität (gemessen mit MPS) beobachtet. Baumgärtner et al. (2002) schlossen aus ihren Untersuchungen, dass sich Patientinnen und Patienten mit neuropathischen Schmerzen und Dysästhesie unabhängig von der Ätiologie in zwei Gruppen einteilen lassen: Gruppe 1 zeigt Hypästhesie und Hypoalgesie, bei Gruppe 2, zu der die Patientin mit PHN gezählt wurde, können Anzeichen von mechanischer Hyperalgesie und dynamisch mechanischer Allodynie festgestellt werden. Diese Einteilung nach Symptomen entspricht dem Konzept einer mechanismusbasierten Klassifikation (Woolf et al., 1998; siehe Abschnitt 2.1.2.1.). Im

Gegensatz zu den Ergebnissen von Baumgärtner et al. (2002) wurde in der vorliegenden Studie bei 23 Teilnehmenden kein Fall einer signifikanten Verringerung taktiler Detektionsschwellen, dargestellt als z-standardisierte Werte im Vergleich zum kontralateralen Areal, beobachtet (siehe Tabelle 5.17). Stattdessen wurden bei 11 von 23 Personen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant *erhöhte* taktile Detektionsschwellen in T1_{bA} gemessen (siehe Tabelle 5.16). Dieses Ergebnis spricht im Gegensatz zu den Schlussfolgerungen von Baumgärtner et al. (2002) für eine Berücksichtigung der Ätiologie neuropathischer Schmerzen. Die bereits in Abschnitt 2.1.2.1. zitierte Studie von Attal et al. (2008) unterstützt diese Vorgehensweise, da von dieser Arbeitsgruppe deutliche Unterschiede der PHN hinsichtlich positiver Symptome im Vergleich zu anderen neuropathischen Schmerzen berichtet wurden. Dies könnte auf andere Symptomprofile für PHN als für andere neuropathische Schmerzen in der QST hindeuten.

In Tabelle 6.1 werden die Ergebnisse der einzelnen Studien noch einmal mit Bezug zur vorliegenden Arbeit zusammengefasst. Dabei beziehen sich Unterschiede zwischen den zitierten Studien und der vorliegenden Arbeit auf den intraindividuellen Vergleich in Analyse I (Analyse über alle PHN-Betroffenen der vorliegenden Arbeit), in dem TSL, MDT, DMA, MPT und VDT im betroffenen Areal gegenüber dem kontralateralen Areal signifikant erhöht waren.

Tabelle 6.1: Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger QST-Studien zu PHN mit Bezug zur vorliegenden Arbeit (Analyse I aller Teilnehmenden)

Studie	Ergebnisse im Vergleich zur vorliegenden Arbeit (☐ = Parameter wurde nicht erhoben, ☺ = Übereinstimmung mit vorliegender Arbeit ↑ = Parameter ist in beschriebener Studie signifikant erhöht ↓ = Parameter ist in beschriebener Studie signifikant verringert)	mögliche Gründe für Unterschiede (Aussagen im Vergleich zur vorliegenden Arbeit)
Nurmikko und Bowsher (1991) (Vergleich mit kontralateralem Areal)	CDT: ↑, WDT: ↑, TSL: ☐, PHS: ☐, CPT: ☐, HPT: ↑, MDT: ☺, MPT: ☺, MPS: ☐, DMA: ☺, WUR: ☐, VDT: ☺, PPT: ☐	- höheres Alter der Teilnehmenden - keine Messung von TSL, CPT, PHS, MPS, WUR, PPT
Rowbotham et al. (1996b) (Vergleich mit kontralateralem Areal)	CDT: ↑, WDT: ↑, TSL: ☐, PHS: ☐, CPT: ☐, HPT: ↑, MDT: ☐, MPT: ☐, MPS: ☐, DMA: ☺, WUR: ☐, VDT: ☐, PPT: ☐	- höheres Alter der Teilnehmenden - höhere Schmerzintensität - keine Messung von TSL, PHS, CPT, MDT, MPT, MPS, WUR, VDT, PPT
Attal et al. (1999) (Vergleich mit kontralateralem Areal)	CDT: ↑, WDT: ↑, TSL: ☐, PHS: ☐, CPT: ↑, HPT: ↑, MDT: ☺, MPT: ↓, MPS: ☐, DMA: ☐, WUR: ☐, VDT: ☐, PPT: ☐	- höheres Alter der Teilnehmenden - höhere Schmerzintensität - keine Messung von TSL, PHS, MPS, DMA, WUR, VDT, PPT
Pappagallo et al. (2000) (Vergleich mit kontralateralem Areal)	CDT: ↑, WDT: ↑, TSL: ☐, PHS: ☐, CPT: ↑, HPT: ↑, MDT: ☐, MPT: ☐, MPS: ☐, DMA: ☺, WUR: ☐, VDT: ☐, PPT: ☐	- höheres Alter der Teilnehmenden - keine Messung von TSL, PHS, MDT, MPT, MPS, WUR, VDT, PPT
Wasner et al. (2005) (Vergleich mit kontralateralem Areal)	2 Gruppen: 1. Gruppe: HPT: ↑, 2. Gruppe: HPT: ↓, WDT: ↓ in vorliegender Arbeit: HPT bei 3 Personen verringert, ansonsten unauffällig	- nur PHN-Betroffene mit DMA - längere PHN-Dauer - nur Messung von WDT, CDT, HPT
Whitton et al. (2005) (Vergleich mit Kontrollgruppe)	CDT: ☐, WDT: ☐, TSL: ☐, PHS: ☐, CPT: ☐, HPT: ☐, MDT: ☐, MPT: ☐, MPS: ☐, DMA: ☐, WUR: ☐, VDT (Handrücken): ↑, PPT: ☐	- fehlende Angaben bei Whitton et al. (2005) zu Alter und Schmerzintensität - nur Messung von VDT
Baumgärtner et al. (2002) (Vergleich mit kontralateralem Areal)	CDT: ☐, WDT: ☐, TSL: ☐, PHS: ☐, CPT: ☐, HPT: ☐, MDT: ↓, MPT: ☐, MPS: ↑, DMA: ☐, WUR: ↑, VDT: ☐, PPT: ☐	- nur eine Patientin untersucht, nur z-standardisierte Differenzen analysiert - nur Messung von MDT, MPS, WUR

Abkürzungen: CDT = Kälteerkennungsschwelle, WDT = Wärmedetektionsschwelle, TSL = thermische Unterschiedsschwelle, PHS = paradoxe Hitzeempfindungen, CPT = Kälteschmerzschwelle, HPT = Hitzeschmerzschwelle, MDT = mechanische Detektionsschwelle, MPT = mechanische Schmerzschwelle, MPS = mechanische Schmerzsensitivität, DMA = dynamisch mechanische Allodynie, WUR = windup-ratio, VDT = Vibrationsdetektionsschwelle, PPT = Druckschmerzschwelle

In diesem Vergleich anderer QST-Studien mit der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass für den Bereich der PHN-Patientinnen und -Patienten jünger als 65 Jahre bisher wenige Untersuchungen publiziert wurden. Offenbar scheint das jüngere Alter mit geringeren sensorischen Defiziten und höheren Kompensationsmöglichkeiten einherzugehen. Des Weiteren sind auf Grund der nicht unumstrittenen Definition von PHN bislang vor allem Studien mit einem strengen Kriterium hinsichtlich der Schmerzintensität ($VAS \geq 3$) durchgeführt worden. In Abschnitt 2.2.3.1. wurde beschrieben, dass ein Kriterium einer Schmerzeinschätzung ≥ 3 auf der VAS von 0 bis 10 für PHN, wie beispielsweise von Coplan et al. (2004) und Thyregod et al. (2007) vorgeschlagen wurde, nicht den vermutlich ebenfalls belastenden, milden Dauerschmerz berücksichtigt. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit das Kriterium für die Aufnahme von PHN-Betroffenen um den Dauerschmerz und um die Einnahme von verschreibungspflichtiger Schmerzmedikation erweitert (siehe Abschnitt 4.1.). Dies ging, wie beschrieben wurde, mit einer verringerten mittleren Intensität der Spontanschmerzen in der hier untersuchten PHN-Gruppe einher. Möglicherweise wurden durch dieses Vorgehen starke Unterschiede zwischen betroffenem und kontralateralem Areal in der QST wie sie beispielsweise bei den Patientinnen und Patienten von Attal et al. (1999) auftraten, vermindert. Die von Wasner et al. (2005) postulierte Unterscheidung zwischen Patientinnen und Patienten mit verringerter Sensibilität und solchen mit erhöhter Sensibilität der C-Nozizeptoren könnte in einer PHN-Gruppe im mittleren Alter von 60 Jahren nur bedingt zutreffen. Die vorliegende Arbeit weist auf einen stärkeren Erhalt bzw. bessere Kompensations- oder Reorganisationsmöglichkeiten der „jüngeren“ PHN-Betroffenen hin. Ein weiterer Unterschied zwischen der vorliegenden Arbeit und den meisten anderen der hier berichteten Studien scheint in den divergierenden Signifikanzgrenzen zu liegen. Die hier zitierten Studien haben zumeist ein Signifikanzniveau von 0,05 als Grenze angegeben, an der die jeweiligen Effekte gemessen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde das Signifikanzniveau von 0,05 (einseitig) um die Anzahl der durchgeführten Vergleiche korrigiert, wodurch ein deutlich strengeres Signifikanzniveau für Einzelvergleiche entstand (siehe Abschnitte 3.1. und 4.6.2.).

6.3. Diskussion der Verbindung von QST und EEG

Im Unterschied zu den QST-Ergebnissen wurde hinsichtlich der Hypothesen zur Verbindung zwischen QST und EEG lediglich ein signifikantes Ergebnis gefunden. Es handelt sich um eine signifikant negative Korrelation zwischen der Kältdetektionsschwelle (CDT) und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize. Dieses Resultat wird im folgenden Abschnitt diskutiert. Im Anschluss erfolgt eine Diskussion eines Ergebnisses, das in den Hypothesen nicht formuliert wurde, aber hinsichtlich der Einschätzung von Verbindungen zwischen QST- und EEG-

Ergebnissen als relevant eingeschätzt wird. Es handelt sich dabei um eine signifikant verringerte Anzahl gespürter Laserhitzereize bei der PHN-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis wird in Beziehung zu den Hitzeschmerzschwellen der QST gesetzt.

6.3.1. CDT und die Häufigkeit gespürter Laserhitzereize

In der vorliegenden Arbeit wurde eine signifikante, negative Korrelation der Kälteerkennungsschwelle (CDT) mit der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize beobachtet. Hinsichtlich CDT (siehe Abschnitt 6.2.6.) wurden keine signifikanten Unterschiede in einem Vergleich zwischen betroffenem und kontralateralem Areal (Hypothese 1) bzw. zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe (Hypothese 3) beobachtet. In der EEG-Messung wurde eine signifikant verringerte Häufigkeit gespürter Laserhitzereize in der PHN-Gruppe, verglichen mit den Kontrollpersonen, gemessen. Da bei der Stimulation winziger Hautareale im EEG-Experiment (siehe Abschnitt 4.5.2.4.) C- und A δ -Terminale aktiviert werden, kann eine Reduktion gespürter Laserhitzereize bei dieser Stimulation auf eine Deafferenzierung epidermaler Nervenfasern hinweisen. Franz (2009) berichtete eine deutliche Reduktion der Amplituden laser-evozierter Potenziale dahingehend, dass nur bei drei von 16 Teilnehmenden aus der PHN-Gruppe (im Unterschied zu neun von 16 Kontrollpersonen) LEP gemessen wurden, die dem Signal-Rausch-Kriterium der vorliegenden Arbeit entsprachen. Daher scheint es denkbar, dass die deutliche Reduktion der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize vor allem durch einen Verlust epidermaler A δ -Nervenfasern entsteht. Wie in Abschnitt 6.2.6. erläutert wurde, wird jedoch vermutet, dass ein stärkerer Verlust an C-Faser-Terminalen in höherem Alter zu einer stärkeren Beeinträchtigung dieser Fasern durch die PHN führen könnte. Somit kann anhand der reduzierten relativen Häufigkeiten gespürter Laserhitzereize ein Verlust nozizeptiver A δ - und C-Fasern vermutet werden. Die Funktion von nozizeptiven C- und A δ -Nervenfasern wird in der QST durch die Parameter CPT (A δ - und C-Nozizeptoren), MPT (A δ -Nozizeptoren) und HPT (A δ - und C-Nozizeptoren) gemessen (Rolke et al., 2006a,b; siehe Abschnitt 2.3.1.). Demzufolge wäre primär eine Korrelation der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize mit diesen Parametern zu erwarten. Bei einer signifikant negativen Korrelation zwischen CDT und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize ist zunächst kein direkter Hinweis auf einen inhaltlichen Zusammenhang der beiden Parameter erkennbar. Allerdings fanden Naha und Plaghki (2005), dass eine Abkühlung der Haut zu einer reduzierten Wahrnehmung von CO₂-Laserreizen führte. Sie postulierten einen Mechanismus, in dem die kältesensitiven A δ -Fasern (CDT) auf thermorezeptive, kältespezifische Projektionsneurone (COLD-Neurone) verschaltet werden, die nozizeptiven A δ - und C-Fasern (Häufigkeit gespürter Laserhitzereize) dagegen auf polymodale nozizeptive Neurone (HPC-Neurone). HPC-Neurone

werden von kurzen CO₂-Laserreizen aktiviert. COLD-Neurone projizieren vorrangig zum insulären Kortex, HPC-Neurone zum anterioren cingulären Cortex. Beide Neuronengruppen sind in Lamina I des Rückenmarks lokalisiert. Bei einer Stimulation mit einem Laserhitzeiz bei niedriger Hauttemperatur werden sowohl HPC- als auch COLD-Neurone aktiviert und COLD-Neurone inhibieren die an der LEP-Generation beteiligten HPC-Neurone (Treede, 2007). Nach Nahra und Plaghki (2005) besteht ein positiver Zusammenhang zwischen relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzeize und der Kälteerkennungsschwelle. Dieser kann über eine Inhibition der Information aus nozizeptiven A δ - und C-Fasern durch Kältereize in der spino-thalamo-kortikalen Bahn erklärt werden. Treede (2007) zufolge findet die Inhibition der HPC-Neurone durch die COLD-Neurone auf zentralnervöser (thalamokortikaler) Ebene statt (siehe Abbildung 3).

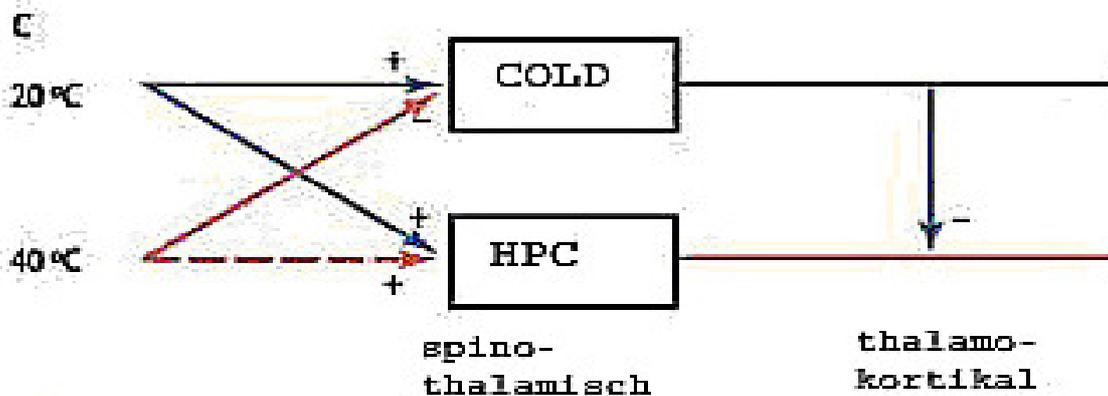


Abb. 6.3: Inhibition der HPC-Neurone durch COLD-Neurone auf zentralnervöser (thalamokortikaler) Ebene. C: Hauttemperatur in °C; COLD: Cold-Neurone, HPC: HPC-Neurone (siehe Text). Bei niedriger Hauttemperatur (20 °C) erregt eine Stimulation mit einem Laserhitzeiz (nicht eingezeichnet) sowohl COLD-Neurone als auch HPC-Neurone, wodurch die Inhibition der HPC-Neurone auf thalamokortikaler Ebene stattfindet. Eine Hauttemperatur von 40 °C führt zu einer Hemmung der COLD-Neurone. Dadurch erfolgt keine COLD-Neuron-beeinflusste Inhibition der HPC-Neurone (Quelle: Treede, 2007).

