

**Zur Typologie des Schmerzes bei Patienten mit
Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis:
Ergebnisse mit der Quantitativen Sensorischen Testung
und dem Schmerzfragebogen painDETECT**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

vorgelegt von

Julian Johannes Zimmermann

aus Garmisch-Partenkirchen

2015

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurologische Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der
Technischen Universität München

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Bernhard Hemmer

**Zur Typologie des Schmerzes bei Patienten mit Pankreaskarzinom und
chronischer Pankreatitis:**

**Ergebnisse mit der Quantitativen Sensorischen Testung und dem
Schmerzfragebogen painDETECT**

Julian Johannes Zimmermann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle
2. Univ.-Prof. Dr. Helmut Friess

Die Dissertation wurde am 19.05.2015 bei der technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	6
1 EINLEITUNG	8
1.1 Zielsetzung der Studie	8
1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund und klinische Bedeutung von Pankreas-Schmerzen	10
1.2.1 Neuropathie der Pankreaserkrankungen	10
1.2.2 Schmerzsyndrom der Pankreaserkrankungen	11
1.2.3 Quantitativ sensorische Testung	12
2 MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 Gesundes Vergleichskollektiv	15
2.2 Patientenkollektiv	16
2.3 Ethikantrag	17
2.4 painDETECT	18
2.5 Quantitativ sensorische Testung	21
2.5.1 Bestimmung der thermische Schwellen	21
2.5.2 Bestimmung des taktilen Detektionsschwellen	22
2.5.3 Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle	23
2.5.4 Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität, S/R Funktionen.....	24
2.5.5 Wind-up	25
2.5.6 Vibrationsschwelle.....	26
2.5.7 Druckschmerzschwelle	26
2.5.8 Test- und Kontrollareale	27
2.6 Statistische Datenanalyse der QST- und painDETECT Daten	27
3 ERGEBNISSE	30
3.1 QST Normwerte für die Testregion Abdomen/Epigastrium und Rücken/L1	30
3.2 Vergleichende Analyse der Nervenfasernfunktion des Patientenkollektives anhand der QST Daten für die Region der Hand	35
3.2.1 Unverbundener T-Test gegen 0	35
3.3 Vergleich quantitativ sensorischer Profile	41
3.3.1 Vergleich des quantitativ sensorischen Profils zwischen gesunden Probanden und Patienten	41
3.3.2 Vergleich des quantitativ sensorischen Profils zwischen Patienten mit chronischer Pankreatitis und Patienten mit Pankreaskarzinom.....	45
3.3.3 Vergleich des quantitativ sensorischen Profils zwischen Patienten mit Pankreas bedingten Schmerzen und Patienten ohne Schmerzen	49
3.3.4 Vergleich zwischen QST Patienten mit Schmerz und QST Patienten ohne Schmerz anhand von painDETECT.....	54

3.4 painDETECT Schmerzanalyse eines Patientenkollektives mit chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom	57
3.4.1 Vergleich der Patienten mit Schmerzen länger als 6 Monate und der Patienten ohne Schmerz und mit Schmerz kürzer als 6 Monate anhand von painDETECT	57
4 DISKUSSION	60
4.1.1 Normwerte für Bauch und Rücken	60
4.1.2 Interpretation der Ergebnisse für die QST der Hand im Vgl. zu dem DFNS Normkollektiv	61
4.1.3 Interpretation der Ergebnisse für die QST des Abdomens und des Rückens im Vgl. zu dem gesunden Kollektiv	63
4.1.4 Interpretation der Ergebnisse für die QST des Abdomens und des Rückens bei den Patienten aufgeteilt nach Erkrankung Pankreaskarzinom und chronische Pankreatitis.....	66
4.1.5 Interpretation der Ergebnisse für die QST des Abdomens und des Rückens bei den Patienten aufgeteilt nach Vorliegen von Schmerzen	66
4.1 Diskussion zu Material, Methoden und Ergebnisse der QST	68
4.2 Diskussion zu Material, Methoden und Ergebnisse von painDETECT	69
5 ZUSAMMENFASSUNG	73
6 DANKSAGUNG	76
7 LITERATURVERZEICHNIS	78
8 ANHANG	85

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb	Abbildung
ALL	dynamic mechanical allodynia
CDT	cold detection treshold
CP	Chronische Pankreatitis
CPT	cold pain treshold
CTX	Chemotherapie
DFNS	Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerz
DM 2	Diabetes mellitus Typ 2
DMA	Dynamisch mechanische Allodynie
FFbH	painDETECT Fragenkatalog: Funktionalität
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
GIST	Gastrointestinaler Strumatumor
KI	Konfidenzintervall
MDT	mechanical detection threshold
MOS Sleep Skale	painDETECT Fragenkatalog: Schlafverhalten (Medical Outcomes Study)
MPS	mechanical pain sensitivity
MPSS	Mainz Pain Staging System
MPT	mechanical pain threshold
MRT	Magnetresonanztomografie
MWU	Mann-Whitney-U Test
NeuPSIG	Special interest group der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
Pat.	Patienten
PCa	Pankreaskarzinom
pD	painDETECT
PDI	painDETECT Fragenkatalog: Behinderungen
PD-Q	painDETECT Fragenkatalog: Neuropathische Schmerzen
PHN	Post-Herpetische Neuropathie

PHQ-D	painDETECT Fragenkatalog: Depressivität und Ängstlichkeit
PHS	paradoxical heat sensations
PNP	periphere Neuropathie
PPT	pressure pain threshold
QST	Quantitative Sensorische Testung
Sz	Schmerz
SD	Standard deviation
SF-12	painDETECT Fragenkatalog: Allgemeinbefinden
TSL	thermal sensory limen
VAS	Visuelle Analogskala
VDT	vibration detection threshold
WDT	warm detection threshold
WPT	warm pain threshold
WUR	windup ratio

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Studie

Die Studie beschäftigte sich mit der Charakterisierung des sensorischen Profils von Schmerzen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP) und Pankreaskarzinom (PCa).

Die Quantitativ Sensorische Testung (QST), wie sie vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) konzipiert wurde, ist eine vergleichsweise junge Methode, die bei Patienten mit Schmerzen die Charakterisierung des sensorischen Schmerzprofils erlaubt und u.a. Hinweise auf das Vorliegen neuropathischer Schmerzkomponenten liefern kann. Sie wird in der klinisch-neurologischen Routine zunehmend eingesetzt, um den individuellen Schmerz-Phänotypen eines Patienten zu beschreiben (Pfizer 2014). Diese Information wird genutzt, um ätiopathologische Überlegungen zur Genese des Schmerzes anzustellen bzw. die Wirkung von Medikamenten auf einzelne Symptome des Schmerzes zu dokumentieren. Neben der stetig steigenden Nutzung in Deutschland, erfährt sie auch international Verbreitung (Backonja, Attal et al. 2013).

In der vorgelegten Dissertation soll die Methode insbesondere dazu dienen, die Art von Schmerzen bei Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis zu charakterisieren, die gemeinhin als viszerales Schmerzsyndrom ätiologisch zu den nozizeptiven Schmerzen zählt (Baron R. and T.R. 2014). Im Gegensatz zu dieser landläufig akzeptierten Lehrmeinung, die im therapeutischen Umfeld selbstverständlich als ein wichtiger Orientierungspunkt für Therapieentscheidungen dient, konnte in aktuellen Arbeiten bei histologischer Aufbereitung von Pankreaskarzinomen eine ausgeprägte intraneurale Veränderung des Pankreasgewebes festgestellt werden.

In pathomorphologischen Arbeiten konnten erstmals das Bild einer spezifischen pankreatischen Neuropathie nachgewiesen werden. Dies zeichnete sich vor allem

durch die Zunahme des intrapancreatischen neuronalen Netzwerks mit Ausbildung von massiv kaliberstarken Nervenbündeln aus. Diese prominente Neuroplastizität wurde zusätzlich durch die gezielte Infiltration von Entzündungs- und Karzinomzellen ausgeweitet (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Die pankreatische Neuroplastizität, die pankreatische Neuritis als auch die neuronale Invasion von Karzinomzellen waren unmittelbar mit der Intensität und Häufigkeit der Schmerzen von PCa und CP Patienten assoziiert (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Anhand dieser Daten geht man heute von einem Pankreasschmerz neuropathischen Ursprungs aus (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

Ein Teil der Patienten mit Pankreastumoren oder –entzündungen entwickelt stärkste abdominelle Schmerzen, die trotz hoher Gaben von nicht-steroidalen Antirheumatika und hochpotenten Opiaten nur unzureichend zu kontrollieren sind. Von diesen Medikamenten würde man wegen der bekannten guten Wirkung auf nozizeptive Schmerzen eine insgesamt stärkere schmerztherapeutische Wirkung erwarten, wenn die Ursache der Schmerzen einen überwiegend nozizeptiven Anteil besitzen würde.

In der vorliegenden Dissertation wird der Hypothese nachgegangen, dass neben einer nozizeptiven Komponente durch Tumorwachstum und Gewebsentzündung auch ein Teil der Schmerzen neuropathischen Ursprungs sind und diese durch die Quantitativ Sensorische Testung erfasst und näher charakterisiert werden kann (Ceyhan G.O., Tölle T.R. et al. 2009; Magerl, Krumova et al. 2010).

Zudem erfolgte eine Fragebogen-Untersuchung der Schmerzen mit Hilfe des Fragebogens und der Software painDETECT, einem Programm des Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz und der Firma Pfizer, das zum Schmerzscreening und zur Schmerzdokumentation dient (Pfizer 2014).

Die Patienten mit PCa bzw. mit CP wurden jeweils mit gesunden Probanden verglichen, sowie nach dem Vorliegen von Schmerzen unterteilt.

Wir gehen davon aus, dass dieser zusätzliche Nachweis einer neuropathischen Schmerzkomponente relevant für die Optimierung der pharmakologischen Therapie ist, z.B. durch ergänzenden Einsatz von Antikonvulsiva (Moore, Wiffen et

al. 2014) oder trizyklischer Antidepressiva (Piano, Verhagen et al. 2014) bei Patienten mit schmerzhafter Erkrankung der Bauchspeicheldrüse, um eine bessere Analgesie zu erzielen.

1.2 Wissenschaftlicher Hintergrund und klinische Bedeutung von Pankreas-Schmerzen

1.2.1 Neuropathie der Pankreaserkrankungen

Das duktale Adenokarzinom des Pankreas ist ein weltweit verbreiteter maligner Tumor. Mit einer 5-Jahres Überlebensrate von 3-5% zählt er zu den besonders aggressiven Karzinomen, was die rasche Tumorausbreitung in Form von Lokalrezidiven und Fernmetastasen ebenfalls verdeutlicht (Jemal, Siegel et al. 2010).

Die chronische Pankreatitis geht einher mit einem progressiven Entzündungsprozess, welcher zu einem irreversiblen Schaden des gesamten Pankreasgewebes führt, was konsekutiv zu einem endokrinen und exokrinen Pankreasfunktionsverlust führt (Steer, Waxman et al. 1995).

Beide Erkrankungen gehen oft mit einer abdominalen Schmerzsymptomatik einher, die meist epigastrisch lokalisiert ist und häufig in den Rücken ausstrahlt.

Der pathologisch gesteigerte Ausbau des neuronalen Netzwerks im Pankreasparenchym führt zu einer intrapankreatisch neuronalen Dichte und Hypertrophie (Bockman, Buchler et al. 1988; Bockman, Buchler et al. 1994; Friess, Shrikhande et al. 2002; Muller, Giese et al. 2007; Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Es zeigt sich eine gesteigerte nervale Aussprossung mit myxoid und kolbig aufgetriebenen Nerven (Bockman, Buchler et al. 1988; Bockman, Buchler et al. 1994; Friess, Shrikhande et al. 2002; Muller, Giese et al. 2007; Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Diese charakteristischen Veränderungen zeigen sich in Verbindung mit PCa und CP, treten aber bei anderen Pankreastumoren nicht auf (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

Durch Schädigung des perineuralen Kompartiments im Rahmen einer CP oder eines PCa kommt es zur direkten Interaktion des Pankreasparenchyms mit dem Endoneurium und somit zu einer perineuralen, in schweren Fällen endoneuralen, Infiltration von Entzündungszellen mit Ausbildung einer „pankreatischen Neuritis“ (Bockman, Buchler et al. 1988; Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

Im PCa befallen die Karzinomzellen das Peri- und Endoneurium, proliferieren und metastasieren von dort kontinuierlich (Bockman, Buchler et al. 1994; Nagakawa, Aoki et al. 2002). Die neuronale Invasion ist mit nahezu 99% der häufigste intrapankreatische Metastasierungsweg beim PCa (Pour, Egami et al. 1991; Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

1.2.2 Schmerzsyndrom der Pankreaserkrankungen

Wie bereits erwähnt, ist für das PCa und die CP eine besonders stark ausgeprägte epigastrische Schmerzsymptomatik charakteristisch, die häufig in den Rücken ausstrahlt.

Bei Patienten mit PCa und CP zeigte sich eine Korrelation zwischen intrapankreatisch neuropathischer Veränderung und Intensität, bzw. Häufigkeit der Schmerzwahrnehmung. Die intrapankreatische Nervendichte und –hypertrophie erwies sich als proportional zur Schwere des Schmerzleidens (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

Das abdominelle Schmerzempfinden der Patienten mit CP war direkt mit dem Schweregrad der pankreatischen Neuritis assoziiert, was sich für die Patienten mit PCa nicht bestätigte (Di Sebastiano, Fink et al. 1997; Ceyhan, Bergmann et al. 2009; Ceyhan, Deucker et al. 2009).

Die Frequenz und Intensität der Schmerzen bei Patienten mit PCa stieg umso mehr, je deutlicher und häufiger die Karzinomzellen das Endoneurium befielen und entlang der pankreatischen Nerven metastasierten (Ceyhan, Bergmann et al. 2009). Bei Patienten mit Pankreaskarzinom konnte ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der Schmerzen und Überleben festgestellt werden. Patienten ohne

abdominelle Schmerzen überlebten im Mittel 22 Monate, die mit leichten Schmerzen 15 Monate und Patienten mit schwersten Schmerzen überlebten im Mittel nur noch 10 Monate (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

1.2.3 Quantitativ sensorische Testung

Die standardisiert durchgeführte Quantitativ Sensorische Testung (QST) ermöglicht es dem Untersucher, den somatosensorischen Phänotyp eines Patienten mit einem Schmerzsyndrom zu ermitteln und zu bestimmen, ob es Hinweise gibt, die das Vorliegen von neuropathischen Komponenten wahrscheinlich machen. Es werden dreizehn Parameter pro Körperregion gemessen, die Auskunft über alle relevanten Submodalitäten des somatosensorischen Systems geben. Für die Regionen Handrücken, Fußrücken, Gesicht und Rücken liegen alters- und geschlechtsbezogene Normdaten vor (Rolke, Baron et al. 2006; Magerl, Krumova et al. 2010; Pfizer 2014).

Die QST zählt zu den psychophysischen Verfahren, die den Zusammenhang zwischen einem quantitativ messbaren physikalischen Reiz und einer subjektiven Empfindung herstellt. Standardisierte Instruktionen, sowie Mitarbeit und Verständnis des Patienten sind notwendig, um exakte Ergebnisse zu erzielen (Freeman, Chase et al. 2003). Durch Anwendung unterschiedlicher Reizmodalitäten werden thermische und mechanische Empfindungs-, bzw. Schmerzschwellen der Haut (siehe Tabelle 1.1) ermittelt. Anhand der QST ist die Analyse einer gesteigerten Wahrnehmung (Hyperästhesie, Allodynie, Hyperalgesie), sowie einer verminderten Wahrnehmung möglich (Hypästhesie, Hypalgesie). Sowohl die Prüfung der Funktionsfähigkeit einzelner Nervenfasern, wie C-, A β - und A δ -Fasern, als auch Aussagen über das Vorliegen von peripheren oder zentralen Sensitivierungsmechanismen sind möglich (Geber, Scherens et al. 2009).

Tabelle 1.1 Klassifizierung der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser (Klinke 1996) und entsprechende QST Parameter (Fruhstorfer 1984; Yarnitsky and Ochoa 1991; Ziegler, Magerl et al. 1999; Rolke, Baron et al. 2006)

<u>Fasergruppe/ Afferenzen</u>	<u>Nervenleitungs- geschwindigkeit</u>	<u>Rezeptoren</u>	<u>QST Parameter</u>
Aβ-Fasern	50-60m/s	Mechanorezeptoren Meissnerkörperchen Paccinikörperchen	MDT, VDT
Aδ-Fasern	~ 30m/s	Mechano-, & Thermorezeptoren	CDT, PHS, MPT
C-Fasern (nicht myelinisiert)	0,5-2,5m/s	Thermorezeptoren	WDT, HPT
Kombination C- und Aδ-Fasern (Noch unklar)			CPT, PPT

Die Funktion der A β -Fasern wird durch die mechanische Detektionsschwelle und die Vibrationsempfindung repräsentiert (Rolke, Baron et al. 2006). Die mechanische Schmerzschwelle für Pin-Prick Stimuli, sowie die Kälteempfindungsschwelle sind kennzeichnend für die Funktion der A δ -Fasern (Rolke, Baron et al. 2006). Das Auftreten von paradoxem Hitzeschmerz spricht zudem für eine Störung der A δ -Fasern (Rolke, Baron et al. 2006). Die Wärmeempfindungsschwelle und die Hitzeschmerzschwelle repräsentieren die Funktion der nicht myelinisierten C-Fasern. Inwiefern die Kälteschmerzschwelle und die Druckschmerzschwelle die Funktion einer Kombination aus C- und A δ -Fasern widerspiegeln, ist noch unklar (Fruhstorfer 1984; Yarnitsky and Ochoa 1991; Ziegler, Magerl et al. 1999).

Bei schmerzhaften Neuropathien spielen Veränderungen der A δ -Fasern und C-

1 Einleitung

Fasern eine entscheidende Rolle. Die Ermittlung der thermischen Schwellenwerte macht eine Quantifizierung der Funktion vor allem der dünnen Nervenfasern möglich und erlaubt somit eine Aussage über die Pathophysiologie einer schmerzhaften Neuropathie (Baron and Wasner 1998).

Die NeuPSIG empfiehlt den Einsatz der QST auch in der klinischen Praxis für das Screening von kleinen (marklosen und markarmen/unmyelinisierten-schwach myelinisierten) und dicken (markreichen/myelinisierten) Faser-Neuropathien, um so die somatosensorischen Defizite zu erfassen (Backonja, Attal et al. 2013).

2 Material und Methoden

2.1 *Gesundes Vergleichskollektiv*

Die QST wurde bei insgesamt 25 gesunden Probanden im Alter zwischen 30 und 75 Jahren (mittleres Alter $52,7 \pm 8,33$) im Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Davon waren 12 männliche Probanden (mittleres Alter 51 ± 9) und 13 weibliche Probanden (mittleres Alter 54 ± 8). Alle Probanden waren in der Lage, die Anweisungen der Quantitativ Sensorischen Testung zu befolgen. Die Probanden wurden aus München und Umgebung rekrutiert. Alle Probanden wurden anamnestisch und klinisch als neurologisch unauffällig beurteilt. Probanden mit Diabetes, mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, sowie mit chronischen Schmerzerkrankungen wurden ausgeschlossen. Die Einnahme von Medikamenten mit peripherer oder zentralnervöser Wirkung/Nebenwirkung stellte ein weiteres Ausschlusskriterium dar (Geber, Scherens et al. 2009).

Alle Probanden wurden jeweils im Bereich des Epigastriums und am Rücken paravertebral in Höhe L1 gemessen.

Als Referenz wurde jeweils alternierend am rechten Handrücken und linken Fußrücken oder linken Handrücken und rechten Fußrücken gemessen. Die Referenzwerte wurden zum Vergleich mit den Normwerten, der bereits vom DFNS Verbund erstellten Normdatenbank von $n=180$ herangezogen.

Es wurde beachtet, dass insgesamt maximal 5% der Referenzwerte Hand- und Fußrücken pathologisch sind. Vom DFNS Verbund vorgegeben war, dass die QST-Werte WDT, CDT, VDT und MDT der Referenzareale nicht pathologisch sind. Bei Beachtung dieser Vorgaben konnten nur die QST Daten von 19 aus 25 Teilnehmern verwertet werden.

2.2 Patientenkollektiv

Für diese Studie am Klinikum rechts der Isar wurden 37 Patienten mit den Hauptdiagnosen CP (n=14) und PCa (n=23) anhand von QST, davon 24 inklusive painDETECT, untersucht. Die QST wurde bei 27 männlichen Patienten (mittleres Alter 57 ± 12) und 10 weiblichen Patienten (mittleres Alter 55 ± 15) durchgeführt. Die Diagnosen PCa und CP basierten auf histologischer Diagnose nach operativer Entfernung. Zwei Patienten, deren histologische Analysen ein GIST und ein distales Gallengangskarzinom ergaben, wurden im Nachhinein ausgeschlossen.

Ein Kollektiv von 99 Patienten mit den Hauptdiagnosen CP (n=24) und PCa (n=75) wurde allein anhand von painDETECT Fragebögen untersucht. Davon waren 71 männliche Patienten (mittleres Alter 63 ± 13) und 29 weibliche Patienten (mittleres Alter 62 ± 13).

Die Patienten wurden über diese klinische Studie informiert und eine schriftliche Einverständniserklärung vor Durchführung der Studie eingeholt.

Alle Patienten waren in der Lage, die Anweisungen der Quantitativ Sensorischen Testung zu befolgen.

Die Erfassung des neuropathischen Schmerzsyndroms, bzw. spezifischer Komorbiditäten erfolgte mit dem standardisierten Fragebogen painDETECT (Freynhagen, Baron et al. 2006). Mittels der QST wurde die somatosensorische Phänotypisierung nach den Richtlinien des deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz herausgearbeitet (Rolke, Baron et al. 2006).

Getestet wurden Patienten mit CP und PCa vor einem operativen Eingriff am Pankreas und Patienten, die eine Operation an der Bauchspeicheldrüse abgelehnt haben, bzw. inoperabel waren. Zudem wurden 2 Patienten wiederholt untersucht, die nach der operativen Tumorentfernung ein Rezidiv erlitten.

Die QST-Testung wurde am Handrücken als Kontrollareal, abdominal und lumbal im Bereich der maximalen Schmerzausprägung oder bei fehlendem Schmerz abdominal im Bereich des Epigastriums zwischen Bauchnabel und Rippenbogen und lumbal paravertebral in Höhe L1 durchgeführt.

2.3 Ethikantrag

Der Studienplan, sowie die Patienten-Probandeninformationen und die Einverständniserklärung wurden von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München nach ethischen und rechtlichen Prüfung genehmigt.

Für die Teilnehmer wurden keine Risiken oder Nebenwirkungen in Bezug auf die bereits erprobten Untersuchungen festgestellt. Für die Patienten/Probanden entstand kein direkter Nutzen durch die Teilnahme an der Studie. Diese dient allein dem wissenschaftlichen Verständnis von Chronifizierungsvorgängen bei Schmerzen (Ceyhan G.O., Tölle T.R. et al. 2009).

