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

Der Einfluss des sensorischen Phänotyps auf Lebensqualität, Funktionalität und psychische Gesundheit bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen

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

Johann Kristan Böhmer
aus Berlin

Kiel 2022

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Janne Gierthmühlen, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Dr. Ingolf Cascorbi, Institut für Experimentelle u. Klinische Pharmakologie

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2024

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.10.2023

gez.: Prof. Dr. Walter Maetzler

(Vorsitzender der Prüfungskommison)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Neuropathische Schmerzen 1

1.1.1 Ätiologie 1

1.1.2 Klinik 3

1.1.3 Pathomechanismen 5

1.1.4 Diagnostik anhand von Fragebögen und Bedside-Tests 7

1.1.5 Diagnostik anhand von QST 8

1.1.6 Sensorische Phänotypen 8

1.2 Schmerz als biopsychosoziales Modell 9

1.2.1 Depression und Angst 9

1.2.2 Katastrophisieren 11

1.3 Zielsetzung 12

2 Material und Methoden 13

2.1 Patientenkollektiv 13

2.2 Quantitativ sensorische Testung (QST) 14

2.3 Fragebögen 15

2.3.1 Brief Pain Inventory (BPI) 15

2.3.2 Graded Chronic Pain Scale (GCPS) 16

2.3.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) 16

2.3.4 EQ-5D-3L und EQ-VAS 17

2.3.5 Pain Catastrophizing Scale (PCS) 17

2.4 Statistische Auswertung 18

3 Ergebnisse 20

3.1 Patienten 20

3.2 Fragenbögen 21

3.2.1 Schmerz 21

3.2.2 Angst & Depression 23

3.2.3 Lebensqualität 24

3.2.4 Katastrophisieren 25

3.2.5 Einfluss der Ätiologie auf die Ergebnisse 26

4 Diskussion 29

5 Zusammenfassung 32

6 Literaturverzeichnis 34

7 Danksagung 41

1 Einleitung

Chronische Schmerzen lassen sich weitestgehend in verschiedene Kategorien unterteilen: Nozizeptiver Schmerz (durch Gewebeschädigung oder -erkrankung), neuropathischer Schmerz und gemischter Schmerz („mixed pain“) mit sowohl einer nozizeptiven als auch einer neuropathischen Schmerzkomponente (Baron, 2006). Desweiteren werden noziplastische Schmerzen unterschieden, die durch eine veränderte Nozizeption bedingt sind, jedoch ohne Nachweis einer Gewebeschädigung als Ursache für die Aktivierung peripherer Nozizeptoren und ohne Hinweise auf eine Erkrankung oder Schädigung des somatosensorischen Systems als Ursache der Schmerzen.

Neuropathische Schmerzen sind Schmerzen, die nach Läsion oder Erkrankung somatosensorischen Nervengewebes im peripheren oder zentralen Nervensystem entstehen (Baron, Binder and Wasner, 2010).

Chronische Schmerzen werden heute als multimodale Erkrankung angesehen bei der somatische, psychische und sozialen Faktoren als Einflussgrößen in der Diagnostik und Therapie berücksichtig werden sollten (Nagel *et al.*, 2015).

1.1 Neuropathische Schmerzen

1.1.1 Ätiologie

Neuropathischen Schmerzen können auf verschiedenste Erkrankungen zurückgehen wobei diese trotz unterschiedlicher Ätiologie gemeinsame klinische Symptome zeigen können (siehe unten). Eine Einteilung neuropathischer Symptome nach Ätiologie ist in Tabelle 1 aufgeführt (Baron *et al.*, 2013).

Tabelle 1: Ätiologie neuropathischer Schmerzen

Periphere fokale oder multifokale schmerzhafte Neuropathien
• Phantomschmerz, Stumpfschmerz, Schmerzen nach Nervendurchtrennung (komplett/inkomplett) • Neuromschmerzen (posttraumatisch/postoperativ) • Posttraumatische Neuropathie (territoriales neuropathisches Schmerzsyndrom) • Engpasssyndrome • Postmastektomieschmerz, Postthorakotomieschmerz, Narbenschmerzen • Akuter Herpes zoster, postzosterische Neuralgie • Diabetische Mononeuropathie, diabetische Amyotrophie • Ischämische Neuropathie • Bannwarth-Syndrom (Borrelieninfektion) • Neuralgische Schulteramyotrophie, Plexusneuritis (idiopathisch/hereditär) • Plexusschmerzen nach Bestrahlung • Periphere Nerventumoren • Trigeminusneuralgie, Glossopharyngeusneuralgie • Chronische Radikulopathien, Postdiskektomiesyndrom • Entzündliche Mononeuritis
Periphere generalisierte schmerzhafte Neuropathien (Polyneuropathien)
• Metabolisch/ernährungsbedingt: Diabetes mellitus, Alkohol, Amyloidose, Hypothyreose, Vitaminmangel, Nierenerkrankungen • **Medikamente**: antiretrovirale Substanzen, Cis-platin, Disulfiram, Ethambutol, Isoniazid, Nitrofurantoin, Thalidomid, Thiouracil, Vincristin, Chloramphenicol Metronidazol, Taxoide, Oxaliplatin, Gold • **Toxine**: Acrylamid, Arsen, Clioquinol, Dinitrophenol, Ethylenoxid, Pentachlorphenol, Thallium, Blei • **Hereditär**: Amyloidneuropathie, M. Fabry, Charcot-Marie-Tooth Typ 2B und 5, hereditäre sensibel-autonome Neuropathien (HSAN) Typ 1 und 1B • **Malignome**: paraneoplastisch (insbesondere Bronchialkarzinom), multiples Myelom

- **Infektiös oder postinfektiös, immunologisch**: akute oder chronische inflammatorische Polyradikuloneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom; CIDP), Bannwarth-Syndrom (Borrelien-Infektion), HIV-Neuropathie
- **Polyneuropathien anderer Ätiologien**: Erythromelalgia, idiopathische Small-Fiber-Neuropathie

Zentrale schmerzhafte Neuropathien

- **Vaskuläre Läsion**: Hirninfarkt (insbesondere Thalamus, Hirnstamm), Blutungen, vaskuläre Malformationen
- **Entzündliche Erkrankungen**: multiple Sklerose, Abszesse, Myelitis
- **Traumatisch**: Rückenmarkverletzungen (auch iatrogene Chordotomie), Schädel-Hirn-Traumen
- Tumoren
- Syringomyelie/Syringobulbie
- Parkinson-Syndrom

Komplexe Erkrankungen mit neuropathischer Schmerzkomponente

- Komplex regionales Schmerzsyndrom Typ I und II (CRPS, sympathische Reflexdystrophie, Kausalgie)

„Mixed pain"-Syndrome

- Chronische Rückenschmerzen
- Tumorschmerzen (bei Infiltration von neuronalen Strukturen)

Ein reine Klassifikation neuropathischer Schmerzzuständen anhand der Ätiologie wird weitestgehend als unzureichend betrachtet, da die zugrundeliegenden Pathomechanismen individuell heterogen sind und somit auch unterschiedliche (individuelle) Therapiekonzepte zur Anwendung kommen.

1.1.2 Klinik

Da neuropathische Schmerzen oft durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen entstehen, können einzelnen Symptome nicht nur alleinstehend auftreten, sondern häufig auch in Kombination. Blitzartig einschießende Schmerzen, brennende Spontanschmerzen sowie evozierte (=auslösbar durch bestimmte Stimuli) Schmerzen sind charakteristisch für neuropathische Schmerzen.

Es können positive (Zunahme somatosensorischer Funktion) und negative Symptome (Abnahme somatosensorischer Funktion) unterschieden werden, welche in Tabelle 2 aufgeführt sind (Gierthmühlen and Baron, 2016).

Tabelle 2: Symptome neuropathischer Schmerzen

	Symptom	Definition
Negativsymptome	Hypästhesie	Reduziertes Empfinden für nicht-schmerzhafte Reize
	Pallhypästhesie	Reduziertes Empfinden von Vibration
	Hypalgesie	Reduziertes Schmerzempfinden auf schmerzhafte Reize (mech oder thermisch)
	Thermhypästhesie	Reduziertes Empfinden von thermischen nicht-schmerzhaften Reizen
Positivsymptome (Spontan)	Parästhesie	Nicht-schmerzhafte Empfindungen (z.B. Kribbeln)
	Einschießende Schmerzattacken	Sekundenlanger einschießender Schmerz
	Oberflächlicher Schmerz	Anhaltender Schmerz, meist als brennend beschrieben
Positivsymptome (Evoziert)	Mechanisch-dynamische Allodynie	Schmerzhafte Empfindung, ausgelöst durch einen nicht-schmerzhaften mechanischen Reiz (z.B. Berührung mit einem Wattebausch)
	Mechanische Hyperalgesie	Leichter mechanischer Schmerzreiz löst einen verstärktes Schmerzempfinden aus
	Kältehyperalgesie	Leichter Kältereiz löst einen verstärktes Schmerzempfinden aus
	Hitzehyperalgesie	Leichter Hitzereiz löst einen verstärktes Schmerzempfinden aus
	Zeitliche Summation	Wiederholte Schmerzreize führen zu einer verstärkten Schmerzintensität

1.1.3 Pathomechanismen

Eine Vielzahl von in-vivo- und in-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine Läsion afferenter Leitungsbahnen für die Entwicklung neuropathischer Schmerzen verantwortlich ist. Dabei können nicht nur ein einziger, sondern verschiedene Pathomechanismen eine Rolle spielen und krankheitsübergreifend auftreten (Baron, Binder and Wasner, 2010).

Ein Pathomechanismus, der mit anhaltendem Spontanschmerz, Schmerzattacken und thermischer Hyperalgesie in Verbindung gebracht wird, ist die ektope Impulsbildung innerhalb des nozizeptiven Systems, welche auch als *periphere Sensibilisierung* bezeichnet wird. Im Gesunden führt eine Aktivierung freier Nervenendigungen unmyelinisierter C-Fasern und dünn-myelinisierter Aδ-Fasern physiologisch zu einem Schmerzempfinden. Dabei sind C-Fasern für die Vermittlung von Warmreizen sowie schmerzhaften thermischen und mechanischen Reizen („langsamer Schmerz“, Leitungsgeschwindigkeit 0,5-2 m/s) zuständig. Aδ-Fasern vermitteln Kaltreize und ebenfalls schmerzhafte mechanische Reize („schneller Schmerz“, Leitungsgeschwindigkeit 12-30 m/s).

Nach einer Schädigung kommt es sowohl in den geschädigten als auch in benachbarten afferenten Fasern zu pathologischer Spontanaktivität. Ursache scheint eine verstärkte Expression spannungsabhängiger Natriumkanäle zu sein, was durch Absinken der Erregungsschwelle zu ektoper Entladung führt. Neben den physiologisch auf nozizeptiven Fasern vorkommenden Natriumkanälen Na(v)1,8 und Na(v)1,9 wird auch der embryonale Na-Kanal Na(v)1,3 verstärkt exprimiert (Lai, Hunter and Porreca, 2003; Wood *et al.*, 2004). Auch die Freisetzung von Zytokinen wie TNF-α und IL-1 aus Schwann-Zellen lädierter Nervenzellen im Zuge der Waller-Degeneration trägt vermutlich zur peripheren Sensibilisierung bei (Sommer, 2001). Ein Mechanismus, der mit der Entstehung von Hitzehyperalgesie assoziiert ist, ist eine veränderte Expression des TRPV1-Rezeptors, welcher physiologisch an freien Nervenendigungen vorkommt und ab 43°C aktiviert wird (Caterina and Julius, 2001). Die Dichte des TRPV1-Rezeptors nimmt hierbei auf geschädigten Nervenfasern ab und auf benachbarten gesunden Fasern zu. Diese zusätzliche Expression des Rezeptors kann so zu einer Hitzeschmerzempfindung schon bei normaler Körpertemperatur führen. Für Kältehyperalgesie wird einer verstärkten Expression und Aktivität des TRPAM8- und TRPA1-Kanals (Baron, Binder and Wasner, 2010) sowie eine zentrale Disinhibition durch Läsionen am lateralen Thalamus

oder Aδ-Fasern im Zuge ein Small-fiber-Neuropathie (Baron *et al.*, 2013) verantwortlich gemacht.
Bei einigen Schmerzsyndromen kommt es entweder durch Expression von α_1- und α_2-Adrenorezeptoren auf C-Fasern oder indirekt durch sympathisch vermittelte Entzündungsreaktionen zu einer Kopplung von sympathischen postganglionären Efferenzen und nozizeptiven Afferenzen. Diese Kopplung wird auch als sympathisch unterhaltener Schmerz bezeichnet.

