

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktorin: Prof. Dr. med. Daniela Berg)

Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Rolle von aseptischen Entzündungsprozessen im Liquor cerebrospinalis für den Schmerz und den Schweregrad der Polyneuropathie

Inauguraldissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Farhad Tabe-Ahmadi

aus Ahvaz / Iran

Kiel, 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ralf Baron, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Fölster-Horst, Klinik für Dermatologie

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 08.08.2016

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. NEUROPATHISCHE SCHMERZEN	1
1.2. POLYNEUROPATHIEN	3
1.3. ZYTOKINE UND IHRE FUNKTION	4
1.4. DIE ROLLE VON ZYTOKINEN BEI DER ENTSTEHUNG NEUROPATHISCHER SCHMERZEN	5
1.5. BEWEISE DER INFLAMMATORISCHEN KOMPONENTE NEUROPATHISCHER SCHMERZEN BEI PATIENTEN	8
1.6. ANDERE PATHOPHYSIOLOGISCHE PROZESSE BEI DER ENTSTEHUNG NEUROPATHISCHER SCHMERZEN, THERAPEUTISCHE MEDIKAMENTE	8
1.7. SCHWEREGRAD EINER PNP	9
1.8. FRAGESTELLUNG DER UNTERSUCHUNG	10
2. HYPOTHESEN	11
3. METHODEN	12
3.1. PATIENTENREKRUTIERUNG UND GRUPPENEINTEILUNG SCHMERZHAFTE SOWIE NICHT SCHMERZHAFTE PNP	12
3.2. EINTEILUNG DER GRUPPEN SCHWERE UND NICHT SCHWERE PNP	14
3.3. STATISTIK	15
4. ERGEBNISSE	16
4.1. SCHMERZHAFTE VS. NICHT SCHMERZHAFTE PNP	16
4.2. SCHWERE VS. NICHT SCHWERE PNP	25
5. DISKUSSION	34
5.1. NICHT SCHMERZHAFTE VS. SCHMERZHAFTE PNP	34
5.2. NICHT SCHWERE VS. SCHWERE PNP	38
6. ZUSAMMENFASSUNG	40
7. LITERTATURVERZEICHNIS UND REFERENZEN	42
8. ERGÄNZENDE TABELLEN UND GRAFIKEN	45
8.1. TABELLEN	45
8.2. GRAFIKEN	49

Tabellen

Tabelle 1: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der PNP nach Ätiologie	4
Tabelle 2: Punktesystem nach elektrophysiologischen Ergebnissen zur Einteilung des Schweregrades der PNP	14
Tabelle 3: Einteilung der PNP nach der Ätiologie nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	16
Tabelle 4: Prozentuale Verteilung der Läsionsart und der betroffenen Qualität der PNP nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	17
Tabelle 5: Ergebnisse des U-Tests Liquorparameter schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP	17
Tabelle 6: Ergebnisse des U-Tests Serumparameter schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP	18
Tabelle 7: Einteilung der PNP schwere vs. nicht schwere PNP nach Ätiologie	25
Tabelle 8: Prozentuale Verteilung der Läsionsart und der betroffenen Qualität der PNP schwere vs. nicht schwere PNP	26
Tabelle 9: Ergebnisse des U-Tests Liquorparameter schwere vs. nicht schwere PNP	26
Tabelle 10: Ergebnisse des U-Tests Serumparameter schwere vs. nicht schwere PNP	27
Tabelle 11: Detaillierte Auflistung der Einzelwerte und -parameter im Liquor beim U-Test schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP	45
Tabelle 12: Detaillierte Auflistung der Einzelwerte im Serum beim U-Test schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP	46
Tabelle 13: Detaillierte Auflistung der Einzelwerte im Liquor beim U-Test schwere vs. nicht schwere PNP	47
Tabelle 14: Detaillierte Auflistung der Einzelwerte im Liquor beim U-Test schwere vs. nicht schwere PNP	48

Grafiken

Grafik 1: Zellzahl im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	19
Grafik 2: Gesamteiweiß nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	20
Grafik 3: Albumin im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	21
Grafik 4: IgA im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	22
Grafik 5: IgM im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	23
Grafik 6: IgG im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	24
Grafik 7: Zellzahl im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP	28
Grafik 8: Gesamteiweiß im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP	29
Grafik 9: Albumin im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP	30
Grafik 10: IgA im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP	31
Grafik 11: IgM im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP	32
Grafik 12: IgG im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP	33
Grafik 13: IgG-, IgA- und IgM-Konzentration im Serum nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP	49
Grafik 14: IgG, IgA und IgM –Konzentration im Serum nicht schwere vs. schwere PNP	50

Glossar und Erläuterungen:

Allodynie: Schmerzempfindung bei leichter Berührung.

Astrozyten: Sternzellen, sternförmige Zellen der Neuroglia.

CRPS: Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (*Complex regional pain syndrome, CRPS*).

EMG: Die Elektromyografie (EMG) ist eine Aufzeichnung der Aktionspotentiale von Muskeln; die Ableitelektroden können auf der Haut liegen oder in den Muskel eingestochen werden, erfasst werden Ruheaktivität, Willküraktivität bei leichter Anspannung und bei Maximalinnervation. Bei Verwendung der Nadelelektroden kann auch die Reaktion auf den Einstich registriert werden.

ENG: Die Elektroneurografie (ENG) ist die Ableitung und Registrierung von Nervenaktionspotentialen nach willkürlicher und künstlicher Reizung; wird u. a. zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit peripherer Nerven eingesetzt. Sie ist ein wichtiges Instrument zur Lokalisation umschriebener Nervenschädigung und zur Verlaufskontrolle nach Schädigung oder Therapie

Guillain-Barreé-Syndrom: Das Guillain-Barré-Syndrom (*GBS*) ist eine aufsteigende Entzündung und Lähmung von Spinalnerven und ihrer Wurzeln im Anschluss an Virusentzündungen.

HbA_{1c}-Wert: Hämoglobin A_{1c}, bei Gesunden liegt ca.4-6% des Hämoglobins in glykierter Form vor, bei den Patienten mit Hyperglykämie im Rahmen eines Diabetes mellitus steigt die Konzentration von HbA_{1c} steil an, wegen der langen Lebensdauer von Hämoglobin erlaubt die Bestimmung von HbA_{1c} im Blut von Diabetikern Rückschlüsse auf die Güte der Einstellung des Zuckerspiegels während der letzte Wochen.

Hippocampus: Zum limbischen System gehörender Teil der Großhirnrinde, er ist ein Integrationsgebie für Afferenzen aus sensorischen Rindenbezirken.

HMSN: Hereditäre motorisch-sensible Neuropathien.

Hyperalgesie: Gesteigerte Schmerzempfindlichkeit.

Hyperästhesie: Überempfindlichkeit für Berührungsreize.

Hypoästhesie: Verminderte Reizempfindlichkeit.

IL: Interleukine sind von Leukozyten gebildete Zytokine, die als Mediatoren und Botenstoffe des Immunsystems von Bedeutung sind.

PNP: PNP (Polyneuropathie) ist eine systemische Erkrankung peripherer Nerven, die motorische, sensible und vegetative Fasern befällt.

Prostaglandine: Prostaglandine sind gebildete Gewebshormone, die u. a. als Mediatoren der Entzündungsreaktion, Neurotransmitter und Schmerzempfindung von Bedeutung sind.

Psoriasis: Schuppenflechte bzw. Psoriasis bezeichnet ist eine chronische Hautkrankheit mit rötlicher Schuppung und evtl. entzündlicher Gelenkbeteiligung; neben einer genetischen Disposition spielen Triggerfaktoren eine Rolle bei der Auslösung, die meisten Formen sind auf die Haut beschränkt.

TNF- α : Tumornekrosefaktor alpha ist ein multifunktionaler Zytokin des Immunsystems, welcher bei lokalen und systemischen Entzündungen beteiligt ist.

Quelle: Reuter P. (2004): Springer Lexikon Medizin, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

1. Einleitung

1.1. Neuropathische Schmerzen

Grundsätzlich können Schmerzen in ärztlicher Praxis in zwei Gruppen eingeteilt werden [1, 2]:

1. *Schmerz als Symptom*: Hier ist der Schmerz ein Schutzmechanismus sowie ein Warnsignal des Organismus vor einer drohenden Schädigung (zum Beispiel initiale Schmerzen bei Verbrennung der Haut, Traumata des Bewegungsapparates, Schmerzen bei Entzündungen innerer Organe, bei Gewebeuntergang jedweder Ursache wie zum Beispiel Herzinfarkt). Diese Schmerzen sind häufig die Ursache fürs Einsetzen protektiver Mechanismen des Organismus, zum Beispiel Ruhigstellen der betroffenen Körperpartie, um das Ausmaß von Gewebeschädigungen zu reduzieren und einen möglichst schnellen Regenerationsprozess einzuleiten bzw. eine weitere Beschädigung zu verhindern. Sie sind häufig der Grund für einen Arztbesuch, sind physiologisch sinnvoll und unterliegen durch mehrere Mechanismen der Kontrolle und Regulation des zentralen Nervensystems.
2. *Schmerz als Krankheit*: Hier ist das neuronale System, welches die Schmerzreize und die sich daraus ergebenden Reaktionen des Organismus verarbeitet und kontrolliert, erkrankt. Diese Schmerzen erfüllen nicht mehr den ursprünglichen physiologischen Sinn, der wie oben beschrieben darin besteht, die Integrität des Organismus zu bewahren und ihn vor weiteren Schäden zu schützen. Sie sind in gewissem Maße Bestandteil der „Schmerzkrankheit“, stellen für die betroffenen Patienten auf Grund ihrer Chronizität und der bisher geringen therapeutischen Möglichkeiten eine Einschränkung der Lebensqualität dar und sind ebenfalls häufig der Grund für einen Arztbesuch. Das pathophysiologische Korrelat für die Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Schmerzen ist eine Veränderung des nociceptiven Systems auf peripherer und zentraler Ebene nach einer vorausgegangenen Verletzung mechanischer, metabolischer oder entzündlicher Genese. Diese Schmerzen sind von chronischen Schmerzen, bei denen das nociceptive System intakt ist wie zum Beispiel bei chronischen Rücken- und Gelenkschmerzen, die auch bei längerem Bestehen nach einer adäquaten Therapie reversibel sind, zu unterscheiden

und werden als neuropathische Schmerzen bezeichnet. Neuropathische Schmerzen gehen immer mit einer Läsion des nociceptiven Systems einher. Diese Unterscheidung ist wichtig, da Patienten mit neuropathischen Schmerzen einer anderen Therapie bedürfen. Anzumerken bleibt, dass es auch Mischformen dieser beiden Schmerzformen geben kann.

Klinisch äußern sich neuropathische Schmerzen durch brennende, dumpfe Dauerschmerzen und andere Symptome, die anfallsartig und einschließend auftreten und häufig von anderen neurologischen Symptomen wie Hyperalgesie, Allodynie und Hypo- sowie Hyperästhesie begleitet sind.

Eine Klassifikation Neuropathischer Schmerzen erfolgt nach ätiologischen und anatomischen Gesichtspunkten, wobei grundsätzlich zwischen zentralen und peripheren Neuropathien unterschieden wird: Zentrale neuropathische Schmerzen treten nach Läsionen des zentralen Nervensystems auf (zum Beispiel Hirninfarkt, Multiple Sklerose), periphere Neuropathien bei Läsionen des peripheren Nervensystems (zum Beispiel Polyneuropathien, postzosterische Neuralgie). Es kann auch eine Mischform dieser beiden Schmerzsyndrome geben (zum Beispiel einige Tumorschmerzen, komplex regionales Schmerzsyndrom).

Aktuelle Studien gehen davon aus, dass die klassischen peripheren neuropathischen Schmerzsyndrome, die schmerzhafte diabetische Polyneuropathie (PNP) und die postzosterische Neuralgie ca. 13 Prozent der Patienten, die auf Grund von chronischen Schmerzen eine Spezialeinrichtung zur Schmerzbehandlung aufsuchen, ausmachen. Insgesamt kann eine neuropathische Schmerzkomponente bei 20 Prozent aller Schmerzpatienten nachgewiesen werden [3, 4].

Charakteristisches Merkmal neuropathischer Schmerzen ist die Veränderung von peripheren Neuronen und des zentralen Nervensystems nach einer Verletzung und Schädigung jedweder Ursache. Als Folge dieser Verletzungen verändert sich das Verhalten der nozizeptiven und nicht nozizeptiven Nervenzellen in biochemischer, morphologischer und physiologischer Art. Ebenfalls verändern sich die Präsentation und die Verarbeitung der durch sie vermittelten Schmerzreize im zentralen Nervensystem.

Die genauen Entstehungsmechanismen der Schmerzchronifizierung auf physiologischer und biochemischer Ebene sind vielfältiger Natur und bisher nicht in allen Details bekannt und nicht endgültig verstanden.

1.2. Polyneuropathien

Polyneuropathien sind Erkrankungen der peripheren Nerven und ihrer Hüllen mit meist distal symmetrisch betonten sensiblen, vegetativen und/oder motorischen Symptomen. Die Ursachen sind vielfältig (Infektionen, vaskuläre Schädigungen, metabolische und toxische Ursachen). Sie beginnen häufig mit Schmerzen und Parästhesien, die distal symmetrisch in den Extremitäten akzentuiert sind. Die Diagnose wird klinisch gestellt und kann durch eine elektrophysiologische Untersuchung weiter verifiziert und unterteilt werden. Sie zeigen verschiedene Manifestationsformen. Am häufigsten ist der distal-symmetrische Verteilungstyp mit einer Kombination von motorischen und sensiblen Symptomen an Füßen und Händen und einer Ausbreitungstendenz nach proximal und mit charakteristischer socken-, strumpf- und handschuhförmiger Verteilung. Die Diagnostik stützt sich auf die klinische Untersuchungsergebnisse und Anamnese sowie ergänzende apparative Untersuchungen, vor allem Neurographie und Elektromyographie, laborchemische Untersuchungen, evtl. Nerv- und/oder Muskelbiopsie, bildgebende Verfahren und ergänzende genetische Untersuchungen [5].

Die Ursachen der Polyneuropathien sind vielfältig, die häufigsten Ursachen in Prozentzahl ausgedrückt sind [6]:

Tabelle 1: Prozentuale Häufigkeitsverteilung der PNP nach Ätiologie [6]

Diabetes	34,8
Ungeklärt	22
Alkohol	11,1
Guillain-Barreé-Syndrom	6,3
Infektiös	5,4
Vaskulitis	4,1
Chronisch inflammatorische demyelinisierende PNP	4,1
Malabsorption	3,8
Paraneoplastisch	2,7
HMSN	2,2
Paraproteinämie	1,1
Toxisch	0,9
Andere Ursachen	0,7

Die bisherige Behandlungsmöglichkeit beschränkte sich häufig auf die Therapie der Grunderkrankung (Einstellung des Diabetes mellitus, Alkoholabstinenz, Weglassen der toxischen Medikamente, Behandlung der verursachenden Infektion) und eine symptomatische Therapie bei schmerzhaften Polyneuropathien.

