

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLÜSSE VON TIEFER HIRNSTIMULATION UND LEVODOPA
AUF DAS SOMATOSENSIBLE SYSTEM BEI MORBUS PARKINSON**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

PHILIPP ARNING
aus Hamburg

Kiel 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ralf Baron

2. Berichterstatter: Priv. – Doz. Dr. med. Berthold Bein

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2010

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 06.12.2010

gez. Prof. Dr. med. Robert Stingele

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S.1
1.1. Das somatosensible System	S.1
1.2. Nozizeptiver und neuropathischer Schmerz	S.2
1.3. Klassifikation der Parkinson-Syndrome	S.2
1.4. Somatosensible Dysfunktion bei Morbus Parkinson	S.3
1.5. Parkinsontherapie und mögliche Beeinflussung des somatosensiblen Systems	S.3
1.6. Fragestellung	S.5
2. Patienten und Methoden	S.6
2.1. Das Patientenkollektiv	S.6
2.2. Inhalt der Testung	S.6
2.3. Ablauf der Testung	S.7
2.4. Erfassung somatosensibler Symptome	S.8
2.5. Quantitative sensorische Testung	S.9
2.6. Zur Bewertung pathologischer QST-Befunde	S.12
2.7. Langzeiteinfluss der tiefen Hirnstimulation	S.13
2.8. Maßnahmen zum Ausschluss von Messwertverfälschungen	S.14
2.9. Datenverarbeitung, Statistik	S.15
3. Ergebnisse	S.16
3.1. Klinische Charakteristika	S.16
3.2. Quantitative sensorische Testung	S.20
3.2.1. Von der Norm abweichende Befunde bei Parkinson-Patienten	S.20
3.2.2. QST-Parameter unter Med _{OFF} Stim _{OFF} im Vergleich mit einer Kontrollgruppe	S.23
3.2.3. Einfluss von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf QST-Parameter	S.24
3.3. Langzeitwirkung der tiefen Hirnstimulation	S.27

4. Diskussion	S.29
4.1. Somatosensible Symptome und QST-Befunde bei Parkinson-Patienten	S.29
4.2. Hat die somatosensible Dysfunktion einen zentralen oder peripheren Ursprung?	S.31
4.3. Die Bedeutung von Dopamin und tiefer Hirnstimulation auf nozizeptive Reize	S.33
4.4. Beeinflussbarkeit des somatosensiblen Systems durch tiefe Hirnstimulation und Levodopa	S.34
4.5. Ausblick	S.35
5. Zusammenfassung	S.36
6. Literaturverzeichnis	S.38
7. Danksagung	S.44
8. Lebenslauf	S.45

1. Einleitung

1.1. Das somatosensible System

Das Nervensystem wird funktionell in das somatische und das autonome Nervensystem unterteilt. Das somatosensible System ist der Teil des somatischen Nervensystems, der die Sinnesmodalitäten Tastsinn, Tiefensensibilität, Schmerzempfindung, Temperatursinn und Juckempfindung vermittelt. Berührung, Druck, Dehnung und Vibration sind Submodalitäten des Tastsinns. Submodalitäten der Tiefensensibilität sind Lage-/Stellungssinn, Bewegungssinn und Kraftsinn. Wärme- und Kältesinn sind Submodalitäten des Temperatursinns. Die Wahrnehmung der unterschiedlichen Reize erfolgt über die Aktivierung hoch spezialisierter Rezeptoren. Diese wandeln die von außen zugeführten thermischen oder mechanischen Reize in ein elektrisches Potential um. Die Informationen werden durch afferente somatosensible Nervenfasern über das Rückenmark zum primären somatosensorischen Kortex weiter geleitet. Die protopathische Sensibilität aus Schmerz sowie grober Druck- und Tastempfindung wird nach Eintritt in das Rückenmark über den kontralateralen Tractus spinothalamicus anterior und lateralis zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus und von dort zum primären somatosensorischen Kortex (Gyrus postcentralis) weiter geleitet. Die epikritische Sensibilität mit Empfindungen feiner Berührung und Lagesinn wird über die ipsilateralen Hinterstrangbahnen Fasciculus gracilis und Fasciculus cuneatus zum Hirnstamm geleitet und in den Kerngebieten des Nucleus gracilis und Nucleus cuneatus umgeschaltet; die Leitungsbahn kreuzt in der Medulla oblongata auf die Gegenseite und zieht als Lemniscus medialis über den Nucleus ventralis posterior des Thalamus zum somatosensorischen Kortex. Der Begriff „sensorisch“ wird nicht einheitlich verwendet: teils wird er mit sensibel gleichgesetzt, teils bezeichnet er die Sinneseindrücke aus Augen, Ohren und Nase sowie den Geschmacksinn.

Die Nervenfasern wurden von Erlanger und Gasser nach Leitungsgeschwindigkeit, Querschnitt und Myelinisierung in A-, B- und C-Fasern mit Untergruppen eingeteilt. Für das somatosensible System von Bedeutung sind dick myelinisierte (A β), dünn-myelinisierte (A δ) und unmyelinisierte (C) Fasern.

Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) hat eine standardisierte quantitative sensorische Testung (QST) entwickelt, die eine genaue klinische Analyse der somatosensiblen Symptome ermöglicht. Dabei werden Funktionen der unterschiedlichen afferenten Nervenfasern differenziert untersucht (Rolke et al. 2006a): durch genaue Analyse jeder sensiblen Qualität werden typische Störungsmuster mit charakteristischen Befunden

erkennbar, über die sich Subgruppen von Patienten identifizieren lassen. Auf diesem Wege kann die Methode dazu beitragen, einen Zusammenhang zwischen unterschiedlichen klinischen Zeichen und verschiedenen Pathomechanismen der Schmerzentstehung herzustellen (Woolf et al. 2000; Greenspan 2001; Jensen et al. 2003).

1.2. Nozizeptiver und neuropathischer Schmerz

Aufgrund unterschiedlicher zugrunde liegender Pathomechanismen wird zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen unterschieden. Der nozizeptive Schmerz entsteht durch Erregung von Schmerzrezeptoren und wird je nach Schmerzrezeptor durch mechanische, thermische, chemische oder elektrische Reize hervorgerufen. Neuropathische Schmerzen hingegen entstehen nach einer Schädigung oder Erkrankung somatosensibler Nervenstrukturen im peripheren oder zentralen Nervensystem. Sie gehen häufig mit brennenden Dauerschmerzen oder einschießenden Schmerzattacken einher. Weitere typische Symptome sind Kribbeln, Taubheit oder extreme Empfindlichkeit bei nur leichter Berührung der Haut.

1.3. Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Unter der Bezeichnung Parkinson-Syndrom wird eine Reihe von unterschiedlichen Krankheitsbildern zusammengefasst, die durch die Kardinalsymptome Akinesie, Rigor und Ruhetremor gekennzeichnet sind. Häufig tritt auch eine posturale Instabilität auf. Diese Kardinalsymptome können jeweils mit unterschiedlicher Prädominanz ausgeprägt sein. Begleitend treten häufig auch nichtmotorische Symptome auf. Die ätiologische Klassifikation der Parkinson-Syndrome unterscheidet (1) das idiopathische Parkinson-Syndrom = Morbus Parkinson, (2) Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie Multisystem-Atrophie, kortikobasale Degeneration oder Lewy-Körper-Krankheit, (3) symptomatische Parkinson-Syndrome durch vaskuläre, medikamentöse, traumatische, toxische, metabolische oder infektiöse Ursachen und (4) familiäre Parkinson-Syndrome.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist die weitaus häufigste Form. 20-30% der Parkinson-Syndrome sind Manifestationen einer anderen neurodegenerativen Erkrankung oder symptomatischer Genese. Das familiäre Parkinson-Syndrom ist sehr selten. Bei familiär gehäuft aufgetretenen Parkinson-Syndromen konnten unterschiedliche Mutationen nachgewiesen werden.

Das durchschnittliche Lebensalter bei Erstmanifestation des Morbus Parkinson liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Selten beginnt der Morbus Parkinson vor dem 30. Lebensjahr. Nach dem 60. Lebensjahr nimmt die Inzidenz mit dem Alter stark zu. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 100-200 pro 100 000, bei Personen älter als 85 Jahre bei 2200 pro 100 000 (2,2%). Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen. Typisch für den Morbus Parkinson ist, dass die ersten Symptome häufig mit einer Seitendominanz auftreten.

1.4. Somatosensible Dysfunktion bei Morbus Parkinson

James Parkinson beschrieb bereits 1817 in seiner „Abhandlung über die Schüttellähmung“ Schmerz oder „Rheumatismus“ als häufige Nebenerscheinungen bei Parkinson-Patienten. Lange Zeit blieb diese Erkenntnis unberücksichtigt und der Morbus Parkinson galt über 150 Jahre als eine rein motorische Erkrankung. Seit einigen Jahren rücken die nichtmotorischen Parkinson-Symptome in den Fokus. Dazu zählen Störungen von Kognition und Verhalten, Schlafstörungen sowie vegetative und somatosensible Symptome (Adler 2005). Die Lebensqualität von Parkinson-Patienten kann durch nichtmotorische Symptome stärker eingeschränkt sein als durch motorische Symptome (Adler 2005). Zwischen 40-75% der Parkinsonkranken leiden unter Schmerzen (Ford 1998; Sage 2004), teilweise schon vor Diagnosestellung der Parkinson-Krankheit (Koller 1992). Auch andere somatosensible Symptome wie Taubheitsgefühl, Kribbelmissempfindungen oder Juckreiz treten häufig auf (Koller 1984; Witjas et al. 2002; Adler 2005; Giuffrida et al. 2005). Tierexperimentelle Daten weisen auf die Bedeutung der Basalganglien und des Neurotransmitters Dopamin für die Nozizeption hin (Chudler et al. 1995). Bildgebungsstudien mit Positronen-Emissions-Tomographie und funktioneller Magnetresonanztomographie beim Menschen haben eine Beteiligung der Basalganglien bei der Verarbeitung verschiedener somatosensibler Stimuli gezeigt (O'Sullivan et al. 1994). Studien aus Elektrophysiologie und Bildgebung bei Parkinson-Patienten sprechen für eine Alteration der sensomotorischen Integration (Lewis et al. 2002; Abbruzzese et al. 2003) und somatosensiblen Verarbeitung (Boecker et al. 1999).

1.5. Parkinsontherapie und mögliche Beeinflussung des somatosensiblen Systems

Zur Behandlung des Morbus Parkinson stehen verschiedene symptomatische Therapien zur Verfügung. In der inzwischen mehr als 100 Jahre zurückreichenden Geschichte der Parkinsontherapie sind zwei Durchbrüche hervorzuheben: die Einführung von Levodopa in den 60er Jahren sowie die Entwicklung der tiefen Hirnstimulation, die erstmalig Ende der

80er Jahre eingesetzt wurde (Benabid et al. 1987). Die tiefe Hirnstimulation ist eine besonders effektive Therapiemöglichkeit zur Behandlung des fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndroms: sie ist indiziert bei Levodopa-responsiven Patienten, die aufgrund typischer Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie wie motorischen Fluktuationen und Dyskinesien medikamentös nicht suffizient behandelt werden können. Bei der tiefen Hirnstimulation werden stereotaktisch Elektroden implantiert, die mit einem kaudal des Schlüsselbeins implantierten Stimulator zur reversiblen und individuell anpassbaren elektrischen Stimulation verbunden werden. Für die Lokalisierung der Elektroden im Gehirn gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die Stimulation im Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (Vim) führt zu einer positiven Beeinflussung des Tremors ohne Besserung der anderen Kardinalsymptome. Durch die Stimulation im Nucleus subthalamicus (STN) oder Globus pallidus internus (Gpi) können alle Kardinalsymptome des Morbus Parkinson gebessert werden. Darüber hinaus kommt es zu einer signifikanten Reduktion von Fluktuationen und Dyskinesien. Insgesamt hat sich die Stimulation im STN durchgesetzt, da sie im Vergleich zur Stimulation im Gpi über einen größeren antiakinetischen Effekt verfügt, eine stärkere Reduktion der Antiparkinsonmedikation ermöglicht und weniger Stimulationsenergie benötigt (Volkman 2004). Die Wirkungsweise ist nicht genau bekannt, es wird angenommen, dass die überaktiven Neurone, die für Hypokinese und Rigor verantwortlich sind, mittels des elektrischen Impulses funktionell inhibiert werden.

Seit einigen Jahren gibt es auch kurative Behandlungsansätze aus der Zellersatztherapie wie die Implantation embryonaler Stammzellen in das Gehirn oder die Transplantation fetaler Vorläuferzellen der Substantia nigra. Diese Themen werden wissenschaftlich intensiv bearbeitet, haben bisher aber noch keinen Eingang in die klinische Anwendung gefunden.

Für den Einfluss von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf das somatosensible System wurden bisher nur einzelne Aspekte untersucht, eine systematische Analyse liegt bislang nicht vor. Es existieren zwar Studien, die einen Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die somatosensible Verarbeitung (Maschke et al. 2005; Shivitz et al. 2006; Witjas et al. 2007; Herzog et al. 2008) und die sensomotorische Integration (Sailer et al. 2007) gezeigt haben, die Ergebnisse sind aber widersprüchlich: Witjas et al. haben eine Verbesserung sensorischer Fluktuationen gefunden (Witjas et al. 2007), während Zibetti et al. keine Veränderung am sensiblen System nachweisen konnten (Zibetti et al. 2007). Bezüglich der Beeinflussung des somatosensiblen Systems durch Levodopa existieren zwar zahlreiche Studien, diese haben jedoch lediglich einzelne Aspekte oder Modalitäten untersucht. So wurden räumliche

Diskrimination (Shin et al. 2005), Kälteschmerzschwelle (Brefel-Courbon et al. 2005), Propriozeption (Mongeon et al. 2008) und zeitliche Diskrimination sensorischer Stimuli (Artieda et al. 1992) untersucht. Es bleibt aber weiterhin unklar, welchen Effekt Levodopa auf andere somatosensible Symptome oder Empfindungsschwellen wie thermische Detektionsschwellen oder mechanische und thermische Schmerzschwellen hat.

1.6. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die somatosensible Funktion bei Parkinson-Patienten mittels quantitativer sensorischer Testung unter verschiedenen Therapiebedingungen zu charakterisieren, um Informationen über den Einfluss von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf das somatosensible System zu gewinnen. Dies könnte zum besseren Verständnis des Pathomechanismus der somatosensiblen Dysfunktion beitragen, möglicherweise auch die Behandlung schwerer somatosensibler Symptome bei Parkinson-Patienten verbessern.

2. Patienten und Methoden

2.1. Das Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 24 Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson in die Untersuchung eingeschlossen. Die Diagnose Morbus Parkinson wurde nach klinischen Kriterien gestellt, ergänzend erfolgte ein L-Dopa-Test (D'Costa et al. 1995). Sämtliche Patienten erfüllten die Voraussetzungen für die Anlage einer tiefen Hirnstimulation am Nucleus subthalamicus und befanden sich in stationärer Behandlung der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel. Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung gaben alle Patienten schriftlich ihre Einwilligung zu den u.a. Untersuchungen. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt.