Eine anhaltende Überaktivität peripherer afferenter C-Fasern kann zu einer verstärkten Expression präsynaptischer Kalziumkanäle darauffolgend zu einer vermehrten Ausschüttung von Glutamat und Substanz P führen (Luo *et al.*, 2001). Die Ausschüttung der Neurotransmitter führt unter anderem über die MAPK-Signalkaskade zu einer durch veränderte Natriumkanal-Expression verursachten Sensibilisierung von multirezeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks (sog. Wide-Dynamic-Range (WDR)-Neurone) (Luo *et al.*, 2001; Hains *et al.*, 2004). Diese wird dann als *zentrale Sensibilisierung* bezeichnet.
In Folge dieser Veränderungen, können nun auch primär nicht-schmerzhafte Afferenzen aus Aβ- (taktile Reize) und Aδ-Fasern (Pinprick-Reize) Schmerzen hervorrufen, welche sich klinisch als Hyperalgesie beziehungsweise Allodynie sowie einer Vergrößerung der neuronalen rezeptiven Felder präsentieren (Nickel *et al.*, 2012).
Ein weiterer Mechanismus, der zur zentralen Sensibilisierung beiträgt, sind Veränderungen in inhibitorischen Interneuronen. Tierexperimente deuten darauf hin, dass es durch molekularbiologische Veränderungen in diesen GABAergen Interneuronen (unter anderem einer verminderte Expression des Kaliumchlorid-Exporters KCC2) zu einem Funktionsverlust mit folgender Disinhibition kommt (Coull *et al.*, 2003).
Desweiteren finden sich Veränderungen an noradrenergen und serotonergen absteigenden hemmenden Bahnen aus dem Mittelhirn und Kernen aus dem Hirnstamm, die Einfluss auf Hinterhornneurone und damit die Verarbeitung der nozizeptiven Informationen aus dem Rückenmark haben. Hier werden sowohl ein Funktionsverlust der hemmenden Eigenschaften als auch mögliche aktivierende Eigenschaften diskutiert (Pertovaara and Almeida, 2006). Unter physiologischen Bedingungen überwiegt der Einfluss der hemmenden noradrenergen und serotonergen gegenüber verstärkenden serotonergen Bahnen. Bei neuropathischen Schmerzen hingegen kommt es hier zu einem Ungleichgewicht. Als pathophysiologische

Grundlage wird die Aktivierung von Proteinkinase-C-gamma-exprimierenden Interneuronen über spinale 5-HT2A-Rezeptoren (C. *et al.*, 2018) sowie eine durch 5-HT3A-Rezeptorkanäle stimulierte Sensibilisierung von präsynaptischen TRPV1 am zentralen Ende peripherer primärer Afferenzen (Kim *et al.*, 2014).

1.1.4 Diagnostik anhand von Fragebögen und Bedside-Tests

Die Diagnostik neuropathischen Schmerzen sollte die Schmerzanamnese, Schmerzfragebögen, die klinisch-neurologische Untersuchung des Patienten, eine quantitativ sensorische Testung und ggf. neurophysiologische und apparative Verfahren beinhalten (Cruccu *et al.*, 2010). Die Auswahl des Verfahrens richet sich hierbei nach der vermuteten Ätiologie.

Die Anamnese sollte die Schmerzlokalisation, -intensität und -qualität beinhalten. So kann die Lokalisation mit Punctum maximum und Schmerzausstrahlung vom Patienten auf einem Körperschema eingezeichnet werden. Die Schmerzintensität kann anhand einer visuellen Analogskala (Markierung auf einer Linie zwischen zwei Punkten für „kein Schmerz“ und „maximal vorstellbarer Schmerz“) oder einer numerischen Ratingskala (Schmerz wird auf einer Skala von „1 = kein Schmerz“ bis „10 = stärkster vorstellbarer Schmerz“ eingeordnet) erfasst werden. Die Schmerzqualität erfasst die Art der Schmerzen, ob Spontanschmerzen (brennender Dauerschmerz oder Schmerzattacken) und/oder evozierte Schmerzen (Allodynie, Hyperalgesie) vorliegen

Schmerzfragebögen sind ein probates Instrument, subjektiv empfundene Schmerzzustände zu erfassen. Der Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) zum Beispiel ist ein Schmerzfragebogen, der insbesondere auf die Schwere neuropathischer Schmerzen ausgerichtet ist und erfasst verschiedene Schmerzcharakteristika (Spontanschmerz, Schmerzattacken, evozierter Schmerz, etc.), sowie Schmerzstärken auf einer numerischen Skala. Der Brief Pain Inventory (BPI) erfasst zusätzlich zur Schmerzstärke auch die Einschränkung, die der Patient in seinem alltäglichen Leben durch seine Schmerzen erfährt. Eine genaue Beschreibung der Fragebögen erfolgt in Kapitel 2.3 Die klinisch-neurologische Untersuchung sollte neben der Prüfung des somatosensorischen Systems auch die motorische Funktion enthalten, da sich auf diese Weise Hinweise auf das Verteilungsmuster Und somit die weiterführende notwendige Diagnostik ergeben.

1.1.5 Diagnostik anhand von QST

Neuropathischer Schmerz sowie Schmerz im Allgemeinen ist ein subjektives Erlebnis, welches im Ganzen schwer zu objektivieren ist.

(Rolke *et al.*, 2006). Obwohl dies immer noch ein psychophysikalisches Verfahren ist, bietet es durch die Quantifizierung die Möglichkeit, interindividuelle sensorische Funktionen miteinander zu vergleichen.

In diesem Protokoll werden das Schmerz-, Temperatur-, Berührungs- und Vibrationsempfinden auf sensorische Positiv- und Negativsymptome hin untersucht und durch z-Transformation mit einer gesunden Stichprobe verglichen (siehe dazu Kapitel 2.2).

1.1.6 Sensorische Phänotypen

Patienten mit neuropathischen Schmerzen präsentieren sich in Bezug auf Ätiologie, Klinik und Pathophysiologie sehr heterogen. So können sich Patienten gleicher Ätiologie aufgrund unterschiedlicher zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismen in ihrem sensorischen QST-Profil stark unterscheiden, jedoch Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsätiologien ähnliche sensorische Profile aufweisen (Gierthmühlen and Baron, 2016). Die verschieden sensorischen Profile sind hierbei Ausdruck der unterschiedlichen Konstellationen von Negativ- (z.B. sensorisches Defizit) und Positivsymptomen (Hyperalgesie, Allodynie), deren pathophysiologische Grundlage eine periphere und zentrale Sensibilisierung oder einen Funktionsverlust betroffener afferenter Nervenfasern darstellt. (Campbell and Meyer, 2006)

Unter Anwendung hypothesenfreier statistischer Segmentierungsmethoden in einer großen Datenbank (n=902) bestehend aus QST-Daten von Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen der DFNS-, EUROPAIN-, und NEUROPAIN-Datenbank, wurde ein Ansatz entwickelt bestimmte sensorische Profile als Subgruppen zu identifizieren (Baron *et al.*, 2017):

Durch eine Clusteranalyse konnten aus drei distinktiven Clustern entsprechende Phänotypen ermittelt werden:

Cluster 1 zeichnete sich vor allem durch sensorische Minussymptome aus. Mehr als 50% der Patienten dieses Clusters wiesen einen signifikanten Funktionsverlust von dünnen und dicken Nervenfasern auf, bei 40% konnten paradoxe Hitzeempfindungen (PHS = paradoxical heat sensations) nachgewiesen werden. Außer einer schwach ausgeprägten dynamisch-mechanischen Allodynie wurden keine Positivsymptome beobachtet. Das Cluster erhielt daher

die Bezeichnung „Sensorischer Verlust“. Das sensorische Profil repräsentiert höchst wahrscheinlich eine Deafferenzierung sensibler Bahnen begleitet von ektopen Aktionspotentialen proximal der Läsion.

Cluster 2 zeichnete sich durch relativ gut erhaltene sensorische Funktionen aus, jedoch lag auch eine ausgeprägte Hitze- und Kältehyperalgesie vor. Das Cluster trägt daher die Bezeichnung „Thermische Hyperalgesie“. Dieser Cluster repräsentiert wohl eine stattgefundene periphere Sensibilisierung sich regenerierender Neurone mit anhaltender Aktivität überlebender Nozizeptoren, welche für den Schmerz verantwortlich sind (Campbell and Meyer, 2006).

Cluster 3 zeichnete sich durch einen Verlust an Kälte- und Hitzeempfindlichkeit in Kombination mit mechanischer Hyperalgesie aus. Kälte- und Warmdetektion waren verringert; Durckschmerschwelle (PPT = pressure pain threshold), mechanische Schmerzschwelle (MPT = mechanical pain threshold), mechanische Schmerzsensitivität (MPS = mechanical pain sensitivity) und Mechanische dynamische Allodynie (DMA) waren erhöht. Das Cluster wurde deshalb „Mechanische Hyperalgesie genannt. Es repräsentiert eine zentrale Sensibilisierung, welche nur mechanische, und keine thermischen Reize betrifft in Kombination mit dem Verlust dünner Nervenfasern. Schmerzen in dieser Gruppe gehen vermutlich auf Spontanaktivität vorzugsweise im zentralen Nervensystem zurück (Baron *et al.*, 2017).

1.2 Schmerz als biopsychosoziales Modell

Wie eingangs erwähnt werden Schmerzsyndrome heute im Kontext des biopsychosozialen Modells als multimodale Erkrankung mit sowohl psychischen als auch somatischen Faktoren gesehen. Aufgrund der Kenntnis psychosozialer Einflussfaktoren auf die Entstehung und Chronifizierung von Schmerzerkrankungen wird das biopsychosoziale Modell in der multimodalen Schmerztherapie berücksichtig (Arnold *et al.*, 2014).