Ein Prozentsatz der Patienten mit einer Polyneuropathie entwickelt neuropathische Schmerzen, insbesondere bei diabetischer Polyneuropathie. Die Ursachen für die Entwicklung von Schmerzen auf Grund einer Polyneuropathie sind bisher nicht gänzlich geklärt.

1.3. Zytokine und ihre Funktion

Zytokine sind neben den klassischen Hormonen Proteine und Peptide, mit deren Hilfe die Zellen des Organismus (überwiegend Zellen des Immunsystems, aber nahezu alle kernhaltigen Zellen) miteinander kommunizieren und verschiedene Vorgänge wie zum Beispiel Zellmigration, Zelltod, Zellproliferation, Regulation und Synthese von Immunglobulinen, Induktion von Abwehrvorgängen bei Infektionen etc. auf lokaler Ebene regulieren. Sie haben eine

kurze Halbwertszeit, eine geringe Reichweite und werden meist bei akutem Bedarf produziert (keine Basisrate). Eine intakte Funktion der Zytokinwirkung ist für das Immunsystem bei Infektionen von großer Bedeutung und unerlässlich. Sie aktivieren und induzieren einen Abwehrvorgang, sorgen für die Homöostase des Immunsystems und verhindern eine überschießende Immunreaktion.

Es ist bekannt, dass eine Reihe von Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Psoriasis oder Lepra mit einer Dysregulation der Zytokinproduktion und –wirkung einhergehen und bei der Ätiologie und Aufrechterhaltung dieser Krankheitsbilder eine Rolle spielen. Aus diesem Grund werden spezielle „Zytokinblocker“ als Medikamente bei Therapie solcher Erkrankungen erfolgreich eingesetzt [7, 8].

Im zentralen Nervensystem spielen Zytokine physiologischerweise bei Reparatur- und Heilungsprozessen nach einer Nervenschädigung eine schützende Rolle zur Verhinderung weiterer Schädigung nach einer bereits eingetretenen Verletzung. Sie stimulieren die Proliferation von Astrozyten und modulieren die Synthese von Neurotransmittern, koordinieren die Funktion der Mikroglia und spielen bei ihrer Differenzierung eine Rolle [9–11].

1.4. Die Rolle von Zytokinen bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen

In experimentellen Tiermodellen mit verschiedenen Nervenläsionen konnte gezeigt werden, dass eine mechanisch verursachte Nervenläsion in der Peripherie eine aseptische Entzündung auf Rückenmarksebene mit Aktivierung der Mikroglia und Expression von Zytokinen verursacht, welche an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Schmerzverhaltens beteiligt sein könnten [13,14].

Da die klassischen nicht steroidalen Antirheumatika, die primär die Prostaglandinsynthese hemmen, bei der Therapie der neuropathischen Schmerzen in der klinischen Routine bei den betroffenen Patienten und in tierexperimentellen Untersuchungen keine entscheidende Rolle spielen und sich als nicht sehr wirksam erwiesen haben [3, 12], konzentrierte sich die Wissenschaft in letzten Jahren vermehrt auf die Erforschung der Rolle der Zytokine bei der Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen.

DeLeo et al. stellten tierexperimentell nach einer Ischiadicusläsion eine vermehrte Expression von Interleukin 6 (IL6) auf Rückenmarksebene im Vorder- und Hinterhorn bei den betroffenen Tieren fest, die nach der Läsion eine Allodynie entwickelten. Im Rahmen des gleichen Experiments konnten die Autoren zeigen, dass eine intrathekale Applikation von IL-6 bei den Tieren, die nicht einer Ischiadicusläsion unterzogen wurden und zunächst keine Hyperalgesie oder Allodynie zeigten, die Entwicklung einer Allodynie zur Folge hatte [13].

Es stellte sich in diesem Kontext die Frage nach dem Ursprung der vermehrten IL-6-Produktion. Es ist bekannt, dass nach einer peripheren Nervenläsion in der Peripherie im Rahmen einer Degeneration Immunzellen und Zellen der Mikroglia an den Ort der Läsion einwandern, die vermehrt Zytokine synthetisieren [15]. Theoretisch könnte die vermehrte Konzentration von IL-6 im zentralen Nervensystem auf der Ebene des Rückenmarks durch einen retrograden axonalen Transport dieser Stoffe von der Peripherie zustande kommen. Dieser Frage gingen Arruda et al. in einem Tierexperiment nach, bei dem sie durch die direkte Darstellung von IL-6-mRNA auf Rückenmarksebene nach einer peripheren Nervenläsion mit konsekutiver Allodynie bei den betroffenen Tieren zeigten, dass die vermehrte Produktion dieses Zytokins im Rückenmark selbst stattfindet. Um die potentielle Rolle dieses Zytokins bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen nach einer Läsion eines peripheren Nerven zu erforschen, wurde Ratten in einem Experiment eine mechanische Läsion des Nervus Ischiadicus zugefügt und immunhistochemisch in mehreren zeitlichen Abständen die Expression von IL-6 auf Rückenmarksebene untersucht und mit der Expression von IL-6 in einer Kontrollgruppe von gesunden Ratten verglichen. Das Ergebnis war eine signifikant erhöhte Synthese und Expression von IL-6 auf der Rückenmarksebene bei den Ratten mit der Ischiadicusläsion im Vergleich mit der Gruppe der gesunden Ratten. In einem zusätzlichen Versuch im Rahmen des gleichen Experimentes wurde beiden Gruppen intrathekal rekombinantes IL-6 verabreicht. Dies führte zu einer Allodynie in den gesunden Tieren und einer thermischen Hyperalgesie in den Ratten mit einer vorausgegangenen Ischiadicusläsion. Diese Ergebnisse unterstrichen die Hypothese, dass IL-6 in das komplexe Geschehen bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen nach der Läsion eines peripheren Nervs involviert ist [16].

In einem weiteren Tierexperiment zeigten Sweitzer et al. eine gesteigerte Aktivität der Mikroglia und eine erhöhte Expression von IL-1 β nach einer peripheren Nervenläsion auf Rückenmarksebene, die mit der Entwicklung einer Allodynie korrelierte [17].

Reeve et al. demonstrierten die Entwicklung einer Allodynie nach intrathekaler Applikation von IL-1 und TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) bei den betroffenen Tieren, wobei der Effekt von IL-1 stärker und deutlicher im Vergleich zu TNF- α ausfiel [18]. Sung et al. zeigten die parallele Aktivierung und einen Konzentrationsanstieg von NO-Synthetase (nitro oxygen-Synthetase) bzw. NO im Hinterhorn des Rückenmarks nach intrathekaler Applikation von IL-1 β , die mit der Entwicklung einer thermalen Hyperalgesie einherging. Im Rahmen des gleichen Experiments zeigten die Autoren das Ausbleiben der thermalen Hyperalgesie unter den gleichen Versuchsbedingungen durch prophylaktische Gabe von einem NO-Synthetasehemmer vor der Applikation von IL1- β . Durch diesen Versuch demonstrierten die Autoren, welche Prozesse und Kaskaden auf zellulärer Basis und biochemischer Ebene durch Interleukine im Zusammenhang mit der Entwicklung neuropathischer Schmerzen im zentralen Nervensystem ausgelöst werden und dass diese Vorgänge durch prophylaktische medikamentöse Maßnahmen beeinflusst und gesteuert werden können [19].

In diesem Zusammenhang wurde durch mehrere Arbeitsgruppen die Rolle eines weiteren Zytokins, nämlich TNF- α genauer untersucht. Ignatkowski et al. demonstrierten bei einem Tierversuch erhöhte Spiegel von TNF- α im Hippocampus nach einer peripheren Nervenläsion. Im Rahmen des gleichen Experiments wurde durch intrathekale Gabe von TNF- α -Antikörpern eine komplette Aufhebung der zuvor vorhandenen, induzierten Hyperalgesie vier Tage nach der Induktion der Nervenläsion erzielt. Die Autoren zeigten weiterhin durch intrathekale Infusion von rekombinantem TNF- α bei den Tieren mit einer induzierten Hyperalgesie nach einer peripheren Nervenläsion eine Steigerung des Schmerzempfindens. Bei den Tieren, die nicht einer peripheren Nervenläsion unterzogen wurden, hatte diese Maßnahme die Entwicklung einer Hyperalgesie zur Folge [20].

Wagner et al. zeigten eine signifikante Reduktion einer induzierten Hyperalgesie bei einem Mononeuropathiemodell durch eine IL10-Therapie, die mit einer Hemmung der TNF- α -Expression und eine Makrophagenrekrutierung am Ort der Läsion einherging [21].

Sommer zeigte ebenfalls durch Infusion von TNF- α -Antikörpern in einem Mausmodell nach einer peripheren Nervenläsion eine Reduktion des Schmerzempfindens. Im Rahmen dieses Experiments wurde ebenfalls der Nachweis einer erhöhten TNF- α -Konzentration bereits 12 Stunden nach der Induktion der Nervenläsion in der Peripherie erbracht [22].

Die Rolle von TNF- α als potenter Stimulator der primär nociceptiven afferenten Schmerzfasern wurde durch Sorkin et al. bei einem Tierexperiment untersucht. Hierbei zeigten die Autoren durch lokale Applikation niedriger Dosen dieses Zytokins in der Peripherie nach Freilegung des N. Ischiadicus und N. Suralis die gesteigerte elektrische Aktivität der primär nociceptiven afferenten Nervenfasern [23].

1.5. Beweise der inflammatorischen Komponente neuropathischer Schmerzen bei Patienten

Empl et al. zeigten durch Untersuchung humaner Nervenbiopsate bei Patienten mit einer PNP und damit einhergehend neuropathischer Schmerzen eine vermehrte TNF- α -Synthese durch die Schwannzellen in der Peripherie im Vergleich zu den PNP-Patienten, die eine periphere Nervenläsion ohne eine Neuropathie aufwiesen [25]. Es ist bekannt, dass ein akuter Herpes Zoster einen Entzündungsprozess entlang der betroffenen peripheren Nerven, im Spinalganglion sowie Hinterhorn des Rückenmarks induziert. Gilden et al. demonstrierten die Abmilderung bzw. die komplette Aufhebung der Schmerzkomponente bei einem Teil der Patienten mit einer postzosterischen Neuralgie und aktiver viraler Entzündung durch eine alleinige antivirale Behandlung. Dies unterstreicht die Rolle einer aktiven Inflammation in der Peripherie sowie im zentralen Nervensystem beim Zustandekommen neuropathischer Schmerzen im Rahmen einer Läsion peripherer Nerven [26, 27].

1.6. Andere pathophysiologische Prozesse bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen, therapeutische Medikamente

Es ist wichtig zu erwähnen, dass nach aktuellem Stand der Wissenschaft bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen verschiedene pathophysiologische Mechanismen neben der Hypothese einer aseptischen Entzündungsreaktion im peripheren sowie zentralen Nervensystem eine Rolle spielen, diese sind [1, 28, 29, 31]:

- Aktivierung vom sympathischen Nervensystem

- Änderung in der Interaktion vom Großhirn und Rückenmark (z. B. eine Hemmung der spinalen inhibitorischen Kontrolle durch absteigende Leitungen vom Großhirn)
- Entstehung von neuen Synapsen auf Rückenmarksebene
- Übererregbarkeit primär afferenter Neurone
- Veränderung der Morphologie von beteiligten primären Neuronen
- Biochemische Veränderungen der peripheren Neurone (Synthese von Transmittern)

Die Behandlung neuropathischer Schmerzen mit den existierenden medikamentösen Mitteln ist für die Ärzte und Patienten nicht zufriedenstellend, eine Schmerzfreiheit kann fast nie erzielt werden, die Therapie erfordert bei den betroffenen Patienten und bei den behandelnden Ärzten viel Geduld. Die Behandlung umfasst neben der spezifischen, auf der Ätiologie der Grunderkrankung basierenden Pharmakotherapie und wenn möglich eine kausale Behandlung zur Beseitigung der Grunderkrankung folgende Pharmaka, die häufig miteinander kombiniert werden müssen, damit ein Therapieerfolg eingestellt werden kann [3, 29-32]:

- Antidepressiva (Trizyklische Antidepressiva und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer)
- Antiepileptica (Calciumkanalmodulatoren sowie Natriumkanalblocker)
- Opioidanalgetika
- Topisch wirksame Mittel (Lidocainpflaster, Capsaicin)

1.7. Schweregrad einer PNP

Der Schweregrad der PNP, der durch klinische Untersuchungen (Reflexstatus, Paresen, Vibrationsempfinden etc.) und durch elektrophysiologische Untersuchungen mit einer evtl. durchgeführten Nervenbiopsie bestimmt und eingeteilt wird, ist bisher durch die Behandlung der Grunderkrankung therapier- und beeinflussbar. Zum Beispiel korreliert der Schweregrad einer diabetischen PNP mit dem HbA_{1c}-Wert, bei der äthyltoxischen PNP spielt die Dauer und die Menge des Alkoholkonsums eine entscheidende Rolle.

Bisherige Untersuchungen, ob evtl. aseptische Entzündungsprozesse im zentralen Nervensystem ähnlich wie bei einer schmerzhaften PNP eine Rolle beim Schweregrad einer PNP spielen, sind bisher nicht bekannt und experimentell nicht erforscht worden. Ebenfalls ist die

Fragestellung, ob es signifikante Unterschiede im Liquorprofil der Patienten mit einer schwergradigen PNP im Vergleich zu den Patienten mit einer nicht schwergradigen PNP gibt, bisher nicht untersucht worden.

1.8. Fragestellung der Untersuchung

Die Untersuchung geht von der Fragestellung aus, ob bei Patienten mit einer schmerzhaften PNP im Vergleich zu Patienten mit einer nicht schmerzhaften PNP entzündliche Veränderungen im Liquor bzw. indirekte Hinweise, die auf das Stattfinden eines entzündlichen Prozesses hindeuten könnten, nachgewiesen werden können.

Des Weiteren wurde der Frage nachgegangen, ob bei Patienten mit einer schweren PNP im Vergleich zu einer nicht schweren PNP signifikante Unterschiede im Liquor cerebrospinalis zu beobachten sind, die ebenfalls als ein Hinweis auf einen Entzündungsprozess, der beim Schweregrad einer PNP eine Rolle spielen könnte, zu interpretieren sind.