Eine höhere Kälteerkennungsschwelle könnte auf eine Deafferenzierung der kältesensitiven A δ -Fasern hinweisen. Ein solcher Verlust von Information aus den A δ -Kälterezeptoren könnte zu einer eingeschränkten Funktion der COLD-Neuron-beeinflussten Inhibition von HPC-Neuronen führen. Daher würde bei einer Deafferenzierung kältesensitiver A δ -Fasern eine verringerte Inhibition der HPC-Neurone im Falle niedriger Hauttemperatur erwartet. Dies würde bedeuten, dass eine positive Korrelation zwischen der Detektionsschwelle für Kältereize (höhere Werte weisen auf Deafferenzierung von A δ -Kältefasern hin) und der Wahrnehmung von Laserhitzeizen (höhere Werte weisen auf bessere Detektion der Laserhitzeize hin) erwartet wird. Ein Verlust von A δ -Kältefasern sollte die Möglichkeit einer Inhibition der HPC-Neurone über COLD-Neurone verringern und somit zu erhöhter Weiterleitung von Informationen über

Laserhitzereize führen. In der PHN-Gruppe der vorliegenden Untersuchung ist das Gegenteil der Fall. Die Korrelation zwischen CDT und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize ist signifikant negativ ($r = -0,722$; $p < 0,0033$), was bedeutet, dass ein Verlust von A δ -Kältefasern, auf den eine erhöhte CDT hindeutet, nicht, wie von Nahra und Plaghki (2005) bzw. Treede (2007) postuliert, zu einer geringeren Inhibition der HPC-Neurone führt, sondern zu einer verstärkten Inhibition dieser Neurone. Um zu kontrollieren, dass bei der PHN-Gruppe tatsächlich eine Umkehr eines physiologischen Mechanismus stattgefunden hat, wurde nachträglich die Korrelation zwischen CDT und relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzereize in der Kontrollgruppe gebildet (siehe Analyse VIII_Korrelationen_KG_rH_CDT in Anhang B5 auf der beigefügten CD). Bei den Kontrollpersonen bestand ein erwartungsgemäß positiver Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ($r = 0,446$; $p = 0,042$). Dies kann bedeuten, dass bei der PHN-Gruppe eine Umkehrung des ursprünglichen Mechanismus, d. h. einer Inhibition durch Information aus kältesensitiven A δ -Fasern, stattgefunden hat. Die negative Korrelation zwischen dem QST-Parameter CDT und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize bei einer Stimulation winziger Hautareale in der PHN-Gruppe liefert demnach einen weiteren Hinweis auf mögliche Mechanismen bei PHN. Die postulierte Veränderung der Inhibition von HPC-Neuronen durch COLD-Neurone kann zu einer Hemmung der HPC-Neurone durch reduzierte Information aus kältesensitiven A δ -Fasern zu führen. Bei Gesunden würde eine reduzierte Aktivität der kältesensitiven A δ -Fasern dagegen zu einer verringerten Hemmung durch COLD-Neurone führen. Die Umkehr des Mechanismus bei PHN könnte daraus entstehen, dass eine Deafferenzierung kältesensitiver A δ -Fasern zunächst zu einer Hyperaktivität der HPC-Neurone führt, da COLD-Neurone nicht mehr aktiviert werden und somit keine Inhibition der HPC- über COLD-Neurone stattfindet. Die Hyperaktivität der HPC-Neurone und der dadurch entstehende verstärkte nozizeptive Einstrom in subkortikale und kortikale Zentren des nozizeptiven Systems könnte eine Gegenregulation durch verstärkte inhibitorische Prozesse, beispielsweise GABA- oder glycinvermittelt, auslösen. Es ist bekannt, dass ein Verlust von Information aus sensorischen Kanälen zu Reorganisationsprozessen führen kann (Coderre et al., 1993; Flor et al., 1995; Weiss et al., 2004). Die hier postulierte Umkehr eines Prozesses, bei dem Information aus kältesensitiven A δ -Fasern zu einer Hemmung von HPC-Neuronen führt, kann einen möglichen Reorganisationsprozess darstellen. Diese zentralnervöse Veränderung scheint bei PHN offenbar bereits bei einer in der QST noch nicht erkennbaren Beeinträchtigung der kältesensitiven A δ -Fasern stattzufinden.

Da der beobachtete, signifikant negative Zusammenhang zwischen CDT und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize im kontralateralen Areal ($T2_{kA}$) bei der PHN-Gruppe nicht

zu beobachten war ($r = -0,049$; $p = 0,429$; siehe Abschnitt 5.3.2.), kann davon ausgegangen werden, dass der Mechanismus, der eine Umkehr von inhibitorischer zu exzitatorischer Aktivität der COLD-Neurone bewirkt, auf die betroffene Seite beschränkt bleibt. Allerdings ist auch in $T2_{kA}$ kein positiver Zusammenhang zwischen den beiden Parametern zu beobachten. In der Kontrollgruppe wird der positive Zusammenhang zwischen CDT und der relativen Anzahl gespürter Laserhitzereize in $T2_{kA}$ tendenziell signifikant ($r = 0,395$; $p = 0,065$; siehe Analyse VIII in Anhang B5 auf der beigefügten CD). Dies deutet darauf hin, dass in der Kontrollgruppe in beiden Arealen der beschriebene Mechanismus einer Inhibition von HPC-Neuronen durch COLD-Neurone stattfindet, wohingegen in der PHN-Gruppe dieser Mechanismus stark beeinträchtigt ist. Gründe für das Verfehlen der Signifikanzgrenze der erwarteten, positiven Korrelation in $T2_{kA}$ der Kontrollgruppe könnten darin liegen, dass der beschriebene Mechanismus der Inhibition von HPC-Neuronen durch COLD-Neurone bei Gesunden in der EEG-Messung der vorliegenden Arbeit nur etwa 19,9% Varianz in $T1_{bA}$ und 15,6% in $T2_{kA}$ aufklärt. Die positive Korrelation zwischen CDT und relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzereize könnte daher bei Gesunden eine untergeordnete Rolle spielen. Dagegen werden bei der PHN-Gruppe in $T1_{bA}$ 52,1% der Varianz eines der beiden Parameter durch den anderen erklärt. Das Muster der Korrelationen wird in der Analyse ohne Personen mit antikonvulsiver, antidepressiver oder opioider Schmerzmedikation (Analyse IV) repliziert, allerdings ohne das jeweils vorgegebene Signifikanzniveau zu erreichen, was vermutlich an der reduzierten Gruppengröße ($n = 10$ pro Gruppe) liegt (siehe Analyse VII in Anhang B5 auf der beigefügten CD).

Insgesamt deutet die Verbindung zwischen QST und EEG-Messung auf zentralnervöse Veränderungen, vermutlich in Form einer Veränderung inhibitorischer Prozesse für nozizeptive Informationen durch kältesensitive Nervenfasern, hin. Diese Veränderung führt zu einer erhöhten Hemmung von Informationen aus nozizeptiven Fasern bei erhöhten Kälteerkennungsschwellen, die auf einen Verlust kältesensitiver $A\delta$ -Fasern hindeuten. Ein solcher Mechanismus würde eine Umkehr der normalerweise stattfindenden Inhibition von HPC-Neuronen durch COLD-Neurone bedeuten. Da die Kälteerkennungsschwelle im betroffenen Areal der PHN-Gruppe nicht signifikant erhöht war, kann vermutet werden, dass der beschriebene Mechanismus bereits bei einem subklinischen Verlust von kältesensitiven $A\delta$ -Fasern besteht.

Außer der signifikanten, negativen Korrelation zwischen Kälteerkennungsschwelle und relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzereize wurden keine deutlichen, linearen Zusammenhänge zwischen den QST-Ergebnissen und ULEP-Amplituden oder Verhaltensdaten in der EEG-Untersuchung gefunden. Ein möglicher, zusätzlicher Hinweis auf einen Zusammenhang

zwischen QST- und EEG-Ergebnissen kann in der signifikanten Erhöhung von TSL und WDT (Hinweise auf eine Deafferenzierung wärmesensitiver C- und kältensensitiver A δ -Fasern) bei einer gleichzeitigen, deutlichen Reduktion der Anzahl gespürter Laserhitzereize gesehen werden. Die Resultate bezüglich WDT und TSL korrelierten jedoch nicht signifikant linear mit den ULEP-Amplituden bzw. Verhaltensdaten in der EEG-Untersuchung. Angesichts der erwarteten Zusammenhänge (siehe Abschnitt 3.2.) ist zu fragen, welche Gründe für die fehlenden Beziehungen zwischen der Mehrheit der QST-Parameter und der EEG-Resultate bestehen. Mögliche Gründe liegen in der unterschiedlichen Sensitivität der beiden Methoden. Dies soll im nächsten Abschnitt näher beleuchtet werden.

6.3.2. Unterschiedliche Sensitivität von QST und EEG

Die Analyse der späten und ultraspäten laser-evozierten Potenziale einschließlich der Anzahl gespürter Laserhitzereize führte zu dem Ergebnis, dass in der PHN-Gruppe insgesamt nur bei drei Personen mittlere LEP gemessen wurden, deren Amplituden dem geforderten Signal-Rausch-Verhältnis der Studie ($> 3:1$) entsprachen (bei einer Person im betroffenen und bei zwei Teilnehmenden im kontralateralen Areal). Die ULEP waren in den beiden Gruppen vergleichbar. Dieser Befund könnte auf eine Deafferenzierung nozizeptiver A δ -Nervenfaserverendigungen im betroffenen und kontralateralen Areal bei der PHN-Gruppe hindeuten, da sowohl eine allgemeine Deafferenzierung beider Fasertypen als auch unspezifische kortikale Prozesse, wie z. B. Aufmerksamkeit, sowohl LEP als auch ULEP betreffen müssten. Allerdings konnten in der QST keine Hinweise auf eine Deafferenzierung der nozizeptiven A δ -Nervenfaserverendigungen festgestellt werden. Dieser Unterschied zwischen EEG- und QST-Resultaten deutet darauf hin, dass die beiden Methoden unterschiedlich sensitiv in der Erfassung von Deafferenzierungsprozessen peripherer Nervenfasern sein könnten. Beispielsweise könnte eine räumliche Summation Verluste von A δ -Terminalen in den Thermodentests ausgleichen. Bei einer Stimulation durch eine Thermode mit 9 cm² Fläche, wie sie in der vorliegenden Arbeit realisiert wurde, können räumliche Summationsprozesse stattfinden, nicht aber bei einer Stimulation winziger Hautareale (0,15 mm²) mit einem Laserhitzereiz, wie sie in der vorliegenden Arbeit im EEG-Experiment vorgenommen wurde. Altersbedingte Verluste peripherer Nervenfasern (siehe Abschnitt 6.2.6.) können vermutlich durch räumliche Summation kompensiert werden (Gibson und Farrell, 2004). Bei den PHN-Patientinnen und -Patienten der vorliegenden Studie könnte daher ein partieller Verlust peripherer Nozizeptoren stattgefunden haben, ohne dass die QST Hinweise auf eine solche Deafferenzierung gibt. Für diese Annahme spricht auch, dass der einzige QST-Parameter, für den in allen Analysen eine signifikante Erhöhung gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet wurde, die taktile Detektionsschwelle war.

Dieser Test erlaubt ebenfalls nur minimale räumliche Summation durch die kleine Fläche der von Frey Filamente (0,30 bis 0,45 mm²).

Insgesamt deuten die signifikant verringerten LEP-Amplituden der PHN-Gruppe im betroffenen und im kontralateralen Areal im EEG-Experiment auf eine Deafferenzierung epidermaler A δ -Nozizeptoren hin. Da in den QST-Ergebnissen lediglich eine signifikante Erhöhung von TSL (Hinweis auf eine Deafferenzierung von thermischen C- und A δ -Nervenfasern) beobachtet wurde, geben die QST-Daten keinen deutlichen Hinweis auf eine Deafferenzierung der A δ -Nozizeptoren. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Befunde kann in Prozessen räumlicher Summation vermutet werden, die vorhandene Defizite bei einer Stimulation größerer Flächen wie in der QST ausgleichen könnten. Somit kann die Stimulation winziger Hautareale mit einem Laserhitzereiz, verbunden mit der Analyse später und ultraspäter laser-evozierter Potenziale als eine Methode angesehen werden, die mögliche epidermale Faserverluste bei PHN früher erkennen lässt als die großflächigere Stimulation mit der QST-Thermode. Da die Stimulation winziger Hautareale epidermale C- und A δ -Nozizeptoren, nicht jedoch taktile A β -Rezeptoren erregt, kann eine Ergänzung dieser Methode um die QST, vor allem um die Tests taktiler A β -Fasern (Test der Wahrnehmung für von Frey Filamente, Vibrationsdetektionsschwelle) zu einer sensitiven Erfassung der verschiedenen Fasertypen führen.

Die hier berichteten Ergebnisse hinsichtlich QST und EEG geben Hinweise auf mögliche zentralnervöse Veränderungen bei postherpetischer Neuralgie. Allerdings lassen sich hinsichtlich beider hier verwendeter Methoden, d. h. QST und EEG, auch Kritikpunkte formulieren. Im nächsten Abschnitt soll daher eine Einschätzung der in dieser Studie durchgeführten Messungen vorgenommen werden. Dabei sollen QST, EEG und die vorgenommenen Analysen zur Kontrolle potenzieller Störeinflüsse thematisiert werden

6.4. Methodische Anmerkungen zur Studie

6.4.1. QST zur Untersuchung bei neuropathischen Schmerzen

Die QST ist eine standardisierte Methode zur Untersuchung somatosensorischer Wahrnehmungen (Rolke et al., 2006a,b; siehe Abschnitt 2.3.1.) und wird von der Europäischen Gemeinschaft der Gesellschaften für Neurologie (EFNS) besonders zur Überprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten mit Bezug auf Allodynie und Hyperalgesie empfohlen (Crucchi et al., 2004). Diese Methode wurde bereits in verschiedenen Studien zur Untersuchung möglicher Mechanismen bei chronischen Schmerzen eingesetzt. Auch vom „Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)“ wird die QST zur Quantifizierung von

Symptomen genutzt und empfohlen (Treede, 2008). Allerdings darf eine Interpretation der QST-Ergebnisse nicht vernachlässigen, dass es sich bei dieser Art von Testung um eine psychophysiologische Messung handelt, bei der Faktoren wie Erwartung, Aufmerksamkeit und motorische Fähigkeiten der Teilnehmenden einen Einfluss auf die Ergebnisse haben können (Hansson et al., 2007). Vor allem die für thermische Schwellen verwendete „method of limits“ wurde in einer Vergleichsstudie von Yarnitsky und Sprecher (1994) gegenüber reaktionszeitunabhängigen Methoden hinsichtlich ihrer Reliabilität als unterlegen eingestuft.

Eine Studie von Park, Wallace und Schulteis (2001) konnte dagegen eine hohe Reliabilität der QST-Thermodentests bei 19 untersuchten, gesunden Personen zeigen. Zusätzlich berichteten Park et al. (2001) eine hohe Zuverlässigkeit der von Frey Filamente, was von Johansson, Vallbo und Westling (1980) ebenfalls festgestellt wurde.

Eine Reliabilitätsprüfung der gesamten QST durch Geber et al. (2007) zeigte hohe Korrelationen sowohl hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität ($r = 0,84$), die ähnliche Ergebnisse bei einer Messwiederholung erfasst, als auch der Inter-Observer-Reliabilität ($r = 0,86$), mit der übereinstimmende Messergebnisse bei verschiedenen Versuchsleitenden quantifiziert werden. Durch die deutschlandweite Erhebung von Normdaten für die Einschätzung von QST-Ergebnissen (Rolke et al., 2006a) und die Anforderung einer Zertifizierung für Arbeitsgruppen, die sich als „QST-Labore“ bezeichnen möchten (Geber et al., 2009), wird eine hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen angestrebt. Auch für die vorliegende Arbeit hielten sich die Durchführenden streng an das standardisierte Vorgehen bei der QST, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der QST-Studie mit anderen QST-Untersuchungen zu chronischen Schmerzen gewährleisten zu können.