1.2.1 Depression und Angst

Depressionen und Schmerz sind häufige Komorbiditäten. Abhängig von den zugrundeliegenden Kriterien und dem Untersuchungsumfeld beträgt die Prävalenz von Depressionen bei chronischen Schmerzpatienten bis zu 85% (Bair *et al.*, 2003). Schmerzpatienten haben dabei

ein 3- bis 5-fach erhöhtes Risiko, an einer Depression zu erkranken. Da Schmerzen und Depressionen sich gegenseitig beeinflussen, oft koexistieren und auf ähnliche Medikamente ansprechen wird dieses Zusammenspiel der beiden Zustände auch als „Depression-Schmerz-Syndrom“ bezeichnet. Die Assoziation ist größer, je stärker einer der beiden Zustände (Schmerzstärke, Schmerzepisoden und Schmerzdauer) zunimmt (Bair *et al.*, 2003). Zudem sind Depressionen ein positiver Prädiktor für zukünftige Schmerzereignisse und beeinflussen das Outcome und die Prognose von Schmerzzuständen negativ (Bair *et al.*, 2003). Ein Grund für die enge Assoziation beider Zustände könnte die Ähnlichkeit neuronaler Schaltkreise sowohl bei Depression als auch chronischen Schmerzen sein (Doan, Manders and Wang, 2015). Bei der Chronifizierung von Schmerz kommt es zu einer Verschiebung der Aktivität von primär sensorischen hin zu emotional-affektiven Schaltkreisen (Hashmi *et al.*, 2013). Beteiligte Strukturen sind dabei u.a. der primär und sekundär somatosensorische Kortex, der anteriore cinguläre Kortex (ACC), der Inselkortex und der präfrontale Kortex. So konnte z.B. bei Patienten mit Lumbalgien nach zwei Monaten ab Schmerzbeginn eine abnorme Aktivierung des Inselkortex, des Thalamus, des ACC und des präfrontalen Kortex beobachtet werden (M.N. *et al.*, 2012). Zudem wurde bei Probanden mit persistierenden Rückenschmerzen eine verstärkte funktionelle Verbindung zwischen dem Nucleus accumbens und dem präfrontalen Kortex beobachtet, was darauf hindeutet, dass dieser Belohnungsschaltkreise ebenfalls eine Rolle beim Wechsel vom sensorischen zum affektiven Fokus bei chronischen Schmerzen spielen könnten (M.N. *et al.*, 2012; Hashmi *et al.*, 2013). Interessanterweise sind Veränderungen in diesen Hirnregionen – der Rückgang grauer Substanz und eine veränderte Aktivität in u.a. präfrontalen Kortex, Nucleus accumbens, Hippocampus und Amyglada – ebenfalls bei depressiven Patienten zu beobachten (Ressler and Mayberg, 2007; Russo and Nestler, 2013).

Der präfrontale Kortex und ACC sind beide an der Verarbeitung von negativer Stimmung und Affekt, der Nucleus accumbens an Symptomen wie Freudlosigkeit beteiligt. Der Hippocampus und die Amygdala spielen dagegen bei negativen emotionalen Erinnerungen eine Rolle, die mit Schmerzen und Depressionen verbunden sind (Doan, Manders and Wang, 2015).

Desweiteren gibt es Hinweise, dass depressive Stimmung einen modulierenden Effekt auf sensorische neuronale Reaktionen ausüben kann: So zeigte sich in fMRT-Studien, dass es bei Probanden, die mit einem nicht-schmerzhaften Reiz stimuliert wurden, zu einer stärken Aktivierung des ACC und des Inselkortex kam, wenn parallel ein negativer emotionaler Kontext erzeugt wurde als in einem neutralen Kontext (Phillips *et al.*, 2003).

Chronische oder rezidivierende Angstzustände sind eine weitere häufige Komorbidität chronischer Erkrankungen, so auch chronischer Schmerzen, eine Reduktion von Angst (z.B. durch Anxiolytika) zeigte ebenfalls einen schmerzreduzierenden Effekt (Wiech and Tracey, 2009). Der anteriore cinguläre Kortex (ACC) spielt hier ebenfalls eine Rolle in der Interaktion von Schmerz und Angst. Er ist eine heterogene kortikale Struktur und bildet die physiologische Grundlage für die Interaktion von Schmerz und Angst, indem er nozizeptive Informationen aus dem Thalamus und dem somatosensorischen Kortex sowie Information über Angst aus der Amygdala erhält und integriert (Zhuo, 2016). In Bildgebungsstudien wurde eine Aktivierung des ACC während der Schmerzwahrnehmung beobachtet. Durch den Einsatz von Anxiolytika zeigte sich hierbei eine Korrelation der Aktivität des ACC und dem Ausmaß an Schmerz-Angst-Interaktion (Wise *et al.*, 2007).

1.2.2 Katastrophisieren

Katastrophisieren wird aktuell definiert als übertrieben negative mentale Einstellung, die während der tatsächlichen oder zu erwartenden schmerzhaften Erfahrung zum Tragen kommt. Der Begriff wurde in den 1960er Jahren im Kontext von Depressionen geprägt und beschrieb ein ausgeprägt negatives Denken bei Betroffenen, auch als „kognitive Verzerrung“ bezeichnet. (Sullivan *et al.*, 2001). Es gibt Hinweise darauf, dass Katastrophisieren als Teil einer Bewältigungsstrategie zu verstehen ist und eingesetzt werden kann, um soziale Unterstützung von anderen zu erhalten (Sullivan *et al.*, 2000). Personen, die katastrophisieren, reagieren stärker auf Schmerzsignale und bringen ihre aktuellen körperlichen und emotionalen Leiden stärker zum Ausdruck (Sullivan *et al.*, 2001). Jedoch können Katastrophisierer beim Erreichen dieser sozialen Ziele unbeabsichtigt ihre Schmerzerfahrung unangenehmer machen. Die erhöhte Aufmerksamkeit von Katastrophisierern auf ihre Schmerzen und ihre übertriebene Darstellung von Schmerzverhalten kann maladaptiv werden, indem sie tatsächlich zu einer verstärkten Schmerzerfahrung beiträgt. Insbesondere bei chronischen Schmerzen überwiegt der Nachteil einer verstärkten Schmerzdarstellung (zwischenmenschliche Konflikte, soziale Ablehnung, Depression) die Vorteile, die sie bei akuten Schmerzen aufweisen kann (Aufmerksamkeit, Unterstützung, Empathie) (Thorn *et al.*, 2003).

Mithilfe von Faktorenanalysen konnte man aufzeigen, dass Katastrophisieren als multidimensionales Konstrukt bestehend aus Grübeln, Verstärkung und Hilflosigkeit zu verstehen ist, wobei in dem von uns verwendeten Fragebogen Subskalen für jede Dimension

bestehen. Die stärkste Korrelation besteht hier zwischen Schmerz und der Subskala für Grübeln, also einer erhöhten Aufmerksamkeit den Schmerzen gegenüber. Katastrophisieren ist mit verminderter Lebensqualität und hoher Beeinträchtigung durch Schmerzen assoziiert (Geelen *et al.*, 2017; Furrer *et al.*, 2019) sowie ein negativer Prädiktor für Schmerzstärke und Beeinträchtigung durch Schmerz (Craner, Sperry and Evans, 2016; Racine *et al.*, 2016).

1.3 Zielsetzung

Schmerz als isolierten klinischen Symptomkomplex zu betrachten wäre zu kurz gedacht. Schmerz sollte immer im bio-psycho-sozialen Kontext des Patienten betrachtet werden. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit unterschiedlichen sensorischen Phänotypen sich in Qualität und Quantität der krankheitsbezogenen Dimensionen unterschiedlich stark kompromittiert fühlen.

So steht wohlmöglich ein Patient, dessen neuropathischer Schmerz vor allem von Verlust sensorischer Funktionen begleitet wird, vor anderen Herausforderungen als ein Patient, bei dem eine mechanische oder thermische Hyperalgesie vorliegt.

Frühere Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz von Depressionen und Angstzuständen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen im Vergleich zu gesunden Probanden und solchen mit nicht-neuropathischen Schmerzpatienten erhöht ist (Gore *et al.*, 2005a; Sadosky *et al.*, 2013; McCallum *et al.*, 2019). Dabei wird die Lebensqualität insbesondere durch die Beeinträchtigung durch die Schmerzen negativ beeinflusst (Gutierrez *et al.*, 2007; Burke, Lennon and Fullen, 2018). Zusätzlich wird die subjektive Beeinträchtigung durch psychologische Variablen wie Bewältigungsstrategien und Katastrophisieren beeinflusst (Kröner-Herwig *et al.*, 1996).

Bisherigen Studien haben jedoch nicht explizit die Rolle des sensorischen Phänotyps auf Beeinträchtigung, Wohlbefinden und Lebensqualität untersucht, sondern konzentrierten sich hauptsächlich auf die Schmerzintensität.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss des sensorischen Phänotyps auf Lebensqualität, Funktionalität und emotionales Wohlbefinden bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die Untersuchung wurden insgesamt 433 Datensätze von Patienten mit neuropathischen Schmerzen verschiedener Ätiologie eingeschlossen. Diese Datensätze stammten aus der Datenbank EUROPAIN und NEUROPAIN des multizentrischen europäischen Projekts „Innovative Medicines Initiative“. In dieses Projekt sind 11 europäische Standorte eingebunden. Die Daten wurden zwischen 2010 und 2014 an 13 europäischen Standorten erhoben und monatlich in die zentrale Datenbank eingespeist. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von den jeweiligen Ethikkommissionen der teilnehmenden Standorte genehmigt. Von allen Patienten wurde vor der Aufnahme in die Studie eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.
Die Diagnosestellung, der Studieneinschluss und die Untersuchung der Patienten erfolgte in den jeweiligen, auf die Diagnostik und Behandlung von neuropathischen Schmerzen spezialisierten Zentren. Alle Patienten wurden klinisch, mittels verschiedener Fragebögen (s.u.) und QST (s.u.) untersucht.

Die Definition einer schmerzhaften Neuropathie erfolgte anhand den Angaben der Patienten mit einer Schmerzintensität von ≥ 2 innerhalb der letzten 4 Wochen und einer aktuellen Schmerzintensität von ≥ 2 auf einer numerischen Ratingskala NRS [0-10, 0 = kein Schmerz, 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz], wie sie mit dem BPI (Brief Pain Inventory, s.u.) erhoben wurde. Das heißt, Patienten mit einer aktuellen oder durchschnittlichen Schmerzintensität von 1 auf der NRS-Skala wurden nicht eingeschlossen. Zusätzlich mussten alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, die folgenden Kriterien erfüllen: Alter ≥ 18 Jahre, ausreichende Sprachkenntnisse, keine Schmerzen an einer anderen Lokalisation, die entweder eine Schmerzintensität ≥ 6 aufweisen oder eine Behandlung mit Opioiden, Antidepressiva oder Antikonvulsiva erforderten, keine Behandlung mit Antikonvulsiva oder Antidepressiva mit bekannter Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen aus anderen Gründen, keine schweren fokalen oder systemischen neurologischen Erkrankungen oder diagnostizierte schwere kognitive oder psychiatrische Störungen, keine Spinalkanalstenose oder periphere Gefäßerkrankung (Fontaine-Stadium II oder höher).

Alle Zentren unterzogen sich einer strengen Qualitätskontrolle (Vollert *et al.*, 2015) und wiesen weitgehend homogene Ergebnisse auf (Vollert *et al.*, 2016).

2.2 Quantitativ sensorische Testung (QST)

Um die vorliegenden sensorischen Muster bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zu charakterisieren, hat der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen (DFNS) ein standardisiertes Protokoll entwickelt, welches in 7 klinischen Testungen 13 verschiedene Parameter erfasst.

Die Testungen können in vier Gruppen eingeteilt werden:

- Testung der thermischen Detektionsschwelle für Warm-, Kalt- und paradoxe Hitzeempfindung, thermische Unterschiedsschwelle
- Testung der thermischen Schmerzschwelle (Kälte- und Hitzeschmerz)
- Testung der mechanischen Detektionsschwelle für Berührungs- und Vibrationsempfinden
- Testung der mechanischen Schmerzschwelle (mechanische Schmerzsensitivität, mechanische Schmerzschwelle, Druckschmerzschwelle)
- Wind-up Ratio (WUR)
- Dynamisch-mechanische Allodynie (DMA)

Die Testung erfolgt im Areal des maximalen Schmerzes sowie im korrespondierenden kontralateralen Areal. Die Testung ist detailliert in Rolke et al. (Rolke et al. 2006) beschrieben.