Von diesen 24 Patienten wurden 7 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren (1) Elektrophysiologischer Nachweis einer Polyneuropathie (s. 2.8.): 2 Patienten wurden ausgeschlossen; (2) Diagnose eines Karpaltunnelsyndroms nach klinischen Kriterien: 1 Patient wurde ausgeschlossen; (3) Aufschub oder Nichtdurchführung der STN-Elektrodenimplantation, z.B. wegen fehlender Einwilligung oder wegen Randomisierung für den medikamentösen Arm einer Therapiestudie: 4 Patienten wurden ausgeschlossen.

Für die vorliegende Untersuchung verblieben 17 Patienten. Von diesen wurden 12 Patienten vor sowie (mindestens fünf Monate) nach Therapiebeginn mit tiefer Hirnstimulation (bilaterale Elektrodenimplantation, Medtronic 3389, Minneapolis, USA) untersucht, 5 Patienten wurden nur nach Elektrodenimplantation untersucht.

2.2. Inhalt der Testung

Bei allen Patienten wurde eine quantitative sensorische Testung (QST) im Bereich des rechten und linken Thenar durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte wie von Rolke et al. beschrieben (Rolke et al. 2006b). Zusätzlich wurden alle Patienten zu somatosensiblen Symptomen einschließlich Schmerz befragt. Eine standardisierte motorische Untersuchung mittels „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ (UPDRS) Teil 3 (Review: Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease 2003) wurde durch spezialisierte medizinisch technische Assistentinnen in zeitlicher Nähe zum Zeitpunkt der QST durchgeführt.

2.3. Ablauf der Testung

Die präoperativen Testungen (n=12) wurden unter oraler Parkinsonmedikation durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten rechtzeitig vor Testbeginn die reguläre Dosis ihrer Parkinsonmedikation einnahmen (Mittelwert 500mg L-Dopa-Äquivalenzdosis) und sich während der Testung im medikamentösen „On-Zustand“ befanden.

Die postoperativen Testungen (n=17) wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen unter je zwei verschiedenen Bedingungen durchgeführt: mit (Med_{ON}) und ohne (Med_{OFF}) Parkinsonmedikation sowie mit eingeschalteter (Stim_{ON}) und mit ausgeschalteter (Stim_{OFF}) tiefer Hirnstimulation. Daraus ergaben sich die vier Testbedingungen: Med_{OFF}Stim_{ON}, Med_{ON}Stim_{ON} (Tag 1 der Testung) und Med_{OFF}Stim_{OFF}, Med_{ON}Stim_{OFF} (Tag 2 der Testung). Vier Patienten konnten nur unter zwei Bedingungen getestet werden (Med_{OFF}Stim_{ON/OFF}: n=1, Med_{OFF/ON}Stim_{ON}: n=3), da Patienten entweder die Medikation oder das Ausschalten des Stimulators verweigerten, oder weil die umfangreiche Untersuchung aus organisatorischen Gründen nicht unter allen Testbedingungen möglich war. Für die Testung unter Med_{OFF} wurden mindestens 12 Stunden vor Testbeginn sämtliche Anti-Parkinson-Medikamente abgesetzt. Medikamente mit einer längeren biologischen Wirkungsdauer, z.B. der Dopa-Agonist Cabergolin, wurden bis zu drei Tage vor Testbeginn abgesetzt. Für die Testung unter Med_{ON} wurde nach oraler Verabreichung von in Wasser aufgelöstem Levodopa + Benserazid 30 Minuten gewartet. Die verabreichte Dosis von Levodopa war abhängig von der individuellen Levodopa-Morgendosis und betrug zwischen 150-300mg. Sämtliche Testungen wurden vormittags durchgeführt, da die Patienten nüchtern getestet wurden, um die Resorption der oral verabreichten schnellwirksamen Parkinsonmedikation (Levodopa + Benserazid) nicht zu verzögern. Für die Bedingungen Stim_{OFF} und Stim_{ON} wurde jeweils nach Ein- oder Ausschalten des Stimulators 30 Minuten gewartet.

Drei Patienten nahmen regelmäßig Schmerzmittel (Ibuprofen, Acetylsalicylsäure) und vier Patienten regelmäßig Schlafmittel ein (Zopiclon, Zolpidem). Diese wurden rechtzeitig abgesetzt (Schmerzmittel mindestens 12 Stunden vor Testbeginn, Schlafmittel mindestens 24 Stunden vor Testbeginn), so dass zum Zeitpunkt der Testung kein Patient unter Einfluss von Schmerzmitteln, Schlafmitteln oder sonstigen Substanzen stand, die die Kognition beeinträchtigen.

2.4. Erfassung somatosensibler Symptome

Die Erfassung somatosensibler Symptome einschliesslich Schmerz erfolgte standardisiert und berücksichtigte die in **Tab. 2.1** aufgelisteten Kriterien. Dabei wurden Schmerzen, die offensichtlich auf Begleiterkrankungen wie degenerative oder entzündliche Gelenkerkrankungen zurückzuführen waren, nicht erfasst. Grundlage der Schmerzanamnese war der standardisierte painDETECT[®] Fragebogen (Freynhagen et al. 2006): es wurden Stärke, Verlauf, Lokalisation und Charakter des Schmerzes erfasst. Ein aus diesen Angaben ermittelter Schmerz-Score gibt an, ob die Schmerzen dem nozizeptiven oder neuropathischen Schmerztyp zugeordnet werden können. In Ergänzung zum standardisierten painDETECT[®] Fragebogen wurden die Patienten ausführlich zu Schmerzdauer (Erstaufreten der Schmerzen), subjektiver Beurteilung der Beeinflussbarkeit somatosensibler Symptome durch Parkinsonmedikation und tiefe Hirnstimulation, Zusammenhang somatosensibler Symptome zu motorischen Symptomen und Einnahme von Schmerz-, Schlaf- und Parkinsonmedikation befragt. Zur Erfassung der Schmerzstärke wurde eine numerische Analogskala (NAS) von 0-10 verwendet, „0“ bedeutete dabei „kein Schmerz“, „10“ entsprach dem maximal vorstellbaren Schmerz.

Tab. 2.1: Übersicht der erfassten klinischen Angaben

- Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Parkinson-dominante Seite
- Schmerzen (anamnestisch)
- Schmerzen zum Testzeitpunkt/Schmerzstärke (NAS=Numerische Analogskala 0-10)
- Schmerzen innerhalb der letzten vier Wochen bis (einschließlich) Testzeitpunkt:
 - Max. Schmerzstärke (NAS 0-10)
 - Durchschnittl. Schmerzstärke (NAS 0-10)
 - Schmerztyp: nozizeptiv / neuropathisch / unklarer Typ
 - Zeitlicher Verlauf der Schmerzen: Permanent / Stunden / Minuten / Sekunden
 - Schmerzen durch Parkinson-Medikamente beeinflussbar
 - Schmerzen abh. von motorischen Parkinson-Symptomen
- Schmerzcharakter, Schmerzlokalisierung
- Taubheitsgefühl, Kältegefühl, Hitzegefühl, Kribbeln/Jucken, Allodynie
- Kälte/Wärme schmerzhaft
- Schmerzmitteleinnahme (regelmäßig)
- Schlafmitteleinnahme (regelmäßig)
- Einnahme der Parkinsonmedikation

2.5. Quantitative sensorische Testung

Die „Quantitative Sensorische Testung“ (QST) wurde vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt und besteht aus sieben sensorischen Tests, aus denen 13 Parameter hervorgehen. Sie erlaubt, die Funktionen des somatosensiblen Nervensystems zu quantifizieren und die Eigenschaften unterschiedlicher Submodalitäten zu testen, die von verschiedenen Gruppen afferenter Nervenfasern vermittelt werden. Ziel des Protokolls ist die standardisierte Untersuchung von zwei Hautarealen in symmetrischer Lokalisation, in diesem Fall im Bereich des Daumenballens.

Die Testung gemäß QST-Protokoll (Rolke et al. 2006a) erfolgte bei sämtlichen Patienten unter identischen Bedingungen mit standardisierten Anweisungen. 61 von 72 Testungen wurden von demselben Untersucher durchgeführt. Studien zur untersucherabhängigen Reliabilität der QST Testung (Geber et al. 2007) belegen, dass die Ergebnisse dieser standardisierten Methode kaum untersucherabhängig sind.

Alle Patienten wurden in komfortabler Position in einem leisen Raum untersucht. Die Patienten hatten bei der Thermo-Testung keine Sicht auf den QST-Computer-Bildschirm und erhielten keine visuellen oder auditiven Hinweise auf den Reizbeginn. Die Testung begann zufällig auf der Parkinson-dominanten oder Parkinson-nicht-dominanten Körperseite (im Folgenden als dominante und nicht-dominante Seite bezeichnet).

Thermische Detektions- und Schmerzschwellen:

Folgende Parameter wurden geprüft: Kaltschwelle (CDT=cold detection threshold), Warmschwelle (WDT=warm detection threshold), thermische Unterschiedsschwelle (TSL=thermal sensory limen), Kälteschmerzschwelle (CPT=cold pain threshold), Hitzeschmerzschwelle (HPT=heat pain threshold) und paradoxe Hitzeempfindung (PHS=paradoxical heat sensation).

Für die thermische Testung wurde das Gerät Thermal Sensory Analyzer-II (TSA-II) der Marke Medoc, Israel, verwendet. Mit diesem Gerät wurden zunächst CDT und WDT gemessen. Im Anschluss erfolgte die Bestimmung der TSL zwischen alternierenden kalten und warmen Stimuli, um PHS zu erfassen (Fruhstorfer, Lindblom et al. 1976; Yarnitsky, Sprecher et al. 1995). Schließlich wurden CPT und HPT bestimmt. Alle Schwellen wurden mittels einer Rampe kontinuierlich auf- oder absteigender Temperaturstimuli (1°C/s) bestimmt, die nach Drücken einer Stop-Taste durch den Patienten beendet wurden. Cut-off Temperaturen waren 0°C und 50°C. Die Basistemperatur zu Beginn jedes Untersuchungsgangs betrug 32°C. Die Kontaktfläche der Thermode betrug 9cm². Als

durchschnittliche Schwelle wurde der Mittelwert aus drei Messungen in einer Datenbank gespeichert.

Taktile Detektionsschwelle (MDT=mechanical detection threshold):

Für diese Messung wurde ein Set standardisierter „von Frey Haare“ verwendet, die eine Kraft von 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 und 256 mN auf die Haut ausübten. Die Kontaktfläche der von Frey Haare mit der Haut war von einheitlicher Größe (<1 mm²) und Beschaffenheit, um scharfe Kanten zu vermeiden, die eine erleichterte Aktivierung von Nozizeptoren hätte hervorrufen können. Mit den standardisierten von Frey Haaren (Fruhstorfer et al. 2001) wurde mittels einer modifizierten Grenzwert-Methode („method of limits“) in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle bestimmt (Baumgartner et al. 2002).

Mechanische Schmerzschwelle (MPT=mechanical pain threshold):

Für diese Messung wurde ein Set von sieben Nadelreizstimulatoren (Pinprick punctate probes) mit standardisierten Stimulusintensitäten (8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) sowie einer flachen Kontaktfläche (0,2 mm Durchmesser) verwandt. Mit den Nadelreizstimulatoren wurde mittels einer modifizierten Grenzwert-Methode („method of limits“) in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten der geometrische Mittelwert der mechanischen Schmerzschwelle bestimmt (Hampf et al. 1990; Chan et al. 1992; Greenspan et al. 1994; Ziegler et al. 1999).

S/R-Funktionen (stimulus/response):

Es wurde die mechanische Schmerzsensitivität (MPS=mechanical pain sensitivity) der Haut bestimmt und das Vorliegen mechanischer Allodynie (DMA= dynamic mechanical allodynia) bei bewegten Reizen erfasst. Für diese Messung wurde ein Set von sieben Nadelreizstimulatoren mit standardisierten Stimulusintensitäten (8, 16, 32, 6, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) sowie einer flachen Kontaktfläche (0,2 mm Durchmesser) sowie ein Set von drei Stimulatoren für leichte Berührungsreize verwandt. Ein Wattebausch diente zum Aufbringen einer Kraft von 3 mN, ein Q-tip (fixiert auf einem elastischen Plastikstreifen) zum Aufbringen einer Kraft von 100 mN sowie ein weicher Make-up Pinsel zum Aufbringen einer Kraft zwischen 200 und 400 mN (Ziegler et al. 1999).

Insgesamt erfolgten pro untersuchter Seite 50 Reize (Berührung und Nadelstich) in randomisierter Reihenfolge. Die Schmerzhaftigkeit jedes einzelnen Reizes wurde numerisch erfasst. Nach Bestimmung einer Reiz/Antwort-Funktion (S/R=stimulus/response) zeigte sich, ob eine Hyper-, Hypalgesie oder mechanische Allodynie (DMA) vorlag (LaMotte et al. 1991; Ziegler et al. 1999). Die Stimulatoren für leichte Berührungsreize wurden in einer einzelnen streichenden Bewegung (1-2 cm Länge) über die Haut geführt. Die Patienten beurteilten mit Hilfe eines verbalen numerischen Ratings der Empfindungsstärke (0-100) die Reizintensität. „0“ bedeutete dabei „kein Schmerz“, „100“ entsprach dem maximal vorstellbaren Schmerz. Die entsprechende numerische Beurteilung wurde mit Hilfe einer PC-gestützten Tabellenkalkulation erfasst, die automatisch das geometrische Mittel der Empfindungsstärke für jedes Testareal ermittelte.

Wind-up (WUR=wind-up ratio):

Für die Messung wurde ein Nadelreizstimulator mit standardisierter Stimulusintensität (256 mN) sowie einer flachen Kontaktfläche (0,2 mm Durchmesser) eingesetzt. Es wurden zunächst Einzelreize mit einer Kraft von 256 mN appliziert. Nach zehn Sekunden folgte eine Serie von zehn identischen Nadelreizen mit einer Frequenz von 1 s^{-1} innerhalb desselben Hautareals einer Größe von ca. 1 cm^2 . Unmittelbar nach dem Einzelreiz sowie erneut im Anschluss an die nachfolgende Reizserie erfolgte jeweils eine Beurteilung der Empfindungsstärke mit Hilfe einer numerischen Analogskala (0-100). Aus den Werten der Empfindungsstärken von Einzelreiz und nachfolgender Reizserie wurde ein Quotient gebildet. Diese Prozedur wurde insgesamt fünf Mal wiederholt. Als „Wind-up“ wurde der geometrische Mittelwert aller fünf Quotienten der Schmerzsätzungen der Einzelreize und der jeweils nachfolgenden Reizserien berechnet (Price et al. 1977; Magerl et al. 1998).

Vibrationsschwelle (VDT=vibration detection threshold):

Die Messung erfolgte mit einer Stimmgabel (64 Hz, 8/8 Skala). Die vibrierende Stimmgabel wurde über dem Processus styloideus ulnae aufgesetzt. Die Vibrationsschwelle wurde in drei Serien absteigender Stimulusintensitäten als zuletzt wahrgenommene Vibration angegeben (Goldberg et al. 1979; Fagius et al. 1981).

