

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Prof. Dr. Daniela Berg)
Sektion für neurologische Schmerzforschung und -therapie
(Leiter: Prof. Dr. Ralf Baron)
im Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Veränderung des sensorischen Phänotyps von Patienten mit Arthrose vor und nach
Gelenkersatz**

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

vorgelegt von
Johanna Höper
aus Hamburg
Kiel 2019

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Philipp Hüllemann, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Rainald Zeuner, Klinik für Innere Medizin I
mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie,
Ernährungs- und Altersmedizin
Tag der mündlichen Prüfung 11.03.2020
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.12.2019
gez. Prof. Dr. Johann Roeder
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Glossarium	IV
1. Einleitung	1
1.1. Einteilung chronischer Schmerzen	1
1.2. Somatosensorisches Profil	2
1.3. Arthrose	3
1.3.1. Epidemiologie	3
1.3.2. Pathophysiologie	4
1.3.3. Arthroseschmerz	4
1.3.4. Therapie der Arthrose	6
1.4. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	6
2. Material und Methoden	8
2.1. Anamneseerhebung und Fragebögen	8
2.1.1. Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index [®] (WOMAC)	9
2.1.2. Hospital Anxiety and Depression Scale [®] (HADS)	9
2.1.3. Medical Outcome Study [®] Schlaf Skala (MOS-SS)	10
2.1.4. Short Form-12 [®] Gesundheitsfragebogen (SF-12)	10
2.1.5. Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthrose (FFbH-OA)	10
2.1.6. EuroQol-5 [®] (EQ-5D-3L)	11
2.1.7. PainDETECT [®] Fragebogen (PD-Q)	11
2.2. Quantitative Sensorische Testung (QST)	13
2.2.1. Untersuchungsareal der QST	23

2.3.	Studienablauf	25
2.4.	Statistische Analyse	26
3.	Ergebnisse	28
3.1.	Visite 1	28
3.1.1.	Demographische Daten und Fragebögen	28
3.1.1.1.	Schmerzstärke	30
3.1.1.2.	WOMAC	30
3.1.1.3.	HADS	30
3.1.1.4.	MOS-SS	30
3.1.1.5.	SF-12	30
3.1.1.6.	FFbH-OA	30
3.1.1.7.	EQ-5D-3L	31
3.1.1.8.	PD-Q	31
3.1.2.	Quantitative Sensorische Testung (QST)	31
3.1.3.	Zusammenhänge von QST und Fragebögen	34
3.1.4.	Zentrale Sensibilisierungsprozesse	34
3.1.4.1.	Vergleich der Patientenkohorten mit und ohne zentrale Sensibilisierung	34
3.1.5.	Vergleich der Patientenkohorten mit und ohne Gelenkersatzoperation	35
3.2.	Visite 2	37
3.2.1.	Patienten ohne TJR	38
3.2.2.	Patienten mit TJR	41
3.2.3.	Zentrale Sensibilisierung im Zeitverlauf	43
3.2.4.	Vergleich der Patienten mit und ohne TJR	44
3.3.	Responderanalyse hinsichtlich Schmerzreduktion und Funktionalität	50
3.3.1.	Patienten ohne TJR	50
3.3.2.	Patienten mit TJR	50

4. Diskussion	52
4.1. Hypothese 1	53
4.2. Hypothese 2	56
4.3. Hypothese 3	56
4.4. Hypothese 4	57
4.4.1. Änderungen der Fragebogenergebnisse und der QST-Parameter nach TJR	57
4.4.2. Änderungen der Fragebogenergebnisse und der QST-Parameter ohne TJR	57
4.4.3. Vergleich der Patienten mit und ohne TJR im Zeitverlauf	58
4.5. Hypothese 5	59
4.5.1. Ohne TJR	59
4.5.2. Mit TJR	59
4.6. Limitationen und Forschungsausblick	60
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	64
A. Anhang	75
Abbildungsverzeichnis	102
Tabellenverzeichnis	107
Danksagung	112

Glossarium

BMI	Body Mass Index
CDT	<i>cold detection threshold</i> - Kaltschwelle
CPT	<i>cold pain threshold</i> - Kälteschmerzschwelle
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DMA	<i>dynamic mechanical allodynia</i> - dynamische mechanische Allodynie
EQ-5D-3L	EuroQol-5 [®]
FFbH-OA	Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthrose
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale [®]
HPT	<i>heat pain threshold</i> - Hitzeschmerzschwelle
IASP	International Association for the Study of Pain
Max. Schmerz	Maximale Schmerzstärke
MDT	<i>mechanical detection threshold</i> - Taktile Detektionsschwelle
Min. Schmerz	Minimale Schmerzstärke
MOS-SS	Medical Outcome Study [®] Schlaf Skala
MPS	<i>mechanical pain sensitivity</i> - mechanische Schmerzsensitivität
MPT	<i>mechanical pain threshold</i> - mechanische Schmerzschwelle

MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NRS-3	Schmerzstärke auf der Numerischen Rating Skala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OA	Osteoarthrose
p	p - Wert
PD-Q	PainDETECT [®] Fragebogen
PHS	<i>paradoxical heat sensation</i> - paradoxe Hitzeempfindung
PPT	<i>pressure pain threshold</i> - Druckschmerzschwelle
QST	Quantitativ Sensorische Testung
SD	Standardabweichung
SF-12	Short Form-12 [®] Gesundheitsfragebogen
TJR	Gelenkersatzoperation
TSL	<i>thermal sensory limen</i> - thermische Unterschiedsschwelle
V1	Visite 1
V2	Visite 2
VDT	<i>vibration detection threshold</i> - Vibrationsdetektionsschwelle
v.s.	im Vergleich zu
WDT	Warmschwelle
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index [®]
WOMAC Schmerz	WOMAC Subscore Schmerz
WOMAC Steifigkeit	WOMAC Subscore Steifigkeit
WOMAC Funktion	WOMAC Subscore Funktion
WUR	<i>wind-up ratio</i> - temporäre Summation
zentr. Sens.	Zentrale Sensibilisierung

1. Einleitung

1.1. Einteilung chronischer Schmerzen

Schmerz wird von der *International Association for the Study of Pain* (IASP) definiert als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ [1]. Chronische Schmerzen sind nach der IASP nicht klar definiert. Einerseits wird ein über den normalen Heilungsverlauf andauernder Schmerz beschrieben, andererseits auch eine Schmerzdauer von mindestens 3-6 Monaten diskutiert [1]. Chronische Schmerzen haben die Warnfunktion, die der Akutschmerz besitzt, verloren. Chronische Schmerzen werden klassischer Weise in zwei Gruppen eingeteilt: Nozizeptorschmerzen und neuropathische Schmerzen [2, 3]. Bei chronischen nozizeptiven Schmerzen sind die peripheren und zentralen nozizeptiven schmerzleitenden und verarbeitenden Strukturen intakt und der Schmerz entsteht durch kontinuierliche Aktivierung des Systems. Bei neuropathischen Schmerzen hingegen besteht ursächlich eine Schädigung oder Erkrankung somatosensorischer Nervenstrukturen des peripheren oder zentralen Nervensystems [4]. Weiterhin werden unter dem Begriff „mixed pain“ chronische Schmerzen, die sowohl nozizeptive als auch neuropathische Schmerzkomponenten besitzen, zusammengefasst [5, 6]. Bei neuropathischen Schmerzen bestehen oft diverse positive (z.B. Überempfindlichkeit für Hitze oder Kälte) und/oder negative sensorische Symptome (z.B. Taubheitsgefühle), die zumeist eine Funktionssteigerung/Sensibilisierung oder einen Funktionsverlust widerspiegeln [7]. Es werden häufig typische Schmerzsymptome wie brennende Spontanschmerzen, einschließende Schmerzattacken und evozierte Schmerzen beobachtet. Evozierte Schmerzen bezeichnen mechanische und thermische Hyperalgesie (das verstärkte Schmerzempfinden eines normalerweise auch schmerz-

haften Reizes) und Allodynie (das Schmerzempfinden eines normalerweise nicht schmerzhaften Reizes). Bei chronischen neuropathischen Schmerzen treten pathophysiologische Mechanismen wie periphere oder zentrale Sensibilisierung auf. Periphere Sensibilisierung wird definiert als eine erhöhte Empfindlichkeit und verminderte Erregbarkeitsschwelle peripherer nozizeptiver Neurone bei Stimulation der entsprechenden rezeptiven Felder, während zentrale Sensibilisierung durch erhöhte Erregbarkeit zentraler nozizeptiver Neurone bei normaler oder unterhalbiger afferenter Reizstärke beschrieben wird [1].

1.2. Somatosensorisches Profil

Ein somatosensorisches Profil gibt einen Überblick über die individuell verschiedenen afferenten peripheren und zentralen Nervenbahnen des Patienten und definiert so den somatosensorischen Phänotyp des Patienten. Hiermit können Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Schmerzmechanismen der verschiedenen klinischen Symptome gezogen werden. Phänomene der peripheren, aber auch zentralen Sensibilisierung können mittels Quantitativ Sensorischer Testung (QST) identifiziert werden. Ein standardisiertes Protokoll zur Erhebung eines somatosensorischen Profils mittels QST wurde durch den Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) etabliert [8]. Das Protokoll wurde etabliert um die Funktion des somatosensorischen Systems beim Menschen zu untersuchen. Hierbei werden dreizehn verschiedene somatosensorische Parameter durch Applikation unterschiedlicher Reize erhoben; die taktile Detektionsschwelle (MDT) und Vibrationsdetektionsschwelle (VDT), welche die Funktion der myelinisierten $A\beta$ -Nervenfasern darstellen; die Kalt- und Warmschwelle (CDT, WDT), die Kälte- und Hitzeschmerzschnellen (CPT, HPT), sowie die thermische Unterschiedsschwelle (TSL), die mechanische Schmerzschwelle (MPT), die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) und die Druckschmerzschwelle (PPT), die die Funktion von dünnen Nervenfasern ($A\delta$ - und C-Fasern) oder zentrale Verarbeitungsmechanismen abbilden. Das Vorhandensein von paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) ist hinweisend für eine Funktionsstörung von C-Fasern oder Störung der zentralen Verarbeitung von Kältereizen [9]. Hinweise für eine Sensibilisierung des somatosensorischen Systems werden anhand der dynamischen mechanischen Allodynie (DMA) und der temporären Summation (WUR) unter-

sucht. Die Erhebung der verschiedenen sensorischen Parameter erlaubt die Analyse hinsichtlich einer möglichen Funktionssteigerung („gain of function“) oder eines möglichen Funktionsverlusts („loss of function“) der jeweiligen sensorischen Funktion, die wiederum Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Mechanismus geben kann [5].

1.3. Arthrose

1.3.1. Epidemiologie

Die Osteoarthrose (OA), insbesondere Cox- und Gonarthrose ist eine sehr häufige Erkrankung des Bewegungsapparates und führt zu großen gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Sie stellt somit eine hohe sozio-ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem dar [10, 11]. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts liegt die Lebenszeitprävalenz von Arthrose in Deutschland bei 20,3 %, was hochgerechnet 12,4 Millionen Erkrankten entspricht [12]. Frauen sind signifikant häufiger an Arthrose erkrankt als Männer (Lebenszeitprävalenz 22,3 % vs. 18,1 %). In beiden Geschlechtergruppen nimmt die Krankheitshäufigkeit mit dem Alter zu. So sind 1,6 % der 18 - 29-jährigen Frauen und 1,8 % der 18 - 29-jährigen Männer an Arthrose erkrankt, während in der Altersgruppe der 70 - 79-jährigen 49,9 % der Frauen und 33,3 % der Männer an Arthrose erkrankt sind. Arthrosepatienten leiden zu 50 % an Gonarthrose und zu 25 % an Coxarthrose. Die direkten Kosten für ambulante und stationäre Versorgung durch Arthrosepatienten in Deutschland betragen im Jahr 2008 7,62 Milliarden Euro [13]. Die indirekten Kosten der Arthrose durch Arbeitsunfähigkeit (AU) und Frühberentungen sind ebenfalls sehr hoch. In 2011 wurden 252.573 Arbeitsunfähigkeitsfälle durch Arthrose mit 10.702.166 Arbeitsunfähigkeitstagen attestiert. Die meisten Arbeitsunfähigkeitsfälle und – tage entfallen auf die Gonarthrose (114.975 AU-Fälle, 4.971.698 AU-Tage), gefolgt von der Coxarthrose (44.637 AU-Fälle, 2.585.157 AU-Tage). Weiterhin erfolgten 6.021 Berentungen, respektive 3,5 % der Frühberentungen, im Jahre 2011 aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund der Erstdiagnose Arthrose. In Deutschland wurden 2013 143.024 operative Knieersteingriffe und 210.384 operative Hüftersteingriffe dokumentiert [14]. Eine totale Gelenkersatzoperation war hierbei der häufigste operative Eingriff: Hüfte 73,3 % und Knie 84,0 %. Die absolute Zahl endoprothetischer Operationen hat in den letzten Jahren nicht

nur in Deutschland sondern auch international zugenommen. Gründe hierfür sind vorwiegend der demographische Wandel und die damit einhergehende Zunahme der Risikopopulation.

1.3.2. Pathophysiologie

Die Osteoarthrose ist eine degenerative Erkrankung des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens. Bei der Arthrose kommt es durch mechanische Ursachen zu chemisch vermittelten Reparaturprozessen, die meist zu fehl-angepassten Reparaturvorgängen führen. Dies führt zu Knorpelverlust und Knochenneubildung in der subchondralen Region sowie im Gelenkrandbereich, der sogenannten Osteophytenbildung [15]. Weiterhin treten entzündliche Prozesse im gesamten Gelenk, insbesondere in der Synovia, auf. Für die Einteilung der Arthrose existieren verschiedene Ansätze auf Grundlage der Symptome sowie der klinischen und radiologischen Untersuchungsergebnisse. Man teilt die Arthrose hinsichtlich der betroffenen Gelenke (lokalisiert oder generalisiert) ein oder im Hinblick darauf, ob eine primäre oder sekundäre Form wie metabolische, anatomische, traumatische oder entzündliche Ursache vorliegt. Oft werden radiologische Untersuchungen zur Einteilung der Arthrose herangezogen wie die Kriterien von Kellgren und Lawrence [16]. Jedoch haben viele Patienten, die röntgenologische Veränderungen im Sinne einer Arthrose zeigen, keine Symptome bzw. die radiologischen Veränderungen korrelieren nicht mit der Stärke des Schmerzes [17, 18]. In weiteren Studien konnte durch Einsatz weiterer radiologischer Verfahren wie Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) diese Diskordanz reduziert, jedoch bislang nicht gänzlich behoben werden [19]. In einer weiteren Arbeit konnten in einer großen Kohorte mittels MRT-Untersuchungen arthrose-typische Veränderungen bei gesunden Menschen festgestellt werden, die keinerlei Arthrosebeschwerden beklagten [20]. Bei den Klassifikationskriterien der Arthrose des American College of Rheumatology werden daher Anamnese und klinische Untersuchung erfasst und durch Faktoren wie Laboruntersuchungen oder Bildgebung ergänzt [21].

1.3.3. Arthroseschmerz

Bislang wurde angenommen, dass Schmerzentstehung bei Arthrose rein nozizeptiv ist. Dennoch scheinen weitere Mechanismen an der Schmerzentstehung des Arthroseschmerzes beteiligt zu sein.

Die Gelenkinnervation wird über dicke myelinisierte $A\beta$ -Fasern, dünne myelinisierte $A\delta$ -Fasern, nicht-myelinisierte sensorische C-Fasern und sympathische postganglionäre C-Fasern vermittelt. Nicht-nozizeptive Reize wie Bewegungen im Arbeitsbereich des Gelenks aktivieren den Großteil der $A\beta$ -Fasern und etwa die Hälfte der $A\delta$ -Fasern. Nozizeptive Reizwahrnehmung am Gelenk erfolgt durch die anderen 50 % der $A\delta$ -Fasern und die meisten C-Fasern. Alle Gelenkstrukturen mit Ausnahme des Knorpels sind mit sensorischen Endigungen nozizeptiver Fasern ausgestattet. Gelenkknorpel wird als nicht-innerviert angesehen [22]. Anhaltende Nozizeptorerregung durch Gelenkschädigung und/oder -entzündung führt zu einer verstärkten Antwort des zentralen Nervensystems [23]. Neurophysiologische Arbeiten konnten zeigen, dass Wide-dynamic-range-Neurone im Hinterhorn hierauf mit verlängerter neuronaler Entladung, erhöhtem Antwortverhalten auf nicht-noxische und noxische Stimuli, erhöhte Reaktion auf nicht-noxische und noxische Reize des erkrankten Gelenks reagieren und ihre rezeptiven Felder ausweiten [24]. Es wird vermutet, dass diese Prozesse zum Arthroseschmerz beitragen [25]. Es gibt jedoch Hinweise, dass nicht nur nozizeptive Schmerzmechanismen, die durch direkte Gelenkschädigung entstehen, zugrunde liegen. Tierexperimentelle Arbeiten sowie klinische Studien deuten auf das Vorhandensein einer neuropathischen Schmerzkomponente des Arthroseschmerzes hin [26, 27]. Im Rahmen der Arthrose konnte gezeigt werden, dass dünne nozizeptive Nervenenden, die normalerweise die Gelenkkapsel und den Knochen innervieren, in den degenerierten Gelenkknorpel hineinwachsen [28]. Anhaltende Knorpelkompression innerhalb des arthrotischen Gelenks führt zu einer anhaltenden Schädigung dieser Nervenfasern. Mehrere klinische Studien haben weiterhin Hinweise für zentrale Sensibilisierungsprozesse bei Arthrosepatienten gefunden [25, 29, 30, 31]. Demzufolge beschreiben bis zu 1/3 der Arthrosepatienten ihre Arthrosesymptome mit Deskriptoren, die typisch für neuropathische Schmerzen sind; beispielsweise wird der Schmerz als „brennend“ beschrieben oder über Taubheit geklagt [32, 33, 34, 35, 36]. Neben vielerlei krankheitsspezifischen Einschränkungen wie Schmerzen, Gelenksteifigkeit und Funktionseinschränkung führt die Arthrose zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität [37]. In einigen Studien wurde bereits die Funktionseinschränkung [38], die somatosensorische Funktion [26] wie auch die Lebensqualität [37] von Arthrosepatienten untersucht, jedoch wurde bislang in keiner dieser Studien eine Kombination aller dieser Aspekte in Verbindung mit einem umfassenden somatosensorischen Profil dargestellt.

1.3.4. Therapie der Arthrose

Die konservative Therapie der Arthrose umfasst nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Physiotherapie, Patientenschulung und Gelenkentlastung durch Gehstützen. In der medikamentösen Therapie geht es vorwiegend darum, eine Schmerzreduktion zu erreichen, da eine kausale Therapie nicht verfügbar ist. Hierbei finden Analgetika wie Paracetamol, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Coxibe und Opioide Einsatz. Weiterhin finden intraartikuläre Injektionen mit Glukokortikoiden oder Hyaluronsäure, Glucosamin und Chondroitinsulfat Anwendung. Durch Glukoasamin, Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat sollen strukturmodifizierende Effekte auftreten, deren wissenschaftlicher Nachweis bislang jedoch nicht vorliegt. Ein Aufhalten der fortschreitenden Gelenkdestruktion wurde hierdurch bislang nicht beobachtet [39]. Die Einleitung einer konservativen Arthrosetherapie ist in der Regel für die Patienten gut verfügbar und hat wenig behandlungsbedingte Nebenwirkungen. Dennoch verhindert längerfristige konservative Therapie das Fortschreiten der Erkrankung nicht relevant und die erzielte Schmerz- und Symptomlinderung ist, wenn überhaupt, nicht nachhaltig [40]. Gelenkersatzoperationen stellen eine etablierte Therapieoption für chronische Arthrose dar. Die Operationsraten von Gelenkersatzoperationen bei Cox- und Gonarthrose sind in den letzten 2-3 Dekaden deutlich gestiegen und ein weiterer Anstieg wird vermutet [41, 42]. Der präoperative Schmerz und der präoperative Funktionsstatus scheinen die stärksten das Einjahres-Outcome bestimmenden Faktoren bei Kniegelenkersatzoperationen zu sein [43].

1.4. Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist unter Berücksichtigung der aufgeführten Erkenntnisse die Frage der Charakterisierung und die Veränderung des sensorischen Phänotyps von Patienten mit Arthrose vor und nach Gelenkersatzoperation. Hierbei soll (A) die Untersuchung der somatosensorischen und physischen Funktion sowie der psychischen Gesundheit von Arthrosepatienten erfolgen, um weitere Einblicke in die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen von Arthroseschmerz zu erlangen, und (B) der Vergleich somatosensorischer, psychischer und physischer Funktion der Patienten, die eine Gelenkersatzoperation (TJR) erhalten, mit konservativ behandelten Patienten

durchgeführt werden.

Folgende Hypothesen sollen in dieser Arbeit untersucht werden:

Hypothese 1: Es gibt einen Unterschied hinsichtlich Schmerzintensität, demographischen Charakteristika, Funktionalität, Lebensqualität und psychischer Gesundheit zwischen den Patienten, die im QST Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse haben, und den Patienten ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse im QST zu Ungunsten der Patienten mit zentraler Sensibilisierung.

Hypothese 2: Die operierte Patientenkohorte weist in der Visite 1 stärkere Schmerzen, größere Einschränkung der Funktionalität und Lebensqualität sowie mehr psychische Beeinträchtigungen auf im Vergleich zur konservativ behandelten Patientenkohorte.

Hypothese 3: Die thermischen, mechanischen, und taktilen Parameter des sensorische Profils unterscheiden sich in der konservativen und operierten Patientengruppen zum Zeitpunkt der Visite 1 nicht. QST-Parameter für zentrale Sensibilisierung (Allodynie, Pinprickhyperalgesie) finden sich signifikant häufiger in der operierten Gruppe.

Hypothese 4: Patienten mit TJR zeigen eine Verbesserung der erhobenen Parameter in Visite 2, während es bei den konservativ behandelten Patienten zu keiner relevanten Veränderung kommt.

Hypothese 5: Die *subjektive Zufriedenheit mit der Therapie des Gelenkersatzes* korreliert signifikant mit der Reduktion der Schmerzen sowie der Verbesserung der Funktionalität und der Lebensqualität.

2. Material und Methoden

Die Teilnehmer dieser Studie wurden durch die Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, zugewiesen. Die Studie wurde designt als eine offene, nicht-verblindete Beobachtungsstudie. Therapeutische Entscheidungen wie beispielsweise die Veränderung der Schmerzmedikation oder Indikationsstellung zur Gelenkersatzoperation wurden im Rahmen der Studie nicht getroffen. Die Entscheidung zur Gelenkersatzoperation bei den untersuchten Patienten wurde von den behandelnden Ärzten unabhängig von dieser Studie gestellt.

Die Studie wurde nach den Richtlinien der Helsinki Deklaration durchgeführt und wurde durch das Ethikkomitee der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (AZ 153/12) genehmigt. Die Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis nach erfolgter mündlicher und schriftlicher Aufklärung zur Teilnahme an der Studie.

2.1. Anamneseerhebung und Fragebögen

In einem Anamnesegespräch wurden demographische Daten (Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe), sowie krankheitsspezifische Informationen (Lokalisation und Dauer der Erkrankung, Einnahme von Schmerzmitteln) erhoben. Die Schmerzstärke wurde anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS-3) dokumentiert. Hierbei wurde die durchschnittliche, minimale und maximale Schmerzstärke auf einer 11-stufigen Skala der vergangenen 3 Tage erhoben (0 = „kein Schmerz“ und 10 = „stärkster vorstellbarer Schmerz“).

Nach einer Gelenkersatzoperation wurde die *Subjektive Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* auf einer numerischen Rating-Skala erfragt (0 = „vollkommen unzufrieden“ und 10 = „vollkommen zufrieden“) erfragt.

Weiterhin wurden validierte Fragebögen eingesetzt, um die Funktionalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychische Gesundheit, Qualität des Schlafs und Schmerzcharakteristika zu erfassen.

2.1.1. Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index[®] (WOMAC)

Der WOMAC ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen mit einem Gesamtscore, sowie drei Subskalen für Schmerz, Steifigkeit und Funktion für Patienten mit Arthrose. Der Fragebogen besteht aus 24 Fragen, hiervon beziehen sich 5 auf die Dimension Schmerz, 2 auf die Dimension Steifigkeit und 17 auf die Dimension Funktion. Es bestehen verschiedene Skalierungsformate. In der hier verwendeten Version werden die Antworten auf einer 11-stufigen Skala (0 = keine Schmerzen/keine Steifigkeit/keine Schwierigkeiten; 10 = extreme Schmerzen/extreme Steifigkeit/extreme Schwierigkeiten) eingeordnet. Somit kann ein Gesamtscore von 240 und Subscores von 50, 20, 170 für die Dimensionen Schmerz, Steifigkeit und Funktion erreicht werden. Eine Normierung der Werte durch prozentuale Darstellung (= Wert/Maximaler Scorewert x 100) ist möglich. Je höher der (Sub-)Score, desto stärker ist das Gelenk betroffen bzw. desto ausgeprägter der Schmerz, die Steifigkeit, die funktionelle Einschränkung [44, 45, 46].

2.1.2. Hospital Anxiety and Depression Scale[®] (HADS)

Der HADS-Fragebogen dient zum Screening und der orientierenden Quantifizierung von Angststörungen und Depression bei Patienten mit chronischen Erkrankungen [47]. Es werden zwei Subskalen anhand von je 7 Fragen zu Symptomen einer Depression oder einer Angststörung erfasst. Pro Frage gibt es 4 Antwortmöglichkeiten, der jeweils ein Wert von 0 - 3 zugeordnet ist. Der Cut-off Wert ist mit ≥ 11 angegeben für das Vorhandensein einer Depression oder einer Angststörung, Werte zwischen 8 - 10 werden als „grenzwertig“ angesehen. Der Gesamtscore weist auf eine mögliche allgemeine psychische Beeinträchtigung des Patienten hin, was weitere ausführliche klinische Diagnostik nach sich ziehen sollte [48, 49].

2.1.3. Medical Outcome Study[®] Schlaf Skala (MOS-SS)

Die MOS-Schlaf-Skala erfasst die Qualität und die Beeinträchtigung des Nachtschlafes. Hierbei werden anhand von 10 Fragen verschiedene Aspekte des Schlafes wie Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Schlafdauer und Angemessenheit des Schlafes, Atmung und Schnarchen beleuchtet. Dies wird auf einer 6-stufigen Skala erfasst, der jeweils Punkte zugeordnet werden (1 = „immer“ bis 6 = „nie“ oder 0 = „weiß nicht“). Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der letzten 4 Wochen. Es sind keine formalen Cut-off-Werte vorhanden. Es können Referenzwerte von gesunden Probanden aus der Entwicklung der Skala herangezogen werden. Höhere Werte weisen auf stärkere Schlafstörungen, vermehrte Tagesmüdigkeit und stärkere Nicht-Angemessenheit des Schlafes hin [50, 51].

2.1.4. Short Form-12[®] Gesundheitsfragebogen (SF-12)

Der SF-12 dient der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er umfasst zwölf Fragen zu körperlicher Funktionsfähigkeit, körperlicher Rollenfunktion, Schmerz, allgemeiner Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, sozialer Funktionsfähigkeit, emotionaler Rollenfunktion und psychischem Wohlbefinden, die sich zwei Grunddimensionen der subjektiven Gesundheit zuordnen, nämlich der körperlichen und der psychischen Gesundheit. Es werden zwei Summenskalen erhoben, nämlich die Subskala *Körperliche Funktionsfähigkeit* und die Subskala *Psychisches Wohlbefinden*. Die Skalen werden mit festgelegter Gewichtung berechnet und müssen transformiert werden. Es existieren Referenzwerte einer US-Normstichprobe. Bei der körperlichen und der psychischen Summenskala des SF-12 repräsentieren die errechneten Werte T-Werte mit Mittelwerten von 50 und Standardabweichung von 10. Werte von > 60 gelten somit als „überdurchschnittlich“ und Werte von < 40 als „unterdurchschnittlich“ [52, 53, 54, 55].