Die individuellen Messwerte jedes Patienten werden anschließend mit den QST-Referenzdaten von 180 gesunden Probanden unter Berücksichtigung des Testareals (Hand, Thorax Fuß oder Gesicht), des Alters und Geschlechts mittels Z-Transformation verglichen (Rolke et al. 2006, Magerl et al. 2010, Pfau et al. 2014Die Formel dafür lautet:

$$Z = (\text{Wert}_{\text{Patient}} - \text{MW}_{\text{Kontrollen}}) / \text{SD}_{\text{Kontrollen}}$$

Ein Z-Wert von null bedeutet, dass der Wert genau dem Mittelwert der Referenzgruppe entspricht. Ein Wert über null deutet auf eine Zunahme („gain of function“), ein Wert unter null auf eine Abnahme („loss of function“) der Sensitivität hin. Z-Werte unter -1,96 und über +1,96 werden als pathologisch betrachtet (95% Konfidenzintervall) (Treede and Baron, 2008).
Die Werte für DMA und PHS können nicht z-transformiert werden, da sie physiologisch bei gesunden Probanden nicht auftreten und ein Vorkommen daher immer pathologisch ist

2.3 Fragebögen

Zur Beurteilung der klinischen und psychischen Parameter wurden die Patienten gebeten, mehrere Fragebögen auszufüllen, darunter das Brief Pain Inventory (BPI), die Graded Chronic Pain Scale (GCPS), die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A/-D), die Euro Quality Of Life 5D (EQ-5D) und -VAS (visuelle Analogskala) sowie die Pain Catastrophizing Scale (PCS).

2.3.1 Brief Pain Inventory (BPI)

Der “Brief Pain Inventory (BPI)”-Fragebogen wurde ursprünglich zur Bewertung von Tumorschmerzen entwickelt, konnte sich jedoch auch bei anderen Schmerzursachen als geeignetes Instrument zur Einschätzung von klinischen Schmerzzuständen durchsetzen (Cleeland, 2009). Der BPI wird vom Patienten selbst ausgefüllt und erfragt die subjektive Einschätzung zum Schmerzgrad sowie den Grad der Beeinträchtigung der Alltagsfunktionalität und Stimmung des Patienten. Zur Beurteilung der Schmerzschwere wurde der Mitelwert der vier Schmerz-Items verwendet, wie von den Entwicklern des BPI empfohlen (Cimino Brown, 2017)
Patienten werden aufgefordert jeweils den stärksten und den geringsten sowie den durchschnittlichen und momentan Schmerzgrad geringsten (bezogen auf die letzten 24 Stunden) auf einer Skala von *0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen)* angeben. Des weiteren wird die medikamentöse Therapie erfragt und in welchem Ausmaß diese eine Schmerzlinderung erzielen konnte (0%-100%).
Im letzten Abschnitt werden Informationen zur Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Arbeit, Beziehungen, Schlaf und Lebensfreude erhoben (*0 = keine*

Beeinträchtigung bis 10 = vollständige Beeinträchtigung). Der BPI hat sich in anderen Schmerzstudien als zuverlässiges und valides Instrument erwiesen und wird auch für die Beurteilung von neuropathischen Schmerzen empfohlen (Backonja and Stacey, 2004; Gore *et al.*, 2005a).

2.3.2 Graded Chronic Pain Scale (GCPS)

Die GCPS ist ein Instrument zur Messung der Schmerzintensität und der schmerzbedingten Behinderung, mit dem Ziel den Schweregrad chronischer Schmerzen als vierstufige kategoriale Variable zu kodieren. Die Skala umfasst drei Items zur Schmerzintensität und vier Items zur Behinderung. Die Schmerzintensität wird aus dem Mittelwert der Fragen 1-3 (momentaner Schmerz, schlimmster Schmerz, durchschnittlicher Schmerz) auf einer Skala von 0-10 (*von 0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmster vorstellbarer Schmerz*) multipliziert mit 10 berechnet.

Der Beeinträchtigungs-Score wird aus den Fragen 5-7 als Mittelwert der Beeinträchtigung auf einer Skala von 0-10 (tägliche Aktivitäten, soziale Aktivitäten, Arbeitsaktivitäten) multipliziert mit 10 abgeleitet und anhand einer bereitgestellten Tabelle in 0-3 Invaliditätspunkte umgerechnet. Die Anzahl der Tage in den letzten 6 Monaten, an denen der Patient von den alltäglichen Aktivitäten abgehalten wurde (Frage 4), wird ebenfalls in Behinderungspunkte umgerechnet und zu den bisherigen Behinderungspunkten addiert. Der Grad der chronischen Schmerzen wird bei Patienten, die weniger als 3 Behinderungspunkte erreichen, mit 1 oder 2 bewertet (Grad 1: Schmerzintensität <50, steht für geringe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung; Grad 2: Schmerzintensität ≥50, steht für hohe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung). Patienten, die 3-4 Behinderungspunkte erreichen, werden mit Grad 3 bewertet (hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, die mäßig einschränkend ist), während Patienten, die 5-6 Behinderungspunkte erreichen, unabhängig von der Schmerzintensität mit Grad 4 bewertet werden, d. h. hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, die stark einschränkend ist (Von Korff *et al.*, 1992).

2.3.3 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein Fragebogen der mittels Selbstbeurteilung zum Screening, Schweregradbestimmung und Verlaufsbeurteilung von Depressions- und Angstzuständen bei körperlichen Erkrankungen dient.

Auf zwei Subskalen (HADS-D bzw. HADS-A) wird die Ausprägung der depressiven und ängstlichen Symptomatik in jeweils 7 Items erfasst.

Jedes Item besteht aus einer Aussage zur seelischen Verfassung innerhalb der letzten 14 Tage und jeweils vier dazugehörige Antwortmöglichkeiten auf einer Likert-Skala für die 0 bis 3 Punkte vergeben werden. (z.B.: „Ich fühle mich angespannt und überreiz"; meistens (3 Punkte), oft (2 Punkte), gelegentlich (1 Punkt), überhaupt nicht (0 Punkte).

Für beide Subskalen können demnach Werte zwischen 0 und 21 erreicht werden. Die Ergebnisse werden wie folgt interpretiert: Ein Cutoff-Score von 8 Punkten gilt als "Verdacht auf depressive bzw. ängstliche Stimmung" und ergibt eine Spezifität von 0,78, eine Sensitivität von 0,9 für Ängstlichkeit, eine Spezifität von 0,79 und eine Sensitivität von 0,83 für Depression (Bjelland *et al.*, 2002). Werte oberhalb des Cut-offs wurden deshalb als "abnormal" betrachtet.

2.3.4 EQ-5D-3L und EQ-VAS

EQ-5D und EQ-VAS sind standardisierte Skalen zur Messung des Gesundheitszustands und zwei der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der EQ-5D-3L umfasst 5 Dimensionen, die jeweils verschiedene Aspekte des Gesundheitszustandes repräsentieren: Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenehit. Für jede Dimension gibt es 3 Stufen: "keine Probleme", "einige Probleme" und "extreme Probleme" (kodiert 1-3). Die Patienten werden gebeten, die am besten passenden Stufe in jeder Dimension auszuwählen. In dieser Arbeit wurden nur die Items für Mobilität, Selbstversorgung und allgemeine Tätigkeiten verwendet, da in anderen Fragebögen geeignetere Instrumente zur Messung von Schmerz/Beschwerden und Angst/Depression zur Verfügung standen.

Der EQ-VAS ist eine 100-stufige visuelle Analogskala, die den aktuellen selbst eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten erfasst (0 = schlechtmöglichster Gesundheitszustand und 100 = bestmöglicher Gesundheitszustand) (Brooks and De Charro, 1996; Van Reenen *et al.*, 2018).

2.3.5 Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Die Pain Catastrophizing Scale 5(PCS) wurde entwickelt, um die Auswirkungen von Katastrophisieren auf das Schmerzbefinden zu untersuchen.

Die PCS fordert den Patienten in insgesamt 13 Items dazu auf, Schmerzereignisse zu reflektieren und anzugeben, in welchem Ausmaß die jeweiligen Gedanken oder Einstellungen vorliegen bzw. vorlagen. Der Patient kann die Aussagen auf einer fünftstufigen Skala (*0 = „trifft überhaupt nicht zu“ bis 5 = „trifft immer zu“*) bewerten. Die Beantwortung des Fragebogens nimmt weniger als 5 Minuten in Anspruch und erfordert ein Leseverständnis auf Niveau eines Sechstklässlers.

Die erreichbare Punktzahl des Gesamt-Scores beträgt mindestens 0 und maximal 52 Punkte.

Die Subskalen werden durch die Summen der Items 8, 9, 10 und 11 (Grübeln), 6, 7 und 13 (Verstärkung) sowie 1, 2, 3, 4, 5 und 12 (Hilflosigkeit) errechnet.

Ein Gesamtwert von 30 oder höher wird als eine klinisch relevante Ausprägung von Katastrophisieren angesehen und korrespondierte in klinischen Stichproben mit der 75. Perzentile bei chronischen Schmerzpatienten. Patienten dieser Gruppe weisen eine hohe Arbeitslosigkeit- und Erwerbsunfähigkeitsrate sowie hohe Werte auf der Depressionsskala BDI-II. (Sullivan, Bishop and Pivik, 1995)

2.4 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Fragenbögen wurden zwischen den 3 Phänotyp-Gruppen verglichen. Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics for Windows (Version 23.0, NY) und Prism Version 8 von GraphPad Software, USA, verwendet.

Skalen mit höhergradigen Abstufungen wurden als normalverteilte konstante Variable betrachtet, einschließlich der BPI-Scores (0-10 für Schweregrad; 0-70 für Beeinträchtigung), HADS-A/-D (0-21 für jede Subskala), EQ-VAS (0-100) und PSC (0-52). Diese Variablen wurden mit einer einseitigen ANOVA (Varianzanalyse) und einem Tukey-Post-Hoc-Test analysiert. Zusätzlich wurden die chronischen Schmerzgrade (GCPS) und die drei EQ-5D-Items mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Die Korrelation zwischen Katastrophisierung und Lebensqualität (QoL) wurde mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten in der Korrelationsberechnung berechnet.

Da Alter und Diagnosen nicht gleichmäßig in den verschiedenen Phänotypen verteilt waren und Patienten mit bestimmten Diagnosen (z. B. schmerzhafte Polyneuropathie, Rückenmarksverletzung) oder ältere Patienten eher eine geringere Lebensqualität und stärkere Einschränkungen haben könnten als andere, wurden diese Faktoren bei der Analyse berücksichtigt und eine multiple logistische Regressionsanalyse mit Phänotyp, Alter und

Erkrankung als unabhängige Variablen durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde für den Vergleich des chronischen Schmerzgrades verwendet. $P < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Wenn nicht anders erwähnt, sind die Werte als Mittelwert ± SD angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Die Patientencharakteristika inklusive ihrer sensorischen Phänotypen sind in Tabelle 3 dargestellt. Die häufigste Ätiologie war die schmerzhafte Polyneuropathie (PNP; n=180) einschließlich diabetischer und nicht-diabetischer Polyneuropathien ([ICD-11-Code]: 8C0Z), gefolgt von peripherer Nervenverletzung (PNI; n=89, [ND56. 4]), Radikulopathie (RL; n=61, [8B93.Y]), Syringomyelie (Syr; n=37, [8D66.Z]), chronischer Schmerz nach Schlaganfall (chronic post stroke pain; CPSP; n=25, [8D8A.0 Z]), postherpetische Neuralgie (PHN; n=24, [1E91.5]), Trigeminusneuralgie (TN; n=9, [8B82.0]) und Rückenmarksverletzung (SCI; n=8, [ND51.2]).
Die Ätiologien der schmerzhaften Neuropathie unterschieden sich zwischen den sensorischen Phänotypen, da der Phänotyp "sensorischer Verlust" einen hohen Anteil an Patienten mit Polyneuropathie enthielt. Patienten im Phänotyp "sensorischer Verlust" waren signifikant älter im Vergleich zu Patienten im Phänotyp "thermische Hyperalgesie", jedoch nicht im Vergleich zum Phänotyp "mechanische Hyperalgesie" (Tabelle 3). Es gab keinen Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen den drei sensorischen Phänotypen.