Druckschmerzschwelle (PPT=pressure pain threshold):

Für die Messung wurde ein stumpfer mechanischer Stimulator (Kontaktfläche 1 cm², applizierbare Kraft bis 20 kg entsprechend 2000 kPa) verwendet, mit eingebauter Ablesemöglichkeit zur Druckmessung. Der Druckalgotometer wurde im Bereich des Thenar aufgebracht. Mittels drei kontinuierlicher Rampen aufsteigender Intensität (ca. 0,5 kg/s entsprechend 50 kPa/s) wurde zur Charakterisierung von Tiefenschmerz die Druckschmerzschwelle über den entsprechenden Muskeln bestimmt.

Zuordnung der QST-Parameter zu Nervenfasern

Die Funktion von A β Fasern wird durch MDT und VDT repräsentiert, A δ Fasern durch CDT, MPT und PHS. C-Fasern werden durch WDT und HPT erfasst (Fruhstorfer 1984; Yarnitsky et al. 1991; Ziegler et al. 1999). Die Parameter CPT und PPT werden höchstwahrscheinlich über A δ - und C-Fasern vermittelt.

2.6. Zur Bewertung pathologischer QST-Befunde

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Werte sämtlicher QST-Parameter (außer DMA und PHS, s.u.) normiert und in z-Werte überführt. Der z-Wert wird durch die folgende Formel beschrieben: $(\text{Wert}_{\text{Patient}} - \text{Mittelwert}_{\text{Kontrollgruppe}}) / \text{Standardabweichung}_{\text{Kontrollgruppe}}$ (Rolke et al. 2006b). Durch diese Umwandlung wird jeder einzelne Parameter auf den spezifischen Referenzbereich von Testregion, Alter und Geschlecht bezogen. Der z-Wert „0“ entspricht dem Mittelwert der Kontrollen; ± 1 und ± 2 kennzeichnen die ein- bzw. zweifache Standardabweichung. Die Referenzwerte basieren auf den Daten gesunder Kontrollprobanden (n=180, Rolke et al. 2006a). Für jeden QST-Parameter bedeutet ein z-Wert > 0 eine erhöhte Sensitivität; ein z-Wert < 0 eine verminderte Sensitivität. Z-Werte außerhalb des 95% Konfidenzintervalls gesunder Kontrollprobanden wurden als absolut pathologische Werte definiert, die in sensorische Pluszeichen („gain“) und sensorische Minuszeichen („loss“) unterschieden werden. Ein sensorisches Pluszeichen liegt vor, wenn der z-Wert eines QST-Parameters oberhalb der positiven zweifachen Standardabweichung des Normkollektivs liegt (z-Wert > 2), also eine erhöhte Sensitivität gegenüber dem QST-Stimulus vorliegt. Ein z-Wert unterhalb der negativen zweifachen Standardabweichung des Normkollektivs gibt entsprechend ein sensorisches Minuszeichen an (z-Wert < -2).

DMA und PHS nehmen eine Sonderstellung ein. Beim Gesunden sind weder DMA noch PHS nachweisbar, ein pathologisches sensorisches Minuszeichen kann für diese Parameter folglich

nicht vorliegen. Der Nachweis von DMA und/oder PHS entspricht einem sensorischen Pluszeichen. Deshalb wurden diese Parameter nicht in z-Werte überführt.

Für die graphische Darstellung der z-Werte wurde ein somatosensorisches Profil erstellt, indem die z-Werte der QST-Parameter im Vergleich zum Referenzkollektiv abgebildet wurden (Rolke et al. 2006a). Die QST-Parameter DMA und PHS wurden im somatosensorischen Profil gesondert dargestellt: Für DMA wurde die mittlere Empfindungsstärke angegeben, für PHS die mittlere Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen.

Unterschiede der QST Parameter, die größer als die zweifache Standardabweichung zwischen rechter und linker Extremität waren, wurden als pathologische Seitendifferenzen definiert. Absolut pathologische Werte („gain“, „loss“) und pathologische Seitendifferenzen wurden im Folgenden, wenn nicht besonders erwähnt, als „pathologisch“ gewertet. Die Häufigkeiten pathologischer QST-Werte im Patientenkollektiv (Parkinson-Patienten nach STN-Operation) wurden ausgewertet. Um einen Einfluss von Medikation und Stimulation auszuschließen, wurde die QST-Testung zugrunde gelegt, bei der die Patienten weder im Einfluss von Stimulation noch Medikation standen ($Med_{OFF}Stim_{OFF}$). Aus diesen Werten wurde auch die individuelle Kombination pathologischer Häufigkeiten untersucht: Bei jedem Patienten wurde die Kombination aus thermischer und/oder mechanischer Hyperalgesie und thermischem und/oder mechanischem „loss“ ermittelt. Für die drei bereits oben genannten Patienten, bei denen keine Testung unter $Med_{OFF}Stim_{OFF}$ durchgeführt wurde, liegen ersatzweise die unter $Med_{OFF}Stim_{ON}$ ermittelten QST-Werte zugrunde.

Eine Hyperalgesie liegt vor, wenn die individuellen Werte von CPT, HPT, PPT, MPT oder MPS oberhalb der positiven zweifachen Standardabweichung liegen.

2.7. Langzeiteinfluss der tiefen Hirnstimulation

Es wurden die präoperativ unter oraler Parkinsonmedikation ermittelten QST-Werte mit den postoperativen Werten unter $Med_{ON}Stim_{ON}$ verglichen, um den Langzeiteinfluss der tiefen Hirnstimulation zu untersuchen (n=12).

2.8. Maßnahmen zur Vermeidung von Messwertverfälschungen

Ausschluss Polyneuropathie

Bei allen Patienten wurde eine Polyneuropathie mittels elektrophysiologischer Untersuchung ausgeschlossen. Dazu wurde eine motorische Neurographie mit Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit und distalen motorischen Latenz sowie der Amplitude des Muskelantwortpotentials im N. medianus und N. peroneus durchgeführt. Außerdem erfolgte eine sensible Neurographie mit Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit und der Amplitude der Reizantwort im N. medianus und N. suralis. Bei den prä- und postoperativ getesteten Patienten (n=12) wurde die elektrophysiologische Untersuchung nach der Operation wiederholt, um auszuschließen, dass in der Zwischenzeit eine Läsion peripherer Nerven entstanden ist.

Ausschluss relevanter kognitiver Beeinträchtigungen

Alle Patienten erhielten im Rahmen des stationären Aufenthaltes zur präoperativen Abklärung der STN-Operation eine neuropsychologische Testung. Es wurde u.a. die „Mini Mental State Examination“ durchgeführt (Grenzwert für Einschluss: minimal 27 Punkte).

Ausschluss einer motorischen Verlangsamung auf die Reaktionszeit in der QST

Eine Beeinträchtigung reaktionszeitabhängiger Schwellen durch motorische Verlangsamung im „Off-Zustand“ wurde durch die Bestimmung der Reaktionszeiten ausgeschlossen. Bei der Reaktionszeitmessung wurde die Zeit [Sekunden] erfasst, die zwischen einem akustischen Signal (Sinuston) und dem Beginn der mechanischen Bewegungsantwort (Mausklick) verging; dabei erhielten die Patienten die Instruktion, möglichst schnell zu reagieren. Die Messung wurde unter den o.g. vier Testbedingungen bei jedem Patienten mit der Hand der Parkinson-dominanten und nicht-dominanten Körperseite durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten unter den verschiedenen Testbedingungen. ($Med_{OFFStim_{OFF}}$: $0,14 \pm 0,05$ [n=9], $Med_{ONStim_{OFF}}$: $0,13 \pm 0,04$ [n=9], $Med_{OFFStim_{ON}}$: $0,16 \pm 0,09$ [n=14], $Med_{ONStim_{ON}}$: $0,14 \pm 0,05$ [n=10]).

Prüfung der Hauttemperatur

Um einen Einfluss der Hauttemperatur auf die Messwerte auszuschließen, wurde vor Testbeginn die Hauttemperatur gemessen. Während der Testung wurde die Hauttemperatur konstant gehalten. Die Hauttemperatur [Grad Celsius] wurde am Testareal (Thenar) der

Parkinson-dominanten und nicht-dominanten Körperseite mit einem Infrarot-Thermometer (IR 1011) ermittelt. Unter den verschiedenen Testbedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Hauttemperatur (Med_{OFF}Stim_{OFF}: 32,4 ± 2,1 Spanne 29,6-34,8 [n=12], Med_{ON}Stim_{OFF}: 32,6 ± 1,4 Spanne 30,0-34,3 [n=12], Med_{OFF}Stim_{ON}: 32,5 ± 1,4 Spanne 30,0-35,4 [n=17], Med_{ON}Stim_{ON}: 32,7 ± 1,3 Spanne 29,1-34,7 [n=15]).

2.9. Datenverarbeitung, Statistik

Zur Analyse des Langzeiteffektes der Stimulation auf die QST-Parameter wurde der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet. Für die Häufigkeit pathologischer Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde der Chi²-Test verwendet. Um signifikante Unterschiede von QST-Parametern des Patientenkollektivs zu Normalprobanden herauszufinden, wurden die z-transformierten Mittelwerte ± Standardabweichung des Patientenkollektivs mit der Standard-Normalverteilung (MW ± SD = 0 ± 1) einer entsprechenden Anzahl gesunder Normalprobanden mittels eines Wahrscheinlichkeitsrechners verglichen (Simple Interactive Statistical Analysis SISA, Uitenbroek 1997). Spearmans Rangkorrelationskoeffizient wurde verwendet, um den Einfluss von Stimulation und Medikation auf die verschiedenen QST-Parameter zu untersuchen. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Charakteristika

Die Patientencharakteristika sind in **Tabelle 3.1** dargestellt. Neben den Parkinson-typischen Symptomen zeigten sich keine weiteren Auffälligkeiten im neurologischen Befund der Patienten. Anamnestisch hatten 16 Patienten (94%) Schmerzen, die durchschnittliche Schmerzdauer betrug 11,5 Jahre.

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika

Patient	Alter [Jahre]	Geschlecht [m/w]	Krankheitsdauer [Jahre]	Antiparkinson-Medikation [Äquivalenzdosis mg]	Dominante Seite [re/li]	Amplitude [V] li/re	Frequenz [Hz] li=re
P1	30	M	5	150	links	3,3/2,2	130
P2	59	M	9	250	rechts	4,5/4,4	210
P3	49	M	12	600	rechts	3/3,1	130
P4	66	W	7	100	rechts	2,7/3,7	130
P5	56	W	5	200	links	3,4/3	130
P6	67	M	22	150	links	2,2/1,9	130
P7	44	M	6	0	rechts	2,9/4	210
P8	62	M	15	200	rechts=links	3,5/3,2	180
P9	66	W	14	100	rechts	3,6/2,7	180
P10	68	W	18	150	links	2/2,2	130
P11	64	M	12	250	links	3,7/3	150
P12	44	M	8	150	rechts	3/3,1	180
P13	70	M	9	250	links	4,1/3,8	180
P14	60	W	9	150	links	3,7/4	210
P15	59	M	5	100	links	4,2/2,2	130
P16	54	W	12	200	links	2,2/3	180
P17	64	W	10	100	rechts	3,1/4,2	180
MW±SD	57,8±10,4		10,5±4,6	182,4±122,4		3,2 ±0,7	162,9±30,8

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome durch tiefe Hirnstimulation sowie Levodopa im L-Dopa-Test. Durch die alleinige Wirkung von Stimulation oder Test-Medikation (Levodopa) verminderten sich die UPDRS-III Gesamtwerte auf der dominanten und der nicht-dominanten Körperseite signifikant ($Med_{OFF}Stim_{OFF}$: $52,0 \pm 14,6$; $Med_{OFF}Stim_{ON}$: $29,4 \pm 14,8$; $Med_{ON}Stim_{OFF}$: $29,3 \pm 13,8$; $Med_{ON}Stim_{ON}$: $19,0 \pm 12,4$; Stimulation: $F=25,07$, $p<0,001$; Medikation: $F=33,79$, $p<0,0009$) (**Abb.3.1**). Zwischen UPDRS Werten, Einnahmedosis der täglichen Parkinsonmedikation, Stimulationsparametern sowie Schmerz- und Detektionsschwellen (der quantitativen sensorischen Testung) bestand keine Korrelation.

UPDRS III in Abhängigkeit von Stimulation und Medikation

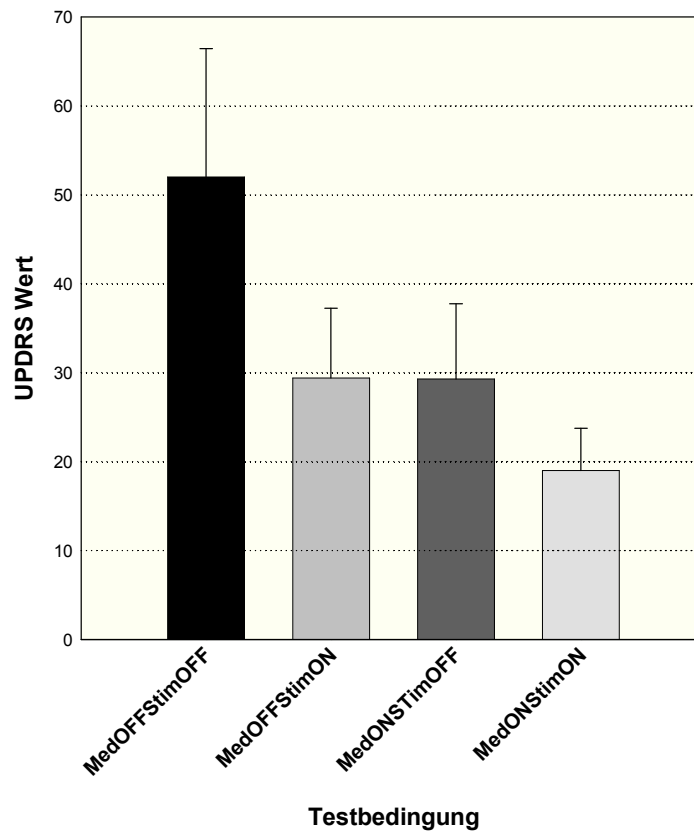


Abbildung 3.1: UPDRS-III Werte (+/-) SEM (standard error of the mean) unter verschiedenen Testbedingungen: $Med_{OFF}Stim_{OFF}$ ($n=13$), $Med_{ON}Stim_{OFF}$ ($n=12$), $Med_{OFF}Stim_{ON}$ ($n=14$), $Med_{ON}Stim_{ON}$ ($n=16$)

Angaben der Patienten zu somatosensiblen Symptomen:

A) Gesamtkollektiv

7 Patienten (41%) des Gesamtkollektivs gaben sensorische Symptome wie Taubheits-, Kälte- oder Hitzegefühl, Kribbeln/Jucken oder Allodynie an (s. **Tab. 3.2**). Zwölf Patienten (71%) des Gesamtkollektivs gaben an, dass innerhalb der letzten vier Wochen vor der Testung Schmerzen bestanden hätten. Häufigste Schmerzlokalisationen waren der Rücken, untere Extremität und Nackenbereich. Dabei betrug die mittlere Schmerzstärke $2,5 \pm 2,4$ (Spanne 1-7) auf einer numerischen Analogskala (NAS) von 0-10. Von den 12 Patienten mit Schmerzen ($n=12 = 100\%$) gaben 5 Patienten (42%) an, dass sich die Schmerzen nach Einnahme der Parkinsonmedikation gebessert hätten. 4 der 12 Patienten (33%) spürten bei Verschlechterung der motorischen Symptome eine Zunahme der Schmerzen. Am häufigsten wurde der Schmerz „wie Muskelkater“ ($n=4$; 32%) beschrieben, gefolgt von „dumpf“ ($n=2$; 16%) und „krampfartig“ ($n=2$; 16%). Gemäß des painDETECT[®] Fragebogens (Freynhagen et al. 2006)

hatte die Mehrzahl der Patienten Schmerzen vom nozizeptiven Typ (Mittelwert painDETECT-Score $2,6 \pm 2,2$, Spanne 1-6).