2.1.5. Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthrose (FFbH-OA)

Der Funktionsfragebogen Hannover wurde zur Beurteilung der Funktionskapazität bei Patienten mit Erkrankungen des Bewegungsapparates entwickelt. Es existieren verschiedene krankheitsspezifische Versionen, u.a. für Patienten mit Cox- oder Gonarthrose. Er umfasst 18 Fragen zu

Alltagstätigkeiten und bezieht sich auf den Zeitraum der vergangenen Woche. Es gibt jeweils drei Antwortmöglichkeiten „ja“, „ja, aber mit Mühe“ und „Nein oder nur mit fremder Hilfe“. Den Antwortmöglichkeiten ist ein Punktwert von 0 bis 2 zugeordnet. Es kann somit ein Gesamtwert von 36 erreicht werden. Hieraus wird reziprok die prozentuale Funktionskapazität (0 - 100 %) berechnet. Werte von 80 - 100 % werden als „normale Funktionskapazität“, Werte von 60 - 80 % als „mäßige Funktionskapazität“ und Werte < 60 % als „klinisch-relevante Funktionsbeeinträchtigung“ angesehen [56, 57].

2.1.6. EuroQol-5[®] (EQ-5D-3L)

Der EQ-5D-3L ist ein Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von fünf Dimensionen (Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen und körperliche Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit) erfasst. Jeder der drei Antwortmöglichkeiten wird ein Punktwert zugeordnet („keine Probleme“ = 1, „mäßige Probleme“ = 2, „extreme Probleme“ = 3). Im zweiten Teil wird der aktuelle Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen 0 („sehr schlecht“) und 100 („sehr gut“) erfasst [58, 59, 60]. Die VAS dient somit der subjektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes.

2.1.7. PainDETECT[®] Fragebogen (PD-Q)

Der PD-Q wurde als ein Screening-Tool für eine neuropathische Schmerzkomponente bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen entwickelt. Mittlerweile wird er auch bei vielen anderen Schmerzerkrankungen eingesetzt. Der Fragebogen umfasst zunächst 3 Fragen zur Schmerzintensität, die jedoch nicht in den Gesamtscore eingehen, sowie eine Körperzeichnung, in der die Lokalisation des Hauptschmerzes und mögliche Schmerzausstrahlung eingezeichnet werden sollen. Es wird nach dem Schmerzverlauf (Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen, Dauerschmerzen mit Schmerzattacken, Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei, Schmerzattacken dazwischen Schmerzen) anhand von Bildern und Ausstrahlung der Schmerzen gefragt. Weiterhin wird das Vorhandensein von 7 möglichen Schmerzcharakteristika (Brennen, Kribbel-/Prickelgefühl, Allodynie, Schmerzattacken, Wärme- oder Kälte induzierter Schmerz, Taubheitsgefühl, Druck-

schmerzhaftigkeit), in einer 5-stelligen Abstufung von „nie“, „kaum“, „gering“, „mittel“, stark“ bis „sehr stark“, erfragt. Jeder Antwort ist ein Wert von 0-5 zugeordnet (0 = „nie“, 5 = „sehr stark“). Als klinisch-relevant wurden Charakteristika mit einem Subscore ≥ 3 (= mittel) angesehen. Es kann eine Gesamtsumme von -1 bis 38 Punkten erreicht werden. Eine Gesamtsumme von ≤ 12 Punkten zeigt, dass eine „neuropathische Schmerzkomponente unwahrscheinlich“ (> 15 %) ist, eine Summe von ≥ 19 Punkten bedeutet, dass eine „neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich“ (> 90 %) ist. Bei Ergebnissen zwischen 13 - 18 Punkten ist eine „Aussage nicht eindeutig, neuropathische Schmerzkomponente kann vorhanden sein“ [61, 62].

2.2. Quantitative Sensorische Testung (QST)

Die Methodik der QST wurde etabliert, um die Funktion des somatosensorischen Systems zu erfassen. Ein standardisiertes QST-Protokoll wurde vom Deutschen Forschungsverbund Neuro-pathischer Schmerz (DFNS) eingeführt und etabliert. Es ermöglicht die Erfassung eines umfassenden somatosensorischen Profils eines Patienten [8]. Das QST-Protokoll besteht aus 13 Parametern: Taktile Detektionsschwelle (MDT) und Vibrationsdetektionsschwelle (VDT), welche die Funktion der myelinisierten $A\beta$ -Nervenfasern abbilden; Wahrnehmungsschwelle für kalte und warme Reize (CDT, WDT), Kälte- und Hitzeschmerzschnellen (CPT, HPT), thermische Unterschiedsschwelle (TSL), mechanische Schmerzschwelle (MPT), mechanische Schmerzsensitivität (MPS) und Druckschmerzschwelle (PPT), die die Funktion von dünnen Nervenfasern ($A\delta$ - und C-Fasern) oder zentrale Verarbeitungsmechanismen abbilden. Das Vorhandensein von paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) zeigt eine Funktionsstörung von C-Fasern oder Störung der zentralen Verarbeitung von Kältereizen [61]. Zeichen für eine Sensibilisierung des somatosensorischen Systems werden anhand der dynamischen mechanischen Allodynie (DMA) und der temporären Summation (WUR) untersucht. Die Erhebung der verschiedenen sensorischen Parameter erlaubt die Analyse hinsichtlich einer möglichen Funktionssteigerung („gain of function“) oder eines möglichen Funktionsverlusts („loss of function“) der jeweiligen sensorischen Funktion, die wiederum Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Mechanismus geben kann [5]. So bildet die dynamische mechanische Allodynie (DMA) zentrale Sensibilisierungsprozesse ab, bei denen die Erregung mechanosensitiver Rezeptoren als Schmerz wahrgenommen wird. Weiterhin können neuroplastische Veränderungen im Rahmen von zentralen Sensibilisierungsprozessen die absteigenden schmerzmodulatorischen Bahnen im ZNS verändern und so eine Übererregbarkeit im Sinne einer Sensibilisierung mechanischer Reize (MPS, MPT) hervorrufen. Eine Sensibilisierung („gain of function“) bei einem oder mehreren dieser drei Parameter (DMA, MPS und MPT) wurde in der vorliegenden Arbeit für das Vorhandensein zentraler Sensibilisierungsprozesse definiert. Die Quantitative Sensorische Testung wurde in zahlreichen vorangegangenen Studien untersucht [8, 63, 64, 65, 66]. Eine graphische Darstellung des QSTs (Abbildung 2.1) aus der Veröffentlichung von Rolke et al. veranschaulicht den Ablauf [66].

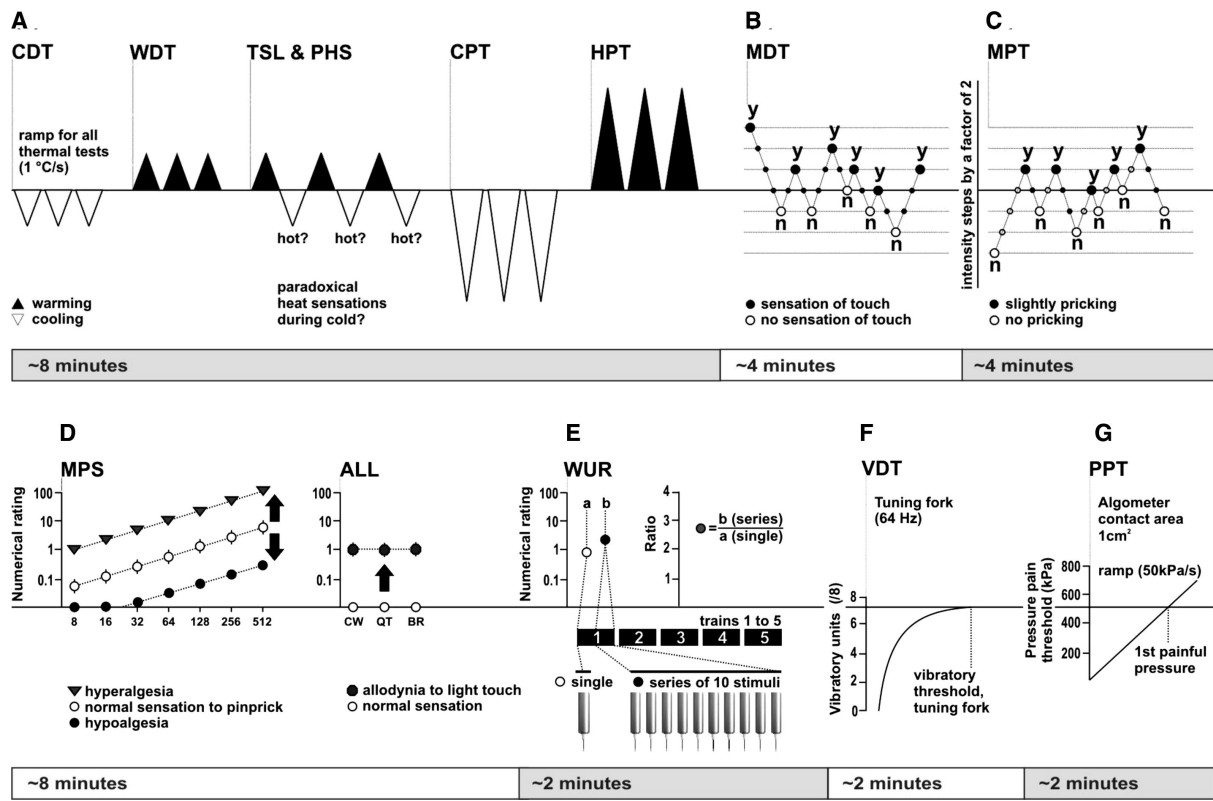


Abbildung 2.1.: Graphische Darstellung der QST aus *Rolke et al.* [66]

Es werden 13 Parameter in sieben Untersuchungen (A-G) erhoben. CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; MDT, taktile Detektionsschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; ALL, dynamische mechanisch Allodynie; CW, Wattebausch; QT, Q-tip; BR-Pinsel; WUR, temporäre Summation; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle

Die Durchführung erfolgt immer in der gleichen Reihenfolge, beginnend mit den thermischen Tests. Zuerst wird die Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize (CDT) und anschließend für warme Reize (WDT) gemessen. Hierfür wird die Thermode (TSA 2001-II; Medoc, Israel; Kontaktfläche

7.84cm²; Abbildung 2.2) auf das Untersuchungsareal mit einer Ausgangstemperatur von 32°C aufgesetzt. Die Thermode vermindert/erhöht ihre Temperatur um 1°C/sec bis der Patient den Reiz „kalt“/ „warm“ wahrnimmt und die Antworttaste auslöst und die Schwellentemperatur erfasst wird. Nach Auslösen der Antworttaste kehrt die Thermode zur Ausgangstemperatur von 32°C zurück. Es werden drei Durchläufe pro Parameter durchgeführt in einem Abstand von 4 - 6 Sekunden. Als Schwelle wird das arithmetische Mittel der drei Differenzen der gemessenen Schwellentemperatur zur Ausgangstemperatur angegeben.

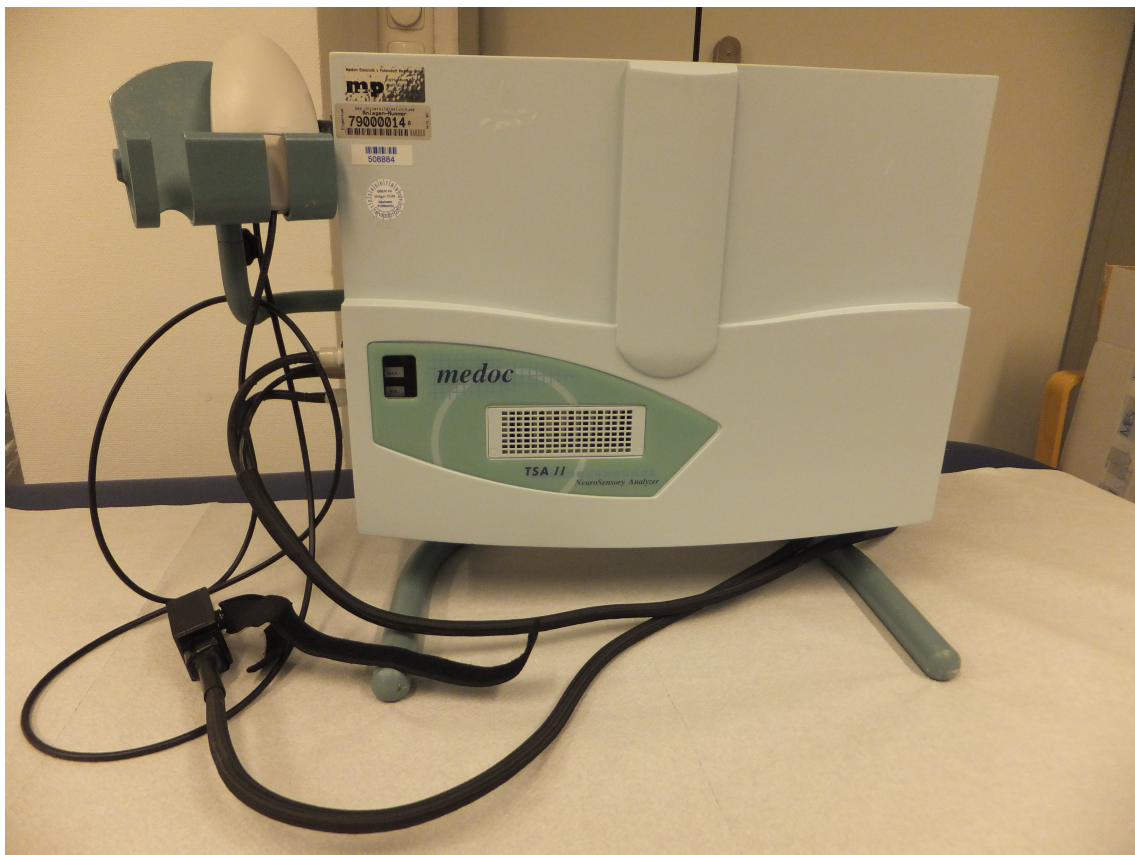


Abbildung 2.2.: Medoc TSA 2001-II

Für die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) ändert die Thermode alternierend ihre Temperatur ausgehend von 32°C. Der Patient wird instruiert, die Antworttaste zu drücken, sobald er einen thermischen Reiz verspürt, und anzugeben, ob dieser Reiz „warm“ oder „kalt“ ist. Sobald

die Antworttaste gedrückt wird, ändert die Thermode ihre Temperatur in die andere Richtung. Bei dieser Messung werden 6 Reize appliziert. Zur Berechnung der TSL wird die Differenz der während des Untersuchungsablaufs erhobenen arithmetischen Mittelwerte der Wärmedetektionsschwellen und Kälte-detektionsschwellen herangezogen [67, 68]. Wird bei der TSL-Messung ein kalter Reiz als „warm/heiß/brennend“ angegeben, so wird dieser als paradoxe Hitzeempfindung (PHS) erfasst. Die Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) wird dokumentiert. Anschließend werden die Schwellen für Kälte- und Hitzeschmerz (CPT, HPT) analog zu den Kalt- und Warmschwelen bestimmt. Die Schmerzschwelle wird hierbei als die Reizstärke definiert, bei der bestimmte somatosensorische Qualitäten wie Brennen oder Stechen, die mit einer Aktivierung des nozizeptiven Systems assoziiert werden, zu einer nicht-nozizeptiven Empfindung hinzukommen. Hier wird der Patient instruiert, die Antworttaste auszulösen, sobald zusätzlich zur Kälte/Wärme die Empfindung eines Brennens, Stechen, Bohrens oder Ziehens hinzukommt. Der Abstand zwischen den 3 Messdurchläufen beträgt 10 Sekunden. Bei allen thermischen Tests sind die Cut-off Temperaturen 0° und 50°C.

Für die Messung der taktilen Detektionsschwelle (MDT) wird ein standardisiertes Set von Frey Haaren (Optihair2- Set Nervtest, Germany; Abbildung 2.3) der Stärken 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512mN und der Kontaktfläche von ca. 1mm² verwendet [69, 70]. Mittels einer modifizierten Grenzwert-Methode („method of limits“) wird in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensität der geometrische Mittelwert der taktilen Detektionsschwelle bestimmt [71]. Hierbei wird mit dem von Frey Haar der Stärke 16mN begonnen und anschließend das von Frey Haar der jeweils nächst niedrigeren Kraft aufgesetzt bis der Patient keine Berührung mehr spürt. Die Intensität des zuletzt applizierten, nicht mehr gespürten, von Frey Haars wird als unterschwellige Reizintensität dokumentiert. Jetzt wird das von Frey Haar der jeweils nächsthöheren Intensität aufgesetzt bis der Patient eine Berührung spürt und dies als überschwelliger Wert dokumentiert. Anschließend Umkehr zu niedrigeren Intensitäten usw. Dieser Vorgang wird wiederholt bis je fünf unter- und überschwellige Werte ermittelt wurden. Als Schwelle wird der geometrische Mittelwert der jeweils fünf über- und unterschwelligen Reizintensitäten definiert.



Abbildung 2.3.: Testung der mechanischen Detektion mittels von Frey Haar

Die mechanische Schmerzschwelle (MPT) wird mittels Nadelreizstimulatoren "Pinpricks" (The PinPrick; MRC Systems GmbH, Germany; Abbildung 2.4) verschiedener Reizstärke (8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 mN) und einem Durchmesser der Kontaktfläche von $0,25\text{mm}^2$ erfasst. Die Schmerzschwellenbestimmung erfolgt wie bei der Messung der MDT durch fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten mittels einer modifizierten Grenzwert-Methode ('method of limits'). Begonnen wird mit dem Pinprick der Kraft 8mN und anschließend der Pinprick der

jeweils höheren Intensität aufgesetzt bis die Wahrnehmung der Berührung der Haut ihre Qualität ändert mit der zusätzlichen Wahrnehmung wie der eines Spitzen, Piksen, Stechen, die mit einer Aktivierung des nozizeptiven Systems assoziiert werden. Die Stärke des hierbei applizierten Pinpricks entspricht der des überschwelligen Wertes. Anschließend wird der Pinprick der jeweils nächst niedrigeren Intensität aufgesetzt, bis keine Schmerzempfindung mehr gespürt wird. Dies ist der unterschwellige Wert. Anschließend Umkehr zu höheren Intensitäten usw. Dieser Vorgang wird wiederholt bis je fünf unter- und überschwellige Werte ermittelt wurden. Ebenso wird als Schwelle der geometrische Mittelwert der jeweils fünf über- und unterschwelligen Reizintensitäten angegeben.



Abbildung 2.4.: Testung der mechanischen Schmerzschwelle mittel Pinprick

Für die Erfassung der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) werden Pinpricks in sieben verschiedenen Intensitäten appliziert. Für die Erhebung der dynamischen mechanischen Allodynie (DMA) werden zwischen den Pinprick-Reizen bewegte Berührungsreize mit einem Wattebausch (3mN; Abbildung 2.5), Q-Tip (100mN; Abbildung 2.6) oder Pinsel (200-400mN; Abbildung 2.7) 1-2cm über die Haut appliziert [72, 73].



Abbildung 2.5.: Testung der dynamischen mechanischen Allodynie mittels Wattebausch

Normalerweise führen diese Berührungsreize zu keiner schmerzhaften Wahrnehmung. Alle Reize (Berührung und Nadelreize) werden in randomisierte Reihenfolge insgesamt jeweils fünf Mal appliziert, während der Patient nach der numerischen Rating-Skala (Bereich 0-100, 0 = kein

Schmerz, 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz) die einzelnen Schmerzintensitäten direkt nach jedem Einzelreiz benennt. Dadurch wird eine Reiz/Antwort-Kurve der mechanischen Schmerzintensität erfasst. Das geometrische Mittel der Schmerz-Ratings der Pinprick- bzw. Berührungsreize ergibt das Maß der Schmerzempfindlichkeit (MPS/DMA)[73].



Abbildung 2.6.: Testung der dynamischen mechanischen Allodynie mittels Q-Tip

Die temporäre Summation (WUR) wird definiert durch die empfundene Schmerzintensität einer Serie von 10 Pinprick-Stimuli der Kraft 256mN, die in einer Frequenz von 1/s auf verschiedene Punkte in einem 1cm² großen Areal appliziert werden im Vergleich zu einem vorherigen

einzelnen Pinprick-Stimulus der gleichen Intensität. Unmittelbar nach dem Einzelreiz sowie erneut im Anschluss an die nachfolgende Reizserie erfolgt eine zusammenfassende Beurteilung der Empfindungsstärke anhand einer numerischen Skala (Bereich 0 - 100, 0 = kein Schmerz, 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Dieses Vorgehen wird fünf Mal wiederholt. Es wird ein Quotient aus den Schmerzstärken von Einzelreiz und Reizserie berechnet. Als temporäre Summation oder „Wind-up“ wird der geometrische Mittelwert aller fünf Quotienten der Schmerzstärken von Einzelreiz und Reizserie ermittelt [74, 75].



Abbildung 2.7.: Testung der dynamischen mechanischen Allodynie mittels Pinsel

Die Vibrationsdetektionsschwelle wird mittels standardisierter Stimmgabel mit aufsetzbaren Dämpfern (64 Hertz Rydel-Seiffer, 8/8 Skala; Abbildung 2.8) erfasst. Diese wird bei Gonarthrosepatienten auf die Patella, bei Coxarthrosepatienten auf die Spina iliaca anterior superior aufgesetzt. Die Vibrationsdetektionsschwelle wird dreimalig bei abnehmenden Stimulusintensitäten als zuletzt wahrgenommene Vibration erfasst [76, 77]. Es wird das arithmetische Mittel der drei Messungen gebildet.

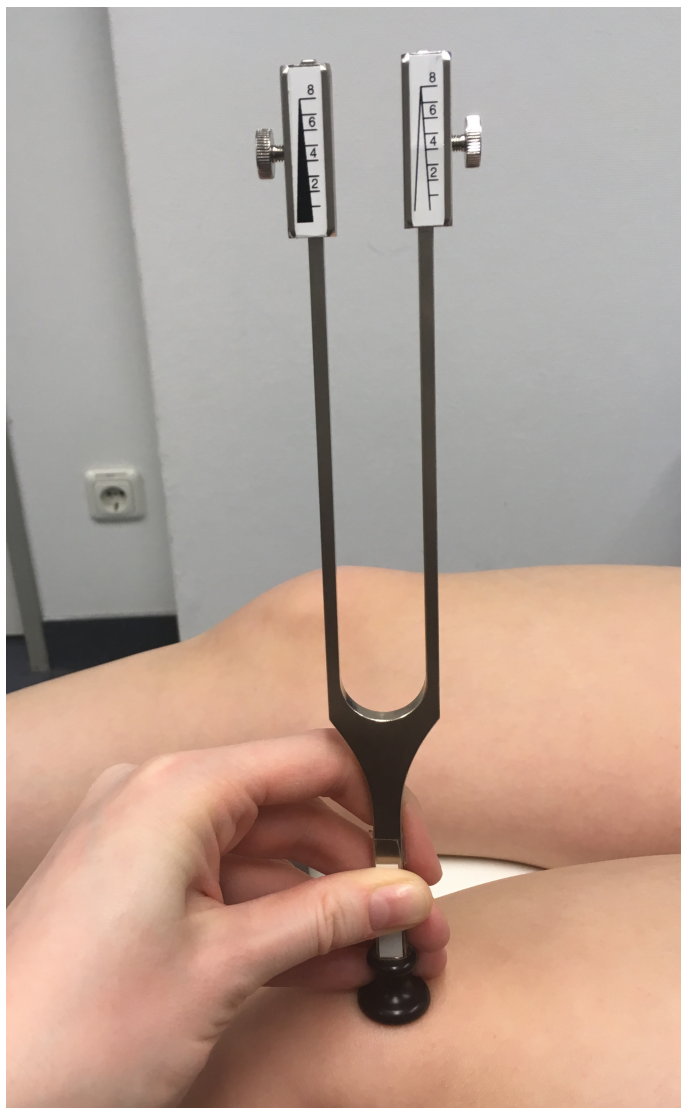


Abbildung 2.8.: Testung des Vibrationsempfindens mittels Rydel-Seiffer Stimmgabel

Für die Druckschmerzschwelle (PPT) wird Druck mit ein Druckalgometer (Force Dial FDK 20, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA; Abbildung 2.9) mit der Kontaktfläche von 1cm^2 mit ansteigender Intensität von $0,5\text{ kg/s}$ ($\sim 50\text{ kPa/s}$) auf die Haut über einem Muskel am proximalen (Coxarthrose) oder distalen (Gonarthrose) Muskel am Oberschenkel appliziert bis zu einer Stärke, die von dem Patienten als schmerzhaft angegeben wird. Die Messung wird dreimalig wiederholt und ein arithmetisches Mittel der Messungen gebildet.

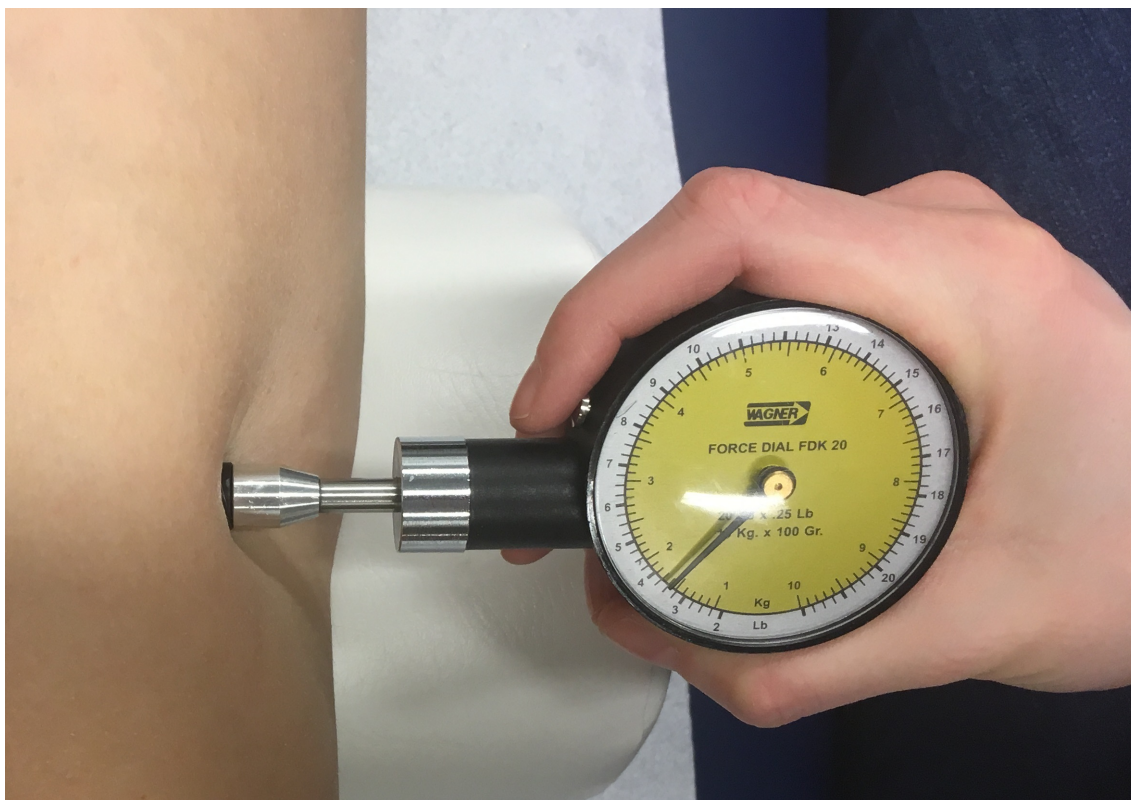


Abbildung 2.9.: Testung der Druckschmerzschwelle mittels Druckalgometer

2.2.1. Untersuchungsareal der QST

Viele Patienten mit Arthrose geben ihre Schmerzen nicht an den Lokalisationen an, die neuroanatomisch plausibel zu einem Dermatome oder dem Innervationsgebiet eines peripheren Nerven gehören. Schmerzen durch Coxarthrose wird häufig im Bereich des Knies, des Oberschenkels und des Gesäß angegeben, während Gonarthroseschmerz oft im Bereich um das Knie am distalen Ober-

schenkel oder der proximalen Tibia angegeben wird [78]. Daher wurde ein Testareal am Oberschenkel für beide Patientengruppen mit Cox- und Gonarthrose gewählt um die Unterschiede durch verschiedene Testareale am Körper zu minimieren.