Tabelle 3: Patientencharakeristika

	Gesamt	Sensorischer Verlust	Thermische Hyperalgesie	Mechanische Hyperalgesie	p
Ätiologie [n] (%)	n = 433	n = 193	n = 103	n = 137	
CPSP	25 (5.77%)	10 (5.18%)	4 (3.88%)	11 (8.03%)	**p < 0.01** (Sensorischer Verlust vs thermische Hyperalgesie; Sensorischer Verlust vs
PHN	24 (5.54%)	3 (1.55%)	9 (8.74%)	12 (8.76%)	
PNI	89 (20.55%)	28 (14.51%)	26 (25,.4%)	35 (25.55%)	
PNP	180 (41.57%)	100 (51.81%)	32 (31.07%)	48 (35.04%)	
RL	61 (14.09%)	29 (1.55%)	16 (15.53%)	16 (11.68%)	
SCI	8 (1.85%)	3(9.84%)	1 (0.97%)	4 (2.92%)	
Syr	37 (8.55%)	19 (9.84%)	10 (9.71%)	8 (5.84%)	

TN	9 (2.08%)	1 (0.52%)	5 (4.85%)	3 (2.19%)	mechanische Hyperalgesie)
Geschlecht (w/m) [%]	52.42% / 47.58%	48.19% / 51.81%	57.28% / 42.72%	54.74% / 45.26%	n.s.
Alter [Mittelwert ± SD] (Spannweite)	57.23 ±14.80 (21-90)	58.93 ±14.38 (21-90)	53.54 ± 14.34 (21-87)	57.60 ±15.24 (22-89)	**p = 0.008** (Sensorischer Verlust vs thermische Hyperalgesie)

CPSP: Zentraler Schmerz nach Schlaganfall, PHN: Postherpetische Neuralgie, PNI: Periphere Nervenverletzung, PNP: Schmerzhafte Polyneuropathie, RL: Radikulopathie, SCI: Rückenmarksverletzung, Syr: Syringomyelie, TN: Trigeminusneuralgie

3.2 Fragenbögen

3.2.1 Schmerz

Die Schmerzintensität zeigte eine Tendenz zu niedrigeren Werten beim Phänotyp „thermische Hyperalgesie“ im Vergleich zum Phänotyp „sensorischer Verlust“. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht einheitlich in den verschiedenen Fragebögen, die die Schmerzintensität abfragten (GCPS, BPI und Subscores; s. Tabellen 4 und 5A) und können daher durch die geringere Anzahl von Patienten mit CPSP beim Phänotyp der thermischen Hyperalgesie erklärt werden (sehe weiter unten Tabelle 5A).

Die Mehrheit der Patienten wurde mit dem chronischen Schmerzgrad 2 klassifiziert (d. h. hohe Schmerzintensität mit geringer Beeinträchtigung): Dies war auch der häufigste Grad innerhalb jedes Phänotyps, gefolgt von Grad 3 (d. h. hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, die mäßig einschränkend ist). Insgesamt waren die chronischen Schmerzgrade über alle Phänotypen ähnlich verteilt (Tabelle 4).

Der Phänotyp "sensorischer Verlust" zeigte den höchsten Wert für Schmerzbeeinträchtigung (BPI Interference Score). Dieser Wert war höher als der Wert bei den Phänotypen "thermische Hyperalgesie", jedoch nicht höher als bei der "mechanischen Hyperalgesie" (p = 0,005; Abbildung 1, Tabelle 5A).

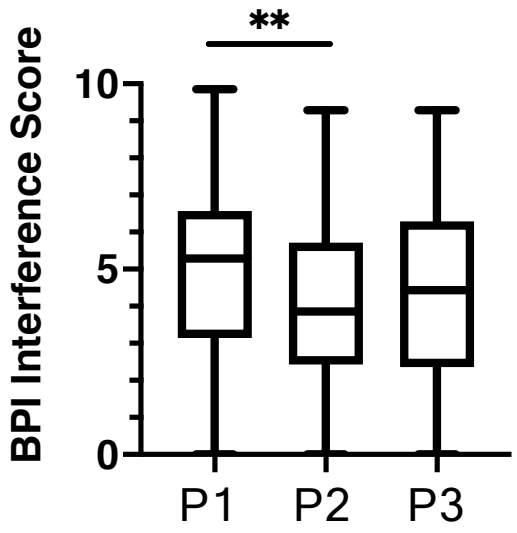

Abb. 1

Boxplot des BPI Interference Score (Schmerzbeeinträchtigung) aller 3 Phänotypen. Die Unterschiede waren signifikant zwischen "sensorischem Verlust" und "thermischer Hyperalgesie".

** p < 0.01. Der BPI wurde von n = 404 Teilnehmern ausgefüllt.*

P1 = Phänotyp „sensorischer Verlust“

P2 = Phänotyp „thermische Hyperalgesie“

P3 = Phänotyp „mechanische Hyperalgesie“

Tabelle 4: Ergebnisse der Fragebögen

	Gesamt	Sensorischer Verlust	Thermische Hyperalgesie	Mechanische Hyperalgesie	p
BPI Schmerzstärke [Mittelwert ± SD] (Spannweite)	5.37 ± 1.95 (0-10)	5.52 ± 1.89 (0-9.75)	4.99 ± 1.86 (1-9)	5.43 ± 2.07 (0-10)	Anm. [1]
GCPS Schmerzstärke [n=400]	62.46 ± 18.43	63.89 ± 18.9	59.85 ± 16.80	62.41 ± 18.82	n.s.
GCPS aktuelle Schmerzstärke, [Mittelwert ± SD] (Spannweite)	5.04 ±2.34 (0-10)	5.17 ±2.34 (0-10)	4.65 ±2.18 (0-10)	5.15 ±2.41 (0-10)	n.s.
GCPS durchschnittliche Schmerzstärke in den letzten 6 Monaten, [Mittelwert ± SD] (Spannweite)	5.85 ±2.00 (0-10)	6.09 ±2.00 (0-10)	5.58 ±1.76 (0-9)	5.73 ±2.13 (0-10)	n.s.
GCPS schlimmste Schmerzstärke in den letzten 6 Monaten, [Mittelwert ± SD] (Spannweite)	7.89 ± 1.99 (0-10)	8.02 ± 1.95 (0-10)	7.73 ± 1.88 (0-10)	7.84 ± 2.14 (0-10)	n.s.

GCPS Schmerzgrad [n = 400] (%)					n.s.
Grad 1	14.96%	12.85%	16.84%	16.54%	
Grad 2	40.90%	37.99%	44.21%	42.52%	
Grad 3	26.18%	29.61%	23.16%	23.62%	
Grad 4	17.96%	19.55%	15.79%	17.32%	
HADS-A Score (n = 410) [Mittelwert ± SD]	7.88 (± 4.41)	8.09 (±4.39)	7.56 (±4.19)	7.83 (±4.61)	n.s.
HADS-A abnormal [n] (%)	212 (51.8%)	102 (56.1%)	45 (46.9%)	65 (49.2%)	n.s.
HADS-D Score (n = 410) [Mittelwert ± SD]	7.43 (± 4.52)	7.91 (±4.40)	7.24 (±4.60)	6.92 (±4.61)	n.s.
HADS-D abnormal [n] (%)	205 (50.0%)	97 (53.3%)	46 (47.9%)	62 (47.0%)	n.s.

Anm.[1] = < 0.05 (Thermische Hyperalgesie vs Sensorischer Verlust), siehe auch Tabelle 3

n.s.: nicht signifikant; BPI: Brief Pain Inventory; GCPS: Graded Chronic Pain Scale mit Grad 1 = niedrig Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung; Grade 2 = hohe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung; Grade 3 = hohe schmerzbezogene Beeinträchtigung, moderate Behinderung und Grade 4 = hohe schmerzbezogene Beeinträchtigung, starke Behinderung; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale mit A = Angst- und D = Depressions-Subscore

3.2.2 Angst & Depression

Alle drei Phänotypen wiesen im Screening hohe Werte für Depression (HADS-D) und Angst (HADS-A) auf. Die Mittelwerte der Gruppen lagen im Bereich des Cut-offs von 8 (Tabelle 4). Der Phänotyp "sensorischer Verlust" wies die höchsten Mittelwerte für Depression und Angst auf und wies die höchste Anzahl von Patienten mit "abnormalen" Ergebnissen auf, was im Vergleich zum Phänotyp "thermische Hyperalgesie" signifikant höher ausfiel (Tabelle 5B). Allerdings war das Alter im Phänotyp der thermischen Hyperalgesie niedriger, was das Ergebnis zusätzlich beeinflussen könnte (Tabelle 5A).

3.2.3 Lebensqualität

Der EQ-5D wurde nur von n = 225 (59%) Teilnehmern ausgefüllt. Wir untersuchten drei der fünf Dimensionen des EQ-5D-Fragebogens: Mobilität, Selbstversorgung und allgemeine Tätigkeiten. Da eine geringe Anzahl von Teilnehmern (n = 29, 12,9 % der Gesamtstichprobe) "extreme Probleme" in diesen Dimensionen angaben, fassten wir die Variablen "extreme Probleme" und "einige Probleme" zusammen und machten daraus eine dichotome Variable ("Probleme" und "keine Probleme"). Patienten des Phänotyps "sensorischer Verlust" berichteten am häufigsten über Probleme mit der Mobilität (n = 70, 69,3 %): Dieser Anteil war höher als beim Phänotyp "thermische Hyperalgesie" (p = 0,008; Abbildung 2A, Tabelle 5B). In ähnlicher Weise zeigte der Phänotyp "sensorischer Verlust" den höchsten Anteil an Patienten, die Probleme mit den alltäglichen Aktivitäten angaben (n = 75, 74,3 %), was höher ausfiel als beim Phänotyp "thermische Hyperalgesie" (p = 0,004, Abbildung 2B, Tabelle 5B). Patienten im Phänotyp "sensorischer Verlust" waren jedoch auch durchschnittlich älter (Tabelle 5B). Interessanterweise gab die Mehrheit aller Patienten (n = 173, 76,9 %) keine Probleme bei der Selbstversorgung an (Abbildung 2C). Dennoch war die Selbstversorgung im Phänotyp „sensorischer Verlust“ im Vergleich zum Phänotyp „thermische Hyperalgesie“ reduziert (p = 0,039, Abbildung 2C, Tabelle 5B). Der allgemeine Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-VAS, wurde vom Phänotyp "sensorischer Verlust" niedriger bewertet als vom Phänotyp "thermische Hyperalgesie" (p = 0,02; Abbildung 2D, Tabelle 5A), unterschied sich aber nicht vom Phänotyp "mechanische Hyperalgesie".

Ergänzend zeigte sich eine mäßige negative Korrelation zwischen dem selbst eingeschätzten Gesundheitszustand auf der EQ-VAS und dem Schmerz-Katastrophisieren, erhoben mithilfe der PCS (r = -0,327, p < 0,005) in der Gesamtgruppe.