2. Hypothesen

- Eine periphere Nervenläsion kann neuroimmunologische und neuroinflammatorische Reaktionen induzieren. Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen wird postuliert, dass bei Patienten mit einer schmerzhaften PNP aufgrund der geschilderten vermehrten Expression von immunmodulierenden und immunaktivierenden Zytokinen im Vergleich zu den Patienten mit nicht schmerzhaften Polyneuropathien eine vermehrte Zellzahl, ein erhöhter Spiegel an Immunglobulinen und vermehrter Gesamteiweißspiegel im Liquor zu verzeichnen wäre, was einen Hinweis auf einen aseptischen Entzündungsprozess darstellt, der bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von neuropathischen Schmerzen eine Rolle spielt. Des Weiteren wird postuliert, dass die Immunglobulinspiegel im Serum (IgA, IgM, IgG) der beiden Gruppen statistischen signifikante Unterschiede aufweisen, was auf einen Entzündungsprozess in der Peripherie im Rahmen von neuropathischen Schmerzen hinweist.
- Es wird postuliert, dass bei Patienten mit einer schwergradigen PNP ein anderes Liquorprofil im Vergleich zu den Patienten mit einer nicht schwergradigen PNP analog zu schmerzhaften PNP zu verzeichnen wäre, das ein Hinweis für die Rolle von immunologischen Prozessen bei der Auslösung und Aufrechterhaltung einer schwergradigen PNP sein könnte. Es werden ebenfalls die Immunglobulin- sowie der Gesamteiweißspiegel im Serum ermittelt und miteinander verglichen, um festzustellen, ob eine statistische Signifikanz zu verzeichnen ist, die ein Hinweis auf einen aseptischen Entzündungsprozess in der Peripherie sein könnte, dem eine Rolle bei der Entstehung des Schweregrades einer PNP zukommt.

3. Methoden

3.1. Patientenrekrutierung und Gruppeneinteilung schmerzhaftes sowie nicht schmerzhaftes PNP

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Untersuchung. Es wurden Liquoranalysen, elektrophysiologische Befunde und die klinischen Angaben der Patienten, die im Zeitraum von 1995 bis 2002 stationär in der Klinik für Neurologie der Universität Kiel mit einer elektrophysiologisch gesicherten PNP behandelt wurden, ausgewertet. Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten weder anamnestisch vor der Aufnahme in der Klinik noch während ihres klinischen Aufenthaltes bis zur Durchführung der Liquorpunktion und der elektrophysiologischen Untersuchung entzündungshemmende und immunsupprimierende bzw. immunmodulierende Medikamente einnahmen. Ebenfalls wurden Patienten, die andere Diagnosen aufwiesen, die häufig mit Liquorveränderungen einhergehen (zum Beispiel multiple Sklerose, Borreliose) und die Ergebnisse der Untersuchung beeinträchtigen könnten, ausgeschlossen.

Es wurden zwei Gruppen mit folgenden Ein- sowie Ausschlusskriterien gebildet:

Gruppe 1:

- Klinisch und elektrophysiologisch gesicherte PNP
- Anamnestisch Angabe von chronischen Schmerzen (brennend, einschießende Schmerzattacken, mechanische oder thermische Hyperalgesie, Allodynie) im Areal der in der Diagnostik nachgewiesenen PNP.

Gruppe 2:

- Die Patienten in der Gruppe 2 erfüllen bis auf eine Ausnahme alle für die Gruppe 1 genannten Kriterien, das einzige Unterscheidungsmerkmal bestand darin, dass sie keine Schmerzen im Areal der in der Diagnostik nachgewiesenen Polyneuropathie angaben.

Weitere Ausschlusskriterien:

- Keine elektrophysiologisch gesicherte PNP
- Bei Schmerzangabe andere mögliche Ursachen wie zum Beispiel Lumboischialgie, Gelenkschmerzen unterschiedlicher Ätiologie in den betroffenen Extremitäten, vaskuläre und muskuläre Erkrankungen
- Entzündliche und raumfordernde Prozesse im zentralen Nervensystem, die mit einer Veränderung der untersuchten Liquorparameter einhergehen, wie zum Beispiel Borreliose, Multiple Sklerose, tumoröse Raumforderungen im Rückenmark und Gehirn
- Anhand der Untersuchung auf oligoklonale Banden und Immunglobulin- sowie Albuminquotienten im Rahmen der Liquordiagnostik Ausschluss einer intrathekalen Immunglobulin- bzw. Albuminsynthese

Die Auswertung umfasste weiterhin die folgenden Punkte:

- Begleitdiagnosen
- Alter, Geschlecht sowie die genaue Schmerzanamnese (Schmerzlokalisierung, Schmerzqualität, Schmerztypen und Schmerzintensität)
- Reflexstatus
- Evtl. vorhandene Paresen und Atrophien
- Das Ergebnis der elektrophysiologischen Untersuchung, Art der PNP (axonal, demyelinisierend, gemischt) sowie die Qualität (sensorisch, motorisch, gemischt)
- Ursache und Ätiologie der PNP
- Liquordiagnostik: Zellzahl, Zelltyp, Eiweiß-, Albumin-, Immunglobuline G-, A- und M-Konzentration
- Ausschluss einer Schrankenstörung bzw. intrathekalen Immunglobulinsynthese
- Albumin-, IgG-, IgA-, IgM-Konzentration im Serum
- Albumin-, IgA-, IgG- und IgM-Quotient

Die Zahl der in der Klinik für Neurologie Kiel behandelnden Patienten mit Polyneuropathie im Zeitraum von 1995-2002 belief sich auf insgesamt 1243. Nach der konsequenten Anwendung der oben aufgeführten Ein- sowie Ausschlusskriterien wurden insgesamt 60 Patienten, 38

männlich, 22 weiblich, im Alter von 16-83 Jahren mit einem medianen Wert von $58 \pm 16,3$ heraus selektiert.

Von diesen 60 Patienten wurden 45 Patienten der Gruppe „nicht schmerzhaftes PNP“ und 15 Patienten der Gruppe der „schmerzhaftes PNP“, 31 Pat. der Gruppe „schwere PNP“ und 29 Pat. in die Gruppe „nicht schwere PNP“ zugeordnet bzw. eingeteilt.

3.2. Einteilung der Gruppen schwere und nicht schwere PNP

Die Einteilung der Patienten in die Gruppen „schwere“ und „nicht schwere PNP“ erfolgte prinzipiell nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien, wobei die Schmerzangabe bei der Einteilung beider Gruppen keine Rolle spielte.

Zweck objektiver Erfassung und Unterteilung der Patienten in die Gruppen schwere und nicht schwere PNP wurde folgendes Punktesystem anhand der bei den elektrophysiologischen Untersuchungen erhobenen Parameter zugrunde gelegt:

Tabelle 2: Punktesystem nach elektrophysiologischen Ergebnissen zur Einteilung des Schweregrades der PNP

		<i>N. Medianus sensorisch</i>	<i>N. Medianus motorisch</i>	<i>N. Suralis sensorisch</i>	<i>N. Peroneus motorisch</i>
Punktzahl bei der Messung der elektrophysiologischen Stimulierbarkeit:	<i>Intakt</i>	0	0	0	0
	<i>Verringerte Amplitude</i>	1	1	1	1
	<i>Nicht stimulierbar</i>	2	2	2	2
	Gesamtpunktzahl ≥ 3 : Schwere PNP				
Gesamtpunktzahl < 3 : Nicht Schwere PNP					

Die Patienten mit drei Punkten oder mehr wurden der Gruppe „schwere PNP“ zugeordnet, die PNP bei Patienten mit weniger als drei Punkten wurde als nicht schwer eingestuft. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt acht.

3.3. Statistik

Die erhobenen Daten im Liquor und Serum wurden mittels eines U-Tests untersucht, eine statistische Signifikanz wurde bei einem P-Wert $< 0,05$ definiert.

Bei dem U-Test handelt es sich um einen parametrischen Test für zwei unverbundene Stichproben. Dabei werden zwei Mediane miteinander verglichen. Der U-Test verlangt die Zufallsvariablen X und Y , die etwa die gleiche Verteilungsform haben. Symmetrie oder gar Normalverteilung werden nicht vorausgesetzt, er dient zur Überprüfung der Signifikanz zweier Verteilungen.

Die Datendarstellung der einzelnen Tests umfasst den P-Wert, die Anzahl der untersuchten Patienten, Mittelwert und Standardabweichung und die Mediane.

Die grafische Darstellung erfolgte durch Boxplots und Plots, mit denen Unterschiede bezüglich der Häufigkeitsverteilung eines bestimmten Merkmals verdeutlicht werden können. Es wird für jede Stichprobe ein Diagramm angefertigt und diese gemeinsam betrachtet. Dabei wird jede Stichprobe durch eine rechteckige Box präsentiert, die unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt wird. Innerhalb der Box wird der Median gekennzeichnet. Die von der Box ausgehenden Striche zeigen die Lage des Minimums und des Maximums der jeweiligen Stichprobe an.

Die Plots liefern Hinweise zu Lagemaßen (Mittelwert, Mediane, Quartile, Maxima und Minima) und Streuungsmaßen (Spannweite, Quartilsstand). Die Standardabweichung wird als senkrechter Strich auf eine Säule gesetzt.

Ein statistisch signifikanter P-Wert $< 0,05$ wird mit einem „*“-Zeichen, ein P-Wert $< 0,005$ mit zwei „*“-Zeichen, ein P-Wert $< 0,0005$ mit drei „*“-Zeichen innerhalb der Grafiken über einem Balken sowie in den Tabellen hinter dem P-Wert hervorgehoben und markiert.

4. Ergebnisse

4.1. Schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP

Die Einteilung der Patienten nach der Ätiologie der PNP bei schwerer vs. nicht schwerer PNP stellte sich wie folgt dar:

Tabelle 3: Einteilung der PNP nach der Ätiologie nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP

	Gesamt	Nicht schmerzhaft PNP	Schmerzhaft PNP
PNP unklarer Genese:	33 Pat.	25	8
PNP bei Diabetes mellitus:	12 Pat.	8	4
PNP äthyltoxischer Ursache:	6 Pat.	5	1
Medikamentös verursachte PNP:	2 Pat.	1	1
Parainfektös bedingte PNP:	5 Pat.	3	2
PNP bei Vit.B12-Mangel:	1 Pat.	1	0
Paraneoplastisch bedingte PNP:	1 Pat.	1	0

Es wurden 60 Patienten mit einem Alter zwischen $16-83 \pm 16,3$, 38 männlich sowie 22 weiblich für diese Gruppe rekrutiert. Von diesen wurden 45 Patienten der Gruppe „nicht schmerzhaft PNP“ und 15 Patienten der Gruppe „schmerzhaft PNP“ zugeordnet.

Bezüglich der Verteilung und der Läsionsart und der betroffenen Qualität der PNP wurden folgende Daten erhoben:

Tabelle 4: Prozentuale Verteilung der Läsionsart und der betroffenen Qualität der PNP nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP

	Nicht schmerzhaft PNP	Schmerzhaft PNP
Läsionsart		
Axonal	67%	80%
demyelinisierend	7%	7%
Gemischt	26%	13%
Betroffene Qualität		
Sensorisch	22%	20%
Motorisch	7%	0%
Gemischt	71%	80%

Die Auswertung mittels des U-Tests mit einer definierten Signifikanz bei einem P-Wert < 0,05 ergab folgende Ergebnisse:

Tabelle 5: Ergebnisse des U-Tests Liquorparameter schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP

	schmerzhaft PNP	nicht schmerzhaft PNP	P-Wert
Zellzahl n/3/μl	32,83 ±0,6	29,72 ±0,53	0,547
Gesamtprotein im Liquor (mg/l)	37,53 ±2,06	27,82 ±1,08	0,040*
Albumin im Liquor (mg/l)	34,42 ±1,34	27,42 ±1,72	0,180
IgA im Liquor (mg/l)	26,14 ±2,42	38,69 ±1,81	0,016*
IgM im Liquor (mg/l)	27,38 ±0,28	28,84 ±0,37	0,777
IgG im Liquor (mg/l)	37,29 ±1,98	27,02 ±2,2	0,048*

IgG: Immunglobulin G, IgA : Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

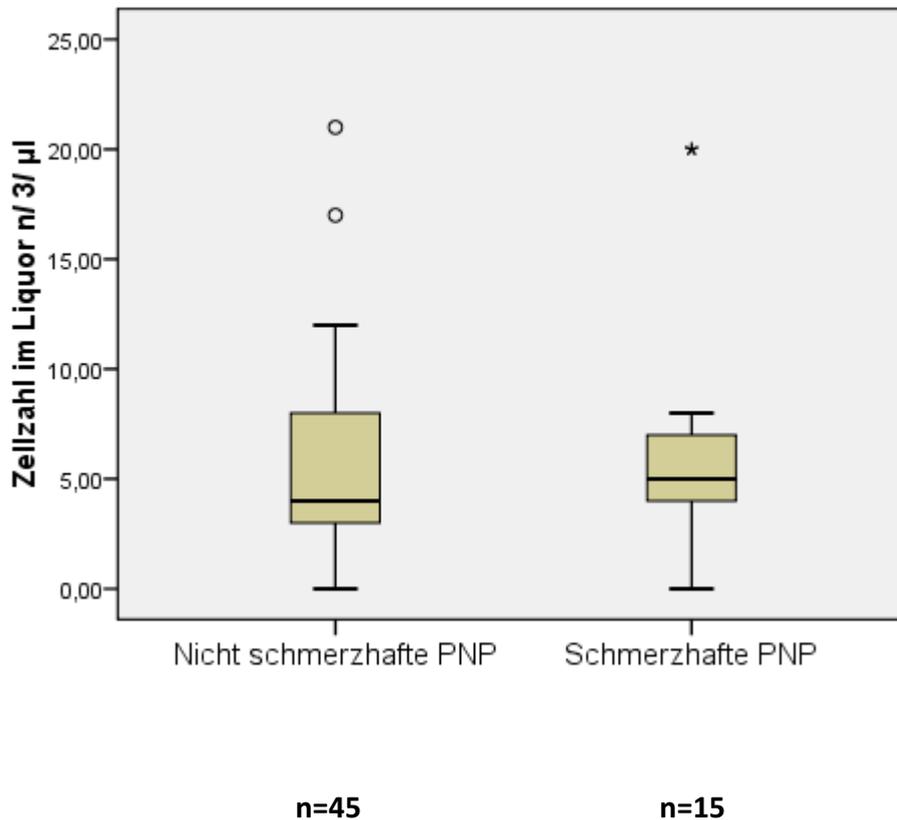
Tabelle 6: Ergebnisse des U-Tests Serumparameter schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP

	schmerzhaft PNP	nicht schmerzhaft PNP	P-Wert
Albumin im Serum g/l	31,5 ±1,71	23,71 ±1,5	0,088
IgA im Serum mg/l	20,23 ±1,79	28,40 ±1,34	0,073
IgM im Serum mg/l	17,13 ±2,75	29,69 ±2,41	0,006*
IgG im Serum mg/l	20,83 ±1,06	28,15 ±1,21	0,109