2.3. Studienablauf

Eine graphische Darstellung des Studienablaufs findet sich in der Abbildung 2.10. Die Studie setzte sich aus zwei Untersuchungszeitpunkten zusammen. Am ersten Termin, Visite 1, erfolgte die Anamneseerhebung und die Erhebung der Schmerzstärke, die QST wurde durchgeführt. Weiterhin beantwortete der Patient die Fragebögen (WOMAC (nur Patienten mit Gonarthrose), HADS, MOS-SS, SF-12, FFbH-OA, EQ-5D-3L, PD-Q). Im Intervall wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und ein Termin für die zweite Untersuchung, Visite 2, vereinbart. Bei der Visite 2 wurden die Schmerzstärken erhoben, die Veränderung der Schmerzmedikation erfasst, die *Subjektive Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* erfragt, sowie die QST durchgeführt und die Fragebögen beantwortet.

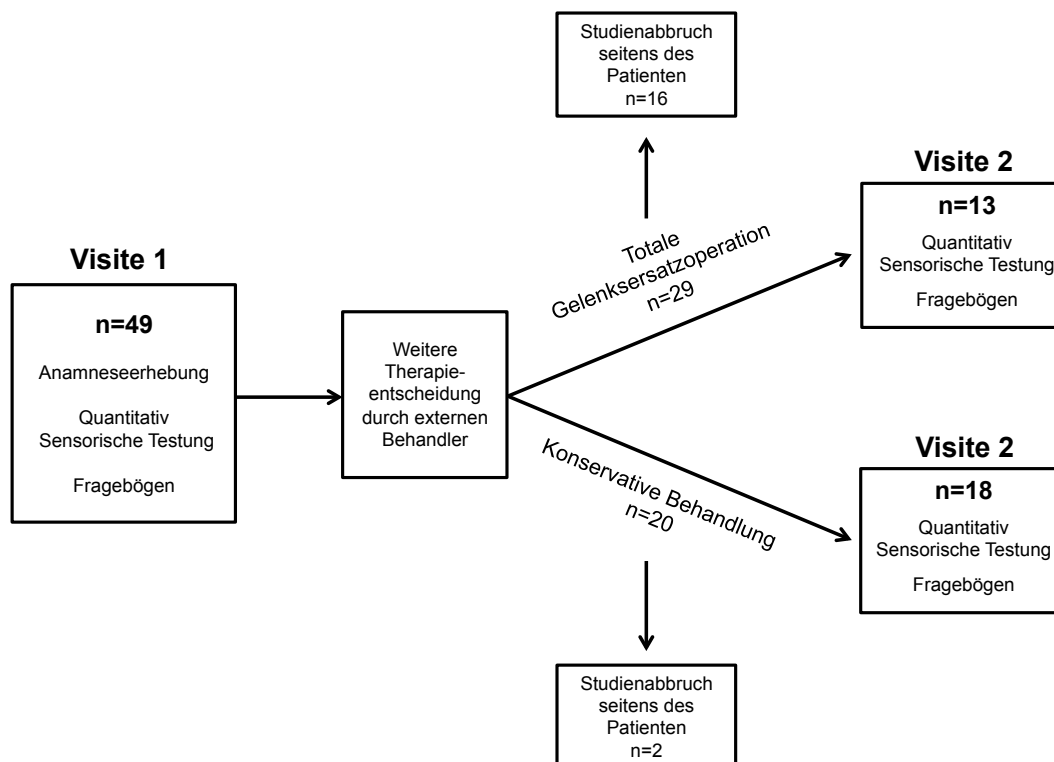


Abbildung 2.10.: Schematische Darstellung des Studienablaufs

2.4. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS Statistics, Version 21, benutzt. Für die Berechnung der Z-Werte wurden Patientendaten normiert anhand von Kontrollwerten von nach Alter und Geschlecht korrelierten, gesunden Probanden [Z-Wert = $(\text{Messwert}_{\text{Patient}} - \text{Mittelwert}_{\text{Kontrollen}}) / \text{SD}_{\text{Kontrollen}}$]. Die resultierenden Z-Werte sind unabhängig von den ursprünglichen Einheiten und können genutzt werden um somatosensorische Profile zu generieren. Der Z-Wert zeigt eine Über- oder Unterfunktion („Gain of function“/„Loss of function“) im Hinblick auf einzelne beim Patienten erhobene Parameter auf im Vergleich zu den alters- und geschlechtsbezogenen Kontrollen. Das 95%-Konfidenzintervall der Kontrolldaten ist zwischen -1,96 und +1,96. Z-Werte oberhalb von „0“ weisen darauf hin, dass der Patient sensibler auf den getesteten Parameter im Vergleich zu den Kontrollen ist, während ein Z-Wert unterhalb von „0“ eine niedrigere Sensibilität des Patienten für den Parameter im Vergleich zu den Kontrollen zeigt, die Schwelle also höher ist. Das Sensorische Profil kann dann graphisch dargestellt werden (Abbildung 2.11). Alle Berechnungen wurden anhand von Z-Werten durchgeführt. Die statistischen Vergleiche der QST-Werte erfolgten anhand der Daten der Referenzdatenbank von gesunden Probanden des DFNS mit dem Fußrücken als Referenzareal [63].

Die Häufigkeiten der pathologischen Werte wurden mit denen von gesunden Probanden mithilfe des Chi²-Test verglichen. Für inter-individuelle Vergleiche wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Der Wilcoxon-Test wurde für intra-individuelle Vergleiche benutzt. Für Korrelationsanalysen wurde der Spearman’s rho Test eingesetzt.

Um Parameter zu finden, die ein gutes Ansprechen der Behandlung hinsichtlich Schmerzreduktion und/oder Verbesserung der Funktionalität vorhersagen, wurden Patientengruppen identifiziert, die von Visite 1 zu Visite 2 eine Verbesserung zeigten, sogenannte „Responder“. Hierzu wurde die Korrelation der erhobenen Parameter (Demographische Daten, Fragebogenergebnisse und QST-Parameter) der Visite 1 und die Veränderung der Schmerzintensität ($\Delta \text{NRS-3} = [\text{NRS-3 bei Visite 2}] - [\text{NRS-3 bei Visite 1}]$) und Funktionalität ($\Delta \text{FFbH-OA} = [\text{FFbH-OA at Visit 2}] - [\text{FFbH-OA at Visit 1}]$) von Visite 1 zu Visite 2 mittels Spearman’s rho test analysiert. Mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung und Bonferroni-Korrektur mit „TJR“ bzw.

„zentrale Sensibilisierung“ als Zwischensubjektfaktor wurde der Zeitverlauf der erhobenen Parameter analysiert. $P < 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen. Werte werden als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Es wurden zunächst die Daten der Visite 1 für die Gesamtkohorte aller teilnehmenden Patienten analysiert. Anschließend erfolgte eine Analyse der Daten der Visite 1 der Untergruppen der Patienten, die im weiteren Verlauf eine oder keine Gelenkersatzoperation erhalten haben, und Intergruppenvergleiche wurden durchgeführt.

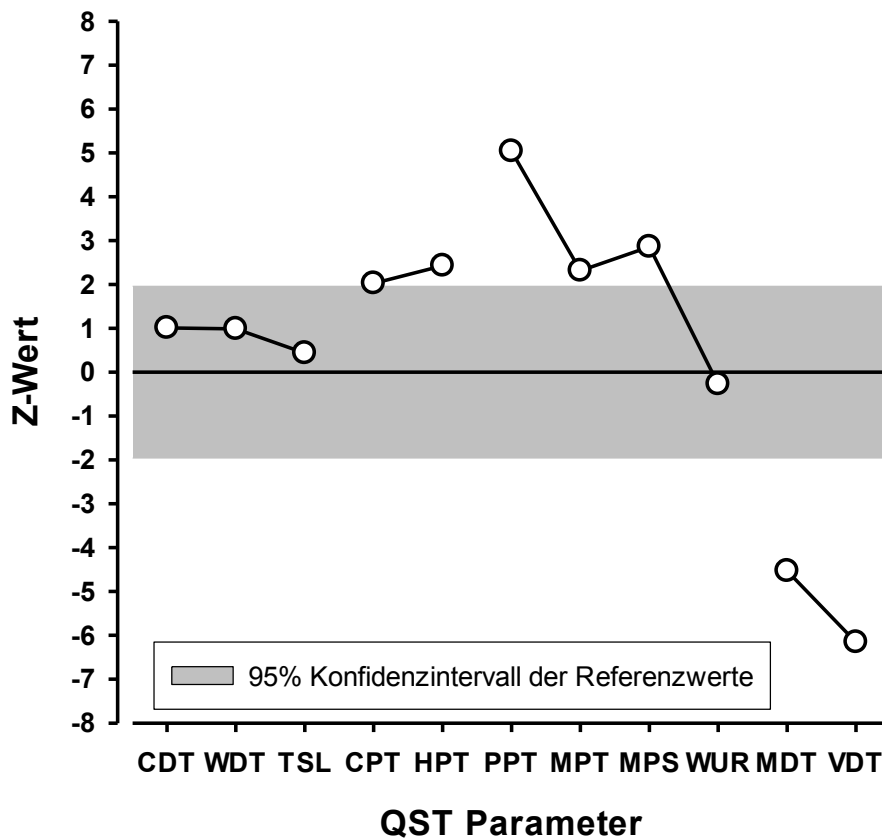


Abbildung 2.11.: Beispiel eines somatosensorischen Profils

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst demographische Ergebnisse, Fragebögen und QST-Daten der Studienteilnehmer in Visite 1 dargestellt. Anschließend werden Zusammenhänge zwischen QST und Fragebögen in Visite 1 skizziert. Weiterhin werden die Hypothesen-gesteuerten Subgruppenanalysen bezüglich Patienten mit versus ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung gezeigt sowie der Vergleich konservative versus operative Patientengruppe. Unter dem Unterpunkt Visite 2 wird dargelegt, wie sich die Parameter bei Patienten mit und ohne Gelenkersatz im Verlauf verändert haben; ferner welchen Einfluss zentrale Sensibilisierung auf Funktion, Schmerz, Lebensqualität und psychische Gesundheit hatte. Zudem erfolgt erneut der Gruppenvergleich konservativ versus operativ versorgter Patienten zum Zeitpunkt der Visite 2. Abschließend wird die Responderanalyse hinsichtlich Schmerzreduktion und Funktionalität präsentiert.

3.1. Visite 1

3.1.1. Demographische Daten und Fragebögen

49 Patienten, hiervon 32 Patienten mit Gonarthrose und 17 Patienten mit Coxarthrose, haben an dieser Studie teilgenommen. Die demographischen Daten der Visite 1 sind in Tabelle 3.1 abgebildet. 67,3 % der teilnehmenden Patienten waren weiblich, das durchschnittliche Alter betrug $64,5 \pm 9,9$ Jahre. 71,3 % der Patienten sind übergewichtig. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der teilnehmenden Patienten lag bei $60,6 \pm 69,6$ Monaten. 44,9 % erhielten zum Zeitpunkt der Visite 1 eine feste Schmerzmedikation. 22,4 % der Patienten hatten eine Schmerzmedikation, die bedarfsweise einzunehmen war. Die ausführlichen Ergebnisse der Fragebögen sind in den Tabellen A.1, A.2, A.3, A.4, A.5 und A.6 im Anhang dargestellt.

	Alle Patienten [n = 49]	Patienten mit TJR [n = 20]	Patienten ohne TJR [n = 29]	P [mit vs. ohne TJR]
Frauen (n, %)	33 (67,3 %)	12 (60 %)	21 (72,4 %)	n.s.
Gonarthrose (n, %)	32 (65,3 %)	12 (60 %)	20 (69 %)	n.s.
Alter (MW \pm SD, [Jahre] (Bereich)	64,5 \pm 9,9 (41 - 85)	63,6 \pm 11,0 (41 - 85)	64,9 \pm 9,3 (50 - 77)	n.s.
BMI (MW \pm SD) (Bereich)	29,1 \pm 6,2 (16,8 - 50,2)	30,7 \pm 7,3 (21,7 - 50,2)	28,1 \pm 5,2 (16,8 - 43,4)	n.s.
BMI > 25 (n, %)	35 (71,4 %)	14 (70 %)	21 (72,4 %)	n.s.
Erkrankungsdauer (MW \pm SD)[Monate] (Bereich)	60,6 \pm 69,6 (3 - 360)	49,2 \pm 37,2 (6 - 120)	68,7 \pm 85,4 (3 - 360)	n.s.
Feste Schmerzmedikation (n/%)	22 (44,9 %)	12 (60 %)	10 (34,5 %)	n.s.
Bedarfsweise Schmerzmedikation (n/%)	11 (22,4 %)	5 (25 %)	6 (20,7 %)	n.s.

Tabelle 3.1.: Studienpopulation, Visite 1

TJR, Gelenkersatzoperation; BMI, Body Mass Index; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

3.1.1.1. Schmerzstärke

Die durchschnittliche Schmerzstärke, erhoben anhand der NRS-3, betrug $4,01 \pm 2,07$. Sieben Patienten (14,3 %) gaben eine durchschnittliche Schmerzstärke von ≥ 7 an. Etwa die Hälfte der Patienten ($n = 25$, 51 %) gaben eine durchschnittliche Schmerzstärke von < 4 an (Tabelle A.1).

3.1.1.2. WOMAC

Da es für den WOMAC keine formale Cut-off- oder Referenzwerte gibt, konnte keine Aussage hinsichtlich pathologischer Werte getroffen werden (Tabelle A.1).

3.1.1.3. HADS

Im HADS screenen nur wenige Patienten positiv für das Vorhandensein für eine Angststörung (13 %) oder eine depressive Störung (4,3 %). Unter Berücksichtigung der grenzwertigen Befunde, stiegen die pathologischen Werte auf 20,4 % (Angststörung) und 8,1 % (Depression; Tabelle A.2).

3.1.1.4. MOS-SS

Schlafstörungen waren in der untersuchten Patientengruppe häufig vorhanden und betrafen 85 % der Patienten. Nur 1/3 der Patienten gaben einen adäquaten Schlaf an (Tabelle A.3).

3.1.1.5. SF-12

In der Subskala *Körperliche Funktionsfähigkeit* des SF-12 erzielten 2/3 der Patienten einen Wert, der als „unterdurchschnittlich“ anzusehen ist. Hinsichtlich der Subskala *Psychisches Wohlbefinden* erzielten nur 16 % der Patienten ($n = 8$) auffällige Ergebnisse (Tabelle A.4).

3.1.1.6. FFbH-OA

Über die Hälfte der Patienten gaben anhand des Funktionsfragebogens eine klinisch-relevante Einschränkung ihrer körperlichen Funktion an. 20,4 % der Patienten ($n = 10$) hatten eine normale Funktionskapazität (Tabelle A.4).

3.1.1.7. EQ-5D-3L

Insgesamt gaben 43 Patienten (87,8 %) eine eingeschränkte Lebensqualität aufgrund Einschränkungen bei Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, Allgemeinen Tätigkeiten sowie aufgrund von Schmerzen und körperliche Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit anhand des EQ-5D-3L an (Tabelle A.5). „Mäßige Probleme“ wurden insgesamt häufiger angegeben als „extreme Probleme“, dennoch wurde für die Dimension Einschränkung der Lebensqualität durch Schmerzen bei bis zu 24 % der Patienten „extreme Probleme“ benannt.

3.1.1.8. PD-Q

Anhand des PD-Q hatten 4,3 % der Patienten eine „wahrscheinliche neuropathische Schmerzkomponente“ während 63,8 % der Patienten negativ für das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente screenen und 31,9 % der Patienten ein unklares Ergebnis hatten. Die PD-Q Subscores von klassisch neuropathischen Symptomen wie „Brennen“, „Kribbel-/Prickelgefühl“ oder „Taubheit“ zeigten eher niedrige Werte. Ebenso waren die Häufigkeiten von klinisch-relevanten Symptomen niedrig mit den Ausnahmen „Schmerzattacken“ (36,2 %) und „Druckschmerz“ (51,1 %, Tabelle A.6).

3.1.2. Quantitative Sensorische Testung (QST)

Bei Arthrosepatienten zeigten sich bei der Analyse der Häufigkeiten der pathologischen QST-Parameter häufiger Werte im Sinne einer Sensibilisierung, „gain of function“, während Werte, die einen Funktionsverlust, „loss of function“, darstellen weniger häufig waren (Abbildung 3.1). Arthrosepatienten zeigten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv häufiger eine niedrigere Hitze-, Druck- und mechanische Schmerzschwelle (HPT, PPT, MPT) sowie höhere mechanische Schmerzsensitivität (MPS) und eine dynamische mechanische Allodynie (DMA) im untersuchten Areal (Abbildung 1). Hierzu passend zeigte das somatosensorische Profil der Arthrosepatienten eine erhöhte Sensitivität für Hitzeschmerz, Druckschmerz und mechanische Schmerzreize (HPT, MPS, MPT, PPT, Abbildung 3.2).

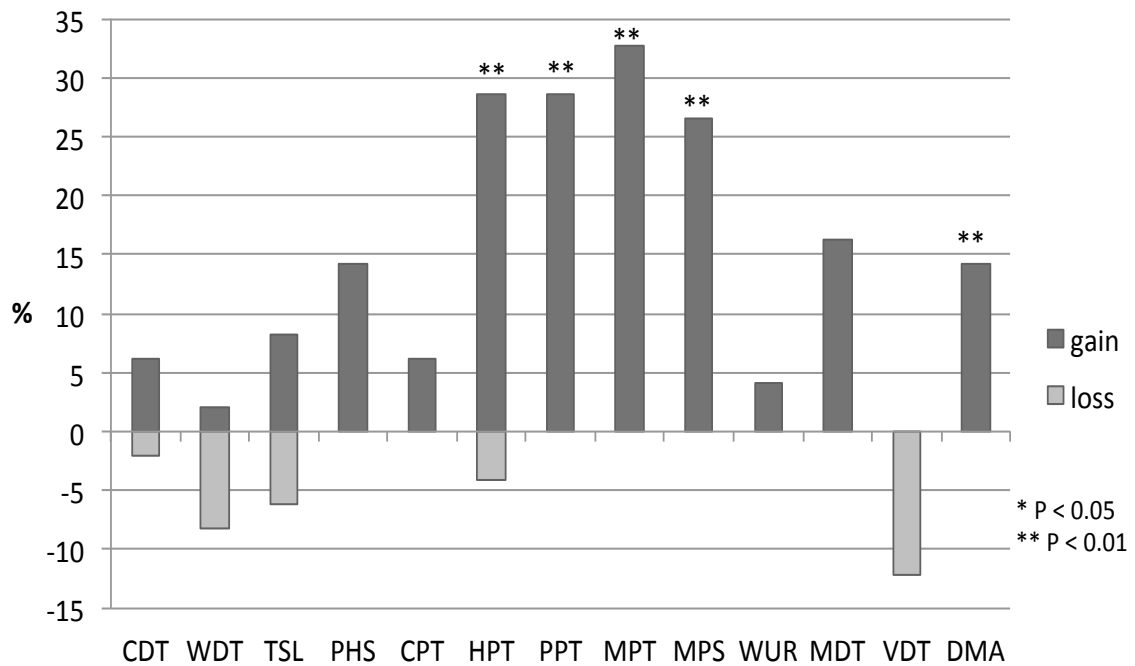


Abbildung 3.1.: Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter aller OA Patienten; n = 49

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01, Vergleich mit gesunden, alters- und geschlechtsbezogenen Kontrollprobanden (n=180)

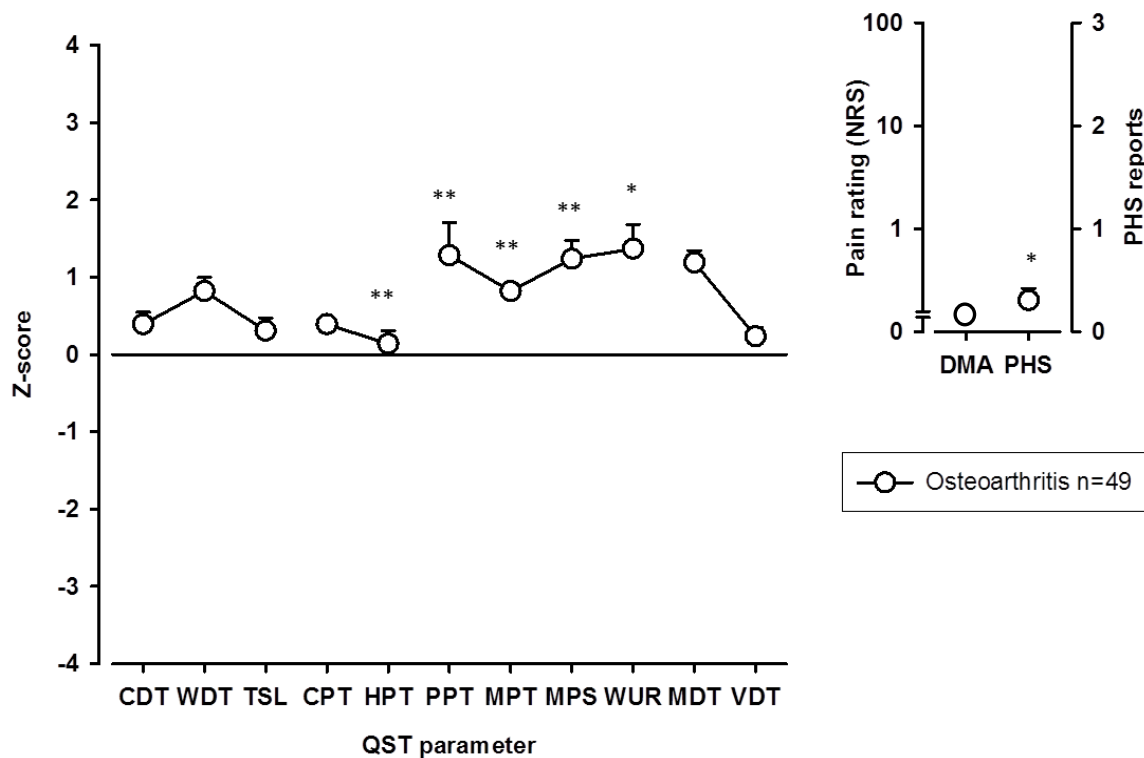


Abbildung 3.2.: QST Profil aller OA Patienten;

CDT, Kältschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Vergleich mit gesunden, alters- und geschlechtsbezogenen Kontrollprobanden ($n = 180$)

3.1.3. Zusammenhänge von QST und Fragebögen

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem WOMAC-Gesamtscore und dem Z-Wert für PPT bei Visite 1 ($r = 0,54$, $p = 0,002$), das bedeutet: Je höher die Einschränkung der Gelenkfunktion gemessen mit dem WOMAC, desto höher die Sensibilität auf Druckschmerz. Weiterhin fand sich eine negative Korrelation zwischen dem EQ-5D-3L und dem FFbH-OA ($r = -0,51$, $p < 0,00$), je höher die Funktionseinschränkung, desto schlechter die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

3.1.4. Zentrale Sensibilisierungsprozesse

Bestimmte QST-Parameter können auf zentrale Sensibilisierungsprozesse hinweisen. Eine erhöhte mechanische Schmerzsensitivität (MPS), verminderte mechanische Schmerzschwelle (MPT) und/oder Vorhandensein von dynamisch mechanischer Allodynie (DMA) sind hinweisend auf zentrale Sensibilisierungsprozesse. In dieser Untersuchung zeigten 44,9 % der untersuchten Patienten ($n = 22$) im QST Auffälligkeiten, die auf zentrale Sensibilisierungsprozesse hinweisen.

3.1.4.1. Vergleich der Patientenkohorten mit und ohne zentrale Sensibilisierung

Die Ergebnisse der Analysen der demographischen Daten und der Fragebögen im Hinblick auf Patienten mit und ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse sind ausführlich in Tabelle A.7, A.8 und A.9 im Anhang dargestellt. Patienten, die Zeichen einer zentralen Sensibilisierung im QST aufwiesen, waren älter ($68,1 \pm 6,7$ Jahre vs. $61,6 \pm 10,4$ Jahre, $p < 0,05$) und gaben höhere durchschnittliche Schmerzintensitäten ($4,8 \pm 1,2$ vs. $3,4 \pm 1,8$ NRS-3, $p < 0,05$), höhere minimale Schmerzintensitäten ($2,0 \pm 2,3$ vs. $0,7 \pm 1,2$; $p = 0,03$) und höhere maximale Schmerzintensitäten ($7,7 \pm 1,8$ vs. $6,2 \pm 2,0$; $p = 0,004$) an im Vergleich mit Patienten ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierung. Eine signifikante Korrelation mit der Schmerzintensität (NRS-3) wurde gefunden für die mechanische Schmerzsensitivität ($r = 0,0288$, $p = 0,005$) und die dynamische mechanische Allodynie ($r = 0,0273$, $p = 0,023$). Weiterhin waren in der Patientengruppe ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse signifikant mehr Frauen, wobei in beiden Gruppen der Großteil der Patienten weiblich war. Zwischen den Patientengruppen mit und oh-

ne Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse im QST konnten keine Unterschiede gefunden werden hinsichtlich Erkrankungsdauer, Häufigkeit und Intensität der charakteristisch neuropathischen Symptome im PD-Q, PD-Q-Gesamtscore, Funktionseinschränkung (FFbH-OA, WOMAC), Schlafstörungen (MOS-SS), Vorhandensein von Angststörungen oder Depression (HADS), sowie Lebensqualität (EQ-5D-3L; $p > 0,05$ für alle Berechnungen).

3.1.5. Vergleich der Patientenkohorten mit und ohne Gelenkersatzoperation

29 Patienten (59,2 %) haben eine Gelenkersatzoperation (TJR) nach Visite 1 erhalten. Patienten, die im Verlauf eine Gelenkersatzoperation erhalten haben, unterschieden sich bei Visite 1 nicht von den konservativ behandelten Patienten im Hinblick auf Geschlecht, BMI, Schmerzmedikation und Erkrankungsdauer ($p > 0,05$ für alle Berechnungen; Tabelle 1). Die Patienten mit TJR im Verlauf hatten eine höhere durchschnittliche ($4,93 \pm 1,93$ vs. $3,38 \pm 1,96$; $p = 0,005$) und maximale Schmerzintensität ($7,68 \pm 1,72$ vs. $6,24 \pm 2,04$; $p = 0,012$), sowie höhere WOMAC-Subscores für Schmerz ($46,69 \pm 19,71$ vs. $30,96 \pm 23,74$; $p = 0,024$) und Steifigkeit ($58,85 \pm 30,22$ vs. $40,00 \pm 28,55$; $p = 0,047$), sowie niedrigere Durchschnittswerte ($49,52 \pm 16,17$ vs. $66,23 \pm 21,93$; $p = 0,004$) und somit mehr pathologische Werte (78,9 % vs. 37,0 %; $n = 0,005$) im FFbH-OA im Vergleich zu den Patienten, die keine TJR erhalten haben (Tabellen A.1 und A.4). Weiterhin waren die „unterdurchschnittlichen“ und somit pathologischen Werte der SF-12-Subskala *Körperliche Funktionsfähigkeit* häufiger in der Gruppe der Patienten mit TJR (89,5 % vs. 72,7 %; $p = 0,029$; Tabelle A.4). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf psychiatrische Co-Morbiditäten, Schlafstörungen und Lebensqualität auf Grundlage des HADS, MOS-SS und EQ-5D-3L ($p > 0,05$ für alle Berechnungen; Tabelle A.2, A.3 und A.5). Ebenso fanden sich für den PD-Q-Status, -Score und Häufigkeiten der klinisch-relevanten Symptome des PD-Q keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne TJR (Tabelle A.6).