B) Subgruppe: vor und nach Therapiebeginn mit Hirnstimulation getestete Patienten

Der Vergleich zwischen den prä- und postoperativ ermittelten Patientenangaben (n=12) ergab eine signifikante Reduktion somatosensibler Symptome postoperativ ($p < 0,05$): 5 Patienten (41,7%), die präoperativ über somatosensible Symptome wie Kribbeln/Jucken, Taubheits-, Kälte- und Hitzegefühl oder Allodynie berichteten, waren postoperativ diesbezüglich beschwerdefrei. Außerdem zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schmerzstärke: Die durchschnittliche Schmerzstärke (gemessen mit NAS) nahm von präoperativ $4,3 \pm 1,9$ auf postoperativ $1,8 \pm 2,1$ ab. Des Weiteren fand sich ein Trend zu einer verminderten Häufigkeit von Schmerzen nach STN-Operation: Vier Patienten (33%), die präoperativ Schmerzen hatten, waren postoperativ schmerzfrei; jedoch traten bei einem Patienten (8,3%) postoperativ Schmerzen auf, die präoperativ nicht vorhanden waren.

Tabelle 3.2: Somatosensible Symptome

	n=12			n=17 (gesamt)
	prä- operativ	post- operativ	P [prä- vs. post-op]	
Schmerzen (anamnestisch)				
ja	11 (91,7%)	11 (91,7%)	n.s.	16 (94,1%)
nein	1 (8,3%)	1 (8,3%)	n.s.	1 (5,9%)
Schmerzen zum Testzeitpunkt				
ja	8 (66,7%)	5 (41,7%)	n.s.	9 (52,9%)
nein	4 (33,3%)	7 (58,3%)	n.s.	8 (47,1%)
Schmerzstärke „aktuelle Schmerzen“ (NAS 0-10)	2,5 ± 1,9	1,3 ± 2,1	n.s.	2,1 ± 2,8
Schmerzen innerhalb der letzten vier Wochen vor Testzeitpunkt				
ja	10 (83,3%)	7 (58,3%)	n.s.	12 (70,6%)
nein	2 (16,7%)	5 (41,7%)	n.s.	5 (29,4%)
Durchschnittl. Schmerzstärke (MW aus NAS 0-10)	4,3 ± 1,9	1,9 ± 2,2	<0,05	2,5 ± 2,4
davon:				
nozizeptive Schmerzen	9 (90%)	7 (100%)	n.s.	10 (83,3%)
neuropathische Schmerzen	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	0 (0%)
Schmerzen unklaren Typs	1 (10%)	0 (0%)	n.s.	2 (16,7%)
Zeitlicher Verlauf der Schmerzen				
permanent	6 (60%)	2 (28,6%)	n.s.	6 (50%)
Stunden	0 (0%)	2 (28,6%)	n.s.	2 (16,7%)
Minuten	4 (40%)	3 (42,9%)	n.s.	3 (25%)
Sekunden	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	1 (8,3%)
Schmerzen durch PD-Medikamente beeinflussbar				
ja	8 (80%)	3 (42,9%)	n.s.	5 (41,7%)
nein	2 (20%)	3 (42,9%)	n.s.	6 (50%)
keine Angabe	0 (0%)	1 (14,3%)	n.s.	1 (8,3%)
Schmerzen abh. von motorischen PD-Symptomen				
ja	8 (80%)	3 (42,9%)	n.s.	4 (33,3%)
nein	1 (10%)	1 (14,3%)	n.s.	5 (41,7%)
keine Angabe	1 (10%)	3 (42,9%)	n.s.	3 (25%)
Schmerzmittleinnahme (regelmäßig)				
ja	0 (0%)	2 (16,7%)	n.s.	3 (17,6%)
nein	12(100%)	10 (83,3%)	n.s.	14 (82,4%)
Schlafmitteleinnahme (regelmäßig)				
ja	2 (16,7%)	2 (16,7%)	n.s.	4 (23,5%)
nein	10 (83,3%)	10 (83,3%)	n.s.	13 (76,5%)

Fortsetzung Tabelle 3.2: Somatosensible Symptome

	n=12			n=17 (gesamt)
	prä- operativ	post- operativ	P [prä-vs. post-op]	
Weitere somatosensible Symptome (Nr. 1-6)				
ja	9 (75,0%)	4 (33,3%)	<0,05	7 (41,2%)
nein	3 (25,0%)	8 (66,7%)	n.s.	10 (58,8%)
1. Allodynie				
ja	4(33,3%)	1 (8,3%)	n.s.	2 (11,8%)
nein	8 (66,7%)	11 (91,7 %)	n.s.	15 (88,2%)
2. Kälte/Wärme schmerzhaft				
ja	0 (0%)	0 (0%)	n.s.	0 (0%)
nein	12 (100%)	12(100%)	n.s.	17 (100%)
3. Kältegefühl				
ja	3 (25,0%)	0 (0%)	n.s.	0 (0%)
nein	9 (75,0%)	12 (100%)	n.s.	17 (100%)
4. Hitzegefühl				
ja	5 (41,6%)	1 (8,3 %)	n.s.	4 (23,5%)
nein	7 (58,3%)	11 (91,7%)	n.s.	13 (76,5%)
5. Kribbel/Jucken				
ja	3 (25,0%)	2 (16,7%)	n.s.	2 (11,8%)
nein	9 (75,0%)	10 (83,3%)	n.s.	15 (88,2%)
6. Taubheit				
ja	3 (25,0%)	1 (8,3 %)	n.s.	2 (11,8%)
nein	9 (75,0%)	11 (91,7%)	n.s.	15 (88,2%)

NAS: Numerische Analog-Skala, 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. PD=Morbus Parkinson

3.2. Quantitative sensorische Testung

3.2.1. Von der Norm abweichende Befunde bei Parkinson-Patienten

Es zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit pathologischer QST-Werte unter Med_{OFF}Stim_{OFF} zwischen dominanter und nicht-dominanter Seite (**Tab. 3.3**). Im Vergleich zu den Werten einer in Geschlecht und Alter übereinstimmenden Kontrollgruppe gesunder Normalprobanden (Rolke et al. 2006a) traten bei den Parkinson-Patienten auf beiden Körperseiten gehäuft Hitze-Hyperalgesie, mechanische Hyperalgesie (MPT, MPS, PPT) und Allodynie (DMA) auf (PPT nur auf der dominanten Seite). Der Detektions-loss hingegen unterschied sich nicht zwischen Patienten und Kontrollgruppe, mit der Ausnahme einer erhöhten Häufigkeit eines „loss“ der Kaltschwelle auf der nicht-dominanten Seite.

Tabelle 3.3: Häufigkeit pathologischer QST-Parameter unter Med_{OFF}Stim_{OFF}

		Morbus Parkinson (n = 14)		P [dom. Seite vs. Kontrollgruppe]	P [nichtdom. Seite vs. Kontrollgruppe]	P [dom. Seite vs. nichtdom. Seite]
		dominante Seite	nichtdom. Seite			
QST- Parameter		Anzahl Pat. (n)	Anzahl Pat. (n)			
CDT	gain	0	0	n.s.	n.s.	n.s.
	loss	2	3	n.s.	< 0,05	n.s.
WDT	gain	1	0	n.s.	n.s.	n.s.
	loss	0	1	n.s.	n.s.	n.s.
TSL	gain	0	1	n.s.	n.s.	n.s.
	loss	1	1	n.s.	n.s.	n.s.
CPT	gain	0	0	n.s.	n.s.	n.s.
	loss	0	0	n.s.	n.s.	n.s.
HPT	gain	3	4	< 0,01	< 0,01	n.s.
	loss	1	0	n.s.	n.s.	n.s.
PPT	gain	3	2	< 0,05	n.s.	n.s.
	loss	1	1	n.s.	n.s.	n.s.
MPT	gain	2	2	< 0,05	< 0,05	n.s.
	loss	0	0	n.s.	n.s.	n.s.
MPS	gain	4	5	< 0,01	< 0,01	n.s.
	loss	1	0	n.s.	n.s.	n.s.
WUR	gain	1	1	n.s.	n.s.	n.s.
	loss	0	0	n.s.	n.s.	n.s.
MDT	gain	2	0	n.s.	n.s.	n.s.
	loss	2	1	n.s.	n.s.	n.s.
VDT	gain	0	0	n.s.	n.s.	n.s.
	loss	1	1	n.s.	n.s.	n.s.
PHS	gain	0	0	n.s.	n.s.	n.s.
DMA	gain	2	2	< 0,01	< 0,01	n.s.

Als pathologische Werte wurden pathologische QST-Werte und pathologische Seitendifferenzen der dominanten und nicht-dominanten Seite erfasst. Referenzwerte sind n=180 gesunde Kontrollprobanden (siehe Rolke et al. 2006a).

Die Kombinationen pathologischer Häufigkeiten sind in **Tabelle 3.4** dargestellt. Die häufigste Kombination aus Hyperalgesie und „loss“ war die Kombination aus „kein Detektions-loss mit mechanischer Hyperalgesie“ (H2L0, 18% auf der dominanten, 24% auf der nicht-dominanten Seite) und „kein Detektions-loss ohne Hyperalgesie“ (H0L0, 35% auf der dominanten, 29% auf der nicht-dominanten Seite). Am dritthäufigsten trat die kombinierte (thermische und mechanische) Hyperalgesie ohne Detektions-loss auf (H3L0, 24% auf der dominanten, 12% auf der nicht-dominanten Seite).

Tabelle 3.4 Kombination pathologischer Häufigkeiten

Pat.	Kombination aus Hyperalgesie und „loss“	
	dom. Seite	nichtdom. Seite
P1	H2L0	H2L0
P2	H0L0	H0L1
P3	H0L1	H0L1
P4	H3L0	H2L0
P5	H0L2	H0L2
P6	H0L3	H0L3
P7	H0L0	H0L0
P8	H2L0	H1L1
P9	H3L0	H3L0
P10	H0L0	H0L0
P11	H0L0	H0L0
P12	H0L0	H0L0
P13	H1L2	H0L2
P14	H3L0	H3L0
P15	H0L0	H0L0
P16	H3L0	H2L0
P17	H2L0	H2L0

P=Patient, H=Hyperalgesie, L=Loss. Eine Hyperalgesie liegt vor, wenn die individuellen Werte von Kälteschmerzschwelle (CPT), Hitzeschmerzschwelle (HPT), Druckschmerzschwelle (PPT), mechanischer Schmerzschwelle (MPT) oder mechanischer Schmerzsensitivität (MPS) oberhalb der positiven zweifachen Standardabweichung liegen. Die „H-Werte“ sind folgendermaßen charakterisiert: H0 = keine Hyperalgesie, H1 = nur thermische Hyperalgesie (CPT und/oder HPT), H2 = nur mechanische Hyperalgesie (MPT und/oder MPS und/oder PPT), H3 = thermische und mechanische Hyperalgesie.

Ein „loss“ liegt vor, wenn die individuellen Werte von Kaltschwelle (CDT), Warmschwelle (WDT), thermischer Unterschiedsschwelle (TSL), mechanischer Detektionsschwelle (MDT) oder Vibrationsschwelle (VDT) unterhalb der negativen zweifachen Standardabweichung liegen. Die „L-Werte“ sind folgendermaßen charakterisiert: L0 = kein „loss“, L1 = nur thermischer „loss“ (WDT und/oder CDT und/oder TSL), L2 = nur mechanischer „loss“ (MDT und/oder VDT), L3 = thermischer und mechanischer „loss“.

3.2.2. QST-Parameter unter Med_{OFF}Stim_{OFF} im Vergleich mit einer Kontrollgruppe

Der Vergleich der postoperativ unter der Bedingung Med_{OFF}Stim_{OFF} erhobenen QST-Parameter des Patientenkollektivs (n=14) mit dem Normdatenkollektiv aus der Datenbank SISA (Uitenbroek et al. 1997) wies bei den Parkinson-Patienten eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit auf thermische und mechanische Reize nach, allein die Empfindlichkeit gegenüber Kältereizen war vermindert (CDT). Wie in **Abbildung 3.2** dargestellt zeigten sich eine signifikant erhöhte Empfindungsschwelle („loss“) der Kältschwelle (CDT) auf der dominanten (p<0,05) und der nicht-dominanten Seite (p<0,05), eine signifikant erniedrigte Schmerzschwelle („gain“) der Kälteschmerzschwelle (CPT) und der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) auf der dominanten (CPT: p<0,01; MPT: p<0,01) und nicht-dominanten Seite (CPT: p<0,01; MPT: p<0,05) sowie eine erniedrigte Hitzeschmerzschwelle (HPT) auf der nichtdominanten Seite (p<0,05).