IgG: Immunglobulin G, IgA :Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

Grafische Darstellung einzelner Liquorparameter schwere vs. nicht schwere PNP:

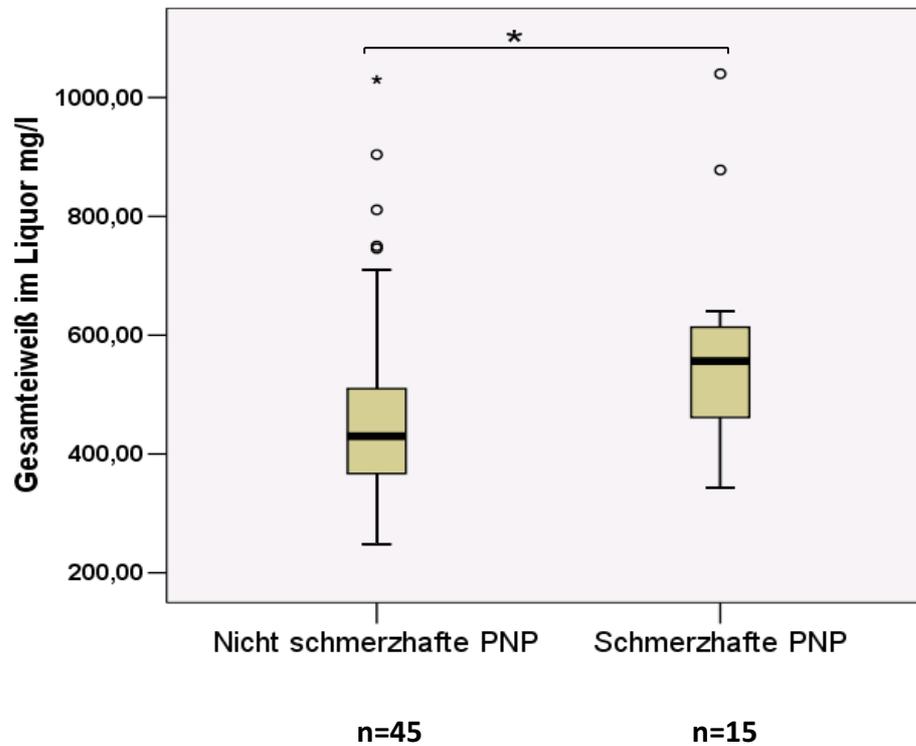
Grafik 1: Zellzahl im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP



Legende:

- \boxplus : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- \top : Lage des Maximums; \perp : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Werte

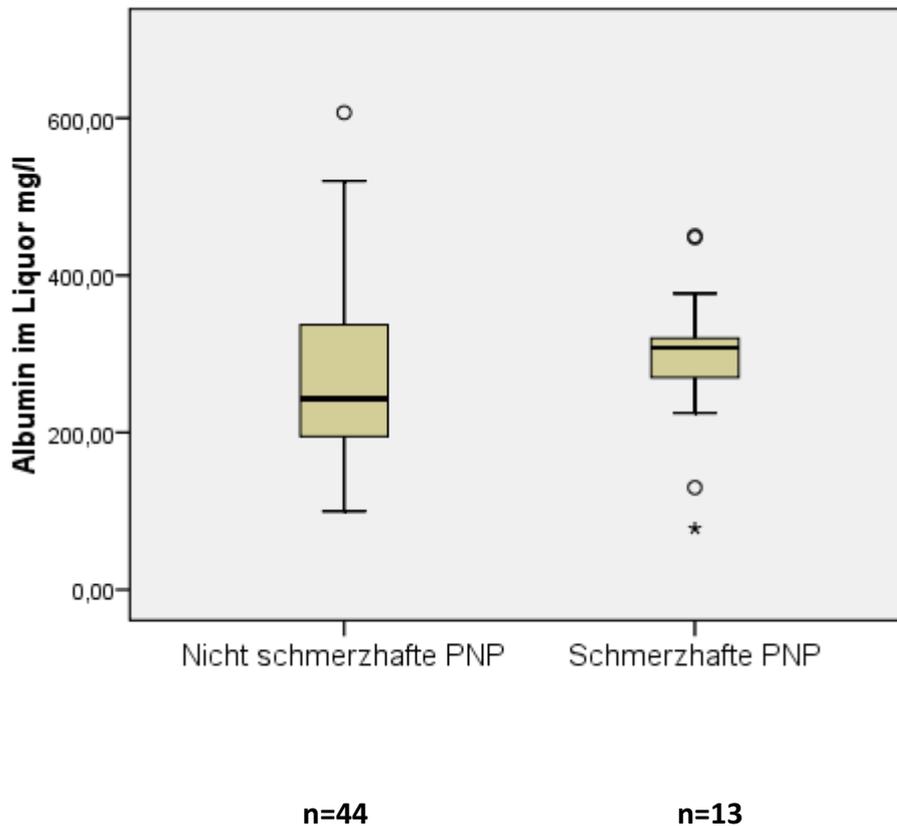
	Mittelwert schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
Zellzahl im Li- quor n/3/µl	32,83 ±0,6/ 15	29,72 ±0,53/ 45	0,547

Grafik 2: Gesamteiweiß nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP

Legende:

- \boxplus : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- \top : Lage des Maximums; \perp : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Wert

	Mittelwert schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
Gesamteiweiß im Liquor mg/l	37,53 ±2,06/ 15	27,82 ±1,08/ 45	0,040*

Grafik 3: Albumin im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP

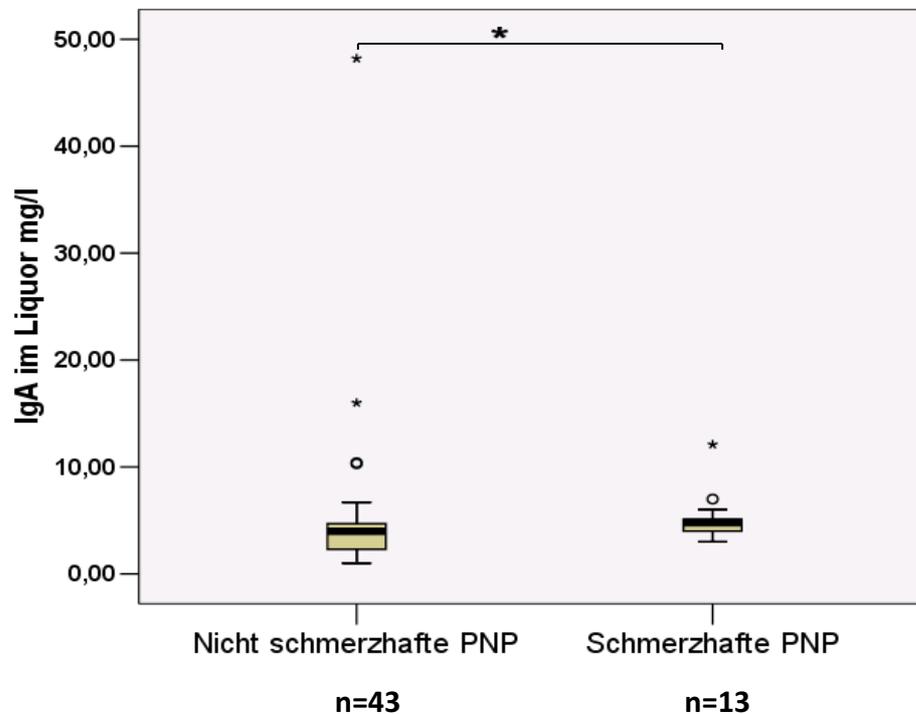


Legende:

- \boxplus : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- \top : Lage des Maximums; \perp : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- \circ : Stark vom Median abweichende Werte

	Mittelwert schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
Albumin im Liquor mg/l	34,42 \pm 1,34/ 13	27,40 \pm 1,72/ 44	0,180

Grafik 4: IgA im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP



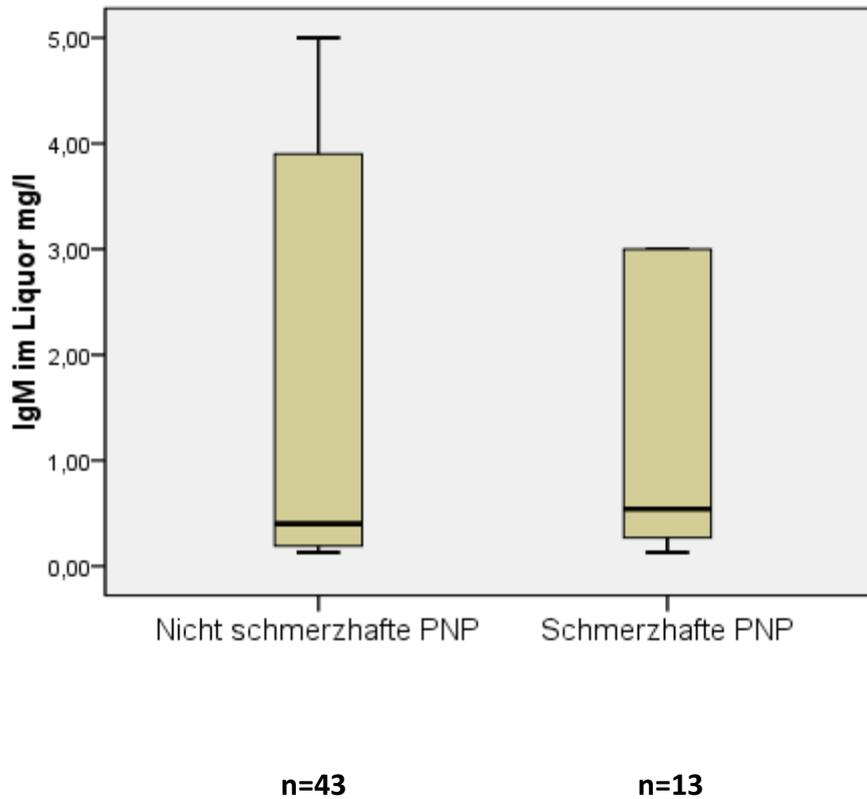
Legende:

- \boxplus : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- \top : Lage des Maximums; \perp : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Werte

	Mittelwert schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
IgA im Liquor mg/l	38,69 ±2,42/ 43	26,14 ±1,81/ 13	0,016 *

IgA: Immunglobulin A

Grafik 5: IgM im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP



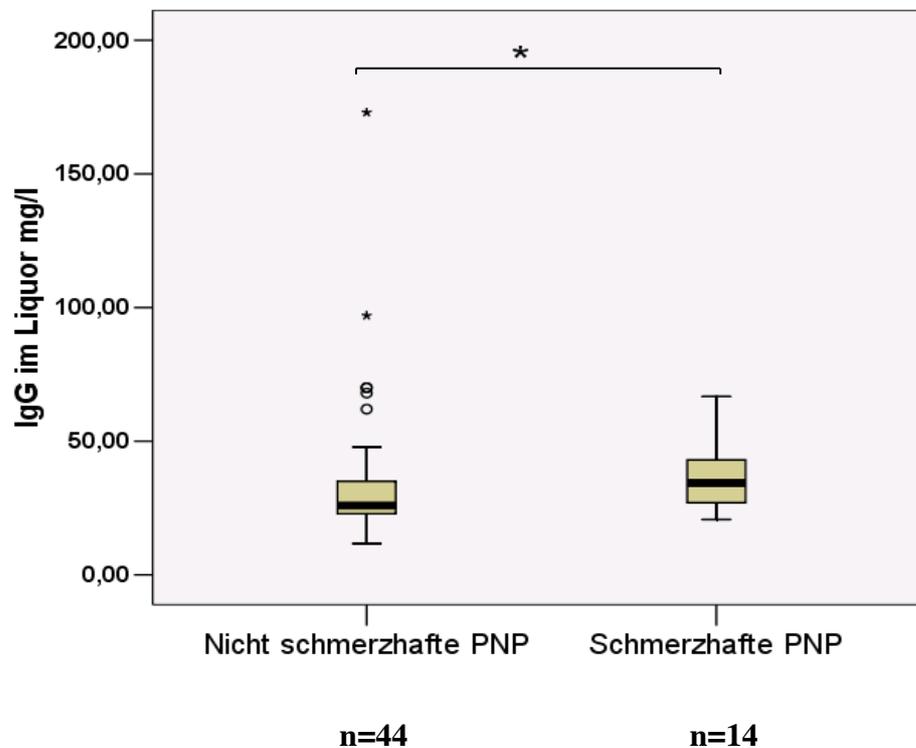
Legende:

- : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- : Lage des Maximums; : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Wert

	Mittelwert schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
IgM im Liquor mg/l	27,38 ±0,28/ 13	28,84 ±0,37/ 43	0,777

IgM: Immunglobulin M

Grafik 6: IgG im Liquor nicht schmerzhaft vs. schmerzhaft PNP



Legende:

- \boxplus : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- \top : Lage des Maximums; \perp : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Werte

	Mittelwert schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schmerzhaft PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
IgG im Liquor mg/l	38,69 ±2,42/ 14	26,14 ±2,2/ 44	0,016*

IgG: Immunglobulin G

4.2. Schwere vs. nicht schwere PNP

Die Einteilung der Patienten nach der Ätiologie der PNP bei schwerer vs. nicht schwerer PNP stellte sich wie folgt dar:

Tabelle 7: Einteilung der PNP schwere vs. nicht schwere PNP nach Ätiologie

	Gesamt	Schwere PNP	Nicht schwere PNP
PNP unklarer Genese:	33 Pat.	16	17
PNP bei Diabetes mellitus:	13 Pat.	9	4
PNP äthyltoxischer Ursache:	7 Pat.	3	4
Medikamentös verursachte PNP:	2 Pat.	1	1
Parainfektions bedingte PNP:	4 Pat.	1	3
Paraneoplastisch bedingte PNP:	1 Pat.	1	0

Es wurden 60 Patienten mit einem Alter zwischen $16-83 \pm 16,3$, 38 männlich sowie 22 weiblich für diese Gruppe rekrutiert. Von diesen Patienten wurden 31 der Gruppe „schwere PNP“ und 29 Patienten der Gruppe „nicht schwere PNP“ zugeordnet.