2.4 painDETECT

Der painDETECT Fragebogen wurde vom DFNS in Zusammenarbeit mit der Industrie entwickelt und eignet sich als Screening Tool mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Erfassung eines neuropathischen Schmerzsyndroms. Weiterhin werden im erweiterten Fragebogeninventar auch begleitende neuropsychiatrische Komorbiditäten, das Vorliegen von ängstlichen und depressiven Störungen, sowie von Schlafstörungen abgefragt (Freyenhagen, Baron et al. 2006; DFNS 2011, 20. Juli).

Die Patientenbefragung wurde mit Palmtop-Computern durchgeführt. Im Fragenkatalog wurden die Schmerzanamnese, das Vorliegen von neuropathischen Schmerzkomponenten (PD-Q), Schlafverhalten (MOS SleepScale), Depressivität und Ängstlichkeit (PHQ-D), Funktionalität in der Bewältigung von Alltagsaufgaben (FFbH), Stadium der Schmerzchronifizierung nach Mainzer Stadienmodell (MPSS), VAS, schmerzbedingte Beeinträchtigung (PDI) und Lebensqualität (SF-12) erfasst.

Die Tests mit den entsprechenden Skalen werden nachfolgend einzeln erläutert:

Der PD-Q (PainDetect-Questionnaire) ist ein Fragebogen, das zum Screening über das mögliche Vorliegen von neuropathischen Schmerzen eingesetzt wird. Bei Werten zwischen 0 und 13 sind neuropathische Schmerzen unwahrscheinlich (<15%), zwischen 13 und 19 ist keine eindeutige Aussage möglich, bei Werten zwischen 19 und 38 sind neuropathische Schmerzen sehr wahrscheinlich (>90%).

Der MOS SleepScale Score (Medical Outcomes Study) ist ein Fragebogen zur Erfassung von Schlafstörungen, Schläfrigkeit, ausreichendem Schlaf und Schlafdauer in Stunden.

Keine Schlafstörung liegt vor, wenn der Patient Wert unterhalb von 30% angibt.
Keine Schläfrigkeit liegt vor, wenn der Patient Werte unterhalb von 25% angibt.
Ausreichender Schlaf liegt vor, wenn der Patient Werte oberhalb von 60% angibt.
Die Schlafdauer ist in Stunden angegeben.

Der PHQ-D Score (PainHealthQuestionäre - Depression) ist ein Fragebogen zur

Erfassung von Angst- und depressiven Störungen, sowie einer Panikstörung. Bei Werten zwischen 0 und 4 liegt keine depressive Störung vor, bei Werten zwischen 5 und 9 liegt ein V.a. eine leichtgradige depressive Störung vor, bei Werten zwischen 10 und 14 liegt ein V.a. eine mittelgradige depressive Störung vor, bei Werten zwischen 15 und 19 liegt ein V.a. eine schwergradige depressive Störung vor und bei Werten zwischen 20 und 27 liegt ein V.a. eine schwerstgradige depressive Störung vor.

Der FFbH (Funktionsfragebogen Hannover) dient zur Erfassung der Funktionskapazität für die Durchführung alltäglicher Tätigkeiten. Bei Werten zwischen 0 und 70 liegt eine relevante Einschränkung der Funktionskapazität vor, bei Werten zwischen 70 und 80 liegt eine mäßige Einschränkung der Funktionskapazität vor und bei Werten zwischen 80 und 100 liegt eine normale Funktionskapazität vor.

Der MPSS Mainz PainStaging System ist ein Fragebogen zur Erfassung der Schmerzchronifizierung. Bei Werten zwischen 0 und 7 liegt Stadium 1 der Schmerzchronifizierung vor, bei Werten zwischen 7 und 9 liegt Stadium 2 der Schmerzchronifizierung vor und bei Werten zwischen 9 und 12 liegt Stadium 3 der Schmerzchronifizierung vor. Stadium 1 bedeutet eine milde Form der Schmerzchronifizierung und ist häufig reversibel, wohingegen Stadium 3 eine ausgeprägte nur schlecht zu beeinflussende chronische Schmerzerkrankung charakterisiert.

Der VAS ist eine visuelle Analog-Skala zur Erfassung von momentanen, maximalen, durchschnittlichen und erträglichen Schmerzen. Bei Werten von 0 liegen keine Schmerzen vor und bei Werten von 10 liegen maximale bzw. unerträgliche Schmerzen vor.

Die VAS für Stimmung/Schlaf soll die subjektive Beeinträchtigung für Stimmung und Schlaf messen. Bei Werten von 0 liegt keine Beeinträchtigung vor und bei Werten von 10 liegt eine maximale Beeinträchtigung vor.

PDI (paindisabilityindex) ist ein Fragebogen zur Erfassung von Beeinträchtigung durch Schmerzen anhand eines Punktwertes. $45,5 \pm SD 13,3$ stellt einen

durchschnittlichen Wert bei Schmerzpatienten dar. Es gibt 70 mögliche Punkte zu Behinderungen.

Der SF-12 (Short-Form Health Survey) ist ein Fragebogen zur Erfassung sowohl von körperlichen als auch von psychischen Summenskalen zwischen 0 und 80 Punkten. Die entsprechenden Summenskalen sind altersbezogen und in eine 50-iger, 25-iger und 75-iger Perzentile eingeteilt.

2.5 Quantitativ sensorische Testung

Die QST erfasste mittels einer Reihe extern applizierter Reize verschiedene thermische und mechanische Detektions- und Toleranzschwellen. Der DNFS optimierte die QST durch Entwicklung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls (Rolke, Baron et al. 2006). Die Durchführung der QST richtete sich nach der standardisierten Handlungsanweisung für den Untersucher (Rolke R, Andrews K et al. 2002).

Getestet wurde am Handrücken, Fußrücken, sowie am Abdomen im Bereich des Epigastriums und am Rücken lumbal.

2.5.1 Bestimmung der thermische Schwellen

Die thermischen Schwellen für Kälte- (CDT) und Wärmedetektion (WDT) wurden mit dem Testgerät TSA II der Firma Medoc, Israel ermittelt. Es wurde eine Thermode (siehe Abbildung 2.1) mit einer Fläche von 12,5 cm² auf das entsprechende Testareal aufgelegt und anschließend innerhalb einer Spanne von 0-50 °C über die Kontaktfläche erwärmt oder abgekühlt (Fruhstorfer, Lindblom et al. 1976; Yarnitsky, Sprecher et al. 1995).



Abbildung 2.1 Thermode
(Quelle: Julian Zimmermann)

Beginnend bei einer Ausgangstemperatur von 32 °C beendete der Patient/Proband

nach Wahrnehmung einer Änderung den Testlauf durch Drücken einer Taste. Aus je drei Messungen wurde der Mittelwert berechnet.

Im Anschluss erfolgte die Messung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL). Ausgehend von 32°C wurden alternierend kalte und warme Reize appliziert. Sobald der Patient/Proband eine Änderung bemerkte, betätigte er die Stop-Taste und die Temperatur änderte sich daraufhin in entgegengesetzte Richtung. Die entsprechende Unterschiedsschwelle wurde aus den drei Kalt- und Warmwertdifferenzen als Mittelwert gebildet.

Zusätzlich wurden paradoxe Hitzeempfindungen (PHS) registriert. Sobald der Patient eine Hitzeempfindung bei Abkühlen der Haut registrierte, wurde diese als PHS erfasst.

Dasselbe Verfahren wurde bei der Ermittlung der Kälte- (CPT) und Hitzeschmerzschwellen (HPT) angewandt. Die Haut wurde je drei Mal solange um 1°C/s abgekühlt, bzw. erwärmt bis der Patient/Proband ein Ziehen, Stechen oder Brennen bemerkte (Scherens A., Geber C. et al.).

2.5.2 Bestimmung des taktilen Detektionsschwellen

Für die Untersuchung der taktilen Detektionsschwelle (MDT) wurde ein Set (siehe Abb. 2.2) standardisierter sog. von Frey-Filamenten (Fruhstorfer, Gross et al. 2001) mit einer Kontaktfläche $<1\text{mm}^2$ benutzt. Das zu prüfende Hautareal sollte keine Verletzungen aufweisen und möglichst wenig behaart sein. Die taktile Detektionsschwelle wurde anhand einer abgeänderten Grenzwert-Methode bestimmt, indem der geometrische Mittelwert von fünf Serien auf- und absteigender Reiz-Intensitäten berechnet wurde (Baumgartner, Magerl et al. 2002).



Abbildung 2.2 von Frey-Filamenten (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512mN)
(Quelle: Julian Zimmermann)

Beginnend bei einer Intensität von 16mN wurden solange Reize in absteigender Stärke appliziert bis der Patient/Proband keine Berührung mehr spürte. Die entsprechende Reizstärke stellte den ersten Schwellenwert da. Anschließend wurden in aufsteigender Stärke solange Reize appliziert, bis der Patient wieder eine Berührung spürte. Dieser Wert stellt den oberen Schwellenwert dar. Insgesamt wurden je fünf obere und untere Werte erhoben (Rolke R, Andrews K et al. 2002).

2.5.3 Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) wurde ein standardisiertes Set von sieben Nadelreizstimulatoren (Pinprick-Instrumente, siehe Abb. 2.3) mit verschiedenen applizierbarer Kraft benutzt (Scherens A., Geber C. et al.). Die Nadelreizstimulatoren mit dem entsprechenden Gewicht laufen in einem Führungsrohr und haben an der Spitze eine Kontaktfläche mit einem Durchmesser von 0,2 mm.

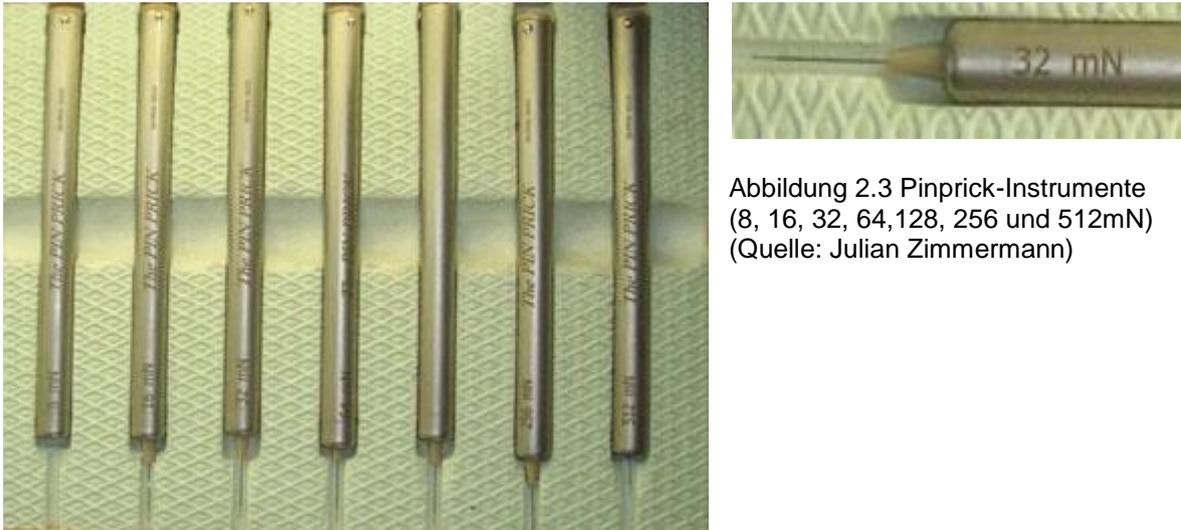


Abbildung 2.3 Pinprick-Instrumente (8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512mN) (Quelle: Julian Zimmermann)

Es wurden je fünf Folgen auf- und absteigender Reizintensitäten appliziert und mit den entsprechenden Schwellenwerten wurde anhand des geometrischen Mittelwerts die mechanische Schmerzschwelle bestimmt (Chan, MacFarlane et al. 1992; Greenspan and McGillis 1994).

Die Pin-Pricks wurden beginnend mit einer Intensität von 8mN solange gesteigert appliziert, bis der Patient/Proband einen stechenden Schmerz empfand. Dieser Wert stellte den oberen Schwellenwert dar. Im Anschluss wurden in absteigender Reihenfolge niedrigere Reizintensitäten appliziert bis der Patient/Proband den Reiz als nicht stechend wahrnahm. Dieses Verfahren wurde solange wiederholt bis je fünf Werte vorhanden waren (Rolke R, Andrews K et al. 2002).

2.5.4 Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität, S/R Funktionen

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) wurde ebenfalls das Set mit sieben standardisierten Nadelreizstimulatoren (siehe Abb. 2.3) verwendet. Zudem wurden zur Bestimmung der dynamisch-mechanischen Allodynie (DMA) ein Pinsel mit einer Kraft von 200 und 400mN, ein Q-Tip mit einer Kraft von 100mN und ein Wattebausch mit einer Kraft von 3mN (siehe Abb. 2.4) auf einer Strecke von 1-2cm aufgebracht (Scherens A., Geber C. et al.).



Abbildung 2.4 Set bestehend aus
(von links nach rechts)
Druckalgometer, Q-Tip,
Wattebausch,
Nadelreizstimulator, Stimmgabel,
Pinsel.
(Quelle: Julian Zimmermann)

Die verschiedenen Reize wurden in einer ausgewogenen pseudorandomisierten Reihenfolge appliziert und der Patient/Proband musste im Falle der Schmerzhaftigkeit des Reizes, diese auf einer Skala zwischen 0 und 100 bewerten (0=kein Schmerz, 100=maximaler Schmerz). Somit wurde ermittelt, ob eine Hyp-, eine Hyperalgesie oder eine Allodynie vorlag (Rolke R, Andrews K et al. 2002).

2.5.5 Wind-up

Zur Bestimmung der Wind-up Ratio (WUR) wurde ebenfalls das Set mit sieben standardisierten Nadelreizstimulatoren (siehe Abb. 2.3) verwendet. Für diese Untersuchung wurde ein Nadelreizstimulator mit einer Reizstärke ausgewählt, welche gerade die untere mechanische Schmerzschwelle erreichte, beispielsweise 256mN. Dieser Reiz wurde einmalig in dem entsprechenden Hautareal verabreicht und an Hand einer Schmerzskala mit einem Wert zwischen 1 und 100 bewertet. Im Anschluss wurde dieser Reiz einmal pro Sekunde in

demselben Hautareal innerhalb eines Untersuchungsfeldes von 1 cm² Größe 10-mal appliziert und in seiner Gesamtheit mit einem Wert zwischen 1 und 100 bewertet. Aus dem Wert des Einzelreizes und Wert der repetitiven Reizung wurde ein Quotient gebildet. Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt. Aus den entsprechenden Quotienten wurde der Mittelwert, der sog. Wind-up Wert gebildet (Magerl, Wilk et al. 1998).

2.5.6 Vibrationsschwelle

Die Vibrationsschwelle/VDT wurde mit einer standardisierten Vibrationsgabel (64Hz, 8/8 Skala, siehe Abbildung 2.4) ermittelt. Dreimal wurde sie mit absteigender Stimulusintensität auf einen knöchernen Vorsprung im entsprechenden Testareal aufgesetzt. Bei Testung des Handrückens wurde die Stimmgabel am Processus styloideus ulnae aufgesetzt, bei Testung des Fußrückens am Malleolus lateralis, bei Testung des Epigastriums am Arcus costalis und lumbal am LWK 1.

Der Patient gab an, wann er keine Vibration mehr verspürte. Die entsprechenden Werte wurden notiert. Der Mittelwert aus diesen drei Werten ergab den Vibrationsschwellenwert (Goldberg and Lindblom 1979; Fagius and Wahren 1981).

2.5.7 Druckschmerzschwelle

Die Druckschmerzschwelle (PPT) wurde mit dem Druckalgotometer (z.B. Wagner siehe Abbildung 2.5, 1 cm² Kontaktfläche, 10kg/100N applizierbare Kraft) ermittelt.



Abbildung 2.5 Druckalgotometer
(Quelle: Julian Zimmermann)

Dieses wurde über einem Muskel im Testareal senkrecht aufgesetzt. Bei Testung des Handrückens wurde das Druckalgometer an der Thenarmuskulatur aufgesetzt, bei Testung des Epigastriums schmerzabhängig in einem der beiden oberen abdominalen Quadranten und lumbal schmerzabhängig zwischen Th10 und L4 paravertebral.

Mit kontinuierlich um 0,5kg/s gesteigerter Kraft wurde solange Druck appliziert bis der Patient einen Schmerzreiz spürte. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Anschließend wurde der Mittelwert gebildet (Scherens A., Geber C. et al.).

2.5.8 Test- und Kontrollareale

Die Probanden des Normkollektives wurden an vier Hautarealen getestet. Alternierend wurde am rechten Handrücken und linken Fußrücken oder linken Handrücken und rechten Fußrücken getestet. Abdominal wurde im Bereich des Epigastriums, zentral zwischen Rippenbogen und Bauchnabel und lumbal in Höhe L1 paravertebral rechts getestet.

Die Patienten mit Bauspeicheldrüsenerkrankungen wurden an drei Hautarealen getestet (Abdomen, Rücken, Handrücken rechts). Abdominal wurde bei vorhandenem Schmerz im Bereich der maximalen Schmerzausprägung getestet, jedoch immer im Bereich des Epigastriums. Lumbal wurde bei vorhandenem Schmerz ebenfalls im Bereich der maximalen Schmerzausprägung getestet, jedoch immer zwischen Th10 und L4. Bei fehlendem Schmerz wurde in Höhe L1 paravertebral rechts getestet.

2.6 Statistische Datenanalyse der QST- und painDETECT Daten

Bei der Datenanalyse wurde nach bereits publizierten Verfahren zur Auswertung von QST Daten vorgegangen (Rolke, Baron et al. 2006; Magerl, Krumova et al. 2010), sowie Rücksprache mit dem statistischen Institut des Klinikums r.d. Isar der

TU München gehalten. Alle QST Roh- und logarithmisierten Werte, sowie alle painDETECT Werte wurden anhand von Histogrammen auf die Normalverteilung hin geprüft. Da eine Normalverteilung der Roh- und logarithmisierten Werte nur zu einem geringen Prozentsatz vorlag, wurden sowohl die QST Rohdaten, als auch die painDETECT Daten einheitlich mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test analysiert. Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software „SPSS Statistics Version 19 & 20“ von IBM durchgeführt.

Verglichen wurde das gesunde QST Kollektiv (n=25) mit den QST Daten der erkrankten Patienten (n=37). Innerhalb der erkrankten QST Gruppe wurden Patienten mit CP und Patienten mit PCa, sowie Patienten mit aktuell vorliegendem Schmerz (Schmerz bei QST \geq VAS 1 von max.10) und Patienten ohne Schmerz verglichen. Zusätzlich wurden 26 Patienten der QST Patientengruppe anhand des painDETECT Fragebogens verglichen. Diese wurden ebenfalls in die Gruppe mit aktuell vorliegendem Schmerz (Schmerz zum Zeitpunkt der QST \geq VAS 1) und in die Gruppe ohne aktuell vorliegendem Schmerz eingeteilt.

Die QST Werte wurden z-transformiert, um eine Vergleichbarkeit der Daten untereinander unabhängig von dem untersuchten Hautareal und im Vergleich zur Normdatenbank herzustellen:

$$z\text{-Wert} = (\text{Mittelwert}[\text{Patient}] - \text{Mittelwert}[\text{Kontrolle}]) / \text{Standardabweichung}[\text{Kontrolle}]$$

Für die Berechnung der z-Werte für Hand und Fuß der Patienten/Probanden wurden das DFNS Normdaten-Kollektiv als Kontrolle verwendet. Die z-Werte für Abdomen und Rücken wurden einzeln mit den Mittelwerten und Standardabweichungen des gesunden Vergleichskollektives (n=25) errechnet, da in der DFNS Normdatenbank bisher keine Vergleichswerte für Abdomen und Rücken vorliegen.

Z-Werte über 0 zeigen eine Funktionszunahme an, wenn der Patient bei einem getesteten Reiz gegenüber der Kontrolle stärker sensibel ist, während z-Werte unter 0 einen Funktionsverlust anzeigen, als Hinweis auf eine geringere Empfindlichkeit des Patienten (Rolke, Magerl et al. 2006; Bachmann, Rolke et al. 2010).

Nach bereits bekanntem Schema wurde ein unverbundener T-Test mit der z-normalisierten Daten durchgeführt, um die Patientendaten der Hand mit den Referenzdaten des DFNS zu vergleichen. Dazu wurden die z-Mittelwerte, die Standardabweichung und die Probanden/Patientenanzahl der jeweiligen Gruppe einem Mittelwert von 0 einer Standardabweichung von 1 gegenübergestellt. Die Anzahl "n" wurde angepasst, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, welche aufgrund der großen Anzahl an Freiheitsgraden der Referenzdaten entstehen könnten (Magerl, Krumova et al. 2010).

Die painDETECT Daten der Patienten (n=99) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Diese wurden nach den Kriterien des Bestehens chronischer Schmerzen seit ≥ 3 Monate und seit ≥ 6 Monaten eingeteilt.

3 Ergebnisse

3.1 QST Normwerte für die Testregion Abdomen/Epigastrium und Rücken/L1

Anhand der Untersuchungsdaten des gesunden Kontrollkollektives konnten, unter Berücksichtigung der DFNS Kriterien für Normwertigkeit, Referenzdaten für die Regionen Abdomen/Epigastrium und Rücken/L1 erhoben werden.