Erwartungseffekte können Ergebnisse deutlich beeinflussen, wie die Mehrheit der Placebostudien zeigt (Moerman, 2006). In der vorliegenden Studie ist ein solcher Effekt möglich, da die Betroffenen wussten, dass sensorische Auffälligkeiten gesucht werden, die mit der PHN einhergehen. Möglicherweise haben die PHN-Patientinnen und -Patienten erwartet, in den QST-Ergebnissen quantifizierbare sensorische Defizite zu erkennen. Gegen eine solche Annahme sprechen allerdings die Ergebnisse, in denen statt der zu erwartenden, deutlichen thermischen Defizite vor allem eine taktile Hypästhesie quantifiziert werden konnte.

Eine größere Herausforderung als Fragen der Standardisierung, Reliabilität oder Erwartungseffekte stellen bei der QST die Interpretation der gefundenen Symptome und die Rückschlüsse auf dahinter liegende Mechanismen dar. Vor allem bei Hinweisen auf zentralnervöse Veränderungen bedarf es zusätzlicher Unterstützung durch neurophysiologische Daten, beispielsweise der Messung kortikaler Aktivierung mittels EEG und fMRT. Truini et al.

(2008) erhoben beispielsweise bei 41 PHN-Patientinnen und -Patienten mit ophthalmischer PHN zusätzlich zu den ULEP den Blinkreflex (zur Erfassung der Aß-Funktion) und verschiedene sensorische Schwellen. Sie maßen taktile Detektionsschwellen, mechanische Schmerzschwellen auf Nadelstichreize, thermische Hypästhesie, dynamische mechanische Allodynie, Kälteallodynie und erfassten Symptome der Spontanschmerzen (Paroxysmaler Schmerz, Juckreiz und Dauerschmerz). Truini et al. (2008) fanden bei PHN zwar Auffälligkeiten in den verschiedenen Tests, diese korrelierten jedoch nicht miteinander. Zudem korrelierten neurophysiologische, aber nicht die in sensorischen Tests gefundenen, Auffälligkeiten mit der Schmerzintensität. Auf Grund einiger methodischer Differenzen der Studie von Truini et al. (2008) zur vorliegenden Arbeit (PHN nur im Gesichtsbereich, keine Hinweise auf standardisierte QST-Durchführung, höheres Alter der PHN-Gruppe, nur intraindividuelle Vergleiche) können die Ergebnisse nicht direkt verglichen werden. Es zeigt sich jedoch, dass neurophysiologische Daten vermutlich die Defizite bei PHN sensitiver erfassen als sensorische Tests. Dennoch konnten Truini et al. (2008) keine Korrelation dynamisch mechanischer Allodynie mit den neurophysiologischen Daten messen, weshalb sie annehmen, dass verschiedene, distinkte pathophysiologische Prozesse zum Schmerz bei PHN beitragen. Diese Interpretation legt wiederum eine Verknüpfung von EEG- und QST-Messungen bei PHN nahe, um ein möglichst umfassendes Bild der Symptomkombinationen zu erhalten. Auch eine Vermutung peripherer Prozesse wie Deafferenzierung oder Hypererregbarkeit der Nozizeptoren anhand von QST-Daten erfordert neurophysiologische Unterstützung. Dies kann beispielsweise über eine zusätzliche Entnahme von Hautbiopsien realisiert werden (z. B. Rowbotham et al., 1996b).

Zusammenfassend kann für die QST festgestellt werden, dass diese psychophysiologische Methode eine Grundlage zur Hypothesenbildung über mögliche, zugrunde liegende Mechanismen geben kann. Nach Baron und Tölle (2009) sollte die QST „messen, was messbar ist...“, d. h. eine umfassende Analyse der Defizite im sensiblen Bereich und positiver Schmerzsymptome vornehmen. Weitere Messungen, beispielsweise die Erhebung später und ultraspäter laser-evozierter Potenziale, bildgebende Untersuchungen oder invasive Verfahren, sollen direkte Unterstützung für die Annahmen der QST über mögliche Mechanismen liefern. Erst nach einer Erforschung der Mechanismen für Symptome, die mittels QST erfasst werden können, kann dieses non-invasive Verfahren allein zu einer Bestimmung der für die Symptome verantwortlichen Mechanismen genutzt werden.

6.4.2. Messung von LEP und ULEP

Eine differenzierte Auseinandersetzung mit der Methode der LEP- und ULEP-Messung im EEG wurde von Franz (2009) vorgenommen. Hier seien die wichtigsten Punkte nur überblicksartig genannt.

Die Erhebung der LEP und ULEP ist mit einem hohen Zeitaufwand verbunden, der älteren Personen, vor allem solchen mit chronischen Schmerzen, häufig Schwierigkeiten bereitet. Die Teilnehmenden der vorliegenden Arbeit empfanden die Dauer der Messung, damit verbundene Anforderungen an Aufmerksamkeit und Konzentration, die aufwändige Prozedur der EEG-Vorbereitung sowie die Stimulation nozizeptiver Afferenzen als unangenehm. Trotz der Dauer des Experiments wurden in der vorliegenden Arbeit durch die verringerte Sensibilität der Teilnehmenden für die Laserhitzereize häufig zu wenige Daten erfasst, um ein stabiles Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen. Eine Verlängerung des EEG-Experiments zur Optimierung der Datenmenge wäre den Teilnehmenden jedoch vermutlich nicht zuzumuten. Methoden einer Verringerung der Belastung könnten in einer Verteilung von Sitzungen pro Person auf mehrere Tage oder in einer weniger aufwändigen EEG-Ableitung (beispielsweise nur neun statt 64 Elektroden) liegen. Auswertungsstrategien, die eine Beeinflussung von Reaktionszeiten durch das höhere Alter oder die chronischen Schmerzen umgehen, sollten ebenfalls zu einer besseren Ausnutzung der Hinweise aus den EEG-Untersuchungen führen. Denkbar könnte zum Beispiel ein Verzicht auf die Reaktion sein. Eine solche Methode kann zu einer Verkürzung der Einzeldurchgänge und somit zu mehr Durchgängen bei gleicher Dauer des Experiments führen. Allerdings führt die reaktionszeitbasierte Auswertung auf den Reiz hin zu einer zuverlässigen Trennung von A δ - und C-Fasern, wohingegen eine Stimulation winziger Hautareale ohne Reaktionszeitaufgabe auf Wahrscheinlichkeitsschätzungen (Qiu, Inui, Wang, Tran & Kakigi, 2003) beruht und daher weniger genau ist (Weiss et al., 2008). Zudem zeigt die Reaktion einer Person an, dass sie den Stimulus gespürt hat, was die Interpretation der Daten erleichtert.

Die Unterteilung der LEP und ULEP nach Reaktionszeiten könnte zudem durch die langsamere Reaktion bei älteren Personen beeinflusst werden (Salthouse, 2000). Eine generelle Reaktionszeitverlangsamung der älteren Stichprobe führt zu einer erschwerten Differenzierbarkeit der „kurzen“ und „langen“ Reaktionszeiten, indem die „kurzen“ (A δ -assoziierten) sich zeitlich nach hinten verschieben und mit den „langen“ (C-assoziierten) Reaktionszeitverteilungen überlappen. Letztere könnten, möglicherweise bedingt durch Deckeneffekte, nicht in gleichem Maße zeitlich nach hinten versetzt werden. Die bei jüngeren Personen sehr zuverlässige Methode der Unterteilung nach Reaktionszeiten (Bragard et al., 1996; Opsommer et al., 2001; Weiss & Miltner, 2006) könnte bei älteren Personen durch eine weniger

eindeutige Trennung der Verteilungen erschwert sein. Eine weitere Schwierigkeit der reaktionszeitbasierten Auswertung von LEP und ULEP bei PHN liegt darin, dass bei dieser Erkrankung häufig Areale im Bereich des Torsos betroffen sind. Areale im Bauch- oder Rückenbereich befinden sich teilweise nah an der Wirbelsäule, weshalb der Weg der nozizeptiven Information in den peripheren C- und A δ -Fasern stark verkürzt ist. Die Weiterleitung in den peripheren A δ - und C-Fasern mit den entsprechend unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten (10 - 15 m/s für A δ - Fasern und 0,5 – 2,9 m/s für C-Fasern, Weiss & Miltner, 2006) ist jedoch ein zuverlässiges Merkmal zur Trennung von A δ - und C-Fasern. Unterschiede in der spinothalamischen und kortikalen Verarbeitungszeit wurden zwar berichtet, basieren allerdings auf mathematischen Berechnungen (Kakigi & Shibasaki, 1991; Tran et al., 2002), wohingegen die peripheren Leitungsgeschwindigkeiten direkt gemessen wurden (Birbaumer & Schmidt, 2006). Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen die Annahme einer weniger deutlich bimodalen Verteilung bei kurzen Abständen zur Wirbelsäule. In der vorliegenden Studie waren die betroffenen Areale zur Wirbelsäule durchschnittlich 25,8 cm (4,5 bis 44 cm) entfernt, was im Vergleich zu Messungen an den Extremitäten (z. B. etwa 70 cm bei Messungen am Handrücken) deutlich verringert ist. Bei drei Betroffenen befand sich das betroffene Areal weniger als 10 cm von der Wirbelsäule entfernt. Bei keiner der drei Personen wurde eine bimodale Verteilung der Reaktionszeiten beobachtet. Insgesamt konnte eine deutliche Lücke zwischen zwei Verteilungen im Reaktionszeithistogramm nur bei einem Patienten und einer Kontrollperson beobachtet werden (siehe Franz, 2009). Bei dieser offenkundig weniger deutlich bimodalen Verteilung der Reaktionszeiten müssen alternative Möglichkeiten einer Trennung C- und A δ -Faser-bezogener Reaktionen gefunden werden. Beispielsweise könnten Reaktionszeiten, die in der Mitte zwischen zwei Reaktionszeitverteilungen liegen, nicht mit in die Auswertung eingeschlossen werden. Ein solches Vorgehen führt jedoch zu einem Verlust von Trials, die verwendet werden können und somit zu einem schwächeren Signal, dessen Signal-Rausch-Verhältnis ungenügend für eine weitere Analyse sein könnte. Eine mögliche Lösung könnte in einer erhöhten Anzahl von Durchgängen liegen, die jedoch von den Betroffenen vermutlich schwer toleriert werden könnte (siehe oben).

Ein weiterer kritischer Punkt mit Bezug auf die ULEP in der vorliegenden Studie ist, dass die Korrelation zwischen ULEP-Amplitude und VAS über die letzten 48 Stunden nicht signifikant wurde (siehe Abschnitt 5.3.1.). Die Frage nach klinischer Bedeutsamkeit der ULEP bei PHN kann daher für unsere Studie, vermutlich auch auf Grund der geringen Stichprobengröße, nicht eindeutig bejaht werden. Allerdings konnte ein Ergebnis der Analyse von Verbindungen

zwischen EEG und QST (signifikant negative Korrelation zwischen CDT und relativer Häufigkeit gespürter Laserhitzereize) in der vorliegenden Arbeit einen wichtigen Hinweis auf mögliche zentralnervöse Veränderungen geben. Zudem deutet die deutliche Amplitudenminderung der LEP auf eine hohe Sensitivität der laser-evozierten Potenziale zur Diagnostik von Faserverlusten bei PHN hin. Daher wird vermutet, dass die Untersuchung von LEP und ULEP bedeutsame Zusatzinformationen zur Pathophysiologie bei PHN bieten kann.

Insgesamt kann die Messung von LEP und ULEP und die Trennung der beiden Potenziale auf der Basis individueller Reaktionszeitverteilungen als eine aufwändige Untersuchung beschrieben werden, die bei älteren Personen und rückenmarksnaher Stimulation zudem mit einer erschwerten Differenzierung der LEP und ULEP einhergeht. QST-Hinweise auf eine mögliche Deafferenzierung bestimmter Nervenfasern sind jedoch vermutlich durch räumliche Summationsprozesse erst bei deutlicheren Beeinträchtigungen messbar als Anzeichen einer solchen Deafferenzierung in der Analyse von LEP bzw. der zugehörigen Verhaltensdaten. Die Stimulation winziger Hautareale zur selektiven Messung von ULEP könnte auf Grund der kleinen Stimulationsfläche (Weiss & Miltner, 2006) sogar Hinweise auf eine Deafferenzierung einzelner Nervenfasern geben. Daher liefert die EEG-Methode wichtige Hinweise auf mögliche, zentralnervöse Korrelate der Symptome und somit Aufschlüsse über mögliche Mechanismen der Schmerzen bei PHN-Betroffenen. Eine EEG-Analyse in Verbindung mit der QST führt zu einer sensitiven Erfassung möglicher Faserverluste bei PHN, weshalb auf diese Untersuchung nicht verzichtet werden sollte. Durch eine höhere Anzahl an Stimulationen als in der vorliegenden Arbeit könnten die Erträge dieser Untersuchung noch wertvoller werden. Da Patientinnen und Patienten trotz der vermutlich hohen Relevanz einer kombinierten Untersuchung vor dieser häufig zurückschrecken, sollten alle verfügbaren Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um die Untersuchungszeit zu verkürzen und zu einer Verringerung der subjektiven Belastung Teilnehmender durch die EEG-Messung beizutragen.

6.4.3. Analysen I bis IV zur Kontrolle möglicher Störvariablen

In der vorliegenden Studie wurden vier Analysen durchgeführt, um einen möglichen Einfluss von Störvariablen auf die Ergebnisse zu kontrollieren. Diese Zusatzanalysen hätten durch eine strengere Selektion der Stichprobe im Vorfeld der Studie vermieden werden können. Eine Selektion wurde jedoch aus verschiedenen Gründen nicht vorgenommen, die nun erläutert werden.

Depression und Schmerz

In der vorliegenden Arbeit erreichten zwei Patientinnen und ein Patient Werte in mindestens einem Depressionsfragebogen, die auf eine klinisch relevante Depression hindeuten. Apkarian et al. (2009) beschrieben, dass Depression und Rückenschmerz korrelieren und Depression als einer der stärksten Prädiktoren für die Entwicklung von chronischem Rückenschmerz gilt. Allerdings erscheint es auf Grund der weiteren Angaben der Personen unwahrscheinlich, dass bei ihnen eine Depression zu einer Entwicklung der PHN beigetragen hat, da keine depressive Erkrankung in der Vorgeschichte angegeben wurde. Vielmehr fühlten sich alle drei Personen stark durch die Schmerzen beeinträchtigt; beispielsweise hatten die beiden Patientinnen die höchsten VAS-Einschätzungen der Stichprobe. Dworkin und Gitlin (1991) sowie Craig (2006) zufolge kann nicht nur eine depressive Erkrankung zu einer stärkeren Anfälligkeit für schmerzbezogene Klagen führen (Bär et al., 2005), sondern umgekehrt auch eine chronische Schmerzerkrankung depressive Symptome begünstigen. Bei chronischen, unter anderem neuropathischen, Schmerzen wurde eine vergleichbar deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität gemessen wie bei Personen mit tödlicher Krebserkrankung (Fredheim et al., 2008). Daher kann eine Verschlechterung der Stimmung bis hin zu depressiven Symptomen bei chronischen Schmerzen als mögliches Korrelat einer wahrgenommenen Verringerung in der Lebensqualität vermutet werden.

Den obigen Ausführungen folgend, wurden Anzeichen einer klinisch relevanten Depression als eine mögliche Begleiterscheinung der chronischen Schmerzen angesehen. Daher wurden Personen mit Hinweisen auf eine möglicherweise durch die Schmerzen verstärkte depressive Symptomatik in Analyse I belassen. Um Konfundierungen auf Grund veränderter Reaktionszeiten (Iakimova et al., 2008; Schrijvers et al., 2008) auszuschließen, wurde allerdings eine zweite Analyse ohne die Personen mit Hinweisen auf depressive Symptome durchgeführt.