Bezüglich der elektrophysiologischen Diagnostik hinsichtlich der Läsionsart und betroffenen Qualitäten der Polyneuropathie wurden folgende Daten festgestellt:

Tabelle 8: Prozentuale Verteilung der Läsionsart und der betroffenen Qualität der PNP schwere vs. nicht schwere PNP

	Schwere PNP	Nicht schwere PNP
Läsionsart		
Axonal	55%	96,5%
demyelinisierend	27%	0%
Gemischt	18%	3,5%
Betroffene Qualität		
Sensorisch	15%	54%
Motorisch	7%	7%
Gemischt	78%	39%

Die Auswertung mittels des U-Tests mit einer definierten Signifikanz bei einem P-Wert < 0,05 ergab folgende Ergebnisse:

Tabelle 9: Ergebnisse des U-Tests Liquorparameter schwere vs. nicht schwere PNP

	schwere PNP	nicht schwere PNP	P-Wert
Zellzahl im Liquor (n/3/μl)	26,83 \pm 0,08	27,17 \pm 0,1	0,936
Gesamtprotein im Liquor (mg/l)	32,04 \pm 2,33	22,15 \pm 1,9	0,020*
Albumin im Liquor (mg/l)	27,34 \pm 0,89	23,66 \pm 1,31	0,372
IgA im Liquor (mg/l)	28,14 \pm 1,29	22,86 \pm 1,8	0,19
IgM im Liquor (mg/l)	25,26 \pm 1,31	24,73 \pm 1,52	0,896
IgG im Liquor (mg/l)	22,66 \pm 1,57	29,21 \pm 1,82	0,116

IgG: Immunglobulin G, IgA :Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

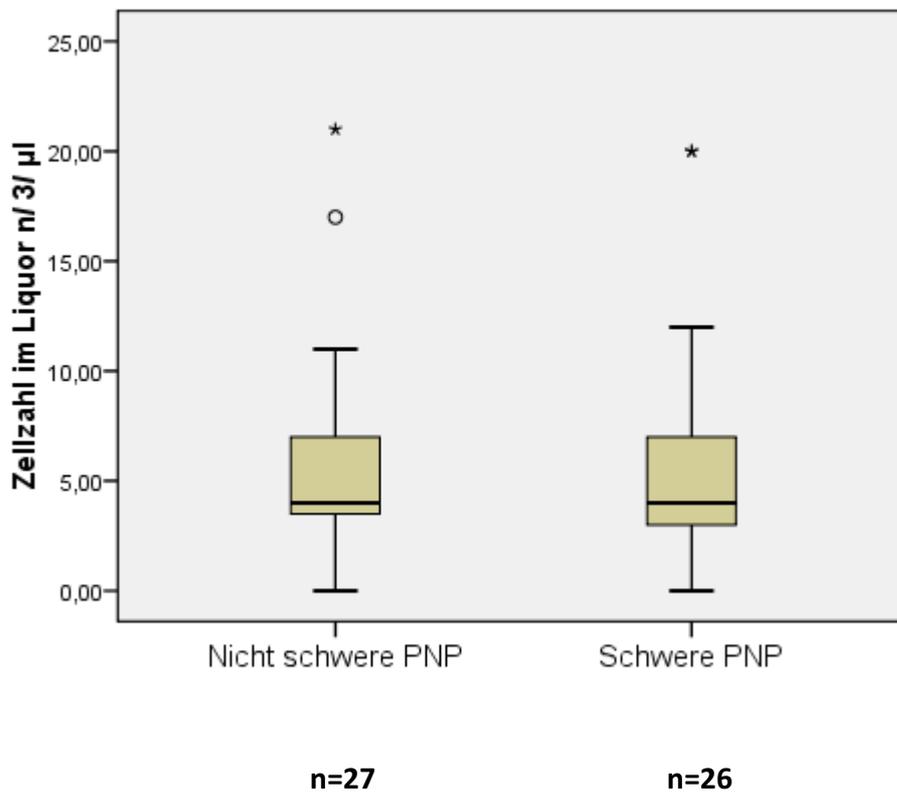
Tabelle 10: Ergebnisse des U-Tests Serumparameter schwere vs. nicht schwere PNP

	schwere PNP	nicht schwere PNP	P-Wert
Albumin im Serum (g/l)	23,17 ± 0,404	24,79 ± 0,92	0,686
IgA im Serum (mg/l)	25,96 ± 0,96	22,12 ± 0,83	0,338
IgM im Serum (mg/l)	23,28 ± 0,35	24,69 ± 0,73	0,725
IgG im Serum (mg/l)	23,04 ± 0,47	24,92 ± 0,38	0,64

IgG: Immunglobulin G, IgA :Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

Grafische Darstellung der Ergebnisse schwere vs. nicht schwere PNP:

Grafik 7: Zellzahl im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP

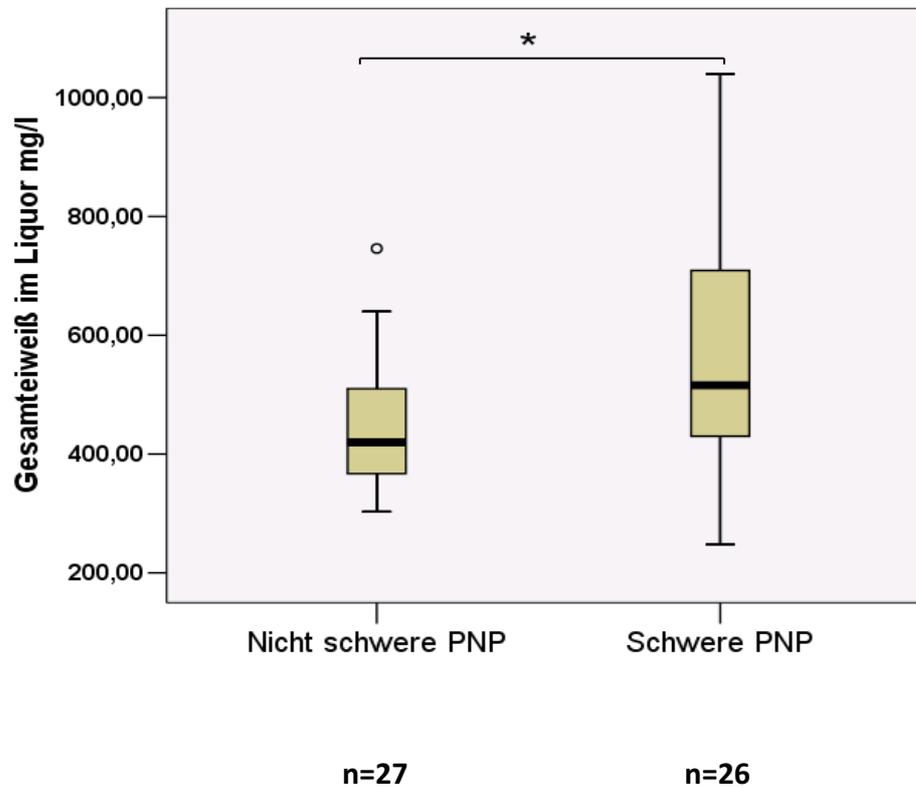


Legende:

- : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- : Lage des Maximums; : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Werte

	Mittelwert schwere PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schwere PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
Zellzahl im Liquor n/3/µl	26,83 ±0,08/ 26	27,17 ±0,1/ 27	0,936

Grafik 8: Gesamteiweiß im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP

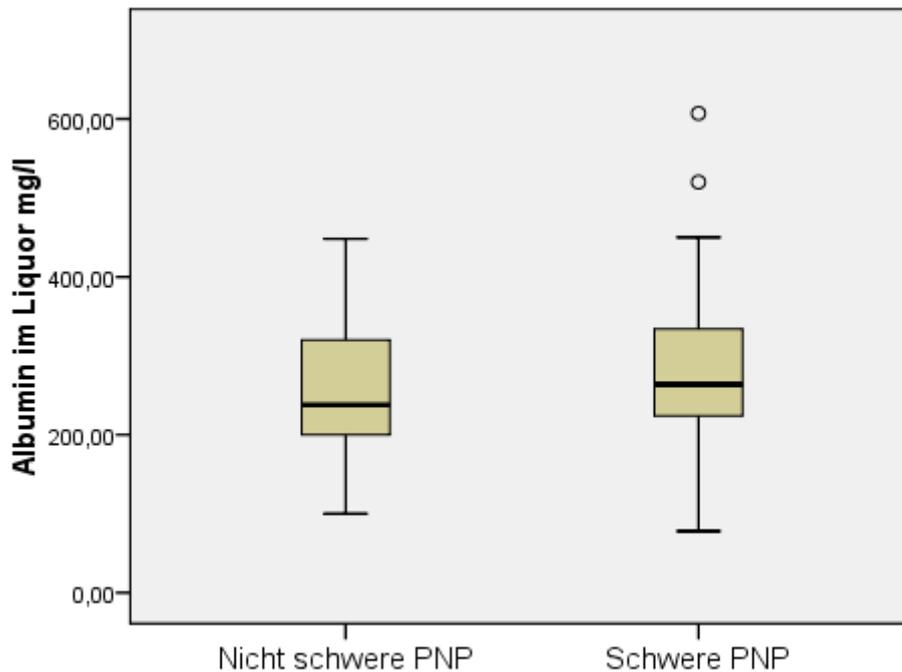


Legende:

- : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
-  : Lage des Maximums;  : Lage des Minimums
-  : Stark vom Median abweichende Werte

	Mittelwert schwere PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schwere PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
Gesamteiweiß im Liquor mg/l	32,04 ±2,33/ 26	22,15 ±1,9/ 27	0,020*

Grafik 9: Albumin im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP



n=25

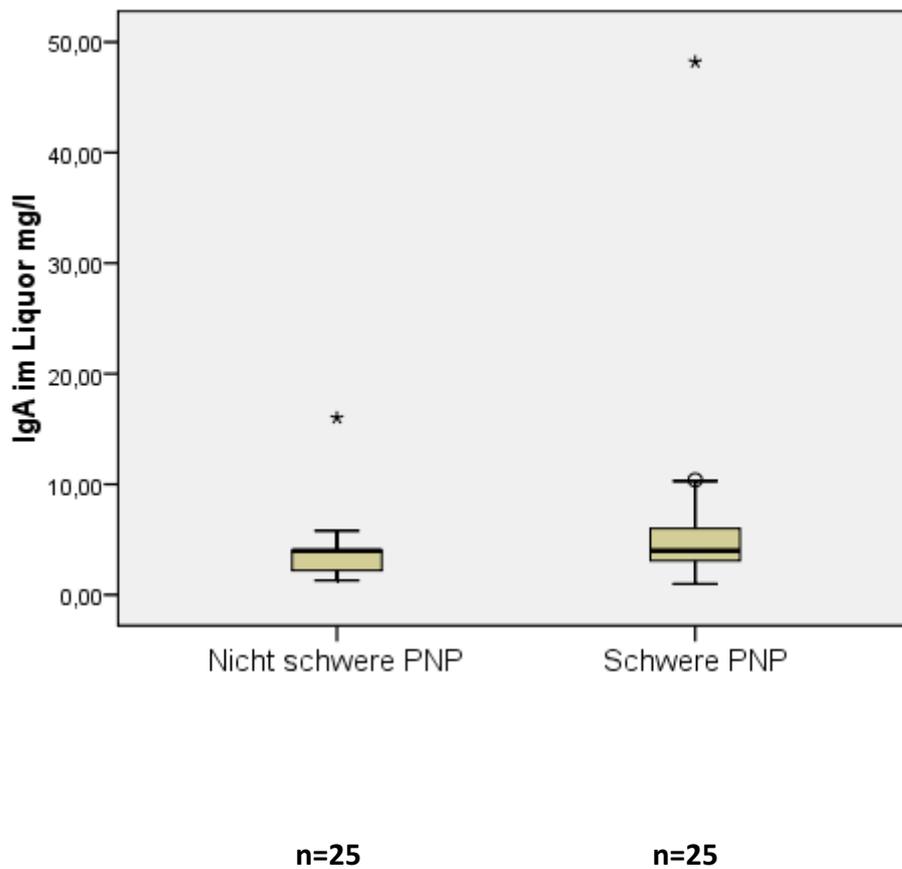
n=25

Legende:

- \boxplus : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- \top : Lage des Maximums; \perp : Lage des Minimums
- \circ : Stark vom Median abweichende Werte

	Mittelwert schwere PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schwere PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
Albumin im Liquor mg/l	27,34 \pm 0,89/ 25	23,66 \pm 1,31/ 25	0,372

Grafik 10: IgA im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP



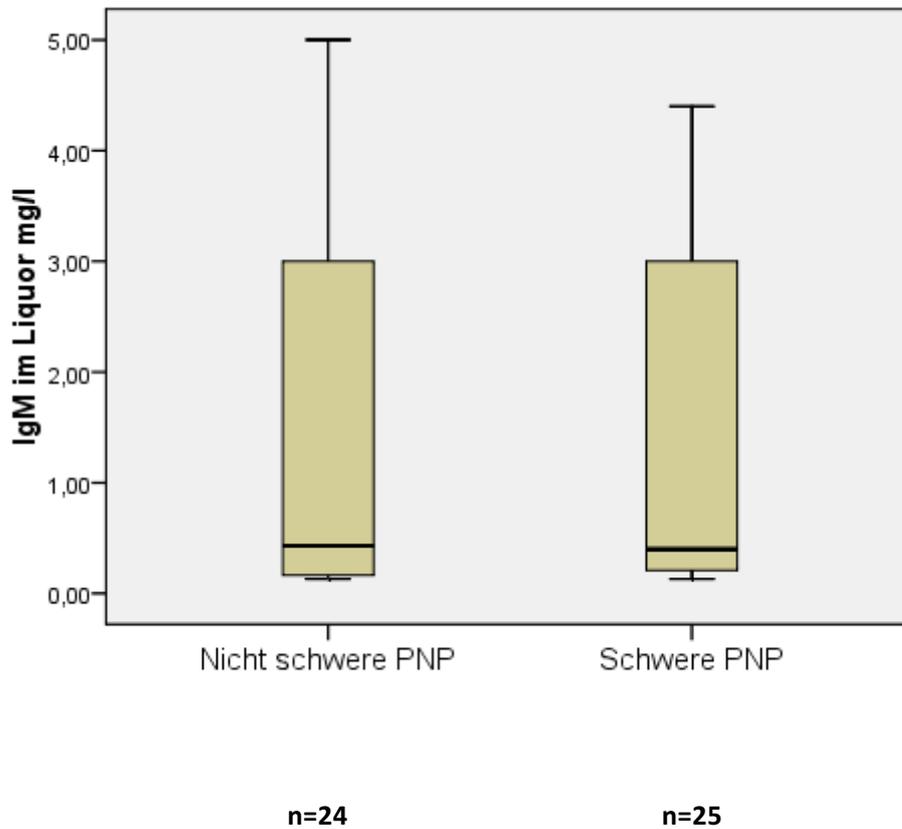
Legende:

- : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- : Lage des Maximums; : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Werte

	Mittelwert schwere PNP/Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schwere PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
IgA im Liquor mg/l	28,14 ± 1,29/ 25	22,86 ± 1,8/ 25	0,195