Im sensorischen Profil fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne TJR bei Visite 1 (Abbildung 3.3). Hinsichtlich der Häufigkeiten von pathologischen Werten fand sich in der Gruppe mit TJR häufiger ein Funktionsverlust der Warmdetektion (WDT; $p < 0,05$) im Vergleich zu den Patienten ohne TJR (Abbildung 3.4). Es fand sich kein Unterschied

bezüglich der Häufigkeiten von Hinweisen auf zentrale Sensibilisierungsprozesse im QST zwischen den Gruppen (mit TJR 50,0 % vs. ohne TJR 41,4 %, $p > 0.05$).

V1: Patienten mit und ohne TJR

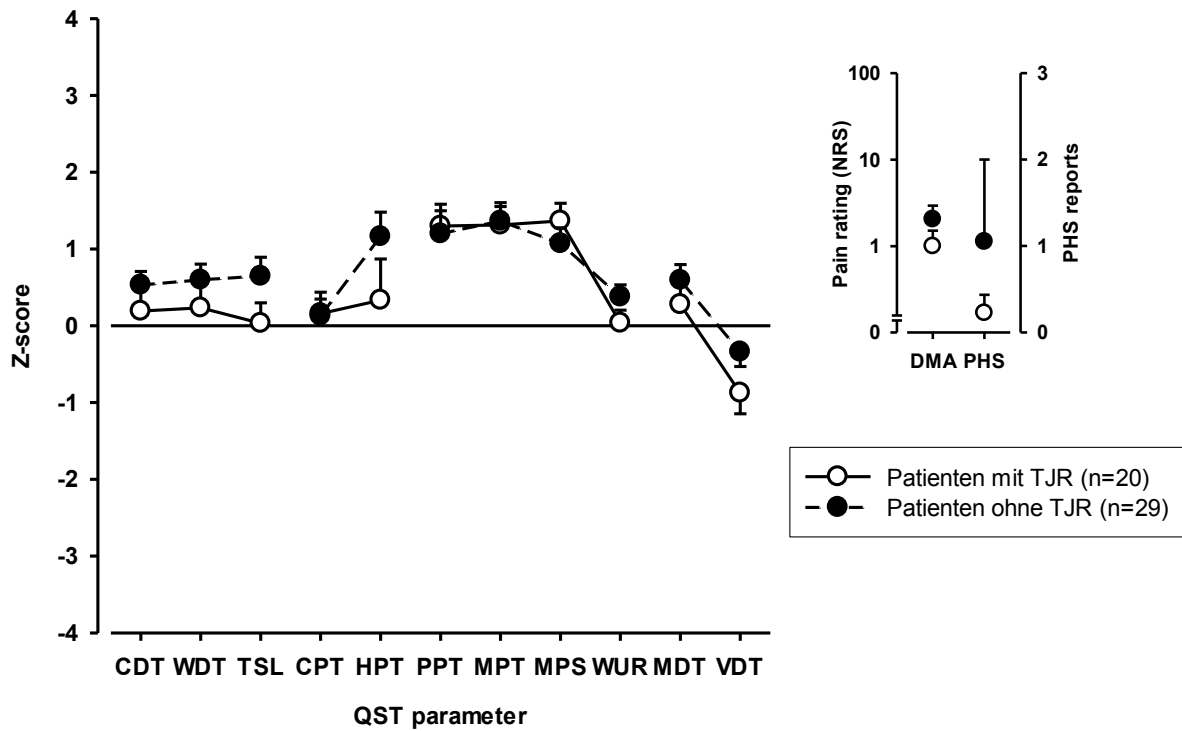


Abbildung 3.3.: QST Profil der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 1; n = 49

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

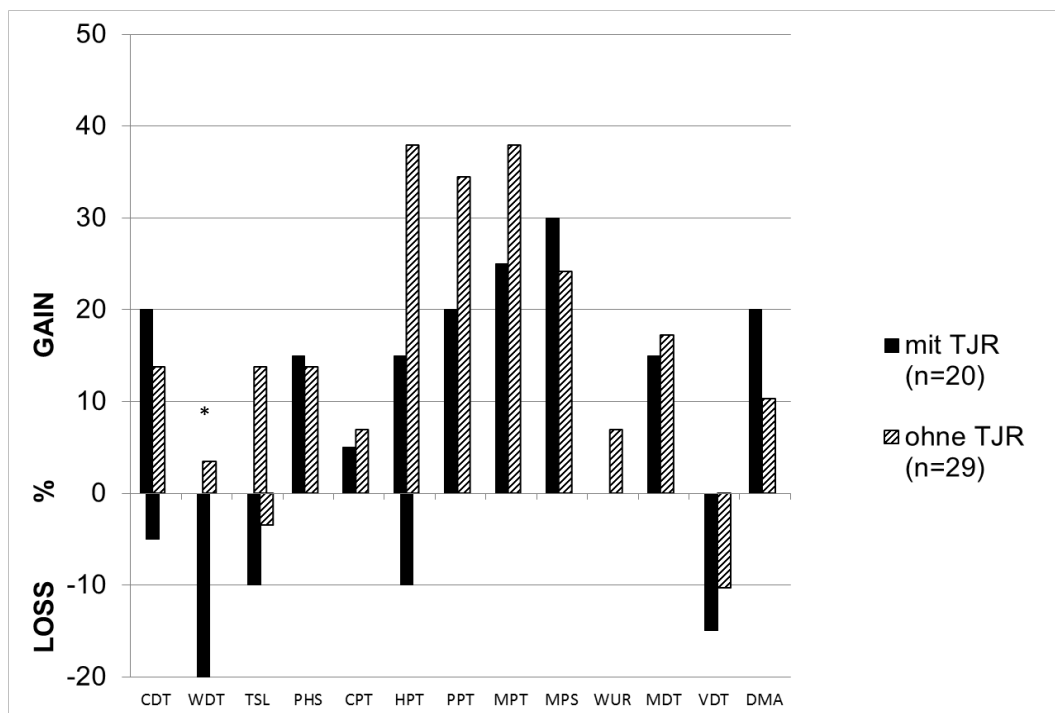


Abbildung 3.4.: Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 1; n = 49

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

3.2. Visite 2

31 Patienten haben bei der erneuten Untersuchung, der Visite 2, teilgenommen. Diese fand 21 - 49 ($32,6 \pm 9,9$ Wochen) Wochen nach der Erstuntersuchung, Visite 1, statt. 13 der Patienten hatten eine Gelenkersatzoperation erhalten, die 19 - 35 Wochen ($26,17 \pm 4,11$ Wochen) vor der Visite 2 erfolgte. Die demographischen Daten dieser Patientenkohorte, sowie der Subgruppen mit und

ohne TJR sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Die ausführliche Darstellung der Fragebogenergebnisse befindet sich in den Tabellen A.10, A.11, A.12, A.13, A.14, A.15 und A.16 im Anhang.

	Patienten mit TJR [n = 13]	Patienten ohne TJR [n = 18]	p [mit vs. ohne TJR]
Frauen (n, %)	8 (61,4 %)	12 (66,7 %)	n.s.
Gonarthrose (n, %)	8 (61,4 %)	12 (66,7 %)	n.s.
Alter (MW \pm SD, [Jahre] (Bereich)	62,9 \pm 12,0 (41 - 85)	65,8 \pm 9,3 (50 - 77)	n.s.
Erkrankungsdauer (MW \pm SD, [Monate]) (Bereich)	51,7 \pm 38,1 (12-120)	76,5 \pm 96,3 (3-360)	n.s.

Tabelle 3.2.: Studienpopulation, Visite 2
TJR, Gelenkersatzoperation; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

3.2.1. Patienten ohne TJR

Im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 konnte keine Veränderung der durchschnittlichen Schmerzstärke verzeichnet werden ($3,67 \pm 2,33$ vs. $2,67 \pm 2,20$; $p = \text{n.s.}$; Tabelle A.10). Die durchschnittliche Veränderung der Schmerzstärke (Δ NRS-3) im Verlauf betrug $-0,46 \pm 2,14$. Die minimale und maximale Schmerzintensität änderte sich nicht. Im WOMAC-Fragebogen wurde eine Verbesserung für den Gesamtscore ($33,60 \pm 20,83$ vs. $32,01 \pm 17,96$; $p < 0,005$), Steifigkeit ($46,79 \pm 24,62$ vs. $33,33 \pm 27,08$; $p < 0,01$) und Funktion ($32,73 \pm 21,13$ vs. $31,28 \pm 18,09$; $p < 0,05$) festgestellt (Tabelle A.10), jedoch konnte keine Änderung der Funktion anhand des FFbH-OA und SF-12 Subskala *Körperliche Funktionsfähigkeit* gefunden werden. Die durchschnittliche Veränderung der Funktionalität (Δ FFbH-OA) betrug $5,67 \pm 10,86$. Weiterhin zeigten sich keine Veränderung hinsichtlich des Schlafes (MOS-SS), Psychischer Co-Morbiditäten (HADS, SF-12

Subskala *Psychisches Wohlbefinden*), gesundheitsbezogener Lebensqualität (EQ-5D-3L), sowie für mögliche neuropathische Schmerzkomponenten (PD-Q; Tabellen A.11, A.12, A.12, A.14, A.15 und A.16). In der QST wurden keine Veränderung der Häufigkeiten der pathologischen Werte festgestellt (Abbildung 3.5).

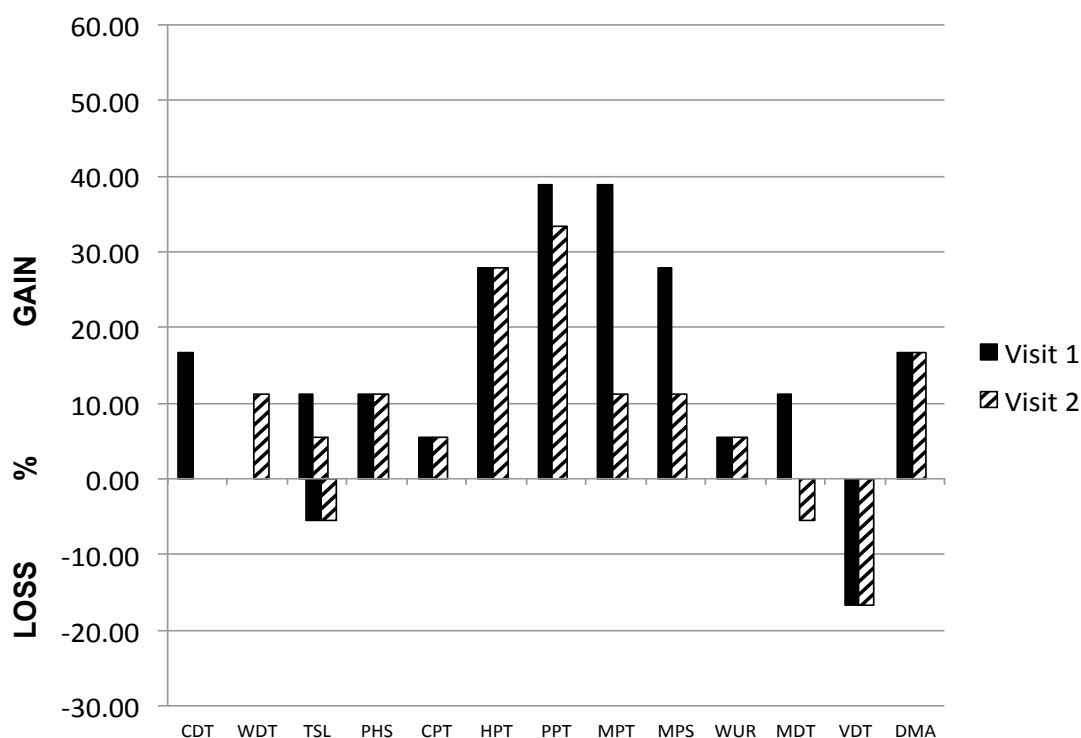


Abbildung 3.5.: Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten ohne TJR bei Visite 1 und 2; n = 18

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01

Im Sensorischen Profil zeigten sich jedoch eine verminderte Kälteschmerzschwelle (CPT) und eine stärker ausgeprägte Verminderung der taktilen Detektion (MDT, Abbildung 3.6).

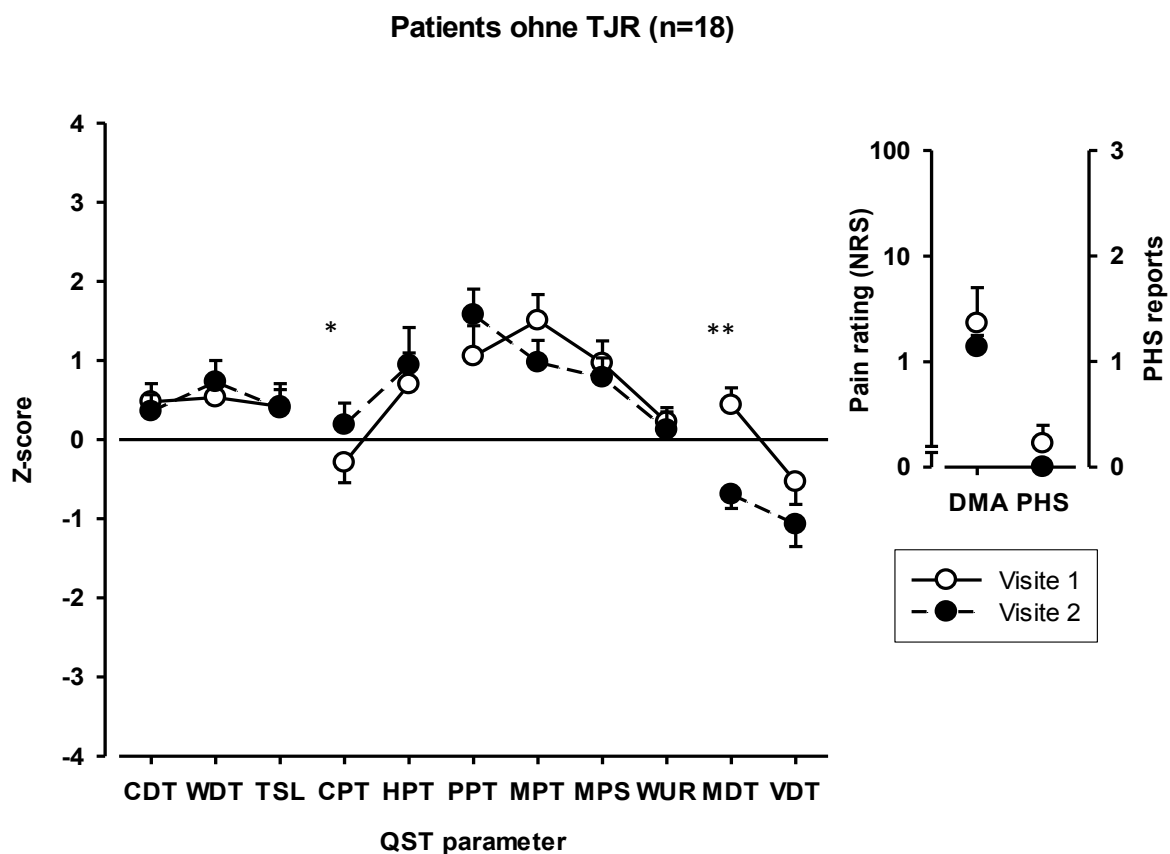


Abbildung 3.6.: QST Profil der Patienten ohne TJR bei Visite 1 und 2; n = 18

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

3.2.2. Patienten mit TJR

Bei den Patienten, die im Intervall eine Gelenkersatzoperation erhalten haben, fand sich im Verlauf von Visite 1 zu Visite 2 eine Abnahme von durchschnittlicher ($5,08 \pm 1,91$ vs. $1,04 \pm 1,51$; $p < 0,01$), minimaler ($1,85 \pm 1,95$ vs. $0,08 \pm 0,28$; $p < 0,05$) und maximaler Schmerzintensität ($8,00 \pm 1,78$ vs. $2,42 \pm 2,75$; $p < 0,01$; Tabelle A.10). Die durchschnittliche Veränderung der Schmerzstärke (Δ NRS-3) im Verlauf betrug $-4,5 \pm 1,34$. Weiterhin zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Funktion auf Grundlage des WOMAC ($44,84 \pm 22,03$ vs. $23,69 \pm 25,93$; $p < 0,05$), FFbH-OA ($50,93 \pm 17,54$ vs. $73,50 \pm 18,79$; $p = 0,002$) sowie SF-12-Subskala *Körperliche Funktionsfähigkeit* ($31,13 \pm 10,36$ vs. $39,09 \pm 9,12$, $p = 0,023$; Tabellen A.10 und A.13). Die durchschnittliche Veränderung der Funktionalität (Δ FFbH-OA) betrug $24,31 \pm 16,77$. Hinsichtlich der psychischen Gesundheit, Schlafstörungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität fanden sich auf Grundlage der eingesetzten Fragebögen keine Veränderungen (Tabellen A.13 und A.14). Im PD-Q nahm der Gesamtscore ab ($9,77 \pm 4,27$ vs. $6,81 \pm 3,92$, $p < 0,01$), ebenso der Mittelwert und die Häufigkeit für klinisch-relevante Symptome für den Faktor Druckschmerz ($2,38 \pm 1,56$ vs. $1,42 \pm 1,04$; $p < 0,05$; $61,5\%$ vs. $15,4\%$; $p < 0,05$; Tabellen A.15 und A.16). Es fand sich keine Änderung der Häufigkeiten der pathologischen Werte der QST (Abbildung 3.7). Im sensorischen Profil zeigte sich eine Reduktion der mechanischen Schmerzsensitivität sowie der dynamisch mechanischen Allodynie (MPS, DMA). Weiterhin wurde eine erhöhte Sensitivität für Hitzeschmerz (HPT) und eine stärker ausgeprägte Verminderung der taktilen Detektion und Vibrationsempfindung (MDT, VDT, Abbildung 3.8) verzeichnet. In der Patientenkohorte mit TJR hatten bei Visite 1 69,2% der Patienten ($n = 9$) Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse im QST. Bei Visite 2 konnten hinsichtlich Schmerzintensität, Ergebnissen im WOMAC, HADS, MOS-SS, SF-12, FFbH-OA, EQ-5D-3L und PD-Q keine Unterschiede zwischen den Patienten gefunden, die bei Visite 1 Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse hatten, und denen, die bei Visite 1 keine Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse zeigten.

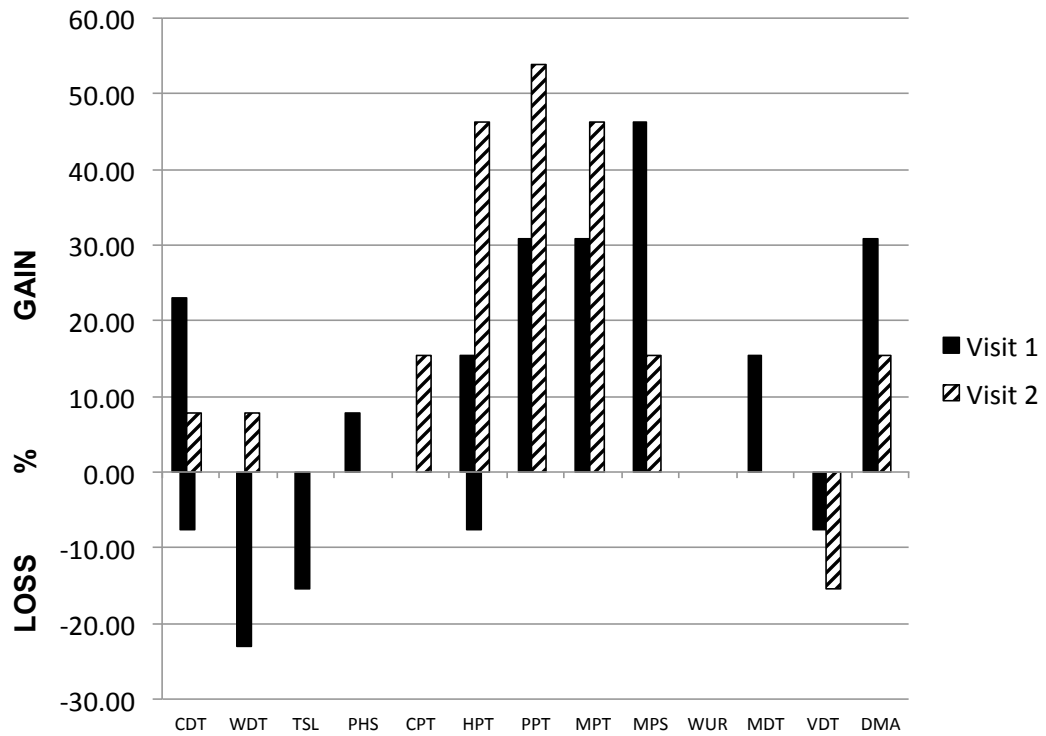


Abbildung 3.7.: Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten mit TJR bei Visite 1 und 2; n = 13

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01

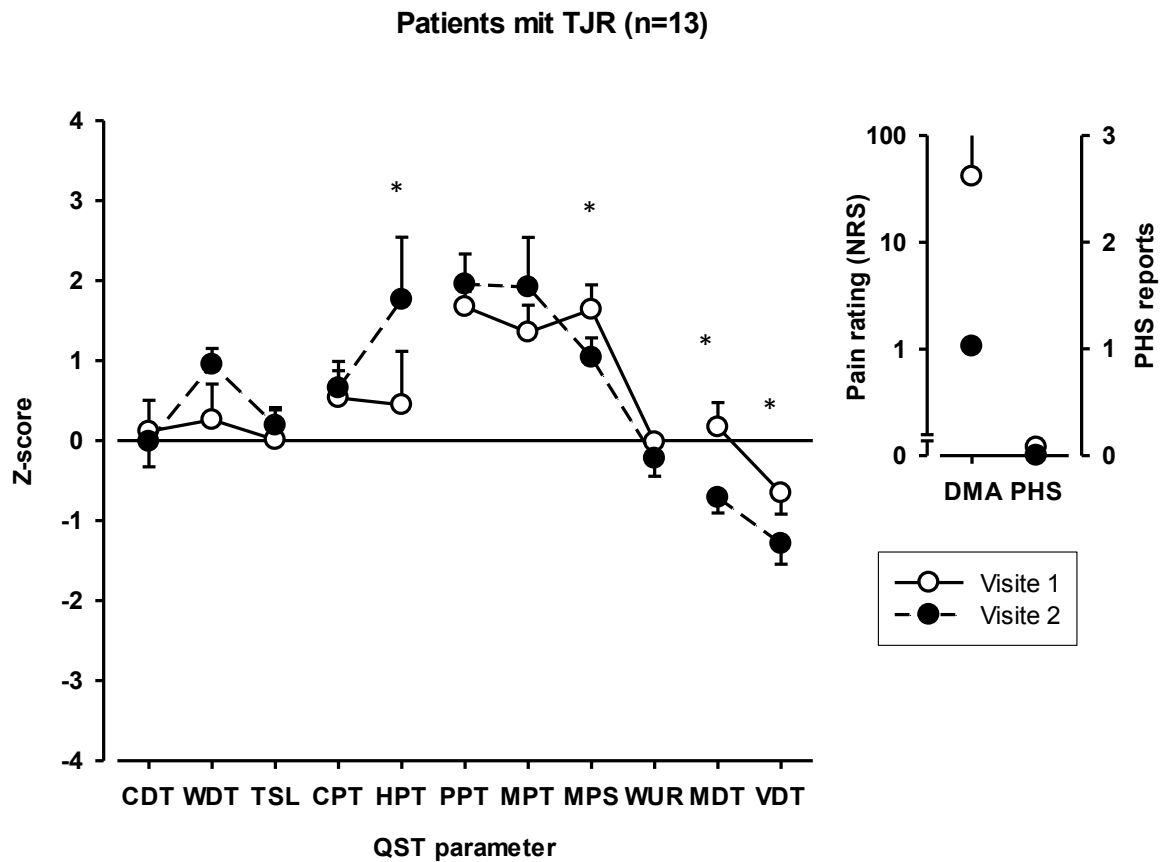


Abbildung 3.8.: QST Profil der Patienten mit TJR bei Visite 1 und 2; n = 13

CDT, Kältschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01

3.2.3. Zentrale Sensibilisierung im Zeitverlauf

In der Varianzanalyse zeigten sich ein signifikanter Unterschied des Zeitverlaufs für den QST-Parameter der mechanischen Schmerzsensitivität (zMPS; $F_{(29; 0,595)} = 6,95$; $p = 0,013$), der

in der Patientengruppe mit Zeichen einer zentralen Sensibilisierung bei Visite 1 im Zeitverlauf sinkt, während er in der Patientengruppe ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierung bei Visite 1 diskret ansteigt. An beiden Untersuchungszeitpunkten unterschieden sich die z-Werte der mechanischen Schmerzsensitivität für die Gruppe mit und ohne zentrale Sensibilisierung (Visite 1: $2,03 \pm 0,74$ vs. $0,30 \pm 0,91$; $p < 0,001$; Visite 2: $1,20 \pm 0,90$ vs. $0,51 \pm 0,97$; $p < 0,05$). Der Zeitverlauf der Fragebogenergebnisse (Schmerzstärke, NRS-3; WOMAC; HADS; MOS-SS; SF-12; FFbH-OA; EQ-5D-3L; PD-Q) und der restlichen QST-Parameter unterschieden sich bei dem Innersubjektfaktor zentrale Sensibilisierung nicht ($p > 0,05$ für alle Berechnungen).