Stichprobenhomogenität

Die meisten der in Abschnitt 6.2.7. beschriebenen Studien nahmen keine Unterteilung nach Lokalisation der PHN vor. Dennoch können Einflüsse der Lokalisation nicht ausgeschlossen werden. Gibson und Farrell (2004) weisen auf unterschiedliche Innervation verschiedener proximaler oder distaler Areale hin. Daher könnte eine heterogene Stichprobe hinsichtlich des Stimulationsortes zu einer Unterschätzung von Effekten führen. Eine Trennung von Personen mit PHN im Stirnbereich und Teilnehmenden mit PHN im Torsobereich sollte eine solche Reduktion möglicher Effekte aufzeigen. Allerdings wurde in die erste Analyse die gesamte Stichprobe eingeschlossen, da in einer größeren Stichprobe eher statistisch signifikante

Unterschiede gefunden werden können und da unabhängig von der Lokalisation das Bild einer Postherpetischen Neuralgie mit spezifischen sensorischen Symptomen, für die Gesamtgruppe oder für Subgruppen, verbunden sein müsste. Zudem wurde durch eine Stimulation der Kontrollpersonen in vergleichbaren Arealen der Heterogenität der PHN-Gruppe im interindividuellen Vergleich entsprochen.

Aufnahme medizierter PHN-Patientinnen und -Patienten

Wie in Abschnitt 6.2.1. beschrieben wurde, berichtete eine größere Anzahl der Teilnehmenden eine Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf die Testergebnisse haben könnten. Zusatzanalysen der PHN-Gruppe ohne diese Betroffenen wurden in Abschnitt 6.2.1. näher erläutert und zeigten, dass der Einfluss dieser Medikation auf die Ergebnisse eher gering zu sein scheint. Die Einnahme verschreibungspflichtiger Schmerzmedikamente wurde in der vorliegenden Arbeit als integraler Bestandteil der PHN angesehen, der auf eine starke Beeinträchtigung der Betroffenen hinweist (siehe Tabelle 4.1). Daher wurden diese Betroffenen in Analyse I mit aufgenommen. Dieser Einschluss von Betroffenen mit zentralnervös wirksamer Schmerzmedikation entspricht der Mehrheit der in Abschnitt 6.2.7. beschriebenen Studien zu PHN.

7. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurden Quantitative Sensorische Tests (QST) und EEG-Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit Postherpetischer Neuralgie sowie alters- und geschlechtsparallelisierten Kontrollpersonen durchgeführt. Ziel der Untersuchung war, sensorische Symptome bei dieser Erkrankung zu spezifizieren und mit Korrelaten der zentralnervösen Verarbeitung in Beziehung zu setzen. Die Ergebnisse zeigen vor allem Anzeichen einer verringerten Wahrnehmung taktiler Reize („taktile Hypästhesie“) sowie einer dynamisch mechanischen Allodynie bei den Betroffenen. Taktile Hypästhesie kann auf eine Deafferenzierung myelinisierter Nervenfasern hinweisen, die zu Sensitivierungsprozessen, vergleichbar mit kortikaler Reorganisation, führen kann. Eine Alternativerklärung besteht in einer Inhibition taktiler Information durch nozizeptiven Einstrom. Dynamisch mechanische Allodynie wird mit einer Sensitivierung der WDR-Neurone in Verbindung gebracht. Da die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf eine Kombination zwischen taktiler Hypästhesie und dynamisch mechanischer Allodynie hinweisen, erscheinen Prozesse möglich, bei denen Veränderungen der rezeptiven Felder spinaler WDR-Neuronen stattfinden, auf die nozizeptive und taktile Reize konvergieren. Eine solche Kombination verringerter taktiler Detektionsschwellen mit einer schmerzhaften Wahrnehmung taktiler Reize wurde bislang noch nicht als charakteristisches Merkmal Postherpetischer Neuralgie berichtet.

Zusätzlich zu taktiler Hypästhesie und dynamisch mechanischer Allodynie konnten Hinweise auf eine erhöhte Sensibilität des kontralateralen Areal gefunden werden. Auch eine Ausdehnung der auffälligen Befunde auf weiter entfernte Areale der betroffenen Seite, beispielsweise den Handrücken, wurde beobachtet. Dies deutet auf zentralnervöse Sensitivierungsprozesse bei PHN hin. Dieser Befund wird von bisherigen Studien zu neuropathischen Schmerzen und zu PHN unterstützt.

Erhöhte Wärmedetektionsschwellen im Vergleich mit der Kontrollgruppe weisen auf einen selektiven Verlust von C-Wärmefasern bei PHN im betroffenen Areal hin, der im intraindividuellen Vergleich zum kontralateralen Areal nicht beobachtet werden konnte. Im intraindividuellen Vergleich der PHN-Patientinnen und -Patienten wurden dagegen erhöhte thermische Unterschiedsschwellen gemessen, was auf einen Verlust sowohl von C-Wärme- als auch von A δ -Kältefasern hindeutet. Dieses Ergebnis unterstützt die Bedeutung einer Kombination intraindividueller Vergleiche mit einem Vergleich zu Kontrollpersonen, da der intraindividuelle Vergleich durch auffällige Befunde im kontralateralen Areal verzerrt sein kann. Anhand der vorliegenden Arbeit kann vermutet werden, dass PHN-Betroffene eine selektive

Deafferenzierung von C-Wärmefasern im betroffenen Areal zeigen, was im Vergleich zum kontralateralen, vermutlich ebenfalls deafferenzierten, Areal nicht deutlich wird.

Im Unterschied zu bisherigen QST-Studien zu PHN wurde in der vorliegenden Arbeit keine generelle Erhöhung thermischer und mechanischer Detektions- und Schmerzschwellen beobachtet. Diese Differenz zu anderen Untersuchungen könnte mit dem etwa zehn Jahre geringeren Durchschnittsalter der hier untersuchten Personen oder an strengeren (d. h. Bonferroni-Holmes-korrigierten) Signifikanzkriterien der vorliegenden Arbeit für Einzelvergleiche liegen. Zusätzlich wurde in der vorliegenden Arbeit eine PHN-Definition verwendet, die nicht nur die Schmerzeinschätzung auf der Visuellen Analogskala (VAS) berücksichtigt, sondern auch die Häufigkeit der Schmerzen und die Einnahme von verschreibungspflichtigen Analgetika. Sowohl ein geringeres Durchschnittsalter als auch eine geringere Angabe bezüglich der aktuellen Schmerzintensität, verglichen mit anderen Studien, könnte zu geringeren Defiziten der hier untersuchten PHN-Gruppe im Vergleich mit anderen Studien beitragen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben einen Hinweis darauf, dass bei PHN-Patientinnen und -Patienten eine Zunahme sensorischer Symptome bei PHN mit höherem Alter stattfindet. Sensitive, da stabile Indikatoren sensorischer Veränderungen bei PHN können in der taktilen Hypästhesie und dynamisch mechanischen Allodynie gesehen werden. Diese Symptome sind offenbar auch bei PHN-Betroffenen vorhanden, die ein relativ jüngeres Alter haben oder unter Schmerzen geringerer Intensität leiden, als in bisherigen Studien berichtet wurde.

Die Möglichkeit einer Veränderung von PHN-assoziierten Symptomen mit zunehmendem Alter scheint Hinweise auf einen geringeren Schweregrad der Erkrankung bei jüngeren Personen zu geben. Möglicherweise lassen sich für diese Personen auf Grund ihres anderen Symptomprofils alternative Therapiemöglichkeiten finden. Die Entwicklung von Therapien könnte bei diesen Betroffenen beispielsweise mit einer Fokussierung der Gliazellen oder der WDR-Neurone neue Impulse setzen. Diese Entwicklungen könnten zusätzlich zu den jüngeren PHN-Patientinnen und -Patienten auch solchen Personen dienen, deren Schmerz vor allem durch seine Kontinuität und weniger durch eine hohe Intensität belastet.

Die Daten der vorliegenden Studie geben durch eine Verbindung von EEG- und QST-Ergebnissen Hinweise darauf, dass eine bei PHN stattfindende Deafferenzierung epidermaler Nervenfasern zu einer Veränderung hinsichtlich eines COLD-neuronal vermittelten inhibitorischen Prozesses für nozizeptive Informationen führen könnte. In der EEG-Analyse waren zudem Anzeichen einer Deafferenzierung nozizeptiver A δ -Fasern beobachtbar. Da solche Hinweise in der QST nicht berichtet werden konnten, kann dies auf eine erhöhte Sensitivität der

EEG-Untersuchung für Verluste peripherer Nervenfasern hinweisen. Daher legen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine Ergänzung von EEG und QST nahe, um frühzeitig Veränderungen bei PHN zu erfassen und Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Abschließend können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als eine wichtige Ergänzung bisheriger Befunde zu PHN angesehen werden, die durch die Verbindung zwischen QST und EEG zudem die Annahme zentralnervöser Veränderungen bei dieser chronischen Schmerzerkrankung unterstützt. Für die Therapieentwicklung und somit zu einer Verbesserung der Situation der Betroffenen können aus dieser Studie neue Ansätze entwickelt werden, die stärker auf eine Veränderung der vermuteten COLD-neuronal vermittelten Inhibitionsprozesse bzw. auf eine Beeinflussung von rezeptiven Felder der WDR-Neurone oder von glialen Netzwerken abzielen.

Literaturverzeichnis

- Amir, R. & Devor, M. (2000). Functional cross-excitation between afferent A- and C-neurons in dorsal root ganglia. *Neuroscience*, 95, 189-195.
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N. & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology*, 87, 81-97.
- Arani, R., Soong, S., Weiss, H., Wood, M. J., Fiddian, P. A., Gnann, J. W. & Whitley, R. (2001). Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. *Statistics in Medicine*, 20, 2429-2439.
- Argoff, C. E., Katz, N. & Backonja, M. (2004). Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *Journal of Pain and Symptom Management*, 28, 396-411.
- Arvin, A. M. (2005). Aging, Immunity, and the Varicella-Zoster Virus. *New England Journal of Medicine*, 352, 2266-2267.
- Arvin, A. M. (2008). Humoral and Cellular Immunity to Varicella-Zoster Virus: An Overview. *The Journal of Infectious Diseases*, 197, S58-S60.
- Attal, N., Brasseur, L., Parker, F., Chauvin, M. & Bouhassira, D. (1998). Effects of Gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: A pilot study. *European Neurology*, 40, 191-200.
- Attal, N., Brasseur, L., Chauvin, M. & Bouhassira, D. (1999). Effects of single and repeated applications of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA®) cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia. *Pain*, 81, 203-209.
- Attal, N., Fermanian, C., Fermanian, J., Lanteri-Minet, M., Alchaar, H. & Bouhassira, D. (2008). Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*, 138, 343-353.
- Backonja, M. M., Wallace, M. S., Tobias, J. & Elhamy, M. (2007). QST in clinical trials – potentials and challenges (poster). *European Journal of Pain* 2007,11, 15-15.
- Bao, L., Wang, H. F., Cai, H.-J., Tong, Y.-G., Jin, S.-X., Lu, Y.-J., Grant, G., Hökfelt, T. & Zhang, X. (2002). Peripheral axotomy induces only very limited sprouting of coarse myelinated afferents into inner lamina II of rat spinal cord. *European Journal of Neuroscience*, 16, 175-185.
- Bär, K.-J., Brehm, S., Boettger, M. K., Boettger, S., Wagner, G. & Sauer, H. (2005). Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, 117, 97-103.
- Baron, R. (2006). Mechanisms of Disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nature Clinical Practice Neurology*, 2, 95 - 106.
- Baron, R. (2008). Mechanisms of postherpetic neuralgia - We are hot on the scent. *Pain*, 140, 395-396.

- Baron, R., Haendler, G. & Schulte, H. (1997). Afferent large fiber polyneuropathy predicts the development of postherpetic neuralgia. *Pain*, 73, 231-238.
- Baron, R. & Saguer, M. (1995). Mechanical allodynia in postherpetic neuralgia: Evidence for central mechanisms depending on nociceptive C-fiber degeneration. *Neurology*, 45, S63-65.
- Baron, R. & Tölle, T. R. (2009). Schmerz und QST:..“messen, was messbar ist“ *Der Schmerz*, 23, 5-6.
- Baumgärtner, U., Magerl, W., Klein, T., Hopf, H. C. & Treede, R.-D. (2002). Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*, 96, 141-151.
- Beck, A.T. & Steer, R.A. (1987). *Beck Depression Inventory - Manual*. San Antonio: The Psychological Association.
- Bennett, G. (1994). Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Annals of Neurology*, 35, S38-S41.
- Bennett, M. (2001). The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92, 147-157.
- Bhala, B. B., Ramamoorthy, C., Bowsher, D. & Yelnoorker, K. N. (1988). Shingles and Postherpetic Neuralgia. *The Clinical Journal of Pain*, 4, 169-174.
- Binder, A. & Baron, R. (2008). Postherpetic neuralgia - fighting pain with fire. *The Lancet Neurology*, 7, 1077-1078.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (2006). *Biologische Psychologie* (6. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Birren, J. E. & Fisher, L. M. (1995). Aging and speed of processing behaviour: possible consequences for psychological functioning. *Annual Review of Psychology*, 46, 329-353.
- Bolanowski, S. J., Maxfield, L. M., Gescheider, G. A. & Apkarian, A. V. (2000). The effects of stimulus location on the gating of touch by heat- and cold-induced pain. *Somatosensory & Motor Research*, 17, 195-204.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. Aufl.). Berlin: Springer.
- Bortz, J. & Lienert, G. A. (2008). *Kurzgefaßte Statistik für die Klinische Forschung. Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben* (2. Aufl.). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Bowsher, D. (1999). The lifetime occurrence of Herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population. *European Journal of Pain*, 3, 335-342.

- Bragard, D. (1995). *Perception and neurophysiological correlates of brief infrared laser pulses: influence of cutaneous stimulation area*. Louvain: Université catholique de Louvain.
- Bragard, D., Chen, A. C. N. & Plaghki, L. (1996). Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neuroscience Letters*, 209, 81-84.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafriddac, V., Cohen, R. & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10, 287-333.
- Bromm, B. & Lorenz, J. (1998). Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107, 227-253.
- Byers, M. R. & Bonica, J. J. (2001). Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: J. D. Loeser, S. H. Butler, C. R. Chapman & D. C. Turk (Eds). *Bonica's Management of Pain*, (3rd edition) (pp 26-72). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Cervero, F. & Laird, J. M. A. (1996). Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain*, 68, 13-23.
- Cervero, F. & Laird, J. M. A. (2000). Absence of evidence is not evidence of absence (again). Comment on Wasner et al., PAIN 79 (1999). *Pain*, 84, 114-115.
- Cervero, F., Laird, J. M. A. & García-Nicas, E. (2003). Secondary hyperalgesia and presynaptic inhibition: an update. *European Journal of Pain*, 7, 345-351.
- Chang, Y. C., Lin, W. M., Hsieh, S. T. (2004). Effects of aging on human skin innervation. *Neuroreport*, 15, 149-153.
- Chien, A., Eliav E. & Sterling, M. (2009). Hypoaesthesia occurs with sensory hypersensitivity in chronic whiplash - Further evidence of a neuropathic condition. *Manual Therapy*, 14, 138-146.
- Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L. & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52, 259-285.
- Coplan, P. M., Schmader, K., Nikas, A., Chan, I. S. F., Choo, P., Levin, M. J., Johnson, G., Bauer, M., Williams, H. M., Kaplan, K. M., Guess, H. A. & Oxman, M. N. (2004). Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: Adaptation of the brief pain inventory. *The Journal of Pain*, 5, 344-356.
- Coull, J. A., Beggs, S., Boudreau, D., Boivin, D., Tsuda, M., Inoue, K., Gravel, C., Salter, M. W. & De Koninck, Y. (2005). BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*, 438, 1017-1021.