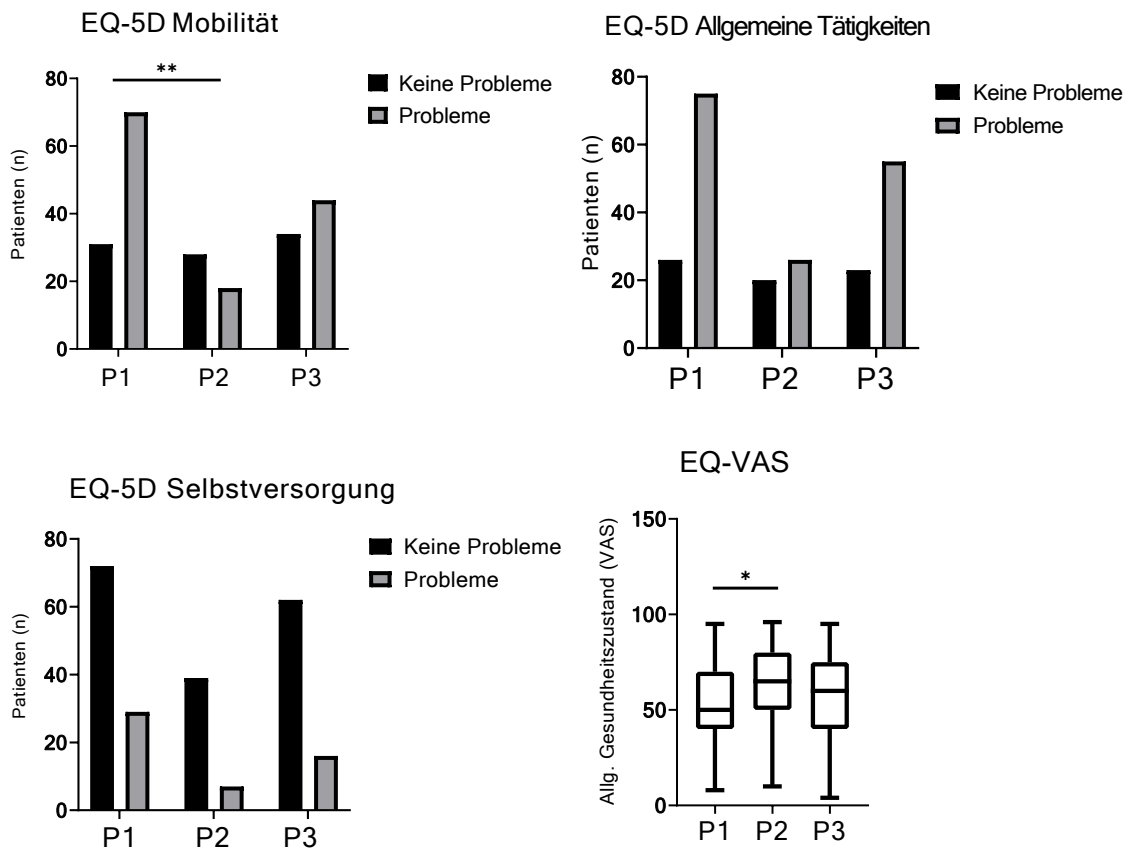

Abb. 2

EQ-5D/-VAS wurde von n = 225 Patienten ausgefüllt. Die Balkendiagramm zeigen die Verteilung der Patienten mit und ohne Probleme in Bezug auf Mobilität ***(2A),*** *allgemeine Aktivitäten* ***(2B)*** *und Selbstversorgung* ***(2C)*** *nach EQ-5D. "Einige Probleme" und "extreme Probleme" wurden zu "Probleme" zusammengefasst. * p < 0,05, ** p < 0,01*

2D*: Boxplot mit den Ergebnissen des EQ-VAS (visuelle Analogskala) zur Darstellung des allgemeinen Gesundheitszustandes. * p < 0.05.*

P1 = Phänotyp „sensorischer Verlust“, P2 = Phänotyp „thermische Hyperalgesie“,

P3 = Phänotyp „mechanische Hyperalgesie“

3.2.4 Katastrophisieren

Die mittleren Werte für Schmerz-Katastrophisieren auf der Pain Catastrophizing Scale (PCS) lagen bei allen drei Phänotypen unter dem Cut-off von 30, der ein klinisch relevantes Maß an Katastrophisieren repräsentiert: Er betrug 25,76 ±11,46 für "sensorischen Verlust", 21,73 ±11,78 für "thermische Hyperalgesie" und 22,11 ±13,38 für "mechanische Hyperalgesie".

Die Häufigkeit der Werte oberhalb des Cut-offs unterschied sich nicht zwischen den Phänotypen. Allerdings waren der PCS-Gesamtscore sowie die Sub-Scores für Verstärkung und

Hilflosigkeit beim Phänotyp "sensorischer Verlust" höher als bei den beiden Phänotypen "mechanische" und "thermische Hyperalgesie" (Abbildung 3, Tabelle 5A).

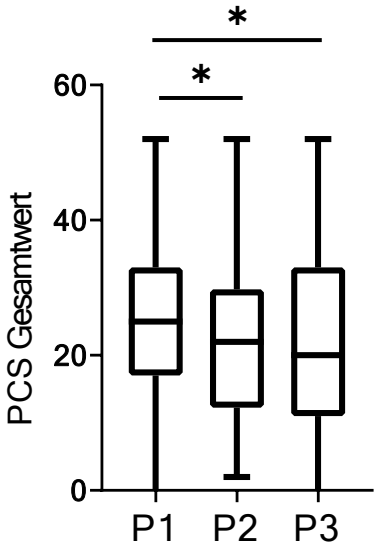

Abb. 3

*Die PCS wurde von n = 407 Patienten ausgefüllt. Boxplot mit den Ergebnissen der Pain Catastrophizing Scale (PCS). Der Mittelwert lag bei allen 3 Phänotypen unter dem Cut-off von 30. * p < 0,05.*

P1 = Phänotyp „sensorischer Verlust“

P2 = Phänotyp „thermische Hyperalgesie“

P3 = Phänotyp „mechanische Hyperalgesie“

3.2.5 Einfluss der Ätiologie auf die Ergebnisse

Mit der Diagnose als Kovariate zeigte sich, dass die Ätiologie einen signifikanten Einfluss (p = 0,002) auf die Mobilität (EQ-5D) hatte, was darauf hindeutet, dass krankheitsspezifische Faktoren und nicht nur der Phänotyp für die Unterschiede in unseren drei Gruppen verantwortlich sind. Dennoch unterschieden sich alle anderen Ergebnisse bei Berücksichtigung der Ätiologie nicht von den Ergebnissen bei denen die Ätiologie nicht berücksichtigt wurde.

Da in der Diagnose „Polyneuropathie (PNP)“ vermutlich ein hoher Anteil von Patienten mit diabetischer Genese enthalten war (eine Erkrankung mit vielen beeinträchtigenden Manifestationen), führten wir zum Ausschluss potentieller Störfaktoren eine Subgruppenanalsyse durch. Innerhalb der PNP-Subgruppe erzielte der Phänotyp "sensorischer Verlust" die höchsten Werte auf der HADS-D (p = 0,006), der PCS (p < 0,001) und der BPI-Beeinträchtigungsskala (p = 0,001) und zeigte damit ähnliche Ergebnisse wie in der Gruppe mit allen Ätiologien. Alle anderen Ergebnisse unterschieden sich nicht innerhalb dieser Subgruppe.

Table 5A: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse

	Regressions-koeffizient B	Standardfehler	p	95%-Konfidenz-Intervall
BPI Schmerzstärke				
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	-0.517	0.257	0.045	-1.023 – 0.011
Chronic Post stroke Pain	1.083	0.444	0.015	0.211 - 1.955
BPI Schmerzbeeinträchtigung				
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	-6.275	2.060	0.005	-10.325 – 2.225
Lebensqualität				
EQ5D-VAS				
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	8.850	3.767	0.02	1.424 – 16.276
Trigeminusneuralgie	23.877	8.048	0.003	8.013 – 39.740
Pain Catastrophizing Scale (PCS)				
Gesamtscore				
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	-4.410	1.603	0.006	-7.561 – 1.259
Cluster 3 (Mechanische Hyperalgesie)	-3.324	1.446	0.022	-6.167 – 0.482
PCS Verstärkung				
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	-1.273	0.393	0.001	-2.046 – 0.499
Cluster 3 (Mechanische Hyperalgesie)	-0.746	0.355	0.036	-1.444 – 0.049
PCS Hilflosigkeit				
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	-2.072	0.762	0.007	-3.569 – 0.574
Cluster 3 (Mechanische Hyperalgesie)	-1.703	0.687	0.014	-3.054 - 0.352

Referenzgruppe ist Cluster 1 (Sensorischer Verlust). Für einen besseren Überblick werden lediglich die signifikanten Ergebnisse dargestellt.

Table 5B: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

	Exp(B) (Chancenverhältnis)	p	95%-Konfidenz-Intervall
HADS-A			
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	0.582	0.047	0.341 – 0.994

Alter	0.984	0.044	0.969 - 1.0
Restless-legs-Syndrom	2.653	0.002	1.410 – 4.992
EQ5 Mobilität			
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	0.344	0.008	0.157 – 0.754
Postherpetische Neuralgie	0.262	0.027	0.080 – 0.861
EQ5 Allgemeine Tätigkeiten			
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	0.268	0.004	0.110 – 0.653
Alter	0.955	0.001	0.931 - 0.980
EQ5 Selbstversorgung			
Cluster 2 (Thermische Hyperalgesie)	0.350	0.039	0.129 - 0.948

Referenzgruppe ist Cluster 1 (Sensorischer Verlust). Für einen besseren Überblick werden lediglich die signifikanten Ergebnisse dargestellt.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene Variablen der Psyche und Funktionalität im Zusammenhang mit dem sensorischen Phänotyp zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass der sensorische Phänotyp eine relevante Auswirkung auf das Wohlbefinden, die tägliche Funktionalität und die Lebensqualität hat, die – mit wenigen Ausnahmen – unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung ist. Interessanterweise scheint der sensorische Phänotyp hierbei jedoch nicht mit der Schmerzintensität selbst assoziiert zu sein, sondern eher mit anderen schmerzassoziierten Dimensionen wie Schmerzbeeinträchtigung, eingeschränkter Mobilität, Lebensqualität und Katastrophisieren.

Patienten mit vorherrschendem Verlust somatosensorischer Funktionen, repräsentiert durch den Phänotyp "sensorischer Verlust", wiesen den höchsten Wert bezüglich Schmerzbeeinträchtigung im Brief Pain Inventory (BPI) auf. Passend dazu wies der Phänotyp "sensorischer Verlust" einen hohen Anteil an Patienten auf, die vor allem Probleme mit der Mobilität, aber auch in geringerem Maße mit den allgemeinen Tätigkeiten hatten. Außerdem wurde der allgemeine Gesundheitszustand im Phänotyp "sensorischer Verlust" am niedrigsten bewertet, während das Schmerzkatastrophisieren in dieser Gruppe am höchsten war. Die Prävalenz von depressiven Stimmungs- und Angstsymptomen war in allen Phänotypen hoch, was darauf hindeutet, dass diese Dimensionen weniger durch den sensorischen Phänotyp selbst beeinflusst wird als vielmehr durch das Vorhandensein von Schmerz, was sich nicht signifikant zwischen den Phänotypen unterschied. Diese Tatsache steht im Einklang mit Erkenntnissen aus der Literatur, die einen Zusammenhang zwischen Schmerzzuständen und depressiven Symptomen beschreibt (Attal *et al.*, 2011; Sadosky *et al.*, 2013; IsHak *et al.*, 2018; Macone and Otis, 2018; Naranjo *et al.*, 2019)

Der Umstand, dass der Phänotyp "sensorischer Verlust" als der am stärksten beeinträchtigte Phänotyp eingestuft wurde, aber die höchsten Werte beim Schmerzkatastrophisieren aufwies, könnte eine mögliche Erklärung für den subjektiv schlechteren Gesundheitszustand und die höhere Beeinträchtigung durch Schmerzen beim Phänotyp "sensorischer Verlust" sein. Neuere Studien haben gezeigt, dass katastrophisierendes Denken mit verminderter Lebensqualität und hoher Beeinträchtigung durch Schmerzen assoziiert ist (Geelen *et al.*, 2017; Furrer *et al.*, 2019). Darüber hinaus konnte in longitudinalen Behandlungsstudien gezeigt werden, dass