3.2.4. Vergleich der Patienten mit und ohne TJR

Die demographischen Daten der Patientenkohorten mit und ohne TJR, die an Visite 1 und 2 teilgenommen haben, unterschieden sich bei Visite 1 nicht (Tabelle 3.2). In den Schmerzstärken und Fragebogenergebnissen fanden sich bei Visite 1 nur zwei Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Schlafstörungen waren in der Patientengruppe, die eine konservative Behandlung erhalten haben, häufiger (94,4 % vs. 61,5 %; $p < 0,05$) und die Patienten, die im Verlauf eine Operation erhalten haben, hatten deutlich niedrigere Werte im FFbH-OA und somit eine stärkere Funktionseinschränkung ($50,93 \pm 17,54$ vs. $67,40 \pm 21,02$; $p = 0,025$; Tabelle A.13). Bei Visite 2 hatten die Patienten mit TJR im Vergleich zu den Patienten ohne TJR eine deutlich niedrigere durchschnittliche ($1,04 \pm 1,51$ vs. $2,67 \pm 2,20$; $p < 0,05$) und maximale Schmerzstärke ($2,42 \pm 2,75$ vs. $7,75 \pm 14,54$; $p < 0,05$) sowie einen niedrigeren Subscore Schmerz des WOMACs ($16,00 \pm 12,00$ vs. $30,83 \pm 18,00$; $p < 0,01$; Tabelle A.10). Ebenso war die durchschnittliche Schmerzveränderung (Δ NRS-3), in diesem Falle Schmerzreduktion, sowie die Funktionsverbesserung (Δ FFbH-OA) in der Gruppe mit Operation signifikant höher (Δ NRS-3: $-4,5 \pm 1,34$ vs. $-0,46 \pm 2,14$; $p < 0,001$; Δ FFbH-OA: $24,31 \pm 16,77$ vs. $5,76 \pm 10,86$; $p = 0,016$). Wie bei Visite 1 waren auch bei Visite 2 Schlafstörungen häufiger bei den Patienten ohne TJR vorhanden als bei denen mit Operation (88,9 % vs. 41,7 %; $p < 0,01$). Im PD-Q hatten bei Visite 2 die Patienten mit TJR einen niedrigeren Gesamtscore ($6,81 \pm 3,92$ vs. $11,94 \pm 7,11$; $p < 0,05$), sowie einen niedrigeren Subscore für Druckschmerz ($1,42 \pm 1,04$ vs. $2,28 \pm 1,13$; $p < 0,05$), während in der Gruppe ohne TJR die Anzahl des klinisch-relevanten Symptoms „Brennen“ deutlich häufiger war (33,3 % vs.

0,0 %; $p < 0,05$). Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die psychische Gesundheit fanden sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne TJR bei Visite 2.

In der Varianzanalyse zeigten sich signifikante Unterschiede des Zeitverlaufs für die Parameter Schmerz (NRS-3; $F_{(29; 2,823)} = 12,343$; $p = 0,001$), Funktionalität (FFbH-OA; $F_{(28; 80,159)} = 18,566$, $p < 0,001$), PainDETECT® Score (PD-Q; $F_{(28; 9,056)} = 4,468$; $p = 0,044$) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-3L; $F_{(29; 0,714)} = 8,173$; $p = 0,008$) mit dem Innersubjektfaktor TJR. Somit zeigte der Zeitverlauf der Patienten mit TJR eine Schmerzreduktion und deutliche Verbesserung der Funktionalität, während der Zeitverlauf der Patienten ohne TJR lediglich eine diskrete Schmerzreduktion und diskrete Verbesserung der Funktion aufwies. Der Zeitverlauf ergab für die Patienten mit TJR eine Verbesserung der Lebensqualität, derweil nahm die Lebensqualität der Patientin ohne TJR leicht ab. Im Zeitverlauf nahm der PD-Q der Patienten mit TJR ab, somit bestanden weniger Hinweise auf eine neuropathische Schmerzkomponente, während der PD-Q bei den Patienten ohne TJR nahezu unverändert blieb.

Im sensorischen Profil fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne TJR, weder an Visite 1, noch an Visite 2 (Abbildung 3.9 und Abbildung 3.10). An Visite 1 waren keine Unterschiede zwischen der Gruppe mit und ohne TJR hinsichtlich der Häufigkeiten der pathologischen Werte vorhanden (Abbildung 3.11). An Visite 2 waren jedoch signifikant häufigere pathologische Werte für die mechanische Schmerzschwelle (MPT) im Sinne einer Sensibilisierung in der Gruppe mit TJR im Vergleich zu den Patienten ohne TJR (Abbildung 3.12). Der Zeitverlauf der QST-Parameter unterschied sich bei dem Innersubjektfaktor TJR nicht ($p > 0,05$).

V1: Patients mit vs. ohne TJR

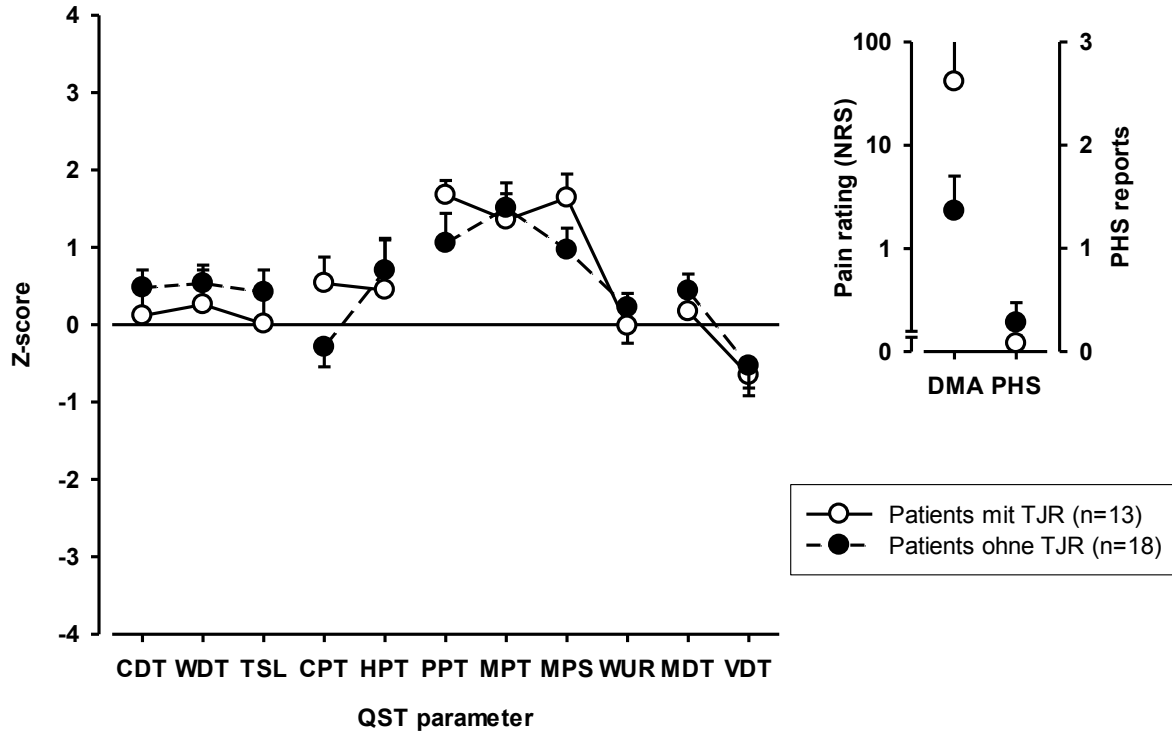


Abbildung 3.9.: QST Profil der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 1, die beiden Visiten teilgenommen haben; n = 31

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

V2: Patients mit vs. ohne TJR

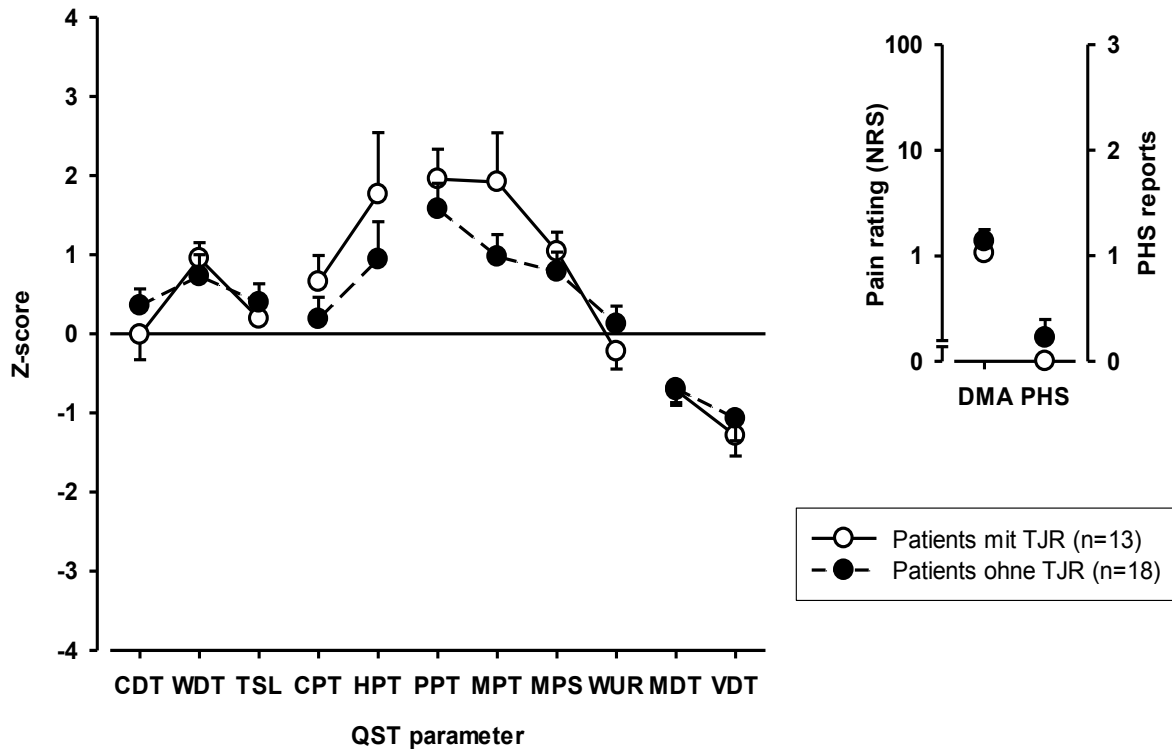


Abbildung 3.10.: QST Profil der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 2, die beiden Visiten teilgenommen haben; n = 31

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01

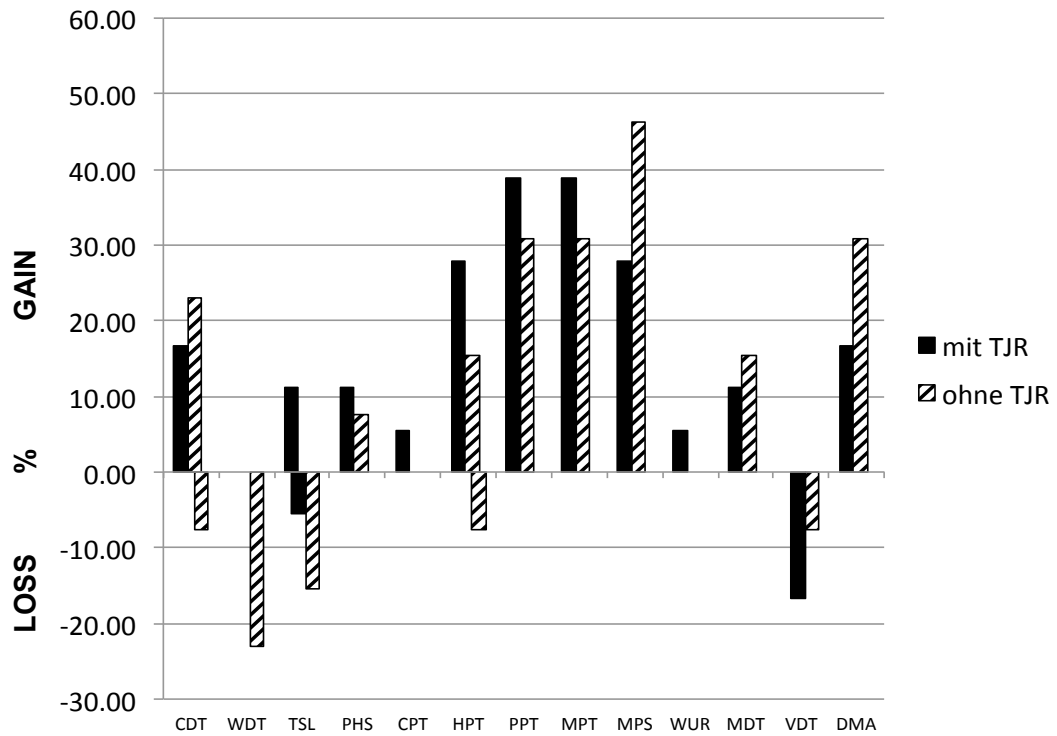


Abbildung 3.11.: Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 1; n = 31

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

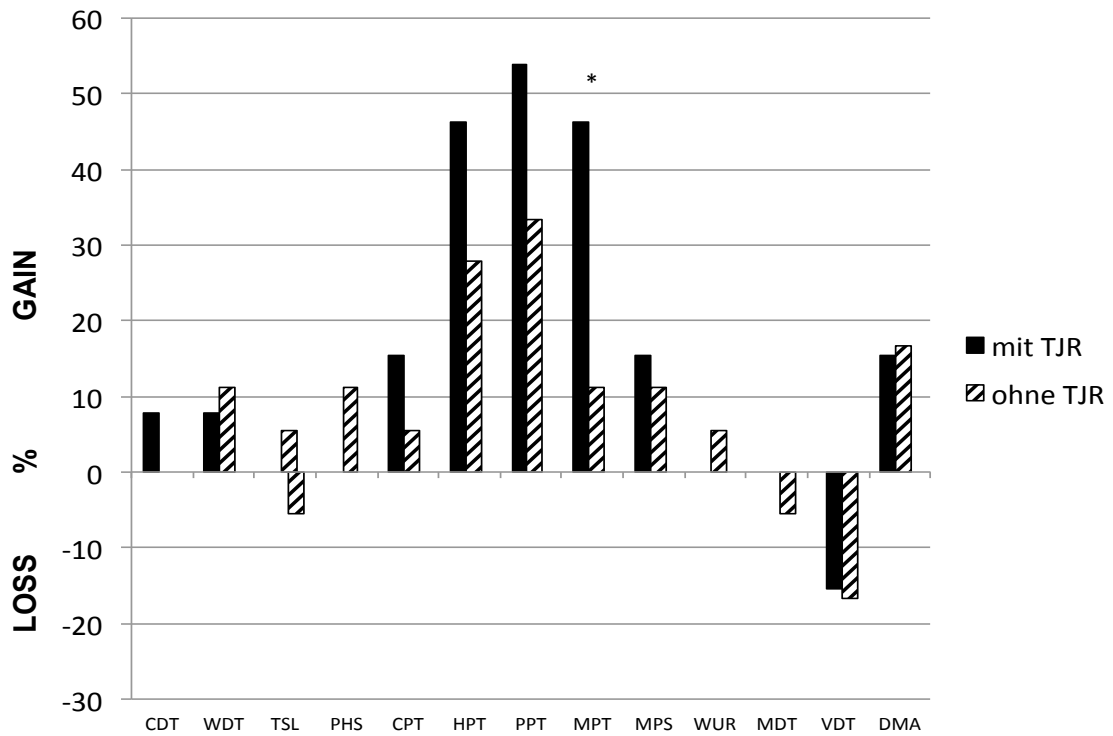


Abbildung 3.12.: Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 2 und 2; n = 31

CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01

3.3. Responderanalyse hinsichtlich Schmerzreduktion und Funktionalität

3.3.1. Patienten ohne TJR

Für die Gruppe der Patienten mit konservativer Behandlung zeigten sich Korrelationen der Veränderung der Schmerzstärke zu folgenden Parametern der Visite 1: durchschnittliche Schmerzstärke (NRS-3; $r = -0,571$, $p = 0,026$), minimale Schmerzstärke (NRS-3 min; $r = -0,645$, $p = 0,012$) und Dimension der Mobilität des EQ-5D-3L ($r = -0,594$, $p = 0,021$). Dies bedeutet, je höher die NRS-3 und minimale Schmerzstärke bei Visite 1 desto höher die Reduktion der Schmerzstärke von Visite 1 zu 2. Weiterhin weist eine höhere Einschränkung der Mobilität im EQ-5D-3L bei Visite 1 auf eine höhere Schmerzreduktion im Verlauf hin.

Es findet sich weiterhin eine Korrelation der Veränderung der Funktionalität zum Alter ($r = -0,0726$, $p = 0,004$), d.h. je jünger die Patienten bei Visite 1 desto höher die Verbesserung der Funktion.

3.3.2. Patienten mit TJR

Für die Gruppe der Patienten mit operativer Behandlung zeigten sich Korrelationen der Veränderung der Schmerzstärke zu folgenden Parametern der Visite 1: Dimension der Mobilität ($r = 0,866$, $p = 0,003$) und der Allgemeinen Tätigkeiten des EQ-5D-3L ($r = 0,0866$, $p = 0,003$), HADS Subscore Depression ($r = 0,908$, $p = 0,001$) sowie dem FFbH-OA ($r = -0,781$, $p = 0,011$). Hier weisen also niedrige Einschränkungen der Mobilität und der Allgemeinen Tätigkeiten basierend auf dem EQ-5D-3L, die Abwesenheit depressiver Symptomatik, sowie geringe Funktionseinschränkung im FFbH-OA bei Visite 1 auf eine stärkere Schmerzreduktion hin.

Der Mittelwert der *Subjektiven Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* betrug $7,92 \pm 1,40$ (Bereich 5 - 10). Es konnte kein Zusammenhang der *subjektiven Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* und der Schmerzstärke ($r = -0,234$, $p = 0,233$) oder Funktionalität (FFbH-OA, $r = 0,352$, $p = 0,131$) bei Visite 2 gefunden werden. Es zeigte sich jedoch eine signifikante moderate bis starke Korrelation der *subjektiven Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* und der Differenz der Funktionalität von Visite 1 zu Visite 2 im FFbH-OA ($r = 0,691$, $p = 0,029$), d.h. je größer die

Funktionsverbesserung, desto höher die *subjektive Gesamtzufriedenheit mit dem Gelenkersatz*. Einen Zusammenhang zwischen Differenz der Schmerzstärke und der *subjektiven Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* wurde nicht gefunden ($r = -0,286$, $p = 0,246$).

Hinsichtlich der Werte, die sich in der QST von Visite 1 zu Visite 2 veränderten, fand sich eine negative Korrelation zwischen der *subjektiven Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* und der z-Werte der Hitzeschmerzschwelle (HPT, $r = -0,572$, $p = 0,026$) bei Visite 2, d.h. je höher die Hitzeschmerzschwelle nach TJR, desto höher die *subjektive Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz*. Für die anderen, sich nach TJR veränderten QST Parameter (MPS, DMA, MDT, VDT) wurde kein Zusammenhang mit der *subjektiven Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* gefunden.

4. Diskussion

Die Hauptergebnisse der Arbeit sind:

(A) In der QST haben viele OA-Patienten somatosensorische Auffälligkeiten im Gebiet des übertragenen Schmerzes am Oberschenkel. Diese Auffälligkeiten sind vorwiegend ein “Gain of Function” im Sinne einer thermischen und/oder mechanischen Hyperalgesie. 85,7 % der untersuchten Patienten ($n = 42$) zeigten mindestens einen pathologischen Parameter in der QST-Untersuchung.

(B) Zentrale Sensibilisierungsprozesse, definiert durch eine erhöhte mechanische Schmerzsensitivität (MPS), eine reduzierte mechanische Schmerzschwelle (MPT) und/oder das Vorhandensein von mechanisch dynamischer Allodynie (DMA), sind bei 44,9 % der Patienten vorhanden. Im Vergleich der Patienten mit und ohne zentrale Sensibilisierungsprozesse haben Patienten mit zentraler Sensibilisierung mehr Schmerzen.

(C) Nach Gelenkersatzoperation zeigte sich eine Verbesserung der QST-Parameter, welche auf zentrale Sensibilisierungsprozesse hinweisen sowie entsprechend eine Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung. Demgegenüber zeigten sich unveränderte Ergebnisse für die Lebensqualität sowie eine erhöhte Hitzeschmerzsensitivität und stärkerer Verlust der taktilen Wahrnehmung.

(D) Bei konservativer Behandlung prädisponierten hohe Ausgangsschmerzstärken und eine höhere Einschränkung der Mobilität für eine Schmerzreduktion im Krankheitsverlauf. Außerdem war niedriges Alter hinweisend für eine Funktionsverbesserung bei konservativer Therapie.

(E) Wenig Einschränkung der Mobilität und bei allgemeinen Tätigkeiten im EQ-5D-3L, die Abwesenheit von Hinweisen einer Depression im HADS sowie wenig Funktionseinschränkung im FFbH-OA waren prognostisch positive Faktoren im Hinblick auf Schmerzreduktion nach TJR.

(F) Die *subjektive Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* stand nicht im Zusammenhang mit

der absoluten Schmerzstärke nach Operation oder Veränderung der Schmerzstärke und ebenso nicht mit dem absoluten Wert der Funktion nach der Operation, sondern korrelierte moderat bis stark mit dem Ausmaß der Funktionsverbesserung (Δ FFbH-OA) nach TJR. Weiterhin steht die *subjektive Gesamtzufriedenheit mit Gelenkersatz* in Zusammenhang mit der Erhöhung der Hitzeschmerzschwelle.

4.1. Hypothese 1

Es gibt einen Unterschied hinsichtlich Schmerzintensität, demographischen Charakteristika, Funktionalität, Lebensqualität und psychischer Gesundheit zwischen den Patienten, die im QST Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse haben, und den Patienten ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse im QST zu Ungunsten der Patienten mit zentraler Sensibilisierung.

In dem untersuchten Patientenkollektiv finden sich insbesondere Hinweise für das Vorhandensein zentraler Sensibilisierungsprozesse. Zentrale Sensibilisierungsprozesse beinhalten die Entkoppelung der Stimulus-Antwort-Beziehung, die üblicher Weise nozizeptive Schmerzen definiert [79]. Etwa die Hälfte der untersuchten Patienten zeigen Hinweise auf zentrale Sensibilisierung, ein Ergebnis übereinstimmend mit den vorherigen Untersuchungen von Bossmann et al. und Arendt-Nielsen et al. [31, 80]. Jedoch ist zu beachten, dass sich diese Studien gegenüber der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Parameter, auf dessen Grundlage die zentrale Sensibilisierung definiert wurde, unterscheiden. So wurden in diesen Arbeiten die temporäre Summation (WUR) und disseminierte Reduktion der Druckschmerzschwelle (PPT) für die Definition herangezogen, während in der vorliegenden Arbeit mechanische Allodynie/Hyperalgesie (MPS, MPT, DMA) zentrale Sensibilisierungsprozesse definieren. Fingleton et al. beschrieben in einem Review anhand einer Meta-Analyse, dass zentrale Sensibilisierung basierend auf disseminierter, über das betroffene Areal hinausgehende Reduktion der Druckschmerzschwelle und verminderter Hitzeschmerzschwellen, in vielen OA Studien beobachtet wird [30]. Weiterhin wurde in der Untersuchung geschlossen, dass das Vorhandensein von zentraler Sensibilisierung mit der Schwere der Arthrosebeschwerden in Zusammenhang stehen könnte. Diese Hypothese kann von

den Daten der vorliegenden Arbeit anhand der Korrelation der Druckschmerzschwelle (PPT) und des WOMAC-Gesamtscores unterstützt werden. Hochman et al. hingegen führen an, dass Patienten mit einem höheren modifizierten PainDETECT® Score mit einer höheren Odds-Ratio für das Vorhandensein zentraler Sensibilisierung assoziiert sind, unabhängig von der Schmerzintensität oder depressiver Verstimmung. Aufgrund dessen wurden Fragebögen als hilfreich in der Erkennung neuropathischer Schmerzphänotypen in Klinik und Studien empfohlen [35]. In dieser Arbeit können keine Unterschiede in den PDQ-Scores zwischen Patientengruppen mit und ohne zentrale Sensibilisierung gefunden werden. Diese Divergenz kann durch Unterschiede der genutzten QST-Parameter, die zur Definition der zentralen Sensibilisierung herangezogen wurden, sowie unterschiedliche statistische Herangehensweisen erklärt werden. Dieser Unterschied der Herangehensweise kommt zustande, da es bislang keine validierte Definition, Methode oder Richtlinien zur Diagnosestellung der zentralen Sensibilisierung gibt [81]. In dieser Arbeit wurde eine striktere Definition der zentralen Sensibilisierung angewendet.

Die eingangs aufgestellte Hypothese, dass es einen Unterschied gibt hinsichtlich Schmerzintensität, demographischen Charakteristika, Funktionalität, Lebensqualität und psychischer Gesundheit zwischen den Patienten, die im QST Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse haben, und den Patienten ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse im QST zu Ungunsten der Patienten mit zentraler Sensibilisierung, kann anhand der vorliegenden Arbeit nur teilweise angenommen werden.

Im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Hinweise für zentrale Sensibilisierungsprozesse im QST können signifikante Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen, minimalen und maximalen Schmerzintensität mit höheren Intensitäten in der Patientenkohorte mit Hinweisen für zentrale Sensibilisierung gefunden werden. Somit scheint die Schmerzintensität ein zentraler Faktor für zentrale Sensibilisierungsprozesse zu sein, der mit diesem Phänomen in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden kann. Es zeigt sich eine Korrelation von zentraler Sensibilisierung mit dem Alter, Patienten mit Zeichen einer zentralen Sensibilisierung im QST waren älter. Diese Erkenntnis wurde bislang in der Literatur, insbesondere auch der mögliche zugrundeliegende Pathomechanismus, nicht systematisch untersucht. Ein mit dem Alter zunehmender Funktionsverlust absteigender Schmerz-kontrollierender Systeme könnte ursächlich hierfür dis-

kutiert werden. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht in Bezug auf Erkrankungsdauer, Funktionseinschränkung, Schlafstörungen und Lebensqualität. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Neogi et al. [82], welche zeigen konnten, dass zentrale Sensibilisierungsprozesse eher mit Schmerzintensität assoziiert sind als mit Schmerzchronifizierung im Sinne der Schmerz- und Erkrankungsdauer. Arendt-Nielsen et al. berichteten vergleichbare Ergebnisse bei der Messung der Schmerzintensität und der Druckschmerzschwellen bei Patienten mit schmerzhafter Gonarthrose [31]. Darüber hinaus scheint es von einem pathophysiologischen Ansatz plausibel, dass mehr zentrale Phänomene auftreten je stärker der periphere Input ist [83].

Yarnitzky et al. definiert ein pro-nozizeptives Schmerzprofil und ein anti-nozizeptives Schmerzprofil. Während das pro-nozizeptive Schmerzprofil durch einen Phänotyp charakterisiert ist, bei dem der Patient mit einer höheren Wahrscheinlichkeit schwerwiegende, starke Schmerzen entwickelt, eine höhere Prävalenz von Schmerzsyndromen hat und insgesamt mehr Schmerzen ertragen muss, ist das anti-nozizeptive Schmerzprofil durch einen Phänotyp gekennzeichnet, der weniger wahrscheinlich unter ernsthaften, starken, andauernden Schmerzen leidet [84]. Man kann nun spekulieren, ob das Vorhandensein von zentralen Sensibilisierungsprozessen bei Patienten mit Arthrose ein pro-nozizeptives Profil aufdeckt. In der Literatur finden sich zunehmend Hinweise für das Vorhandensein einer neuropathischen Schmerzkomponente bei Patienten mit Arthrose [27]. Die Frage nach einer neuropathischen Schmerzkomponente bei der Arthrose lässt sich anhand der dargestellten Ergebnisse anhand zentraler Sensibilisierungsprozesse nicht ausreichend klären. Zentrale Sensibilisierung ist sicherlich ein neuropathisches Phänomen, da es hierbei zu Veränderungen im zentralen Nervensystem kommt [85], dennoch erfüllt es nicht die klaren von der IASP definierten Diagnosekriterien von neuropathischen Schmerzen [4].

4.2. Hypothese 2

Die operierte Patientenkohorte weist in Visite 1 stärkere Schmerzen, größere Einschränkung der Funktionalität und Lebensqualität, sowie mehr psychische Beeinträchtigungen auf, im Vergleich zur konservativ behandelten Patientenkohorte.