Somatosensorisches Profil unter Med_{OFF}Stim_{OFF} der dominanten und nicht-dominanten Seite

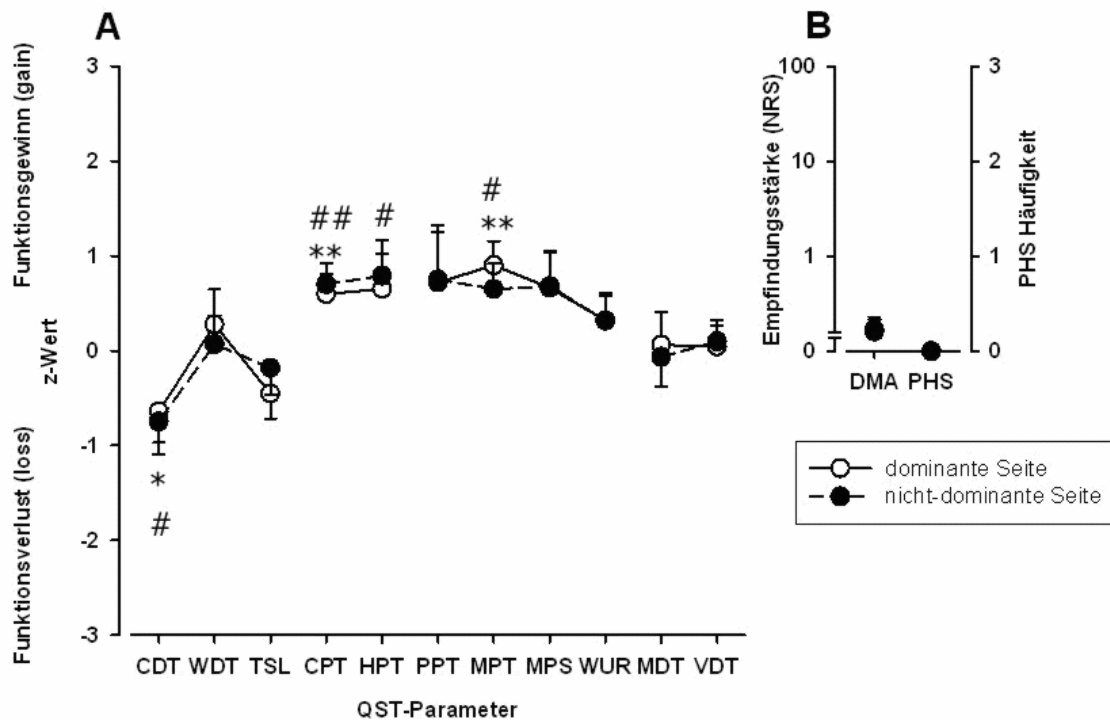


Abbildung 3.2 zeigt ein somatosensorisches Profil, in dem für jeden QST-Parameter die Mittelwerte der z-Werte der 14 unter Med_{OFF}Stim_{OFF} getesteten Patienten der dominanten und nicht-dominanten Seite dargestellt sind. Durch „*“ werden die QST Parameter der dominanten, durch „#“ die der nicht-dominanten Seite gekennzeichnet, die signifikante Unterschiede im Vergleich zum Normdatenkollektiv aus der Datenbank SISA aufweisen. p<0,05 */#, p<0,01 **/###

3.2.3. Einfluss von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf QST-Parameter

Mittels QST konnte kein Einfluss von Levodopa auf das somatosensible System nachgewiesen werden. Tiefe Hirnstimulation führte zu einer Absenkung der Kalt- und Warmschwelle auf der nicht-dominanten Seite und der thermischen Unterschiedsschwelle auf beiden Seiten. Tiefe Hirnstimulation zeigte keinen Einfluss auf die Schmerzschwellen mit der einzigen Ausnahme der Kälteschmerzschwelle auf der nicht-dominanten Seite, die durch tiefe Hirnstimulation abgesenkt wurde (s. **Tab. 3.5** und **Abb. 3.3**).

Tabelle 3.5:

Veränderung der QST-Parameter durch den Einfluss von Levodopa und tiefer Hirnstimulation

		Med _{OFF} Stim _{ON} (n=17)	Med _{OFF} Stim _{OFF} (n=14)	Med _{ON} Stim _{OFF} (n=13)	P [Med _{OFF} Stim _{OFF} vs. Med _{ON} Stim _{OFF}]	P [Med _{OFF} Stim _{OFF} vs. Med _{OFF} Stim _{ON}]
QST-Parameter	Körperseite/ PD-Dominanz					
CDT	dom.	-1,9 ± 2,1	-2,7 ± 2,2	-2,5 ± 2,1	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	-1,9 ± 1,2	-2,8 ± 2,2	-2,0 ± 1,2	n.s.	< 0,05
WDT	dom.	1,9 ± 0,7	2,3 ± 1,0	2,3 ± 0,7	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	1,8 ± 0,9	2,5 ± 1,4	2,4 ± 1,1	n.s.	< 0,05
TSL	dom.	4,0 ± 2,2	5,4 ± 3,3	5,6 ± 2,7	n.s.	< 0,05
	nicht-dom.	3,8 ± 2,3	5,0 ± 2,8	5,2 ± 2,8	n.s.	< 0,05
CPT	dom.	14,8 ± 7,8	13,4 ± 6,4	13,6 ± 7,1	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	16,5 ± 7,2	14,1 ± 6,0	14,5 ± 5,5	n.s.	< 0,05
HPT	dom.	43,0 ± 3,6	43,8 ± 3,5	43,3 ± 3,2	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	42,6 ± 4,3	43,4 ± 3,6	43,1 ± 3,7	n.s.	n.s.
PPT	dom.	470,5 ± 162,0	458,7 ± 194,9	460,7 ± 175,5	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	477,7 ± 151,6	443,6 ± 170,5	461,3 ± 181,2	n.s.	n.s.
MPT	dom.	78,8 ± 47,0	57,0 ± 46,1	56,0 ± 37,2	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	77,5 ± 58,2	66,9 ± 45,3	67,1 ± 49,8	n.s.	n.s.
MPS	dom.	2,5 ± 3,2	4,1 ± 6,4	4,2 ± 6,2	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	3,2 ± 6,3	4,0 ± 6,0	4,2 ± 6,6	n.s.	n.s.
WUR	dom.	2,5 ± 1,2	3,0 ± 2,4	4,2 ± 4,1	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	2,8 ± 1,7	2,9 ± 2,2	3,1 ± 1,7	n.s.	n.s.
MDT	dom.	2,2 ± 2,4	1,7 ± 2,0	2,0 ± 1,4	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	2,1 ± 2,5	1,9 ± 1,9	2,2 ± 2,2	n.s.	n.s.
VDT	dom.	7,6 ± 0,5	7,7 ± 0,4	7,5 ± 0,6	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	7,6 ± 0,4	7,7 ± 0,4	7,6 ± 0,5	n.s.	n.s.
PHS	dom.	nicht vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden	--	--
	nicht-dom.	nicht vorhanden	nicht vorhanden	nicht vorhanden	--	--
DMA	dom.	0,05 ± 0,1	0,4 ± 1,0	0,6 ± 1,4	n.s.	n.s.
	nicht-dom.	0,07 ± 0,2	0,3 ± 0,9	0,6 ± 1,4	n.s.	n.s.

Die QST-Parameter sind als Rohwert (Mittelwert ± Standardabweichung) dargestellt. Die Berechnung der Signifikanz erfolgte anhand der z-transformierten Rohwerte (z-Werte). CDT: Kaltschwelle, WDT: Warmschwelle, TSL: thermische Unterschiedsschwelle, CPT: Kälteschmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, PPT: Druckschmerzschwelle, MPT: mechanische Schmerzschwelle, MPS: mechanische Schmerzsensitivität, WUR: Wind-up ratio, MDT: mechanische Detektionsschwelle, VDT: Vibrationsschwelle, PHS: Paradoxe Hitzeempfindung, DMA: dynamische mechanische Allodynie

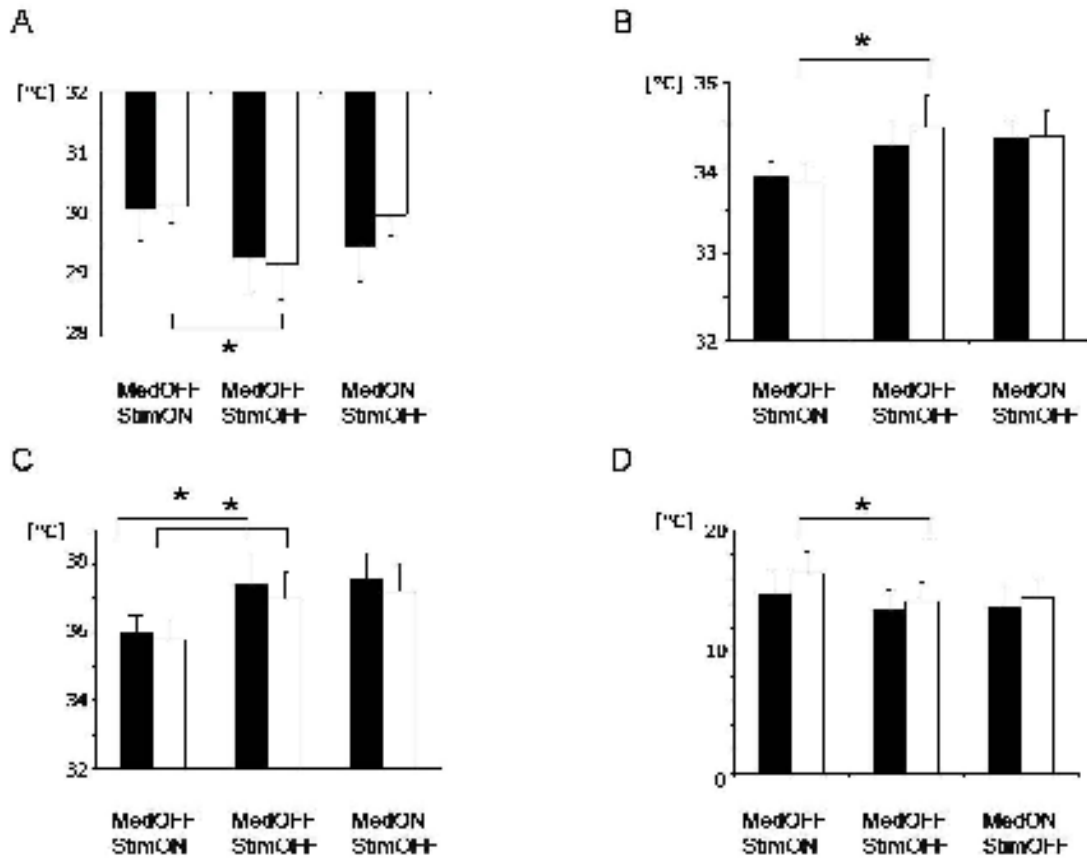


Abbildung 3.3: Einfluss von Levodopa ($Med_{ON/OFF}Stim_{OFF}$ und tiefer Hirnstimulation ($Med_{OFF}Stim_{ON/OFF}$) der Parkinson-dominanten (schwarze Balken) und nichtdominanten (weiße Balken) Seite auf die Kaltschwelle (A), Warmschwelle (B), thermische Unterschiedsschwelle (C) und Kälteschmerzschwelle (D). Zur verbesserten Darstellung wurden in der Abbildung die Rohwerte übernommen. Die Berechnung der Signifikanz erfolgte anhand der z-transformierten Rohwerte (z-Werte) *: $p < 0.05$. Mittelwert \pm Standard error of the mean

3.3. Langzeitwirkung der tiefen Hirnstimulation

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der einzelnen QST-Parameter im Langzeitvergleich (Abbildung 3.4 a+b).

Somatosensorisches Profil: prä-operativ und postoperativ unter MedONStimON der dominanten Seite

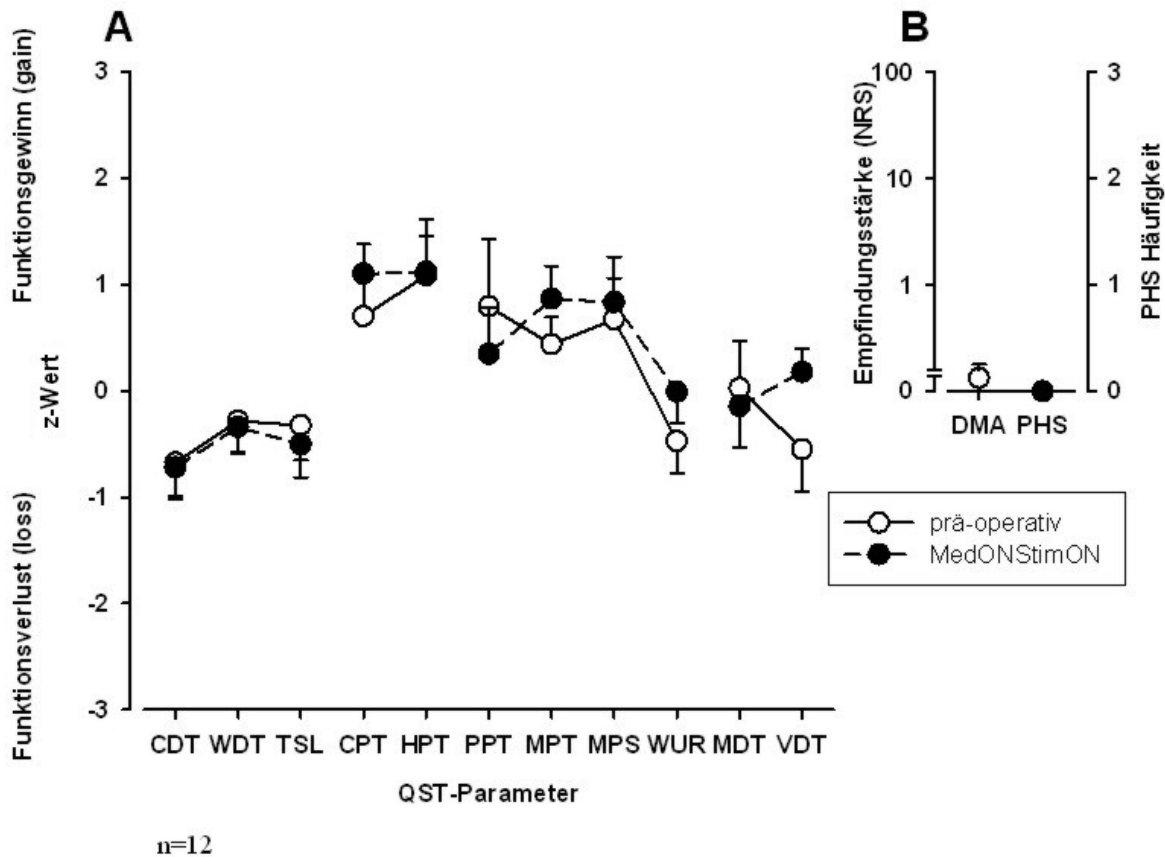


Abbildung 3.4a

Somatosensorisches Profil: prä-operativ und postoperativ unter MedONStimON der nicht-dominanten Seite

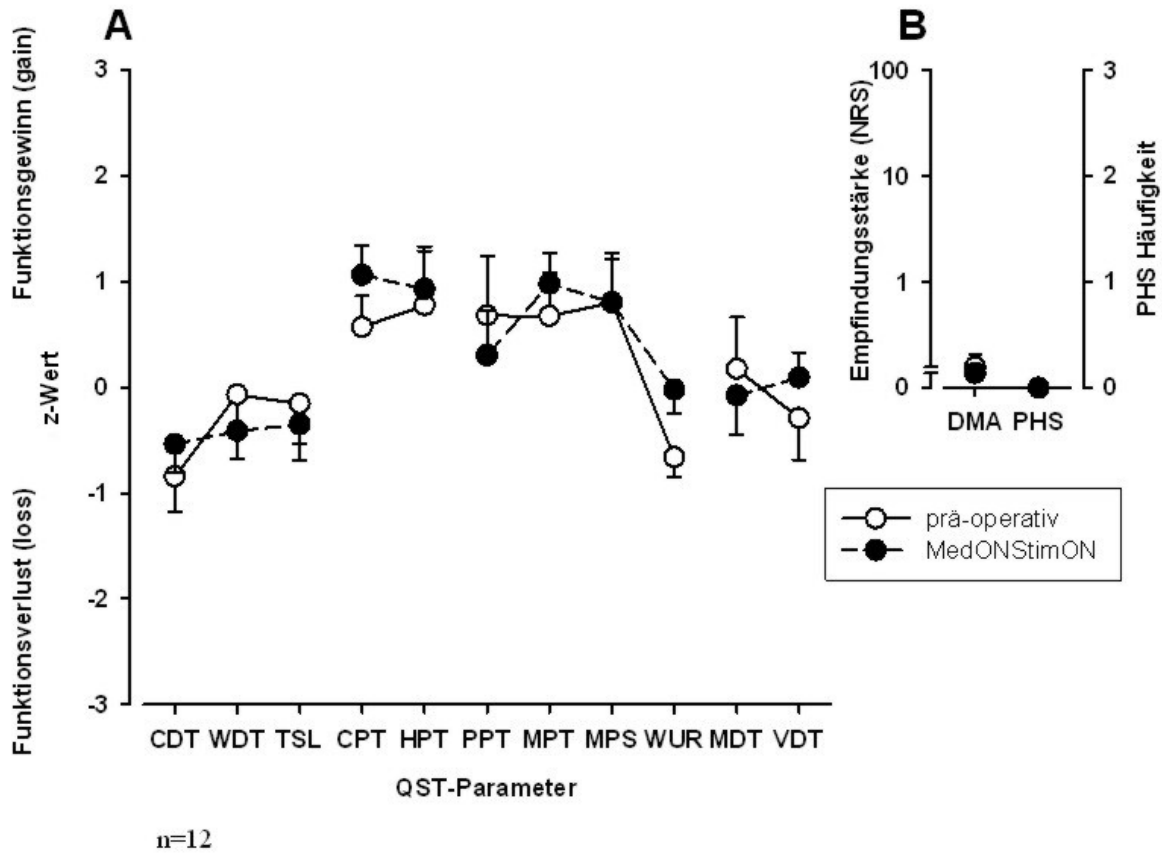


Abbildung 3.4b

Abb. 3.4 a+b zeigt ein somatosensorisches Profil (a: dominante Seite, b: nicht-dominante Seite), in dem für jeden QST-Parameter der Mittelwert der z-Werte von 12 Patienten dargestellt ist. Die Testungen wurden unter konstanter oraler Parkinsonmedikation und die postoperative Testung zusätzlich unter eingeschaltetem Stimulator durchgeführt. Bei Vergleich der QST-Parameter zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postoperativen Werten.