IgA: Immunglobulin A

Grafik 11: IgM im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP



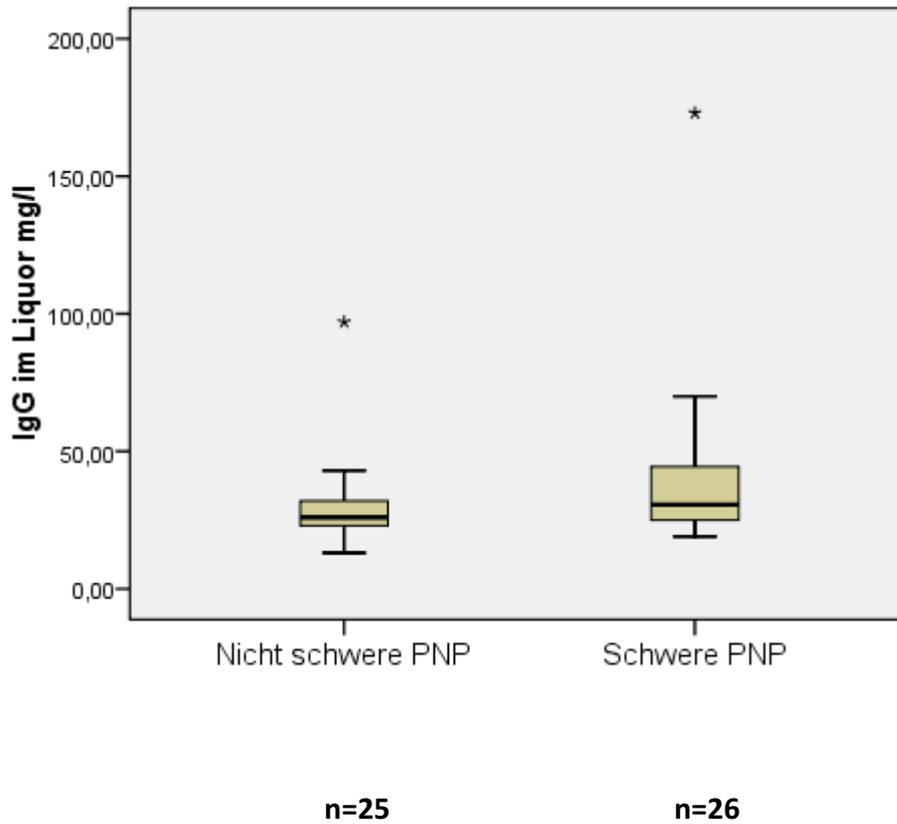
Legende:

- \boxplus : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- \top : Lage des Maximums; \perp : Lage des Minimums

	Mittelwert schwere PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schwere PNP/ anzahl der Patienten	P-Wert
IgM im Liquor mg/l	25,26 ± 1,31/ 25	24,73 ± 1,52/ 24	0,896

IgM: Immunglobulin M

Grafik 12: IgG im Liquor nicht schwere vs. schwere PNP



Legende:

- : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- : Lage des Maximums; : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Werte

	Mittelwert schwere PNP/ Anzahl der Patienten	Mittelwert nicht schwere PNP/ Anzahl der Patienten	P-Wert
IgG im Liquor mg/l	22,66 ±1,57/ 26	29,21 ±1,82/ 25	0,116

IgG: Immunglobulin G

5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung folgender Fragestellungen:

- Gibt es Hinweise im Liquorprofil der Patienten mit einer schmerzhaften PNP, die darauf hinweisen könnten, dass immunologische Prozesse im zentralen Nervensystem eine Rolle bei der Auslösung und Unterhaltung der Schmerzen spielen?
- Gibt es Hinweise im Liquorprofil der Patienten mit einer schweren PNP, die darauf hinweisen könnten, dass immunologische Prozesse im zentralen Nervensystem eine Rolle bei der Schwere der PNP spielen?
- Gibt es signifikante Unterschiede im Gesamteiweiß- sowie Immunglobulinspiegel im Serum zwischen den beiden Gruppen als Hinweis, dass ein immunologischer Prozess in der Peripherie eine Rolle bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen bei schmerzhaften Polyneuropathien spielt?

Zur Klärung dieser Fragestellungen wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- Die Patienten mit einer schmerzhaften PNP weisen im Unterschied zu den Patienten mit einer nicht schmerzhaften PNP signifikante Unterschiede im Liquorprofil und im Serum bestehend aus den Komponenten Zellzahl (nur im Liquor), Gesamteiweiß- und Immunglobulinspiegel auf.
- Die Patienten mit einer schwergradigen PNP weisen im Unterschied zu den Patienten mit einer nicht schwergradigen PNP signifikante Unterschiede im Liquor und im Serum bestehend aus den Komponenten Zellzahl (nur im Liquor), Gesamteiweiß- und Immunglobulinspiegel auf.

5.1. Nicht schmerzhafte vs. schmerzhafte PNP

Bei den ermittelten Daten der beiden Gruppen schmerzhafte vs. nicht schmerzhafte PNP konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der gemessenen Parameter Gesamteiweiß ($p=0,04^*$), IgA ($p=0,016^*$) sowie IgG ($p=0,048^*$) zwischen den beiden Patientengruppen als Hinweis auf das Stattfinden eines immunologischen Prozesses im Liquor, welcher zur Induktion und Aufrechterhaltung der chronischen Schmerzen bei Patienten mit schmerzhafter PNP beitragen könnte, festgestellt werden. Der Parameter Zellzahl wies in der Gruppe schmerzhafte PNP eine nicht signifikante Tendenz auf ($P=0,54$).

Die ermittelten Ergebnisse unterstützen die bisherigen experimentellen Ergebnisse, dass aseptische entzündliche Mechanismen hinsichtlich Entwicklung neuropathischer Schmerzen bei Patienten mit einer PNP eine Rolle spielen.

Der Nachweis einer entzündlichen Komponente bei Entstehung und Unterhaltung neuropathischer Schmerzen bei einem Teil der betroffenen Patienten könnte in Zukunft therapeutische Konsequenzen haben, da die bisherigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten dieser Schmerzen einen immunsupprimierenden bzw. immunmodulierenden Ansatz nicht beinhalten. Die Frage, die sich in diesem Zusammenhang stellt, ist der Entwurf eines diagnostischen Algorithmus zur Erfassung und Selektion solcher Patienten mit einer peripheren Nervenläsion einhergehend mit neuropathische Schmerzen: Welche diagnostischen Schritte wären hierfür erforderlich?

Wie bereits im Rahmen der Einleitung erwähnt, bestehen jetzt schon spezielle medikamentöse Möglichkeiten, die direkt die Wirkung von Zytokinen hemmen und erfolgreich zur Schmerzbekämpfung bei einigen Tierexperimenten im Rahmen einer peripheren Nervenläsion sowie bei Patienten im Rahmen einer inflammatorischen Neuropathie (TNF- α -Blocker Thalidomid bei Lepra und einigen Fällen von CRPS) eingesetzt werden [18, 27-29]. Dies würde das bisherige Spektrum der medikamentösen Therapiemöglichkeiten neuropathischer Schmerzen erweitern. Es stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage nach dem Zeitpunkt eines solchen diagnostischen Schrittes. Da mittlerweile bekannt ist, dass ein früher und rechtzeitiger Behandlungsbeginn bei neuropathischen Schmerzen einen Chronifizierungsprozess verhindert bzw. die Chronifizierungsrate verringert, müsste dies so früh wie möglich beim klinischen Bild neuropathischer Schmerzen erfolgen.

Da bekannt ist, dass mehrere, gleichzeitig stattfindende pathophysiologische Vorgänge zur Entstehung und Unterhaltung neuropathischer Schmerzen beitragen, wäre als ein gezielter und spezifischer medikamentöser Behandlungsansatz für die Zukunft der Entwurf diagnostischer Mittel und Algorithmen vom Interesse, mit deren Hilfe im Zusammenhang mit der Ätiologie der Grunderkrankung der dominierende und vordergründige pathophysiologische Mechanismus bestimmt werden kann, um eine zielgerichtete und spezifische Therapie einzuleiten.

Prinzipiell muss angemerkt werden, dass die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Liquorparameter einen indirekten Hinweis auf einen immunologischen Prozess im Rahmen einer vermehrten Zytokinproduktion darstellen. Als Grundvoraussetzung für diese Arbeit wurde davon ausgegangen, dass das Vorliegen einer vermehrten Zytokinproduktion im zentralen Nervensystem zu einer gesteigerten Zellmigration und gesteigerten Immunglobulin- und Eiweißsynthese führt, welche zu physiologischen Folgen bzw. Funktionen einer Zytokinsynthese und -freisetzung zählen. Trotz der Tatsache, dass große Sorgfalt angewandt wurde, anderweitige Vorgänge bzw. Erkrankungen bei den betroffenen Patienten auszuschließen, die mit einer erhöhten Zellzahl sowie Immunglobulin- und Eiweißkonzentration im Liquor cerebrospinalis einhergehen, wäre eine Untersuchung des Liquors direkt auf Zytokine im Rahmen einer vergleichenden Untersuchung bei schmerzhafter vs. nicht schmerzhafter PNP bzw. schwerer vs. nicht schwere PNP bezüglich der Fragestellungen aussagekräftiger und präziser. Gierthmühlen et al. zeigten im Rahmen einer Arbeit, bei der sie die Spiegel von TNF- α und IL-6 im Serum und im Liquor untersuchten, dass es keinen wesentlichen Unterschied bei den Patienten mit schmerzhafter PNP versus Patienten mit nichtschmerzhafter PNP gab. Bei dieser Arbeit wurden ebenfalls Patienten mit einer inflammatorischer PNP ausgeschlossen. Sie fanden aber heraus, dass bei Patienten, die im Rahmen einer PNP an einer mechanischen Allodynie leiden, erhöhte Spiegel von TNF- α im Liquor im Vergleich mit Patienten, die nicht an einer mechanischen Allodynie leiden, vorlagen. Sie schlussfolgerten hieraus, dass das Vorliegen von erhöhten TNF- α -Spiegeln im Liquor im Zusammenhang mit bestimmten Symptomen von neuropathischen Schmerzen stehen könnte, aber nicht mit spontanen Schmerzen im Rahmen einer PNP assoziiert sein muss [37].

Es muss auch betont werden, dass die bisherigen Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen sind, dass eine gesteigerte Zytokinproduktion nach einer peripheren Nervenläsion sowohl in der Peripherie im Rahmen der Wallerschen Degeneration als auch im zentralen Nervensystem zu verzeichnen ist. Des Weiteren ist es wichtig anzumerken, dass das Zusammenspiel der Zytokine nach Läsion peripherer Nerven im Zusammenhang mit neuropathischen Schmerzen komplexer Natur ist und teilweise nicht eindeutig eingeordnet werden kann. Unter experimentellen Bedingungen tragen sie nicht nur zur Entstehung und Unterhaltung neuropathischer Schmerzen bei, sie können unter gewissen Umständen nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft durch ihre immunmodulierenden Effekte und gegenseitige Aufhe-

bung ihrer Wirkung sogar zur Hemmung und Verhinderung der Entstehung neuropathischer Schmerzen beitragen [24].

Ein erwähnenswerter Punkt ist die relativ geringe Power der vorliegenden Untersuchung. Wie im Abschnitt Methode erwähnt, konnten nach konsequenter Anwendung der Ein- sowie Ausschlusskriterien von ursprünglich 1251 sechzig Patienten für die Arbeit selektiert werden. Wünschenswert wäre eine evtl. längerfristig angelegte, multizentrische Untersuchung dieser Fragestellung, bei der für die Untersuchung der Fragestellung mehr Patienten selektiert bzw. rekrutiert werden können.

Zusätzlich muss angemerkt werden, dass die Diagnose „neuropathischer Schmerz“ im Rahmen der PNP bei dieser Arbeit anhand der anamnestischen Angaben sowie der klinischen Untersuchung im Arztbrief gestellt wurde. Eine ergänzende spezifische Untersuchung auf das Vorliegen neuropathischer Schmerzen durch einen sogenannten sensorischen „bedside“-Tests, womit mittels Erhebung eines somatosensorischen Profils eine Abgrenzung und Differenzierung neuropathischer Schmerzen gegen nozizeptive Schmerzen möglich ist, lag bei den untersuchten Patienten nicht vor. Dies wäre für eine zukünftige Untersuchung zwecks weiterer Spezifizierung neben den anamnestischen, klinischen und apparativen Untersuchungsergebnissen sinnvoll und wünschenswert.

Die Untersuchung der Immunglobuline in beiden Gruppen im Serum wies einen statistisch signifikant erhöhten Spiegel von IgM in der Patientengruppe „nicht schmerzhaftes PNP“ auf, die anderen Immunglobuline zeigten keinen signifikanten Unterschied. Da die experimentellen Ergebnisse bei neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer peripheren Nervenläsion eine gesteigerte Synthese von Zytokinen nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch in der Peripherie gezeigt haben, könnte postuliert werden, dass bei Patienten mit einer schmerzhaften PNP analog wie im zentralen Nervensystem signifikant höhere Spiegel von Immunglobulinen zu verzeichnen wäre. Dies konnte durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt bzw. unterstrichen werden. Es ist bekannt, dass der Spiegel von Zytokinen im Plasma zwar mit dem Schweregrad der Schmerzen bei chronischen Schmerzen unabhängig von der Art der chronischen Schmerzen (nozizeptiver, neuropathischer oder gemischter Schmerz) korreliert, jedoch gibt es bisher keine Anhaltspunkte dafür, dass der Zytokinpiegel

im Plasma bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen signifikant höher ist im Vergleich zu Patienten mit nicht neuropathischen Schmerzen [33].

5.2. Nicht schwere vs. schwere PNP

Des Weiteren ging es in dieser Arbeit um die Fragestellung, ob evtl. ein signifikanter Unterschied der Konzentration von den Parametern Zellzahl, Eiweiß- und der Immunglobuline IgA, IgM und IgG in beiden untersuchten Gruppen (schwere und nicht schwere PNP) im Liquor sowie im Serum (Gesamteiweiß, Immunglobuline) vorliegen. Die zugrundeliegende Hypothese besagt:

- Immunologische bzw. entzündliche Prozesse können eine Rolle beim Schweregrad einer PNP spielen. Diese Prozesse können sich im zentralen Nervensystem sowie in der Peripherie abspielen.