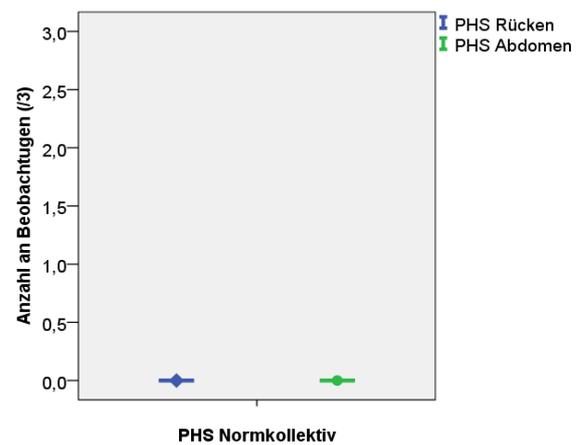
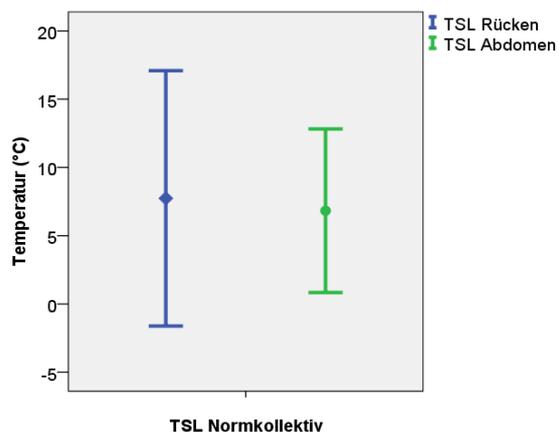
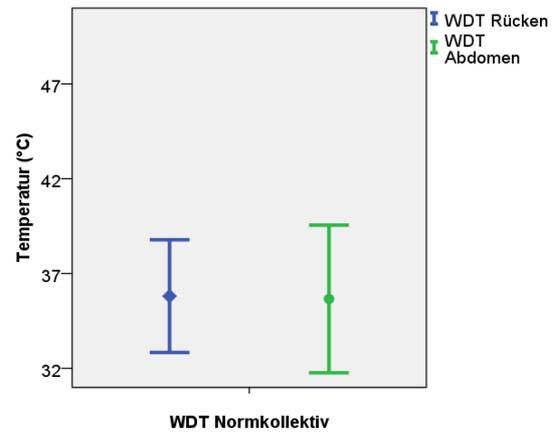
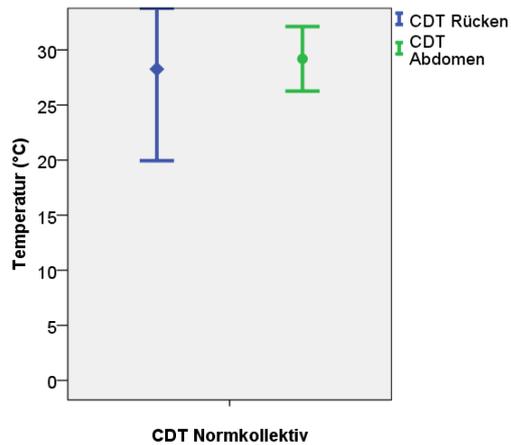
Miteinbezogen wurden 19 aus 25 Teilnehmern. Deren Werte für Hand- und Fußrücken waren nach den DFNS Kriterien für Normwertigkeit höchstens zu 5% pathologisch. Dabei wurde beachtet, dass die Werte WDT, CDT, VDT und MDT möglichst nicht pathologisch waren. Die Probanden wurden klinisch als neurologisch unauffällig beurteilt. Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist in der folgenden Tabelle 3.1 aufgeführt.

Tabelle 3.1: Charakteristika Normkollektiv: Alter und Geschlecht

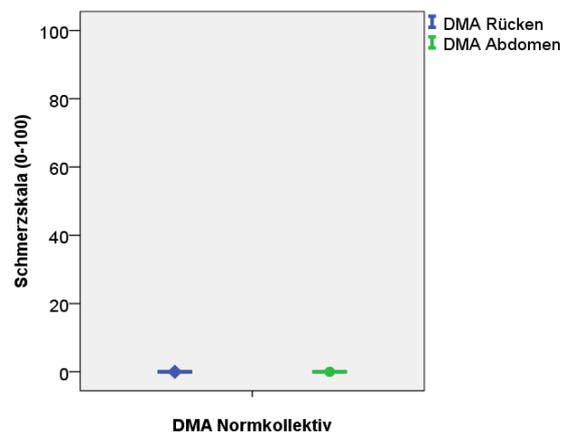
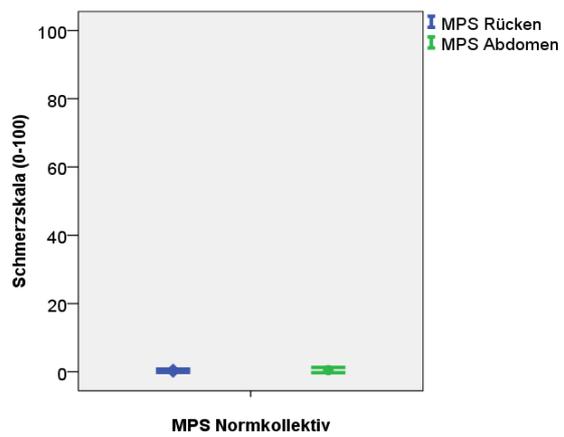
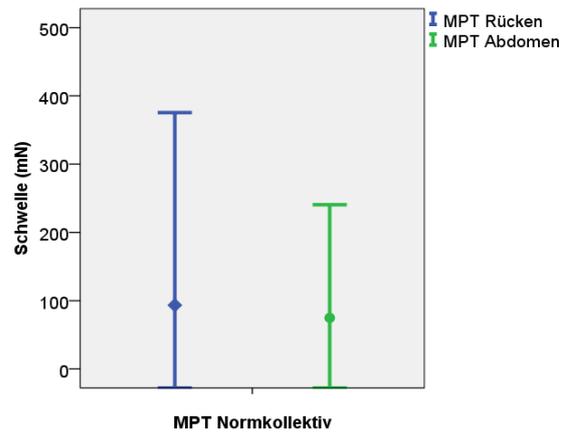
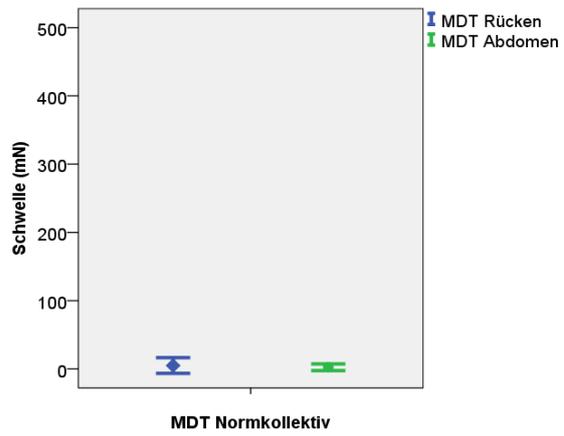
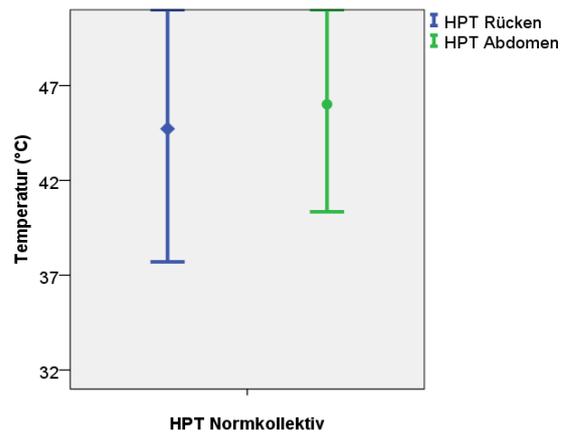
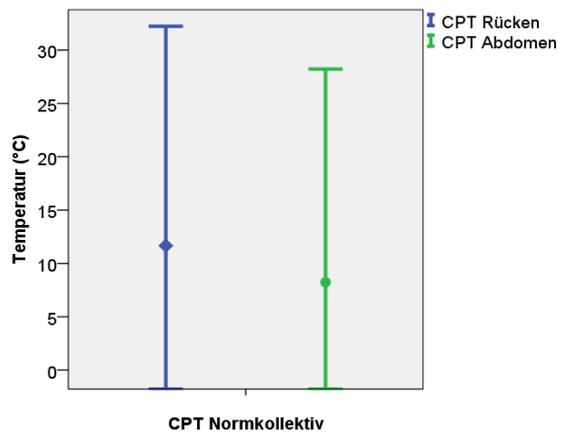
			Normkollektiv		
			Anzahl	Mittelwert	SD
Alter	Geschlecht	m	9	52	6
		w	10	55	8
Gesamt			19	54	7

Aus den Werten der 19 gesunden Teilnehmer wurden je QST Parameter der Mittelwert und das 95%-ige Konfidenzintervall gebildet. Alle 13 QST Parameter sind in der folgenden Grafik Abb 3.1 abgebildet. Pro Parameter stehen die Werte für Rücken (blau) und Abdomen (grün) gegenüber. Diese absoluten QST Referenzdaten sind bezogen auf die Körperregionen Rücken und Abdomen, sowie auf die entsprechende Altersgruppe zwischen 40 und 75 Jahren. Das 95%-ige Konfidenzintervall steht repräsentativ für den Referenzbereich gesunder

Menschen. Werte oberhalb oder unterhalb des KI stehen für Minus oder Plusssymptome des entsprechenden Wertes. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Testregionen gab es nur für die Parameter VDT und PPT (siehe Anhang 4).



3 Ergebnisse



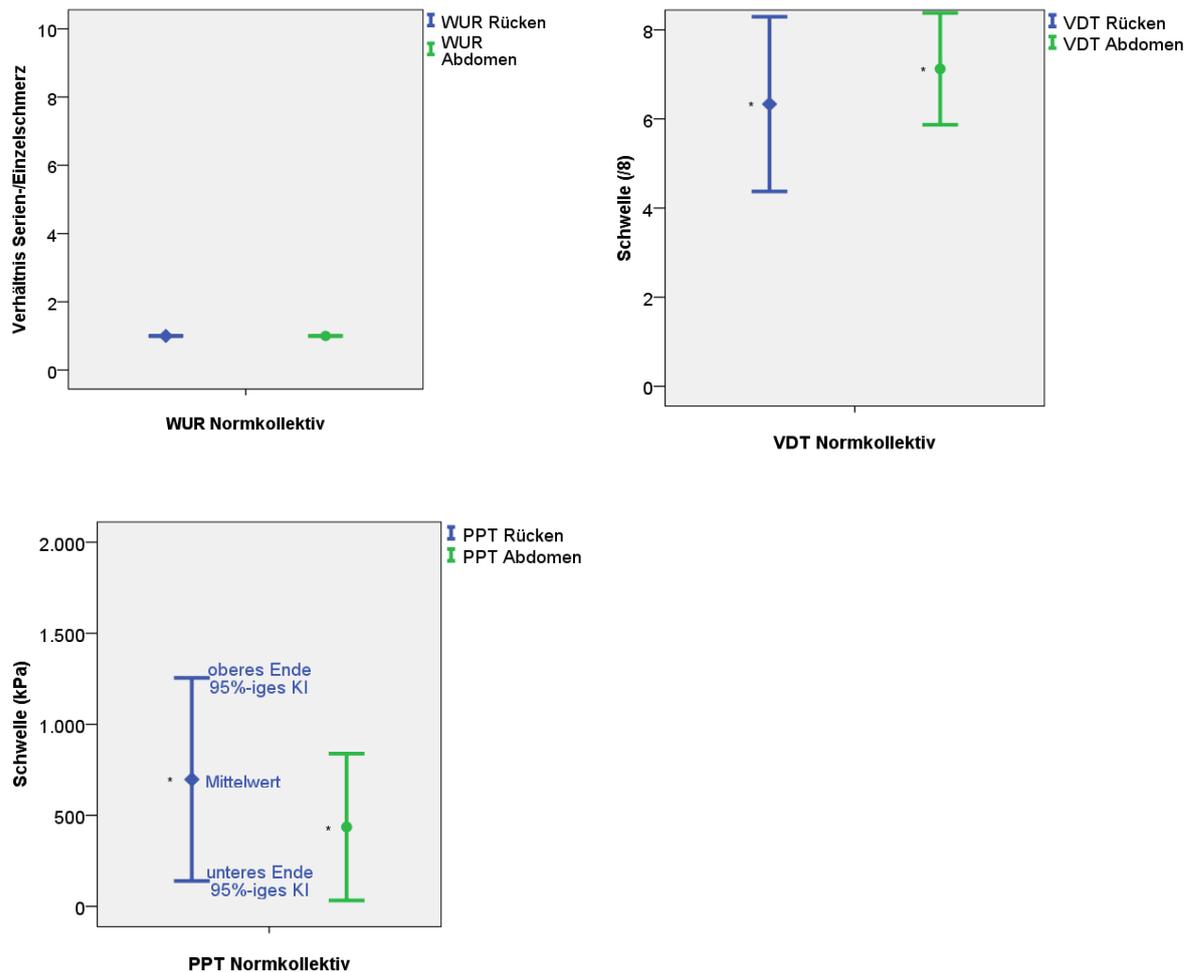


Abbildung 3.1: graphische Darstellung der Mittelwerte (Raute und Punkt) mit 95%-igen Konfidenzintervall des Normkollektives (n=19) für die Testregionen Rücken (blau) und Abdomen (grün). Signifikanzen im Vergleich VDT und PPT Rücken/Abdomen sind mit einem * markiert.

Der Mittelwert für CDT Abdomen lag mit 29,19°C fast um ein Grad höher als der Mittelwert für CDT Rücken mit 28,26°C. Die Kältereize wurden am Abdomen eher registriert als am Rücken. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen deutlich geringer aus, als am Rücken.

Der Mittelwert für WDT Abdomen mit 35,66°C zeigte kaum einen Unterschied zu dem Mittelwert für WDT Rücken mit 35,81°C. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen nur geringfügig größer aus.

Der Mittelwert für TSL Abdomen lag mit 6,83°C fast um eine Einheit niedriger als der Mittelwert für TSL Rücken mit 7,74°C. Temperaturänderungen wurden am Abdomen eher registriert als am Rücken. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen

3 Ergebnisse

deutlich kleiner aus.

Die Mittelwerte für PHS Abdomen und PHS Rücken fielen mit null Registrierungen gleich aus. Es ergab sich kein 95%-iges KI.

Der Mittelwert für CPT Abdomen lag mit 8,23°C mit mehr als drei Grad niedriger als der Mittelwert für CPT Rücken mit 11,66°C. Das Kälteschmerzempfinden setzte am Rücken früher ein als am Abdomen. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen geringfügig kleiner aus.

Der Mittelwert für HPT Abdomen lag mit 46,02°C mehr als ein Grad höher als der Mittelwert für HPT Rücken mit 44,72°C. Das Hitzeschmerzempfinden setzte am Rücken früher ein als am Abdomen. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen geringfügig kleiner aus.

Der Mittelwert für MDT Abdomen lag mit 2,46mN mehr als zwei mN niedriger als der Mittelwert für MDT Rücken mit 5,01mN. Das Berührungsempfinden ist am Abdomen ausgeprägter als am Rücken. Das 95%-ige KI fiel insgesamt sehr klein aus und am Abdomen geringfügig kleiner als am Rücken.

Der Mittelwert für MPT Abdomen lag mit 74,85mN fast 20mN niedriger als der Mittelwert für MPT Rücken mit 93,44mN. Das mechanische Schmerzempfinden ist am Abdomen ausgeprägter als am Rücken. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen deutlich geringer aus, als am Rücken.

Die mechanische Schmerzsensitivität fiel in beiden Testregionen gering aus mit 0,50 am Abdomen und 0,33 am Rücken. Das 95%-ige KI fiel insgesamt sehr klein aus und am Abdomen geringfügig größer als am Rücken.

Die Mittelwerte für DMA Abdomen und DMA Rücken fielen mit jeweils Null gleich aus. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen sehr geringer aus. Für DMA Rücken ergab sich kein 95%-iges KI.

Die WUR fiel in beiden Testregionen gering aus mit 1,00 am Abdomen und 1,46 am Rücken. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen sehr geringer aus. Für WUR Rücken ergab sich kein 95%-iges KI.

Der Mittelwert für VDT Abdomen lag mit 7,12 fast um eine Einheit signifikant höher

als der Mittelwert für VDT Rücken mit 6,33. Vibrationsreize wurden am Abdomen ausgeprägter registriert als am Rücken. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen deutlich geringer aus, als am Rücken.

Der Mittelwert für PPT Abdomen lag mit 435,94kPa mehr als 200kPa signifikant niedriger als der Mittelwert für PPT Rücken mit 697,20kPa. Druckschmerzreize wurden am Abdomen ausgeprägter registriert als am Rücken. Das 95%-ige KI fiel am Abdomen deutlich geringer aus, als am Rücken.

3.2 Vergleichende Analyse der Nervenfasernfunktion des Patientenkollektives anhand der QST Daten für die Region der Hand

3.2.1 Unverbundener T-Test gegen 0

Um bei den Patienten auszuschließen, dass die erhobenen sensorischen Profile im Bereich des Abdomens und des Rückens durch eine nicht erkannte Polyneuropathie bedingt sind, wurden die erhobenen Referenzwerte im Bereich der Hand mit den Daten des DFNS Normkollektiv verglichen. Die Analyse einer potentiellen Nervenfaserschädigung im Patientenkollektivs wurde mittels eines unverbunden T-Tests nach der Methode aus Magerl 2010 (Magerl, Krumova et al. 2010) durchgeführt. Die QST Rohdaten für die Region Hand wurden anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten des DFNS Normkollektivs z-transformiert, um eine Vergleichbarkeit herzustellen und Abweichungen von der Norm zu erkennen. Die z-Transformation erfolgte nach folgender Formel:

$$z\text{-Wert} = (\text{Mittelwert}[\text{Patient}] - \text{Mittelwert}[\text{Kontrolle}]) / \text{SD} [\text{Kontrolle}]$$

Um zu beurteilen, ob die einzelnen QST Parameter der Patienten signifikant von dem Normkollektiv abweichen, wurden in ein online Statistikprogramm (GraphPad 2011) der Mittelwert der z-Werte, die SD und die Anzahl der Personen der jeweiligen Patientengruppe eingefügt. Diesen Daten wurden mit den DFNS

3 Ergebnisse

Referenzwerten verglichen, wobei als Mittelwert = 0, SD = 1 und dieselbe Personenanzahl wie in der Patientengruppe eingesetzt wurde. Die Berechnung des T-Tests wird in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3.2 Berechnung des unverbundenen T-Tests mit den z-Werten aus dem Patientendatensatz für die Region Hand im Vergleich zum DFNS-Normkollektiv

<p>CDT</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value equals 0.0015 By conventional criteria, this difference is considered to be very statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -0.90 95% confidence interval of this difference: From -1.44 to -0.35</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 3.2928 df = 72 standard error of difference = 0.272</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-0.90</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.32</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.22</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-0.90	0.00	SD	1.32	1.00	SEM	0.22	0.16	N	37	37	<p>WDT</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value is less than 0.0001 By conventional criteria, this difference is considered to be extremely statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -1.72 95% confidence interval of this difference: From -2.27 to -1.16</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 6.2016 df = 72 standard error of difference = 0.276</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-1.72</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.35</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.22</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-1.72	0.00	SD	1.35	1.00	SEM	0.22	0.16	N	37	37
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-0.90	0.00																													
SD	1.32	1.00																													
SEM	0.22	0.16																													
N	37	37																													
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-1.72	0.00																													
SD	1.35	1.00																													
SEM	0.22	0.16																													
N	37	37																													
<p>TSL</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value is less than 0.0001 By conventional criteria, this difference is considered to be extremely statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -1.29 95% confidence interval of this difference: From -1.80 to -0.78</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 5.0709 df = 72 standard error of difference = 0.255</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-1.29</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.18</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.19</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-1.29	0.00	SD	1.18	1.00	SEM	0.19	0.16	N	37	37	<p>PHS</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value equals 0.5325 By conventional criteria, this difference is considered to be not statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals 0.11 95% confidence interval of this difference: From -0.24 to 0.45</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 0.6273 df = 72 standard error of difference = 0.172</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>0.11</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.32</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.05</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	0.11	0.00	SD	0.32	1.00	SEM	0.05	0.16	N	37	37
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-1.29	0.00																													
SD	1.18	1.00																													
SEM	0.19	0.16																													
N	37	37																													
Group	Group One	Group Two																													
Mean	0.11	0.00																													
SD	0.32	1.00																													
SEM	0.05	0.16																													
N	37	37																													

3 Ergebnisse

<p>CPT</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value equals 0.3951 By conventional criteria, this difference is considered to be not statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals 0.20 95% confidence interval of this difference: From -0.26 to 0.65</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 0.8554 df = 72 standard error of difference = 0.228</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>0.20</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.96</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.16</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	0.20	0.00	SD	0.96	1.00	SEM	0.16	0.16	N	37	37	<p>HPT</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value equals 0.7314 By conventional criteria, this difference is considered to be not statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -0.09 95% confidence interval of this difference: From -0.60 to 0.42</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 0.3446 df = 72 standard error of difference = 0.256</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-0.09</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.19</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.20</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-0.09	0.00	SD	1.19	1.00	SEM	0.20	0.16	N	37	37
Group	Group One	Group Two																													
Mean	0.20	0.00																													
SD	0.96	1.00																													
SEM	0.16	0.16																													
N	37	37																													
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-0.09	0.00																													
SD	1.19	1.00																													
SEM	0.20	0.16																													
N	37	37																													
<p>MDT</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value is less than 0.0001 By conventional criteria, this difference is considered to be extremely statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -1.44 95% confidence interval of this difference: From -1.96 to -0.91</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 5.4638 df = 72 standard error of difference = 0.263</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-1.44</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.25</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.21</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-1.44	0.00	SD	1.25	1.00	SEM	0.21	0.16	N	37	37	<p>MPT</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value equals 0.0948 By conventional criteria, this difference is considered to be not quite statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -0.43 95% confidence interval of this difference: From -0.93 to 0.08</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 1.6931 df = 72 standard error of difference = 0.251</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-0.43</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.16</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.19</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-0.43	0.00	SD	1.16	1.00	SEM	0.19	0.16	N	37	37
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-1.44	0.00																													
SD	1.25	1.00																													
SEM	0.21	0.16																													
N	37	37																													
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-0.43	0.00																													
SD	1.16	1.00																													
SEM	0.19	0.16																													
N	37	37																													

<p>MPS</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value is less than 0.0001 By conventional criteria, this difference is considered to be extremely statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -1.09 95% confidence interval of this difference: From -1.54 to -0.65</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 4.8945 df = 72 standard error of difference = 0.223</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-1.09</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.92</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.15</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-1.09	0.00	SD	0.92	1.00	SEM	0.15	0.16	N	37	37	<p>DMA</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value equals 1.0000 By conventional criteria, this difference is considered to be not statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals 0.00 95% confidence interval of this difference: From -0.33 to 0.33</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 0.0000 df = 72 standard error of difference = 0.164</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>0.00</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>0.00</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.00</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	0.00	0.00	SD	0.00	1.00	SEM	0.00	0.16	N	37	37
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-1.09	0.00																													
SD	0.92	1.00																													
SEM	0.15	0.16																													
N	37	37																													
Group	Group One	Group Two																													
Mean	0.00	0.00																													
SD	0.00	1.00																													
SEM	0.00	0.16																													
N	37	37																													
<p>WUR</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value equals 0.1560 By conventional criteria, this difference is considered to be not statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -0.35 95% confidence interval of this difference: From -0.83 to 0.14</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 1.4349 df = 66 standard error of difference = 0.243</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-0.35</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>1.01</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.17</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>34</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-0.35	0.00	SD	1.01	1.00	SEM	0.17	0.17	N	34	34	<p>VDT</p> <p>P value and statistical significance: The two-tailed P value equals 0.0233 By conventional criteria, this difference is considered to be statistically significant.</p> <p>Confidence interval: The mean of Group One minus Group Two equals -0.88 95% confidence interval of this difference: From -1.63 to -0.12</p> <p>Intermediate values used in calculations: t = 2.3172 df = 72 standard error of difference = 0.378</p> <p>Review your data:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Group One</th> <th>Group Two</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>-0.88</td> <td>0.00</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>2.07</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>SEM</td> <td>0.34</td> <td>0.16</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Group One	Group Two	Mean	-0.88	0.00	SD	2.07	1.00	SEM	0.34	0.16	N	37	37
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-0.35	0.00																													
SD	1.01	1.00																													
SEM	0.17	0.17																													
N	34	34																													
Group	Group One	Group Two																													
Mean	-0.88	0.00																													
SD	2.07	1.00																													
SEM	0.34	0.16																													
N	37	37																													

3 Ergebnisse

PTT

P value and statistical significance:

The two-tailed P value equals 0.0665
By conventional criteria, this difference is considered to be not quite statistically significant.