- Craig, K. D. (2006). Emotions and psychobiology. In: S. McMahon & M. Koltzenburg (Eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 231-239). Churchill, Livingstone: Elsevier.
- Crooks, R. J., Jones, D. A. & Fiddian, A. P. (1991). Zoster-associated chronic pain: an overview of clinical trials with acyclovir. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases. Supplementum*, 80, 62-68.
- Cruccu, G., Anand, P., Attal, N., Garcia-Larrea, L., Haanpää, M., Jorum, E., Serra, J. & Jensen, I. S. (2004). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal of Neurology*, 11, 153-162.
- Cruccu, G., Pennisi, E., Truini, A., Iannetti, G. D., Romaniello, A., Le Pera, D., De Armas, L., Leandri, M., Manfredi, M. & Valeriani, M. (2003). Unmyelinated trigeminal pathways as assessed by laser stimuli in humans. *Brain*, 126, 2246-2256.
- Daubländer, M., Pfau, D., Rolke, R., Treede, R.-D. (2007). Einsatz psychophysikalischer Untersuchungstechniken in der Diagnostik von chronischen Kiefer- und Gesichtsschmerzen. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 62, 778-782.
- Davis, J. B., Gray, J., Gunthorpe, M. J., Hatcher, J. P., Davey, P. T., Overend, P., Harries, M. H., Latcham, J., Clapham, C., Atkinson, K., Hughes, S. A., Rance, K., Grau, E., Harper, A. J., Pugh, P. L., Rogers, D. C., Bingham, S., Randall, A., Sheardown, S. A. (2000). Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*, 405, 183-187.
- De Col, R., Maihöfner, C. (2008). Centrally mediated sensory decline induced by differential C-fiber stimulation. *Pain*, 138, 556-564.
- De Koninck, Y. (2007). Altered chloride homeostasis in neurological disorders: a new target. *Current Opinion in Pharmacology*, 7, 93-99.
- Desmond, R. A., Weiss, H. L., Arani, R. B., Soong, S., Wood, M. J., Fiddian, P. A., Gnann, J. W., Whitley, R. J. (2002). Clinical Applications for Change-Point Analysis of Herpes Zoster Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 23, 510-516.
- Devor, M. (2006). Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: S. McMahon & M. Koltzenburg (Eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 905-927). Churchill, Livingstone: Elsevier.
- Devor, M., Wall, P. D. & Catalan, N. (1992). Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain*, 48, 261-268.
- Diemer, W. & Burchert, H. (2002). *Chronische Schmerzen - Kopf- und Rückenschmerzen, Tumorschmerzen*. Berlin: Robert-Koch-Institut.
- Dworkin, R. H. (2007). Inadequate evidence for a revised definition of postherpetic neuralgia (PHN). *Pain*, 128, 189-190.

- Dworkin, R. H., Boon, R. J., Griffin, D. R. G. & Phung, D. (1998). Postherpetic Neuralgia: Impact of Famciclovir, Age, Rash Severity, and Acute Pain in Herpes Zoster Patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 178, S76-S80.
- Dworkin, R. H., Carrington, D., Cunningham, A., Kost, R. G., Levin, M. J., McKendrick, M. W., Oxman, M. N., Rentier, B., Schmader, K. E., Tappeiner, G., Wassilew, S. W., Whitley, R. J. (1997). Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials. *Antiviral Research*, 33, 73-85.
- Dworkin, R. H. & Gitlin, M. J. (1991). Clinical aspects of depression in chronic pain patients. *The Clinical Journal of Pain*, 7, 79-94.
- Dworkin, R. H., Gnann, J. W. Jr., Oaklander, A. L., Raja, S. N., Schmader, K. E. & Whitley, R. J. (2008). Diagnosis and Assessment of Pain Associated With Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *The Journal of Pain*, 9, 37-44.
- Dworkin, R. H., Johnson, R. W., Breuer, J., Gnann, J. W., Levin, M. J., Backonja, M., Betts, R. F., Gershon, A. A., Haanpää, M. L., McKendrick, M. W., Nurmikko, T. J., Oaklander, A. L., Oxman, M. N., Pavan-Langston, D., Petersen, K. L., Rowbotham, M. C., Schmader, K. E., Stacey, B. R., Tyring, S. K., van Wijck, A. J. M., Wallace, M. S., Wassilew, S. W. & Whitley, R. J. (2007). Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clinical Infectious Diseases*, 44, S1-S26.
- Dworkin, R. H. & Portenoy, R. K. (1994). Proposed classification of herpes zoster pain. *The Lancet*, 343, 1648.
- Dworkin, R. H. & Portenoy, R. K. (1996). Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain*, 67, 241-251.
- Edmunds, W. J. & Brisson, M. (2002). The Effect of Vaccination on the Epidemiology of Varicella Zoster Virus. *The Journal of Infection*, 44, 211-219.
- Edwards, R. R., Haythornthwaite, J. A., Tella, P. M. B. B. S., Max, M. B. & Raja, S. N. (2006). Basal Heat Pain Thresholds Predict Opioid Analgesia in Patients with Postherpetic Neuralgia. *Anesthesiology*, 104, 1243-1248.
- Ellermeier, W., Westphal, W. & Heidenfelder, M. (1991). On the "absoluteness" of category and magnitude scales of pain. *Perception & Psychophysics*, 49, 159-166.
- Ellert, U. & Bellach, B. M. (2003). Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey – Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Gesundheitswesen*, 61 (S2), 183-189.
- Esser, M. J., Chase, T., Allen, G. V. & Sawynok, J. (2001). Chronic administration of amitriptyline and caffeine in a rat model of neuropathic pain: multiple interactions. *European Journal of Pharmacology*, 430, 211-218.
- Fields, H. L., Rowbotham, M. & Baron, R. (1998). Postherpetic Neuralgia: Irritable Nociceptors and Deafferentation. *Neurobiology of Disease*, 5, 209-227.

- Finnerup, N. B., Sindrup, S. H. & Jensen, T. S. (2007). Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 21, 129-136.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W. & Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484.
- Franz, Marcel (2009). *Analyse später und ultraspäter laser-evozierter Potentiale bei postherpetischer Neuralgie. Diplomarbeit.* Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena.
- Fredheim, O. M. S., Kaasa, S., Fayers, P., Saltnes, T., Jordhøy, M. & Borchgrevink, P. C. (2008). Chronic non-malignant pain patients report as poor health-related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52, 143-148.
- Friede, R. L. & Beuche, W. (1985). Combined scatter diagrams of sheath thickness and fibre calibre in human sural nerves: changes with age and neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 48, 749-756.
- Fruhstorfer, H., Gross, W. & Selbmann, O. (2001). Von Frey hairs: new materials for a new design. *European Journal of Pain* 5, 341-342.
- Garcia-Larrea, L., Convers, P., Magnin, M., Andre-Obadia, N., Peyron, R., Laurent, B. & Mauguere, F. (2002). Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*, 125, 2766-2781.
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B., Mauguere, F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport*, 8, 3785-3789.
- Gardell, L. R., King, T., Ossipov, M. H., Rice, K. C., Lai, J., Vanderah, T. W., Porreca, F. (2006). Opioid receptor-mediated hyperalgesia and antinociceptive tolerance induced by sustained opiate delivery. *Neuroscience Letters*, 396, 44-49.
- Geber, C., Klein, T., Rolke, R., Magerl, W., Dieterich, M., Birklein, F. & Treede, R.-D. (2007). Test/Retest- and interobserver-reliability in Quantitative Sensory Testing according to the protocol of the German Network on Neuropathic Pain (DFNS). *European Journal of Pain*, 11 (S1), S85
- Geber, C., Magerl, W., Fondel, R., Fechir, M., Rolke, R., Vogt, T., Treede, R.-D. & Birklein, F. (2008). Numbness in clinical and experimental pain - A cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain*, 139, 73-81.
- Geber, C., Scherens, A., Pfau, D., Nestler, N., Zenz, M., Tölle, T., Baron, R., Treede, R.-D., Maier, C. (2009). Zertifizierungsrichtlinien für QST-Labore. *Der Schmerz*, 23, 65-69.

- Geha, P. Y., Baliki, M. N., Wang, X., Harden, R. N., Paice, J. A. & Apkarian, A. V. (2008). Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia. *Pain*, 138, 641-656.
- Gibson, S. J. & Farrell, M. (2004). A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *The Clinical Journal of Pain*, 20, 227-239.
- Gilden, D. H., Kleinschmidt-DeMasters, B. K., LaGuardia, J. J., Mahalingam, R. & Cohrs, R. J. (2000). Neurologic Complications of the Reactivation of Varicella-Zoster Virus. *New England Journal of Medicine*, 342, 635-645.
- Gnann, J. W., Jr. & Whitley, R. J. (2002). Herpes Zoster. *New England Journal of Medicine*, 347, 340-346.
- Gratton, G., Coles, M. G., Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 468-484.
- Gwak, Y. S., Crown, E. D., Unabia, G. C. & Hulsebosch, C. E. (2008). Propentofylline attenuates allodynia, glial activation and modulates GABAergic tone after spinal cord injury in the rat. *Pain*, 138, 410-422.
- Haanpää, M. L., Dastidar, P., Weinberg, A., Levin, M., Miettinen, A., Lapinlampi, A., Laippala, P. & Nurmikko, T. (1998). CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology*, 51, 1405-1411.
- Haanpää, M., Laippala, P. & Nurmikko, T. (1999). Thermal and tactile perception thresholds in acute herpes zoster. *European Journal of Pain*, 3, 375-386.
- Hains, B. C., Willis, W. D. & Hulsebosch, C. E. (2003). Temporal plasticity of dorsal horn somatosensory neurons after acute and chronic spinal cord hemisection in rat. *Brain Research*, 970, 238-241.
- Hansson, E. (2006). Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation? *Acta Physiologica*, 187, 321-327.
- Hansson, P. (2002). Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *European Journal of Pain*, 6, 47-50.
- Hansson, P., Backonja, M. & Bouhassira, D. (2007). Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*, 129, 256-259.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions Skala. Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI); Testhandbuch* (2. Aufl.). Bern: Hans Huber.
- Heininger, U. & Seward, J. F. (2006). Varicella. *The Lancet*, 368, 1365-1376.

- Helgason, S., Petursson, G., Gudmundsson, S. & Sigurdsson, J. A. (2000). Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *British Medical Journal*, *321*, 794-796.
- Higa, K., Dan, K., Manabe, H. & Noda, B. (1988). Factors influencing the duration of treatment of acute herpetic pain with sympathetic nerve block: Importance of severity of herpes zoster assessed by the maximum antibody titers to varicella-zoster virus in otherwise healthy patients. *Pain*, *32*, 147-157.
- Holroyd, K. A., Holm, J. E., Keefe, F. J., Turner, J. A., Bradley L. A., Murphy, W. D., Johnson, P., Anderson, K., Hinkle, A. L. & O'Malley W. B. (1992). A multi-center evaluation of the McGill Pain Questionnaire: results from more than 1700 chronic pain patients. *Pain*, *48*, 301-311.
- Hong-Ju, Y., He, L., Wei-Guo, S., Nan, Z., Wei-Xiu, Y., Zhong-Wei, J., Jun-Wei, W., Zheng-Hua, G., Bo-Hua, Z., Zhi-Pu, L. & Zhe-Hui, G. (2004). Effect of gabapentin derivates on mechanical allodynia-like behaviour in a rat model of chronic sciatic constriction injury. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *14*, 2537-2541.
- Hope-Simpson, R. E. (1965). The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, *58*, 9-20.
- Hughes, D. I., Scott, D. T., Todd, A. J. & Riddell, J. S. (2003). Lack of Evidence for Sprouting of A{beta} Afferents into the Superficial Laminas of the Spinal Cord Dorsal Horn after Nerve Section. *The Journal of Neuroscience*, *23*, 9491-9499.
- Iakimova, G., Passerieux, C., Foynard, M., Fiori, N., Besche, C., Laurent, J. P. & Hardy-Baylé, M. C. (2008). Behavioral measures and event-related potentials reveal different aspects of sentence processing and comprehension in patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*, *113*, 188-194.
- Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Cruccu, G., Tracey, I. (2005). Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, *131*, 199-208.
- Innocenti, P., Romaniello, A., Zucchi, R., Leandri, M. & Cruccu, C. (1999). Correspondence. *Journal of Pain and Symptom Management*, *18*, 311-313.
- Insinga, R. P., Itzler, R. F., Pellissier, J. M., Saddier, P. & Nikas, A. A. (2005). The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *Journal of General Internal Medicine*, *20*, 748-753.
- Janssen J, Laatz W. (2007). *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul exakte Tests*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Jasper, H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*, 371-375.

- Jensen, T. S. & Baron, R. (2003). Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 102, 1-8.
- Jett, M.-F., McGuirk, J., Waligora, D. & Hunter, J. C. (1997). The effects of mexiletine, desipramine and fluoxetine in rat models involving central sensitization. *Pain*, 69, 161-169.
- Ji, R.-R., Kohno, T., Moore, K. A., Woolf, C. J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neurosciences*, 26, 696-705.
- Johnson, R. W. & Rice, A. S. C. (2007). Pain following herpes zoster: The influence of changing population characteristics and medical developments. *Pain*, 128, 3-5.
- Jung, B. F., Johnson, R. W., Griffin, D. R. J. & Dworkin, R. H. (2004). Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*, 62, 1545–1551.
- Kakigi, R. & Shibasaki, H. (1991). Estimation of conduction velocity of the spinothalamic tract in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 80, 39-45.
- Katz, J., Cooper, E. M., Walther, R. R., Sweeney, E. W. & Dworkin, R. H. (2004). Acute Pain in Herpes Zoster and Its Impact on Health-Related Quality of Life. *Clinical Infectious Diseases*, 39, 342-348.
- Keizer, D., Fael, D., Wierda, J. M., van Wijhe, M. (2008). Quantitative sensory testing with Von Frey monofilaments in patients with allodynia: what are we quantifying? *The Clinical Journal of Pain*, 24, 463-466.
- Kennedy, P. G., Grinfeld, E. & Gow, J. W. (1998). Latent varicella–zoster virus is located predominantly in neurons in human trigeminal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 4658–4662.
- Kennedy, P. G., Grinfeld, E. & Gow, J. W. (1999). Latent Varicella-Zoster Virus in Human Dorsal Root Ganglia. *Virology*, 258, 451-454.
- King, T, Ossipov, M. H., Vanderah, T. W., Porreca, F. & Lai, J. (2005). Is Paradoxical Pain Induced by Sustained Opioid Exposure an Underlying Mechanism of Opioid Antinociceptive Tolerance? *Neurosignals*, 14, 194-205.
- King, T., Rao, S., Vanderah, T., Chen, Q., Vardanyan, A. & Porreca, F. (2006). Differential Blockade of Nerve Injury-Induced Shift in Weight Bearing and Thermal and Tactile Hypersensitivity by Milnacipran. *The Journal of Pain*, 7, 513-520.
- Klauenberg, S., Maier, C., Assion, H.-J., Hoffmann, A., Krumova, E. K., Magerl, W., Scherens, A., Treede, R.-D. & Juckel, G. (2008). Depression and changed pain perception: Hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 140, 332-343.
- Koerber, H. R., Mirnics, K., Brown, P. B. & Mendell, L. M. (1994). Central sprouting and functional plasticity of regenerated primary afferents. *The Journal of Neuroscience*, 14, 3655-3671.

- Koike, H., Iijima, M., Mori, K., Yamamoto, M., Hattori, N., Watanabe, H., Tanaka, F., Doyu, M., Sobue, G. (2008). Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 1171-1179.
- Koltzenburg, M., Lundberg, L. E. R. & Torebjörk, H. E. (1992). Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain*, 51, 207-219.
- Koltzenburg, M., Torebjörk, H. E. & Wahren, L. K. (1994). Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain*, 117, 579-591.
- Koltzenburg, M., Wall, P. D. & McMahon, S. B. (1999). Does the right side know what the left is doing? *Trends in Neurosciences*, 22, 122-127.
- Kosek, E., Hansson, P. (2002). The influence of experimental pain intensity in the local and referred pain area on somatosensory perception in the area of referred pain. *European Journal of Pain*, 6, 413-425.
- Kost, R.G. & Straus, S. E. (1996). Postherpetic Neuralgia - Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *New England Journal of Medicine*, 335, 32-42.
- Ku, C.-C., Padilla, J. A., Grose, C., Butcher, E. C. & Arvin, A. M. (2002). Tropism of Varicella-Zoster Virus for Human Tonsillar CD4+ T Lymphocytes That Express Activation, Memory, and Skin Homing Markers. *Journal of Virology*, 76, 11425-11433.
- Kürten, L. (2001). *Chronischer Schmerz - Ergebnisse der Forschung verbessern die Versorgung der Patienten*. Broschüre des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Bonn, Berlin.
- Le Bars, D. (2002). The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Research Reviews*, 40, 29-44.
- Lewis, T. & Ponchin, E. E. (1937). The double pain response in the human skin to a single stimulus. *Clinical Science*, 3, 67-76.
- Liesegang, T. J. (1999). Varicella Zoster Viral Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 74, 983-998.
- Lilie, H. M. & Wassilew, S. W. (2004). Varizella-zoster-Virusinfektion. *Der Hautarzt*, 55, 831-840.
- Lobato, R. D. & Madrid, J. L. (1986). Clinical and Physiopathological Mechanisms of Postherpetic Neuralgia. *The Clinical Journal of Pain*, 2, 253-258.
- Loeser, J. D. & Treede, R.-D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137, 473-477.
- Love-Jones, S. J., Besson, M., Steeds, C. E., Brook, P., Chizh, B. A. & Pickering, A. E. Homotopic stimulation can reduce the area of allodynia in patients with neuropathic pain. *European Journal of Pain*, **In Press, Corrected Proof**.