Hier zeigte sich ein signifikant erhöhter Gesamteiweißgehalt im Liquor in der Gruppe der schweren Polyneuropathie im Unterschied zur Gruppe der nicht schweren Polyneuropathie ($P=0,020^*$), die übrigen Parameter (Zellzahl, Immunglobuline und Albumin) wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Die genauen pathophysiologischen Prozesse und Mechanismen, die beim Schweregrad einer PNP eine Rolle spielen, sind bisher nicht ausreichend bekannt und erforscht. Bekannt ist, dass bei Diabetes mellitus die Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage, gemessen durch die Bestimmung vom HbA1c-Wert, mit dem Schweregrad der PNP korreliert [34, 35]. Dass sowohl akute wie auch chronische Polyneuropathien generell mit einer Eiweißerhöhung im Liquor einhergehen, wird durch eine Schädigung der Blut-Liquor-Schranke erklärt. Eine Erhöhung des Gesamtproteins im Liquor weist hierbei auf eine eingetretene Schädigung der proximalen Abschnitte des peripheren Nerven hin [36]. Jedoch muss betont werden, dass bei den selektierten Patienten für die vorliegende Arbeit anhand der Liquorbefunde eine Schädigung der Blut-Liquor-Schranke ausgeschlossen wurde.

Ebenfalls spielt bei der äthyltoxischen PNP die Menge und die Dauer der Alkoholeinnahme eine entscheidende Rolle beim Schweregrad. Ob generell bei einer schweren PNP – unabhängig von der Ätiologie – Prozesse im zentralen Nervensystem, darunter evtl. aseptische Entzündungsvorgänge analog wie bei schmerzhafter PNP eine Rolle spielen, sind bisher nicht

erforscht. Die im Rahmen dieser Arbeit festgestellte signifikant erhöhte Eiweißfraktion bei einer schweren PNP im Vergleich zu einer nicht schweren PNP könnte ein Hinweis darauf sein, dass solche Vorgänge auch bei einer schwergradigen PNP von Bedeutung sind. Allerdings wird diese These durch die Tatsache, dass die anderen Parameter (Zellzahl, Immunglobuline) keinen signifikanten Unterschied zeigen, wiederum relativiert. In diesem Zusammenhang sind weitere zukünftige Untersuchungen erforderlich, um die Frage zu beantworten, ob zum einen schwergradige Polyneuropathien mit einer Veränderung von Liquorparametern einhergehen und zum anderen ob diese Veränderungen in einem kausalen Zusammenhang mit dem Schweregrad der PNP stehen. In einer bereits zitierten Arbeit von Gierthmühlen et al. wurden bei Patienten mit einer schwergradigen PNP signifikant erhöhte Spiegel von TNF- α und IL-6 im Serum im Vergleich zu Patienten mit einer nicht schwergradigen PNP gemessen, die Spiegel korrelierten direkt mit dem Schweregrad der PNP. Der Spiegel der genannten Parameter wies keinen signifikanten Unterschied im Liquor auf, woraus abgeleitet werden kann, dass die Sekretion von diesen Zytokinen in der Peripherie vermutlich im Rahmen einer Wallerschen Degeneration im kausalen Zusammenhang mit dem Schweregrad einer PNP stehen könnte [34]. Jedoch wurden bei der vorliegenden Arbeit keine Anhaltspunkte, gemessen an den Parametern Gesamteiweiß und Immunglobulinen im Serum, für einen entzündlichen Prozess in der Peripherie festgestellt. Hier gilt allerdings das bereits weiter oben Ausgeführte, dass die Messung von Zytokinen ein weitaus sensitiverer sowie spezifischerer Parameter bezüglich eines aseptischen Entzündungsprozesses darstellt. Auch hier müssen weitere Untersuchungen mit einer höheren Zahl an Patienten erfolgen, um die Rolle von Zytokinen beim Schweregrad einer PNP zu untersuchen und vor allem festzustellen, ob eine gezielte Therapie, die direkt oder indirekt in den Stoffwechsel der Zytokine eingreift, als eine mögliche therapeutische Säule bei Behandlung von schwergradigen Polyneuropathien in Betracht kommt.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ging folgenden Fragestellungen nach:

1. Liegen bei den Patienten mit einer schmerzhaften PNP im Vergleich zu Patienten mit einer nicht schmerzhaften PNP signifikante Unterschiede im Liquorprofil im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung vor, die die Hypothese unterstützen würden, dass ein aseptischer Entzündungsprozess bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von neuropathischen Schmerzen im Zusammengang mit einer PNP eine Rolle spielt?
2. Liegen bei den Patienten mit einer schweren PNP im Vergleich zu Patienten mit einer nicht schweren PNP signifikante Unterschiede im Liquorprofil im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung vor, die die Hypothese unterstützen würden, dass ein aseptischer Entzündungsprozess bei der Entstehung und Aufrechterhaltung vom Schweregrad einer PNP eine Rolle spielt?

Hierzu wurden Daten von 1243 Patienten mit der Diagnose Polyneuropathie untersucht, nach Anwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 60 Patienten für die Untersuchung selektiert. Die erhobenen Daten im Liquor wurden nach einer statistischen Signifikanz mittels eines U-Tests definiert und nach einem P-Wert $< 0,05$ untersucht.

Aseptische Entzündungsvorgänge im Sinne einer gesteigerten Zytokinproduktion und Aktivierung des Immunsystems und Mikroglia im zentralen Nervensystem scheinen bei der Induktion und Unterhaltung neuropathischer Schmerzen im Rahmen peripherer Nervenläsionen neben anderen pathophysiologischen Mechanismen eine Rolle zu spielen. Diese These wird durch das Vorliegen von statistisch signifikanten Unterschieden bei den ermittelten Werten im Sinne von erhöhten Werten im Liquor in der Gruppe der schmerzhaften PNP für Gesamtprotein (P-Wert 0,040*), IgA (P-Wert 0,016*) und IgG (P-Wert 0,048*) unterstützt. Diesbezüglich sind jedoch weitere Forschungen zur spezifischen Untersuchung und Klärung dieser Hypothese erforderlich. Zur Steigerung der Sensitivität der Untersuchungsergebnisse sind größere, evtl. multizentrisch und langfristig angelegte Studien zur Rekrutierung größerer Patientenzahlen mit Einschluss zusätzlicher, noch sensitiverer und spezifischerer Parameter im Sinne von mehreren Zytokinen hilfreich und sinnvoll.

Ob Liquorveränderungen als Hinweis auf aseptische Entzündungsvorgänge im zentralen Nervensystem als kausaler Zusammenhang zum Schweregrad einer PNP zu bewerten sind, kann durch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit nicht hinreichend bestätigt werden und bedarf ebenfalls weiterer Untersuchungen. Es wurde zwar eine signifikant erhöhte Gesamteiweißfraktion in der Gruppe schwere PNP (P-Wert 0,020*) ermittelt, jedoch wiesen die übrigen Parameter (Immunglobuline, Zellzahl, Albumin) keinen Unterschied auf. Die signifikant erhöhte Eiweißfraktion kann zwar als ein Hinweis auf die Tatsache gedeutet werden, dass aseptische Entzündungsprozesse eine Rolle bei der Entstehung und der Aufrechterhaltung von schweren Polyneuropathien spielen, ist aber auf Grund der geringen Spezifität des Parameters und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die oben genannten übrigen Parameter keinen Unterschied zeigten, nicht als hinreichend für die postulierte Hypothese zu interpretieren, auch hier bedarf es weiterer Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl und spezifischerer Parameter (Zytokine), um die Fragestellung bzw. die Hypothese weiter zu erforschen.

7. Literaturverzeichnis und Referenzen

1. Baron R., Jänig W. (2001) Neuropathische Schmerzen: Lehrbuch der Schmerztherapie. Jurna I, Zenz M. (Hg). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
2. Ludwig J, Baron R. (2005) Neuropathischer Schmerz. *MMW Fortschritte der Medizin* 147:76–78
3. Baron R. (2006) Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* 103(46):2720–2729
4. Tölle T.R., Baron R. (2002) Neuropathische Schmerzen, auf dem Weg vom Mechanismus zur Therapie. *MWW Fortschritte der Medizin* 120:49–59
5. Dengler R. (1999) Klassifikation und klinische Charakteristika: Polyneuropathien. Heidebreich R.; Dengler F. (Hg). Kohlhammer
6. Heuß D. (2008) Diagnostik bei Polyneuropathien 1-21: Leitlinien der DGN
7. Horn F., Lindenmeier G. et al. (eds) (2006) Biochemie des Menschen, das Lehrbuch für das Medizinstudium. Thieme Stuttgart
8. Herbert M.K., Holzer P. (2002) warum versagen Substanz P(NK1)-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie? *Der Anästhesist* 51:308–319
9. Hirota H., Kiyama H., Kischimoto T., Taga T. Accelerated nerve regeneration in mice by upregulated expression of IL-6 and IL-6-receptor after trauma. *Journal of Experimental Medicine* 183(3):2627–2634
10. Ikeda K., Iwasaki Y., Shiojima T., Kinoshita M. (1996) Neuroprotective effects of various cytokines on developing spinal motoneurons following axotomy. *Journal of the Neurological Sciences* 135(2):109–113
11. Lee S.C., Liu W., Roth P., Dickson D.W., Berman J.W., Brosnan C.F. (1993) Makrophage colony-stimulating in human fetal astrocytes and mikroglia. Differential regulation by cytokines and lipopolysaccharide and modulation of class II MHC and mikroglia. *Journal of Immunology* 150:594–604
12. Lashbrook et al. (1999) Synergistic antiallodynic effects of spinal morphine with ketolac and selective COX1- and COX-2-inhibitors in nerve injured rats. *Pain* 82:65–72
13. DeLeo J. A., Raymond W., Colburn R.W., Rickmann A. J, Rutkowski J.L. (1996) Interleukin-6-mediated Hyperalgesia / Allodynia and increased Spinal IL-6-Expression in a Rat Mononeuropathy Model. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 16:695–700

14. Bolin L.M. VAN, Silver J.E., Shooter E.M., Abrams J.A. (1995) Interleukin-6 production by shwann cells and induction in sciatic nerve injury. *Journal of Neurochemistry* 62:850–858
15. Rutkowski J.L., Tuie G.F., Lincoln P.M., Boyer P.J., Tennekoon G.I., Kunkel S.L. (1999) Signals for pro inflammatory cytokine secretion by human Schwann cells. *Journal of Neuroimmunology* 101:47–60
16. Arruda J.L., Colburn R.W., Rickmann A. J, Rutkowski M., DeLeo J. A. (1998) Increase of interleukin-6 mRNA in the spinal cord following peripheral nerve injury in the rat: potential role of IL-6 in neuropathic pain. *Molecular Brain Research* 62:228–235
17. Sweitzer S. M., Colburn R.W., Rutkowski M., DeLeo J. A. (1999) Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and interleukin 1- β expression that correlates with pain behavior in the rat. *Brain Research* 829:209–221
18. Reeve A.J., Patel S; Fox A, Walker K, Urban L. (2000) Intrathecally administered endotoxin or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat. *European Journal of Pain* 4(3): 247-257
19. Sung C. S., Zhi Wong W, Wen-Kui C, Sung-Thai H, Shen-Kou T., Yi-Chen C.(2004) Intrathecal interleukin-1 β administration induces thermal hyperalgesia by activating inducible nitric oxide synthase expression in the rat spinal cord . *Brain research* 1015 (145-153)
20. Ignatowski T., William C., Paul K., Charles S. TJ, Spengler R., Spengler N. (1999) Brain derived TNF-Alpha mediates neuropathic pain. *Brain Research* 841:70–77
21. Wagner R., Janjigan M., Meyers R. (1998) Antiinflammatory interleukin-10 therapy in CCI decreases thermal hyperalgesia, macrophage recruitment and endoneurial TNF-alpha expression. *Pain* 74:35–42
22. Sommer C. (1999) Tierexperimentelle Untersuchungen bei neuropathischem Schmerz. *Schmerz* 13(5):315–323
23. Sorkin L., Xiao W., Wagner R. MR (1997) TNF-Alpha induces ektop aktivitiy in nociceptive primary afferent fibers. *Neuroscience* 81(1):255–262
24. Flatters S. J., Fox A. J., Dicenson A. H. (2003) Spinal interleukin-6 (IL-6) inhibits nociceptive transmission following neuropathy. *Brain research* 984: 54-62
25. Empl M., Renaud S., Erne B., Fuhr P., Straube A., Schaeren-Wiemers N., Steck A.J. (1991) TNF-Alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. *Neurology* 41:1371–1376

26. Gilden D. H., Dueland A.N., Cohrs R. Preherpetic neuralgia. *Neurology* 41:1215–1218
27. Watson C.P., Deck J.H., Morshead C. et al. (1991) Post-herpetic neuralgia: Further post mortem studies of cases with and without pain. *Pain* 44:105–117
28. Baron R. (2000) Peripheral Neuropathic Pain: From Mechanisms to Symptoms. *The Clinical Journal of Pain* 16:12–20
29. Sommer C. (2003) Painful neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 16:623–628
30. Braune S. (2004) Evidenzbasierte Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen. *MMW Fortschritte der Medizin* 146:49–51
31. Freynhagen R, Baron R. (2006) *Kompodium Neuropathischer Schmerz*, 2nd edn. Aesopus
32. Sommer C., Mrziniac M., Meyers R. (1998) The effect of thalidomid treatment on vascular pathology and hyperalgesia caused by chronic constriction injury. *Pain* 74:83–91
33. Koch A, Zacharowski K, Böhm O, Stevens M, Lipfert P, Von Giesen HJ, Wolf A, Freynhagen R (2007) NO and pro-inflammatory cytokines in correlation with pain intensity of chronic pain patients. *Inflammation Research* 57:32–37
34. Dahl-Joergensen K., Brichmann H. et al. (1986) Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy: The oslo study. *British Medical Journal* 293:1195–1199
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT Research Group) (1993) The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 329(14):977–986
36. Heuß D. (2007) *Polyneuropathien: Referenz-Reihe Neurologie-Klinische Neurologie*, Neudörfer B., Heuß D. (eds): Thieme Verlag. 33-34
37. Gierthmühlen J., Binder A., Steinmann J., Wasner G., Baron R. (2008): Cytokine expression in serum and cerebrospinal fluid in non-inflammatory polyneuropathies: *Journal of Neurology and Neurosurgery* 79: 1268-1274

8. Ergänzende Tabellen und Grafiken

8.1. Tabellen

Tabelle 11: Detaillierte Auflistung der Einzelwerte und -parameter im Liquor beim U-Test schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP

	Gruppe	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Gesamtsumme der Parameter
Zellzahl n/3/μl	Nicht schmerzhaft PNP	45	29,72 \pm 0,6	1337,50
	Schmerzhaft PNP	15	32,83 \pm 0,53	492,50
Gesamteiweiß mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	45	27,82 \pm 1,08	1252
	Schmerzhaft PNP	15	37,53 \pm 2,06	578
Albumin mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	44	27,40 \pm 1,72	1205,5
	Schmerzhaft PNP	13	34,42 \pm 1,34	447,5
IgA mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	43	26,14 \pm 1,81	1150
	Schmerzhaft PNP	13	38,69 \pm 2,42	503
IgM mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	43	28,84 \pm 0,37	1240
	Schmerzhaft PNP	13	27,38 \pm 0,28	356
IgG mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	44	27,02 \pm 2,2	1189
	Schmerzhaft PNP	14	37,29 \pm 1,98	522