Confidence interval:

The mean of Group One minus Group Two equals 0.60
95% confidence interval of this difference:
From -0.04 to 1.24

Intermediate values used in calculations:

t = 1.8643
df = 70
standard error of difference = 0.320

Review your data:

Group	Group One	Group Two
Mean	0.60	0.00
SD	1.64	1.00
SEM	0.27	0.17
N	36	36

Signifikante Abweichungen von den Referenzdaten für die Testregion Hand ergaben sich für die Parameter CDT, WDT, TSL, MDT, MPS, VDT.

Damit zeigte sich durchgehend ein Verlust der nicht-nozizeptiven Somatosensorik. Die Schädigung betraf A β -, A δ - und C-Fasern. Bei der Prüfung potentiell neurotoxisch wirksamer Substanzen in der Vorgeschichte der Patienten ergaben sich folgende Ergebnisse:

9/37 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Gemcitabin,

bei 8/37 Patienten lag ein Diabetes mellitus vor und

bei 7/37 Patienten lag ein chronischer Alkoholkonsum vor.

Insgesamt lag bei 22 Patienten mindestens eine der obengenannten Nebendiagnosen vor.

3.3 Vergleich quantitativ sensorischer Profile

3.3.1 Vergleich des quantitativ sensorischen Profils zwischen gesunden Probanden und Patienten

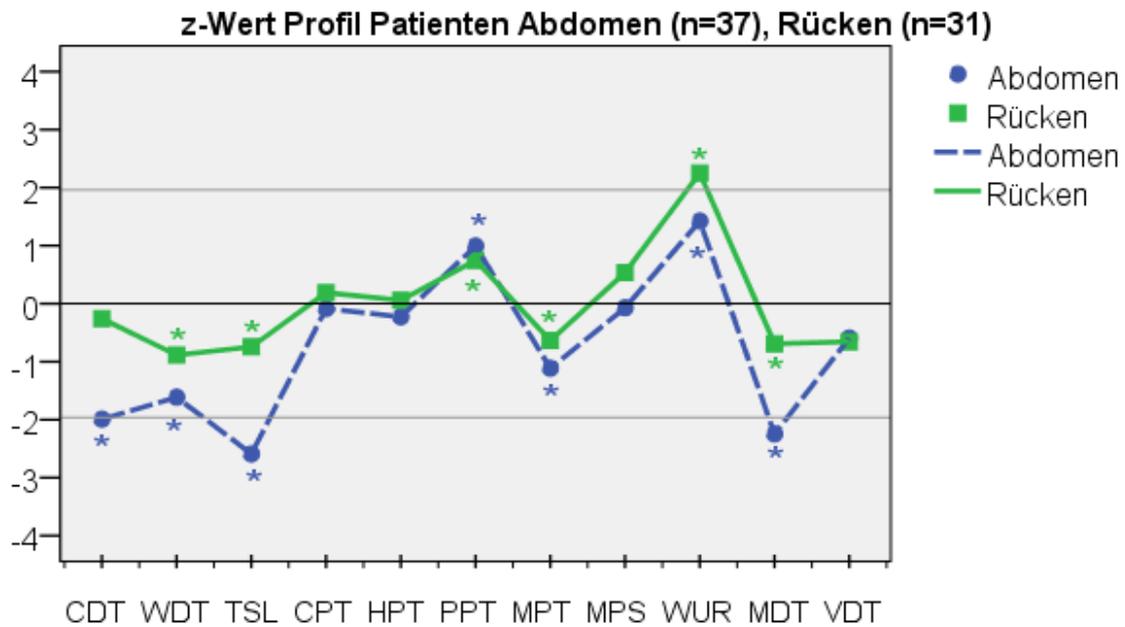
Die QST wurde bei insgesamt 37 Patienten mit den Diagnosen CP und PCa durchgeführt. Anhand der erhobenen Vergleichswerte von 25 gesunden Probanden wurden die z-Werte der Patienten für Abdomen und Rücken errechnet. Aus den jeweiligen z-Werten wurden Mittelwerte für die Testregionen Abdomen und Rücken gebildet. Die z-Wert Profile sind in den Abbildungen 3.2 dargestellt. Dabei steht die Nulllinie für die Werte des gesunden Vergleichskollektives.

In der Testregion Abdomen zeigte sich gegenüber dem gesunden Vergleichskollektiv eine deutliche Abnahme der thermischen Unterschiedsschwelle und mechanischen Detektionsschwelle, sowie eine Abnahme der sensorischen Funktion für die Kälteempfindung (Abb. 3.2).

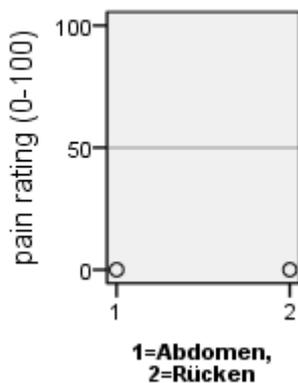
In der Testregion Rücken zeigte sich gegenüber dem gesunden Vergleichskollektiv eine deutliche Zunahme der Wind-up Ratio (Abb. 3.2).

Im Mann-Whitney U-Test der Rohdaten ergaben sich signifikante Unterschiede zum Normkollektiv für CDT Abdomen, WDT Rücken und Abdomen, TSL Rücken und Abdomen, MDT Rücken und Abdomen, MPT Rücken und Abdomen, WUR Rücken und Abdomen, PPT Rücken und Abdomen (Abb. 3.2).

3 Ergebnisse



DMA Patienten



PHS Patienten

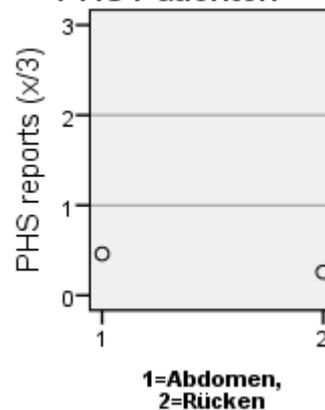


Abbildung 3.2 Z-Wert Profile der Patienten für alle 13 QST Parameter. Die blauen Punkte, bzw. die Nummer 1 repräsentieren die Testregion Abdomen und die grünen Quadrate, bzw. die Nummer 2 repräsentieren die Testregion Rücken. Signifikanzen der MWU Analyse der QST Rohwerte im Vergleich zum einem eigenen erhobenen Normkollektiv (n=25) sind mit einem * markiert.

Die Mittelwerte der QST Rohdaten wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Die entsprechenden Mittelwerte sind unter Anhang 5 aufgeführt.

Wie in der Tabelle 3.3 dargestellt ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den gesunden Probanden (n=25) und den Patienten mit CP und PCa für die Testregionen Abdomen (n=37) und Rücken (n=31). Die Testregion Rücken wurde

erst im Verlauf der Studie mit aufgenommen, daher stehen weniger Testwerte zur Verfügung.

CDT Abdomen war mit $-7,00^{\circ}\text{C}$ mehr als drei Grad niedriger im Vergleich zum gesunden Kollektiv.

WDT Abdomen war mit $7,45^{\circ}\text{C}$ mehr als drei Grad höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. WDT Rücken war mit $4,96^{\circ}\text{C}$ mehr als ein Grad höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. In der Testregion Abdomen zeigte sich der Unterschied ausgeprägter.

TSL Abdomen war mit $17,09^{\circ}\text{C}$ mehr als neun Grad höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. TSL Rücken war mit $11,25^{\circ}\text{C}$ mehr als drei Grad höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. In der Testregion Abdomen zeigte sich der Unterschied ausgeprägter.

MDT Abdomen war mit $7,57\text{mN}$ mehr als 5mN höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. MDT Rücken war mit $10,84\text{mN}$ mehr als 5mN höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. In der Testregion Abdomen zeigte sich der Unterschied geringfügig ausgeprägter.

MPT Abdomen war mit $153,49\text{mN}$ mehr als 80mN höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. MPT Rücken war mit $167,19\text{mN}$ mehr als 80mN höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. In der Testregion Abdomen zeigte sich der Unterschied geringfügig ausgeprägter.

WUR Abdomen war mit $2,11$ mehr als $0,5$ höher im Vergleich zum gesunden Kollektiv. WUR Rücken war mit $2,00$ doppelt so hoch im Vergleich zum gesunden Kollektiv. In der Testregion Rücken zeigte sich der Unterschied ausgeprägter.

PPT Abdomen war mit $219,86\text{kPa}$ mehr als 180kPa niedriger im Vergleich zum gesunden Kollektiv. PPT Rücken war mit $438,81\text{kPa}$ mehr als 200kPa niedriger im Vergleich zum gesunden Kollektiv. In der Testregion Rücken zeigte sich der Unterschied geringfügig ausgeprägter.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.3 Signifikanzanalyse der Mittelwerte von QST Rohdaten der Testregionen Abdomen und Rücken anhand des MWU Tests. Vergleich gesunder Probanden mit Patienten. Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

**MWU-Test: gesunde Probanden (n=25) und
Patienten für Abdomen (n=37) und Rücken (n=31)**

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
CDT_Rücken	273,000	769,000	-1,887	,059
CDT_Abdomen	241,500	944,500	-3,171	,002*
WDT_Rücken	244,000	569,000	-2,365	,018*
WDT_Abdomen	231,000	556,000	-3,322	,001*
TSL_Rücken	252,000	577,000	-2,233	,026*
TSL_Abdomen	228,000	553,000	-3,365	,001*
PHS_Rücken	370,500	695,500	-,461	,645
PHS_Abdomen	392,000	717,000	-1,738	,082
CPT_Rücken	366,000	691,000	-,356	,722
CPT_Abdomen	439,500	1142,500	-,340	,734
HPT_Rücken	376,000	872,000	-,190	,850
HPT_Abdomen	433,000	758,000	-,423	,672
MDT_Rücken	218,500	543,500	-2,786	,005*
MDT_Abdomen	189,000	514,000	-3,926	,000*
MPT_Rücken	189,500	514,500	-3,265	,001*
MPT_Abdomen	276,500	601,500	-2,670	,008*
MPS_Rücken	306,000	802,000	-1,344	,179
MPS_Abdomen	329,000	1032,000	-1,918	,055
DMA_Rücken	,000	325,000	-7,416	1,000
DMA_Abdomen	37,000	362,000	-7,148	,224
WUR_Rücken	203,500	528,500	-2,632	,008*
WUR_Abdomen	265,500	590,500	-2,463	,014*
VDT_Rücken	301,000	797,000	-1,434	,152
VDT_Abdomen	372,500	1075,500	-1,302	,193
PPT_Rücken	208,000	704,000	-2,959	,003*
PPT_Abdomen	132,500	727,500	-4,487	,000*

3.3.2 Vergleich des quantitativ sensorischen Profils zwischen Patienten mit chronischer Pankreatitis und Patienten mit Pankreaskarzinom

Die z-Wert Profile der Regionen Abdomen und Rücken der jeweiligen Patientengruppen mit CP und PCa sind in den Abbildungen 3.3 und 3.4 dargestellt. Dabei steht die Nulllinie für die Werte des gesunden Vergleichskollektives.

In der Testregion Abdomen zeigte sich für die Patienten mit PCa eine deutliche Abnahme der thermischen Unterschiedsschwelle und mechanischen Detektionsschwelle, sowie eine Abnahme der sensorischen Funktion für die Kälteempfindung. Für die Patienten mit CP zeigten sich ebenfalls eine deutliche Abnahme der thermischen Unterschiedsschwelle und der mechanischen Detektionsschwelle, sowie eine Abnahme der sensorischen Funktion für die Kälteempfindung. Dabei war die Abnahme der thermischen Unterschiedsschwelle bei den Patienten mit CP geringer ausgeprägt.

In der Testregion Rücken zeigte sich für die Patienten mit PCa eine deutliche Zunahme der Wind-up Ratio. Für die Patienten mit CP zeigte sich ebenfalls eine deutliche Zunahme der Wind-up Ratio. Dabei war die Zunahme der Wind-up Ratio bei den Patienten mit PCa geringer ausgeprägt.

In der Testregion Rücken zeigten sich auch Unterschiede für die Parameter MPT und MPS zwischen den Patienten mit CP und PCa. So war die mechanische Schmerzschwelle bei den Patienten mit CP im Vergleich stärker herabgesetzt und die mechanische Schmerzsensitivität gegenüber den Patienten mit PCa gesteigert, jedoch nicht signifikant.

3 Ergebnisse

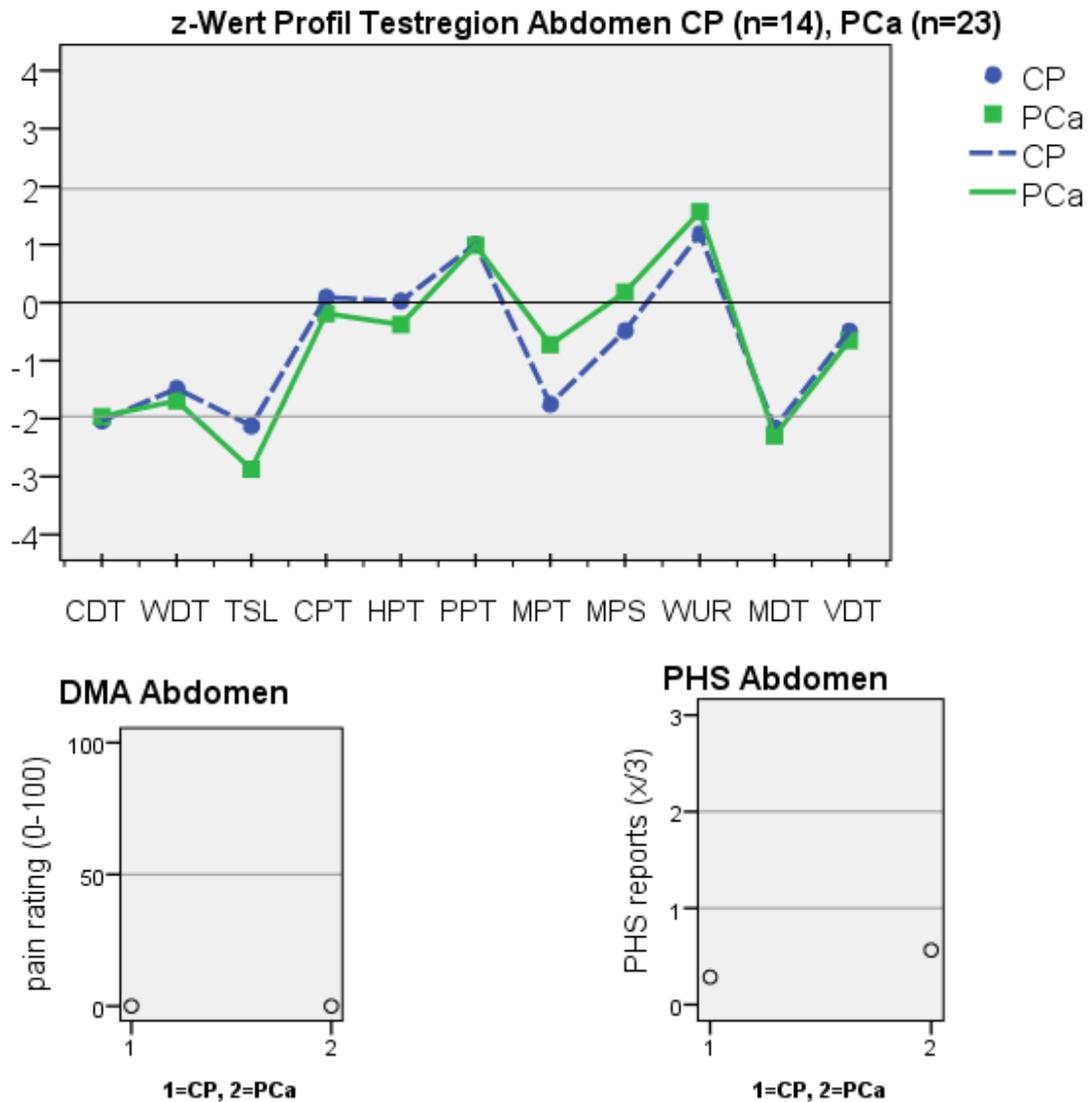


Abbildung 3.3 Z-Wert Profile der Patienten für alle 13 QST Parameter in der **Testregion Abdomen**. Die blauen Punkte, bzw. die Nummer 1 repräsentieren die Patienten mit CP und die grünen Quadrate, bzw. die Nummer 2 repräsentieren die Patienten mit PCa. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei der MWU Analyse der Rohwerte.

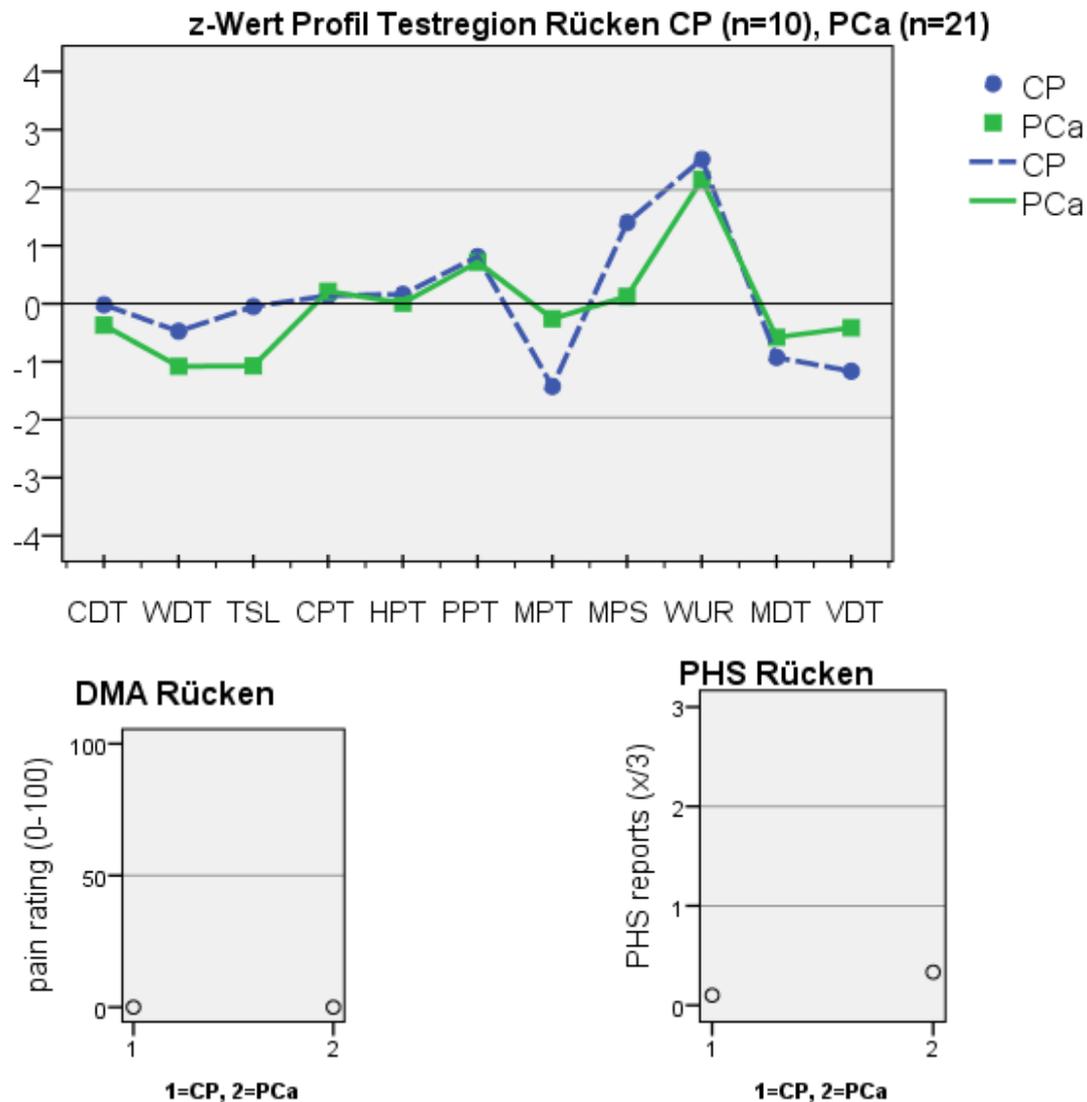


Abbildung 3.4 Z-Wert Profile der Patienten für alle 13 QST Parameter in der **Testregion Rücken**. Die blauen Punkte, bzw. die Nummer 1 repräsentieren die Patienten mit CP und die grünen Quadrate, bzw. die Nummer 2 repräsentieren die Patienten mit PCa. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei der MWU Analyse der Rohwerte.

Die Mittelwerte der QST Rohdaten wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Wie in der Tabelle 3.4 dargestellt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit CP und PCa für die Testregionen Abdomen (CP=14 und PCa=23) und Rücken (CP=10 und PCa=21). Die entsprechenden Mittelwerte sind unter Anhang 6 aufgeführt.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.4 Signifikanzanalyse der Mittelwerte von QST Rohdaten der Testregionen Abdomen und Rücken anhand des MWU Tests. Vergleich von Patienten mit CP und von Patienten mit PCa.

MWU-Test Abdomen: Patienten mit CP (n=14) und Patienten mit PCa (n=23)

MWU-Test Rücken: Patienten mit CP (n=10) und Patienten mit PCa (n=21)

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
CDT_Rücken	71,000	302,000	-1,437	,151
CDT_Abdomen	159,500	264,500	-,047	,963
WDT_Rücken	95,000	150,000	-,423	,673
WDT_Abdomen	142,500	247,500	-,579	,562
TSL_Rücken	67,000	122,000	-1,606	,108
TSL_Abdomen	127,000	232,000	-1,065	,287
PHS_Rücken	94,500	149,500	-,693	,488
PHS_Abdomen	147,500	252,500	-,619	,536
CPT_Rücken	103,500	334,500	-,064	,949
CPT_Abdomen	149,000	425,000	-,389	,697
HPT_Rücken	96,000	151,000	-,380	,704
HPT_Abdomen	114,500	219,500	-1,457	,145
MDT_Rücken	101,500	156,500	-,148	,882
MDT_Abdomen	120,000	225,000	-1,285	,199
MPT_Rücken	61,000	292,000	-1,862	,063
MPT_Abdomen	120,000	396,000	-1,285	,199
MPS_Rücken	94,000	149,000	-,467	,641
MPS_Abdomen	137,000	242,000	-,755	,450
DMA_Rücken	105,000	336,000	,000	1,000
DMA_Abdomen	161,000	437,000	,000	1,000
WUR_Rücken	81,500	271,500	-,197	,844
WUR_Abdomen	120,500	211,500	-,568	,570
VDT_Rücken	88,500	143,500	-,705	,481
VDT_Abdomen	149,000	425,000	-,379	,704
PPT_Rücken	93,500	148,500	-,486	,627
PPT_Abdomen	119,500	372,500	-,451	,652

3.3.3 Vergleich des quantitativ sensorischen Profils zwischen Patienten mit Pankreas bedingten Schmerzen und Patienten ohne Schmerzen

Die Patienten mit CP und PCa wurden nach dem Vorliegen von Schmerzen bzw. ohne Schmerzen stratifiziert. Die z-Wert Profile sind in den Abbildungen 3.5 und 3.6 dargestellt. Dabei steht die Nulllinie für die Werte des gesunden Vergleichskollektives.