- Lu, Y., Perl, E. R. (2003). A Specific Inhibitory Pathway between Substantia Gelatinosa Neurons Receiving Direct C-Fiber Input. *The Journal of Neuroscience*, 23, 8752-8758.
- Lydick, E., Epstein, R. S., Himmelberger, D. & White, C. J. (1995). Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology*, 45, S52-53.
- Ma, W. & Eisenach, J. C. (2003). Intraplantar injection of a cyclooxygenase inhibitor ketorolac reduces immunoreactivities of substance p, calcitonin gene-related peptide, and dynorphin in the dorsal horn of rats with nerve injury or inflammation. *Neuroscience*, 121, 681-690.
- Magerl, W. & Treede, R.-D. (2004). Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neuroscience Letters*, 361, 136-139.
- Matsumoto, M., Xie, W., Ma, L. & Ueda, H. (2008). Pharmacological switch in A β -fiber stimulation-induced spinal transmission in mice with partial sciatic nerve injury. *Molecular Pain*, 4, 25.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*, 1, 277-299.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.
- Mendell, L. M. (1966). Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Experimental Neurology*, 16, 316-332.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (Eds.) (1994). *Classification of Chronic Pain* (2nd edition). IASP Press, Seattle.
- Messlinger, K. (1996). Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings (free nerve endings) in different tissues. *Progress in Brain Research*, 113, 273-298.
- Meyer, P. A., Seward, J. F., Jumaan, A. O. & Wharton, M. (2000). Varicella Mortality: Trends before Vaccine Licensure in the United States, 1970-1994. *The Journal of Infectious Diseases*, 182, 383-390.
- Meyer, R. A., Ringkamp, M., Campbell, J. N. & Raka, S. N. (2006). Peripheral mechanisms of cutaneous perception. In: S. McMahon & M. Koltzenburg (Eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 3-34). Churchill, Livingstone: Elsevier.
- Miller, A. E. (1980). Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology*, 30, 582-587.
- Milligan, E. D., Twining, C., Chacur, M., Biedenkapp, J., O'Connor, K., Poole, S., Tracey, K., Martin, D., Maier, S. F. & Watkins, L. R. (2003). Spinal Glia and Proinflammatory Cytokines Mediate Mirror-Image Neuropathic Pain in Rats. *The Journal of Neuroscience*, 23, 1026-1040.
- Moerman, D. E. (2006). The Meaning Response: Thinking about Placebos. *Pain Practice*, 6, 233-236.

- Moriwaki, K. & Yuge, O. (1999). Topographical features of cutaneous tactile hypoesthetic and hyperesthetic abnormalities in chronic pain. *Pain*, 81, 1-6.
- Nachtigall, C. & Wirtz, M. (2002). *Wahrscheinlichkeitsrechnung und Inferenzstatistik*. Weinheim und München: Juventa.
- Nagel, B., Gerbershagen, H. U., Lindena, G. & Pflingsten, M. (2002). Entwicklung und empirische Überprüfung des Deutschen Schmerzfragebogens der DGSS. *Der Schmerz*, 16, 263-270.
- Nahra, H., Plaghki, L. (2005). Innocuous skin cooling modulates perception and neurophysiological correlates of brief CO2 laser stimuli in humans. *European Journal of Pain*, 9, 521-530.
- Nakamura S. & Myers, R. R. (1999). Myelinated afferents sprout into lamina II of L3-5 dorsal horn following chronic constriction nerve injury in rats. *Brain Research*, 818, 285-290.
- Nurmikko, T. J., Räsänen, A. & Häkkinen, V. (1990). Clinical and neurophysiological observations on acute herpes zoster. *The Clinical Journal of Pain* 6, 284-290.
- Nurmikko, T., Bowsher, D. (1990). Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53, 135-141.
- Oaklander, A. L. (2001). The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain*, 92, 139-145.
- Oaklander, A. L. (2008). Mechanisms of Pain and Itch Caused by Herpes Zoster (Shingles). *The Journal of Pain*, 9, 10-18.
- Oaklander, A & Brown, J. (2004). Unilateral nerve injury produces bilateral loss of distal innervation. *Annals of Neurology* 55, 639-644.
- Oaklander, A. L., Romans, K., Horasek, S., Stocks, A., Hauer, P., Meyer, R. A. (1998). Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. *Annals of Neurology*, 44, 789-795.
- Ochoa, J. & Mair, W. G. P. (1969a). The normal sural nerve in man. *Acta Neuropathologica* 13, 197-216.
- Okamoto, M., Baba, H., Goldstein, P. A., Higashi, H., Shimoji, K., Yoshimura, M. (2001). Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. *Journal of Physiology*, 532, 241-250.
- Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B. G., Starck, G., Ekholm, S., Strigo, I., Worsley, K., Vallbo, A. B. & Bushnell, M. C. (2002). Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nature Neuroscience*, 5, 900-904.
- Onofrj, M., Thomas, A., Iacono, D., Dandreamatteo, G., Paci, C. (2001). Age-related changes of evoked potentials. *Neurophysiologie Clinique - Clinical Neurophysiology*, 31, 83-103.

- Opsommer, E. (1999). *Ultra-late (C-fibre) laser evoked potentials: exogenous and endogenous components, dynamic scalp topography and dipolar source modeling. Thesis dissertation.* Université catholique de Louvain, Louvain.
- Opsommer, E., Guerit, J. M. & Plaghki, L. (2003). Exogenous and endogenous components of ultralate (C-fibre) evoked potentials following CO2 laser stimuli to tiny skin surface areas in healthy subjects. *Neurophysiologie Clinique - Clinical Neurophysiology*, 33, 78-85.
- Opsommer, E., Weiss, T., Plaghki, L. & Miltner, W. H. R. (2001). Dipole analysis of ultralate (C-fibres) evoked potentials after laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in humans. *Neuroscience Letters*, 298, 41-44.
- Opstelten, W., van Wijck, A. J. M. & Stolker, R. J. (2004). Interventions to prevent postherpetic neuralgia: cutaneous and percutaneous techniques. *Pain*, 107, 202-206.
- Opstelten, W., Zuithoff, N. P. A., van Essen, G. A., van Loon, A. M., van Wijck, A. J. M., Kalkman, C. J., Verheij, T. J. M. & Moons, K. G. M. (2007). Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: Prospective prognostic study. *Pain*, 132, S52-S59.
- Ossipov, M. H., Lai, J., King, T., Vanderah, T. W. & Porreca, F. (2005). Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Peptide Science*, 80, 319-324.
- Ossipov, M. H., Lai, J. & Porreca, F. (2006). Mechanisms of experimental neuropathic pain: integration from animal models. In: S. McMahon & M. Koltzenburg (Eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 929-945). Churchill, Livingstone: Elsevier.
- Oxman, M. N., Levin M. J. and the Shingles Prevention Study Group (2008). Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *The Journal of Infectious Diseases*, 197, S228-S236.
- Oxman, M. N. and the Shingles Prevention Study Group (2005). A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 352, 2271-2284.
- Pappagallo, M., Oaklander, A., Quatrano-Piacentini, A., Clark, M. & Raja, S. (2000). Heterogenous Patterns of Sensory Dysfunction in Postherpetic Neuralgia Suggest Multiple Pathophysiologic Mechanisms. *Anesthesiology*, 92, 691-698.
- Park, R., Wallace, M. S. & Schuckteis, G. (2001). Relative sensitivity to alfentanil and reliability of current perception threshold vs von Frey tactile stimulation and thermal sensory testing. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 6, 232-240.
- Paul, E. & Thiel, T. (1996). Zur Epidemiologie der Varizella-Zoster-Infektion: Ergebnisse einer prospektiven Erhebung im Landkreis Ansbach. *Der Hautarzt*, 47, 604-609.

- Pertovaara, A. (1999). The influence of stimulus temperature rise rate, adapting temperature, and stimulus duration on suprathreshold responses evoked by noxious heat in the glabrous skin of the limb Comparison of neuronal discharge in the rat spinal dorsal horn with human sensations. *Experimental Brain Research*, 126, 482-494.
- Pinot de Moira, A., Nardone, A. (2005). Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Euro Surveillance*, 10.
- Plaghki, L. & Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiologie Clinique - Clinical Neurophysiology*, 33, 269-277.
- Portenoy, R., Duma, C. & Foley, K. (1986). Acute herpetic and postherpetic neuralgia: Clinical review and current management. *Annals of Neurology*, 20, 651-664.
- Qiu, Y. H., Inui, K., Wang, X. H., Tran, T. D. & Kakigi, R. Conduction velocity of the spinothalamic tract in humans as assessed by CO₂ laser stimulation of C-fibers. *Neuroscience Letters*, 311, 181-184.
- Radvila, A., Adler, R. H., Galeazzi, R. L. & Vorkauf, H. (1987). The development of a German language (Berne) pain questionnaire and its application in a situation causing acute pain. *Pain*, 28, 185-195.
- Ragozzino, M., Melton, L., Kurland, L., Chu, C & Perry, H. (1982). Population-Based Study of Herpes Zoster and Its Sequelae. *Medicine*, 61, 310-316.
- Rexed, B. (1952). The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, 96, 414-495.
- Roizman, B. & Whitley, R. J. (2001). The nine ages of herpes simplex virus. *Herpes*, 8, 23-27.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, R.-D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I. C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M. & Wasserka, B. (2006a). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*, 123, 231-243.
- Rolke, R., Campbell, K. A., Magerl, W. & Treede, R.-D. (2005). Deep pain thresholds in the distal limbs of healthy human subjects. *European Journal of Pain*, 9, 39-48.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., Treede, R.-D. (2006b). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, 10, 77-88.
- Rommel, O., Malin, J.-P., Zenz, M. & Jänig, W. (2001). Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*, 93, 279-293.

- Rowbotham, M. C., Davies, P. S., Verkempinck, C. & Galer, B. S. (1996a). Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*, *65*, 39-44.
- Rowbotham, M. C. & Fields, H. L. (1996). The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain*, *119*, 347-354.
- Rowbotham, M. C. & Petersen, K. L. (2001). Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain*, *93*, 1-5.
- Rowbotham, M. C., Yosipovitch, G., Connolly, M. K., Finlay, D., Forde, G. & Fields, H. L. (1996b). Cutaneous Innervation Density in the Allodynic Form of Postherpetic Neuralgia. *Neurobiology of Disease*, *3*, 205-214.
- Saadé, N. E. & Jabbur, S. J. (2008). Nociceptive behavior in animal models for peripheral neuropathy: Spinal and supraspinal mechanisms. *Progress in Neurobiology*, *86*, 22-47.
- Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, *54*, 35-54.
- Scadding, J. W. & Koltzenburg, M. (2006). Painful peripheral neuropathies. In: S. McMahon & M. Koltzenburg (Eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 973-999). Churchill, Livingstone: Elsevier.
- Schandry, R. (1998). *Lehrbuch Psychophysiologie* (3. korr. Aufl.). Weinheim, Psychologie Verlags Union.
- Schandry, R. (2003). *Biologische Psychologie: ein Lehrbuch* (1. Aufl.). Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Schmader, K. (2007). Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine*, *23*, 615-632.
- Schmader, K. E., Dworkin, R. H. (2008). Natural History and Treatment of Herpes Zoster. *The Journal of Pain*, *9*, 3-9.
- Schnitzler, A. & Ploner, M. (2000). Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *17*, 592-603.
- Scholz, J., Broom, D. C., Youn, D.-H., Mills, C. D., Kohno, T., Suter, M., R., Moore, K. A., Decosterd, I., Coggeshall, R. E. & Woolf, C. J. (2005). Blocking Caspase Activity Prevents Transsynaptic Neuronal Apoptosis and the Loss of Inhibition in Lamina II of the Dorsal Horn after Peripheral Nerve Injury. *The Journal of Neuroscience*, *25*, 7317-7323.
- Schrijvers, D., de Bruijn, E. R. A., Maas, Y., De Grave, C., Sabbe, B. G. C. & Hulstijn, W. (2008). Action monitoring in major depressive disorder with psychomotor retardation. *Cortex*, *44*, 569-579.

- Shy, M. E., Frohman, E. M., So, Y. T., Arezzo, J. C., Cornblath, D. R., Giuliani, M. J., Kincaid, J. C., Ochoa, J. L., Parry, G. J. & Weimer, L. H. (2003). Quantitative sensory testing: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *60*, 898-904.
- Spiegel, J., Hansen, C. & Treede, R.-D. (2000). Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser-evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, *111*, 725-735.
- Stammler, T., De Col, R., Seifert, F., Maihöfner, C. (2008). Functional imaging of sensory decline and gain induced by differential noxious stimulation. *NeuroImage*, *42*, 1151-1163.
- Steiner, I. (1996). Human Herpes Viruses Latent Infection in the Nervous System. *Immunological Reviews*, *152*, 157-173.
- Steiner, I., Kennedy, P. G. E. & Pachner, A. R. (2007). The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *The Lancet Neurology*, *6*, 1015-1028.
- Stevens, S. S. (1961). To Honor Fechner and Repeal His Law: A power function, not a log function, describes the operating characteristic of a sensory system. *Science*, *133*, 80-86.
- Suzuki, R., Rygh, L. J. & Dickenson, A. H. (2004). Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends in Pharmacological Sciences*, *25*, 613-617.
- Takahashi, M., Otsuka, T., Okuno, Y., Asano, Y., Yazaki, T. & Isomura, S. (1974). Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *The Lancet*, *304*, 1288-1290.
- Thomas, S. L., Wheeler, J. G. & Hall, A. J. (2002). Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *The Lancet*, *360*, 678-682.
- Thyregod, H. G., Rowbotham, M. C., Peters, M., Possehn, J., Berro, M. & Petersen, K. L. (2007). Natural history of pain following herpes zoster. *Pain*, *128*, 148-156.
- Todd, A. J. & Koerber, H. R. (2006). Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In: S. McMahon & M. Koltzenburg (Eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 73-90). Churchill, Livingstone: Elsevier.
- Torebjörk, H. E., Lundberg, L. E. & LaMotte, R. H. (1992). Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *The Journal of Physiology*, *448*, 765-780.
- Tran, T. D., Inui, K., Hoshiyama, M., Lam, K. & Kakigi, R. (2002). Conduction velocity of the spinothalamic tract following CO₂ laser stimulation of C-fibers in humans. *Pain*, *95*, 125-131.

- Treede R.-D. (2001) Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In: M. Zenz & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (pp. 39-63) (2. Aufl.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Treede, R.-D. (2003). Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. *Journal of Neurology*, 250, 1152-1161.
- Treede R.-D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T. & Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-1635.
- Treede, R.-D., Lorenz, J., Baumgärtner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiologie Clinique - Clinical Neurophysiology*, 33, 303-314.
- Treede, R.-D. & Magerl, W. (1995). Modern concepts of pain and hyperalgesia: beyond the polymodal C-nocicepto. *News in Physiological Sciences*, 10, 216–228.
- Treede R.-D., Meyer, R. A., Raja, S. N. & Campbell, J. N. (1992). Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progress in Neurobiology*, 38, 397-421.
- Truini A., Haanpää, M., Zucchi, R., Galeotti, F., Iannetti, G. D., Romaniello, A., Cruccu, G. (2003). Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. *Clinical Neurophysiology*, 114, 702-709.
- Truini, A., Galeotti, F., Cruccu, G. & Garcia-Larrea, L. (2007). Inhibition of cortical responses to A δ -inputs by a preceding C-related response: Testing the "first come, first served" hypothesis of cortical laser evoked potentials. *Pain*, 131, 341-347.
- Truini, A., Galeotti, F., Haanpää, M., Zucchi, R., Albanesi, A., Biasiotta, A., Gatti, A. & Cruccu, G. (2008). Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: A clinical and neurophysiological study. *Pain*, 140, 405-410.
- Tsuda, M., Shigemoto-Mogami, Y., Koizumi, S., Mizokoshi, A., Kohsaka, S., Salter, M. W. & Inoue, K. (2003). P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature*, 424, 778-783.
- Tunks, E. R., Crook, J. & Weir, R. (2008). Epidemiology of Chronic Pain With Psychological Comorbidity: Prevalence, Risk, Course, and Prognosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 53, 224–234.
- Turk, D. C., Dworkin, R. H., McDermott, M. P., Bellamy, N., Burke, L. B., Chandler, J. M., Cleeland, C. S., Cowan, P., Dimitrova, R., Farrar, J. T., Hertz, S., Heyse, J. F., Iyengar, S., Jadad, A. R., Jay, G. W., Jermano, J. A., Katz, N. P., Manning, D. C., Martin, S., Max, M. B., McGrath, P., McQuay, H. J., Quessy, S., Rappaport, B. A., Revicki, D. A., Rothman, M., Stauffer, J. W., Svensson, O., White, R. E., Witter, J. (2008). Analyzing multiple endpoints in clinical trials of pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*, 139, 485-493.