Schmerzkatastrophisieren die Auswirkungen von Schmerz (Schmerzstärke und Beeinträchtigung durch Schmerz) negativ vorhersagte (Craner, Sperry and Evans, 2016; Racine *et al.*, 2016). Interessanterweise erwies sich körperliche Aktivität als Mediator in der Beziehung zwischen Schmerzkatastrophisieren und Lebensqualität bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie (Geelen *et al.*, 2017). Dies stimmt mit unseren Daten überein, die eine moderate negative Korrelation zwischen dem allgemeinen Gesundheitszustand und Schmerzkatastrophisieren zeigen. In ähnlicher Weise wurde gezeigt, dass die Teilnahme an sozialen Aktivitäten ein wichtiger Mediator für die Lebensqualität bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen ist (Müller *et al.*, 2017). Zwei Drittel der Patienten mit dem Phänotyp "sensorischer Verlust" gaben Probleme mit der Mobilität und den gewohnten Aktivitäten an, was daher zusätzlich ihre reduzierte Lebensqualität erklären könnte. Die Auswirkung des sensorischen Verlusts auf die Mobilität und die üblichen Aktivitäten lässt sich aus Studien ableiten, die zeigen, dass sowohl der Verlust der sensorischen Funktion als auch der Propriozeption ein wesentlicher Prädiktor für eine reduzierte posturale Stabilität ist (Kwon *et al.*, 2015; Deshpande *et al.*, 2016; Anson *et al.*, 2017) und somit die Mobilität beeinträchtigt.
Passend zu diesem Ergebnis litt die Hälfte der Patienten im Phänotyp "sensorischer Verlust" an einer Polyneuropathie (PNP), die nachweislich mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und der täglichen Funktionalität, einschließlich Schlaf, Lebensfreude, normaler Arbeit sowie allgemeiner und sozialer Aktivitäten, einhergeht (Benbow, Wallymahmed and Macfarlane, 1998; Galer, Gianas and Jensen, 2000; Gore *et al.*, 2005b)

Darüber hinaus könnten die niedrigeren Bewertungen der Lebensqualität innerhalb des Phänotyps "sensorischer Verlust" möglicherweise mit den begrenzten Behandlungsmöglichkeiten für Negativsymptome zusammenhängen. Während für die Behandlung von positiven sensorischen Symptomen (z. B. Hyperalgesie) mehrere therapeutische Optionen zur Verfügung stehen (Macone and Otis, 2018), fehlt es an kausalen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten, die unter negativen Symptomen leiden (Gierthmühlen and Baron, 2016). Da selbstwahrgenommene Hilflosigkeit eine der drei Dimensionen ist, die im Konzept des Katastrophisierens enthalten sind (Sullivan, Bishop and Pivik, 1995), könnte der Mangel an Therapieoptionen zur Symptomkontrolle auch zu höheren Werten beim Schmerzkatastrophisieren beitragen, wie sie beim Phänotyp "sensorischer Verlust" gefunden wurden. In unseren Daten lagen die Werte bezüglich Katastrophisieren

jedoch unter dem Cut-off, der ein klinisch relevantes Katastrophisieren repräsentiert. Daher gehen wir davon aus, dass der Effekt des Katastrophisierens auf unsere Ergebnisse insgesamt gering ist.

Unsere Ergebnisse stimmen gut mit früheren Studien bei Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen überein, die zeigten, dass die Symptomintensität, die Beeinträchtigung von Lebensqualität und Funktionalität wichtige therapeutische Endpunkte sind, welche jedoch nicht unbedingt in Verbindung zueinander berichtet werden: Einige Patienten können in der Lebensqualität oder der Funktionalität stark beeinträchtigt sein, während andere eine höhere Schmerzintensität berichten, aber in der Lebensqualität und der Funktionalität weniger beeinträchtigt sind (Gierthmühlen *et al.*, 2018). In ähnlicher Weise zeigen unsere Ergebnisse, dass nicht nur die Schmerzintensität allein die Lebensqualität und Funktionalität beeinflusst, sondern vielmehr das Vorhandensein bestimmter sensorischer Symptome, d.h. Verlust der somatosensorischen Funktion, Hyperalgesie oder Allodynie. Da die Kontrolle dieser somatosensorischen Symptome für den Erfolg der Schmerzbehandlung im Hinblick auf das allgemeine Wohlbefinden eines Schmerzpatienten wichtig sein könnte, sollte der somatosensorische Phänotyp im Rahmen der Behandlungsstrategie berücksichtig werden.

Nichtsdestotrotz weist die vorliegende Untersuchung gewisse Limitationen auf: Die Patienten im Phänotyp "sensorischer Verlust" waren im Durchschnitt älter als im Phänotyp "thermische Hyperalgesie". Trotz der Tatsache, dass der mittlere Altersunterschied gering war, erhöht ein höheres Alter die Wahrscheinlichkeit von Komorbiditäten, was einen Störfaktor hinsichtlich Lebensqualität und Mobilität darstellen könnte.

In der vorliegenden Studie wurden nur die von den Patienten selbst berichteten Werte in verschiedenen Fragebögen untersucht. Trotz einer großen Anzahl von Teilnehmern (n = 433) füllten nicht alle das komplette Spektrum der Fragebögen aus. Insbesondere der EQ-5D wurde nur von n = 225 Teilnehmern ausgefüllt, während andere wie PCS (n = 407) oder HADS (n = 410) von der Mehrheit der Teilnehmer ausgefüllt wurden. Obwohl die EQ-5D-Nichtausfüller älter waren und höhere Depressionswerte aufwiesen als die Ausfüller, unterschied sich die Anzahl der Patienten oberhalb der Cut-off-Werte für Depression nicht zwischen den Gruppen. Da das Alter nur die gewöhnlichen Aktivitäten des EQ-5D beeinflusste, nicht aber andere Dimensionen (wie Mobilität oder Selbstversorgung) glauben wir, dass dies einen geringen Einfluss auf unsere Ergebnisse hatte.

Eine weitere potenzielle Einschränkung ist, dass wir die genauen Ursachen der PNP bei Patienten innerhalb des Phänotyps „sensorischer Verlust“ nicht erfasst haben. Insbesondere konnten wir nicht zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Polyneuropathien unterscheiden. Daher können wir nicht ausschließen, dass einige Ergebnisse, die bei Patienten mit Polyneuropathie erzielt wurden, mit dem Vorhandensein körperlicher Komorbiditäten zusammenhängen, insbesondere bei Patienten mit Diabetes oder Chemotherapie-induzierter Neuropathie.

Weitere Studien sind erforderlich, um detailliertere und differenziertere Daten zu spezifischen Bereichen des alltäglichen Lebens der Patienten zu erheben, um die für die Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Funktionalität verantwortlichen Faktoren genauer zu identifizieren. Zukünftige Arbeiten sollten auch den Einfluss des Therapieerfolgs, der Patienten-Compliance und des Vorliegens von Komorbiditäten auf die Lebensqualität und Funktionalität untersuchen.

5 Zusammenfassung

Neuropathische Schmerzen beeinträchtigen in hohem Maße die Lebensqualität, das Wohlbefinden und die Funktionsfähigkeit. Studien zur Clusteranalyse haben gezeigt, dass die meisten Patienten mit neuropathischen Schmerzen einem von drei sensorischen Phänotypen zugeordnet werden können: sensorischer Verlust, mechanische Hyperalgesie und thermische Hyperalgesie. Diese Phänotypen, die die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen widerspiegeln, könnten für das Patientenmanagement relevanter sein als die zugrundeliegende Diagnose oder die Schmerzintensität allein. Ziel dieser Studie war es daher, die Auswirkungen dieser sensorischen Phänotypen auf die psychische Gesundheit, Funktionalität und Lebensqualität zu untersuchen.

Die Daten von 433 Patienten aus der Datenbank des IMI/EuroPain-Netzwerks wurden analysiert und die Ergebnisse von HADS-D/A, Pain Catastrophizing Scale, EQ-5D/-VAS, Brief Pain Inventory (BPI) und Graded Chronic Pain Scale (GCPS) zwischen den sensorischen Phänotypen mittels multipler Regressionsanalyse verglichen.

Es gab keinen Unterschied zwischen den Phänotypen in Bezug auf den Grad der chronischen Schmerzen, die Schmerzintensität, Depressionen oder Angstzustände. Die Schmerzinterferenz (BPI) war höher ($p = 0{,}002$), der selbstberichtete Gesundheitszustand niedriger (EQ-5D VAS, $p = 0{,}02$) und die Probleme in Bezug auf die Mobilität ($p = 0{,}008$), die üblichen Aktivitäten (p =

0,004) und die Selbstversorgung (p = 0,039) waren beim Phänotyp des sensorischen Verlusts stärker ausgeprägt (EQ5-D) als beim Phänotyp der thermischen Hyperalgesie. Patienten mit sensorischem Verlust wiesen zudem höhere Werte für das Katastrophisieren von Schmerzen auf (p = 0,006 bzw. 0,022) als die beiden anderen Gruppen. Diese Ergebnisse waren auch unter Berücksichtigung der Ätiologie als Kovariate weitestgehend konstant.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der sensorische Phänotyp wichtig für die Auswirkungen des Schmerzes auf das emotionale Wohlbefinden und die tägliche Funktionalität bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen ist, scheint jedoch interessanterweise nicht mit der Schmerzintensität an sich assoziiert zu sein. Daher sollten nicht nur die Schmerzintensität, sondern auch die Lebensqualität, schmerzbezogene psychologische Faktoren und vor allem die tägliche Funktionalität als wertvolle Outcome-Parameter für die Bewertung des Schmerzmanagements berücksichtigt werden. Insbesondere bei Patienten mit negativen sensorischen Symptomen sollten die besonderen Herausforderungen im Schmerzmanagement hinsichtlich alltäglicher Funktionalität und Lebensqualität berücksichtigt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Anson, E. *et al.* (2017) 'Loss of peripheral sensory function explains much of the increase in postural sway in healthy older adults', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(JUN). doi: 10.3389/fnagi.2017.00202.
- Arnold, B. *et al.* (2014) 'Multimodal pain therapy for treatment of chronic pain syndrome: Consensus paper of the ad hoc commission on multimodal interdisciplinary pain management of the German Pain Society on treatment contents', *Schmerz*, 28(5), pp. 459–472. doi: 10.1007/s00482-014-1471-x.
- Attal, N. *et al.* (2011) 'The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey', *Pain*. International Association for the Study of Pain, 152(12), pp. 2836–2843. doi: 10.1016/j.pain.2011.09.014.
- Backonja, M. M. and Stacey, B. (2004) 'Neuropathic pain symptoms relative to overall pain rating', *Journal of Pain*, 5(9), pp. 491–497. doi: 10.1016/j.jpain.2004.09.001.
- Bair, M. J. *et al.* (2003) 'Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review', *Archives of Internal Medicine*, 163(20), pp. 2433–2445. doi: 10.1001/archinte.163.20.2433.
- Baron, R. (2006) 'Mechanisms of disease: Neuropathic pain - A clinical perspective', *Nature Clinical Practice Neurology*, 2(2), pp. 95–106. doi: 10.1038/ncpneuro0113.
- Baron, R. *et al.* (2013) *Praktische Schmerzmedizin, 3. Auflage*.
- Baron, R. *et al.* (2017) 'Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles.', *Pain*, 158(2), pp. 261–272. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000753.
- Baron, R., Binder, A. and Wasner, G. (2010) 'Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment', *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd, 9(8), pp. 807–819. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
- Benbow, S. J., Wallymahmed, M. E. and Macfarlane, I. A. (1998) 'Diabetic peripheral neuropathy and quality of life', *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 91(11), pp. 733–737. doi: 10.1093/qjmed/91.11.733.
- Bjelland, I. *et al.* (2002) 'The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale', *Journal of Psychosomatic Research*, 52(2), pp. 69–77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3.