4. Diskussion

4.1. Somatosensible Symptome und QST-Befunde bei Parkinson-Patienten

Ziel dieser Arbeit war es, somatosensible Symptome bei Parkinson-Patienten zu untersuchen und den Einfluss von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf somatosensible Symptome und Befunde zu ermitteln. Somatosensible Symptome basieren auf der subjektiven Beschreibung durch die Patienten und auf der objektiven Bewertung von somatosensiblen Veränderungen, die mittels QST untersucht werden. Die QST beurteilt die individuelle Funktion der Detektions- oder Schmerzschwellen hinsichtlich sensorischer Plus- („gain“) und Minuszeichen („loss“) (Rolke et al. 2006a). Reduzierte Schwellen für thermische oder mechanische Schmerzen würden auf eine gesteigerte Schmerzsensitivität, d.h. Hyperalgesie hinweisen. Erhöhte mechanische oder thermische Detektions-/ oder Schmerzschwellen reflektieren hingegen eine verminderte Sensitivität auf somatosensible Reize, d.h. Hypästhesie oder Hypalgesie. Dabei erlaubt die Analyse von Auffälligkeiten des somatosensorischen Profils Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Pathomechanismus (Woolf et al. 2000; Greenspan 2001; Jensen et al. 2003). Mittels QST unter verschiedenen therapeutischen Bedingungen bei Morbus Parkinson (mit ein- und ausgeschalteter tiefer Hirnstimulation sowie mit und ohne Medikation) können Einflüsse von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf das somatosensible System untersucht werden.

70,6% der untersuchten Parkinson-Patienten gaben an, unter Schmerzen zu leiden. In anderen Studien lag die Prävalenz von Schmerzen zwischen 40 und 75% (Goetz et al. 1986; Ford 1998; Sage 2004; Tinazzi et al. 2006). Die von den eigenen Patienten geschilderten somatosensiblen Symptome einschließlich Schmerzen waren bei mehreren Patienten bereits vor Diagnosestellung sowie vor erstmaligem Auftreten motorischer Parkinsonsymptome vorhanden. Dies wird auch in anderen Studien beschrieben (Snider et al. 1976; Sandyk 1982; Koller 1984; Calne et al. 1986; Quinn et al. 1986; Koller 1992). Die hier untersuchten Patienten gaben überwiegend eine milde Stärke ihrer Schmerzen an. Häufigste Lokalisation der Schmerzen waren Rücken und untere Extremität, wie aus der Literatur bekannt (Lee et al. 2006). Nach Schmerzanalyse mittels standardisiertem painDETECT[®] Fragebogen (Freyenhagen et al. 2006) waren die Schmerzen der Parkinson-Patienten überwiegend nozizeptiv verursacht; auch diese Befunde stimmen mit den aus der Literatur bekannten Daten überein (Snider 1976, Koller 1984, Goetz et al. 1986, Witjas et al. 2002, Lee et al. 2006).

Bei der quantitativen sensorischen Testung zeigte sich im Patientenkollektiv eine Störung des nozizeptiven Systems: im Vergleich zur Kontrollgruppe (Rolke et al. 2006a) waren die Schmerz-Parameter im Patientenkollektiv signifikant häufiger pathologisch verändert. Betroffen waren Hitzeschmerz, mechanischer Schmerz, Druckschmerz und die Schmerzsensitivität für Nadelstiche. Auch die dynamische mechanische Allodynie war häufiger nachweisbar. Die erhöhte Schmerzsensitivität der Parkinson-Patienten bestätigte sich auch bei Vergleich der QST-Parameter mit dem Normdatenkollektiv aus der Datenbank „SISA“ (Uitenbroek 1997): Sowohl Kälteschmerzschwelle und Hitzeschmerzschwelle als auch mechanische Schmerzschwelle waren im Vergleich zum Normdatenkollektiv signifikant reduziert; die Hitzeschmerzschwelle zeigte diesen signifikanten Unterschied aber nur auf der nicht-dominanten Seite.

Gegenüber den auffälligen Befunden bei Schmerz-Parametern zeigten die übrigen QST-Parameter mit einer Ausnahme keine signifikanten Auffälligkeiten: Die Kaltschwelle wies im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Rolke et al. 2006a) signifikant häufiger pathologisch erhöhte Werte auf.

Schmerzen bei Parkinson-Patienten wurden in der Vergangenheit meist auf sekundäre Auswirkungen motorischer Parkinson-Symptome (Rigor und Akinesie) auf das Skelettsystem, insbesondere Muskulatur und Sehnenansätze zurückgeführt (Djaldetti et al. 2004, Broetz et al. 2007). Hierzu passen eine nozizeptive Schmerzqualität und eine Schmerzlokalisierung, die für muskuläre Verspannungen typisch ist: der Bereich von Hals- und Lendenwirbelsäule. In einer kürzlich publizierten Studie konnte nachgewiesen werden, dass unspezifische sensorische Beschwerden (Zibetti et al. 2007) sowie Schmerzen und sensorische Fluktuationen (Witjas et al. 2007) sich parallel zur Verbesserung motorischer Symptome bessern.

Im eigenen Patientenkollektiv gaben aber nur 33 Prozent der Parkinson-Patienten an, dass ihre Schmerzen jeweils mit Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptome verbunden waren. Bei der Mehrzahl kamen somatosensible Symptome (einschließlich Schmerz) aber unabhängig von der Ausprägung motorischer Symptome vor. Es konnte keine Korrelation zwischen Schmerzsensitivität in der QST und UPDRS-III Werten gefunden werden. Zusammen mit den oben beschriebenen QST-Befunden, die bei Parkinson-Patienten ja signifikante Veränderungen der Nozizeption zeigen, könnte dies für eine mögliche primäre Manifestation der Parkinson-Krankheit auf das somatosensible System sprechen. Auch eine Untersuchung an Patienten mit familiärem Parkinson-Syndrom und molekularbiologisch

nachgewiesener PINK-1 Mutation deutet darauf hin, dass somatosensible Symptome bei Morbus Parkinson unabhängig von motorischen Symptomen auftreten können: hier konnten bei Patienten mit sehr geringen motorischen Defiziten bereits ausgeprägte somatosensible Störungen mittels QST nachgewiesen werden (Gierthmühlen et al. 2009).

Aus der Literatur liegen weitere Befunde vor, die für eine Beeinträchtigung des somatosensiblen Systems bei Parkinson-Patienten sprechen: So sind sensomotorische Integration und Propriozeption (Schneider et al. 1987; Jobst et al. 1997; Lewis et al. 2002; Abbruzzese et al. 2003), räumliche Diskrimination taktiler Reize (Sathian et al. 1997; Zia et al. 2003; Shin et al. 2005) und Schmerzschwellen (Gerdelat-Mas et al. 2007) betroffen. In diesen Studien wurden immer nur einzelne oder wenige sensible Qualitäten untersucht; die vorliegende Arbeit beschreibt erstmalig die Ergebnisse einer systematischen und vollständigen quantitativen sensorischen Testung bei Parkinson-Patienten. Dabei konnten die Ergebnisse einer bei Morbus Parkinson unveränderten Schwelle für taktile Detektion und Wärmeempfindung (Djaldetti et al. 2004), eine reduzierte Hitzeschmerzschwelle (Djaldetti et al. 2004; Mylius et al. 2009), eine reduzierte Kälteschmerzschwelle (Brefel-Courbon et al. 2005) und eine reduzierte mechanische Schmerzschwelle (Stiasny-Kolster et al. 2004; Hägele et al. 2005) bestätigt werden.

Zusammenfassend stimmen die eigenen Ergebnisse der systematischen und vollständigen quantitativen sensorischen Testung bei Parkinson-Patienten gut überein mit der Mehrzahl der aus der Literatur bekannten Einzelbefunde bei Analyse einzelner somatosensibler Parameter: taktile Detektion und Wärmeempfindung entsprechen der Norm, Hitzeschmerzschwelle, Kälteschmerzschwelle und mechanische Schmerzschwelle sind reduziert.

4.2. Hat die somatosensible Dysfunktion einen zentralen oder peripheren Ursprung?

Für die somatosensible Dysfunktion bei Parkinson-Patienten gibt es bezüglich ihres Pathomechanismus und der möglichen Lokalisation im Nervensystem verschiedene Hypothesen. So könnte eine Beeinträchtigung am peripheren Nervensystem die Ursache sein (Müller et al. 2004; Nolano et al. 2008), der Ursprung könnte aber auch in den zentralen Bahnen oder in den Basalganglien liegen (Chudler et al. 1995; Brown et al. 1997). Außerdem ergeben sich Hinweise auf zusätzliche Störungen der zentralen somatosensiblen Verarbeitung (Boecker et al. 1999; Weder et al. 2000) und sensomotorischen Integration (Lewis et al. 2002; Abbruzzese et al. 2003).

Als Ursache einer möglichen Schädigung des peripheren Nervensystems werden Levodopa-assoziierte erhöhte Homocystein-Spiegel diskutiert, die zu einer axonalen Degeneration peripherer somatosensibler Nerven führen könnten (Müller et al. 2004). Eine kürzlich publizierte Studie hat erstmals einen Verlust freier und bekapselter Nervenendigungen in 3mm-Stanzbiopsien der Haut bei Parkinson-Patienten gezeigt (Nolano et al. 2008), die eventuell auch die somatosensiblen Defizite bei Parkinson-Patienten erklären könnten. Betroffen sind danach epidermale Nervenfasern, intrapapilläre myelinisierte Nervenendigungen und Meissner Körperchen.

Für eine zentrale Genese spricht der Nachweis dynamisch mechanischer Allodynie und einer erhöhten Schmerzsensitivität gegenüber mechanischen Reizen im Patientenkollektiv. Dies sind Indikatoren einer zentralen Sensibilisierung (Loh et al. 1978; Campbell et al. 1988; Fields et al. 1998; Baumgartner et al. 2002). Durch die Stimulation nozizeptiver C-Faser-Afferenzen werden Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks auf mechanische Testreize sensibilisiert (Simone et al. 1991; Dougherty et al. 1998; Pertovaara 1998). Der durch A β Fasern vermittelte Zustand zentraler Sensibilisierung beim Gesunden konnte durch Capsaicin-Injektionen reproduziert werden. Hierbei zeigte sich in der Bildgebung (MSI = magnetic source imaging) eine Sensibilisierung zentraler Neurone des primär somatosensorischen Kortex (Baron et al. 2000).

Interessant ist auch der Blick auf das Restless-Legs-Syndrom, für dessen Entstehung ebenfalls eine zentrale dopaminerge Störung angenommen wird. Hier wird als Ursache einer gesteigerten spinalen nozizeptiven Transmission eine verminderte absteigende Kontrolle supraspinaler Zentren diskutiert (Buzas et al. 2004; Stiasny-Kolster et al. 2004). Ähnliche Pathomechanismen werden für die gesteigerte Schmerzwahrnehmung bei Parkinson-Patienten angenommen (Mylius et al. 2009). Tierexperimentelle Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Basalganglien und spinaler nozizeptiver Transmission hin, da durch Stimulation der Substantia nigra nozizeptive Afferenzen (vermutlich über absteigende dopaminerge Bahnen) inhibiert werden konnten (Barnes et al. 1979; Burkey et al. 1999). Auch supraspinale nozizeptive neuronale Antworten konnten durch elektrische Stimulation der Basalganglien inhibiert werden (Chudler et al. 1995). In einer Studie werden diencephalospinale Signalwege vom Hypothalamus zur Lamina I des Hinterhorns im Rückenmark beschrieben, die in der Modulation nozizeptiver Information eine Rolle spielen könnten (Lindvall et al. 1983; Sandyk et al. 1987). Über absteigende dopaminerge Bahnen mit

inhibitorischem Einfluss auf nozizeptive Reize lässt sich eine Verbindung zwischen Basalganglien und spinaler Nozizeption herstellen (Barnes et al. 1979; Burkey et al. 1999).

Bildgebungsstudien mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Parkinson-Patienten zeigten eine erhöhte Aktivität kortikaler Neurone durch experimentell induzierten Schmerz bei zentralen Strukturen im medialen Schmerzsystem (Brefel-Courbon et al. 2005). Eine weitere PET-Studie wies bei Parkinsonpatienten während einer Testung der somatosensorischen Diskrimination einen verminderten regionalen zerebralen Blutfluss in sensorischen Kortexarealen im Vergleich zu Kontrollprobanden nach (Weder et al. 2000), zeigte aber eine gesteigerte Aktivierung des ipsilateralen somatosensorischen Kortex während passiver sensorischer Stimulation durch Vibration (Boecker et al. 1999). Das könnte für eine abnorme Verarbeitung sensorischer Reize bei Parkinson-Patienten (Kaji et al. 2005) oder eine verstärkte kompensatorische Rekrutierung assoziativer sensorischer Areale sprechen.

Zusammengefasst lässt sich die Frage, ob die Dysfunktion des somatosensiblen Systems bei Parkinson-Patienten peripher oder zentral verursacht ist, aus den vorliegenden Daten nicht abschließend beantworten. Die typischen Zeichen einer zentralen Sensibilisierung in der QST geben Hinweise darauf, dass die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen gesteigerter Schmerzsensitivität bei Parkinson-Patienten zentraler Genese sind.