- Tyring, S. K. (2007). Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57, 136-142.
- Valeriani, M., Arendt-Nielsen, L., Le Pera, D., Restuccia, D., Rosso, T., De Armas, L., Maiese, T., Fiaschi, A., Tonali, P. & Tinazzi, M. (2003). Short-term plastic changes of the human nociceptive system following acute pain induced by capsaicin. *Clinical Neurophysiology*, 114, 1879-1890.
- Valeriani, M., Rambaud, L. & Mauguiere, F. (1996). Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO₂ laser stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 100, 343-353.
- Verdú, E., Ceballos, D., Vilches, J. J. & Navarro, X. (2000). Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 5, 191-208.
- Volpi, A., Gatti, A., Serafini, G., Costa, B., Suligo, B., Pica, F., Marsella, L. T., Sabato, E., Sabato, A. F. (2007). Clinical and psychosocial correlates of acute pain in herpes zoster. *Journal of Clinical Virology*, 38, 275-279.
- von Düring, M. & Fricke, B. (2007). Organization of Peripheral Nerves in Skin, Musculoskeletal System and Viscera. *Progress in Experimental Tumor Research*, 39, 30-44.
- Wasner, G., Baron, R. & Jänig, W. (1999). Dynamic mechanical allodynia in humans is not mediated by a central presynaptic interaction of A β -mechanoreceptive and nociceptive C-afferents. *Pain*, 79, 113-119.
- Wasner, G., Kleinert, A., Binder, A., Schattschneider, J. & Baron, R. (2005). Postherpetic neuralgia: Topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *Journal of Neurology*, 252, 677-686.
- Wasner, G., Schattschneider, J., Binder, A. & Baron, R. (2004). Topical menthol-a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain*, 127, 1159-1171.
- Watson, C. P. N., Deck, J. H., Morshead, C., Van der Kooy, D. & Evans, R. J. (1991). Postherpetic neuralgia: Further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain*, 44, 105-117.
- Watson, C. P. N., Evans, R. J., Watt, V. R., Birkett, N. (1988a). Post-herpetic neuralgia: 208 cases. *Pain*, 35, 289-297.
- Watson, C. P. N., Morshead, C., Van der Kooy, D., Deck, J. H. & Evans, R. J. (1988b). Postherpetic neuralgia: Post-mortem analysis of a case. *Pain*, 34, 129-138.
- Weinberg, J. M. (2007). Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57, S130-S135.
- Weiss, T., Miltner, W. H. R., Adler, T., Brückner, L. & Taub, E. (1999). Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neuroscience Letters*, 272, 131-134.

- Weiss, T., Miltner, W. H. R., Liepert, J., Meissner, W. & Taub, E. (2004). Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *European Journal of Neuroscience*, 20, 3413-3423.
- Weiss, T. & Miltner, W. H. R. (2006). Selektive C-Faser-Stimulation durch Stimulation winziger Hautareale. *Der Schmerz*, 20, 238-244.
- Weiss, T., Straube, T., Boettcher, J., Hecht, H., Spohn, D. & Miltner, W. H. R. (2008). Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and A δ -fibers. *NeuroImage*, 41, 1372-1381.
- Whitley, R. J., Weiss, H. L., Soong, S. J. & Gnann, J. W. (1999). Herpes Zoster: Risk Categories for Persistent Pain. *The Journal of Infectious Diseases*, 179, 9-15
- Whitton, T. L., Johnson, R. W. & Lovell, A. T. (2005). Use of the Rydel-Seiffer graduated tuning fork in the assessment of vibration threshold in postherpetic neuralgia patients and healthy controls. *European Journal of Pain*, 9, 167-171.
- Wiech, K., Ploner, M. & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 12, 306-313.
- Wieseler-Frank, J., Maier, S. F. & Watkins, L. R. (2005). Central Proinflammatory Cytokines and Pain Enhancement. *Neurosignals*, 14, 166-174.
- Woolf, C. J., Bennett, G. J., Doherty, M., Dubner, R., Kidd, B., Koltzenburg, M., Lipton, R., Loeser, J. D., Payne, R. & Torebjörk, E. (1998). Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain*, 77, 227-229.
- Woolf, C. J. & Mannion, R. J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, 353, 1959-1964.
- Woolf C. J., Shortland, P. & Coggeshall, R. E. (1992). Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*, 355, 75-78.
- Wu, C. L., Marsh, A. & Dworkin, R. H. (2000). The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain*, 87, 121-129.
- Wu, C. L. & Raja, S. N. (2008). An Update on the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *The Journal of Pain*, 9, 19-30.
- Wu, G., Ringkamp, M., Hartke, T. V., Murinson, B. B., Campbell, J. N., Griffin, J. W. & Meyer, R. A. (2001). Early Onset of Spontaneous Activity in Uninjured C-Fiber Nociceptors after Injury to Neighboring Nerve Fibers. *The Journal of Neuroscience*, 21, 140-145.
- Wulf, H., Baron, R. & Schattschneider, J. (2001) Zoster und Postzosterische Neuralgie. In: M. Zenz & I. Jurna (Hrsg.), *Lehrbuch der Schmerztherapie* (pp. 757-768) (2. Aufl.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- Wutzler, P. & Meister, W. (1997). Herpes zoster - Symptomatologie, demographische Daten und prognostische Faktoren: Ergebnisse einer prospektiven Studie an ambulanten Zosterpatienten in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 94, 1129-1133.

- Yarnitsky, D. & Sprecher, E. (1994). Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *Journal of the Neurological Sciences*, 125, 39-45.
- Zacks, S. I., Elliot, F. A. & Langfitt, T. W. (1964). Herpetic neuritis. A light and electron microscopic study. *Neurology*, 14, 744-750.
- Zhang, S.-H., Sun, Q.-X., Seltzer, Z., Cao, D.-Y., Wang, H.-S., Chen, Z., Zhao, Y. (2008). Paracrine-like excitation of low-threshold mechanoreceptive C-fibers innervating rat hairy skin is mediated by substance P via NK-1 receptors. *Brain Research Bulletin*, 75, 138-145.
- Zhang, H., Xie, W. & Xie, Y. (2005). Spinal cord injury triggers sensitization of wide dynamic range dorsal horn neurons in segments rostral to the injury. *Brain Research*, 1055, 103-110.
- Ziegler, E. A., Magerl, W., Meyer, R. A. & Treede, R. D. (1999). Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli: Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*, 122, 2245-2257.
- Zimmermann, M. (2001). Pathobiology of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 429, 23-37.

Internetreferenzen:

Internetreferenz I (Abbildung Thermode):

http://www.medoc-web.com/medoc_en_tsaII_analyzer.aspx (Stand: April 2009)

Internetreferenz II: (Produktinformationen zu von Frey Filamenten):

http://www.marstock.de/de/produkte/produkte_text.html (Stand: April 2009).

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: Nozizeptive Bahn und absteigende Hemmung.	8
Abb. 2.2: Modell der heterosynaptischen Bahnung	15
Abb. 2.4: Mechanismen der sympathischen Einwirkung auf neuropathischen Schmerz.	26
Abb. 2.5: Verlauf der Immunität gegen VZV.	30
Abb. 3.1: „Serial gatekeeping“ für die QST-Hypothesen	66
Abb. 3.2: „Serial gatekeeping“ für die EEG-Hypothesen	70
Abb. 4.1: Vorderseite der Visuellen Analogskala (VAS)	75
Abb. 4.2: Rückseite der Visuellen Analogskala (VAS)	76
Abb. 4.3: Thermostimulator mit Thermode	77
Abb. 4.4: Thermode	78
Abb. 4.5: Aufsetzen eines von Frey Filaments auf den Handrücken	79
Abb. 4.6: Set der sieben Nadelreizstimulatoren	80
Abb. 4.7: Aufsetzen eines Nadelreizstimulators	81
Abb. 4.8: Wattebausch zum Testen dynamisch mechanischer Allodynie	82
Abb. 4.9: Q-Tip zum Testen dynamisch mechanischer Allodynie	82
Abb. 4.10: weicher Make-up-Pinsel zum Testen dynamisch mechanischer Allodynie	83
Abb. 4.11: Stimmgabel zur Vibrationsmessung	84
Abb. 4.12: Druckalgometer zur Messung der Druckschmerzschwelle.	85
Abb. 4.13: räumliche Filterung der Laserenergie durch eine Aluminiumplatte, in die winzige Löcher gebohrt wurden.	86
Abb. 4.14: Einschätzung der Empfindungsqualität	95
Abb. 4.15: Einschätzung der empfundenen Intensität	95
Abb. 4.16: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs bei schnell reagierenden Personen ..	96
Abb. 4.17: Reaktionszeiten eines Patienten bei der Stimulation winziger Hautareale	99
Abb. 5.1: Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ hinsichtlich der Mittelwerte logtransformierter, normalverteilter Parameter in der PHN-Gruppe	116
Abb. 5.2: Unterschiede zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ hinsichtlich der Mittelwerte und Standardabweichungen nicht logtransformierter Parameter in der PHN-Gruppe	117
Abb. 5.3: Unterschiede zwischen $T1_{bA}$, $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ mit Bezug auf MPS.	122
Abb. 5.4: Unterschiede zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich der Mittelwerte logtransformierter, normalverteilter Parameter in $T1_{bA}$	125
Abb. 5.5: Unterschiede zwischen PHN-Gruppe und Kontrollgruppe) hinsichtlich der Mittelwerte und Standardabweichungen nicht logtransformierter Parameter.	126
Abb. 5.6: Unterschiede zwischen $T1_{bA}$, $T2_{kA}$ und $T4_{Hd}$ mit Bezug auf die MPS.	132
Abb. 5.7: z-standardisierte Hitzeschmerzschwellen (HPT) in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe.	135
Abb. 5.8: z-standardisierte Hitzeschmerzschwellen (HPT) an Handrücken der PHN-Gruppe ..	136
Abb. 6.1: Schematische Organisation segmentaler rezeptiver Felder der spinalen WDR- Neurone.	190
Abb. 6.2: kommissurale Interneurone im Rückenmark.	197
Abb. 6.3: Inhibition der HPC-Neurone durch COLD-Neurone auf zentralnervöser (thalamokortikaler) Ebene.	215

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Positive Symptome bei neuropathischen Schmerzen.....	11
Tabelle 4.1: Überblick über die Stichprobe	72
Tabelle 5.1: Ausgewählte Ergebnisse der Fragebögen (ohne Deutschen Schmerzfragebogen) .	107
Tabelle 5.2: Ausgewählte Ergebnisse des Deutschen Schmerzfragebogens (DSF).....	109
Tabelle 5.3: Ergebnisse der LANSS	111
Tabelle 5.4: Bezeichnungen der QST-Parameter	112
Tabelle 5.5: Differenzen zwischen $T1_{bA}$ und $T2_{kA}$ in 12 QST-Parametern	114
Tabelle 5.6: logtransformierte Mittelwerte der PHN-Gruppe.....	115
Tabelle 5.7: Korrelationen von TSL, MDT, MPT, VDT und DMA in $T1_{bA}$ mit der VAS über die letzten 48 Stunden	118
Tabelle 5.8: Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich 11 QST-Parametern in 4 Testarealen bei der PHN-Gruppe	120
Tabelle 5.9: Differenzen zwischen den drei Testarealen hinsichtlich MPS (PHN-Gruppe).....	122
Tabelle 5.10: Logtransformierte Mittelwerte von PHN-Gruppe und Kontrollgruppe in $T1_{bA}$...	124
Tabelle 5.11: Korrelationen von WDT, TSL, MDT und DMA in $T1_{bA}$ mit der VAS über die letzten 48 Stunden	127
Tabelle 5.12: Differenzen zwischen den drei Testarealem hinsichtlich MPS (Gesamtgruppe)..	129
Tabelle 5.13: Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich 11 QST-Parametern in 4 Testarealen bei der Kontrollgruppe	131
Tabelle 5.14: Differenzen zwischen den drei Testarealem hinsichtlich MPS (Kontrollgruppe)	132
Tabelle 5.15: z-standardisierte Differenzen zwischen $T1_{bA}$ und den anderen Arealen für HPT	134
Tabelle 5.16: individuelle z-Werte der PHN-Gruppe in 13 QST-Parametern in $T1_{bA}$ im Vergleich zur Kontrollgruppe	138
Tabelle 5.17: individuelle z-Werte der PHN-Gruppe in 13 QST-Parametern in $T1_{bA}$ im Vergleich zu $T2_{kA}$	139
Tabelle 5.18: Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Schwellen und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe	142
Tabelle 5.19: Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Schwellen und mittleren Amplituden der ULEP in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe.....	143
Tabelle 5.20: Korrelationen der ULEP in $T1_{bA}$ mit der VAS in der PHN-Gruppe.....	144
Tabelle 5.21: Korrelationen zwischen thermischen und mechanischen Schwellen und der relativen Häufigkeit gespürter Laserhitzereize in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe.....	145
Tabelle 5.22: Anzahl individueller Reaktionszeitintervalle und z-standardisierte Werte hinsichtlich DMA in $T1_{bA}$ der PHN-Gruppe.....	147
Tabelle 5.23: Mittelwerte und Standardabweichungen beider Gruppen in CPT, HPT, MPS und DMA.....	163
Tabelle 5.24: logtransformierte Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich 13 QST-Parametern in 4 Testarealen für beide untersuchten Gruppen in Analyse I.....	166
Tabelle 5.25: logtransformierte Mittelwerte und Standardabweichungen hinsichtlich 13 QST-Parametern in 4 Testarealen in Analyse IV	167
Tabelle 5.26: Mittelwerte und Standardabweichungen der vier Testareale für die Analysen I bis IV (ohne MPS und PPT).....	168
Tabelle 6.1: Zusammenfassung der Ergebnisse bisheriger QST-Studien zu PHN mit Bezug zur vorliegenden Arbeit	213

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

(z. T. nach Loeser & Treede, 2008)