- Brooks, R. and De Charro, F. (1996) 'EuroQol: The current state of play', *Health Policy*, 37(1), pp. 53–72. doi: 10.1016/0168-8510(96)00822-6.
- Burke, D., Lennon, O. and Fullen, B. M. (2018) 'Quality of life after spinal cord injury: The impact of pain', *European Journal of Pain (United Kingdom)*, pp. 1662–1672. doi: 10.1002/ejp.1248.
- C., A.-D. *et al.* (2018) '5-HT2A receptor-induced morphological reorganization of PKCγ-expressing interneurons gates inflammatory mechanical allodynia in rat', *Journal of Neuroscience*, 38(49), pp. 10489–10504.
- Campbell, J. N. and Meyer, R. A. (2006) 'Mechanism of Neuopathic Pain', *Neuron*, 52(1), pp. 77–92.
- Caterina, M. J. and Julius, D. (2001) 'The Vanilloid Receptor: A Molecular Gateway to the Pain Pathway', *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), pp. 487–517. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487.
- Cimino Brown, D. (2017) 'Brief Pain Inventory User Guide'. Available at: www.CanineBPI.com.
- Cleeland, C. (2009) 'The Brief Pain Inventory User Guide', *The Brief Pain Inventory*, pp. 3–4.
- Coull, J. A. M. *et al.* (2003) 'Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain', *Nature*, 424(6951), pp. 938–942. doi: 10.1038/nature01868.
- Craner, J. R., Sperry, J. A. and Evans, M. M. (2016) 'The relationship between pain catastrophizing and outcomes of a 3-week comprehensive pain rehabilitation program', *Pain Medicine (United States)*, 17(11), pp. 2026–2035. doi: 10.1093/pm/pnw070.
- Cruccu, G. *et al.* (2010) 'EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009', *European Journal of Neurology*, 17(8), pp. 1010–1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
- Deshpande, N. *et al.* (2016) 'Ankle proprioceptive acuity is associated with objective as well as self-report measures of balance, mobility, and physical function', *Age*. AGE, 38(3). doi: 10.1007/s11357-016-9918-x.
- Doan, L., Manders, T. and Wang, J. (2015) 'Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression', *Neural Plasticity*. Hindawi Publishing Corporation, 2015. doi:

10.1155/2015/504691.

- Furrer, A. *et al.* (2019) 'Modeling subjective well-being in individuals with chronic pain and a physical disability: the role of pain control and pain catastrophizing', *Disability and Rehabilitation*. Informa UK Ltd., 41(5), pp. 498–507. doi: 10.1080/09638288.2017.1390614.
- Galer, B. S., Gianas, A. and Jensen, M. P. (2000) 'Painful diabetic polyneuropathy: Epidemiology, pain description, and quality of life', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 47(2), pp. 123–128. doi: 10.1016/S0168-8227(99)00112-6.
- Geelen, C. C. *et al.* (2017) 'Perceived Physical Activity Decline as a Mediator in the Relationship Between Pain Catastrophizing, Disability, and Quality of Life in Patients with Painful Diabetic Neuropathy', *Pain Practice*, 17(3), pp. 320–328. doi: 10.1111/papr.12449.
- Gierthmühlen, J. *et al.* (2018) 'Do we measure what patients feel?: An analysis of correspondence between somatosensory modalities upon quantitative sensory testing and self-reported pain experience', *Clinical Journal of Pain*, 34(7), pp. 610–617. doi: 10.1097/AJP.0000000000000582.
- Gierthmühlen, J. and Baron, R. (2016) 'Neuropathic Pain', *Seminars in Neurology*, 36(05), pp. 462–468. doi: 10.1055/s-0036-1584950.
- Gore, M. *et al.* (2005a) 'Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep', *Journal of Pain and Symptom Management*, 30(4), pp. 374–385. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.04.009.
- Gore, M. *et al.* (2005b) 'Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep', *Journal of Pain and Symptom Management*, 30(4), pp. 374–385. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.04.009.
- Gutierrez, D. D. *et al.* (2007) 'The relationship of shoulder pain intensity to quality of life, physical activity, and community participation in persons with paraplegia', *Journal of Spinal Cord Medicine*, 30(3), pp. 251–255. doi: 10.1080/10790268.2007.11753933.
- Hains, B. C. *et al.* (2004) 'Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury', *Journal of*

Neuroscience, 24(20), pp. 4832–4839. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0300-04.2004.

- Hashmi, J. A. *et al.* (2013) 'Shape shifting pain: Chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits', *Brain*, 136(9), pp. 2751–2768. doi: 10.1093/brain/awt211.
- IsHak, W. W. *et al.* (2018) 'Pain and Depression: A Systematic Review', *Harvard Review of Psychiatry*, 26(6), pp. 352–363. doi: 10.1097/HRP.0000000000000198.
- Kim, Y. S. *et al.* (2014) 'Central terminal sensitization of TRPV1 by descending serotonergic facilitation modulates chronic pain', *Neuron*, 81(4), pp. 873–887. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.011.
- Von Korff, M. *et al.* (1992) 'Grading the severity of chronic pain', *Pain*, 50(2), pp. 133–149. doi: 10.1016/0304-3959(92)90154-4.
- Kröner-Herwig, B. *et al.* (1996) 'Predicting subjective disability in chronic pain patients', *International Journal of Behavioral Medicine*, 3(1), pp. 30–41. doi: 10.1207/s15327558ijbm0301_3.
- Kwon, H. J. *et al.* (2015) 'Sensory impairment and health-related quality of life', *Iranian Journal of Public Health*, 44(6), pp. 772–782.
- Lai, J., Hunter, J. C. and Porreca, F. (2003) 'The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain', *Current Opinion in Neurobiology*, 13(3), pp. 291–297. doi: 10.1016/S0959-4388(03)00074-6.
- Luo, Z. D. *et al.* (2001) 'Upregulation of dorsal root ganglion α2δ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats', *Journal of Neuroscience*, 21(6), pp. 1868–1875. doi: 10.1523/jneurosci.21-06-01868.2001.
- M.N., B. *et al.* (2012) 'Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain', *Nature Neuroscience*, 15(8), pp. 1117–1119.
- Macone, A. and Otis, J. (2018) 'Neuropathic Pain', *Seminars in Neurology*, 38(06), pp. 644–653. doi: 10.1055/s-0038-1673679.
- McCallum, L. M. *et al.* (2019) 'Anxiety and depression in patients with suspected carpal tunnel syndrome – A case controlled study', *Brain and Behavior*, 9(7), pp. 1–5. doi: 10.1002/brb3.1342.
- Müller, R. *et al.* (2017) 'Chronic pain, depression and quality of life in individuals with spinal cord injury: Mediating role of participation', *Journal of Rehabilitation Medicine*,

49(6), pp. 489–496. doi: 10.2340/16501977-2241.

- Nagel, B. *et al.* (2015) 'Deutscher Schmerz-Fragebogen. Handbuch', (September), pp. 1–41.
- Naranjo, C. *et al.* (2019) 'Anxiety, depression and sleep disorders in patients with diabetic neuropathic pain: a systematic review', *Expert Review of Neurotherapeutics*, pp. 1201–1209. doi: 10.1080/14737175.2019.1653760.
- Nickel, F. T. *et al.* (2012) 'Mechanisms of neuropathic pain', *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier B.V. and ECNP, 22(2), pp. 81–91. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.05.005.
- Pertovaara, A. and Almeida, A. (2006) 'Chapter 13 Descending inhibitory systems', *Handbook of Clinical Neurology*, 81, pp. 179–192. doi: 10.1016/S0072-9752(06)80017-5.
- Phillips, M. L. *et al.* (2003) 'The effect of negative emotional context on neural and behavioural responses to oesophageal stimulation', *Brain*, 126(3), pp. 669–684. doi: 10.1093/brain/awg065.
- Racine, M. *et al.* (2016) 'The reciprocal associations between catastrophizing and pain outcomes in patients being treated for neuropathic pain: A cross-lagged panel analysis study', *Pain*, 157(9), pp. 1946–1953. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000594.
- Van Reenen, M. *et al.* (2018) 'EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide', *EuroQol Research Foundation*, pp. 1–33. Available at: https://euroqol.org/publications/user-guides.
- Ressler, K. J. and Mayberg, H. S. (2007) 'Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic', *Nature Neuroscience*, 10(9), pp. 1116–1124. doi: 10.1038/nn1944.
- Rolke, R. *et al.* (2006) 'Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values.', *Pain*, 123(3), pp. 231–43. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.041.
- Russo, S. J. and Nestler, E. J. (2013) 'The brain reward circuitry in mood disorders', *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), pp. 609–625. doi: 10.1038/nrn3381.
- Sadosky, A. *et al.* (2013) 'Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: Results from a retrospective

chart review and cross-sectional survey', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 6, pp. 79–92. doi: 10.2147/DMSO.S37415.

- Sommer, C. (2001) 'Zytokine bei neuropathischen schmerzen', *Anaesthesist*, 50(6), pp. 416–426. doi: 10.1007/s001010100135.
- Sullivan, M., Bishop, S. and Pivik, J. (1995) 'The pain catastrophizing scale: User Manual', *Psychological assessment*, 7(4), pp. 524–532. doi: 10.1037/1040-3590.7.4.524.
- Sullivan, M. J. L. *et al.* (2000) 'Catastrophizing and pain perception in sport participants', *Journal of Applied Sport Psychology*, 12(2), pp. 151–167. doi: 10.1080/10413200008404220.
- Sullivan, M. J. L. *et al.* (2001) 'Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain', *Clinical Journal of Pain*, 17(1), pp. 52–64. doi: 10.1097/00002508-200103000-00008.
- Thorn, B. E. *et al.* (2003) 'Communal coping model of catastrophizing: Conceptual model building', *Pain*, 106(1–2), pp. 1–2. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00228-8.
- Treede, R. D. and Baron, R. (2008) 'How to detect a sensory abnormality', *European Journal of Pain*, 12(4), pp. 395–396. doi: 10.1016/j.ejpain.2007.11.008.
- Vollert, J. *et al.* (2015) 'Quality assurance for Quantitative Sensory Testing laboratories: Development and validation of an automated evaluation tool for the analysis of declared healthy samples', *Pain*, 156(12), pp. 2423–2430. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000300.
- Vollert, J. *et al.* (2016) 'Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: An evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects', *Pain*, 157(3), pp. 750–758. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000433.
- Wiech, K. and Tracey, I. (2009) 'The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms', *NeuroImage*. Elsevier Inc., 47(3), pp. 987–994. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059.
- Wise, R. G. *et al.* (2007) 'The anxiolytic effects of midazolam during anticipation to pain revealed using fMRI', *Acute Pain*, 9(3), p. 173. doi: 10.1016/j.acpain.2007.08.013.
- Wood, J. N. *et al.* (2004) 'Voltage-gated sodium channels and pain pathways', *Journal of Neurobiology*, 61(1), pp. 55–71. doi: 10.1002/neu.20094.

- Zhuo, M. (2016) 'Neural Mechanisms Underlying Anxiety-Chronic Pain Interactions', *Trends in Neurosciences*. Elsevier Ltd, 39(3), pp. 136–145. doi: 10.1016/j.tins.2016.01.006.

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Janne Gierthmühlen für die Unterstützung von der Entwicklung der Fragestellung über das Schreiben der wissenschaftlichen Publikation bis hinzur fertigen Dissertation bedanken. Ohne die umfangreiche und wiederholte Beratung durch sie und die Unterstützung der gesamten Sektion für neurologische Schmerzforschung wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Zuletzt geht der Dank an meine Eltern, die mich immer wieder ermutig haben, diese Arbeit fertigzustellen.