IgG: Immunglobulin G, IgA: Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

Tabelle 12: Detaillierte Auslistung der Einzelwerte im Serum beim U-Test schmerzhaft vs. nicht schmerzhaft PNP

Parameter	Gruppe	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Gesamtsumme der Parameter
Albumin mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	36	23,71 ±1,5	853
	Schmerzhaft PNP	15	31,50 ±1,71	472,5
IgA mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	36	28,40 ± 1,34	1022
	Schmerzhaft PNP	15	20,23 ±1,79	308,50
IgM mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	36	29,69 ± 2,75	1069
	Schmerzhaft PNP	15	17,13 ±2,41	357
IgG mg/l	Nicht schmerzhaft PNP	36	28,15 ±1,06	1013,5
	Schmerzhaft PNP	15	20,83 ±1,21	312,5

IgG: Immunglobulin G, IgA: Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

Tabelle 13: Detaillierte Auflistung der Einzelwerte im Liquor beim U-Test schwere vs. nicht schwere PNP

Parameter	Gruppe	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Gesamtsumme der Einzelwerte
Zellzahl n/3/μl	Nicht schwere PNP	27	27,17 \pm 0,1	733,50
	Schwere PNP	26	26,83 \pm 0,08	697,50
Gesamtei- weiß mg/l	Nicht schwere PNP	27	22,15 \pm 1,9	598
	Schwere PNP	26	32,04 \pm 2,33	833
Albumin mg/l	Nicht schwere PNP	25	23,66 \pm 1,31	591,5
	Schwere PNP	25	27,34 \pm 0,89	683,5
IgA mg/l	Nicht schwere PNP	25	22,86 \pm 1,8	571,50
	Schwere PNP	25	28,14 \pm 1,29	703,5
IgM mg/l	Nicht schwere PNP	24	24,73 \pm 1,52	593,50
	Schwere PNP	25	25,26 \pm 1,31	631,50
IgG mg/l	Nicht schwere PNP	25	22,66 \pm 1,57	566,50
	Schwere PNP	26	29,21 \pm 1,82	795,50

IgG: Immunglobulin G, IgA: Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

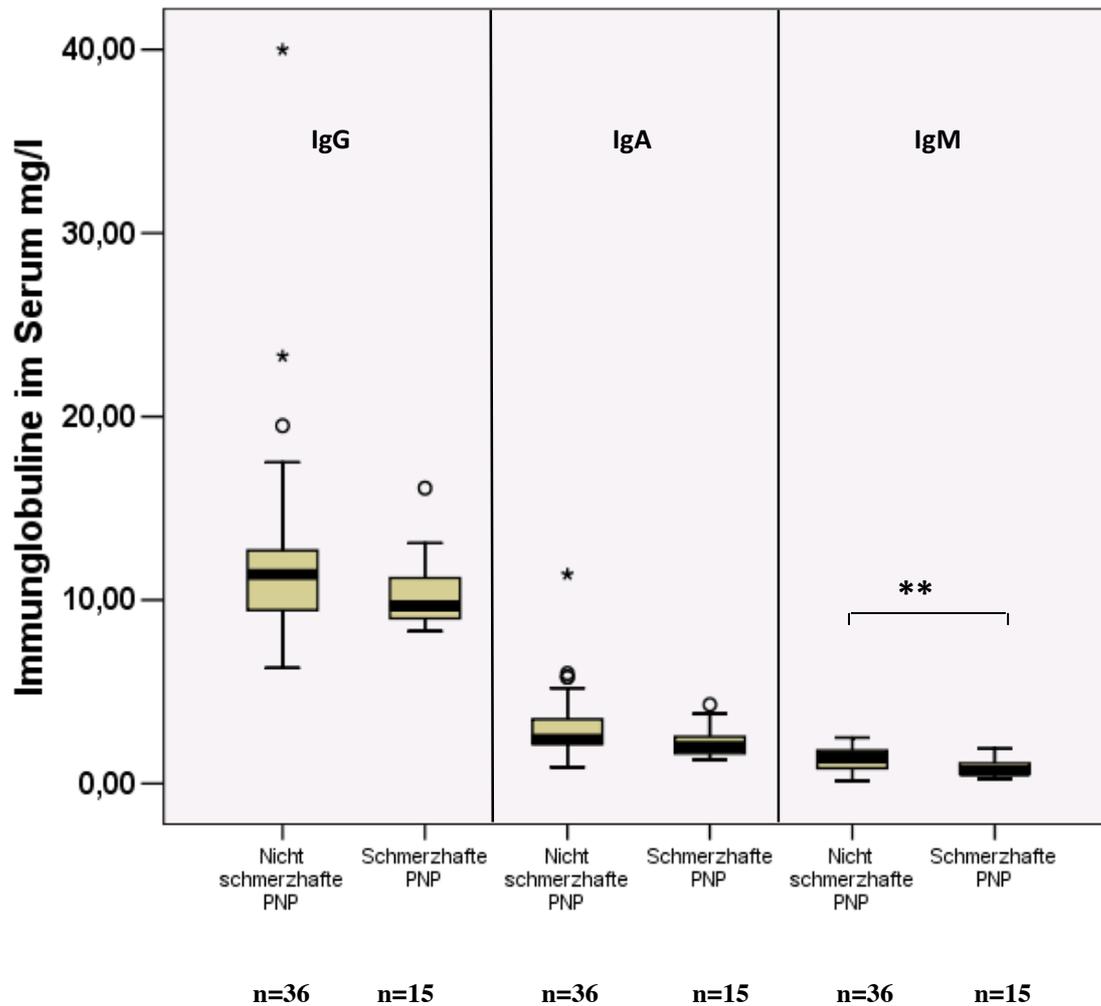
Tabelle 14: Detaillierte Auflistung der Einzelwerte im Serum beim U-Test schwere vs. nicht schwere PNP

Parameter	Gruppe	Anzahl der Patienten	Mittelwert	Gesamtsumme der Einzelwerte
Albumin mg/l	Nicht schwere PNP	24	24,79 ±0,92	595
	Schwere PNP	23	23,17 ±0,40	533
IgA mg/l	Nicht schwere PNP	24	22,12 ±0,83	531
	Schwere PNP	23	25,96 ±0,96	597
IgM mg/l	Nicht schwere PNP	24	24,69 ±0,73	592,50
	Schwere PNP	23	23,28 ±0,35	535,50
IgG mg/l	Nicht schwere PNP	24	24,92 ±0,38	598
	Schwere PNP	23	23,04 ±0,47	530

IgG: Immunglobulin G, IgA :Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

8.2. Grafiken

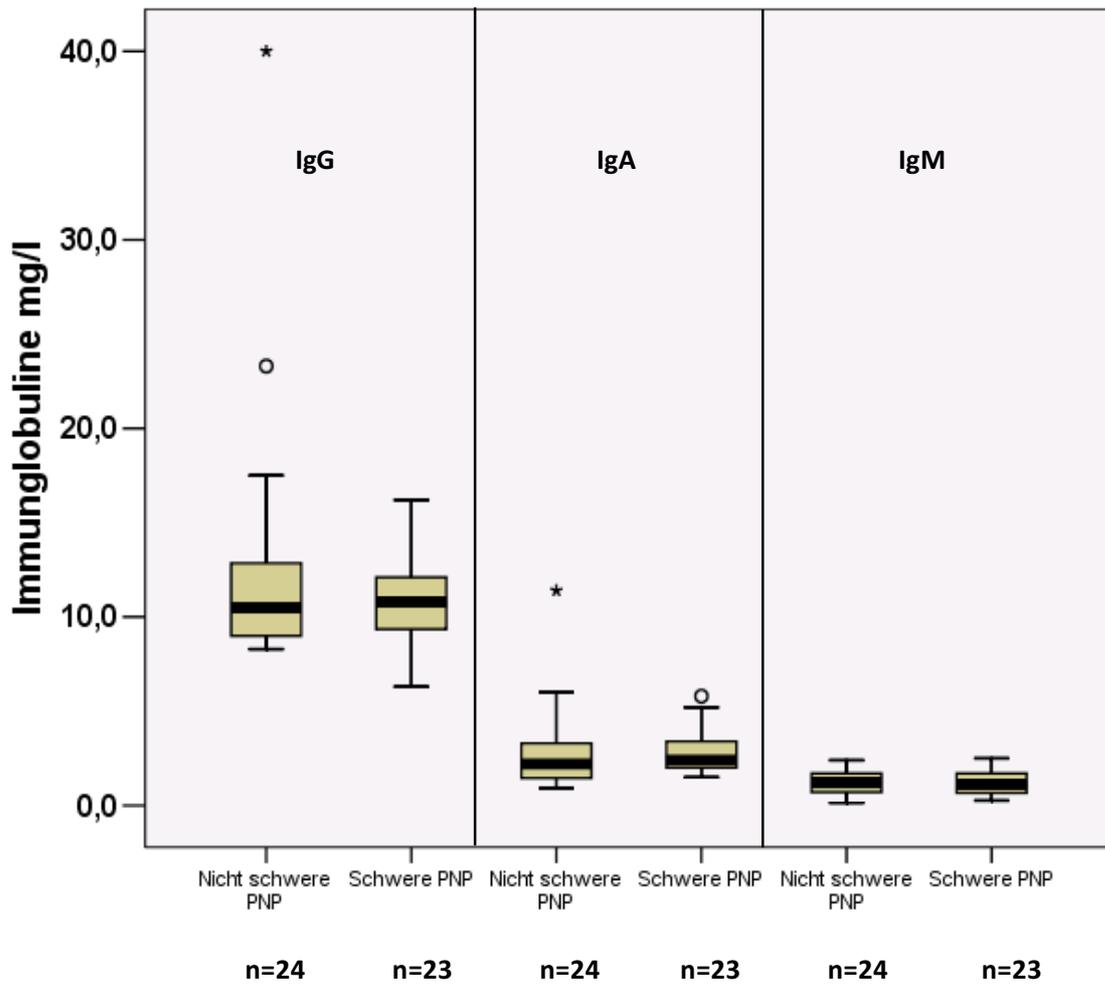
Grafik 13: IgG-, IgA- und IgM-Konzentration im Serum nicht schmerzhafte vs. schmerzhafte PNP



	Mittelwert nicht schmerzhafte PNP / Standardabweichung / Anzahl der Patienten	Mittelwert schmerzhafte PNP / Standardabweichung / Anzahl der Patienten	P-Wert
IgG mg/l	28,15 / ±1,06 / 36	20,83 / ±1,21 / 15	0,109
IgA mg/l	28,40 / ±1,34 / 36	20,23 / ± 1,79 / 15	0,073
IgM mg/l	29,69 / ±2,75 / 36	17,13 / ±2,41 / 15	0,006*

IgG: Immunglobulin G, IgA: Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

Grafik 14: IgG, IgA und IgM-Konzentration im Serum nicht schwere vs. schwere PNP



	Mittelwert nicht schwere PNP/ Standardabweichung/ Anzahl der Patienten	Mittelwert schwere PNP / Standardabweichung/Anzahl der Patienten	P-Wert
IgG mg/l	24,92 / $\pm 0,38$ / 24	23,04/ $\pm 0,47$ / 23	0,639
IgA mg/l	22,12/ $\pm 0,83$ / 24	25,96/ $\pm 0,96$ / 23	0,338
IgM mg/l	24,69/ $\pm 0,73$ /24	23,28/ $\pm 0,35$ / 23	0,725

IgG: Immunglobulin G, IgA: Immunglobulin A, IgM: Immunglobulin M

Legende für Grafiken 13 und 14:

- \boxplus : Box mit dem ersten und dritten Quartil und dem Median (als Strich gekennzeichnet)
- \top : Lage des Maximums; \perp : Lage des Minimums
- * : Sehr stark vom Median abweichende Werte
- ° : Stark vom Median abweichende Werte

Lebenslauf

Name: Tabe-Ahmadi
Vorname: Farhad
Geburtsdatum: 22.05.1972
Geburtsort: Ahvaz / Iran
Familienstand: verheiratet
Email: farhad.t@gmx.de
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung in Teheran / Iran:

- 1979-1984 Grundschule
- 1984-1987 Orientierungsstufe
- 1987-1990 Oberstufe

Schulbildung in Deutschland:

- 1992-1994: Gymnasium Emilie-Wüstenfeld in Hamburg, Erlangung des Abiturs

Studium:

- 1994-1996: Zahnmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Campus Kiel
- 1997-2003: Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Campus Kiel, Approbation als Arzt im August 2003
- Februar 2003: Beginn der Dissertation mit dem Thema „Potenzielle Rolle von aseptischen Entzündungsvorgängen im Liquor cerebrospinalis bei schmerzhaften Polyneuropathien sowie beim Schweregrad einer Polyneuropathie“ unter der Leitung von Prof. Ralf Baron, Direktor der Sektion für Neurologische Schmerzforschung und –therapie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Campus Kiel

Beruflicher Werdegang:

- August 2003 bis Mai 2006: Tätigkeit als Assistenzarzt im Bereich der Inneren Medizin in Saudi German Hospital D in Dubai / VAE unter der Leitung von Dr. Kadry Barry
- Juni 2006 bis Juni 2012: Tätigkeit als Assistenzarzt und Facharzt für Innere Medizin im Inlandklinikum Eckernförde unter der Leitung von Prof. Becker
- April 2008: Erlangung der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
- März 2010: Anerkennung Facharzt für Innere Medizin
- September 2011: Erlangung der Zusatzbezeichnung Gastroenterologie
- Juli 2012 bis Juni 2013: Tätigkeit als Funktionsoberarzt im Klinikum Itzehoe in der Klinik für Innere Medizin unter der Leitung von Prof. Kentsch
- Seit Juli 2013: Oberarzt im Klinikum Leer, Abteilung für Gastroenterologie unter der Leitung vom Chefarzt Dr. Studt

Leer, 07.07.2016

Farhad Tabe-Ahmadi

Ganz herzlich möchte ich folgenden Personen für Ihre Hilfe und Unterstützung im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit danken:

- Meinem Doktorvater, Herrn **Prof. Baron** für seine Geduld, seine anregende und konstruktive Kritik und das entgegengebrachte Vertrauen
- Herrn **Dr. Andreas Binder** für die tolle Betreuung und kritische Durchsicht des Manuskriptes und entsprechende Korrekturen und Verbesserungsvorschläge
- Herrn **Michael Suchan** für die Hilfe und Betreuung bei der Statistik
- Fr. **Dr. Janne Gierthmühlen** für die Mitbetreuung
- Fr. **Dr. Amke Caliebe** vom Institut für med. Statistik der Christian-Albrechts-Universität Kiel, Campus Kiel für die Hilfe und Korrektur bei der Statistik