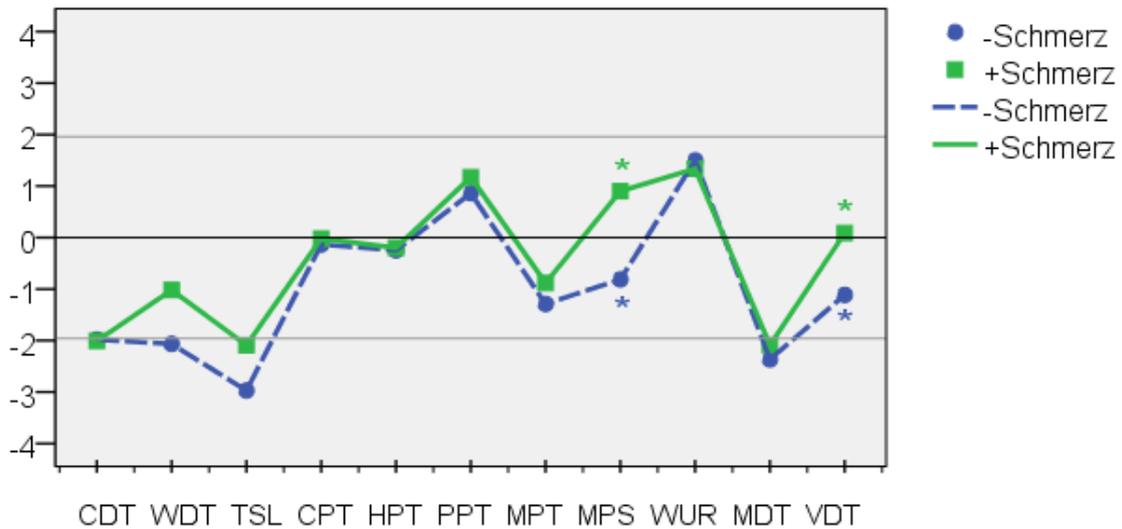
In der Testregion Abdomen zeigte sich für die Patienten mit Schmerz eine deutliche Abnahme der thermischen Unterschiedsschwelle und mechanischen Detektionsschwelle, sowie eine Abnahme der Kälteempfindungsschwelle. Für die Patienten ohne Schmerz zeigten sich eine deutliche Abnahme der Wärmeempfindungsschwelle, der thermischen Unterschiedsschwelle und der mechanischen Detektionsschwelle, sowie eine Abnahme der sensorischen Funktion für die Kälteempfindung. Dabei war die Abnahme der thermischen Unterschiedsschwelle bei den Patienten ohne Schmerz deutlicher ausgeprägt (Abb. 3.5, Abb. 3.6).

In der Testregion Rücken zeigte sich für die Patienten mit Schmerz eine deutliche Zunahme der Wind-up Ratio.

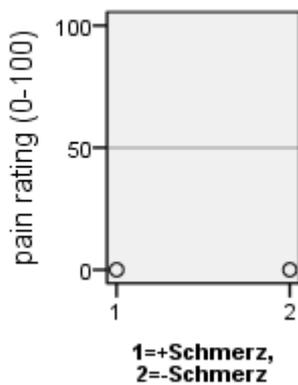
Deutliche Abweichungen in beiden Testregionen zeigten sich zwischen der Gruppe mit Schmerz und der Gruppe ohne Schmerz für die Parameter MPS und VDT.

3 Ergebnisse

z-Werte Testregion Abdomen Pat. mit Schmerz(n=16) Pat. ohne Schmerz(n=21)



DMA Abdomen



PHS Abdomen

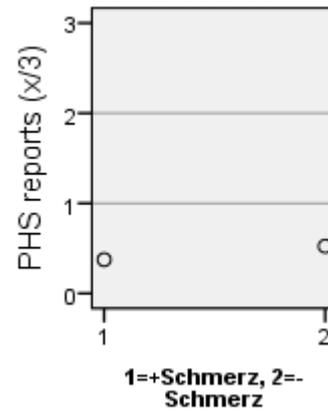


Abbildung 3.5 Z-Wert Profile der Patienten für alle 13 QST Parameter in der Testregion Abdomen. Die blauen Punkte, bzw. die Nummer 2 repräsentieren die Patienten ohne Schmerz und die grünen Quadrate, bzw. die Nummer 1 repräsentieren die Patienten mit Schmerz. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der MWU Analyse der QST Rohwerte sind mit einem * markiert.

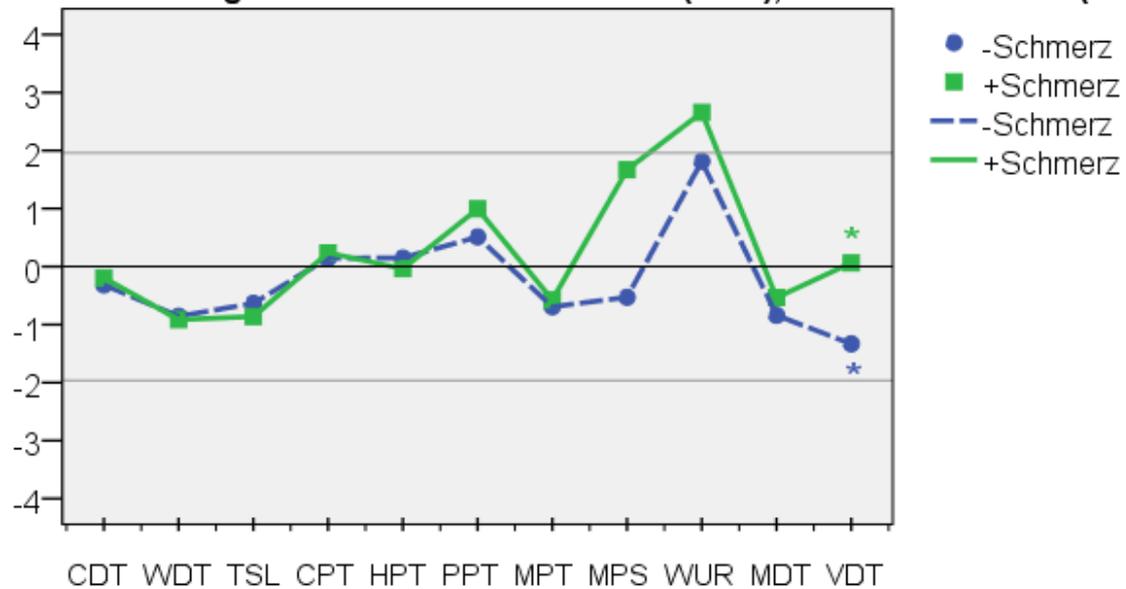
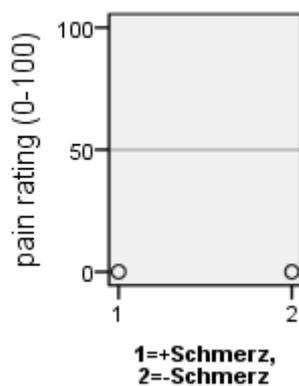
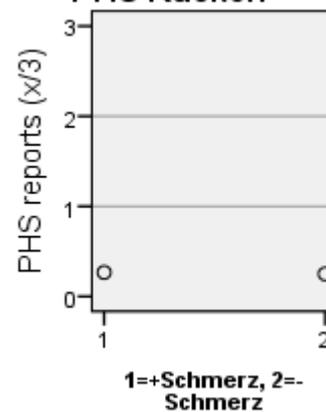
z-Werte Testregion Rücken: Pat. mit Schmerz(n=15), Pat. ohne Schmerz (n=16)

DMA Rücken

PHS Rücken


Abbildung 3.6 Z-Wert Profile der Patienten für alle 13 QST Parameter in der Testregion Rücken. Die blauen Punkte, bzw. die Nummer 2 repräsentieren die Patienten ohne Schmerz und die grünen Quadrate, bzw. die Nummer 1 repräsentieren die Patienten mit Schmerz. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der MWU Analyse der QST Rohwerte sind mit einem * markiert.

Die Mittelwerte der QST Rohdaten wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Wie in der Tabelle 3.5 dargestellt, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Schmerz und Patienten ohne Schmerz für die Testregionen Abdomen (+Sz=21 und -Sz=16) und Rücken (+Sz=15 und -Sz=16). Die Werte für MPS Abdomen und VDT Abdomen und Rücken waren signifikant unterschiedlich. Die entsprechenden Mittelwerte sind unter Anhang 7 aufgeführt.

3 Ergebnisse

Die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) war in der Patientengruppe mit Schmerz im Bereich Abdomen signifikant höher als in der Gruppe ohne Schmerz. Die Vibrationsempfindung im Bereich Abdomen war in der Patientengruppe mit Schmerz mit 7,08 um fast eine Einheit höher als in der Gruppe ohne Schmerz. Gleiches galt für die Vibrationsempfindung im Bereich Rücken, die mit 6,22 um mehr als eine Einheit höher war als in der Patientengruppe ohne Schmerz.

Tabelle 3.5 Signifikanzanalyse der Mittelwerte von QST Rohdaten der Testregionen Abdomen und Rücken anhand des MWU Tests. Vergleich von Patienten mit Schmerzen und von Patienten ohne Schmerzen. Signifikante Unterschiede sind mit * markiert.

MWU-Test Abdomen: Pat. mit Schmerz (n=16) und Pat. ohne Schmerz (n=21)

MWU-Test Rücken: Pat. mit Schmerz (n=15) und Pat. ohne Schmerz (n=16)

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
CDT_Rücken	106,500	242,500	-,534	,594
CDT_Abdomen	151,000	382,000	-,521	,602
WDT_Rücken	119,000	239,000	-,040	,968
WDT_Abdomen	125,500	261,500	-1,303	,193
TSL_Rücken	96,000	216,000	-,949	,343
TSL_Abdomen	139,500	275,500	-,874	,382
PHS_Rücken	112,000	248,000	-,494	,621
PHS_Abdomen	152,000	288,000	-,719	,472
CPT_Rücken	116,000	236,000	-,159	,874
CPT_Abdomen	155,000	386,000	-,412	,680
HPT_Rücken	107,000	243,000	-,514	,607
HPT_Abdomen	161,500	297,500	-,199	,842
MDT_Rücken	107,500	227,500	-,495	,621
MDT_Abdomen	140,000	276,000	-,859	,390
MPT_Rücken	118,000	238,000	-,079	,937
MPT_Abdomen	154,500	290,500	-,414	,679
MPS_Rücken	77,500	213,500	-1,686	,092
MPS_Abdomen	70,000	301,000	-3,020	,003*
DMA_Rücken	120,000	240,000	,000	1,000
DMA_Abdomen	168,000	304,000	,000	1,000
WUR_Rücken	89,000	194,000	-,415	,678
WUR_Abdomen	139,000	329,000	-,122	,903
VDT_Rücken	66,000	202,000	-2,157	,031*
VDT_Abdomen	99,500	330,500	-2,119	,034*
PPT_Rücken	78,000	198,000	-1,661	,097
PPT_Abdomen	92,500	212,500	-1,735	,083

Eine Zusatz-Analyse der signifikanten Auffälligkeiten für die Parameter VDT Abdomen und VDT Rücken zeigte, wie in Tabelle 3.6 aufgeführt, dass in der Patientengruppe mit einer verminderten VDT (Funktionsverlust von A-Beta-Fasern) deutlich mehr Nebendiagnosen mit potentiell toxischen Auswirkungen auf

3 Ergebnisse

das periphere Nervensystem bestanden.

Tabelle 3.6 Anzahl der Nebendiagnosen des Patientenkollektives vor QST in Bezug auf die Bestimmung der Signifikanz der Werte VDT Abdomen und VDT Rücken.

	Patientenkollektiv (n=37)			
	Pat. ohne Schmerz		Pat. mit Schmerz	
	Anzahl	Mittelwert	Anzahl	Mittelwert
Chemotherapie vor QST	6		3	
chron. Alkoholkonsum vor QST	3		4	
Diabetes mellitus vor QST	6		2	
VDT_Rücken		4,833		6,222
VDT_Abdomen		6,127		7,083

3.3.4 Vergleich zwischen QST Patienten mit Schmerz und QST Patienten ohne Schmerz anhand von painDETECT

Bei 26 der 37 Patienten wurde zusätzlich zur QST eine Evaluation der Schmerzcharakteristik sowie der damit verbundenen psychiatrischen Komorbiditäten mit Hilfe der Software painDETECT durchgeführt. Auf die zeitliche Nähe der beiden Untersuchungen wurde geachtet. Dabei wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, Patienten ohne Schmerz und Patienten mit Schmerz. Damit die Gruppen etwas ausgewogener in der Verteilung waren, wurde der Cut-Off für Patienten mit Schmerzen bei $NRS \geq 1$ von max. 10 (entspricht sehr geringen Schmerzen) gesetzt. Nach der Ermittlung der Mittelwerte (siehe Anhang 8) beider Gruppen wurden die Daten anhand des Mann-Whitney-U Test verglichen, wie in Tabelle 3.7 aufgeführt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede für den Fragebogen PDQ (PainDetectQuestionnaire) und der momentan vorliegenden Schmerzintensität im Bereich des Abdomens oder des Rückens, die auf die Gruppeneinteilung zurückgeführt werden kann.

Der Mittelwert in der Schmerzgruppe lag für den PDQ Fragebogen bei 7,3. Das sind 5 Punkte mehr als in der Gruppe ohne Schmerz. Trotz des signifikanten Unterschiedes bedeutet der Wert von 7,3 bzw. 5 von max. 38, dass trotz der

beschriebenen Schmerzcharakteristik eine neuropathische Schmerzkomponente nicht deutlich ausgeprägt sein konnte, sondern allenfalls in wenigen Sub-Items ein gewisser Hinweis hierauf vorlag.

Laut MOS SleepScale Score lagen in beiden Gruppen keine Schlafstörung vor. In beiden Gruppen lag eine leichte Schläfrigkeit vor. In der Gruppe ohne Schmerz wurden 34,75% und in der Gruppe mit Schmerz 36,90% erreicht. Die Teilnehmer beider Gruppen gaben ausreichend Schlaf an.

Laut PHQ-D lagen in beiden Gruppen leichte depressive Störungen vor. In der Gruppe ohne Schmerzen wurden 8,31 Punkte und in der Gruppe mit Schmerzen wurden 8,50 Punkte erreicht.

Laut FFbH lagen in beiden Gruppen keine Funktionseinschränkungen vor.

Im Rahmen des painDETECT Fragebogens wurde ebenfalls der Wert VAS abgefragt. Es zeigte sich, dass VAS/painDETECT, nach der Einteilung der Patientengruppe durch Schmerz bei QST, bei 2,08 lag, das ist fast eine Einheit größer als in der Gruppe ohne Schmerzen bei QST.

In beiden Gruppen wurden Beeinträchtigungen der Stimmung (Shukla, Goyal et al.) angegeben. Der Wert in der Gruppe ohne Schmerzen lag bei 5,97 von 10 und der Wert in der Gruppe mit Schmerzen lag bei 4,47 von 10, was im Vergleich für eine deutlich höhere Beeinträchtigung der Stimmung spricht.

Laut PDI lagen in beiden Gruppen nur geringe Beeinträchtigungen durch die Schmerzen vor.

SF-12 körperlich und psychisch war in beiden Gruppen unauffällig.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.7 painDETECT Mann-Whitney-U Test des QST Kollektives: Patienten mit Schmerz bei QST ≥ 1 (n=10) und Patienten ohne Schmerz (n=16) bei QST

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
PD Q , neuropathischer Schmerz	33,000	169,000	-2,536	,011*
Schlafstörung: MOS Sleep Scale Score	79,000	134,000	-,056	,955
Schläfrigkeit: MOS SleepScale Score	72,500	208,500	-,400	,689
ausreichender Schlaf: MOS SleepScale Score	67,500	203,500	-,707	,479
Schlafdauer in Stunden	73,000	128,000	-,377	,707
PHQ-D Score, Angst-, Depressives-, Panikstörung	73,000	209,000	-,370	,711
FFbH Funktionsfragebogen	49,000	104,000	-1,760	,078
VAS momentan	12,500	67,500	-2,847	,004*
VAS maximal	40,000	95,000	-,757	,449
VAS durchschnittlich	43,000	98,000	-,529	,597
VAS erträglich	41,000	96,000	-,684	,494
VAS Stimmung	32,000	87,000	-1,362	,173
VAS Schlaf	41,500	96,500	-,643	,520
PDI	64,000	200,000	-,843	,399
SF-12 körperlich	57,500	112,500	-1,186	,236
SF-12 psychisch	58,000	194,000	-1,160	,246

3.4 *painDETECT* Schmerzanalyse eines Patientenkollektives mit chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom

3.4.1 Vergleich der Patienten mit Schmerzen länger als 6 Monate und der Patienten ohne Schmerz und mit Schmerz kürzer als 6 Monate anhand von *painDETECT*

Wie bereits unter Kapitel 3.4.1 erwähnt, waren 99 Patienten beteiligt. Es wurde eine Kategorisierung nach Schmerzdauer größer bzw. kleiner 6 Monate vorgenommen. Hier zeigten sich die Unterschiede bezüglich der Komorbiditäten eindrücklicher. Die Einteilung ergab 63 Patienten ohne Schmerzen oder mit Schmerzen kürzer als 6 Monate und 36 Patienten mit Schmerzen länger als 6 Monate. Die Mittelwerte (siehe Anhang 9) der entsprechenden Fragebögen wurden errechnet und anschließend anhand der Mann-Whitney-U Tests verglichen. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied für die Fragebögen PDQ, PHQ-D, PDI und SF-12 psychisch, siehe Tabelle 3.9.

Der Mittelwert der Patienten mit Schmerzen länger als 6 Monate lag für den PDQ Fragebogen bei 6,39. Das sind 3 Punkte mehr als der Wert der Patienten mit Schmerzen kürzer als 6 Monate. Die niedrigen Punktwerte ergaben, dass das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente in beiden Gruppen eher unwahrscheinlich erscheint.

Laut MOS SleepScale Score lag in beiden Gruppen eine leichte Schlafstörung vor. Es zeigte sich in beiden Gruppen eine leichte Schläfrigkeit. In der Gruppe mit Schmerzen kürzer als 6 Monate wurden 38,00% und in der Gruppe mit Schmerz länger als 6 Monate 37,66% erreicht. Die Teilnehmer beider Gruppen gaben ausreichend Schlaf an.

Der Mittelwert des PHQ-D Score lag in der Patientengruppe mit Schmerzen länger als 6 Monate bei 9,14. Das sind fast 3 Punkte mehr als in der Gruppe mit Schmerzen kürzer als 6 Monate. Es bestand eine leichte depressive Störung.

Laut MPSS lag in beiden Gruppen eine Schmerzchronifizierung im Stadium 1 vor.

3 Ergebnisse

Laut FFbH lagen in beiden Gruppen keine Funktionseinschränkungen vor.

Der Wert für VAS momentan der Patientengruppe mit Schmerz länger als 6 Monate lag bei 3,04, der Wert der Patientengruppe mit Schmerz kürzer als 6 Monate lag bei 1,86.

In beiden Gruppen wurden Beeinträchtigungen der Stimmung (Shukla, Goyal et al.) angegeben. Der Wert in der Gruppe mit Schmerz kürzer als 6 Monate lag bei 4,51 und der Wert in der Gruppe mit Schmerz länger als 6 Monate lag bei 5,25.

Laut PDI lagen in beiden Gruppen nur geringe Beeinträchtigungen durch die Schmerzen vor. Der Mittelwert für PDI lag in der Patientengruppe mit Schmerzen länger als 6 Monate bei 22,05. Das sind über 7 Punkte mehr als in der Patientengruppe mit Schmerzen kürzer als 6 Monate.

SF-12 körperlich und psychisch war in beiden Gruppen unauffällig. Der Mittelwert für SF-12 psychisch lag in der Patientengruppe mit Schmerzen länger als 6 Monate bei 39,91 und in der Patientengruppe mit Schmerzen kürzer als 6 Monate bei 48,04.

Tabelle 3.8 Mann-Whitney-U Test des painDETECT Kollektives: Vergleich der painDETECT Daten von Patienten mit Schmerzen länger als 6 Monate und von Patienten ohne Schmerz oder mit Schmerz kürzer als 6 Monate

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
PD Q , neuropathischer Schmerz	842,500	2858,500	-2,196	,028*
Schlafstörung: MOS Sleep Scale Score	872,500	2763,500	-,104	,917
Schläfrigkeit: MOS SleepScale Score	874,500	1309,500	-,087	,931
ausreichender Schlaf: MOS SleepScale Score	801,500	1207,500	-,470	,638
Schlafdauer in Stunden	835,500	2726,500	-,431	,667
PHQ-D Score, Angst-, Depressives-, Paniksyndrom	617,000	2508,000	-2,099	,036*
MPSS	37,000	103,000	-,140	,888
FFbH Funktionsfragebogen	397,500	607,500	-1,393	,164
VAS momentan	385,000	1165,000	-1,849	,065
VAS maximal	480,000	1260,000	-,607	,544
VAS durchschnittlich	483,000	1263,000	-,568	,570
VAS erträglich	492,500	1272,500	-,444	,657
VAS Stimmung	440,000	1220,000	-1,128	,259
VAS Schlaf	467,500	1247,500	-,770	,441
PDI	595,500	2425,500	-2,606	,009*
SF-12 körperlich	390,000	621,000	-1,803	,071
SF-12 psychisch	337,000	568,000	-2,459	,014*

4 Diskussion

Die Entstehung von Schmerzen bei Erkrankungen des Pankreas werden allgemein als nozizeptiven Ursprungs betrachtet, obwohl weitreichende Veränderungen der neuronalen Binnenstruktur innerhalb des Pankreasgewebes nachgewiesen werden konnten. Per Definition werden Läsionen des somatosensorischen Systems als neuropathische Schmerzen bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Frage nach dem Vorliegen neuropathischer Schmerzkomponenten an Patienten mit abdominellen Schmerzen bei Vorliegen pankreatischer Pathologien mittels einer detaillierten körperlichen Schmerzanalyse und eines Schmerzfragebogens zum Nachweis neuropathischer Schmerzkomponenten untersucht.