4.3. Die Bedeutung von Dopamin und tiefer Hirnstimulation auf nozizeptive Reize

Aus pharmakologischen Studien ist bekannt, dass spinale dopaminerge Mechanismen einen Einfluss auf schmerzmodulierende Prozesse haben können (Chudler et al. 1995). Klinisch-pharmakologische Studien haben bestätigt, dass die Einnahme von Dopaminderivaten bei Brustkrebs und Knochenmetastasen (Dickey et al. 1972; Nixon 1975), chronischen Schmerzen (Miley et al. 1978), Herpes zoster (Kernbaum et al. 1981) und diabetischer Neuropathie (Ertas et al. 1998) zu Schmerzlinderung führt. Dopaminerge Substanzen mit antinozizeptivem Effekt wirken überwiegend auf D2-Rezeptoren (Altier et al. 1999; Magnusson et al. 2000). Auch in Tiermodellen wurde ein über spinale und striatale D2 Rezeptoren vermittelter antinozizeptiver Effekt durch dopaminerge Substanzen bestätigt (Liu et al. 1992; Magnusson et al. 2000).

In mehreren Studien wurden von supraspinalen Zentren absteigende dopaminerge Bahnen beschrieben, die einen inhibitorischen Einfluss auf Rückenmarksneurone haben, die nozizeptive Reize vermitteln. Über die supraspinalen Zentren stünden die Bahnen mit der

Substantia nigra in Verbindung (Barnes et al. 1979; Lindvall et al. 1983; Jensen et al. 1984; Sandyk et al. 1987; Fleetwood-Walker et al. 1988; Liu et al. 1992; Chudler et al. 1995).

Tiefe Hirnstimulation hat einen Einfluss auf Neurone und deren Nervenfasern, die sich in räumlicher Nähe zur implantierten Elektrode befinden (Volkman 2004). Die tiefe Hirnstimulation könnte das neuronale Erregungsmuster verändern und zu einer Resynchronisierung der Basalganglienfunktionen führen, die an der sensomotorischen Integration beteiligt sind (Rubin et al. 2004, Brown et al. 2001).

Zusammenfassend ergeben sich aus der Datenlage Hinweise darauf, dass Dopamin und möglicherweise auch tiefe Hirnstimulation Einflüsse auf die Schmerzwahrnehmung haben können, wobei die Mechanismen nicht eindeutig geklärt sind.

4.4. Beeinflussbarkeit des somatosensiblen Systems durch tiefe Hirnstimulation und Levodopa

Auswirkungen der tiefen Hirnstimulation auf das motorische System sind gut dokumentiert: Die tiefe Hirnstimulation führt zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Symptome (Krack et al. 2003; Volkman 2004; Rodriguez-Oroz et al. 2005; Deuschl et al. 2006; Zibetti et al. 2007), vergleichbar mit den bekannten Effekten von Levodopa (Vesper et al. 2004; Volkman 2004; Gerdelat-Mas et al. 2007; Mongeon et al. 2008). Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei allen Patienten ein gutes Ansprechen der motorischen Symptome auf Levodopa und eine Verbesserung der motorischen Funktionen sechs Monate nach Therapiebeginn mit tiefer Hirnstimulation.

42% der untersuchten Patienten empfanden eine Minderung ihrer Schmerzen unter Levodopa. In der Subgruppe der prä- und postoperativ getesteten Patienten wurde auch eine Reduktion der Schmerzen nach Therapiebeginn mit tiefer Hirnstimulation angegeben. Vor dem oben beschriebenen Hintergrund, dass bereits mehrere Studien einen Einfluss von Dopamin auf die Schmerzwahrnehmung zeigen konnten (Gerdelat-Mas et al. 2007, Slaoui et al. 2007, Brefel-Courbon et al. 2005, Schestatsky et al. 2007) und eine Beteiligung der Basalganglien an der Schmerzverarbeitung beschrieben wurde (Wasner et al. 2005), wäre ein Einfluss von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf Schmerzschwellen erwartet worden. Interessanterweise blieben die Schmerzschwellen in der vorliegenden Untersuchung durch tiefe Hirnstimulation und Levodopa gänzlich unbeeinflusst. Die QST zeigte keinen Einfluss von Levodopa auf das somatosensible System: weder Detektions- noch Schmerzschwellen wurden verändert. Tiefe Hirnstimulation bewirkte hingegen eine Absenkung thermischer Empfindungsschwellen

beidseits. Hierfür könnte ein Effekt der tiefen Hirnstimulation auf spezifische somatosensible Signalwege verantwortlich sein, besonders auf den eng benachbarten Thalamus, der eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung thermischer Reize spielt (Davis et al. 1998). Unklar bleiben Befunde, die einen Einfluss der tiefen Hirnstimulation auf die Kälteschmerzschwelle der nicht-dominanten Seite zeigten. Hier könnte ein Problem der Messmethodik vorliegen, da die Kälteschmerzschwelle zu den QST-Parametern mit dem größten Referenzbereich im Normkollektiv zählt. Dieser Befund sollte durch ergänzende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.

Zusammenfassend konnte nachgewiesen werden, dass das nozizeptive System bei Parkinson-Patienten, das ja gegenüber Normalpersonen im Bereich der Schmerzwahrnehmung pathologische Veränderungen aufweist, durch dopaminerge Therapie und tiefe Hirnstimulation objektiv nicht beeinflusst wird, obwohl einige Patienten subjektiv eine Besserung verspüren. Das Vorliegen eines vorwiegend nozizeptiven, sekundär verursachten Schmerzes könnte erklären, weshalb weder Levodopa noch tiefe Hirnstimulation die in der QST ermittelte objektive Schmerzsensitivität beeinflusst hat. Ein signifikanter Anteil der somatosensiblen Symptome scheint jedoch unabhängig vom dopaminergen Defizit aufzutreten – jedenfalls kann in der vorliegenden Arbeit kein Effekt von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf Schmerzschwellen nachgewiesen werden.

4.5. Ausblick

Mittels quantitativer sensorischer Testung (QST) konnte eine somatosensible Dysfunktion bei Parkinson-Patienten nachgewiesen werden. Es ergab sich aber kein Hinweis auf eine Beeinflussung des nozizeptiven Systems durch tiefe Hirnstimulation oder Levodopa. Die Konstellation der Befunde deutet darauf hin, dass am ehesten eine zentrale Ursache für die somatosensiblen Störungen verantwortlich ist. Um einen peripheren Läsionsort sicher auszuschließen, wären in Ergänzung zu den bereits vorliegenden neurographischen Befunden weitere Untersuchungen sinnvoll, die QST und Hautbiopsie kombinieren. Zur genauen Lokalisation der vermuteten zentralen Läsion sind weitergehende Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen unter Einschluss funktioneller bildgebender Verfahren wie funktioneller Magnetresonanztomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie notwendig. Damit könnten weitere Nachweise dafür gefunden werden, dass es sich bei Morbus Parkinson um eine Erkrankung handelt, die zentrale Neuronenverbände weit über das motorische System hinausgehend betrifft.

5. Zusammenfassung

Parkinson-Patienten leiden nicht nur unter motorischen Störungen: seit einigen Jahren sind auch nichtmotorische Symptome wie vegetative und kognitive Störungen sowie somatosensible Symptome Gegenstand der Parkinson-Forschung. Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Therapie motorischer Parkinson-Symptome auch auf somatosensible Störungen auswirkt. Die Einflüsse von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf somatosensible Symptome wurden bislang aber noch nicht systematisch untersucht.

Das Deutsche Forschungsnetzwerk Neuropathischer Schmerz hat eine standardisierte quantitative sensorische Testung entwickelt: sie ermöglicht die Funktionsprüfung der verschiedenen afferenten Nervenfasern und der zentralen afferenten Verarbeitung. Ziel dieser Arbeit war es, somatosensible Störungen bei Parkinson-Patienten systematisch zu analysieren und den Einfluss von tiefer Hirnstimulation und Levodopa auf das somatosensible System zu erfassen.

Dazu wurden 17 Parkinson-Patienten mit beidseitiger tiefer Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus in die Studie eingeschlossen und sechs Monate nach Beginn der Stimulationsbehandlung im Vergleich mit den vorliegenden Daten eines Normalkollektivs untersucht. Die quantitative sensorische Testung erfolgte wiederholt unter verschiedenen therapeutischen Bedingungen: mit und ohne Levodopa sowie mit ein- und ausgeschalteter Stimulation. Ergänzend zur quantitativen sensorischen Testung wurden sensible Störungen in ausführlicher Anamneseerhebung mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst. Zusätzlich wurden bei 12 dieser Patienten auch vor Therapiebeginn mit tiefer Hirnstimulation anamnestische Daten erhoben und eine quantitative sensorische Testung durchgeführt.

Die Untersuchung ergab, dass Parkinson-Patienten im Vergleich mit Kontrollpersonen signifikant häufiger pathologische Befunde bei der quantitativen sensorischen Testung aufwiesen. Dies betraf fast ausschließlich sensible Reizsymptome: Auffällig war insbesondere eine erhöhte Schmerzsensitivität auf thermische und mechanische Reize. Bei sensiblen Defizitsymptomen wurde allein eine herabgesetzte Empfindungsschwelle für Kaltreize nachgewiesen.

Durch Therapie mit tiefer Hirnstimulation oder mit Levodopa blieben die Schmerzschwellen gänzlich unbeeinflusst. Levodopa zeigte überhaupt keinen Einfluss auf das somatosensible System: weder Detektions- noch Schmerzschwellen wurden verändert. Tiefe Hirnstimulation bewirkte hingegen eine Absenkung thermischer Empfindungsschwellen: ein Effekt der tiefen

Hirnstimulation auf spezifische somatosensible Signalwege im eng benachbarten Thalamus, der eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung thermischer Reize spielt, könnte hierfür verantwortlich sein.

Die Ergebnisse zeigen, dass das nozizeptive System bei Parkinson-Patienten durch dopaminerge Therapie und tiefe Hirnstimulation objektiv nicht beeinflusst wird, obwohl einige Patienten subjektiv eine Besserung verspüren. Diese Schmerzen müssen dann sekundär, z.B. durch Rigidität oder muskuläre Dysbalance verursacht sein – beides bessert sich ja durch dopaminerge Therapie und tiefe Hirnstimulation. Ein signifikanter Anteil der somatosensiblen Symptome scheint jedoch unabhängig vom dopaminergen Defizit aufzutreten. Zur genauen Lokalisation der vermuteten zentralen Läsion sind weitergehende Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen unter Einschluss funktioneller bildgebender Verfahren notwendig. Es ist zu erwarten, dass weitere Nachweise dafür gefunden werden, dass es sich bei Morbus Parkinson um eine Erkrankung handelt, die zentrale Neuronenverbände weit über das dopaminerge motorische System hinausgehend betrifft.

6. Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, G. and Berardelli, A. (2003). "Sensorimotor integration in movement disorders." Mov Disord **18**(3): 231-40.
- Adler, C. H. (2005). "Nonmotor complications in Parkinson's disease." Mov Disord **20 Suppl 11**: S23-9.
- Altier, N. and Stewart, J. (1999). "The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia." Life Sci **65**(22): 2269-87.
- Artieda, J., Pastor, M. A., Lacruz, F. and Obeso, J. A. (1992). "Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease." Brain **115 Pt 1**: 199-210.
- Barnes, C. D., Fung, S. J. and Adams, W. L. (1979). "Inhibitory effects of substantia nigra on impulse transmission from nociceptors." Pain **6**(2): 207-15.
- Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E. and Roberts, T. P. (2000). "Activation of the somatosensory cortex during Abeta-fiber mediated hyperalgesia. A MSI study." Brain Res **871**(1): 75-82.
- Baumgartner, U., Magerl, W., Klein, T., Hopf, H. C., et al. (2002). "Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain." Pain **96**(1-2): 141-51.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., et al. (1987). "Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease." Appl Neurophysiol **50**(1-6): 344-6.
- Boecker, H., Ceballos-Baumann, A., Bartenstein, P., Weindl, A., et al. (1999). "Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET." Brain **122 (Pt 9)**: 1651-65.
- Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalamas, C., Ory, F., et al. (2005). "Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study." Mov Disord **20**(12): 1557-63.
- Broetz, D., Eichner, M., Gasser, T., Weller, M., Steinbach, J.P. (2007). "Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study." Mov Disord **22**(6):853-6.
- Brown, L. L., Schneider, J. S. and Lidsky, T. I. (1997). "Sensory and cognitive functions of the basal ganglia." Curr Opin Neurobiol **7**(2): 157-63.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., Di Lazzaro, V. (2001). "Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease." J Neurosci **21**(3):1033-1038.
- Burkey, A. R., Carstens, E. and Jasmin, L. (1999). "Dopamine reuptake inhibition in the rostral agranular insular cortex produces antinociception." J Neurosci **19**(10): 4169-79.
- Buzas, B. and Max, M. B. (2004). "Pain in Parkinson disease." Neurology **62**(12): 2156-7.
- Calne, D. B. and Stoessl, A. J. (1986). "Early parkinsonism." Clin Neuropharmacol **9 Suppl 2**: S3-8.
- Campbell, J. N., Raja, S. N., Meyer, R. A. and Mackinnon, S. E. (1988). "Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury." Pain **32**(1): 89-94.
- Chan, A. W., MacFarlane, I. A., Bowsher, D. and Campbell, J. A. (1992). "Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(1): 56-9.
- Chudler, E. H. and Dong, W. K. (1995). "The role of the basal ganglia in nociception and pain." Pain **60**(1): 3-38.
- Davis, K. D., Kwan, C. L., Crawley, A. P., Mikulis, D. J. (1998). "Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli." J Neurophysiol **80**(3):1533-1546.