Diese Hypothese, kann für die Aspekte der Schmerzintensität und der Funktionalität angenommen werden. So hatten die Patienten mit TJR im Verlauf eine höhere durchschnittliche und maximale Schmerzintensität, sowie stärkere Einschränkungen der Funktionalität im FFbH-OA, WOMAC und SF-12 Subskala *Körperliche Funktionsfähigkeit*. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf psychiatrische Co-Morbiditäten, Schlafstörungen, Lebensqualität und mögliche neuropathische Schmerzkomponente. Einschränkungend zu diesen Ergebnissen muss berücksichtigt werden, dass die Patienten der entsprechenden Behandlung nicht randomisiert zugeführt wurden, sondern aufgrund unabhängiger, ärztlicher Entscheidungen ihre Therapie erhalten haben. Somit bestanden bei Visite 1 schon inhomogene Patientenkohorten. Die genauen Gründe für die Entscheidung für eine TJR wurden nicht erfasst. Es ist anzunehmen, dass starke Schmerzen und eine starke Funktionseinschränkung maßgeblich zur Operationsindikation beigetragen haben.

4.3. Hypothese 3

Die thermischen, mechanischen, und taktilen Parameter des sensorische Profils unterscheiden sich in der konservativen und operierten Patientengruppen zum Zeitpunkt der Visite 1 nicht. QST-Parameter für zentrale Sensibilisierung (Allodynie, Pinprickhyperalgesie) finden sich signifikant häufiger in der operierten Gruppe.

Das sensorische Profil und die Häufigkeiten pathologischer QST-Werte legen nahe, dass die Integrität der thermischen, mechanischen, taktilen Nervenfasern der beiden Patientengruppen identisch waren. Lediglich in der Gruppe mit TJR wurde häufiger eine Wärmehypästhesie im Vergleich zu den Patienten ohne TJR nachgewiesen. Möglicherweise besteht hier ein ähnliches Phänomen wie die Schmerzinduzierte-Hypästhesie im Sinne einer Schmerzinduzierten-Thermhypästhesie für warme Reize aufgrund der deutlich höheren Schmerzintensitäten in der TJR Gruppe [86, 87].

4.4. Hypothese 4

Patienten mit TJR zeigen eine Verbesserung der erhobenen Parameter in Visite 2, während es bei den konservativ behandelten Patienten zu keiner relevanten Veränderung kommt.

4.4.1. Änderungen der Fragebogenergebnisse und der QST-Parameter nach TJR

Auf Grundlage der erhobenen Daten konnte bei Patienten mit TJR eine signifikante Schmerzreduktion, sowie eine signifikante Verbesserung der Funktion auf Grundlage des WOMAC, FFbH-OA und SF-12 Subskala *Körperliche Funktionsfähigkeit* nachgewiesen werden. Eine Veränderung der Lebensqualität nach TJR konnte anhand der absoluten Werte interessanterweise nicht nachgewiesen werden. Zwei der drei QST Parameter, die hinweisend auf zentrale Sensibilisierungsprozesse sind, verändern sich nach TJR im dem Sinne, dass zentrale Sensibilisierung zurück geht. Im Hinblick auf die begleitende Reduktion der Schmerzintensität nach TJR wird erneut die entscheidende Rolle der Schmerzintensität in der Generierung und der Aufrechterhaltung zentraler Sensibilisierungsphänomene deutlich. Kosek et al. konnte - passend zu diesen Ergebnissen - bereits zeigen, dass sich auffällige QST-Parameter nach erfolgreicher Behandlung bei OA-Patienten normalisieren [88]. Die Beobachtung, dass nach TJR ein Verlust der taktilen Wahrnehmung sowie eine erhöhte Hitzeschmerzsensitivität auftreten, kann durch die Aktivierung peripherer Schmerzmechanismen als Konsequenz des Gewebeschadens durch die Operation, z.B. Schädigung kutaner Nervenfasern, erklärt werden. Bei den untersuchten Patienten geht nach TJR die zentrale Sensibilisierung zurück. Somit normalisiert sich die Fehlfunktion der zentralen Schmerzverarbeitungsprozesse durch die Abwesenheit der anhaltenden peripheren Nozizeptorerregung. Ergebnisse zum Rückgang zentraler Sensibilisierungsphänomene in Abwesenheit des peripheren Inputs konnten analog von anderen Arbeitsgruppen erhoben werden [89, 90].

4.4.2. Änderungen der Fragebogenergebnisse und der QST-Parameter ohne TJR

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich bei den Patienten ohne TJR Schmerzstärke, Funktionalität, Lebensqualität und die weiteren untersuchten Komorbiditäten wie Schlafstörungen

und psychische Erkrankungen nicht relevant verändern. Auch die Schmerzqualität und die Hinweise auf das Vorhandensein neuropathischer Schmerzkomponenten verändern sich anhand der Fragebogenergebnisse nicht. Im QST konnte lediglich eine verminderte Kälteschmerzschwelle und eine verminderte taktile Wahrnehmung festgestellt werden. Die reduzierte taktile Wahrnehmung ist vereinbar mit dem bereits beschriebenen Phänomen der schmerzinduzierten Hypästhesie [91, 92, 86, 87]. Eine verminderte Kälteschmerzschwelle, also eine Sensibilisierung, könnte möglicherweise durch den fortschreitenden Krankheitsprozess im Sinne einer peripheren Sensibilisierung erklärt werden. Unterstützend für die Ergebnisse der konservativ behandelten Patientenkohorte im zeitlichen Verlauf haben Crawford et al. in ihrer Übersichtsarbeit beschrieben, dass eine konservative Arthrotherapie langfristig keine bedeutende Verbesserung der Schmerzsituation oder der Funktionalität erbringt [40].

4.4.3. Vergleich der Patienten mit und ohne TJR im Zeitverlauf

Der Zeitverlauf der Parameter Schmerzintensität, Funktionalität, Lebensqualität und PainDETECT® unterschied sich zwischen den Patienten mit und ohne TJR. Insgesamt zeigte der Zeitverlauf eine Verbesserung dieser Parameter für die Patienten mit TJR. Dennoch konnte ein Vergleich der absoluten Werte zwischen den Gruppen nur signifikante Unterschiede für die Parameter Schmerzintensität an Visite 2, Funktionalität an Visite 1 und PD-Q an Visite 2 darstellen. Durch die Behandlung mit TJR werden somit die Unterschiede der Funktion, die bei Visite 1 bestanden haben, wieder ausgeglichen. Zusätzlich scheinen die Schmerzen durch Behandlung mit TJR deutlich abzunehmen, bei gleichem Ausgangsniveau. Ebenso nimmt eine mögliche neuropathische Schmerzkomponente ab. Erstaunlich ist, dass die absoluten Werte der Parameter der Lebensqualität im Gruppenvergleich keine Unterschiede aufweisen. Wie bereits von Giertmühlen et al. gezeigt, werden Schmerz- und Symptomintensitäten, Funktionalität und Lebensqualität nicht unbedingt im Zusammenhang miteinander angegeben [93]. Die Gründe für diese Beobachtung sind bislang ungeklärt. Möglicherweise spielen psychosoziale und soziokulturelle Faktoren wie familiäres, soziales, kulturelles und professionelles Umfeld hierbei eine wichtige Rolle.

4.5. Hypothese 5

Die subjektive Zufriedenheit mit der Therapie des Gelenkersatzes korreliert signifikant mit der Reduktion der Schmerzen sowie der Verbesserung der Funktionalität und Lebensqualität - Mögliche Prädiktoren für ein gutes Outcome

4.5.1. Ohne TJR

Bei der Suche nach möglichen Prädiktoren für ein gutes Outcome konnte eine Korrelation von Schmerzstärke bei Visite 1 mit der Veränderung der Schmerzstärke gefunden werden. Dieses Ergebnis kann mit dem „Regression zur Mitte-Phänomen“ erklärt werden. Dies bedeutet, dass Patienten mit hohen Ausgangswerten eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Parameter haben. Weiterhin suggerieren die Ergebnisse, dass je jünger die Patienten sind, desto größer die Verbesserung der Funktionalität sein kann. Dies kann durch bessere Kompensationsmechanismen bei funktionellen Einschränkungen im jüngeren Alter, leichteren Zugang zu nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen wie Physiotherapie [94], aber auch die Abwesenheit weiterer altersbedingter Co-Morbiditäten bedingt sein.

4.5.2. Mit TJR

Die *subjektive Zufriedenheit mit dem Gelenkersatz* scheint nicht mit dem absoluten Wert der Funktionalität in Verbindung zu stehen, sondern mit dem Ausmaß der Verbesserung im Verhältnis zum Ausgangswert. Also scheinen Patienten, die vor einer Operation eine sehr starke Funktionseinschränkung hatten, trotz einer verbleibenden leichten Funktionseinschränkung nach der Operation mit dem Gelenkersatz subjektiv zufrieden zu sein, solange eine Verbesserung erreicht wurde. Erstaunlich ist, dass kein Zusammenhang der *subjektiven Zufriedenheit mit Gelenkersatz* und der Schmerzintensität bzw. der Veränderung der Schmerzintensität gefunden werden konnte. Dennoch wurde in vorangegangenen Studien bereits eine nur schwach ausgeprägte Korrelation zwischen subjektiven und objektiven Outcome-Parametern gefunden [95, 96].

Ein Zusammenhang mit einer höheren Hitzeschmerzschwelle und der *subjektiven Zufriedenheit mit Gelenkersatz* konnte gefunden werden. Im Patientengesamtkollektiv der Arthrosepatienten

konnte eine verminderte Hitzeschmerzschwelle gefunden werden, im Sinne einer peripheren Sensibilisierung. Dies kommt möglicherweise durch entzündliche Krankheitsaktivität zustande. Eine hohe Hitzeschmerzschwelle nach TJR kann nun hinweisend auf das Sistieren der peripheren Sensibilisierung oder auch eine Deafferenzierung durch Operation hindeuten. In jedem Fall scheint jedoch die Verminderung der negativen Sensation Schmerz durch Hitzeeinwirkung einen relevanten Beitrag zum subjektiven Wohlbefinden nach TJR zu haben.

In der Patientenkohorte mit TJR wurde eine Korrelation zwischen dem HADS-Subscore für Depression und der Veränderung der Schmerzstärke festgestellt, d.h. je höher die Wahrscheinlichkeit einer depressiven Störung, desto niedriger die zu erwartende Schmerzreduktion. Dieses Erkenntnis ist übereinstimmend mit den Ergebnissen von Reimer et al., welche zeigten, dass starke Hinweise für das Vorliegen einer Depression mit einem geringen Behandlungsansprechen assoziiert sind [97].

Lundblad et al. zeigten, dass Hinweise auf zentrale Schmerzsensibilisierungsprozesse vor einer Operation mit einem weniger gutem Ergebnis der Operation verbunden sein könnten [98]. In der vorliegenden Patientenkohorte zeigte sich nach TJR eine signifikante Reduktion der MPS und DMA, also eine Reduktion der mechanischen Schmerzsensitivität und der dynamisch mechanischen Allodynie. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass zentrale Sensibilisierungsprozesse nach erfolgreicher Behandlung zurückgehen. Mit der Frage nach den hierbei auftretenden Mechanismen wurde sich bereits intensiv auseinandergesetzt und verbleibt jedoch zum jetzigen Zeitpunkt ungeklärt, wie von Yarnitzsky et al. beschrieben [84].

4.6. Limitationen und Forschungsausblick

Die Hauptlimitation dieser Arbeit ist die geringe Größe der Studienpopulation. Dies ist dem komplexen und zeitaufwändigen Studiendesign geschuldet. Weiterhin wurden die Studienteilnehmer aufgrund des Charakters einer Beobachtungsstudie nicht anhand der Behandlungsoptionen randomisiert, so dass eine Inhomogenität der beiden Patientengruppen mit und ohne TJR von Beginn vorhanden war, nämlich, dass Patienten, die im Verlauf eine TJR erhielten, stärker betroffen waren. Um den genauen Einfluss der Behandlung zu analysieren sind daher weitere Untersuchun-

gen im Sinne randomisierter Studien nötig. Bei der QST ist die PPT der einzige Parameter, der tief-somatische Strukturen abbildet [99]. Dennoch scheint die QST nur bedingt geeignet zu sein, die Veränderung der tief-somatischen Strukturen, die bei der Generierung des Arthroseschmerzes maßgeblich beteiligt sein sollen, abzubilden, da nur 27 % der untersuchten Patienten einen „gain of function“ im Sinne einer Druckschmerzhyperalgesie aufwiesen [100]. Die Untersuchung und Analyse von Veränderungen, die sich in diesen Bereichen in direkter Nähe zum erkrankten Gelenk abspielen, würde die Möglichkeit weiterer Einblicke in die Entstehung des Arthroseschmerzes bieten, als es uns aktuell durch die Analyse der kutanen Nervenfasern mittels QST möglich ist. Dennoch konnten in der vorliegenden Arbeit bereits durch die Analyse der Veränderungen der kutanen Nervenfasern im Areal des übertragenen Schmerzes Hinweise auf zentrale Sensibilisierungsprozesse bei Arthrosepatienten gezeigt werden. Insgesamt muss weiterhin berücksichtigt werden, dass die erhobenen Daten auf subjektiven Ratings basieren, die anhand von Fragebogenergebnissen und der Untersuchung mittels QST, das als psycho-physikalisches Verfahren keine objektiven Messwerte abbildet, erfasst wurden.

5. Zusammenfassung

Die Osteoarthrose ist eine der häufigsten chronischen, degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates. Eine konservative Therapie kann bislang keine langfristige Symptomlinderung erreichen und den Krankheitsprozess nicht aufhalten. Bislang wurde angenommen, dass die Schmerzentstehung der Arthrose rein nozizeptiv ist. Eine genaue Analyse des somatosensorischen Phänotyps hinsichtlich Funktionsverlust oder Sensitivierung ermöglicht die Quantitative Sensorische Testung (QST) und erlaubt Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Pathophysiologie.

Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung des sensorischen Phänotyps und Analyse hinsichtlich Schmerzintensität, demographischen Charakteristika, Funktionalität, Lebensqualität und psychischer Gesundheit von Patienten mit Arthrose. Weiterhin sollten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne zentrale Schmerzsensibilisierungsprozesse sowie die konservativ und operativ behandelten Patienten, einerseits innerhalb der Gruppen longitudinal und andererseits im Gruppenvergleich, analysiert werden.

Die Studie bestand aus zwei Untersuchungszeitpunkten (Visite 1 und Visite 2), an denen nach Erhebung der Anamnese, demographischen Daten und Schmerzintensität, eine QST im Areal des übertragenden Schmerzes am Oberschenkel durchgeführt wurde. Weiterhin wurden validierte Fragebögen eingesetzt zur Erfassung der Funktionalität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, psychischen Gesundheit, Qualität des Schlafs und Schmerzcharakteristika. 49 Patienten mit Cox- oder Gonarthrose haben an dieser Studie teilgenommen. 31 der Patienten haben auch an Visite 2, teilgenommen; 13 dieser Patienten erhielten zwischenzeitlich eine Gelenkersatzoperation, deren Indikation unabhängig von dieser Studie gestellt wurde.

Das somatosensorische Profil der Arthrosepatienten war charakterisiert durch eine Sensibili-

sierung im Sinne einer thermischen und/oder mechanischen Hyperalgesie. Fast die Hälfte der untersuchten Patienten wiesen Zeichen einer zentralen Schmerzsensibilisierung auf. Diese Patienten hatten stärkere Schmerzen als Patienten ohne zentrale Sensibilisierung. Hinsichtlich Erkrankungsdauer, Häufigkeiten der charakteristisch neuropathischen Symptome, Funktionseinschränkung, Schlafstörungen, Psychische Gesundheit sowie Lebensqualität fanden sich keine Unterschiede.

Die Patienten, die im Verlauf eine Gelenkersatzoperation erhielten, hatten bei Visite 1 mehr Schmerzen und stärkere Funktionseinschränkungen als die Patienten mit konservativer Therapie; Unterschiede der Lebensqualität oder psychischen Gesundheit sowie im sensorischen Profil der Patientengruppen konnten nicht gefunden werden. Nach Gelenkersatzoperation nahmen die Schmerzintensität und die zentrale Sensibilisierung ab. Anhand dieses Ergebnisses und dem Vergleich der Patienten mit und ohne zentrale Sensibilisierung ist anzunehmen, dass die Schmerzintensität ein Hauptfaktor in der Generierung dieser zentralen Sensibilisierungsprozesse ist und analog die Verminderung der Schmerzintensität eine zentrale Rolle bei der Reduktion zentraler Sensibilisierung spielt. Für die Patienten mit konservativer Therapie konnte, abgesehen von einer verminderten Kälteschmerzschwelle und einer verminderten taktilen Wahrnehmung, keine Veränderung im Verlauf in den Ergebnissen der QST und den Fragebogenergebnissen gefunden werden. Bemerkenswert ist, dass sich ein Zusammenhang mit der subjektiven Zufriedenheit mit dem Gelenkersatz und dem Ausmaß der Funktionsverbesserung nach der Behandlung fand, aber nicht mit der Schmerzreduktion oder den Schmerzen nach der Behandlung. Das Vorhandensein einer depressiven Störung bei Visite 1 war mit einer geringeren Schmerzreduktion nach operativer Behandlung und somit einem geringeren Behandlungsansprechen verbunden.

Zusammenfassend fand sich bei Arthrosepateuten hinsichtlich der sensorischen Auffälligkeiten insbesondere eine Überempfindlichkeit gegen Hitze und mechanische Reize, wobei ein substanzieller Prozentsatz der Patienten Zeichen einer zentralen Sensibilisierung aufwies und dies mit der angegebenen Schmerzintensität korrelierte.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Merskey H, Bogduk N. CLASSIFICATION OF CHRONIC PAIN Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- [2] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–1635.
- [3] Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14–27.
- [4] Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204–2205.
- [5] Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(2):95–106.
- [6] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807–819.
- [7] Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010;150(3):439–450.

- [8] Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231–243.
- [9] Susser E, Sprecher E, Yarnitsky D. Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain*. 1999;122 (Pt 2):239–246.
- [10] Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(7):437–441.
- [11] Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145–1153.
- [12] Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: Robert Koch Institut; 2015.
- [13] Rabenberg M. Arthrose. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 54. Berlin: Robert Koch Institut; 2013.
- [14] Bleß HH, Kip M, editors. Weißbuch Gelenkersatz. Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg; 2017.
- [15] Scott DL. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis. In: McMahon M, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack’s Textbook of Pain*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 653–667.
- [16] Kellgren JH, Lawrence JS. The epidemiology of chronic rheumatism: atlas of standard radiographs. vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific; 1963.
- [17] Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1513–1517.
- [18] Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK, Eskehave TN, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, et al. A mechanism-based pain sensitivity index to characterize knee osteoarthritis patients with different disease stages and pain levels. *Eur J Pain*. 2015;19(10):1406–1417.

- [19] Hunter DJ, Guermazi A, Roemer F, Zhang Y, Neogi T. Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1170–1178.
- [20] Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ*. 2012;345:e5339.
- [21] Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039–1049.
- [22] Schaible HG. Basic mechanisms of deep somatic pain. In: McMahon M, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 621–633.
- [23] Martindale JC, Wilson AW, Reeve AJ, Chessell IP, Headley PM. Chronic secondary hypersensitivity of dorsal horn neurones following inflammation of the knee joint. *Pain*. 2007;133(1-3):79–86.
- [24] Neugebauer V, Schaible HG. Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cat's knee. *J Neurophysiol*. 1990;64(1):299–311.
- [25] Arendt-Nielsen L, Skou ST, Nielsen TA, Petersen KK. Altered Central Sensitization and Pain Modulation in the CNS in Chronic Joint Pain. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(4):225–234.
- [26] Im HJ, Kim JS, Li X, Kotwal N, Sumner DR, van Wijnen, A J , et al. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):2995–3005.

- [27] Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, Kitas GD, Raphael JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):145–154.
- [28] Ashraf S, Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(5):573–580.
- [29] Lluch Girbes E, Duenas L, Barbero M, Falla D, Baert IA, Meeus M, et al. Expanded Distribution of Pain as a Sign of Central Sensitization in Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Phys Ther*. 2016;96(8):1196–1207.
- [30] Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(7):1043–1056.
- [31] Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573–581.
- [32] Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, Carr AJ, Chizh B, Chessell I, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1226–1234.
- [33] Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1019–1023.
- [34] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1–32.
- [35] Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1236–1242.
- [36] Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):647–654.

- [37] Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res*. 2005;17(4):255–263.
- [38] Nguyen UD, Ayers DC, Li W, Harrold LR, Franklin PD. Preoperative Pain and Function: Profiles of Patients Selected for Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;.
- [39] Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–474.
- [40] Crawford DC, Miller LE, Block JE. Conservative management of symptomatic knee osteoarthritis: a flawed strategy? *Orthop Rev (Pavia)*. 2013;5(1):e2.
- [41] Maradit Kremers H, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, et al. Prevalence of Total Hip and Knee Replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(17):1386–1397.
- [42] Singh JA. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:80–85.
- [43] Lingard EA, Katz JN, Wright EA, Sledge CB. Predicting the outcome of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(10):2179–2186.
- [44] Bellamy N, Wilson C, Hendrikz J. Population-based normative values for the Western Ontario and McMaster (WOMAC) osteoarthritis index and the Australian/Canadian (AUSCAN) hand osteoarthritis index functional subscales. *Inflammopharmacology*. 2010;18(1):1–8.
- [45] Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, et al. [Evaluation of a German version of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) Arthrosis Index]. *Z Rheumatol*. 1996;55(1):40–49.
- [46] Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index. User Guide X; 2012.

- [47] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70.
- [48] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77.
- [49] Herrmann-Lingen C, Buss U, RP S. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS - D). vol. 3., aktualisierte und neu normierte Auflage. Bern: Verlag Hans Huber; 2011.
- [50] Hays RD, Martin SA, Sesti AM, Spritzer KL. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Med.* 2005;6(1):41–44.
- [51] Spritzer KL, Hays RD. MOS Sleep Scale: A Manual for Use and Scoring. Los Angeles and CA; 2003.
- [52] Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey. Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z f Gesundheitswiss.* 1995;3:21–36.
- [53] Bullinger M, Kirchberger I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handlungsanweisungen. vol. 2. Hogrefe, Göttingen; 1998.
- [54] Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preferencebased single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):1115–1128.
- [55] Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Manual. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 2011.
- [56] Kohlmann T, Raspe H. [Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache]. *Rehabilitation (Stuttg).* 1996;35(1):I–VIII.
- [57] Kohlmann T, Richter T, Heinrichs K, Peschl U, Knahr K, Kryspinexner I. Entwicklung und Validierung des Funktionsfragebogens Hannover für Patienten mit Arthrosen der Hüft- und Kniegelenke. *DRV-Schriften.* 1999;12:40–42.

- [58] Bullinger M, Azouvi P, Brooks N, Basso A, Christensen AL, Gobiet W, et al. Quality of life in patients with traumatic brain injury-basic issues, assessment and recommendations. *Restor Neurol Neurosci.* 2002;20(3-4):111–124.
- [59] Rabin R, Charro Fd. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337–343.
- [60] Oemar M, Janssen B. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. *EQ-5D-5L User Guide Version 20.* 2013;.
- [61] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1911–1920.
- [62] Freynhagen R, Tolle TR, Gockel U, Baron R. The painDETECT project - far more than a screening tool on neuropathic pain. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(6):1033–1057.
- [63] Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain.* 2010;151(3):598–605.
- [64] Rolke R, Andrews K, Magerl W, Treede RD. Handlungsanweisungen für den Untersucher Eine standardisierte Testbatterie für die Quantitative Sensorische Testung nach den Regeln des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS). Lehrstuhl für Neurophysiologie and Universitätsmedizin Mannheim and Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; 2010.
- [65] Vollert J, Maier C, Attal N, Bennett, D L H , Bouhassira D, Enax-Krumova EK, et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain.* 2017;158(8):1446–1455.
- [66] Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain.* 2006;10(1):77–88.

- [67] Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*. 1995;60(3):329–332.
- [68] Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39(11):1071–1075.
- [69] Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O. von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain*. 2001;5(3):341–342.
- [70] Weinstein S. Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality: 195–222. In: *The Skin Senses*; 1968. .
- [71] Baumgartner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede RD. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*. 2002;96(1-2):141–151.
- [72] Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*. 1999;122 (Pt 12):2245–2257.
- [73] LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol*. 1991;66(1):190–211.
- [74] Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*. 1977;3(1):57–68.
- [75] Magerl W, Wilk SH, Treede RD. Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*. 1998;74(2-3):257–268.
- [76] Goldberg JM, Lindblom U. Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42(9):793–803.
- [77] Fagioli J, Wahren LK. Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J Neurol Sci*. 1981;51(1):11–27.

- [78] Leshner JM, Dreyfuss P, Hager N, Kaplan M, Furman M. Hip joint pain referral patterns: a descriptive study. *Pain Med.* 2008;9(1):22–25.
- [79] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S2–15.
- [80] Bossmann T, Brauner T, Michel B. Pain profiles of patients with advanced knee osteoarthritis – An exploratory study. *Orthopädische und Unfallchirurgische Praxis.* 2015;04:206–211.
- [81] Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen, C P , Girbes EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician.* 2014;17(5):447–457.
- [82] Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, Niu J, Arendt-Nielsen L, Woolf C, et al. Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):682–688.
- [83] Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol.* 2013;74(5):630–636.
- [84] Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain.* 2014;155(4):663–665.
- [85] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2018;22(2):216–241.
- [86] Magerl W, Treede RD. Secondary tactile hypoesthesia: a novel type of pain-induced somatosensory plasticity in human subjects. *Neurosci Lett.* 2004;361(1-3):136–139.
- [87] Nathan PW. Improvement in cutaneous sensibility associated with relief of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:202–206.
- [88] Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain.* 2000;4(3):229–238.

- [89] Aranda-Villalobos P, Fernandez-de Las-Penas C, Navarro-Espigares JL, Hernandez-Torres E, Villalobos M, Arendt-Nielsen L, et al. Normalization of widespread pressure pain hypersensitivity after total hip replacement in patients with hip osteoarthritis is associated with clinical and functional improvements. *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1262–1270.
- [90] Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2907–2916.
- [91] Geber C, Magerl W, Fondel R, Fechir M, Rolke R, Vogt T, et al. Numbness in clinical and experimental pain—a cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain.* 2008;139(1):73–81.
- [92] Leffler AS, Kosek E, Hansson P. The influence of pain intensity on somatosensory perception in patients suffering from subacute/chronic lateral epicondylalgia. *Eur J Pain.* 2000;4(1):57–71.
- [93] Gierthmuhlen J, Greinacher J, Hoper J, Oberlojer V, Lankes M, Traulsen F, et al. Sensory symptoms in low back pain-how do they matter? *Curr Med Res Opin.* 2018;34(4):657–667.
- [94] Smith T, Collier TS, Smith B, Mansfield M. Who seeks physiotherapy or exercise treatment for hip and knee osteoarthritis? A cross-sectional analysis of the english longitudinal study of age cohort. *Int J Rheum Dis* [Epub ahead of print]. 2019;.
- [95] Bullens PH, van Loon, C J , de Waal Malefijt, M C , Laan RF, Veth RP. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: a comparison between subjective and objective outcome assessments. *J Arthroplasty.* 2001;16(6):740–747.
- [96] Genet F, Schnitzler A, Lapeyre E, Roche N, Autret K, Fermanian C, et al. Change of impairment, disability and patient satisfaction after total knee arthroplasty in secondary care practice. *Ann Readapt Med Phys.* 2008;51(8):671–6, 676–82.
- [97] Reimer M, Hulleman P, Hukauf M, Keller T, Binder A, Gierthmuhlen J, et al. Prediction of response to tapentadol in chronic low back pain. *Eur J Pain.* 2016;.