4.1.1 Normwerte für Bauch und Rücken

Zu Durchführung des Vergleiches von sensorischen Auffälligkeiten wurde eine Gruppe von gesunden Probanden in vergleichbaren Arealen getestet, in denen Patienten mit pankreatischen Pathologien typischerweise ihre Beschwerden und Schmerzen berichten. Diese Areale im Bauch- und Rückenbereich sind als Normwerte für alle 13 Messgrößen der QST nach DFNS-Protokoll noch nicht existent gewesen, mussten als Vorarbeit dieser Dissertation zunächst erarbeitet werden und dem Normdatensatz beigefügt werden. Rolke et al. kommen in der Studie „QST im DFNS: ein standardisiertes Protokoll und Referenzwerte“ mit 180 gesunden Probanden zu dem Ergebnis, dass Mittelwerte aller QST Parameter, WUR ausgeschlossen, regionenspezifisch sind (Rolke, Baron et al. 2006), was den großen Aufwand zur Erstellung einer eigenen Normdatendatei rechtfertigte, welche weltweit als Standard genutzt werden kann. Die Sensitivität bei Seit-zu-Seit Vergleichen war mit einem Faktor von 1,1 bis 2,5 erhöht (Rolke, Baron et al. 2006). Die Empfindlichkeit am unteren Rücken ist höher als am Fuß (Pfau, Krumova et al. 2014), was die besondere Bedeutung der sensorischen Repräsentation der unteren Rückenregion als häufiger Ursprungsort von

mechanischen und neuropathischen Schmerzursachen abbilden könnte. Pfau et al. kommen in der Studie „reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia“ zu dem Ergebnis, dass ein Seit zu Seit Vergleich bezüglich der mechanischen Schmerzschwelle 1,5 bis 2,3-fach sensitiver ist (Pfau, Krumova et al. 2014). Bei gesunden Probanden zeigten relative Vergleiche zu anderen Körperregionen keine Vorteile gegenüber absoluten Referenzwerten (Rolke, Baron et al. 2006). Die Werte von 25 gesunden Probanden mit ähnlicher Alters- und Geschlechterverteilung zur Patientengruppe wurden erhoben, da die Empfindlichkeit für thermische und mechanische Reize mit zunehmenden Alter nachlässt (Claus, Hinz et al. 1990; Yarnitsky and Sprecher 1994; Hinz, Axelrod et al. 1998; Haanpaa, Laippala et al. 1999; Lautenbacher, Kunz et al. 2005).

Bei der Erhebung der Normwerte für Abdomen und Rücken (n=19) zeigte sich, dass die Referenzwerte nur gering voneinander abweichen (siehe Abb. 3.1). Das Konfidenzintervall (KI) für die Testregion Abdomen ist, mit Ausnahme der Parameter WDT und MPS, immer geringer oder gleich groß wie für die Testregion Rücken. Damit ist die Testregion Abdomen für die Erfassung von Plus- und Minussymptomen bei QST, ausgenommen der Parameter WDT und MPS, sensitiver. Insgesamt sind beide Testareale jedoch vergleichbar.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Testregionen zeigten sich nur für die Parameter VDT und PPT (siehe Anhang 4). So war der Referenzwert für VDT Abdomen höher und der Referenzwert für PPT Abdomen geringer als jeweils für die Testregion Rücken. Das spricht dafür, dass besonders für diese beiden Parameter die spezifische Testregion eine höhere Relevanz hat.

4.1.2 Interpretation der Ergebnisse für die QST der Hand im Vgl. zu dem DFNS Normkollektiv

Die vom DFNS bisher erhobenen alters- und geschlechtsbezogenen QST Normdaten von 180 gesunden Probanden beziehen sich auf die Körperregionen

Gesicht, Hand und Fuß. Bei den Patienten und Probanden konnten nur die Parameter für die Testregion Hand mit den Normdaten des DFNS verglichen werden. Der entsprechende Vergleich im unverbundenen T-Test gegen Null zeigte signifikante Abweichungen der Schwellenwerte für die Parameter CDT, WDT, TSL, MDT, MPS, VDT bei Patienten (siehe Tab. 3.2). Durch die nachweisbaren Veränderungen dieser QST Parameter, die bis auf MPS überwiegend zur Bestimmung der Minussymptome gedacht sind, konnte eine Schädigung bzw. Funktionsminderung der A β -, A δ - und C-Fasern nachgewiesen werden (Fruhstorfer 1984; Yarnitsky and Ochoa 1991; Ziegler, Magerl et al. 1999; Rolke, Baron et al. 2006).

Die Ursache für die Funktionsbeeinträchtigung der Nervenfasern ergab sich aus der Anamnese bzw. der Vordiagnose der Patienten. Die Anamnese ergab bei insgesamt 22 von 37 Patienten mindestens eine relevante Nebendiagnose, welche in Zusammenhang mit der Entwicklung von Polyneuropathien gebracht werden kann. Dazu zählen chronischer Alkoholkonsum (Zambelis, Karandreas et al. 2005), Diabetes mellitus (Rage, Van Acker et al. 2011) oder Chemotherapie mit Gemcitabin (Dormann, Grunewald et al. 1998; Verstappen, Postma et al. 2003).

In einer kürzlichen Untersuchung konnte mittels QST der schädliche Einfluss von Alkohol auf das periphere Nervensystem objektiviert werden. Zambelis et al. konnten anhand von Nervenleitungsgeschwindigkeit und QST an 98 alkoholabhängigen Patienten zeigen, dass 58% der Patienten an einer Polyneuropathie litten (Zambelis, Karandreas et al. 2005).

In einer weiteren Studie wurde der schädigende Einfluss von Diabetes mellitus bereits vor der klinischen Manifestation einer diabetischen Polyneuropathie anhand von QST und einer Hautbiopsie eine PNP vor allem der distalen Beine nachgewiesen (Rage, Van Acker et al. 2011). Auch Chemotherapeutika wie Paclitaxel, Gemcitabin und Cisplatin können eine Polyneuropathie verursachen, wobei Gemcitabin im Rahmen der Pankreaskarzinomtherapie selten zu einer Polyneuropathie führt (Verstappen, Postma et al. 2003).

Damit müssen die Studienergebnisse der Patienten mit PCa und CP vor dem Hintergrund einer bestehenden Nervenfaserschädigung durch die entsprechenden

Nebendiagnosen betrachtet werden. Und die Ergebnisse zeigten eindeutig, dass die QST geeignet ist, bei Patienten die Vorgeschichte der Belastung des Nervensystems durch Toxine, sei es der prämorbidem Alkoholkonsum oder der durch Chemotherapeutika verursachte Nervenschäden, ebenso wie der metabolische Schaden des Nervensystems im Rahmen einer Diabetes Erkrankung, detailliert nachzuverfolgen. Dies sollte genutzt werden, um Patienten mit dieser Erkrankung z.B. vor Anwendung von Chemotherapie hinsichtlich ihres sensorischen Ausgangszustand zu dokumentieren, um so eventuelle Abbrüche oder Änderungen des Therapieregimes nicht leichtfertig bei Auftreten von Defiziten zu veranlassen.

4.1.3 Interpretation der Ergebnisse für die QST des Abdomens und des Rückens im Vgl. zu dem gesunden Kollektiv

Dadurch, dass sich bei den Patienten bereits am Handrücken das QST Profil signifikant unterschiedlich zu gesunden Probanden zeigte, waren auch Unterschiede beim direkten Vergleich der Testareale Abdomen (n=37) und Rücken (n=31) zu dem gesunden Vergleichskollektiv erwartbar.

Es zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede der thermischen Parameter CDT Abdomen, WDT Rücken und Abdomen, TSL Rücken und Abdomen, sowie Abweichungen des Berührungsempfindens MDT Rücken und Abdomen. Die verminderte Kälte- und Wärmewahrnehmung, sowie die verminderte Wahrnehmung der thermischen Unterschiedsschwelle und die Herabsetzung des Berührungsempfindens verdeutlichten eine Schädigung der A β -, A δ - und C-Fasern auch für die Testregionen Abdomen und Rücken (Fruhstorfer 1984; Yarnitsky and Ochoa 1991; Ziegler, Magerl et al. 1999; Rolke, Baron et al. 2006). Pfau et al. konnten zeigen, dass bei postherpetischer Neuralgie im sensorischen System ebenfalls thermische und taktile Defizite bestehen (Pfau, Krumova et al. 2014). Bei postherpetischer Neuralgie werden die Defizite in diesen Hautarealen allerdings eindeutig im Kontext der Läsion des peripheren Nervensystems interpretiert und damit dem neuropathischen Schmerz zugeordnet. In welchem Ausmaß sich die

Schädigungen, die bei den Patienten mit Pankreas-Pathologie und bei Betrachtung der Nebendiagnosen, auf den peripher-exogenen noxischen Prozess oder auf eine intra-extra pankreatisch getriebene Pathologie bezogen, muss letztlich offen bleiben. Es existieren schlichtweg keine Daten, die detailliert zeigen konnten, wie im Bauch- und Rückenbereich alkohol-toxische oder chemo-toxische Agentien sich auch auf die sensorische Funktion von dünnen- und dick-kalibrigen Fasern des somatischen Nervensystems auswirken. Es steht zu vermuten, dass dies unterstellt werden kann, dass nicht anders als in den proximalen und distalen Anteilen der Extremitäten analoge Funktionsänderungen auch am Stamm eintreten. Allerdings könnte hier zusätzlich ein Unterschied zwischen der kutanen Mechano- und Thermorezeption bestehen, da die afferenten Schenkel für beide Systeme in unterschiedlichem Maße durch zusätzliche zentrale Regulation moduliert werden können.

Im Vergleich des Patientenkollektives mit den gesunden Probanden zeigten sich zudem für beide Testregionen jeweils eine signifikante Abnahme der mechanischen Schmerzschwelle MPT, eine Zunahme der Wind-up Ratio WUR und eine Zunahme der Druckschmerzempfindung PPT (siehe Abb. 3.2).

Bovim et al. konnten im Gesicht eine Zunahme der Druckschmerzempfindung bei 32 Patienten mit zervikogenem Kopfschmerz zeigen, sowie Karst et al. ebenfalls bei 39 Patienten mit Spannungskopfschmerz (Bovim 1992; Karst, Rollnik et al. 2000). Die signifikante Zunahme der Druckempfindlichkeit (PPT erniedrigt) der Patienten mit PCa und CP könnte jedoch auch für einen regional stark ausgeprägten pathologischen Entzündungsprozess sprechen. Eine weitere Möglichkeit für die erniedrigte PPT wären jedoch auch eine von der Pathologie der Bauchspeicheldrüse getriebene Komponente, die durchaus im Zusammenhang mit den neuropathischen Veränderungen des Pankreas gesehen werden können. Dafür sprechen auch histologische Untersuchungen des Pankreas beim Vorliegen eines PCa. Die bekannte somato-viszerale Konvergenz auf Ebene der spinalen Hinterhornneurone könnte auf diesem Wege zu einer Erhöhung der Druckempfindlichkeit beitragen.

Ceyhan et al. zeigten, dass bei Patienten mit PCa eine perineurale Infiltration von Entzündungszellen durch Armin Expression hervorgerufen wird, welche eine neuropathische Schmerzkomponente bedingt (Ceyhan, Giese et al. 2006). Bei der CP korrelierte die Ausprägung der Armin Expression mit der Stärke der abdominalen Schmerzen (Ceyhan, Bergmann et al. 2007).

Trotz der Vorschädigung der Nervenfasern durch die bestehenden Nebendiagnosen, müssen vor allem die pathologischen QST Veränderungen im abdominalen und lumbalen Bereich vor dem Hintergrund der neuropathischen Veränderungen innerhalb des Pankreas gesehen werden. Gerade auch in Hinblick auf die klinisch stark ausgeprägte abdominale und lumbale Schmerzsymptomatik bei Patienten mit Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis erscheint diese Testregion entscheidend, um den Zusammenhang von pankreatischer Veränderung und abdominaler Schmerzsymptomatik klar darzustellen.

Durch Entzündung oder Verletzung eines peripheren Nervs, kann es zu einer Verschiebung von erregenden und hemmenden Einflüssen kommen (Wei, Dubner et al. 1999) und somit auch zu einer erhöhten Reaktion der spinalen Neurone auf afferente Signale, eine sogenannte zentrale Sensibilisierung (Urban and Gebhart 1999). Diese zeigt sich anhand einer gesteigerten Schmerzhaftigkeit bei Nadelstichreizen (Magerl W. 2011), wie sie im Falle einer Abnahme der MPT und einer Zunahme der WUR zutreffen (siehe Abb. 3.2). Somit sprechen die pathologischen Ergebnisse der Patienten für eine zentrale Sensibilisierung und damit für das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente.

Die zeitliche Summation von Nadelschmerzreizen wird als perzeptives Korrelat der Hinterhornneurone angesehen. Ein gesteigertes Wind-up Phänomen zeigte sich auch bei anderen Patientengruppen mit neuropathischem Schmerz, am häufigsten bei PHN und zentralem Schmerz (Maier, Baron et al. 2010). Die WUR und MPT sind somit wichtige Indikatoren für die Ausbildung neuropathischer Schmerzkomponenten.

4.1.4 Interpretation der Ergebnisse für die QST des Abdomens und des Rückens bei den Patienten aufgeteilt nach Erkrankung Pankreaskarzinom und chronische Pankreatitis

Im Vergleich der Patientengruppen aufgeteilt je nach Diagnose PCa Abdomen (n=23) und CP Abdomen (n=14), sowie PCa Rücken (n=21) und CP Rücken (n=10) ergaben sich in der quantitativ sensorischen Testung keine signifikanten Unterschiede (Abb. 3.3, Abb. 3.4). Es konnte gezeigt werden, dass die Diagnosen nur einen geringen Einfluss auf die jeweiligen sensorischen Profile hatten. Schon Ceyhan et al. konnten zeigen, dass sowohl PCa als CP „neurotrophe“ Attribute besitzen, die Veränderungen der Nervenmorphologie und Plastizität induzieren können und zu einer spezifischen Pankreasneuropathie führen können (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

4.1.5 Interpretation der Ergebnisse für die QST des Abdomens und des Rückens bei den Patienten aufgeteilt nach Vorliegen von Schmerzen

Eine der klinischen Hauptmanifestationen der CP und des PCa ist der besonders stark ausgeprägte epigastrische Schmerz, der häufig in den Rücken ausstrahlt. Dieser „spezielle viszerale Schmerz“ zeigte sich auch in der Schmerzgruppe des Patientenkollektives, dessen sensorischen Unterschiede bezüglich der QST zu Patienten ohne Schmerzen untersucht wurden.

Trotz des viszeralen Schmerzes, ausgehend von der Bauchspeicheldrüse, kann dieser, von dem Entstehungsort entfernt, am Rücken empfunden werden. Eine Erklärung dafür ist, dass viszeral afferente Nervenfasern nahe an Eingängen von somatischen Rezeptoren in das Rückenmark eintreten. Beide Eingänge aktivieren die gleichen spinothalamischen Wege (Selzer and Spencer 1969). Da die Dichte der somatischen Eingänge höher ist als die der viszeralen Eingänge und weil die somatischen Eingänge häufiger angeregt werden, neigt das Gehirn dazu, die Stimulation einer somatischen Quelle zuzuordnen (Fishman and Aronson 2011).

Bei der CP werden häufig zwei typische Schmerz-Muster beobachtet. Das erste ist gekennzeichnet von Schmerzepisoden mit schmerzfreen Intervallen, das zweite Muster wird nahezu von kontinuierlichen Schmerzen bestimmt (Ammann and Muellhaupt 1999).

Bei Patienten mit PCa zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Schmerzen und der Ausprägung der Tumorerkrankung (Ceyhan, Bergmann et al. 2009).

Der Vergleich der Patientengruppen für die Testregion Abdomen mit aktuell vorliegenden Schmerzen zum Zeitpunkt der QST Untersuchung (n=16) und ohne aktuelle Schmerzen (n=21), sowie für die Testregion Rücken mit aktuell vorliegenden Schmerzen (n=15) und ohne aktuell vorliegenden Schmerzen (n=16), war in der quantitativ sensorischen Testung signifikant unterschiedlich für die Parameter MPS Abdomen und VDT Abdomen und Rücken (siehe Tab 3.5). Die Patienten mit aktuellen Schmerzen zeigten also klinisch relevante sensorische Störungen.

Die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) im Sinne einer Nadelstichhyperalgesie für die Testregion Abdomen war in der Patientengruppe mit Schmerzen signifikant größer als in der Vergleichsgruppe ohne Schmerzen. In der Testregion Rücken, bestätigte sich dieser Trend, jedoch nicht signifikant.

Eine Nadelstichhyperalgesie wurde auch in vorherigen Studien im Zusammenhang mit ausgeprägten Sensibilitätsstörungen beobachtet. Maier et al. untersuchten 1236 Patienten mit unterschiedlichen neuropathischen Schmerzsyndromen und zeigten, dass mechanische Hyperalgesien am häufigsten bei Patienten mit komplexen regionalen Schmerzsyndrom und peripheren Nervenverletzungen vorkamen (Maier, Baron et al. 2010). Eine Nadelstichhyperalgesie trat häufig in Zusammenhang mit ausgeprägten Sensibilitätsstörungen auf, was auf eine verstärkte neuronale Reaktion nach Deafferenzierung hindeutete (Maier, Baron et al. 2010).

Möglicherweise ist die Linksverschiebung der Reiz-Antwort Funktion ein Grund für die Nadelstichhyperalgesie (Sandkuhler 2009). Entzündungen oder tumorbedingte

Läsionen eines peripheren Nervs, können zu einer Verschiebung von erregenden und hemmenden Einflüssen führen (Wei, Dubner et al. 1999). Die zentrale Sensibilisierung zeigte sich anhand einer erhöhten Reaktion der spinalen Neurone auf afferente Signale (Urban and Gebhart 1999). Diese wird deutlich anhand einer gesteigerten Schmerzhaftigkeit bei Nadelstichreizen (Magerl W. 2011), wie sie im Falle der signifikanten Zunahme der MPS auffällig geworden ist.

Die pathologisch erhöhte MPS in der Schmerzgruppe spricht demnach sowohl für eine zentrale Sensibilisierung als auch für das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente. In der Patientengruppe ohne Schmerz zeigte sich für beide Testregionen eine signifikante Minderung der Vibrationsempfindungsschwelle. Diese Schädigung der A β -Fasern ließ sich a.e. auf die Nebendiagnosen zurückführen, welche in dieser Gruppe gehäuft vertreten war.

Der Vergleich zwischen den Patientengruppen mit und ohne aktuell vorliegenden Schmerzen zum Zeitpunkt der QST Untersuchung ergab, wie erwartet, einen signifikanten Anstieg der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) im Kollektiv mit aktuell vorliegenden Schmerzen. Diese Akzentuierung der mechanischen Sensitivität unter der Bedingung vorliegender Schmerzen zeigte die dynamische Auslenkung des schmerzverarbeitenden Systems. Es kann als weiteres Kennzeichen der Partizipation neuropathischer Schmerzkomponenten gewertet werden, die neben der Läsion des Nervensystems in älteren Definitionen auch die Dysfunktion des peripheren und zentralen Nervensystems umfasste.

4.1 Diskussion zu Material, Methoden und Ergebnisse der QST

Die standardisierte QST dient der somatosensorischen Phänotypisierung der Schmerzen eines Patienten oder Probanden und stellt damit den Zusammenhang zwischen einem quantitativ messbaren Reiz und der entsprechenden subjektiven Empfindung her (Freeman, Chase et al. 2003). Durch die Vielzahl an thermischen und mechanischen Tests war eine Erfassung nahezu aller relevanten Submodalitäten des somatosensorischen Systems möglich (Rolke, Baron et al. 68

2006; Magerl, Krumova et al. 2010). Die Standardisierung des Untersuchungsprotokolls, sowie der Handlungsanweisungen dienen der Vergleichbarkeit der Ergebnisse (Rolke R, Andrews K et al. 2002; Rolke, Baron et al. 2006).

Bei Interpretation der QST-Daten müssen jedoch immer auch Begleitfaktoren wie der klinische Kontext, Patienten mit Sprachbarrieren und kognitiven Schwierigkeiten, Angstzustände oder Rechtsstreitigkeiten berücksichtigt werden (Backonja, Attal et al. 2013). Dies wurde in der vorliegenden Untersuchung so weit wie möglich berücksichtigt. Zudem wurde mittels gängiger Scores für Depressivität und Angststörungen gemessen, ob eine besondere Belastung für die Patienten vorlag. Mittels der Instrumente konnte dies ausgeschlossen werden. Es ist nicht sicher, ob andere intervenierende Variablen, die für Pankreas-Patienten typisch sein könnten, die Ergebnisse beeinflusst haben.

4.2 Diskussion zu Material, Methoden und Ergebnisse von painDETECT

Der painDETECT Fragebogen wird als Screening Tool mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Erfassung einer neuropathischen Schmerzkomponente, sowie begleitenden Komorbiditäten, eingesetzt (Freyenhagen, Baron et al. 2006; DFNS 2011, 20. Juli). Er diente in der vorliegenden Untersuchung als Instrument zur Untersuchung der Patienten mit CP und PCa auf neuropathische Schmerzen, was als ein breites Screening-Instrument neben der QST durchgeführt wurde. Weiterhin wurden die Sub-Tools des painDETECT für die Dokumentation der verschiedenen psychischen Komorbiditäten herangezogen.

Die Validierung ergab für den PDQ eine etwas höhere Spezifität und Sensitivität als für andere Screening Fragebögen zu neuropathischen Schmerzen (Galer and Jensen 1997; Bennett 2001; Krause and Backonja 2003; Bouhassira, Attal et al. 2005). Freyhagen et al. konnten zeigen, dass PD-Q ein zuverlässiges Screening-

Instrument für neuropathische Schmerzen ist. Die positiv prädiktive Genauigkeit betrug bei der Befragung mit Palmtop-Computern 84% (Freyenhagen, Baron et al. 2006).

Die Befragung der 99 Patienten, inklusive der 26 QST-Patienten, mit PCa und CP wurde mit Palmtop-Computern durchgeführt, welche sich organisatorisch unkompliziert gestaltete. Bei technischen und inhaltlichen Verständnisproblemen wurden die Patienten stets begleitet. In vorherigen Studien zu Rückenschmerz konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer neuropathischen Schmerzkomponente, länger und stärker leiden als Patienten mit überwiegend nozizeptiven Rückenschmerzen. Diese Patienten zeigten eine erhöhte Neigung zur stärkeren Expression von Komorbiditäten wie Angststörung, depressive Störung oder eine Panikstörung, sowie eine deutlich beeinträchtigte Lebensqualität (Freyenhagen, Baron et al. 2006). Daraus ergab sich auch für die vorliegende Arbeit die unbedingte Relevanz, die Patienten mit PCa und CP auf das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente und in diesem Zusammenhang aufgetretenen Komorbiditäten zu untersuchen.

Bei Betrachtung der QST-Gruppe mit vorherrschenden Bauch-/Rückenschmerzen (n=10) und ohne jegliche Schmerzen (n=16) zum Zeitpunkt der QST-Untersuchung, zeigten sich laut Fragebogen in beiden Gruppen geringe Beeinträchtigungen durch Schmerz, eine geringe Beeinträchtigung der Stimmung, sowie eine leichte depressive Störung (siehe Anhang 8).