- D'Costa, D. F., Sheehan, L. J., Phillips, P. A., Moore-Smith, B. (1995). "The levodopa test in Parkinson's disease." Age Ageing **24**(3):210-2.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., et al. (2006). "A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease." N Engl J Med **355**(9): 896-908.
- Dickey, R. P. and Minton, J. P. (1972). "Levodopa relief of bone pain from breast cancer." N Engl J Med **286**(15): 843.
- Djaldetti, R., Shifrin, A., Rogowski, Z., Sprecher, E., et al. (2004). "Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease." Neurology **62**(12): 2171-5.
- Dougherty, P. M., Willis, W. D. and Lenz, F. A. (1998). "Transient inhibition of responses to thermal stimuli of spinal sensory tract neurons in monkeys during sensitization by intradermal capsaicin." Pain **77**(2): 129-36.
- Ertas, M., Sagduyu, A., Arac, N., Uludag, B., et al. (1998). "Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy." Pain **75**(2-3): 257-9.
- Fagius, J. and Wahren, L. K. (1981). "Variability of sensory threshold determination in clinical use." J Neurol Sci **51**(1): 11-27.
- Fields, H. L., Rowbotham, M. and Baron, R. (1998). "Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation." Neurobiol Dis **5**(4): 209-27.
- Fleetwood-Walker, S. M., Hope, P. J. and Mitchell, R. (1988). "Antinociceptive actions of descending dopaminergic tracts on cat and rat dorsal horn somatosensory neurones." J Physiol **399**: 335-48.
- Ford, B. (1998). "Pain in Parkinson's disease." Clin Neurosci **5**(2): 63-72.
- Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U. and Tolle, T. R. (2006). "painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain." Curr Med Res Opin **22**(10): 1911-20.
- Fruhstorfer, H., Lindblom, U., Schmidt, W. C. (1976). "Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients." J Neurol Neurosurg Psychiatry **39**(11):1071-5.
- Fruhstorfer, H. (1984). "Thermal sensibility changes during ischemic nerve block." Pain **20**(4): 355-61.
- Fruhstorfer, H., Gross, W. and Selbmann, O. (2001). "von Frey hairs: new materials for a new design." Eur J Pain **5**(3): 341-2.
- Geber, C., Klein, T., Rolke, R. et al (2007). "Test/retest and interobserver-reliability in quantitative sensory testing according to the protocol on the German network on neuropathic pain (DFNS)." Eur J Pain **11**:S87
- Gerdelat-Mas, A., Simonetta-Moreau, M., Thalamas, C., Ory-Magne, F., et al. (2007). "Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(10): 1140-2.
- Gierthmühlen, J., Lienau, F., Maag, R., Hagenah, J. M., Deuschl, G., Fritzer, E., Klein, C., Baron, R., Helmchen, C. (2009). "Somatosensory processing in a German family with PINK1 mutations: its potential role in Parkinson disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(5):571-4
- Giuffrida, R., Vingerhoets, F. J., Bogousslavsky, J. and Ghika, J. (2005). "Pain in Parkinson's disease." Rev Neurol (Paris) **161**(4): 407-18.
- Goetz, C. G., Tanner, C. M., Levy, M., Wilson, R. S., et al. (1986). "Pain in Parkinson's disease." Mov Disord **1**(1): 45-9.
- Goldberg, J. M. and Lindblom, U. (1979). "Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation." J Neurol Neurosurg Psychiatry **42**(9): 793-803.
- Greenspan, J. D. (2001). "Quantitative assessment of neuropathic pain." Curr Pain Headache Rep **5**(2): 107-13.

- Greenspan, J. D. and McGillis, S. L. (1994). "Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing." Somatosens Mot Res **11**(4): 311-7.
- Hampf, G., Bowsher, D., Wells, C. and Miles, J. (1990). "Sensory and autonomic measurements in idiopathic trigeminal neuralgia before and after radiofrequency thermocoagulation: differentiation from some other causes of facial pain." Pain **40**(3): 241-8.
- Herzog, J., Weiss, P. H., Assmus, A., Wefer, B., et al. (2008). "Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation." Brain **131**(Pt 1): 132-45.
- Jensen, T. S. and Baron, R. (2003). "Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain." Pain **102**(1-2): 1-8.
- Jensen, T. S. and Yaksh, T. L. (1984). "Effects of an intrathecal dopamine agonist, apomorphine, on thermal and chemical evoked noxious responses in rats." Brain Res **296**(2): 285-93.
- Jobst, E. E., Melnick, M. E., Byl, N. N., Dowling, G. A., et al. (1997). "Sensory perception in Parkinson disease." Arch Neurol **54**(4): 450-4.
- Kaji, R., Urushihara, R., Murase, N., Shimazu, H., et al. (2005). "Abnormal sensory gating in basal ganglia disorders." J Neurol **252** Suppl 4: IV13-IV16.
- Kernbaum, S. and Hauchecorne, J. (1981). "Administration of levodopa for relief of herpes zoster pain." JAMA **246**(2): 132-4.
- Koller, W. C. (1984). "Sensory symptoms in Parkinson's disease." Neurology **34**(7): 957-9.
- Koller, W. C. (1992). "When does Parkinson's disease begin?" Neurology **42**(4 Suppl 4): 27-31; discussion 41-8.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., et al. (2003). "Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease." N Engl J Med **349**(20): 1925-34.
- LaMotte, R. H., Shain, C. N., Simone, D. A. and Tsai, E. F. (1991). "Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms." J Neurophysiol **66**(1): 190-211.
- Lee, M. A., Walker, R. W., Hildreth, T. J. and Prentice, W. M. (2006). "A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease." J Pain Symptom Manage **32**(5): 462-9.
- Lewis, G. N. and Byblow, W. D. (2002). "Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease." Brain **125**(Pt 9): 2089-99.
- Lindvall, O., Bjorklund, A. and Skagerberg, G. (1983). "Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects." Ann Neurol **14**(3): 255-60.
- Liu, Q. S., Qiao, J. T. and Dafny, N. (1992). "D2 dopamine receptor involvement in spinal dopamine-produced antinociception." Life Sci **51**(19): 1485-92.
- Loh, L. and Nathan, P. W. (1978). "Painful peripheral states and sympathetic blocks." J Neurol Neurosurg Psychiatry **41**(7): 664-71.
- Magerl, W., Wilk, S. H. and Treede, R. D. (1998). "Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans." Pain **74**(2-3): 257-68.
- Magnusson, J. E. and Fisher, K. (2000). "The involvement of dopamine in nociception: the role of D(1) and D(2) receptors in the dorsolateral striatum." Brain Res **855**(2): 260-6.
- Maschke, M., Tuite, P. J., Pickett, K., Wachter, T., et al. (2005). "The effect of subthalamic nucleus stimulation on kinaesthesia in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(4): 569-71.
- Miley, D. P., Abrams, A. A., Atkinson, J. H. and Janowsky, D. S. (1978). "Successful treatment of thalamic pain with apomorphine." Am J Psychiatry **135**(10): 1230-2.

- Mongeon, D., Blanchet, P. and Messier, J. (2008). "Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing." Neuroscience.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003). "The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations." Mov Disord **18**(7):738-50.
- Müller, T., Renger, K. and Kuhn, W. (2004). "Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration." Arch Neurol **61**(5): 657-60.
- Mylius, V., Engau, I., Teepker, M., Stiasny-Kolster, K., et al. (2009). "Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(1): 24-8.
- Nixon, D. W. (1975). "Letter: Use of L-dopa to relieve pain from bone metastases." N Engl J Med **292**(12): 647.
- Nolano, M., Provitera, V., Estraneo, A., Selim, M. M., et al. (2008). "Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation." Brain **131**(Pt 7): 1903-11.
- O'Sullivan, B. T., Roland, P. E. and Kawashima, R. (1994). "A PET study of somatosensory discrimination in man. microgeometry versus macrogeometry." Eur J Neurosci **6**(1): 137-48.
- Pertovaara, A. (1998). "A neuronal correlate of secondary hyperalgesia in the rat spinal dorsal horn is submodality selective and facilitated by supraspinal influence." Exp Neurol **149**(1): 193-202.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R. and Gracely, R. H. (1977). "Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses." Pain **3**(1): 57-68.
- Quinn, N. P., Koller, W. C., Lang, A. E. and Marsden, C. D. (1986). "Painful Parkinson's disease." Lancet **1**(8494): 1366-9.
- Rodriguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., Lang, A. E., Houeto, J. L., et al. (2005). "Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up." Brain **128**(Pt 10): 2240-9.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., et al. (2006a). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values." Pain **123**(3): 231-43.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., et al. (2006b). "Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials." Eur J Pain **10**(1): 77-88.
- Romo, R. and Schultz, W. (1989). "Somatosensory input to dopamine neurones of the monkey midbrain: responses to pain pinch under anaesthesia and to active touch in behavioural context." Prog Brain Res **80**: 473-8; discussion 465-6.
- Rubin, J. E., Terman, D. (2004). "High frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computational model." J Comput Neurosci **16**(3):211-235.
- Sage, J. I. (2004). "Pain in Parkinson's Disease." Curr Treat Options Neurol **6**(3): 191-200.
- Sailer, A., Cunic, D. I., Paradiso, G. O., Gunraj, C. A., et al. (2007). "Subthalamic nucleus stimulation modulates afferent inhibition in Parkinson disease." Neurology **68**(5): 356-63.
- Sandyk, R. (1982). "Back pain as an early symptom of Parkinson's disease." S Afr Med J **61**(1): 3.
- Sandyk, R. and Iacono, R. P. (1987). "Spinal dopamine mechanisms and primary sensory symptoms in Parkinson's disease." Int J Neurosci **32**(3-4): 927-31.
- Sathian, K., Zangaladze, A., Green, J., Vitek, J. L., et al. (1997). "Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease." Neurology **49**(1): 168-77.
- Schestatsky, P., Kumru, H., Valls-Sole, J., et al. (2007). "Neurophysiologic study of central

- pain in patients with Parkinson disease." Neurology **69**(23):2162-2169.
- Schneider, J. S., Diamond, S. G. and Markham, C. H. (1987). "Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands." Neurology **37**(6): 951-6.
- Shin, H. W., Kang, S. Y. and Sohn, Y. H. (2005). "Dopaminergic influence on disturbed spatial discrimination in Parkinson's disease." Mov Disord **20**(12): 1640-3.
- Shivitz, N., Koop, M. M., Fahimi, J., Heit, G., et al. (2006). "Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson's disease, whereas medication does not." Mov Disord **21**(8): 1088-97.
- Simone, D. A., Sorkin, L. S., Oh, U., Chung, J. M., et al. (1991). "Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons." J Neurophysiol **66**(1): 228-46.
- Slaoui, T., Mas-Gerdelat, A., Ory-Magne, F., Rascol, O., Brefel-Courbon, C. (2007). "Levodopa modifies pain thresholds in Parkinson's disease patients." Rev Neurol **163**(1):66-71.
- Snider, S. R., Fahn, S., Isgreen, W. P. and Cote, L. J. (1976). "Primary sensory symptoms in parkinsonism." Neurology **26**(5): 423-9.
- Stiasny-Kolster, K., Magerl, W., Oertel, W. H., Moller, J. C., et al. (2004). "Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome." Brain **127**(Pt 4): 773-82.
- Tinazzi, M., Del Vesco, C., Fincati, E., Ottaviani, S., et al. (2006). "Pain and motor complications in Parkinson's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(7): 822-5.
- Uitenbroek, D. G. (1997). "SISA-Binomial", Available:
<http://www.quantitativeskills.com/sisa/index.htm>
- Vesper, J., Klostermann, F., Wille, C., Funk, T., et al. (2004). "Long-term suppression of extrapyramidal motor symptoms with deep brain stimulation (DBS)." Zentralbl Neurochir **65**(3): 117-22.
- Volkman, J. (2004). "Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease." J Clin Neurophysiol **21**(1): 6-17.
- Wasner, G., Deuschl, G. (2005). "Pain in Parkinson's disease." In: Jensen TS, Cervero F, eds. Handb Clin Neurol Amsterdam: Elsevier
- Weder, B., Azari, N. P., Knorr, U., Seitz, R. J., et al. (2000). "Disturbed functional brain interactions underlying deficient tactile object discrimination in Parkinson's disease." Hum Brain Mapp **11**(3): 131-45.
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J. P., Blin, O., et al. (2002). "Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling." Neurology **59**(3): 408-13.
- Witjas, T., Kaphan, E., Regis, J., Jouve, E., et al. (2007). "Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease." Mov Disord **22**(12): 1729-34.
- Woolf, C. J. and Salter, M. W. (2000). "Neuronal plasticity: increasing the gain in pain." Science **288**(5472): 1765-9.
- Yarnitsky, D. and Ochoa, J. L. (1991). "Warm and cold specific somatosensory systems. Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities." Brain **114** (Pt 4): 1819-26.
- Yarnitsky, D., Sprecher, E., Zaslansky, R., Hemli, J. A. (1995). "Heat pain thresholds: normative data and repeatability." Pain **60**(3):329-32.
- Zia, S., Cody, F. W. and O'Boyle, D. J. (2003). "Discrimination of bilateral differences in the loci of tactile stimulation is impaired in subjects with Parkinson's disease." Clin Anat **16**(3): 241-7.
- Zibetti, M., Torre, E., Cinquepalmi, A., Rosso, M., et al. (2007). "Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus." Eur Neurol **58**(4): 218-23.

Ziegler, E. A., Magerl, W., Meyer, R. A. and Treede, R. D. (1999). "Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input." Brain **122 (Pt 12)**: 2245-57.

7. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ralf Baron, Leiter der Sektion Neurologische Schmerzforschung und –therapie der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit in seiner Abteilung anfertigen zu können. Ich bin ihm dankbar für wichtige Anregungen und wertvolle Diskussionen, die die Entwicklung der Arbeit wesentlich gefördert haben.

Frau Dr. med. Janne Giertmühlen hat mich als wissenschaftliche Mitarbeiterin der Sektion Neurologische Schmerzforschung und –therapie der o.g. Klinik in die wissenschaftliche Bearbeitung des Themas eingeführt und meine Arbeit kontinuierlich wissenschaftlich betreut. Ich danke ihr herzlich für ihre Anleitung und Hilfe in allen Phasen dieser Arbeit, von der praktischen Durchführung der Untersuchungen bis zur Bewertung und Einordnung der Befunde.

Bei der Einarbeitung in die Testverfahren hat mich Frau Martina Freyer, technische Assistentin im Neurovegetativen Labor der Klinik engagiert unterstützt. Ich danke ihr sehr für die hervorragende Organisation der Diagnostik in diesem Labor und für ihre Hilfe bei der Durchführung von Patienten-Testungen.

Frau Susanne Herbst, Sekretärin der Sektion Neurologische Schmerzforschung und –therapie der o.g. Klinik danke ich für ihre verlässliche Unterstützung bei organisatorischen Fragen und Problemen.

Dem gesamten Team der Sektion Neurologische Schmerzforschung und –therapie danke ich für die gute Zusammenarbeit und für wertvolle fachliche Diskussionen und Anregungen. Ebenso danke ich dem Team des Motorik-Labors, insbesondere Frau Angelika Troyke, technische Assistentin, für die freundliche Kooperation bei der zeitlichen Abstimmung der Patienten-Testungen.

Mein besonderer Dank gilt meiner lieben Familie für die unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Dissertation.

Ich danke allen Patienten, die sich zur Testung bereit erklärt und damit diese Arbeit ermöglicht haben.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Philipp Arning
Geburtsort Hamburg
Eltern Prof. Dr. Christian Arning, Arzt und
Sigrid Arning, geb. Johannsen, Lehrerin

Schule

1990-1994 Grundschule in Hamburg-Poppenbüttel
1994-2000 Albert-Schweitzer-Gymnasium, Hamburg
2000-2001 Wells Cathedral School, England
2001-2003 Albert-Schweitzer-Gymnasium, Hamburg
Juni 2003 Abitur

Zivildienst

Juli 2003-April 2004 Zivildienst im ev. Krankenhaus Alsterdorf, Hamburg

Studium

SS 2004-WS 2005/2006 Georg-August-Universität Göttingen: Humanmedizin
März 2006 Ärztliche Vorprüfung
SS 2006-SS 2008 Christian-Albrechts-Universität Kiel: Humanmedizin
WS 2008/2009 Université de Bretagne Occidentale (Brest, Frankreich):
Humanmedizin
Februar 2009- Januar 2010 Praktisches Jahr
1. Terial Anästhesie: Westküstenklinikum Heide
2. Terial Innere Medizin: Kantonsspital Luzern (Schweiz)
3. Terial Chirurgie: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel

2006-2009 Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von
Dr. med. Janne Gierthmühlen und Prof. Dr. med. Ralf Baron in
der Sektion „Neurologische Schmerzforschung und -therapie“
der Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein, Campus Kiel

Kiel, Dezember 2009