- [98] Lundblad H, Kreicbergs A, Jansson KA. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(2):166–171.
- [99] Mainka T, Bischoff FS, Baron R, Krumova EK, Nicolas V, Pennekamp W, et al. Comparison of muscle and joint pressure-pain thresholds in patients with complex regional pain syndrome and upper limb pain of other origin. *Pain.* 2014;155(3):591–597.
- [100] Vecchiet L, Vecchiet J, Giamberardino MA. Referred Muscle Pain: Clinical and Pathophysiologic Aspects. *Curr Rev Pain.* 1999;3(6):489–498.

A. Anhang

	Alle Patienten (Visite 1) [n = 49]	Patienten ohne TJR (V1) [n = 29]	Patienten mit TJR (V1) [n = 20]	p [mit vs. ohne TJR (V1)]
Schmerzstärke [NRS-3] MW ± SD	4,01 ± 2,07	3,38 ± 1,96	4,93 ± 1,93	0,005
Min. Schmerz MW ± SD	1,24 ± 1,85	0,89 ± 1,44	1,75 ± 2,26	n.s.
Max. Schmerz MW ± SD	6,82 ± 2,02	6,24 ± 2,04	7,68 ± 1,72	0,012
WOMAC Gesamtscore MW ± SD (%)	36,66 ± 21,73	30,75 ± 21,21	46,47 ± 19,65	0,076
WOMAC Schmerz MW ± SD (%)	37,72 ± 23,89	30,96 ± 23,74	49,69 ± 19,71	0,024
WOMAC Steifigkeit MW ± SD (%)	46,62 ± 30,13	40,00 ± 28,55	58,85 ± 30,22	0,047
WOMAC Funktion MW ± SD (%)	34,81 ± 22,48	29,02 ± 21,32	45,88 ± 21,26	n.s.

Tabelle A.1.: Ergebnisse der Schmerzstärken und Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index[®] von allen Patienten mit/ohne TJR, Visite 1

TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; NRS-3, Schmerzstärke auf der Numerischen Rating Skala; Min. Schmerz; minimale Schmerzstärke; Max. Schmerz, maximale Schmerzstärke; WOMAC, WOMAC[®] Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; WOMAC Schmerz, WOMAC Subscore Schmerz; WOMAC Steifigkeit, WOMAC Subscore Steifigkeit; WOMAC Funktion, WOMAC Subscore Funktion; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Alle (Visite 1) [n = 46]	Patienten ohne TJR (V1) [n = 27]	Patienten mit TJR (V1) [n = 19]	p [mit vs. ohne TJR (V1)]
ANGST				
MW ± SD	5,1 ± 3,8	4,8 ± 3,9	5,5 ± 3,8	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	6 (13 %)	3 (11,1 %)	3 (15,8 %)	n.s.
DEPRESSION				
MW ± SD	4,5 ± 2,8	4,2 ± 2,8	5 ± 2,8	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	2 (4,3 %)	1 (3,7 %)	1 (5,3 %)	n.s.

Tabelle A.2.: Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale[®] von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1
TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale[®]; ANGST, HADS Subskala Angst; DEPRESSION, HADS Subskala Depression; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Alle (Visite 1) [n = 47]	Patienten ohneTJR (V1) [n = 27]	Patienten mit TJR (V1) [n = 20]	p [mit vs. ohne TJR (V1)]
Schlafstörungen				
MW ± SD	46,48 ± 20,93	44,46 ± 18,30	49,31 ± 24,34	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	37 (79,7 %)	23 (82,1 %)	14 (70 %)	n.s.
Tagesmüdigkeit				
MW ± SD	41,71 ± 19,93	40,25 ± 18,81	43,67 ± 21,68	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	40 (85,1 %)	22 (81,5 %)	18 (90 %)	n.s.
Angemessenheit des Schlafes				
MW ± SD	60,42 ± 24,67	62,59 ± 22,46	57,50 ± 27,70	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	18 (38,3 %)	10 (37 %)	8 (40 %)	n.s.

Tabelle A.3.: Ergebnisse der Medical Outcome Study[®] Schlaf Skala von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1
TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; MOS-SS, Medical Outcome Study[®] Schlaf Skala; Schlafstörungen, MOS-SS Subskala Schlafstörungen; Tagesmüdigkeit, MOS-SS Subskala Tagesmüdigkeit; Angemessenheit des Schlafes, MOS-SS Subskala Angemessenheit des Schlafes; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Alle (Visite 1) [n = 46]	Patienten ohneTJR (V1) [n = 27]	Patienten mit TJR (V1) [n = 19]	p [mit vs. ohne TJR (V1)]
SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit				
MW ± SD	30,24 ± 12,43	30,63 ± 14,8	29,77 ± 9,33	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	33 (80,5 %)	16 (72,7 %)	17 (89,5 %)	0,029
SF12: Psychisches Wohlbefinden				
MW ± SD	49,64 ± 11,12	51,36 ± 11,58	47,92 ± 10,67	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	8 (16,3 %)	3 (15,8 %)	5 (26,3 %)	n.s.
FFbH-OA				
MW ± SD	59,33 ± 21,25	66,23 ± 21,93	49,52 ± 16,17	0,004
Pathologische Werte (n, %)	25 (54,3 %)	10 (37 %)	15 (78,9 %)	0,005

Tabelle A.4.: Ergebnisse des Short Form-12[®] Gesundheitsfragebogen und Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1
TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; SF-12, Short Form-12[®] Gesundheitsfragebogen;
SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit, Subkala *Körperliche Funktionsfähigkeit* des SF-12;
SF12: Psychisches Wohlbefinden, Subkala *Psychisches Wohlbefinden* des SF-12; FFbH-OA;
Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Alle (Visite 1) [n = 46]	Patienten ohneTJR (V1) [n = 27]	Patienten mit TJR (V1) [n = 19]	p [mit vs. ohne TJR (V1)]
Mobilität				
Leichte Einschränkung (n, %)	29 (63 %)	15 (55,6 %)	14 (73,3 %)	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	0	0	0	
Für-sich-selber-sorgen				
Leichte Einschränkung (n, %)	8 (16,3 %)	5 (18,5 %)	3 (15,8 %)	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	1 (2,2 %)	1 (3,7 %)	0	n.s.
Allgemeine Tätigkeiten				
Leichte Einschränkung (n, %)	33 (71,7 %)	18 (66,7 %)	15 (78,9 %)	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	0	0	0	
Schmerzen und körperliche Beschwerden				
Leichte Einschränkung (n, %)	31 (67,4 %)	18 (66,7 %)	13 (68,4 %)	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	11 (23,9 %)	5 (18,5 %)	6 (31,6 %)	n.s.
Angst und Niedergeschlagenheit				
Leichte Einschränkung (n, %)	16 (34,8 %)	8 (29,6 %)	8 (42,1 %)	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	1 (2,2 %)	0	1 (5,3 %)	n.s.
Gesundheitszustand (MW ± SD)	60,31 ± 19,07	63,26 ± 17,05	55,68 ± 21,3	n.s.

Tabelle A.5.: Ergebnisse des EuroQol-5[®] von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; EQ-5D-3L, EuroQol-5[®]; Mobilität, Dimension Mobilität des EQ-5D-3L; Für-sich-selber-sorgen, Dimension Für-sich-selber-sorgen des EQ-5d-3L; Allgemeine Tätigkeiten, Dimension Allgemeine Tätigkeiten des EQ-5D-3L; Schmerzen und körperliche Beschwerden, Dimension Schmerzen und körperliche Beschwerden des EQ-5D-3L; Angst und Niedergeschlagenheit, Dimension Angst und Niedergeschlagenheit des EQ-5D-3L; Gesundheitszustand, subjektiver Gesundheitszustand des EQ-5D-3L; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Alle (V1) n = 47	mit TJR n = 20	ohne TJR n = 27	p mit vs. ohne TJR
Score MW \pm SD	9,8 \pm 5,3	9,1 \pm 5,1	10,3 \pm 5,5	n.s.
Neuropathische Schmerzkomponente [n, %]				
wahrscheinlich	2 (4,3 %)	0	2 (7,4 %)	n.s.
unklar	15 (31,9 %)	5 (25,0 %)	10 (37,0 %)	n.s.
unwahrscheinlich	30 (63,8 %)	15 (75,0 %)	15 (55,6 %)	n.s.
Schmerzverlauf [n, %]				
Dauerschmerz mit leichten Schwankungen	9 (19,1 %)	3 (15,0 %)	6 (22,2 %)	n.s.
Dauerschmerz mit Schmerzattacken	16 (34,0 %)	8 (40,0 %)	8 (29,6 %)	n.s.
Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei	18 (38,3 %)	6 (30,0 %)	12 (44,4 %)	n.s.
Schmerzattacken dazwischen Schmerzen	4 (8,5 %)	3 (15,0 %)	1 (3,7 %)	n.s.
Schmerzaustrahlung [n, %]				
Ja	30 (63,8 %)	15 (75,0 %)	15 (55,6 %)	n.s.
Neuropathische Schmerzsymptome [MW \pm SD]				
Brennen	0,8 \pm 1,1	0,5 \pm 0,7	1,1 \pm 1,2	n.s.
Kribbeln	0,9 \pm 1,1	0,9 \pm 1,1	0,9 \pm 1,1	n.s.
Allodynie	0,8 \pm 1,1	0,8 \pm 0,9	1,0 \pm 1,3	n.s.
Schmerzattacken	1,9 \pm 1,7	2,8 \pm 1,6	2,0 \pm 1,7	n.s.
Thermische Hyperalgesie	1,1 \pm 1,2	1,1 \pm 1,3	1,1 \pm 1,1	n.s.
Taubheit	0,8 \pm 1,1	0,7 \pm 0,9	0,9 \pm 1,2	n.s.
Druckschmerz	2,2 \pm 1,4	2,1 \pm 1,5	2,3 \pm 1,4	n.s.
Klinisch relevante neuropathische Schmerzsymptome (≥ 3) [n, %]				
Brennen	4 (8,5 %)	0 (0,0 %)	4 (14,8 %)	n.s.
Kribbeln	6 (13,1 %)	3 (15,0 %)	3 (11,1 %)	n.s.
Allodynie	5 (10,7 %)	1 (5,0 %)	4 (14,8 %)	n.s.
Schmerzattacken	17 (36,2 %)	7 (35,0 %)	10 (37,1 %)	n.s.
Thermische Hyperalgesie	7 (14,9 %)	3 (15,0 %)	4 (14,8 %)	n.s.
Taubheit	5 (10,6 %)	1 (5,0 %)	4 (14,8 %)	n.s.
Druckschmerz	24 (51,1 %)	10 (50,0 %)	14 (51,9 %)	n.s.

Tabelle A.6.: Ergebnisse des PainDETECT[®] Fragebogens von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1
TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; PD-Q, PainDETECT[®] Fragebogen; Score, Gesamtscore des PD-Q; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Patienten mit Hinweisen auf zentr. Sens. [n = 22]	Patienten ohne Hinweise auf zentr. Sens. [n = 25]	p mit vs. ohne Hinweise auf zentr. Sens.
Frauen (n, %)	12 (54,5 %)	21 (84,0 %)	< 0,05
Alter (MW \pm SD) [Jahre] (Bereich)	68,1 \pm 8,2 (51 - 77)	61,63 \pm 10,4 (41 - 85)	0,014
BMI (MW \pm SD, Bereich)	28,1 \pm 6,7 (16,8 - 50,2)	29,1 \pm 5,8 (20,4 - 42,4)	n.s.
Erkrankungsdauer (MW \pm SD, Bereich) [Monate]	55,6 \pm 55,9 (4 - 240)	64,4 \pm 79,2 (3 - 350)	n.s.
Schmerzstärke [NRS-3] MW \pm SD	4,8 \pm 2,1	3,4 \pm 1,8	0,012
Min. Schmerz MW \pm SD	2,0 \pm 2,3	0,7 \pm 1,2	0,025
Max. Schmerz MW \pm SD	7,7 \pm 1,8	6,1 \pm 1,9	0,004
Feste Schmerzmedikation (n/%)	10 (45,5 %)	12 (48,0 %)	n.s.
Bedarfsweise Schmerzmedikation (n/%)	6 (27,3 %)	5 (20,0 %)	n.s.
WOMAC Gesamtscore MW \pm SD (%)	34,5 \pm 24,4	37,6 \pm 20,2	n.s.
WOMAC Schmerz MW \pm SD (%)	40,0 \pm 24,6	36,1 \pm 23,8	n.s.
WOMAC Steifigkeit MW \pm SD (%)	39,0 \pm 30,2	51,8 \pm 29,6	n.s.
WOMAC Funktion MW \pm SD (%)	34,1 \pm 25,1	35,3 \pm 21,2	n.s.

Tabelle A.7.: Demographie und Ergebnisse des Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index[®] von Patienten mit/ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierung, Visite 1 zentr.Sens., Zentrale Sensibilisierung; BMI, Body Mass Index; NRS-3, Schmerzstärke auf der Numerischen Rating Skala; Min. Schmerz; minimale Schmerzstärke; Max. Schmerz, maximale Schmerzstärke; WOMAC, WOMAC[®] Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; WOMAC Schmerz, WOMAC Subscore Schmerz; WOMAC Steifigkeit, WOMAC Subscore Steifigkeit; WOMAC Funktion, WOMAC Subscore Funktion; n.s., nicht signifikant (p > 0,05)

	Patienten mit Hinweisen auf zentr. Sens. [n = 22]	Patienten ohne Hinweise auf zentr. Sens. [n = 25]	p mit vs. ohne Hinweise auf zentr. Sens.
ANGST MW \pm SD	5,2 \pm 3,9	5,0 \pm 3,8	n.s.
DEPRESSION MW \pm SD	4,8 \pm 3,0	4,2 \pm 2,6	n.s.
MOS-SS: Schlafstörungen MW \pm SD	48,7 \pm 23,1	44,6 \pm 19,2	n.s.
MOS-SS: Tagesmüdigkeit MW \pm SD	39,7 \pm 23,8	43,5 \pm 16,1	n.s.
MOS-SS: Angemessenheit des Schlafes MW \pm SD	58,6 \pm 27,1	62,0 \pm 22,7	n.s.
SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit MW \pm SD	31,5 \pm 12,8	29,1 \pm 12,3	n.s.
SF12: Psychisches Wohlbefinden MW \pm SD	50,0 \pm 11,8	49,4 \pm 10,8	n.s.
FFbH-OA MW \pm SD	61,1 \pm 23,0	56,1 \pm 19,6	n.s.

Tabelle A.8.: Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale[®], Medical Outcome Study[®] Schlaf Skala, Short Form-12[®] Gesundheitsfragebogen und Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis von Patienten mit/ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierung, Visite 1 zentr.Sens., Zentrale Sensibilisierung; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale[®]; ANGST, HADS Subskala Angst; DEPRESSION, HADS Subskala Depression; MOS-SS, Medical Outcome Study[®] Schlaf Skala; Schlafstörungen, MOS-SS Subskala Schlafstörungen; Tagesmüdigkeit, MOS-SS Subskala Tagesmüdigkeit; Angemessenheit des Schlafes, MOS-SS Subskala Angemessenheit des Schlafes; SF-12, Short Form-12[®] Gesundheitsfragebogen; SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit, Subskala *Körperliche Funktionsfähigkeit* des SF-12; SF12: Psychisches Wohlbefinden, Subskala *Psychisches Wohlbefinden* des SF-12; FFbH-OA; Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Patienten mit Hinweisen auf zentr. Sens. [n = 22]	Patienten ohne Hinweise auf zentr. Sens. [n = 25]	p mit vs. ohne Hinweise auf zentr. Sens.
Score MW \pm SD	10,5 \pm 5,5	9,2 \pm 5,2	n.s.
Neuropathische Schmerzkomponente [n, %]			
wahrscheinlich	1 (4,5 %)	1 (4,0 %)	n.s.
unklar	8 (36,4 %)	7 (28,0 %)	n.s.
unwahrscheinlich	13 (59,1 %)	17 (68,0 %)	n.s.
Schmerzverlauf [n, %]			
Dauerschmerz mit leichten Schwankungen	4 (18,2 %)	5 (20,0 %)	n.s.
Dauerschmerz mit Schmerzattacken Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei	10 (45,5 %)	6 (24,0 %)	n.s.
Schmerzattacken dazwischen Schmerzen	7 (31,8 %)	11 (44,0 %)	n.s.
Schmerzattacken dazwischen Schmerzen	1 (4,5 %)	3 (12,0 %)	n.s.
Schmerzaustrahlung [n, %]			
Ja	15 (68,2 %)	15 (60,0 %)	n.s.
Neuropathische Schmerzsymptome [MW \pm SD]			
Brennen	1,0 \pm 1,2	0,7 \pm 0,9	n.s.
Kribbeln	0,9 \pm 1,1	0,9 \pm 1,1	n.s.
Allodynie	1,0 \pm 1,2	0,8 \pm 1,1	n.s.
Schmerzattacken	2,1 \pm 1,6	1,8 \pm 1,7	n.s.
Thermische Hyperalgesie	1,3 \pm 1,2	1,0 \pm 1,1	n.s.
Taubheit	0,8 \pm 0,9	0,8 \pm 1,2	n.s.
Druckschmerz	1,3 \pm 1,6	2,1 \pm 1,3	n.s.
Klinisch relevante neuropathische Schmerzsymptome (≥ 3) [n, %]			
Brennen	3 (13,6 %)	1 (4,0 %)	n.s.
Kribbeln	2 (9,5 %)	4 (16,0 %)	n.s.
Allodynie	3 (13,6 %)	2 (8,0 %)	n.s.
Schmerzattacken	10 (45,5 %)	7 (28,0 %)	n.s.
Thermische Hyperalgesie	4 (18,2 %)	3 (12,0 %)	n.s.
Taubheit	1 (4,5 %)	4 (16,0 %)	n.s.
Druckschmerz	12 (54,6 %)	12 (48,0 %)	n.s.

Tabelle A.9.: Ergebnisse des PainDETECT[®] Fragebogens von Patienten mit/ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierung, Visite 1
zentr. Sens., Zentrale Sensibilisierung; PD-Q, PainDETECT[®] Fragebogen; Score, Gesamtscore des PD-Q; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Patienten mit		Patienten ohne		Patienten ohne		p	p	p
	TJR (V1)	TJR (V2)	TJR (V1)	TJR (V2)	TJR (V2)	[mit vs. ohne TJR V1 vs. V2]	[mit vs. ohne TJR V1 vs. V2]	[mit vs. ohne TJR V1 vs. V2]	[mit vs. ohne TJR V1 vs. V2]
Schmerzstärke [NRS-3] MW ± SD	5,08 ± 1,91	1,04 ± 1,51	3,67 ± 2,33	2,67 ± 2,20	2,67 ± 2,20	< 0,01	n.s.	n.s.	< 0,05
Min. Schmerz MW ± SD	1,85 ± 1,95	0,08 ± 0,28	0,95 ± 1,43	0,56 ± 0,98	0,56 ± 0,98	< 0,05	n.s.	n.s.	n.s.
Max. Schmerz MW ± SD	8,00 ± 1,78	2,42 ± 2,75	6,42 ± 2,34	7,75 ± 14,54	7,75 ± 14,54	< 0,01	n.s.	n.s.	< 0,05
WOMAC									
Gesamtscore MW ± SD (%)	48,83 ± 20,70	22,77 ± 22,34	33,60 ± 20,83	32,01 ± 17,96	32,01 ± 17,96	< 0,05	< 0,05	n.s.	n.s.
WOMAC Schmerz MW ± SD (%)	47,78 ± 20,70	16,00 ± 12,00	33,60 ± 20,83	30,83 ± 18,00	30,83 ± 18,00	< 0,01	n.s.	n.s.	< 0,01
WOMAC Steifigkeit MW ± SD (%)	49,44 ± 31,96	31,82 ± 29,86	46,79 ± 24,62	33,33 ± 27,08	33,33 ± 27,08	n.s.	< 0,01	n.s.	n.s.
WOMAC Funktion MW ± SD (%)	44,84 ± 22,03	23,69 ± 25,93	32,73 ± 21,13	31,28 ± 18,09	31,28 ± 18,09	< 0,05	< 0,05	n.s.	n.s.

Tabelle A.10.: Ergebnisse der Schmerzstärken und Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index® von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2

TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; NRS-3, Schmerzstärke auf der Numerischen Rating Skala; Min. Schmerz; minimale Schmerzstärke; Max. Schmerz, maximale Schmerzstärke; WOMAC, WOMAC® Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; WOMAC Schmerz, WOMAC Subscore Schmerz; WOMAC Steifigkeit, WOMAC Subscore Steifigkeit; WOMAC Funktion, WOMAC Subscore Funktion; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Patienten mit TJR (V1)	Patienten mit TJR (V2)	Patienten ohne TJR (V1)	Patienten ohne TJR (V2)	P [mit TJR V1 vs. V2]	P [ohne TJR V1 vs. V2]	P [ohne TJR vs. mit TJR (V1)]	P [ohne TJR vs. mit TJR (V2)]
ANGST								
MW ± SD	6,54 ± 3,87	5,69 ± 3,43	5,33 ± 3,65	6,22 ± 3,57	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	3 (23,1 %)	1 (7,7 %)	2 (11,1 %)	2 (11,1 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
DEPRESSION								
MW ± SD	5,00 ± 3,24	5,31 ± 3,59	4,78 ± 3,10	5,59 ± 3,43	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	1 (7,7 %)	1 (7,7 %)	1 (5,6 %)	1 (5,6 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle A.11.: Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale[®] von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2

TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale[®]; ANGST, HADS Subskala Angst; DEPRESSION, HADS Subskala Depression; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Patienten mit TJR (V1)	Patienten mit TJR (V2)	Patienten ohne TJR (V1)	Patienten ohne TJR (V2)	P [mit TJR V1 vs. V2]	P [ohne TJR V1 vs. V2]	P [ohne TJR vs. mit TJR (V1)]	P [ohne TJR vs. mit TJR (V2)]
Schlafstörungen								
MW ± SD	44,23 ± 21,85	32,50 ± 14,81	48,06 ± 13,09	45,49 ± 16,53	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	8 (61,5 %)	5 (41,7 %)	17 (94,4 %)	16 (88,9 %)	n.s.	n.s.	< 0,05	< 0,01
Tagesmüdigkeit								
MW ± SD	39,49 ± 22,01	36,67 ± 15,44	40,37 ± 20,00	43,69 ± 20,73	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	11 (84,6 %)	10 (83,3 %)	14 (77,8 %)	15 (83,3 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Angemessenheit des Schlafes								
MW ± SD	61,54 ± 25,44	68,33 ± 18,50	55,00 ± 21,21	56,67 ± 24,25	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	4 (30,8 %)	3 (25 %)	9 (50 %)	9 (50 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle A.12.: Ergebnisse der Medical Outcome Study® Schlaf Skala von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2
TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; MOS-SS, Medical Outcome Study® Schlaf Skala; Schlafstörungen, MOS-SS Subskala Schlafstörungen; Tagesmüdigkeit, MOS-SS Subskala Tagesmüdigkeit; Angemessenheit des Schlafes, MOS-SS Subskala Angemessenheit des Schlafes; n.s., nicht signifikant (p > 0,05)

	Patienten mit TJR (V1)	Patienten mit TJR (V2)	Patienten ohne TJR (V1)	Patienten ohne TJR (V2)	P	[ohne TJR V1 vs. V2]	P	[ohne TJR mit (V1)]	P	[ohne TJR mit (V2)]
SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit										
(MW ± SD)	31,13 ± 10,36	39,09 ± 9,12	31,1 ± 15,5	32,58 ± 14,71	0,023	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	10 (83,3 %)	5 (38,5 %)	8 (44,4 %)	9 (50,0 %)	< 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
SF12: Psychisches Wohlbefinden										
(MW ± SD)	48,66 ± 12,19	53,96 ± 9,63	49,13 ± 12,96	49,75 ± 12,06	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	2 (15,4 %)	3 (23,1 %)	4 (22,2 %)	3 (16,7 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FFbH-OA										
(MW ± SD)	50,93 ± 17,54	73,5 ± 18,79	67,4 ± 21,02	70,21 ± 19,62	0,002	n.s.	n.s.	0,025	n.s.	n.s.
Pathologische Werte (n, %)	12 (92,3 %)	6 (46,2 %)	12 (66,7 %)	12 (66,7 %)	< 0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle A.13.: Ergebnisse des Short Form-12® Gesundheitsfragebogen und Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2
TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; SF-12, Short Form-12® Gesundheitsfragebogen; SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit, Subkala *Körperliche Funktionsfähigkeit* des SF-12; SF12: Psychisches Wohlbefinden, Subkala *Psychisches Wohlbefinden* des SF-12; FFbH-OA; Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis; n.s., nicht signifikant (p > 0,05)

	Patienten mit TJR (V1)	Patienten mit TJR (V2)	Patienten ohne TJR (V1)	Patienten ohne TJR (V2)	P [mit TJR V1 vs. V2]	P [ohne TJR V1 vs. V2]	P [ohne TJR vs. mit TJR (V1)]	P [ohne TJR vs. mit TJR (V2)]
Mobilität								
Leichte Einschränkung (n, %)	10 (76,9 %)	8 (61,5 %)	10 (55,6 %)	12 (66,7 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	0	0	0	0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Für-sich-selber-sorgen								
Leichte Einschränkung (n, %)	2 (15,4 %)	2 (15,4 %)	3 (16,7 %)	0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	0	0	1 (5,6 %)	2 (11,1 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Allgemeine Tätigkeiten								
Leichte Einschränkung (n, %)	10 (76,9 %)	7 (53,8 %)	11 (61,1 %)	13 (72,2 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	0	0	0	0				
Schmerzen und körperliche Beschwerden								
Leichte Einschränkung (n, %)	9 (69,2 %)	9 (69,2 %)	10 (55,6 %)	11 (61,1 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	4 (30,8 %)	1 (7,7 %)	4 (22,2 %)	3 (16,7 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Angst und Niedergeschlagenheit								
Leichte Einschränkung (n, %)	5 (38,5 %)	4 (30,8 %)	7 (38,9 %)	8 (44,4 %)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Starke Einschränkung (n, %)	1 (7,7 %)	0	0	0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gesundheitszustand (MW \pm SD)								
	57,77 \pm 18,80	65,54 \pm 19,70	62,61 \pm 17,60	62,78 \pm 17,00	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle A.14.: Ergebnisse des EuroQol-5[®] von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2

TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; EQ-5D-3L, EuroQol-5[®]; Mobilität, Dimension Mobilität des EQ-5D-3L; Für-sich-selber-sorgen, Dimension Für-sich-selber-sorgen des EQ-5d-3L; Allgemeine Tätigkeiten, Dimension Allgemeine Tätigkeiten des EQ-5D-3L; Schmerzen und körperliche Beschwerden, Dimension Schmerzen und körperliche Beschwerden des EQ-5D-3L; Angst und Niedergeschlagenheit, Dimension Angst und Niedergeschlagenheit des EQ-5D-3L; Gesundheitszustand, subjektiver Gesundheitszustand des EQ-5D-3L; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Patienten mit	Patienten mit	Patienten ohne	Patienten ohne	p	p	p
	TJR (V1)	TJR (V2)	TJR (V1)	TJR (V2)	[mit TJR V1 vs. V2]	[ohne TJR V1 vs. V2]	[mit vs. ohne TJR (V1)]
	[n=13]	[n=12]	[n=18]	[n=17]			
Score Gesamtsumme MW ± SD	9,77 ± 4,27	6,81 ± 3,92	11,17 ± 5,27	11,94 ± 7,11	< 0,01	n.s.	< 0,05
Neuropathische Schmerzkomponente [n, %]							
wahrscheinlich	0	0	2 (11,1 %)	4 (23,53 %)	n.s.	n.s.	n.s.
unklar	3 (23,1 %)	1 (8,33 %)	6 (33,3 %)	3 (17,65 %)	n.s.	n.s.	n.s.
unwahrscheinlich	10 (76,9 %)	11 (91,7 %)	10 (55,6 %)	10 (58,8 %)	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle A.15.: Ergebnisse des PainDETECT® Fragebogens von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2, Teil 1

TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; PD-Q, PainDETECT® Fragebogen; Score, Gesamtscore des

PD-Q; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

	Patienten mit	Patienten mit	Patienten ohne	Patienten ohne	p	[mit TJR V1 vs. V2]	p	[ohne TJR V1 vs. V2]	p	[mit vs.ohne TJR (V1)]	p	[mit vs. ohne TJR (V2)]
	TJR (V1)	TJR (V2)	TJR (V1)	TJR (V2)								
Neuropathische Schmerzsymptome [MW ± SD]												
Brennen	0,46 ± 0,66	0,54 ± 0,78	1,06 ± 1,16	1,16 ± 1,65	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Kribbeln	0,69 ± 1,03	0,69 ± 1,11	1,17 ± 1,2	1,39 ± 1,24	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Allodymie	0,77 ± 0,93	0,62 ± 1,12	0,64 ± 1,21	1,0 ± 1,53	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Schmerzattacken	2,23 ± 1,36	1,46 ± 1,33	2,5 ± 1,82	2,5 ± 1,47	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Thermische Hyperalgesie	1,23 ± 1,36	0,77 ± 0,93	1,17 ± 1,04	0,89 ± 2,08	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Taubheit	0,54 ± 0,78	0,69 ± 0,75	0,89 ± 1,13	1,28 ± 1,41	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	
Druckschmerz	2,38 ± 1,56	1,42 ± 1,04	2,33 ± 1,5	2,28 ± 1,13	< 0,05		< 0,05		n.s.		n.s.	< 0,05
Klinisch relevante neuropathische Schmerzsymptome (≥3) [n, %]												
Brennen	0	0	2 (11,1 %)	6 (33,3 %)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	< 0,05
Kribbeln	1 (7,7 %)	2 (15,4 %)	3 (16,7 %)	4 (22,2 %)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	n.s.
Allodymie	1 (7,7 %)	1 (7,7 %)	2 (11,1 %)	4 (22,2 %)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	n.s.
Schmerzattacken	6 (46,2 %)	4 (30,8 %)	10 (55,6 %)	10 (55,6 %)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	n.s.
Thermische Hyperalgesie	2 (15,4 %)	1 (7,7 %)	3 (16,7 %)	2 (11,1 %)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	n.s.
Taubheit	0	0	2 (11,1 %)	4 (22,2 %)	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.	n.s.
Druckschmerz	8 (61,5 %)	2 (15,4 %)	8 (44,4 %)	7 (38,9 %)	< 0,05		< 0,05		n.s.		n.s.	n.s.