Zwar wurden in der QST-Gruppe „mit Schmerzen“ signifikante Zunahmen für „VAS momentan“ (= zum Zeitpunkt der painDETECT Befragung) und PDQ festgestellt, eine neuropathische Schmerzkomponente konnte mittels der PDQ-spezifischen Cut-off Werte für das Vorliegen einer neuropathischen Komponente jedoch nicht festgestellt werden. Während die signifikante Zunahme der VAS momentan die Gruppeneinteilung widerspiegelte, verdeutlichte die PDQ Analyse lediglich einen Trend zur Dokumentation einer neuropathischen Schmerzkomponente (siehe Tab. 3.7). Dieser Trend, dass es sich bei den abdominalen Schmerzen um

überwiegend neuropathische Schmerzen handelt, zeigt sich insbesondere in der größeren Patientengruppe (n=99).

Warum der PDQ Score in dieser Studie insgesamt eher niedrig ausgefallen ist, könnte daran liegen, dass in der Validierungsstudie des painDETECT Fragebogen Patienten mit „klassischen“ neuropathischen Schmerzen, wie postherpetische Neuralgie und schmerzhaftes diabetische Polyneuropathie untersucht wurden. Patienten mit malignen Erkrankungen wurden in der ehemaligen Validierungsstudie ausdrücklich ausgeschlossen (Freynhagen, Baron et al. 2006). Studien die sich bei der Untersuchung klassischer neuropathischer Krankheitsbilder des PDQ bedienen, konnten die Validität des PDQ mehrfach bestätigen (Baron, Tolle et al. 2009). Damit lässt sich festhalten, dass sich die Anwendung des PDQ für klassisch neuropathische Krankheitsbilder etabliert hat. Es ist anzunehmen, dass die Items, die im PDQ eben im Hinblick auf die klassischen neuropathischen Schmerzbilder gewählt wurden, die Multidimensionalität der Empfindungen von Patienten mit viszero-abdominellen, pankreatischen Schmerzen nur zum Teil abbilden. Hierzu könnten insbesondere Schmerzen aus der Tiefe von Hohlorganen, Schmerzen verbunden mit der Propulsion des GI-Traktes, typischen Begleiterscheinungen abdomineller Beschwerden wie Völlegefühl oder spastische/wallende Schmerzzyklen, oder andere typischerweise mit abdominellen Schmerzerscheinungen auftretende Empfindungen gehören. Diese können offensichtlich nicht mit den Fragen des PDQ abbildet werden. Ein alternatives Fragebogeninventar, das derlei Beschwerden aufnehmen kann, qualitativ und quantitativ, ist nicht bekannt. In welchem Maße aus pathologischen Werten dann auf einen nozizeptiven versus neuropathischen Hintergrund der geklagten Beschwerden hätte geschlossen werden können, ist ebenso fraglich. Hierzu hätte vermutlich eine völlig neue Konzeption des Fragebogens erfolgen müssen. Fest steht, dass der PDQ nicht konstruiert wurde, um eine solche neuropathische Komponente bei viszero-abdominellen Beschwerden zu detektieren, und die empfundenen neuropathischen schmerzbezogenen Wahrnehmungen offensichtlich weder in der Vielgestaltigkeit noch im Ausmaß so dominierend sind, dass sie den PDQ positiv

scores lassen.

Mit deutlich größeren Fallzahlen wurden Patientengruppen gebildet, die ausschließlich den Fragebogen ausgefüllt haben und keine QST Untersuchung erhielten. Es wurde eine Einteilung der Gruppen nach chronischen Schmerzen in Bezug auf die Dauer der Schmerzen länger als 6 Monate (n=36) und ohne Schmerz kombiniert mit Schmerz kürzer als 6 Monate (n=63) vorgenommen (Tölle T.R. 2006). In beiden Gruppen zeigte sich ähnlich wie in der QST Gruppe eine nur geringe Beeinträchtigung durch Schmerzen in dem Fragebogen PDI, eine geringe Beeinträchtigung der Stimmung, sowie eine leichte Schlafstörung (siehe Anhang 9). Der SF-12 für psychische Komponenten war unauffällig. In dieser Gruppeneinteilung zeigten sich die Unterschiede bezüglich der Komorbiditäten eindrücklicher im Vergleich zur QST Gruppe.

Insgesamt lagen in beiden Gruppen geringe schmerzbedingte Beeinträchtigungen vor. Ein Trend zur Ausbildung von stärker ausgeprägten Komorbiditäten, sowie zur Ausbildung neuropathischer Schmerzen zeigten die signifikanten Abweichungen (siehe Tab. 3.8) in der Schmerzgruppe (≥ 6 Monate).

Nach den Ergebnissen kann insgesamt bei der Evaluation der Schmerzcharakteristik abdomineller Schmerzen, zumindest soweit diese pankreatischen Pathologien entsprechen, keine neuropathische Schmerzkomponente durch den Fragebogen painDETECT nahegelegt werden. Ein Screening anderer viszero-somatischer Erkrankungen mit starker Beteiligung von schmerzhaften Komponenten könnten hierzu weitere Erkenntnisse liefern.

5 Zusammenfassung

Die Entstehung von Schmerzen bei Erkrankungen des Pankreas werden allgemein als nozizeptiven Ursprungs betrachtet, obwohl weitreichende Veränderungen der neuronalen Binnenstruktur innerhalb des Pankreasgewebes nachgewiesen werden konnten. Per Definition werden Läsionen des somato-sensorischen Systems als neuropathische Schmerzen bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Frage nach dem Vorliegen neuropathischer Schmerzkomponenten an Patienten mit abdominellen Schmerzen bei Vorliegen pankreatischer Pathologien mittels einer detaillierten körperlichen Schmerzanalyse und eines Schmerzfragebogens zum Nachweis neuropathischer Schmerzkomponenten untersucht.

Ein erstes Ziel der Studie war die Darstellung der thermischen und mechanischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen von 37 Patienten mit den histologisch gesicherten Diagnosen Pankreaskarzinom (n=23) und chronische Pankreatitis (n=14), sowie der Nachweis einer neuropathischen Schmerzkomponente und einer möglichen zentralen Schmerzsensibilisierung. Ein Leitsymptom bei Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis ist der starke abdominale Schmerz. Bei den Patienten wurde eine Quantitativ Sensorische Testung, nach dem Untersuchungsprotokoll des Deutschen Forschungsvorbund für Neuropathischen Schmerz, in den Bereichen Handrücken, Abdomen und Rücken angewandt. Als Vergleichskollektiv (Alter: 53 ± 8 , n=12 männlich) wurden 25 gesunde Probanden in den Regionen Handrücken, sowie Abdomen und Rücken getestet.

Für die Testregionen Abdomen und Rücken zeigten sich bei den Patienten im Vergleich zu den Gesunden signifikante Abweichungen des sensorischen Profils für die Kälte- und Wärmewahrnehmung (CDT, WDT), die Wahrnehmung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) und des Berührungsempfindens (MDT), wie sie auch im Vergleich zu dem DFNS Kollektiv an dem Handrücken nachweisbar waren. Zudem zeigten sich für beide Testregionen jeweils eine

Abnahme der mechanischen Schmerzschwelle (MPT), was einer Zunahme der sensorischen Empfindlichkeit entspricht, eine Zunahme der Wind-up Ratio (WUR) und eine Zunahme der Druckschmerzempfindung (PPT). Alle Beobachtungen gemeinsam können als Hinweise auf Phänomene betrachtet werden, wie sie sonst bei der sekundären Hyperalgesie auftreten und als wichtiges Kennzeichen einer neuropathischen Schmerzkomponente, sowie einer zentralen Sensibilisierung gewertet werden. Demgegenüber könnte die pathologische PPT einen Hinweis für den lokal entzündlichen oder tumorbedingten Prozess gelten. Zwischen den Patienten mit Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis ergaben sich im quantitativ-sensorischen Profil keine signifikanten Abweichungen. Das sensorische Profil beider Erkrankungen zeigte sich vergleichbar ausgeprägt.

Der Vergleich zwischen den Patientengruppen mit und ohne aktuell vorliegenden Schmerzen zum Zeitpunkt der QST Untersuchung ergab einen signifikanten Anstieg der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) im Kollektiv mit aktuell vorliegenden Schmerzen. Diese Akzentuierung der mechanischen Sensitivität unter der Bedingung vorliegender Schmerzen zeigte die dynamische Auslenkung des schmerzverarbeitenden Systems. Es konnte als weiteres Kennzeichen der Partizipierung neuropathischer Schmerzkomponenten gewertet werden, die neben der Läsion des Nervensystems in älteren Definitionen auch die Dysfunktion des peripheren und zentralen Nervensystems umfasste.

Im zweiten Schritt der Studie wurde der Einsatz des Screening-Fragebogens painDETECT zur Aufdeckung neuropathischer Schmerzen von 99 Patienten mit Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis herangezogen. Nach den Ergebnissen kann bei der Evaluation der Schmerzcharakteristik abdomineller Schmerzen, zumindest soweit diese pankreatischen Pathologien entsprechen, keine neuropathische Schmerzkomponente durch den Fragebogen nahegelegt werden. Dieses Ergebnis ist vermutlich vor dem Hintergrund zu werten, dass sich der PDQ speziell für klassisch neuropathische, somatische Krankheitsbilder etabliert hat und die Sensitivität für die multi-dimensionale Charakteristik viszeral-somatischer Schmerzgeneration kein Ziel der Validierung des Fragebogens war. Es ergab sich jedoch eine signifikante Zunahme der neuropathischen Schmerzen

und der psychischen Begleitsymptome mit der Dauer der bestehenden Schmerzen.

Somit kann die Quantitative Sensorische Testung erste Hinweise auf das klinisch-neurologische Vorliegen von neuropathischen Schmerzkomponenten bei Patienten mit pankreasbedingten Schmerzen liefern. Diese können in einem Fragebogen-Tool allerdings nicht bestätigt werden, was die breite Anwendung zum Screening von Patienten in diesem Fachgebiet mit diesen Beschwerden zunächst nicht unterstützt. Ungeachtet dessen sollte bei klinischer Evidenz, dass Medikamente gegen neuropathische Schmerzen auch und speziell bei Schmerzen durch Pankreaskarzinom wirksam sind, mit Nachdruck an der Fragestellung weiter gearbeitet werden, um in dieser häufig für den Patienten ausweglosen Situation eine adäquate Schmerztherapie anbieten zu können.

6 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Thomas Tölle als meinem Doktorvater. Zu Beginn möchte ich mich für seine außerordentlich kompetente Unterstützung während der gesamten Erstellungsphase dieser Arbeit bedanken. Besonders schätzte ich die unkomplizierte Art mit der Herr Prof. Dr. Dr. Tölle meine Arbeit betreute. Beim Auftauchen von Problemen konnte ich mich stets auf seine kompetente und sehr entgegenkommende Hilfe verlassen. Für seine Unterstützung in medizinischen Sachfragen möchte ich mich herzlich bedanken. Sein großes Interesse und seine Begeisterung für die Thematik empfand ich als besonders motivierend.

Besonderer Dank gebührt ebenfalls Herrn PD Dr. Michael Valet für die kompetente Einführung in die Quantitativ-Sensorische Testung, sowie die damit zusammenhängende Handhabung der Untersuchungsdaten. Bei technischen und inhaltlichen Fragen konnte ich stets mit seiner freundlichen und schnellen Hilfe rechnen. Für seine fachlich kompetente Unterstützung, seine Anregungen und seine Korrektur meiner Dissertation möchte ich mich besonders herzlich bedanken.

Großer Dank geht an PD Dr. Güralp Ceyhan für die Initiative, Organisation und Planung der Studie. Er beteiligte mich stets an den Patientenuntersuchungen, sowie an der diesbezüglichen Datenerfassung.

Ein herzlicher Dank geht an Herrn Florian Liebl für die sehr gute Zusammenarbeit in Hinblick auf die Organisation und Durchführung der QST- und Kernspinuntersuchungen. Er nahm sich stets Zeit für Tipps und Hilfestellungen und sorgte für einen reibungslosen Ablauf aller Untersuchungen.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Bernhard Haller für die Unterstützung in

Hinblick auf die Datenanalyse und statistische Auswertung der Untersuchungsdaten. Er nahm sich stets Zeit für Tipps und Hilfestellungen in Bezug auf alle meine Fragen.

Ein herzlicher Dank geht an Frau Hannah Berger für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Untersuchung der gesunden Probanden. Sie war immer äußerst motiviert und so gut vorbereitet, dass sie immer für einen reibungslosen Ablauf aller Untersuchungen sorgte.

Ein großes Dankeschön geht an meine Frau Dr. Christina Zimmermann, auf deren Unterstützung ich mich immer verlassen konnte. Ihr Verständnis und Interesse für meine wissenschaftliche Arbeit schätzte ich sehr.

Besonders bedanke ich mich auch bei meinen Eltern, die mich während meiner beiden Studiengänge und meiner Doktorarbeit in jeglicher Hinsicht unterstützten.

7 Literaturverzeichnis

- Ammann, R. W. and B. Muellhaupt (1999). "The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis." Gastroenterology 116: 1132-1140.
- Bachmann, C. G., R. Rolke, U. Scheidt, C. Stadelmann, M. Sommer, G. Pavlakovic, S. Happe, R. D. Treede and W. Paulus (2010). "Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome." Brain 133: 762-770.
- Backonja, M. M., N. Attal, R. Baron, D. Bouhassira, M. Drangholt, P. J. Dyck, R. R. Edwards, R. Freeman, R. Gracely, M. H. Haanpaa, P. Hansson, S. M. Hatem, E. K. Krumova, T. S. Jensen, C. Maier, G. Mick, A. S. Rice, R. Rolke, R. D. Treede, J. Serra, T. Toelle, V. Tugnoli, D. Walk, M. S. Walalce, M. Ware, D. Yarnitsky and D. Ziegler (2013). "Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus." Pain 154: 1807-1819.
- Baron, R., T. R. Tolle, U. Gockel, M. Brosz and R. Freynhagen (2009). "A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms." Pain 146: 34-40.
- Baron, R. and G. Wasner (1998). "[Quantitative thermotest - investigations of thermal and nociceptive afferents in neuropathy. Is a multicentric approach useful to investigate rare painful neuropathies?]." Schmerz 12: 209-211.
- Baron R. and T. T.R. (2014). "Formen chronischer Schmerzen." Retrieved 06.12.2014, 2014, from http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/patienten/Def_chronSchmerz.html.
- Baumgartner, U., W. Magerl, T. Klein, H. C. Hopf and R. D. Treede (2002). "Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain." Pain 96: 141-151.
- Bennett, M. (2001). "The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs." Pain 92: 147-157.
- Bockman, D. E., M. Buchler and H. G. Beger (1994). "Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage." Gastroenterology 107: 219-230.
- Bockman, D. E., M. Buchler, P. Malfertheiner and H. G. Beger (1988). "Analysis of nerves in chronic pancreatitis." Gastroenterology 94: 1459-1469.

-
- Bouhassira, D., N. Attal, H. Alchaar, F. Boureau, B. Brochet, J. Bruxelle, G. Cunin, J. Fermanian, P. Ginies, A. Grun-Overdyking, H. Jafari-Schluiep, M. Lanteri-Minet, B. Laurent, G. Mick, A. Serrie, D. Valade and E. Vicaut (2005). "Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)." Pain 114: 29-36.
- Bovim, G. (1992). "Cervicogenic headache, migraine, and tension-type headache. Pressure-pain threshold measurements." Pain 51: 169-173.
- Ceyhan G.O., Tölle T.R. and Z. C. (2009). Antrag auf Genehmigung der Studie: Untersuchung der klinischen Phänomenologie des Schmerzes (...) bei Patienten mit Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis.
- Ceyhan, G. O., F. Bergmann, M. Kadihasanoglu, B. Altintas, I. E. Demir, U. Hinz, M. W. Muller, T. Giese, M. W. Buchler, N. A. Giese and H. Friess (2009). "Pancreatic neuropathy and neuropathic pain--a comprehensive pathomorphological study of 546 cases." Gastroenterology 136: 177-186 e171.
- Ceyhan, G. O., F. Bergmann, M. Kadihasanoglu, M. Erkan, W. Park, U. Hinz, T. Giese, M. W. Muller, M. W. Buchler, N. A. Giese and H. Friess (2007). "The neurotrophic factor artemin influences the extent of neural damage and growth in chronic pancreatitis." Gut 56: 534-544.
- Ceyhan, G. O., S. Deucker, I. E. Demir, M. Erkan, M. Schmelz, F. Bergmann, M. W. Muller, T. Giese, M. W. Buchler, N. A. Giese and H. Friess (2009). "Neural fractalkine expression is closely linked to pain and pancreatic neuritis in human chronic pancreatitis." Lab Invest 89: 347-361.
- Ceyhan, G. O., N. A. Giese, M. Erkan, A. G. Kersch, M. N. Wente, T. Giese, M. W. Buchler and H. Friess (2006). "The neurotrophic factor artemin promotes pancreatic cancer invasion." Ann Surg 244: 274-281.
- Chan, A. W., I. A. MacFarlane, D. Bowsher and J. A. Campbell (1992). "Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry 55: 56-59.
- Claus, D., M. J. Hilz and B. Neundorfer (1990). "Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods." Acta Neurol Scand 81: 533-540.
- DFNS, D. F. N. S. (2011, 20. Juli). "painDETECT - Fragebogen." from <http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/arzt/paindetect.html>.
- Di Sebastiano, P., T. Fink, E. Weihe, H. Friess, P. Innocenti, H. G. Beger and M. W. Buchler (1997). "Immune cell infiltration and growth-associated

- protein 43 expression correlate with pain in chronic pancreatitis." Gastroenterology 112: 1648-1655.
- Dormann, A. J., T. Grunewald, B. Wigglinghaus and H. Huchzermeyer (1998). "Gemcitabine-associated autonomic neuropathy." Lancet 351: 644.
- Fagius, J. and L. K. Wahren (1981). "Variability of sensory threshold determination in clinical use." J Neurol Sci 51: 11-27.
- Fishman, M. B. and M. D. Aronson. (2011). "Differential diagnosis of abdominal pain in adults." Retrieved 06.07.2012, 2012, from http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/differential-diagnosis-of-abdominal-pain-in-adults?source=search_result&search=visceral+pain&selectedTitle=1~42.
- Freeman, R., K. P. Chase and M. R. Risk (2003). "Quantitative sensory testing cannot differentiate simulated sensory loss from sensory neuropathy." Neurology 60: 465-470.
- Freyenhagen, R., R. Baron, U. Gockel and T. R. Tolle (2006). "painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain." Curr Med Res Opin 22: 1911-1920.
- Friess, H., S. Shrikhande, M. Shrikhande, M. Martignoni, C. Kulli, A. Zimmermann, A. Kappeler, H. Ramesh and M. Buchler (2002). "Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the underlying aetiology." Gut 50: 682-686.
- Fruhstorfer, H. (1984). "Thermal sensibility changes during ischemic nerve block." Pain 20: 355-361.
- Fruhstorfer, H., W. Gross and O. Selbmann (2001). "von Frey hairs: new materials for a new design." Eur J Pain 5: 341-342.
- Fruhstorfer, H., U. Lindblom and W. C. Schmidt (1976). "Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients." J Neurol Neurosurg Psychiatry 39: 1071-1075.
- Galer, B. S. and M. P. Jensen (1997). "Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale." Neurology 48: 332-338.
- Geber, C., A. Scherens, D. Pfau, N. Nestler, M. Zenz, T. Tolle, R. Baron, R. D. Treede and C. Maier (2009). "[Procedure for certification of QST laboratories]." Schmerz 23: 65-69.
- Goldberg, J. M. and U. Lindblom (1979). "Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and

- screening in neurological investigation." J Neurol Neurosurg Psychiatry 42: 793-803.
- GraphPad. (2011). "t test calculator." Retrieved 26.10.2011, 2011, from <http://www.graphpad.com/quickcalcs/ttest1.cfm>.
- Greenspan, J. D. and S. L. McGillis (1994). "Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing." Somatosens Mot Res 11: 311-317.
- Haanpaa, M. L., P. A. Laippala and T. J. Nurmikko (1999). "Thermal and tactile perception thresholds in acute herpes zoster." Eur J Pain 3: 375-386.
- Hilz, M. J., F. B. Axelrod, K. Hermann, U. Haertl, M. Duetsch and B. Neundorfer (1998). "Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years." J Neurol Sci 159: 219-225.
- Jemal, A., R. Siegel, J. Xu and E. Ward (2010). "Cancer statistics, 2010." CA Cancer J Clin 60: 277-300.
- Karst, M., J. D. Rollnik, M. Fink, M. Reinhard and S. Piepenbrock (2000). "Pressure pain threshold and needle acupuncture in chronic tension-type headache--a double-blind placebo-controlled study." Pain 88: 199-203.
- Klinke, R. (1996). Bauelemente des Nervensystems. Lehrbuch der Physiologie. Klinke R and S. S. New York, Georg Thieme Verlag: 531-544.
- Krause, S. J. and M. M. Backonja (2003). "Development of a neuropathic pain questionnaire." Clin J Pain 19: 306-314.
- Lautenbacher, S., M. Kunz, P. Strate, J. Nielsen and L. Arendt-Nielsen (2005). "Age effects on pain thresholds, temporal summation and spatial summation of heat and pressure pain." Pain 115: 410-418.
- Magerl, W., E. K. Krumova, R. Baron, T. Tolle, R. D. Treede and C. Maier (2010). "Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data." Pain 151: 598-605.
- Magerl, W., S. H. Wilk and R. D. Treede (1998). "Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans." Pain 74: 257-268.
- Magerl W., T. R.-D. (2011). Physiologie von Nozizeption und Schmerz. Schmerzpsychotherapie: Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder -

- Behandlung** B. Kröner-Herwig, Frettlöh J., Klinger R., Nilges P. Berlin Heidelberg, Springer: 29-75.
- Maier, C., R. Baron, T. R. Tolle, A. Binder, N. Birbaumer, F. Birklein, J. Gierthmühlen, H. Flor, C. Geber, V. Hüge, E. K. Krumova, G. B. Landwehrmeyer, W. Magerl, C. Maihofner, H. Richter, R. Rolke, A. Scherens, A. Schwarz, C. Sommer, V. Tronnier, N. Uceyler, M. Valet, G. Wasner and R. D. Treede (2010). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes." Pain 150: 439-450.
- Moore, R. A., P. J. Wiffen, S. Derry, T. Toelle and A. S. Rice (2014). "Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults." Cochrane Database Syst Rev 4: CD007938.
- Muller, M. W., N. A. Giese, J. M. Swiercz, G. O. Ceyhan, I. Esposito, U. Hinz, P. Buchler, T. Giese, M. W. Buchler, S. Offermanns and H. Friess (2007). "Association of axon guidance factor semaphorin 3A with poor outcome in pancreatic cancer." Int J Cancer 121: 2421-2433.
- Nagakawa, Y., T. Aoki, K. Kasuya, A. Tsuchida and Y. Koyanagi (2002). "Histologic features of venous invasion, expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9, and the relation with liver metastasis in pancreatic cancer." Pancreas 24: 169-178.
- Pfau, D. B., E. K. Krumova, R. D. Treede, R. Baron, T. Toelle, F. Birklein, W. Eich, C. Geber, A. Gerhardt, T. Weiss, W. Magerl and C. Maier (2014). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia." Pain 155: 1002-1015.
- Pfizer, G. D. (2014). "painDETECT." Retrieved 06.12.2014, from <http://www.pain-detect.de>.
- Piano, V., S. Verhagen, A. Schalkwijk, Y. Hekster, H. Kress, M. Lanteri-Minet, J. Burgers, R. D. Treede, Y. Engels and K. Vissers (2014). "Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries." Pain Pract 14: 1-7.
- Pour, P. M., H. Egami and Y. Takiyama (1991). "Patterns of growth and metastases of induced pancreatic cancer in relation to the prognosis and its clinical implications." Gastroenterology 100: 529-536.
- Rage, M., N. Van Acker, M. W. Knaapen, M. Timmers, J. Streffer, M. P. Hermans, C. Sindic, T. Meert and L. Plaghki (2011). "Asymptomatic

small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials." J Neurol 258: 1852-1864.