Bezeichnung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
AMPA-Rezeptor	Untergruppe der Glutamat-Rezeptoren und verbreitetste Neurotransmitter-Rezeptoren im Zentralnervensystem. AMPA-Rezeptoren können spezifisch durch den synthetischen Agonisten AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure) aktiviert werden.
ACC: Anteriores Cingulum (ACC)	Hirnstruktur: Teil des limbischen Systems
Afferent	hinführend, zuführend; <i>Afferente Nervenfasern</i> leiten die Erregungen vom Ort der Reizaufnahme zum Zentralnervensystem.
Antidepressivum	Medikament gegen Depressionen; antriebssteigernd, stimmungsaufhellend, hilfreich gegen Schmerzen durch Wirkung auf Noradrenalin- und Serotoninsystem (Neurotransmitter, die bei Aufrechterhaltung und Hemmung von Schmerzen eine Rolle spielen)
Antikonvulsivum	Medikament gegen rheumatische Erkrankungen, entzündungshemmend und schmerzstillend, wirkt auf Membranen der peripheren Nerven und kann so die Entladungsrate nozizeptiver Afferenzen reduzieren
Allodynie	Schmerz in Reaktion auf einen nicht <i>nozizeptiven</i> (siehe unten) Stimulus
Axon	Fortsatz einer Nervenzelle, leitet elektrische Nervenimpulse vom Zellkörper weg
Beck-Depressions-Inventar (BDI)	ein weit verbreitetes Instrument zur Selbstbeurteilung hinsichtlich der Ausprägung depressiver Symptome
bildgebende Verfahren	Technische Verfahren, die Strukturen oder Vorgänge im Organismus bildlich sichtbar machen; beispielsweise Computer-Tomographie (CT), funktionelle Kernspin-Tomographie (fMRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
Bradykinin	Gewebshormon, das die glatte Muskulatur langsam zusammenzieht, den Blutdruck senkt und die Durchlässigkeit der kleinsten Blutgefäße (Kapillaren) steigert; wird nach Gewebsverletzungen oder durch Entzündungen freigesetzt
Bzw.	beziehungsweise
Capsaicin	Alkaloid, das <i>an TRPV1-Rezeptoren</i> (siehe unten) von Nozizeptoren und löst dort heiße, schmerzhafte Empfindung aus
Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)	Neuropeptid, das eine Relaxierung der Blutgefäße bewirkt; <i>Entzündungsmediator</i> (siehe unten)
„cold detection threshold“ (CDT)	Kälteerkennungsschwelle („Detektionsschwelle“ siehe unten)
Cholera Toxin B (CTB)	Protein, das bei Ratten selektiv von unmyelinisierten Nervenfasern aufgenommen wird
COLD-Neurone	Kältespezifische Neurone
„cold pain threshold“ (CPT)	Kälteschmerzschwelle („Schmerzschwelle“ siehe unten)
Deafferenzierung	Ausschaltung der afferenten (siehe oben) Nervenimpulse durch Verletzung oder operativen Eingriff
Dermis	Hautschicht, dient der Verankerung und der Ernährung der gefäßfreien <i>Epidermis</i> (siehe unten)
Dermatom	Versorgungsgebiet eines peripheren Nerven in der Haut
Detektionsschwelle	Erkennungsschwelle: niedrigste Reizintensität, die von einer Person wahrgenommen wird
Demyelinisierung	Schädigung oder Zerstörung der Myelinscheide, die eine Nervenfasern umgibt
Deutscher Schmerzfragebogen (DSF)	standardisierter Fragebogen der „Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes“ (DGSS) zu verschiedenen Dimensionen des Schmerzes

Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)	im Jahr 2002 gegründeter, deutschlandweiter Forschungsverbund mit dem Ziel, die medizinische Versorgung von Patienten mit Nervenschmerzen grundlegend zu verbessern
Dynamisch mechanische Allodynie (DMA)	Empfindung von Schmerz bei leichter Berührung mit einem sich bewegenden Stimulus, z. B. Pinsel
Elektroenzephalogramm (EEG)	dient der Aufnahme elektrischer Aktivität der Hirnrinde durch Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche
ektopisch	An einen anderen Ort verlagert
Endorphine	körpereigene Wirksubstanzen, die auf den Nervenzellen dieselben Bindungsstellen besetzen wie Morphin und die eine vergleichbare schmerzstillende Wirkung besitzen
Entzündungsmediator	Biochemische Substanz, die Entzündungen einleitet bzw. aufrechterhält
Epidermis	Oberhaut; Sitz kutaner Nervenfasernendigungen primärer C- und A δ -Afferenzen
Epithel	Deck- / Drüsengewebe, oberflächenbedeckende Zellschicht
Exanthem	Hautausschlag
Gamma- Aminobuttersäure (GABA)	Wichtigster inhibitorischer Transmitter des Zentralnervensystems (siehe unten)
Glycin	inhibitorischer Transmitter des Zentralnervensystems (siehe unten)
Glutamat	exzitatorischer Transmitter des Zentralnervensystems (siehe unten)
„heat pain threshold“ (HPT)	Hitzeschmerzschwelle („Schmerzschwelle“ siehe unten)
„heat pinch cold“- Neurone (HPC-Neurone)	Neurone, die auf Hitze, Kneifen und starke Kälte reagieren
Herpes Zoster (HZ)	Herpes Zoster; Gürtelrose: streifenförmiger Hautausschlag, meist auf das Versorgungsgebiet eines Spinalganglions beschränkt
Heterosynaptische Bahnung	Leitungsbahn, die zu einer verstärkten Weiterleitung führt, und Bahn, in der diese abläuft, sind nicht identisch
Homosynaptische Bahnung	Weiterleitung in derselben Bahn wird verstärkt
Histamin	Gewebshormon, das aus der körpereigenen Aminosäure Histidin gebildet wird und in allen Zellen vorkommt; erweitert die kleinen Blutgefäße
Hypästhesie	herabgesetzte Berührungs- bzw. Schmerzempfindung
Hyperästhesie	übermäßig verstärkte Antwort auf externe Stimuli
Hyperalgesie	gesteigerte Schmerzempfindlichkeit
Hyperpathie	Krankheitsbild mit Überempfindlichkeit gegenüber Sinnesreizen. Oft schon leichte sensible Reize lösen einen äußerst unangenehmen, oft brennenden Schmerz aus
Impedanz	Wechselstromwiderstand
International Association for the Study of Pain (IASP)	Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
kutan	Haut-, auf die Haut bezogen
laser-evozierte Potenziale (LEP)	Ereignisbezogene Potenziale der Hirnrinde, die nach Reizung der Haut mit einem Laser auftreten und als Korrelate einer Aktivität nozizeptiver A δ -Fasern angesehen werden
Langzeitpotenzierung (LTP)	wichtiger Mechanismus von Lernen und Gedächtnis, vor allem im Hippocampus erforscht
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale (LANSS)	Interview und klinische Prüfung zur Diagnostik neuropathischer Schmerzen
Logtransformation	Bildung des Logarithmus zur Basis 10 für eine Zahl
lumbal	Die Lende betreffend, zur Lendenregion gehörend
McGill Pain Questionnaire (MPQ)	McGill-Schmerzfragebogen; Instrument zur Erfassung mehrerer Dimensionen des Schmerzerlebens

„mechanical detection threshold“ (MDT)	Mechanische Detektionsschwelle („Detektionsschwelle“ s. o.)
„mechanical pain sensitivity“ (MPS)	Schmerzempfindlichkeit für mechanische Reize
„mechanical pain threshold“ (MPT)	Mechanische Schmerzschwelle („Schmerzschwelle“ siehe unten)
Nervus Ischiadicus	Hüftnerv
Neuralgie	anfallsartig auftretender Nervenschmerz im Ausbreitungsgebiet eines sensiblen Nervs ohne sichtbare anatomische Veränderung und ohne klinische Ausfallerscheinungen
(Neuro-) Transmitter	Botenstoff im Nervensystem; chemische Substanz, die an den Enden von Nervenfasern ausgeschüttet wird und anschließend an spezielle Ionenkanäle benachbarter Nervenzellen bindet, wodurch die elektrischen Eigenschaften dieser Zellen beeinflusst werden
Neurom	gutartige, knotenförmige Gewebeneubildung, die durch Aussprossen des Nervs an schwer verletzten bzw. durchtrennten Axonen entsteht
Neuropathischer Schmerz	Schmerz, der eine direkte Konsequenz einer Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems ist
NMDA-Rezeptor	Glutamatrezeptor, der nach Bindung von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) aktiviert werden kann und eine wichtige Rolle bei der LTP (siehe unten) spielt
noxisch	zu einer (potenziellen) Gewebsschädigung führend
Nozizeption	neuronale Codierung der Information über noxische Reize
Nozizeptor	„Schmerzrezeptor“: Rezeptor, der noxische Reize (z. B. Hitze, Druck) aufnimmt
Nozizeptive Faser / nozizeptives Neuron	Neuron in der Peripherie oder dem <i>zentralen Nervensystem</i> (siehe unten), das fähig ist, noxische Reize zu kodieren
Numerische Ratingskala (NRS)	dient der Erfassung von Schmerzintensität auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 bzw. 100 (maximaler Schmerz)
Nervus Ophthalmicus	Erster der drei Hauptäste des Trigeminiernervs (siehe unten); sensorischer Nerv, innerviert die Augengegend
Opioide	Sammelbegriff für natürliche, körpereigene oder synthetische Substanzen, die morphinartige Wirkungen besitzen
Palliation	Linderung von Krankheitsbeschwerden (im Unterschied zu Heilung)
Palliativmedizin	Behandlung unheilbar bzw. schwer kranker Patientinnen und Patienten mit dem Hauptziel einer Linderung der Symptome (vor allem von Schmerzen)
Pallihypästhesie	Reduzierte Empfindung von Vibration
Parästhesie	nicht schmerzhafte ständige Missempfindungen
peptiderg	auf bestimmte Neuropeptide (beispielsweise Enkephalin, Gastrin, Somatostatin, VIP) reagierend oder Neuropeptide (als Neurotransmitter oder Cotransmitter) enthaltend
Postherpetische Neuralgie (PHN)	Schmerz nach Herpes Zoster im betroffenen Dermatom
„paradoxical heat sensations“ (PHS)	Paradoxe Hitzeempfindungen: Hitzewahrnehmung bei Applikation eines Kältereizes
Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	Methode, um DNA in vitro zu vervielfältigen
„pressure pain threshold“ (PPT)	Druckschmerzschwelle („Schmerzschwelle“ siehe unten)
proinflammatorisch	Entzündungsprozesse fördernd
prodromal	Ankündigend, vorangehend
Prostaglandine	Gruppe von Gewebshormonen, die in verschiedenen Körpergeweben gebildet werden und eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Fieber, Entzündungsreaktionen und Schmerzen spielen.
p-Wert (p)	Ergebnis eines statistischen Signifikanztests (siehe unten)
QST	Quantitative Sensorische Testung: Testbatterie zur Untersuchung neuropathischer Schmerzen
Rezeptives Feld	Bereich, aus dem eine Neuron Informationen von Sinneszellen erhält (z. B. Haut)

Rezeptor	Bindungsstelle für Botenstoffe, meist an der Außenhülle von Zellen angesiedelt; wenn der passende Botenstoff bindet, wird eine Kette chemischer Reaktionen im Inneren der Zelle ausgelöst
sakral	Zum Kreuzbein gehörend
Schmerzschwelle	Niedrigste Reizintensität, die von einer Person als schmerzhaft empfunden wird
Segment	Abschnitt des Rückenmarks, Versorgungsgebiet eines Spinalganglions
sensorische Nerven	Nervenfasern, die Sinnesreize aus der Peripherie des Körpers zum zentralen Nervensystem leiten
Serotonin	chemisch: 5-Hydroxytryptamin; Gewebshormon und Neurotransmitter, der aus der körpereigenen Aminosäure Tryptophan gebildet wird; spielt auch in der Schmerzbahn eine wichtige Rolle
Sklerose	unkontrollierte Produktion von Bindegewebe, die zu einer Verhärtung von Organen oder Gewebe führt; Ursache ist oft eine Gewebsschädigung in der Folge von Entzündungen, Durchblutungsstörungen oder Alterungsprozessen.
Spinalganglion	Ansammlung von Zellkörpern afferenter Neurone zum Rückenmark, liegt innerhalb des Wirbelkanals
Signifikanzniveau	Begrenzung der maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler, die Nullhypothese („es gibt keine Beziehung zwischen den untersuchten variablen“) fälschlich abzulehnen („ α -Fehler“)
Somatosensorischer Kortex I bzw. II (SI / SII)	Hirnstruktur, dient der Verarbeitung haptischer Wahrnehmung
Substanz P	Neurotransmitter von Nozizeptoren, Entzündungsmediator
Sympathikus	Teil des vegetativen Nervensystems: Aktivität vermittelt meist „alarmierende“ Signale (Kampf-Flucht-Reaktion): (z. B. Erhöhung der Herzschlagfrequenz, Pupillenerweiterung)
T1_{bA}	Betroffenes Areal (PHN-Gruppe) bzw. in der Lokalisation vergleichbares Areal bei den zugeordneten Kontrollpersonen
T2_{kA}	Zu T1 _{bA} kontralaterales Areal
T3_{bS}	Areal ca. 12 cm vertikal von T1 _{bA} auf der gleichen Körperseite
T4_{Hd}	Handrücken auf der gleichen Körperseite wie T1 _{bA}
taktil	Den Tastsinn betreffend
“thermal sensory limen“ (TSL)	Thermische Unterschiedsschwelle: eben merklicher Unterschied eines Reizes, damit er gegenüber einem Ausgangsreiz größer bzw. kleiner oder stärker bzw. schwächer empfunden wird (hier: thermisch: Empfindung warm vs. kalt)
Thermohypästhesie	Reduzierte Empfindung von Wärme und Kälte
thorakal	Im Bereich des Brustkorbs
Tonsillen	Mandeln
TRPV1-Kanal (vanilloider Rezeptor 1)	Der vanilloide Rezeptor 1 ist ein zellulärer Ionenkanal, der vor allem an Nervenfasernendigungen der Nozizeptoren exprimiert wird. Das <i>transiente Rezeptorpotenzial</i> (TRP, siehe unten) entsteht bei Bindung z. B. von Capsaicin
Transduktion	Umwandlung eines Sinnesreizes in ein Generatorpotenzial
Transientes Rezeptorpotenzial (TRP)	Vorübergehendes Rezeptorpotenzial (im Unterschied zu stabilem Rezeptorpotenzial)
TRPM8-Kanal (Mentholsensitiver TRP-Kanal)	zellulärer Ionenkanal; Rezeptorpotenzial entsteht bei Bindung z. B. von Menthol
Trial	Versuchsdurchgang
Trigeminal	In einem vom <i>Trigeminusnerv</i> (siehe unten) versorgten Segment (Gesichtsregion)
Trigeminusnerv	Innerviert den Gesichts- und Kopfbereich sensorisch und motorisch, ist in drei Hauptäste unterteilt
ultraspäte laser-evozierte Potenziale (ULEP)	Ereignisbezogene Potenziale der Hirnrinde, die nach Reizung der Haut mit einem Laser auftreten und als Korrelate einer Aktivität nozizeptiver C-Fasern angesehen werden
Visuelle Analogskala (VAS)	dient der Erfassung von Schmerzintensität auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 bzw. 100 (maximaler Schmerz)
Varicella-Zoster-Virus (VZV)	liegt Varicella-Zoster-Infektion (Windpocken) und Herpes Zoster zugrunde

„vibration detection threshold“ (VDT)	Vibrationsdetektionsschwelle („Detektionsschwelle“ s. o.)
wallersche Degeneration	Untergang des distal zur Nervenschädigung liegenden Axons
„warm detection threshold“ (WDT)	Wärmedetektionsschwelle („Detektionsschwelle“ s. o.)
WDR-Neurone	„wide dynamic range“ Neurone: multirezeptive Neurone im Rückenmark
Wind-up	Schmerzverstärkung bei niederfrequenter, wiederholter Applikation des gleichen Reizes
„wind-up ratio“ (WUR)	Maß des wind-up: Verhältnis der Schmerzeinschätzung für Einzelreiz zu Schmerzeinschätzung niederfrequenter, wiederholter Applikation des gleichen Reizes
z. B.	Zum Beispiel
Zentrale Sensitivierung	Erhöhte Sensibilität für und stärkere Reaktion auf (meist noxische) Reize durch Prozesse im ZNS z. B. nach einer Verletzung
Zentrales Nervensystem (ZNS)	Gehirn und Rückenmark
zervikal	Den Hals bzw. halsförmigen Abschnitt eines Organs betreffend
z-Wert (z)	Gibt an, wie viele Standardabweichungen ein einzelner Rohwert vom arithmetischen Mittel abweicht.
Zytokin	zuckerhaltiges Protein, das regulierende Funktionen für das Wachstum und die Differenzierung von Körperzellen ausübt

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die geltende Promotionsordnung bekannt ist und ich die vorliegende Dissertation selbst angefertigt habe. Ich habe dabei weder die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen, noch haben mich andere Personen entgeltlich oder unentgeltlich unterstützt. Alle von mir verwendeten Hilfsmittel und Quellen sind in der Arbeit aufgeführt.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Mansukriptes habe ich, abgesehen von Konsultationen bei meinem Betreuer, Prof. Dr. Thomas Weiss, keine Unterstützung erhalten.

Dritte haben weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Dissertation wurde weder in dieser noch in ähnlicher Form als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung vorgelegt, noch habe ich gegenwärtig oder früher eine Dissertation an einer anderen Hochschule oder Fakultät eingereicht.

Jena, den 31. Januar 2010

Dorothee Spohn