Tabelle A.16.: Ergebnisse des PainDETECT® Fragebogens von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2, Teil 2

TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; PD-Q, PainDETECT® Fragebogen; Score, Gesamtscore des PD-Q; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)

Weitere Anhänge:

- QST Befundbogen
- Hospital Anxiety and Depression Scale[®]
- Medical Outcome Study[®] Schlaf Skala
- Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthrose
- EuroQuol-5[®]
- PainDETECT[®]

Fragebogen HADS

Dieser Fragebogen bezieht sich auf Ihr Befinden innerhalb der vergangenen Woche. Suchen Sie bitte eine Aussage in der Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben! Kreuzen Sie den Kreis der von Ihnen gewählten Aussage an.

- | | | | |
|---|--|----|---|
| 1 | Ich fühle mich angespannt und überreizt | 8 | Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst |
| | <input type="radio"/> meistens | | <input type="radio"/> fast immer |
| | <input type="radio"/> oft | | <input type="radio"/> sehr oft |
| | <input type="radio"/> von Zeit zu Zeit / gelegentlich | | <input type="radio"/> manchmal |
| | <input type="radio"/> überhaupt nicht | | <input type="radio"/> überhaupt nicht |
| 2 | Ich kann mich heute noch so freuen wie früher | 9 | Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend |
| | <input type="radio"/> ganz genau so | | <input type="radio"/> überhaupt nicht |
| | <input type="radio"/> nicht ganz so sehr | | <input type="radio"/> gelegentlich |
| | <input type="radio"/> nur noch ein wenig | | <input type="radio"/> ziemlich oft |
| | <input type="radio"/> kaum oder gar nicht | | <input type="radio"/> sehr oft |
| 3 | Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte | 10 | Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren |
| | <input type="radio"/> ja, sehr stark | | <input type="radio"/> ja, das stimmt genau |
| | <input type="radio"/> ja, aber nicht allzu stark | | <input type="radio"/> ich kümmere mich nicht so darum, wie ich sollte |
| | <input type="radio"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen | | <input type="radio"/> evtl. kümmere ich mich zu wenig darum |
| | <input type="radio"/> überhaupt nicht | | <input type="radio"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer |
| 4 | Ich kann lachen und die lustigen Dinge sehen | 11 | Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein |
| | <input type="radio"/> ja, so viel wie immer | | <input type="radio"/> ja, tatsächlich sehr |
| | <input type="radio"/> nicht mehr ganz so viel | | <input type="radio"/> ziemlich |
| | <input type="radio"/> inzwischen viel weniger | | <input type="radio"/> nicht sehr |

- | | | | |
|---|--|----|---|
| | <input type="radio"/> überhaupt nicht | | <input type="radio"/> überhaupt nicht |
| 5 | Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf | 12 | Ich blicke mit Freude in die Zukunft |
| | <input type="radio"/> einen Großteil der Zeit | | <input type="radio"/> ja, sehr |
| | <input type="radio"/> verhältnismäßig oft | | <input type="radio"/> eher weniger als früher |
| | <input type="radio"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft | | <input type="radio"/> viel weniger als früher |
| | <input type="radio"/> nur gelegentlich / nie | | <input type="radio"/> kaum bis gar nicht |
| 6 | Ich fühle mich glücklich | 13 | Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand |
| | <input type="radio"/> überhaupt nicht | | <input type="radio"/> ja, tatsächlich sehr oft |
| | <input type="radio"/> selten | | <input type="radio"/> ziemlich oft |
| | <input type="radio"/> manchmal | | <input type="radio"/> nicht sehr oft |
| | <input type="radio"/> meistens | | <input type="radio"/> überhaupt nicht |
| 7 | Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen | 14 | Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen |
| | <input type="radio"/> ja, natürlich | | <input type="radio"/> oft |
| | <input type="radio"/> gewöhnlich schon | | <input type="radio"/> manchmal |
| | <input type="radio"/> nicht oft | | <input type="radio"/> eher selten |
| | <input type="radio"/> überhaupt nicht | | <input type="radio"/> sehr selten |

Medical Outcomes Study (MOS) – Sleep Scale

Wie lange haben Sie in den vergangenen 4 Wochen normalerweise gebraucht, um einzuschlafen?

- 0-15 Minuten
- 16-30 Minuten
- 31-45 Minuten
- 46-60 Minuten
- mehr als 60 Minuten

Wie viele Stunden haben Sie in den vergangenen 4 Wochen durchschnittlich jede Nacht geschlafen?

[.....] Stunden

Wie oft in den vergangenen 4 Wochen...

	Immer	meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie	Weiß nicht
...hatten Sie eine unruhigen Schlaf (unruhige Bewegungen, Anspannung, Sprechen, usw. im Schlaf)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... haben Sie genug Schlaf bekommen, so dass Sie sich beim Aufwachen am Morgen erholt gefühlt haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... sind Sie kurzatmig oder mit Kopfschmerzen aufgewacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...haben Sie sich tagsüber träge oder schläfrig gefühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...fiel es Ihnen schwer einzuschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...sind Sie während des Schlafens aufgewacht und konnten nur schwer wieder einschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

...fiel es Ihnen schwer, tagsüber wach zu bleiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...haben Sie während des Schlafens geschnarcht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft in den vergangenen 4 Wochen...

	Immer	meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie	Weiß nicht
haben Sie tagsüber Nickerchen gehalten (5 Minuten oder länger)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
•...haben Sie ausreichend geschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FFb-H-OA (2.0)

Bei diesen Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben. Wir würden gerne erfahren, wie gut Sie die folgenden Tätigkeiten ausführen können. Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie **im Moment** (wir meinen in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft.

Sie haben **drei** Antwortmöglichkeiten:

- [1] Ja d.h. Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen.
- [2] Ja, aber mit Mühe d.h. Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schwäche, Steifheit, es dauert länger als früher, oder Sie müssen sich dabei abstützen.
- [3] Nein oder nur mit Person fremder Hilfe d.h. Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Ihnen dabei hilft.

	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein oder nur mit fremder Hilfe
<input type="checkbox"/>			
Können Sie 1 Stunde auf ebenen Wegen (z.B. Gehsteig) ? spazierengehen.....	[1]	[2]	[3]
Können Sie draußen auf unebenen Wegen (z.B. im Wald oder auf Feldwegen) 1 Stunde spazierengehen ?	[1]	[2]	[3]
Können Sie eine Treppe von einem Stockwerk zum anderen hinauf gehen ?	[1]	[2]	[3]
Können Sie eine Treppe von einem Stockwerk zum anderen hinunter gehen ?	[1]	[2]	[3]
Können Sie 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus noch zu erreichen ?	[1]	[2]	[3]
Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z.B. in einer Warteschlange) ?	[1]	[2]	[3]
Können Sie in ein Auto einsteigen und aus dem Auto aussteigen ?	[1]	[2]	[3]
Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen ?	[1]	[2]	[3]
<input type="checkbox"/>			

	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein oder nur mit fremder Hilfe
Können Sie sich aus dem Stand bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. Geldstückstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben ?.....[1]	[2]	[3]	
Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben ?[1]	[2]	[3]	
Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen ?.....[1]	[2]	[3]	
Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen ?.....[1]	[2]	[3]	
Können Sie von einem Stuhl mit normaler Sitzhöhe aufstehen ?.....[1]	[2]	[3]	
Können Sie Strümpfe oder Socken an- und ausziehen ?[1]	[2]	[3]	
Können Sie in eine normale Badewanne einsteigen und aus der Badewanne wieder aussteigen ?.....[1]	[2]	[3]	
Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen ?.....[1]	[2]	[3]	
Können Sie eine normale Toilette (übliche Sitzhöhe, ohne Haltegriffe) benutzen ?.....[1]	[2]	[3]	
Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen ?.....[1]	[2]	[3]	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Quelle: Schulenburg JGvd, Claes C, Greiner W, Uber A. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. Z Gesundheitswiss 1998; (6):3-30.

© bei Euroqol



Der Fragebogen kann bestellt werden unter:
<http://www.euroqol.org/> [01.01.2007] respektive mit einer
 Mail an: userinformationservice@euroqol.org [01.01.2007].

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Datum: _____

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/ Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/ körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mässige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/ Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mässig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

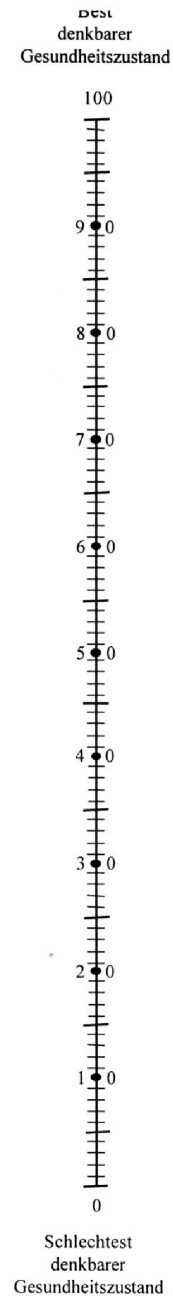


Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit 100 gekennzeichnet, der schlechteste mit 0.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den unten stehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

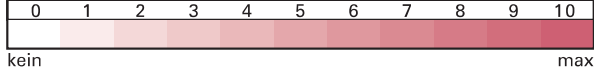
Ihr
heutiger
Gesundheitszustand

Der Fragebogen kann bestellt werden unter: <http://www.euroqol.org/> [01.01.2007] respektive mit einer Mail an: userservice@euroqol.org [01.01.2007].

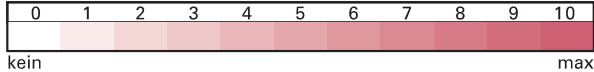


Datum: _____ Patient: Name: _____ Vorname: _____

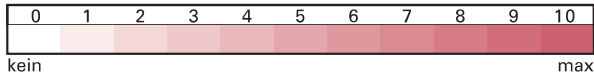
Wie würden Sie Ihren Schmerz **jetzt** im Augenblick einschätzen?



Wie stark war der **stärkste** Schmerz in den letzten 4 Wochen?



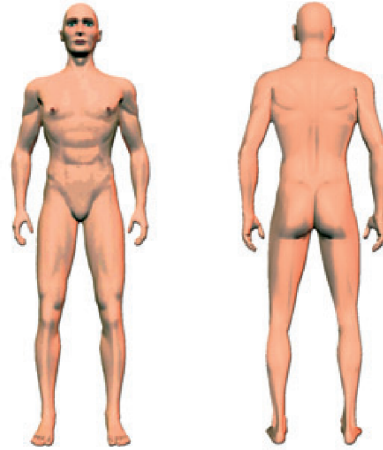
Wie stark war der Schmerz in den letzten 4 Wochen im **Durchschnitt?**



Kreuzen Sie das Bild an, welches Ihren Schmerzverlauf am besten beschreibt:

- Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen**
- Dauerschmerzen mit Schmerzattacken**
- Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei**
- Schmerzattacken dazwischen Schmerzen**

Bitte kennzeichnen Sie Ihren **Hauptschmerzbereich**



Strahlt Ihr Schmerz in weitere Körperregionen aus? ja nein
wenn ja, dann zeichnen Sie bitte die Richtung ein, wohin der Schmerz ausstrahlt.

Leiden Sie in den eingezeichneten Bereichen an einem Brenngefühl (z.B. Brennnesseln)?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Haben Sie im Bereich Ihrer Schmerzen ein Kribbel- oder Prickelgefühl (wie Ameisenlaufen, Stromkribbeln)?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Ist leichte Berührung (Kleidung, Bettdecke) in diesem Bereich schmerzhaft?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Haben Sie im Bereich Ihrer Schmerzen blitzartige, elektrisierende Schmerzattacken?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Ist Kälte oder Wärme (Badewannenwasser) in diesem Bereich gelegentlich schmerzhaft?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Leiden Sie in den von Ihnen eingezeichneten Bereichen unter Taubheitsgefühl?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

Löst ein leichter Druck z.B. mit dem Finger in diesem Bereich Schmerzen aus?

nie kaum gering mittel stark sehr stark

(vom Arzt auszufüllen)

nie x 0 = kaum x 1 = gering x 2 = mittel x 3 = stark x 4 = sehr stark x 5 =

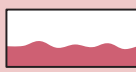
Score-Gesamtsumme **von 35**

Datum: Patient: Name: Vorname:

Bitte übertragen Sie die Score-Gesamtsumme vom Schmerz-Fragebogen:

Score-Gesamtsumme

Addieren Sie bitte die folgenden Zahlen, je nach angekreuztem Schmerzverlaufsmuster und Schmerzausstrahlung. Bilden Sie dann die Score-Endsumme:



Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen

0



Dauerschmerzen mit Schmerzattacken

- 1

falls angekreuzt, oder



Schmerzattacken dazwischen schmerzfrei

+ 1

falls angekreuzt, oder



Schmerzattacken dazwischen Schmerzen

+ 1

falls angekreuzt



Ausstrahlende Schmerzen ?

+ 2

falls ja

Score-Endsumme

Screening-Ergebnis

auf das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

neuropathische Schmerzkomponente unwahrscheinlich (< 15 %)

Aussage nicht eindeutig, neuropathische Schmerzkomponente kann dennoch vorhanden sein

neuropathische Schmerzkomponente wahrscheinlich (> 90 %)

**Dieser Bogen ersetzt keine ärztliche Diagnostik!
Er dient dem Screening auf Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente.**



Abbildungsverzeichnis

2.1. Graphische Darstellung der QST aus <i>Rolke et al.</i> [66] Es werden 13 Parameter in sieben Untersuchungen (A-G) erhoben. CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; MDT, taktile Detektionsschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; ALL, dynamische mechanisch Allodynie; CW, Wattebausch; QT, Q-tip; BR-Pinsel; WUR, temporäre Summation; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle	14
2.2. Medoc TSA 2001-II	15
2.3. Testung der mechanischen Detektion mittels von Frey Haar	17
2.4. Testung der mechanischen Schmerzschwelle mittel Pinprick	18
2.5. Testung der dynamischen mechanischen Allodynie mittels Wattebausch	19
2.6. Testung der dynamischen mechanischen Allodynie mittels Q-Tip	20
2.7. Testung der dynamischen mechanischen Allodynie mittels Pinsel	21
2.8. Testung des Vibrationsempfindens mittels Rydel-Seiffer Stimmgabel	22
2.9. Testung der Druckschmerzschwelle mittels Druckalgometer	23
2.10. Schematische Darstellung des Studienablaufs	25
2.11. Beispiel eines somatosensorischen Profils CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle	27

3.1.	Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter aller OA Patienten; n = 49 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01, Vergleich mit gesunden, alters- und geschlechtsbezogenen Kontrollprobanden (n=180)	32
3.2.	QST Profil aller OA Patienten; CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; * p < 0.05, ** p < 0.01, Vergleich mit gesunden, alters- und geschlechtsbezogenen Kontrollprobanden (n = 180)	33
3.3.	QST Profil der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 1; n = 49 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01	36

3.4.	Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 1; n = 49 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01	37
3.5.	Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten ohne TJR bei Visite 1 und 2; n = 18 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01	39
3.6.	QST Profil der Patienten ohne TJR bei Visite 1 und 2; n = 18 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01	40
3.7.	Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten mit TJR bei Visite 1 und 2; n = 13 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01	42

3.8.	QST Profil der Patienten mit TJR bei Visite 1 und 2; n = 13 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01	43
3.9.	QST Profil der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 1, die beiden Visiten teilgenommen haben; n = 31 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001	46
3.10.	QST Profil der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 2, die beiden Visiten teilgenommen haben; n = 31 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01	47
3.11.	Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 1; n = 31 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedsschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MPPT, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01	48

3.12. Häufigkeiten der pathologischen QST Parameter der Patienten mit und ohne TJR bei Visite 2 und 2; n = 31 CDT, Kaltschwelle; WDT, Warmschwelle; TSL, thermische Unterschiedschwelle; CPT, Kälteschmerzschwelle; HPT, Hitzeschmerzschwelle; PPT, Druckschmerzschwelle; MP T, mechanische Schmerzschwelle; MPS, mechanische Schmerzsensitivität; WUR, temporäre Summation; MDT, taktile Detektionsschwelle; VDT, Vibrationsdetektionsschwelle; DMA, dynamische mechanisch Allodynie; PHS, paradoxe Hitzeempfindungen; *p < 0.05, **p < 0.01 . . . 49

Tabellenverzeichnis

3.1. Studienpopulation, Visite 1 TJR, Gelenkersatzoperation; BMI, Body Mass Index; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	29
3.2. Studienpopulation, Visite 2 TJR, Gelenkersatzoperation; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	38
A.1. Ergebnisse der Schmerzstärken und Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index [®] von allen Patienten mit/ohne TJR, Visite 1 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; NRS-3, Schmerzstärke auf der Numerischen Rating Skala; Min. Schmerz; minimale Schmerzstärke; Max. Schmerz, maximale Schmerzstärke; WOMAC, WOMAC [®] Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; WOMAC Schmerz, WOMAC Subscore Schmerz; WOMAC Steifigkeit, WOMAC Subscore Steifigkeit; WOMAC Funktion, WOMAC Subscore Funktion; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	75
A.2. Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale [®] von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale [®] ; ANGST, HADS Subskala Angst; DEPRESSION, HADS Subskala Depression; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$) . . .	76

A.3.	Ergebnisse der Medical Outcome Study [®] Schlaf Skala von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; MOS-SS, Medical Outcome Study [®] Schlaf Skala; Schlafstörungen, MOS-SS Subskala Schlafstörungen; Tagesmüdigkeit, MOS-SS Subskala Tagesmüdigkeit; Angemessenheit des Schlafes, MOS-SS Subskala Angemessenheit des Schlafes; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	76
A.4.	Ergebnisse des Short Form-12 [®] Gesundheitsfragebogen und Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; SF-12, Short Form-12 [®] Gesundheitsfragebogen; SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit, Subskala <i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i> des SF-12; SF12: Psychisches Wohlbefinden, Subskala <i>Psychisches Wohlbefinden</i> des SF-12; FFbH-OA; Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	77
A.5.	Ergebnisse des EuroQol-5 [®] von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; EQ-5D-3L, EuroQol-5 [®] ; Mobilität, Dimension Mobilität des EQ-5D-3L; Für-sich-selber-sorgen, Dimension Für-sich-selber-sorgen des EQ-5d-3L; Allgemeine Tätigkeiten, Dimension Allgemeine Tätigkeiten des EQ-5D-3L; Schmerzen und körperliche Beschwerden, Dimension Schmerzen und körperliche Beschwerden des EQ-5D-3L; Angst und Niedergeschlagenheit, Dimension Angst und Niedergeschlagenheit des EQ-5D-3L; Gesundheitszustand, subjektiver Gesundheitszustand des EQ-5D-3L; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	78
A.6.	Ergebnisse des PainDETECT [®] Fragebogens von allen Patienten und Patienten mit/ohne TJR, Visite 1 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; PD-Q, PainDETECT [®] Fragebogen; Score, Gesamtscore des PD-Q; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	79

A.7.	Demographie und Ergebnisse des Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index [®] von Patienten mit/ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierung, Visite 1 zentr.Sens., Zentrale Sensibilisierung; BMI, Body Mass Index; NRS-3, Schmerzstärke auf der Numerischen Rating Skala; Min. Schmerz; minimale Schmerzstärke; Max. Schmerz, maximale Schmerzstärke; WOMAC, WOMAC [®] Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; WOMAC Schmerz, WOMAC Subscore Schmerz; WOMAC Steifigkeit, WOMAC Subscore Steifigkeit; WOMAC Funktion, WOMAC Subscore Funktion; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	80
A.8.	Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale [®] , Medical Outcome Study [®] Schlaf Skala, Short Form-12 [®] Gesundheitsfragebogen und Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis von Patienten mit/ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierung, Visite 1 zentr.Sens., Zentrale Sensibilisierung; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale [®] ; ANGST, HADS Subskala Angst; DEPRESSION, HADS Subskala Depression; MOS-SS, Medical Outcome Study [®] Schlaf Skala; Schlafstörungen, MOS-SS Subskala Schlafstörungen; Tagesmüdigkeit, MOS-SS Subskala Tagesmüdigkeit; Angemessenheit des Schlafes, MOS-SS Subskala Angemessenheit des Schlafes; SF-12, Short Form-12 [®] Gesundheitsfragebogen; SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit, Subkala <i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i> des SF-12; SF12: Psychisches Wohlbefinden, Subkala <i>Psychisches Wohlbefinden</i> des SF-12; FFbH-OA; Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	81
A.9.	Ergebnisse des PainDETECT [®] Fragebogens von Patienten mit/ohne Hinweise auf zentrale Sensibilisierung, Visite 1 zentr. Sens., Zentrale Sensibilisierung; PD-Q, PainDETECT [®] Fragebogen; Score, Gesamtscore des PD-Q; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	82

A.10.	Ergebnisse der Schmerzstärken und Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index [®] von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; NRS-3, Schmerzstärke auf der Numerischen Rating Skala; Min. Schmerz; minimale Schmerzstärke; Max. Schmerz, maximale Schmerzstärke; WOMAC, WOMAC [®] Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; WOMAC Schmerz, WOMAC Subscore Schmerz; WOMAC Steifigkeit, WOMAC Subscore Steifigkeit; WOMAC Funktion, WOMAC Subscore Funktion; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	83
A.11.	Ergebnisse der Hospital Anxiety and Depression Scale [®] von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale [®] ; ANGST, HADS Subskala Angst; DEPRESSION, HADS Subskala Depression; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	84
A.12.	Ergebnisse der Medical Outcome Study [®] Schlaf Skala von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; MOS-SS, Medical Outcome Study [®] Schlaf Skala; Schlafstörungen, MOS-SS Subskala Schlafstörungen; Tagesmüdigkeit, MOS-SS Subskala Tagesmüdigkeit; Angemessenheit des Schlafes, MOS-SS Subskala Angemessenheit des Schlafes; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	85
A.13.	Ergebnisse des Short Form-12 [®] Gesundheitsfragebogen und Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; SF-12, Short Form-12 [®] Gesundheitsfragebogen; SF12: Körperliche Funktionsfähigkeit, Subskala <i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i> des SF-12; SF12: Psychisches Wohlbefinden, Subskala <i>Psychisches Wohlbefinden</i> des SF-12; FFbH-OA; Funktionsfragebogen Hannover für Osteoarthritis; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)	86

<p>A.14. Ergebnisse des EuroQol-5[®] von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; EQ-5D-3L, EuroQol-5[®]; Mobilität, Dimension Mobilität des EQ-5D-3L; Für-sich-selber-sorgen, Dimension Für-sich-selber-sorgen des EQ-5d-3L; Allgemeine Tätigkeiten, Dimension Allgemeine Tätigkeiten des EQ-5D-3L; Schmerzen und körperliche Beschwerden, Dimension Schmerzen und körperliche Beschwerden des EQ-5D-3L; Angst und Niedergeschlagenheit, Dimension Angst und Niedergeschlagenheit des EQ-5D-3L; Gesundheitszustand, subjektiver Gesundheitszustand des EQ-5D-3L; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)</p>	87
<p>A.15. Ergebnisse des PainDETECT[®] Fragebogens von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2, Teil 1 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; PD-Q, PainDETECT[®] Fragebogen; Score, Gesamtscore des PD-Q; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)</p>	88
<p>A.16. Ergebnisse des PainDETECT[®] Fragebogens von Patienten mit/ohne TJR an Visite 1 und 2, Teil 2 TJR, Gelenkersatzoperation; V1, Visite 1; V2, Visite 2; PD-Q, PainDETECT[®] Fragebogen; Score, Gesamtscore des PD-Q; n.s., nicht signifikant ($p > 0,05$)</p>	89

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Philipp Hüllemann für die großartige Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit sowie der Anleitung zum selbstständigen wissenschaftlichen Arbeiten.

Prof. Dr. Ralf Baron möchte ich danken für die Möglichkeit in der Sektion für neurologische Schmerzforschung und –Therapie meine ersten Schritte als Assistenzärztin, aber auch in der Wissenschaftlichen Welt, gehen zu können, diese zu begleiten, all die hier gebotenen Möglichkeiten und die Einführung in die nationale und internationale Welt des Schmerzes, sowie die Möglichkeit meine Dissertation in der Sektion für Neurologische Schmerzforschung und –Therapie in der Klinik für Neurologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, anfertigen zu können.

Ein großer Dank gilt auch allen Mitgliedern der Sektion für neurologische Schmerzforschung und –Therapie, insbesondere Martina Freyer, Dr. Stefanie Rehm, Dr. Stephanie Helfert, Dr. Susanne Härtig, PD Dr. Andreas Binder und PD Dr. Janne Gierthmühlen für die gegenseitige Unterstützung, Diskussionen, das mit Rat und Tat Beiseite stehen und die freundschaftliche, motivierende Arbeitsatmosphäre.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. Andreas Seekamp und Dr. Ove Schröder aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel; sowie Dr. Michael Lankes und Dr. Frieder Traulsen aus der ehemaligen Klinik für Orthopädie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Zuweisung der Patienten.

Allen Patienten danke ich für die Teilnahme und das Interesse an dieser Studie.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern Dr. Heidi Lührs-Höper und Dr. Claus-Jürgen Höper, sowie Claas Witthöft für die Motivation und Ratschläge während der Erstellung meiner Dissertation.