Rolke R, Andrews K, Magerl W, T. R and U. M. Institut für Physiologie und Pathophysiologie (2002). Handlungsanweisungen für den Untersucher.

Eine standardisierte Testbatterie für die sensorische Testung.

Rolke, R., R. Baron, C. Maier, T. R. Tolle, R. D. Treede, A. Beyer, A. Binder, N. Birbaumer, F. Birklein, I. C. Botefur, S. Braune, H. Flor, V. Hüge, R. Klug, G. B. Landwehrmeyer, W. Magerl, C. Maihofner, C. Rolko, C. Schaub, A. Scherens, T. Sprenger, M. Valet and B. Wasserka (2006). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values." Pain 123: 231-243.

Rolke, R., W. Magerl, K. A. Campbell, C. Schalber, S. Caspari, F. Birklein and R. D. Treede (2006). "Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials." Eur J Pain 10: 77-88.

Sandkuhler, J. (2009). "Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia." Physiol Rev 89: 707-758.

Scherens A., Geber C., Pfau D., Treede R.D., Maier C., Nestler N. and G. f. Q. S. C. e.V. Zertifizierungskriterien "Quantitative sensorische Testung nach Profilen des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz": 1-30.

Selzer, M. and W. A. Spencer (1969). "Convergence of visceral and cutaneous afferent pathways in the lumbar spinal cord." Brain Res 14: 331-348.

Shukla, G., V. Goyal, A. Srivastava and M. Behari (2012). "Quantitative thermal sensory testing and sympathetic skin response in primary Restless legs syndrome - A prospective study on 57 Indian patients." Ann Indian Acad Neurol 15: 260-262.

Steer, M. L., I. Waxman and S. Freedman (1995). "Chronic pancreatitis." N Engl J Med 332: 1482-1490.

Tölle T.R., F. H. (2006). Schmerz. Neurobiologie psychischer Störungen. H. M. Förstl H., Roth G. Heidelberg, Springer Verlag: 577-618.

Urban, M. O. and G. F. Gebhart (1999). "Central mechanisms in pain." Med Clin North Am 83: 585-596.

Verstappen, C. C., T. J. Postma, K. Hoekman and J. J. Heimans (2003).

- "Peripheral neuropathy due to therapy with paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin in patients with advanced ovarian cancer." J Neurooncol 63: 201-205.
- Wei, F., R. Dubner and K. Ren (1999). "Dorsolateral funiculus-lesions unmask inhibitory or disfacilitatory mechanisms which modulate the effects of innocuous mechanical stimulation on spinal Fos expression after inflammation." Brain Res 820: 112-116.
- Yarnitsky, D. and J. L. Ochoa (1991). "Differential effect of compression-ischaemia block on warm sensation and heat-induced pain." Brain 114 (Pt 2): 907-913.
- Yarnitsky, D. and E. Sprecher (1994). "Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms." J Neurol Sci 125: 39-45.
- Yarnitsky, D., E. Sprecher, R. Zaslansky and J. A. Hemli (1995). "Heat pain thresholds: normative data and repeatability." Pain 60: 329-332.
- Zambelis, T., N. Karandreas, E. Tzavellas, P. Kokotis and J. Liappas (2005). "Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects." J Peripher Nerv Syst 10: 375-381.
- Ziegler, E. A., W. Magerl, R. A. Meyer and R. D. Treede (1999). "Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input." Brain 122 (Pt 12): 2245-2257.

8 Anhang

Anhang 1: Beispiel QST Befund



Quantitativ Sensorische Testung (QST)

Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)

Version 12/2008

Frau Test Testfrau geb. am: 09.10.1942

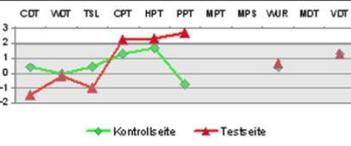
Diagnose: V.a. Neuralgie V2

Testareal: Wange V2 (Links) gemessen am: 11.04.2008

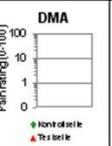
Kontrollareal: Kontralateral (Rechts)

Hauttemperatur: im Testareal: 32,5°C im Kontrollareal: 33,3°C

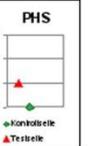
	Testareal	Kontrollareal	Befund
CDT	-2,33	-0,83	path. Seitendifferenz
Kälte wahrnehmungsschwelle (32° bis 0° C)			
WDT	1,67	1,60	Normalwert, bds.
Wärmewahrnehmungsschwelle (0° bis 18° C)			
TSL	4,33	1,77	path. Seitendifferenz
Thermotaxonythie (0° bis 50° C)			
PHS	1,00	0,00	pathologischer Wert, Testseite
paradoxe Hitzeempfindung (DE 3)			
CPT	24,77	17,17	pathologischer Wert, Testseite
Kälteschmerzschwelle (0° bis 32° C)			
HPT	36,67	38,83	pathologischer Wert, Testseite
Hitzeschmerzschwelle (0° bis 50° C)			
MDT			nicht erhoben
aktive Wahrnehmung 0,18 mN bis 724,08 mN			
MPT			nicht erhoben
mech. Schmerzschwelle 0,26 mN bis 124,08 mN			
MPS			nicht erhoben
mechanische Schmerzempfindung (0 bis 100)			
DMA			nicht erhoben
Akolyt (0 bis 100)			
VUR	3,18	2,64	Normalwert, bds.
wind-up test (0 bis 100)			
VDT	8,00	8,00	Normalwert, bds.
Vibrationswahrnehmungsschwelle (0 bis 8 Hz)			
PPT	127,53	298,33	pathologischer Wert, Testseite
Druckschmerzschwelle (0 bis 1962,17 Pa)			



—●— Kontrolle
—▲— Testseite



▲ Kontrolle
▲ Testseite



▲ Kontrolle
▲ Testseite

Temperaturdifferenz: -0,8°C (Testseite kälter als Kontrolle)

Beurteilung:
99999999

Insgesamt Hinweise auf
Hinweise auf: xxxxxxxx

Datum: _____ Unterschrift _____

Anhang 2: Beispiel QST Modul

QST Datenauswertung

Dialog mitBeispiel

LISTE

Messungen

DETAILS

Personendaten

Thermotestung

MDT, MPT

SR-Funktion, Allodynie

WUR, VDT, PPT

Befundung

QST-Endergebnisse

Zurück Weiter

Thermotestung

Kontrollareal

CDT [°C]	WDT [°C]	TSL [°C]	CPT [°C]	HPT [°C]
31	34	warm 33	18	38
31	33	kalt 31	17	39
31,5	33,5	warm 33	16,5	39,5
-0,83	1,50	kalt 31	17,17	38,83
		warm 32,5		
		kalt 31,2		

Unterschiedsschwelle 1,77

Hitzeempfindungen / Kältereize (PHS) 0,00

Testareal

CDT [°C]	WDT [°C]	TSL [°C]	CPT [°C]	HPT [°C]
30	34	warm 34	26	36
30	34	kalt 30	26,3	37
29	33	warm 34	22	37
-2,33	1,67	kalt 29	24,77	36,67
		warm 33		
		kalt 29		

Unterschiedsschwelle 4,33

Hitzeempfindungen / Kältereize (PHS) 1,00

Bitte F12/KommandoM zwischen 0 und 32 eingeben.

OK & Speichern Abbrechen Drucken

Anhang 3: Geräteliste

Thermische Testung:

TSA 2001-II von Medoc (Israel)
Deutsche Generalvertretung:
H.-J. von Petersdorff Medizinelektronik von Petersdorff Vertriebs GmbH
Kirchbachweg 2, 81479 München
eMail: Hajuevp@aol.com
Tel.: 089/74995077

Mechanische Testung:

Taktile Detektion

Von Frey-Filamente Opihair2 Set
MARSTOCKnervtest
Dr. H. Fruhstorfer
Ketzerbach 47,
D-35037 Marburg, Deutschland
eMail: info@marstock.de

Schmerzschwelle Nadelstiche

The PinPrick und Ausstattung für Allodynie-Testung
Johannes Guttenberg Universität Mainz
Prof. Dr. Rolf Treede
Dr. Walter Magerl
Lehrstuhl für Neurophysiologie
Zentrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim (CBTM)
Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Ludolf-Krehl Str. 13-17
68167 Mannheim
Tel: 0621-3839926
eMail: walter.magerl@medma.uni-heidelberg.de

Vibration:

Konventionelle Rydel-Seiffert 64Hz-Vibrationsgabel mit 8/8 Skala

Druckschmerzschwelle:

Druckalgotometer FDN200+ Rubber tip (1cm²)

(für den Testort Gesicht wird ein feiner graduiertes Druckalgotometer benötigt: FDN 100 für Druckalgotometrie von 2 bis 20kg)

PO Box 1217

Greenwich, CT (USA) 06836-1217

Tel.: 001 203 698 9681

www.wagnerforce.com

Die Allodynietestung erfolgt mit: Q-Tip (100mNNM), Wattebausch (3mNNM) und Somicbrush (200-400mN)

Anhang 4: MWU Signifikanzanalyse der Mittelwerte der Normdaten in Bezug auf Testregionen Rücken und Abdomen

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz
CDT	178,000	368,000	-,073	,942
WDT	156,000	346,000	-,715	,474
TSL	173,000	363,000	-,219	,827
PHS	180,500	370,500	,000	1,000
CPT	144,500	334,500	-1,068	,286
HPT	144,000	334,000	-1,066	,286
MDT	156,000	346,000	-,716	,474
MPT	155,000	345,000	-,746	,456
MPS	136,000	326,000	-1,299	,194
DMA	171,000	361,000	-1,000	,317
WUR	168,000	358,000	-,373	,709
VDT	95,500	285,500	-2,509	,012*
PPT	70,000	260,000	-3,226	,001*

Anhang 5: QST - Mittelwerte, SD und Anzahl – gesunde Probanden vs. Patienten

	Kollektiv gesamt					
	Gesunde Probanden			Patienten		
	Mittelwert	N	SD	Mittelwert	N	SD
CDT_Rücken	-3,44533	25	3,738041	-4,40860	31	2,886045
CDT_Abdomen	-3,04400*	25	1,987338	-7,00270*	37	6,709098
WDT_Rücken	3,73200*	25	1,389760	4,96237*	31	2,120041
WDT_Abdomen	3,96800*	25	2,158606	7,44955*	37	4,529005
TSL_Rücken	8,01067*	25	4,361646	11,25269*	31	7,681926
TSL_Abdomen	7,44667*	25	3,720638	17,08559*	37	13,276937
PHS_Rücken	,16000	25	,472582	,25806	31	,681554
PHS_Abdomen	,08000	25	,400000	,45946	37	1,016382
CPT_Rücken	12,15867	25	11,037278	14,25376	31	9,973761
CPT_Abdomen	8,65733	25	10,785740	7,75225	37	10,154348
HPT_Rücken	44,80400	25	3,421965	44,60215	31	3,494884
HPT_Abdomen	45,61600	25	3,079714	46,31261	37	2,494554
MDT_Rücken	5,75010*	25	7,357082	10,84035*	31	11,362442
MDT_Abdomen	2,34270*	25	2,324673	7,56584*	37	8,193516
MPT_Rücken	85,74455*	25	128,153056	167,18911*	31	159,031194
MPT_Abdomen	68,65327*	25	76,211948	153,49080*	37	144,156530
MPS_Rücken	,30803	25	,235805	,43428	31	,804452
MPS_Abdomen	,44002	25	,368973	,41369	37	,842773
DMA_Rücken	,00000*	25	,000000	,00000*	31	,000000
DMA_Abdomen	,00120*	25	,005994	,00000*	37	,000000
WUR_Rücken	1,00000*	9	,000000	2,00000*	6	2,000000
WUR_Abdomen	1,50000*	14	,650444	2,11111*	9	1,763834
VDT_Rücken	6,16000	25	,995918	5,50538	31	1,582008
VDT_Abdomen	7,01333	25	,796288	6,54054	37	1,195029
PPT_Rücken	645,23640*	25	276,464464	438,81290*	31	236,366824
PPT_Abdomen	406,78800*	25	194,294602	219,85941*	34	131,806997

Anhang 6: QST - Mittelwerte, SD und Anzahl – Pat. mit CP vs. Pat. mit PCa

	Patientenkollektiv					
	CP			PCa		
	Mittelwert	N	SD	Mittelwert	N	SD
CDT_Rücken	-3,51667	10	2,841633	-4,83333	21	2,876282
CDT_Abdomen	-7,09286	14	6,597775	-6,94783	23	6,922791
WDT_Rücken	4,39333	10	1,529690	5,23333	21	2,334500
WDT_Abdomen	7,16429	14	5,172668	7,62319	23	4,203683
TSL_Rücken	8,23000	10	3,882835	12,69206	21	8,659669
TSL_Abdomen	15,35952	14	13,951498	18,13623	23	13,053212
PHS_Rücken	,10000	10	,316228	,33333	21	,795822
PHS_Abdomen	,28571	14	,825420	,56522	23	1,121123
CPT_Rücken	13,70333	10	11,632282	14,51587	21	9,386199
CPT_Abdomen	9,63095	14	11,179610	6,60870	23	9,552985
HPT_Rücken	44,25000	10	3,369150	44,76984	21	3,622398
HPT_Abdomen	45,53810	14	2,689576	46,78406	23	2,300897
MDT_Rücken	12,56752	10	14,239249	10,01788	21	10,010769
MDT_Abdomen	7,37507	14	9,836097	7,68196	23	7,255905
MPT_Rücken	268,54131	10	221,725041	118,92616	21	90,728011
MPT_Abdomen	202,16372	14	185,437564	123,86380	23	106,115805
MPS_Rücken	,63763	10	1,231843	,33745	21	,507293
MPS_Abdomen	,26058	14	,419906	,50689	23	1,016891
DMA_Rücken	,00000	10	,000000	,00000	21	,000000
DMA_Abdomen	,00000	14	,000000	,00000	23	,000000
WUR_Rücken	1,00000	1		2,20000	5	2,167948
WUR_Abdomen	1,00000	2	,000000	2,42857	7	1,902379
VDT_Rücken	5,00000	10	2,125681	5,74603	21	1,237851
VDT_Abdomen	6,61905	14	1,299948	6,49275	23	1,154130
PPT_Rücken	421,17600	10	274,020884	447,21143	21	223,125461
PPT_Abdomen	229,17250	12	140,422928	214,77955	22	129,981443

Anhang 7: QST - Mittelwerte, SD und Anzahl – Pat. mit Schmerz vs. Pat. ohne Schmerz

	Patientenkollektiv					
	Pat. ohne Schmerz			Pat. mit Schmerz		
	Mittelwert	N	SD	Mittelwert	N	SD
CDT_Rücken	-4,63125	16	2,765568	-4,17111	15	3,088146
CDT_Abdomen	-6,97937	21	5,780172	-7,03333	16	7,967424
WDT_Rücken	4,92292	16	2,055732	5,00444	15	2,258243
WDT_Abdomen	8,42698	21	4,981796	6,16667	16	3,611709
TSL_Rücken	10,77083	16	3,123765	11,76667	15	10,744810
TSL_Abdomen	18,50317	21	13,099151	15,22500	16	13,703114
PHS_Rücken	,25000	16	,774597	,26667	15	,593617
PHS_Abdomen	,52381	21	1,030488	,37500	16	1,024695
CPT_Rücken	13,77500	16	11,278544	14,76444	15	8,736681
CPT_Abdomen	7,22222	21	10,518504	8,44792	16	9,951773
HPT_Rücken	44,29792	16	4,042102	44,92667	15	2,906730
HPT_Abdomen	46,37619	21	2,726844	46,22917	16	2,237720
MDT_Rücken	11,93129	16	11,610013	9,67667	15	11,376392
MDT_Abdomen	7,84706	21	8,001598	7,19673	16	8,688926
MPT_Rücken	174,57280	16	180,752304	159,31319	15	138,061562
MPT_Abdomen	166,93219	21	162,427347	135,84897	16	118,797612
MPS_Rücken	,18351	16	,252866	,70177	15	1,081526
MPS_Abdomen	,14038	21	,189637	,77241*	16	1,189478
DMA_Rücken	,00000	16	,000000	,00000	15	,000000
DMA_Abdomen	,00000	21	,000000	,00000	16	,000000
WUR_Rücken	2,50000	4	2,380476	1,00000	2	,000000
WUR_Abdomen	2,50000	6	2,073644	1,33333	3	,577350
VDT_Rücken	4,83333*	16	1,861899	6,22222*	15	,762896
VDT_Abdomen	6,12698*	21	1,339470	7,08333*	16	,693889
PPT_Rücken	503,58000	16	229,968819	369,72800	15	230,540687
PPT_Abdomen	252,13421	19	152,673537	178,97800	15	88,190171

Anhang 8: painDETECT - Mittelwerte, SD und Anzahl – QST Kollektiv Pat. mit Schmerz und Pat. ohne Schmerz

	Patientenkollektiv					
	Pat. ohne Schmerz			Pat. mit Schmerz		
	mean	N	SD	mean	N	SD
PD Q , neuropathischer Schmerz (0-13=nSz unwahrscheinlich <15%, 19-38=nSz sehr wahrscheinlich >90%)	2,19	16	4,230	7,30	10	7,439
Schlafstörung: MOS SleepScale Score (0=norm, 30%=leichte Störung bis 100%=schwere Störung)	27,88	16	32,127	25,90	10	29,467
Schläfrigkeit: MOS SleepScale Score (0=norm, 25%=leichte Schläfrigkeit bis 100%=starke Schläfrigkeit)	34,75	16	30,875	36,90	10	19,525
ausreichender Schlaf: MOS SleepScale Score (100=norm, 0%=kein ausreichender Schlaf bis 60%=fast ausreichender Schlaf)	61,25	16	41,292	70,00	10	32,998
Schlafdauer in Stunden (0=kein Schlaf, 24=maximaler Schlaf)	6,25	16	1,807	6,00	10	1,563
PHQ-D Score, Angst-, Depressives-, Paniksyndrom (0-4=keine depr. St., 5-9=leichte depr.St.,10-14=mittlere depr.St., 15-19=ausgeprägte depr.St., 20-27=schwerste depr.St.)	8,31	16	6,183	8,50	10	4,994
FFbH Funktionsfragebogen (0-70=relevant eingeschränkt, 70-80=mäßig eingeschränkt, 80-100=normal)	93,69	16	14,916	95,80	10	3,521
VAS momentan	1,120	10	2,6402	2,080	10	1,6639
VAS maximal	6,180	10	2,7579	6,880	10	2,4706
VAS durchschnittlich	3,200	10	2,0461	3,810	10	1,9576
VAS erträglich (0=keine Schmerzen bis 10=maximale Schmerzen)	2,690	10	,5446	3,320	10	2,3404
VAS Stimmung	5,970	10	3,3106	4,470	10	2,4125
VAS Schlaf (0=keine Beeinträchtigung bis 10=maximale Beeinträchtigung)	3,490	10	3,4478	3,950	10	2,4332
PDI (45,5=durchschnittl. Wert bei Sz Pat., 32,2 & 58,8=SD)	15,663	16	17,3318	21,260	10	14,878 2
SF-12 körperlich	46,850	16	10,2775	41,820	10	8,7235
SF-12 psychisch	41,444	16	13,4306	48,790	10	9,7776

Anhang 9: painDETECT - Mittelwerte, SD und Anzahl – painDETECT Kollektiv Pat. mit Schmerz kürzer als 6 Monate und Pat. mit Schmerz länger als 6 Monate

	Patientenkollektiv					
	Pat mit Sz<6Monate			Pat mit Sz>6Monate		
	mean	N	SD	mean	N	SD
PD Q , neuropathischer Schmerz (0-13=nSz unwahrscheinlich <15%, 19-38=nSz sehr wahrscheinlich >90%)	3,02	63	3,912	6,39	36	7,125
Schlafstörung: MOS SleepScale Score (0=norm, 30%=leichte St. bis 100%=schwere St.)	31,51	61	29,492	30,90	29	23,733
Schläfrigkeit: MOS SleepScale Score (0=norm, 25%=leichte Schläfrigkeit bis 100%=starke Schläfrigkeit)	38,00	61	26,242	37,66	29	24,890
ausreichender Schlaf: MOS SleepScale Score (100=norm, 0%=kein ausreichender Schlaf bis 60%=fast ausreichender Schlaf)	68,00	61	29,899	62,82	28	35,012
Schlafdauer in Stunden (0=kein Schlaf, 24=maximaler Schlaf)	6,30	61	1,745	6,69	29	2,140
PHQ-D Score, Angst-, Depressives-, Paniksyndrom (0-4=keine depr. St., 5-9=V.a.leichte depr.St., 10-14=V.a.mittlere depr.St., 15-19=V.a.ausgeprägted depr.St., 20-27=V.a.schwerstedepr.St.)	6,69	61	5,246	9,14	28	5,338
MPSS (min=0, max=12)	5,91	11	1,446	5,86	7	1,215
FFbH Funktionsfragebogen (0-70=relevant eingeschränkt, 70-80=mäßig eingeschränkt, 80-100=normal)	91,12	50	16,559	88,75	20	14,553
VAS momentan	1,862	39	2,2152	3,041	27	2,5935
VAS maximal	6,010	39	2,4584	6,441	27	2,3986
VAS durchschnittlich	3,864	39	2,1953	4,252	27	2,1876
VAS erträglich (0=keine Schmerzen bis 10=maximale Schmerzen)	2,831	39	1,7682	2,889	27	1,1725
VAS Stimmung	4,515	39	2,8539	5,252	27	2,3748
VAS Schlaf (0=keine Beeinträchtigung bis 10=max. Beeinträchtigung)	3,885	39	3,0043	4,389	27	2,9590
PDI (45,5=durchschnittl. Wert bei Sz Pat., 32,2 & 58,8=SD)	14,540	60	15,6200	22,047	30	16,2483
SF-12 körperlich	44,786	51	10,4027	40,586	21	10,1323
SF-12 psychisch	48,041	51	10,5921	39,914	21	13,3745